

Totalsynthese und Derivatisierung von Mycoplanecin A sowie der Streptocinnamide A–C

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

**vorgelegt von
Emanuel Papadopoulos**

Saarbrücken

2025

Die vorliegende Arbeit wurde von März 2022 bis Januar 2026 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier am Institut für Organische Chemie der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums: 19.06.2026

Dekan/in: Prof. Dr.-Ing. Dirk Bähre

Berichterstatter/innen: Prof. Dr. Uli Kazmaier
Prof. Dr. Andreas Speicher

Vorsitz: Prof. Dr. Gregor Jung

Akad. Mitarbeiter/in: Dr. Josef Zapp

„Ich gehöre zu denen, die die besondere Schönheit des wissenschaftlichen Forschens erfasst haben. Ein Gelehrter in einem Laboratorium ist nicht nur ein Techniker, er steht auch vor den Naturvorgängen wie ein Kind vor einer Märchenwelt.“

Marie Curie

Abstract

This dissertation describes the total synthesis and derivatisation of the antitubercular macrocyclic peptide mycoplanecin A (MyA)^[1,2] and streptocinnamides A–C^[3–5], as well as their biological evaluation. For the convergent synthesis of MyA, two 4-substituted alkyl prolines were prepared via Matteson homologation, whereby further proline derivatives were synthesized to expand the substrate scope of this method.

Based on this, 26 MyA-derivatives were synthesized. One derivative inspired by cyclohexylgriselimycin^[6] showed increased activity with reduced inhibition of the “off target” BSEP (bile salt export pump) after replacing an unsubstituted proline with a 4-cyclohexyl proline. Late-stage modifications enabled the generation of further derivatives, with one analogue exhibiting negligible BSEP inhibition while maintaining antitubercular activity. In contrast, structural simplifications aimed at reducing synthetic effort resulted in less potent compounds. In addition, potential BacPROTACs (bacterial proteolysis targeting chimeras)^[7–9] were synthesized as cyclomarin-MyA conjugates via click chemistry, which showed high activity and, in some cases, reduced BSEP inhibition.

Furthermore, the streptocinnamides A–C^[3–5] and the structurally related bonnevillamides B and C^[10,11] were synthesized using a linear sequence. This led to the elucidation of the stereochemistry of the non-proteinogenic amino acids γ -chloro- β -hydroxyvaline and 5-methyl-4-acetoxypoline.

Kurzfassung

In dieser Dissertation wird die Totalsynthese und Derivatisierung der antituberkulotischen macrocyclischen Peptide Mycoplanecin A (MyA)^[1,2] sowie der Streptocinnamide A–C^[3–5] und deren biologische Evaluierung beschrieben. Für die konvergente Synthese von MyA wurden zwei 4-substituierte Alkylproline *via* Matteson-Homologisierung hergestellt, wobei weitere Prolinderivate zur Erweiterung des Substratspektrums dieser Methode synthetisiert wurden.

Darauf basierend wurden 26 MyA-Derivate synthetisiert. Ein von Cyclohexylgriselimycin^[6] inspiriertes Derivat zeigte nach Austausch eines unsubstituierten Prolins gegen 4-Cyclohexyprolin erhöhte Aktivität bei verringerter Inhibition des *off targets* BSEP (*bile salt export pump*). *Late-stage*-Modifikationen lieferten weitere Derivate, wobei ein Vertreter unter Wahrung der Aktivität eine vernachlässigbare BSEP-Inhibition aufwies. Strukturvereinfachungen zur Reduktion des Syntheseaufwands hingegen führten zu weniger wirksamen Verbindungen. Zusätzlich wurden potenzielle BacPROTACs (*bacterial proteolysis targeting chimeras*)^[7–9] in Form von Cyclomarin-MyA-Konjugaten *via* Click-Chemie synthetisiert, die hohe Aktivität und teils reduzierte BSEP-Inhibition zeigten.

Ergänzend wurden die Streptocinnamide A–C^[3–5] sowie die strukturell verwandten Bonnevilleamide B und C^[10,11] in linearer Weise synthetisiert. Dabei gelang die Aufklärung der Stereochemie der nichtproteinogenen Aminosäuren γ -Chlor- β -hydroxyvalin und 5-Methyl-4-acetoxyprolin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Kenntnisstand	4
2.1 Mycoplanecine und Griselimycine als DnaN-Inhibitoren	4
2.2 Streptocinnamide und Bonnevillamide	12
2.3 BacPROTACs	16
2.4 Matteson-Homologisierungen zur Synthese von Aminosäuren.....	23
2.5 Vorarbeiten zur Totalsynthese von Mycoplanecin A ^[73]	28
3. Ergebnisse und Diskussion	32
3.1 Problemstellung	32
3.2 Retrosynthetische Analyse	33
3.3 Synthese substituierter Proline <i>via</i> Matteson- Homologisierung	37
3.4 Totalsynthese und Derivatisierung von Mycoplanecin A	42
3.5 Totalsynthese der Streptocinnamide A–C	68
4. Zusammenfassung	105
4.1 Synthese substituierter Proline <i>via</i> Matteson-Homologisierung	105
4.2 Totalsynthese und Derivatisierung von Mycoplanecin A	106
4.3 Totalsynthese der Streptocinnamide A–C und Bonnevillamide B und C.....	111
5. Experimenteller Teil	116
5.1 Allgemeine Angaben	116
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	117
5.3 Synthese der substituierten Proline	120
5.4 Synthese von Mycoplanecin und dessen Derivaten	139
5.5 Synthese der Bonnevillamide und Streptocinnamide	213
6. Literaturverzeichnis	276
7. Anhang	283

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert	(DHQD) ₂ PHAL	Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether
Ac	Acetyl	(DHQD) ₂ PYR	Hydrochinidin-(2,5-diphenyl-4,6-pyrimidindiyl)-diether
ACP	Acyl-Carrier-Protein	DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung	DIC	Diisopropylcarbodiimid
Ala	Alanin	DICHED	1,2-Dicyclohexyl-1,2-ethandiol
All	Allyl	DIPA	Diisopropylamin
Alloc	Allyloxycarbonyl	DIPEA	Diisopropylethylamin
Äq.	Äquivalente	DNA	Desoxyribonukleinsäure
ATP	Adenosintriphosphat	DMAc	Dimethylacetamid
BEP	2-Brom-1-ethylpyridinium-tetrafluoroborat	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
Bn	Benzyl	DMBA	Dimethylbarbitursäure
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	DMF	Dimethylformamid
BSEP	<i>bile salt export pump</i>	DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
Cbz	Benzyloxycarbonyl	<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i>
CDI	Carbonyldiimidazol	<i>E. Coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
cHex	Cyclohexan	EDC	1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid
CI	Chemische Ionisation	ESI	Elektrosprayionisation
CIOH-Val	γ -Chlor- β -hydroxyvalin	Et	Ethyl
CoA	Coenzym A	EtOPro	<i>trans</i> -4-L-Ethoxyprolin
COMU	1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)-dimethylaminomorpholinocarbeniumhexafluorophosphat	EtPro	<i>trans</i> -4-L-Ethylprolin
Cy	Cyclohexyl	FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
CyPro	<i>trans</i> -4-L-Cyclohexylprolin	FAS	<i>fatty acid synthase</i>
CuAAC	Cu(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition	FDPP	Pentafluorphenyl-diphenylphosphinat
CSA	Camphersulfonsäure	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en	ges.	gesättigt
DC	Dünnschicht-tchromatographie	Glu	Glutaminsäure
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	Gly	Glycin
DCE	1,2-Dichlorethan	HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
DCM	Dichlormethan	HFIP	Hexafluorisopropanol
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
(DHQD) ₂ AQN	Hydrochinidin-1,4-anthrachinodiyl-diether	HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
		HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
		HOBt	1-Hydroxybenzotriazol

HoIle	Homoisoleucin	NMM	N-Methylmorpholin
HoLeu	Homoleucin	NMO	N-Methylmorpholin-N-Oxid
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>	NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>	NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>	NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i>
hVal	N-Hydroxyvalin	NOESY	<i>Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>
Hyp	<i>trans</i> -4-L-Hydroxyprolin	NRPS	nichtribosomale Peptidsynthetase
IBCF	<i>iso</i> -Butylchlorformiat	Nu	Nukleophil
IPCF	<i>iso</i> -Propylchlorformiat	<i>o</i>	<i>ortho</i>
IC ₅₀	<i>50 % inhibitory concentration</i>	Oxyma	Hydroxyiminocyan-essigsäureethylester
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl	<i>p</i>	<i>para</i>
kat.	katalytisch	PDB	<i>protein data bank</i>
LC/MS	<i>liquid chromatography - mass spectrometry</i>	PEG	Polyethylenglycol
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propyl	PG	<i>protecting group</i>
LDA	Lithiumdiisopropylamid	Ph	Phenyl
Leu	Leucin	Phe	Phenylalanin
LiHMDS	Lithiumhexamethyl-disilazid	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
Lit.	Literaturwert	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>m</i>	<i>meta</i>	PPY	4-Pyrrolidinpyridin
Me	Methyl	Pro	Prolin
MeOPro	<i>trans</i> -4-L-Methoxyprolin	PrPro	<i>trans</i> -4-l-Propylprolin
MePro	<i>trans</i> -4-L-Methylprolin	Py	Pyridin
MeLeu	N-Methyleucin	PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidin-phosphonium-hexafluorophosphat
Met	Methionin	R	Rest
MeThr	N-Methylthreonin	RF	Rückfluss
MeVal	N-Methylvalin	R _f	Retentionsfaktor
MIC	<i>minimal inhibitory concentration</i>	RT	Raumtemperatur
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid	SacCl	Saccharochlorin B
Ms	Methansulfonyl	SAR	<i>structure activity relationship</i>
<i>Msm</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	Ser	Serin
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Sp.	Spezies
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether	SPPS	<i>solid phase peptide synthesis</i>
MYTsA	N-Ethynyl-N,4-dimethylbenzolsulfonamid	SPR	<i>surface plasmon resonance</i>
n.b.	nicht bestimmt	<i>t</i> _{1/2}	Halbwertszeit
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl	T3P	Propylphosphonsäureanhydrid
NBS	N-Bromsuccinimid	TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
NMI	N-Methylimidazol		

Abkürzungsverzeichnis

TBAF	Tetrabutyl- ammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutyl- ammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl- uroniumtetrafluorborat
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TCA	Trichloracetimidat
Teoc	2-(Trimethylsilyl)- ethoxycarbonyl
TCFH	Tetramethylchlor- formamidinium- hexafluorphosphat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl- piperidinyloxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFFH	Tetramethylfluor- formamidinium- hexafluorphosphat
Thr	Threonin
TMS	Trimethylsilyl
<i>t_R</i>	Retentionszeit
tren	Tris(2-aminoethyl)amin
Trp	Tryptophan
Trt	Trityl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
Tyr	Tyrosin
Val	Valin
wfr.	wasserfrei

1. Einleitung

Die Totalsynthese komplexer Naturstoffe wird oft als eine der anspruchsvollsten und faszinierendsten Disziplinen der organischen Chemie angesehen.^[12] Neben der akademischen Herausforderung, ein Zielmolekül auf einem möglichst eleganten Weg wie ein molekulares Puzzle herzustellen, liegt diesem Forschungsfeld auch eine gewisse Notwendigkeit inne. Oftmals stellt die Natur ihre chemischen Schätze nur in geringer Menge zur Verfügung. Gezielte Derivatisierungen, umfassende biologischen Evaluierungen sowie klinische Studien neuer potenzieller Wirkstoffe sind meistens nur durch einen totalsynthetischen Zugang möglich.

Dabei stellt sich die Frage, warum Organismen wie Bakterien, Pilze und Pflanzen überhaupt den immensen Aufwand betreiben, komplexe Sekundärmetabolite zu produzieren. Diese Moleküle werden weder durch Zufall biosynthetisch hergestellt, noch dienen sie dem Primärstoffwechsel, welcher für das reine Überleben und Wachstum der Zelle verantwortlich ist.^[13] Sekundärmetabolite sind vielmehr das Ergebnis einer Art evolutionären Wettrüstens, wobei diese z.B. als chemische Waffen zur Verteidigung oder als Signalmoleküle zur Kommunikation dienen. Da diese Moleküle teilweise über einen Zeitraum von mehreren Millionen Jahre selektiert wurden, sind sie darauf optimiert worden an spezifische Proteine zu binden. Dies ist auch der Grund, warum Sekundärmetabolite häufig als Grundlage für die Entwicklung von Wirkstoffen dienen, wenn sie nicht gleich selbst als solche medizinisch eingesetzt werden (Abbildung 1).

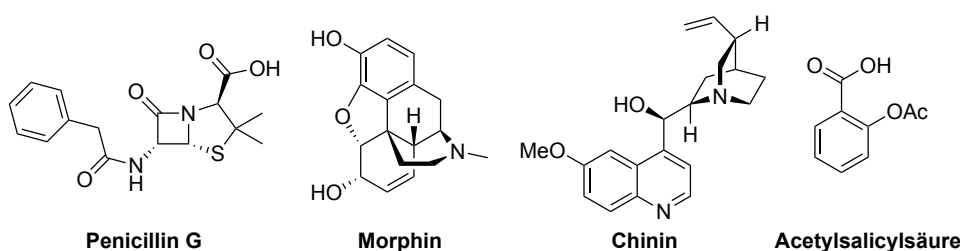


Abbildung 1: Auswahl historisch relevanter Arzneimittel, die ein Naturstoff sind oder auf einem basieren.

Historisch betrachtet bilden Naturstoffe das Fundament moderner Arzneimitteltherapien.^[13] Zahlreiche zugelassene Arzneistoffe wie Penicillin (Antibiotikum), Morphin (Schmerzmittel), Chinin (Behandlung von Malaria) und Acetylsalicylsäure (Schmerz- und Fiebertmittel sowie Entzündungshemmer) sind von Naturstoffen inspiriert. Auch wenn mittlerweile Werkzeuge wie *High-Throughput-Screening* sowie die kombinatorische Chemie die Möglichkeit bieten riesige Bibliotheken potenzieller Wirkstoffe in kürzester Zeit zu evaluieren, bilden Naturstoffe nach wie vor eine wichtige Quelle für neue Antibiotika.^[14] Der ständige Bedarf an neuen Wirkstoffen ergibt sich aus der natürlichen Resistenzbildung durch evolutionären Druck, beispielsweise durch den übermäßigen Einsatz von Antibiotika oder der Ausbreitung neuartiger Krankheitserreger. Idealerweise werden dazu Wirkmechanismen adressiert, die zuvor noch nicht zur Bekämpfung von Pathogenen ausgenutzt wurden, um entsprechende Resistenzen zu umgehen.

Eines dieser Pathogene, das zunehmend durch jene Resistenzentwicklung wieder an Relevanz gewinnt, ist *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), der Verursacher der Tuberkulose.^[15] Nach Angaben der WHO forderte diese Infektionskrankheit allein im Jahr 2024 das Leben von knapp 1.2 Millionen Menschen. Das Hauptproblem einer Tuberkuloseinfektion liegt vor allem in der Komplexität ihrer Behandlung, die sich durch eine lange Dauer und die Notwendigkeit

der Kombination mehrerer Medikamente äußert.^[16] *Mtb* ist durch eine wachsartige, schwer überwindbare Zellwand geschützt und dadurch äußerst widerstandsfähig.^[17] Darüber hinaus kann *Mtb* in einen „schlafenden“ bzw. latenten Zustand übergehen, in welchem das Bakterium für viele Antibiotika unerreichbar ist. Die aktuelle *first-line*-Therapie setzt auf die in Abbildung 2 skizzierten Wirkstoffe Isoniazid, Pyrazinamid, Rifampicin und Ethambutol, welche an unterschiedlichen Stellen des mycobakteriellen Stoffwechsels eingreifen.^[16]

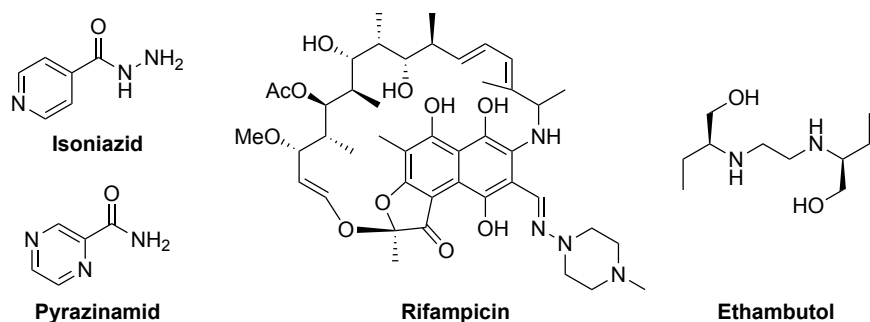


Abbildung 2: Strukturformeln der *first-line*-Antituberkulotika.^[16,18]

Während Isoniazid und Pyrazinamid den Aufbau der Zellwand durch Eingriff in die Fett- bzw. Mykolsäuresynthese stören, wirkt Rifampicin durch Bindung an die β -Untereinheit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase und hemmt dabei die Transkription und Proteinbiosynthese.^[18,19] Ähnlich wie Isoniazid und Pyrazinamid interferiert Ethambutol ebenfalls mit dem Zellwandaufbau, indem es in erster Linie die Arabinosyltransferase hemmt.^[18,20] Sobald allerdings Infektionen behandelt werden müssen, die gegen die primären Antituberkulotika resistent sind, muss auf die sogenannten *second-line*-Wirkstoffe zurückgegriffen werden (Abbildung 3).^[16]

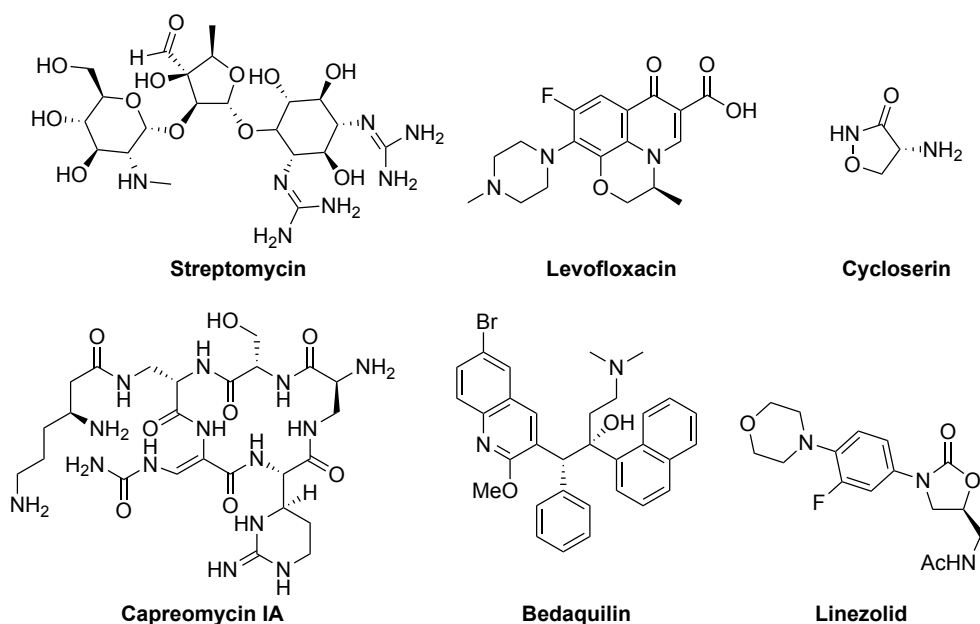


Abbildung 3: Strukturformeln ausgewählter *second-line*-Antituberkulotika und von Bedaquilin und Linezolid als Beispiel für Wirkstoffe gegen multiresistente *Mtb*-Stämme.^[16,18,21]

Das Aminoglycosid Streptomycin hemmt durch Bindung an die ribosomale 30S-Untereinheit die Proteinbiosynthese, ähnlich wie die macrocyclischen Capreomycine.^[18] Die moderneren Fluorchinolone wie Levofloxacin binden an die bakterielle DNA-Gyrase sowie die Topoisomerase IV. Durch deren Inhibierung wird die DNA-Replikation, -Transkription und

-Reparatur gestört. Ergänzend kommen Wirkstoffe wie Cycloserin zum Einsatz. Dieses inhibiert die beiden für die Peptidoglycansynthese essenziellen Enzyme Alaninracemase und D-Ala-D-Ala-Ligase. Somit greift Cycloserin ebenfalls wie Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol in die Zellwandbildung ein. Um noch resistere *Mtb*-Stämme zu bekämpfen werden z.B. Bedaquilin und Linezolid eingesetzt. Das Diarylchinolin Bedaquilin entfaltet seine antibiotische Wirkung durch die Hemmung der ATP-Synthase,^[22] während das Oxazolidinon Linezolid die Initiierung der Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms hemmt.^[18]

Um den Wettlauf gegen die Bildung neuer resistenter Stämme zu gewinnen ist die Erschließung neuer *Targets* unerlässlich. Ein besonders vielversprechender Angriffspunkt ist die mycobakterielle Proteinhomeostase (dynamisches Gleichgewicht der zellulären Prozesse für die Herstellung, Faltung, Funktion und Abbau aller intrazellulären Proteine).^[23] Hierbei rückte in jüngster Zeit der Chaperon-Komplex ClpC1 in den Fokus, welcher verantwortlich für die Zuführung fehlerhafter Proteine zum proteolytischen Abbau ist. Diese entstehen z.B. durch chemischen oder thermischen Stress. Mehrere macrocyclische Peptidnaturstoffe konnten als potente Binder identifiziert werden, darunter Cyclomarin A (Abbildung 4) sowie Ecumicin und Lassomycin.^[24]

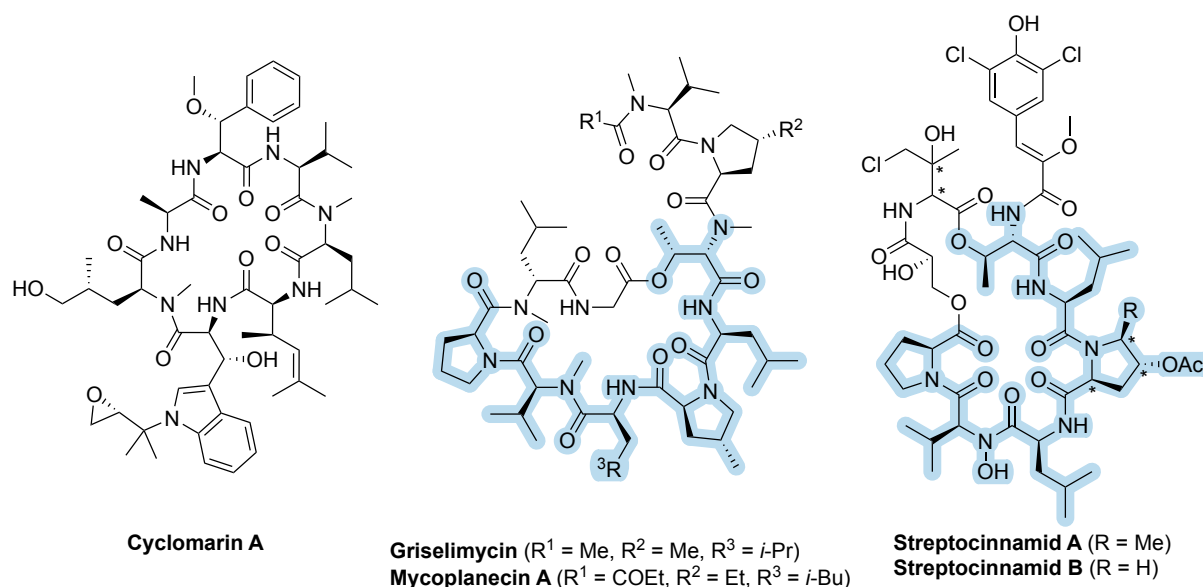


Abbildung 4: Strukturformeln der (potenziellen) Antituberkulotika Cyclomarin A,^[25] Griselimycin,^[6] Mycoplanecin A^[1,2] sowie der Streptocinnamide A und B.^[3]

Neben ClpC1 wurde ein weiteres potenzielles *Target* zur Bekämpfung von *Mtb* validiert, die DNA-Polymerase III *sliding clamp* (DnaN), welche wie die DNA-Gyrase Teil des bakteriellen Replisoms (Gesamtheit aller an der DNA-Replikation beteiligten Proteine) ist.^[26] DnaN fungiert dabei als Prozessivitätsfaktor der DNA-Polymerase III, dessen Inhibierung somit für eine Störung der DNA-Replikation sorgt. Das Potenzial dieses *Targets* wurde durch die DnaN-bindenden und strukturell verwandten Antituberkulotika Griselimycin (GM) und Mycoplanecin A (MyA) demonstriert (Abbildung 4).^[2,6] Aufgrund der teilweisen strukturellen Ähnlichkeit (vgl. Abbildung 4, hervorgehoben in blau) und der bestätigten antibiotischen Wirkung gegen *Mycobacterium smegmatis* (*Msm*) stellen die Streptocinnamide^[3] auch ein attraktives Synthesziel dar. Allerdings bedarf es bei dieser Naturstoffgruppe weitergehender Studien, um das pharmakologische Potenzial und den genauen Bindungsmodus zu erschließen.

2. Kenntnisstand

2.1 Mycoplanecine und Griselimycine als DnaN-Inhibitoren

2.1.1 Mycoplanecine – Biologische Aktivität und Biosynthese

Das erste entdeckte Mycoplanecinderivat MyA wurde Ende der 1970er Jahre von Arai *et al.* aus dem Bakterium *Actinoplanes awajinensis* subsp. *Mycoplanecinus* nov. ATCC 33919 isoliert.^[27] Gefunden wurde der zu den Actinomyceten gehörende Mikroorganismus in einer Bodenprobe der Insel Awaji-shima in der japanischen Präfektur Hyōgo. Neben MyA wurden die drei weiteren Mycoplanecine B, C und D (MyB, MyC und MyD) aus dem gleichen Bakterium isoliert (Abbildung 5).^[2,28] Mycoplanecin E (MyE) wurde erst in den 2020er Jahren von Müller *et al.* aus dem gleichen Bakterium wie die anderen Mycoplanecine A–D isoliert und charakterisiert.^[2]

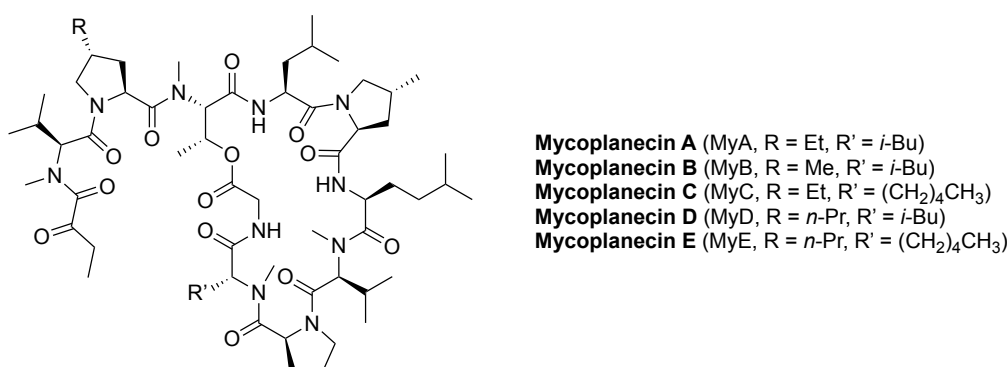
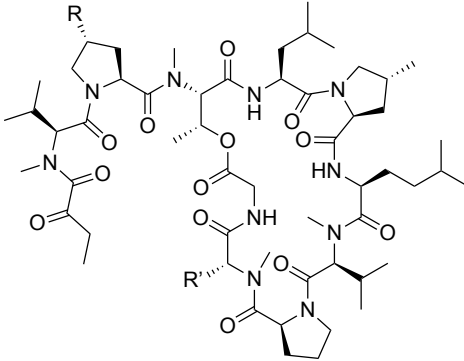
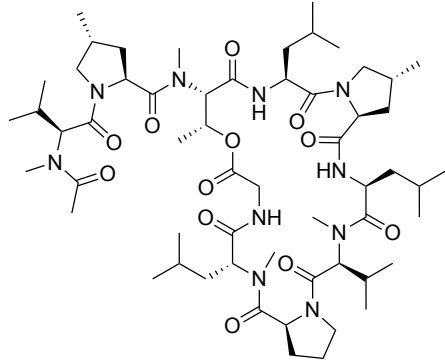


Abbildung 5: Strukturformeln der Mycoplanecine A–E.^[1,2,27–29]

Bei der Familie der Mycoplanecine handelt es sich um macrocyclische, neutrale Dekadepsipeptide, zusammengesetzt aus insgesamt neun verschiedenen Aminosäuren. Neben den proteinogenen Aminosäuren Gly, Pro und Leu enthält der Macrocyclus die nichtproteinogenen Aminosäuren D-MeLeu (MyA, MyB und MyD) bzw. *N*-Methyl-D-Homonorleucin (MyC und MyE), MeThr, MeVal, HoLeu und MePro. Die zwei verbliebenen exocyclischen Aminosäuren sind mit dem MeThr über eine Amidbindung verknüpft. Bei ersterer handelt es sich um EtPro (MyA und MyC), MePro (MyB) oder PrPro (MyD und MyE) und bei zweiterer um ein mit α -Ketobuttersäure *N*-acyliertes MeVal. Insgesamt kommen in allen Mycoplanecinen vier *N*-methylierte Aminosäuren vor.

Alle Mycoplanecine weisen eine hohe Aktivität gegen diverse Mycobakterien auf, allen voran *Mtb*.^[2,28–30] Bis auf wenige Ausnahmen ist die antibiotische Wirkung auf Mycobakterien beschränkt. In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die biologischen Aktivitäten von MyA, MyB, MyD, MyE sowie GM gegen *Mtb* und *Msm* zusammengefasst.^[2] Verglichen mit dem strukturverwandten GM weisen alle Mycoplanecine sowohl gegen *Mtb* als auch *Msm* eine deutlich höhere Aktivität auf, wobei es sich bei MyA und MyE um die aktivsten Kongenere handelt. Darüber hinaus untersuchten Müller *et al.* die biologische Aktivität gegen einen GM-resistenten *Msm*-Stamm. Während der MIC-Wert für GM bei > 64 $\mu\text{g/mL}$ lag, konnte für die Mycoplanecine eine Aktivität zwischen 4 und 8 $\mu\text{g/mL}$ gemessen werden. Aufgrund des deutlichen Rückgangs der Aktivität im Vergleich zum nichtresistenten *Msm*-Stamm vermuteten die Autoren, dass die antibiotische Wirkung der Mycoplanecine ebenfalls wie bei GM durch Inhibierung von DnaN zustande kommt.

Tabelle 1: Biologische Aktivitäten der Mycoplanecine A, B, D und E sowie GM gegen *Mtb* und *Msm* und Dissoziationskonstante K_D gegen DnaN von *Msm* (GM^R = gegen GM resistenter Stamm).^[2]

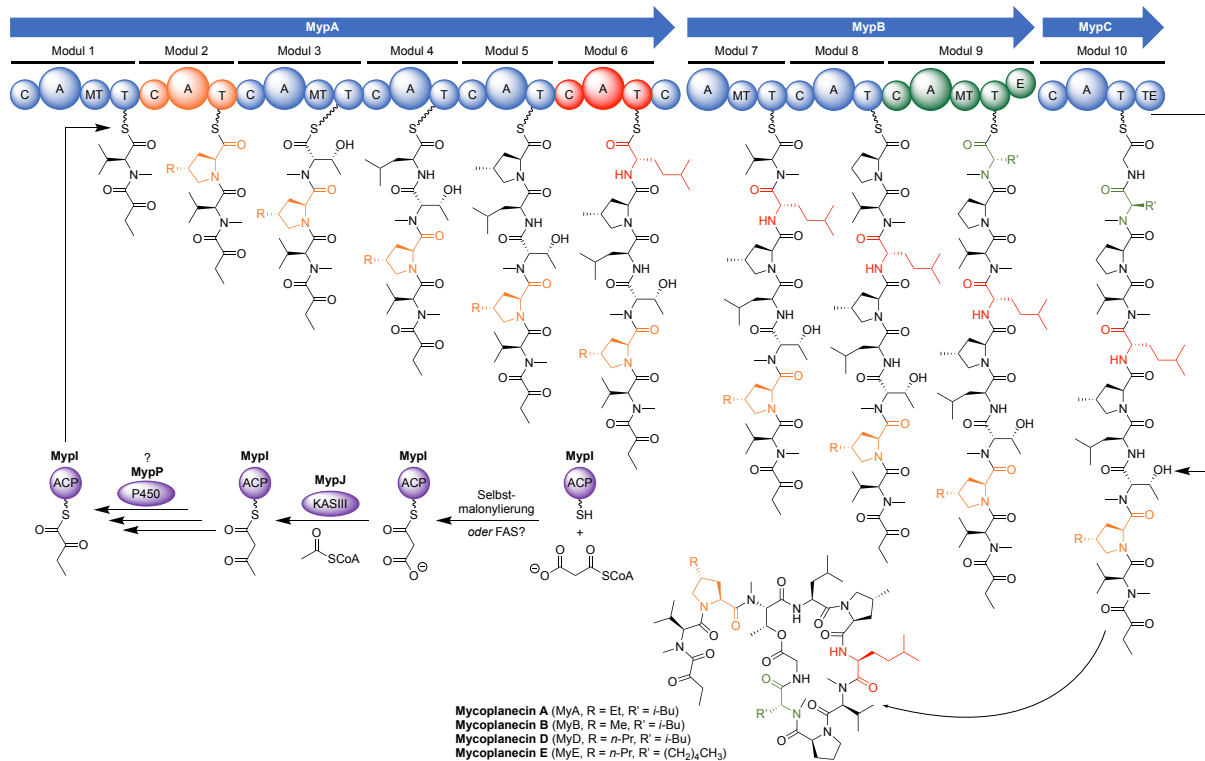
					
	Griselimycin (GM)				
	<i>Mtb</i> H37Ra MIC [μg/mL]	<i>Mtb</i> H37Rv MIC [μg/mL]	<i>Msm</i> mc ² 155 MIC [μg/mL]	<i>Msm</i> mc ² 155 GM ^R MIC [μg/mL]	<i>Msm</i> DnaN <i>K</i> _D [nM]
MyA (R = Et, R' = <i>i</i> -Bu)	0.03	0.102	0.0625	4	95.4±58
MyB (R = Me, R' = <i>i</i> -Bu)	0.1	0.430	0.5	8	24.4±12
MyD (R = <i>n</i> -Pr, R' = <i>i</i> -Bu)	0.05	0.170	0.25	8	134.2±69.3
MyE (R = <i>n</i> -Pr, R' = (CH ₂) ₄ CH ₃)	0.03	0.083	0.125	4	64.4±33.2
GM	0.6	2.0	4	> 64	6.5±6

Diese Vermutung konnte durch die Ermittlung der Dissoziationskonstanten K_D gegen DnaN von *Msm* bestätigt werden. Überraschenderweise bindet GM stärker an DnaN als die Mycoplanecine, obwohl GM deutlich weniger aktiv ist. Müller *et al.* vermuteten, dass der Grund der höheren biologischen Aktivität in günstigeren physikochemischen Eigenschaften wie der etwas höheren Lipophilie im Vergleich zu GM liegt.

Neben der hohen Aktivität weisen die Mycoplanecine eine geringe Toxizität auf. In den Studien von Arai *et al.* tolerierten die untersuchten Mäuse eine intravenöse, subkutane und orale Applizierung von MyA mit Dosen von bis zu 3000 mg/kg.^[30] Bis zu einer Konzentration von 37 µg/mL konnte in einem CHO-K1-Assay für alle Mycoplanecine keine zytotoxische Wirkung beobachtet werden.^[2]

Die Biosynthese der Mycoplanecine sowie der enthaltenen nichtproteinogenen Aminosäuren erfolgt über NRPS.^[2] Wenngleich die Isolation der Mycoplanecine Ende des 20. Jahrhunderts erfolgte, konnte die Biosynthese erst in jüngster Vergangenheit durch Müller *et al.* aufgeklärt werden (Schema 1). Die „Wiederentdeckung“ der Mycoplanecine gelang dabei durch *genome mining*, als die Autoren nach *griE*- und *griF*-Homologen in actinobakteriellen Genomsequenzen suchten. Die beiden Gene sind unter anderem verantwortlich für die Synthese von MePro und für die biosynthetische Herstellung von GM. Ziel dieser Strategie war es auf Grundlage so entdeckter biosynthetischer Gencluster (BGC) weitere, gegebenenfalls unbekannte DnaN-Inhibitoren zu identifizieren.

Die vorgeschlagene Biosynthese (Schema 1) beginnt mit der Acylierung des Acyl-Carrier-Proteins (ACP) holo-MypI durch Malonyl-CoA, entweder durch Selbstmalonylierung oder eine FAS (*fatty acid synthase*). Anschließend wird durch das KASIII-ähnliche (3-Ketoacyl-ACP-Synthase) Protein MypJ die Acylkette unter Abspaltung von CO₂ mit einem Äquivalent Acetyl-CoA unter Bildung einer Acetoacetyl-S-ACP Spezies verlängert. Die weitergehende Transformation von einem β -Keto- zum α -Ketobutyrylrest konnte nicht abschließend aufgeklärt werden. Müller *et al.* vermuten jedoch, dass der Acetoacetylrest zunächst zu einem Butyrylrest reduziert wird und anschließend durch eine durch *mypP*-kodierte P450-abhängige Oxidase zum α -Ketobutyrylrest oxidiert wird.

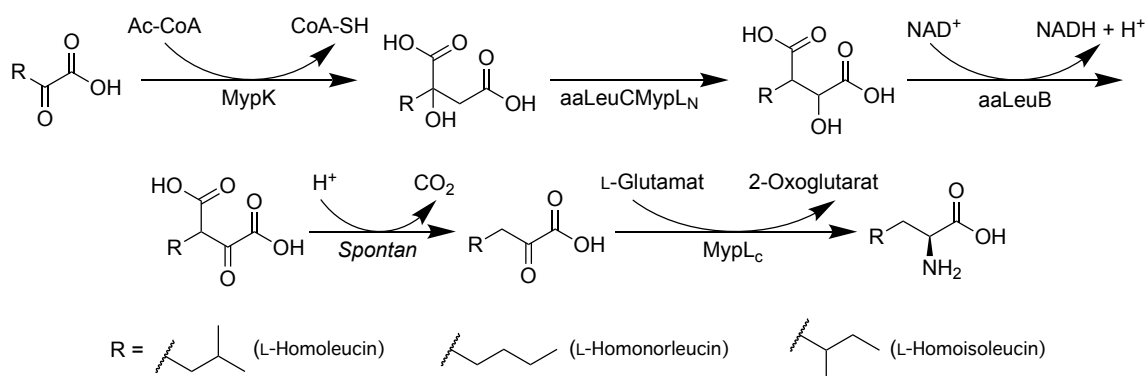


Schema 1: Biosynthese der Mycoplanecine (C = Kondensation, A = Adenylierung, MT = Methyltransferase, T = Thiolierung, E = Epimerase, TE = Thioesterase, ACP = Acyl-Carrier-Protein, FAS = *Fatty acid synthase*, KASIII = 3-Ketoacyl-ACP-Synthase III).^[2]

Anschließend wird der durch die Startereinheit generierte Acylsubstituent auf Modul 1 übertragen. Dort wird die erste Aminosäure Val eingeführt und durch eine Methyltransferase (MT) *N*-methyliert. In Modul 2 erfolgt die Einführung von MePro, EtPro oder PrPro. Somit toleriert die Adenylierungsdomäne (A) an dieser Stelle alle in den Mycoplanecinen vorkommenden 4-Alkylproline, während in Modul 5 lediglich MePro eingebaut wird. Jedoch schließen Müller *et al.* nicht aus, dass die längeren Alkylketten von EtPro bzw. PrPro z.B. ausgehend von MyB durch spätere Modifikation von MePro an dieser Position entstehen könnten. Modul 3 bis 5 sind für die Einführung von Thr, Leu und MePro verantwortlich, wobei in Modul 3 eine MT Thr *N*-methyliert. Das letzte Modul 6 des MypA-Enzymkomplexes ist für den Einbau von HoLeu verantwortlich. Als nächstes werden durch MypB mit Modul 7 bis 9 MeVal, Pro und D-Leu bzw. D-Homonorleucin in die naszierende Peptidkette eingeführt. Modul 7 und 9 beinhalten eine MT zur Generierung der *N*-Methylgruppen. Zusätzlich beinhaltet Modul 9 eine Epimerase zur Umkehrung des Stereozentrums von Leu bzw. Homonorleucin. Den Abschluss der Biosynthese bildet MypC mit Modul 10 durch den Einbau von Gly. Neben einer C- (Kondensation), A- und T-Domäne (Thiolierung), beinhaltet dieses

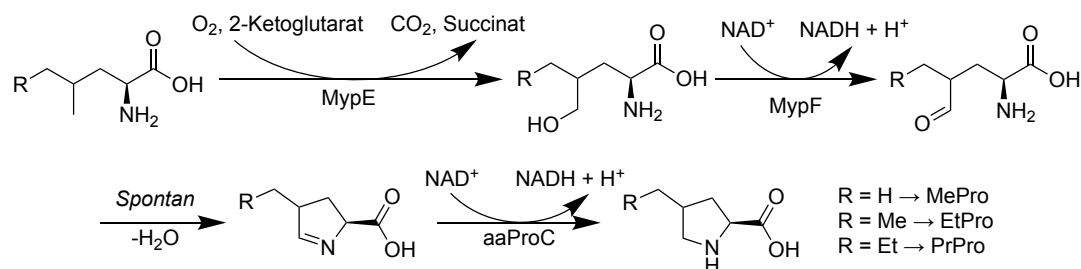
Modul eine Thioesterase (TE), wobei zum Schluss eine Macrolactonisierung zwischen dem C-terminalen Gly und der Hydroxygruppe von Thr erfolgt.

Müller *et al.* konnten außerdem *in vitro* die Biosynthese von HoLeu, L-Homonorleucin und L-Holle rekonstruieren, wobei letzteres als möglicher Präkursor für die Biosynthese von EtPro dienen könnte (Schema 2).^[2] Die Autoren vermuten, dass die Biosynthese der Homoaminosäuren über einen der Leucinbiosynthese analogen Prozess ausgehend von α -Ketocarbonsäuren abläuft. Einen Anhaltspunkt dafür liefern die zwei homologen Gene *mypK* und *mylL* innerhalb des BGCs der Mycoplanecine. Das Gen *mypK* kodiert ein 2-Iso-propylmalatsynthase-ähnliches Enzym, welches wahrscheinlich die Kondensation der unten dargestellten α -Ketocarbonsäuren mit Ac-CoA im ersten Schritt katalysiert. Dahingegen übernimmt *mylL* zwei Aufgaben: Das Enzym aaLeuCMypL_N isomerisiert zunächst das 2-Alkylmalatstrukturmotiv zum 3-Alkylregioisomer, woraufhin aaLeuB unter Beteiligung von NAD⁺ die isomerisierte Hydroxygruppe zum Keton oxidiert. Die so entstandene β -Keto-carbonsäure decarboxyliert spontan und zuletzt werden durch die Transaminase MypL_c mit L-Glutamat als Amidonor die entsprechenden α -Homoaminosäuren gebildet.



Schema 2: Vorgeschlagener Biosyntheseweg von L-HoLeu ($R = i\text{-Bu}$), L-Homonorleucin ($R = n\text{-Bu}$) und L-Holle ($R = sec\text{-Bu}$).^[2]

Zuletzt sei noch die vorgeschlagene Biosynthese der 4-Alkylproline nach Müller *et al.* vorgestellt (Schema 3).^[2] Unter Beteiligung von MypE und MypF vermuten die Autoren, dass die Synthese der Proline analog zu MePro in GM erfolgt, wobei die Herstellung von EtPro und PrPro nicht vollständig aufgeklärt werden konnte. Die Biosynthese beginnt mit der Hydroxylierung einer Methylgruppe der entsprechenden Aminosäuren durch MypE unter Beteiligung von O₂ und 2-Ketoglutarat. Danach wird die entstandene Hydroxygruppe durch MypF mit NAD⁺ zum Aldehyd oxidiert, welcher spontan unter H₂O-Abspaltung zum fünfgliedrigen Imin cyclisiert. Zuletzt wird dieses durch aaProC mit NAD⁺ zum entsprechenden Prolin reduziert.

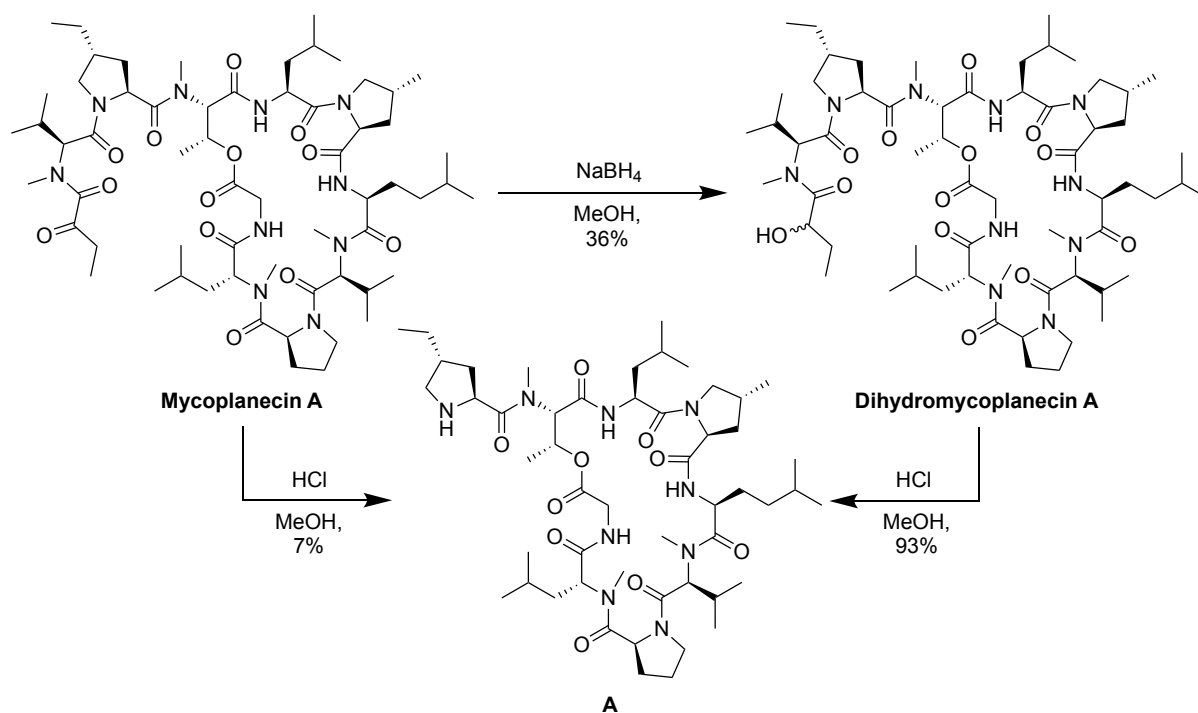


Schema 3: Vorgeschlagener Biosyntheseweg für MePro, EtPro und PrPro.^[2]

Es konnte gezeigt werden, dass die zusätzlichen C-Atome von EtPro und PrPro vermutlich von einem Met über eine radikalische SAM-basierte (*S*-Adenosyl-Methionin-Protein; MypH) Methylierung stammen. Jedoch konnte der Zeitpunkt der Methylierung nicht identifiziert werden. Denkbar wäre, dass die α -Ketosäuren bereits vor Kettenverlängerung, die Homoaminosäuren vor der Hydroxylierung oder MyB sogar erst am Schluss durch MypH methyliert werden.

2.1.2 Mycoplanecinderivate

Abgesehen von einigen wenigen Derivaten, die Arai und Mitarbeiter in den 1980er Jahren semisynthetisch aus isolierten Mycoplanecinen herstellten, sind keine weiteren Derivatisierungen publiziert.^[28,31] Konkret handelt es sich bei den Derivaten um Reduktionsprodukte von MyA, MyB und MyC sowie deren Methanolyseprodukte, bei welchen die α -Ketobutyryl-*N*-methylvalylseitenkette im Sauren entfernt wurde. Dihydro-MyA beispielsweise ist ein aktiver Metabolit von MyA, welcher im Urin von Mäusen und Hunden nach Gabe von MyA entdeckt wurde.^[32] Die Synthese solcher Derivate nach Arai *et al.* ist am Beispiel von MyA in Schema 4 skizziert.^[31]



Schema 4: Synthese von Dihydro-MyA und Hydrolyseprodukt A.^[31]

Dihydro-MyA kann durch die Reduktion von MyA mit NaBH₄ synthetisiert werden. Dahingegen wurde das Methanolyseprodukt **A** ausgehend von MyA oder Dihydro-MyA durch Umsetzung mit HCl in MeOH synthetisiert. Analog wurden entsprechende Derivate von MyB und MyC synthetisiert.^[28]

In der nachstehenden Tabelle 2 sind die von Arai^[28,29,31] bzw. Müller^[2] *et al.* ermittelten biologischen Aktivitäten gegen *Mtb* und *Msm* zusammengefasst, wobei nur für MyA einschließlich der Derivate von diesem und für MyB Daten gegen *Mtb* vorliegen. Die Dihydroderivate sind dabei ähnlich aktiv wie ihre Präkursoren. Im Gegensatz dazu sind alle

untersuchten Methanolysederivate deutlich inaktiver als ihre Ausgangsverbindungen, wobei der Aktivitätsverlust im Bereich von Faktor 10–125 liegt.

Tabelle 2: Biologische Aktivitäten der Mycoplanecine A–C und deren Dihydro- und Methanolysederivate (α KBS = α -Ketobuttersäure).^[2,28,29,31]

Verbindung	<i>Mtb</i> H37Rv MIC [μ g/mL]	<i>Msm</i> MIC [μ g/mL]
MyA	0.39 ^[29] /0.102 ^[2]	0.08 ^[29] /0.0625 ^[2]
Dihydro-MyA	0.625 ^[31]	0.05 ^[31]
MyA-[α KBS-MeVal] (A)	6.25–12.5 ^[31]	3.13–6.25 ^[31]
MyB	0.430 ^[2]	0.05 ^[28] /0.5 ^[2]
Dihydro-MyB	–	0.05 ^[28]
MyB-[α KBS-MeVal]	–	6.25 ^[28]
MyC	–	0.05 ^[28]
Dihydro-MyC	–	0.05 ^[28]
MyC-[α KBS-MeVal]	–	6.25 ^[28]

Neben pharmakokinetischen Studien untersuchten Haneishi *et al.* auch den Einfluss von Dihydro-MyA auf mit *M. bovis* und *Mtb* infizierten Mäusen, sowohl als Monopräparat als auch in Kombination mit Isoniazid.^[32] Für das *M. bovis* Modell konnte eine deutliche Zunahme der Überlebensrate der Mäuse beobachtet werden, vor allem in Kombination mit Isoniazid. In einem Folgeexperiment mit *Mtb* infizierten Mäusen wurde die Anzahl der Bakterien in der Lunge nach Gabe von Dihydro-MyA, Isoniazid und einer Kombination beider Wirkstoffe untersucht. Verglichen mit der Kontrollgruppe konnte kein Unterschied festgestellt werden.

2.1.3 Griselimycine

Das den Mycoplanecinen stark ähnelnde GM wurde Anfang der 1970er Jahre aus zwei verschiedenen *Streptomyces*-Stämmen isoliert.^[33] Erste Studien des antibiotisch wirkenden GMs am Menschen zeigten jedoch zu schlechte pharmakokinetische Eigenschaften auf, insbesondere eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit.^[6] Die Wiederaufnahme der Derivatisierung von GM durch Müller *et al.* erfolgte aufgrund von Berichten, dass GM und seine Derivate auch gegen resistente *Mtb* Stämme wirksam sind.^[34] Neben der Verbesserung der Potenz wurde vor allem die metabolische Stabilität von GM adressiert.^[6] Basierend auf dem Befund, dass das natürlich vorkommende GM-Derivat Methylgriselimycin (MGM, Abbildung 6) eine deutlich höhere metabolische Stabilität als GM aufweist, vermuteten Müller *et al.*, dass das unsubstituierte Prolin von GM im „südlichen“ Teil des Moleküls einen metabolischen *soft spot* darstellt. MGM wird jedoch nur in geringen Mengen von den entsprechenden Bakterien produziert. Infolgedessen wurde von den Autoren eine SPPS-basierte Totalsynthese entwickelt, um zum einen genug MGM für eine weitreichende biologische Evaluierung bereitzustellen. Zum anderen wurde dadurch ein synthetischer Zugang zu weiteren Derivaten etabliert, wie z.B. dem in Abbildung 6 skizzierten Cyclohexylgriselimycin (CGM).

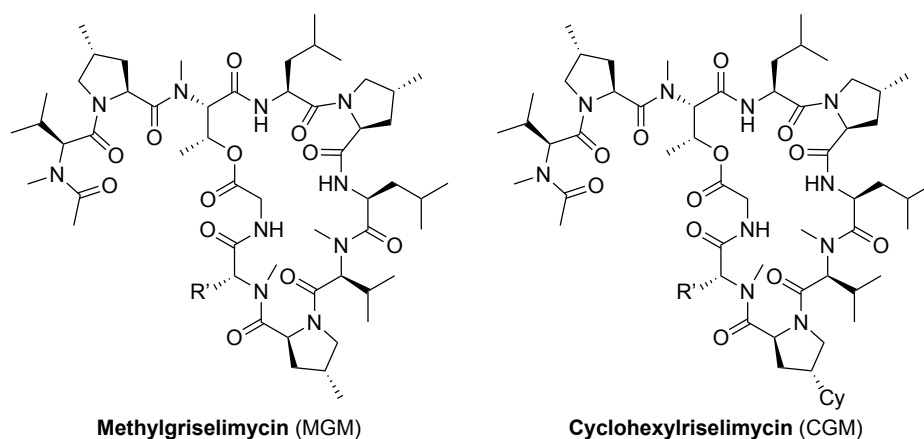
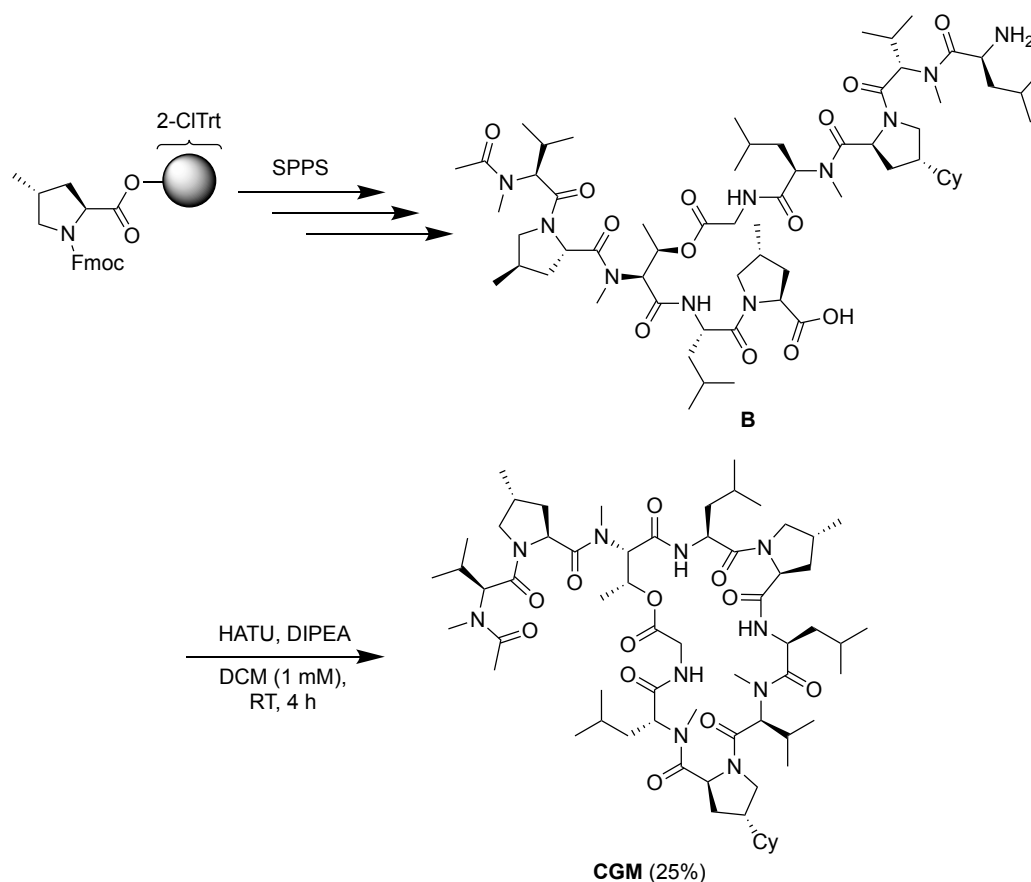


Abbildung 6: Strukturformeln von Methyl- (MGM) und Cyclohexylgriselimycin (CGM).^[6]

Die Synthese am Beispiel von CGM kann Schema 5 entnommen werden. Den Ausgangspunkt der Sequenz bildet ein mit Fmoc-MePro beladenes 2-Chlortritylharz (2-ClTrt). Das dann *via* SPPS erhaltene offenkettige Decapeptid **B** wurde schließlich mit HATU unter Hochverdünnung zu CGM umgesetzt, wobei die Macrocyclisierung von **B** CGM in einer moderaten Ausbeute lieferte.



Schema 5: Synthese von Cyclohexylgriselimycin (CGM, 2-ClTrt = 2-Chlortrityl).^[6]

Das Ziel, die metabolische Stabilität zu verbessern, wurde nur bedingt erreicht. Verglichen mit GM erwies sich CGM als stabiler, wohingegen MGM in dieser Hinsicht weiterhin die besten Werte erzielte (Tabelle 3). Jedoch zeigte CGM in anderen Bereichen Verbesserungen. Für die biologische Aktivität gegen *Mtb* konnte eine deutliche Steigerung beobachtet werden, genau wie bei der oralen Bioverfügbarkeit und der Halbwertszeit in Plasma und

Lungengewebe. Die Autoren vermuteten, dass neben der verbesserten metabolischen Stabilität vor allem die erhöhte Lipophilie von CGM maßgeblich für seine überlegenen biologischen Eigenschaften ist, insbesondere für die höhere biologische Aktivität gegen *Mtb*. Die höhere Lipophilie von CGM im Vergleich zu MGM spiegelt sich außerdem in den ungebundenen Fraktionen in humanem sowie Mausplasma wider. Diese liegt bei CGM in beiden Fällen unter einem Prozent, während bei MGM knapp zehn Prozent ungebunden vorliegen. Darüber hinaus zeigten GM und seine Derivate keine CYP-Induktion oder -Inhibition sowie keine Genotoxizität oder Mutagenität auf.

Tabelle 3: Optimierungsparameter für GM, MGM und CGM (n.b. = nicht bestimmt; HLM = *human liver microsome*; $C_{\max}$ = maximale Konzentration).^[6]

Optimierungsparameter	GM	MGM	CGM
MIC [$\mu\text{g/mL}$] <i>Mtb</i> in Flüssigkultur	1	0.6	0.06
MIC [$\mu\text{g/mL}$] <i>Mtb</i> in Flüssigkultur (+ 25 % humanes Serum)	1.2	0.9	0.3
MIC [$\mu\text{g/mL}$] <i>Mtb</i> in Flüssigkultur (+ 25 % Mausserum)	1.2	0.8	0.4
MIC [$\mu\text{g/mL}$] <i>Mtb</i> in Macrophagen	6.2	2.1	0.2
Ungebundene Fraktion [%] in humanem Plasma	n.b.	7.9	0.3
Ungebundene Fraktion [%] in Mausplasma	n.b.	11.9	0.4
Metabolische Stabilität in HLM [verbliebener Wirkstoff nach 20 min in %]	62	100	86
CYP1A2, CYP2B6, CYP3A Induktion	n.b.	n.b.	Nein
CYP3A4 Inhibition [$\mu\text{g/mL}$]	> 33	> 33	> 35
$C_{\max}$ [ng/mL] in Mausplasma	3900	2820	2620
$C_{\max}$ [ng/mL] in Mauslungengewebe	2580	8550	8850
$t_{1/2}$ [h] in Mausplasma	2.0	2.4	4.3
$t_{1/2}$ [h] in Mauslungengewebe	3.9	4.3	4.3
Orale Bioverfügbarkeit [%]	48	47	89

Einen ersten Hinweis, dass das antituberkulotisch wirkende GM (wie die Mycoplanecine) an ein anderes Target als die bisher etablierten Tuberkulosemedikamente bindet, lieferten die guten Aktivitäten gegen resistente *Mtb*-Stämme.^[6] Darüber hinaus konnten die Autoren eine Kristallstruktur von DnaN (*Msm*) mit GM generieren, wobei festgestellt wurde, dass GM hauptsächlich über hydrophobe Wechselwirkungen an das *Target* bindet. Bisher bekannte *small-molecule*-DnaN-Inhibitoren binden nur an eine von zwei Teilbindungstaschen, während peptidische Inhibitoren und GM beide belegen. GM imitiert hierbei die Konformation linearer Peptide, die an DnaN binden.

2.2 Streptocinnamide und Bonnevillamide

Ein weitere Klasse antibiotisch wirkender Sekundärmetabolite, die aus Actinomyceten von Makarieva und Stonik *et al.* isoliert werden konnten, sind die Streptocinnamide (Stc).^[3–5] Genauer gesagt handelt es um den Stamm *Streptomyces* sp. KMM 9044, welcher in einer marinen Sedimentprobe aus dem nordwestlichen Teil des japanischen Meers entdeckt wurde. Die Streptocinnamide sind hochchlorierte cyclische Heptadepsipeptide, die einige ungewöhnliche Struktur motive wie ein γ -chloriertes β -Hydroxyvalin (ClOH-Val) und 4-Acetoxy-5-Methylprolin (MeHyp(OAc)) bzw. 4-Acetoxyprolin (Hyp(OAc)) als nichtproteinogene Aminosäuren enthalten (Abbildung 7).

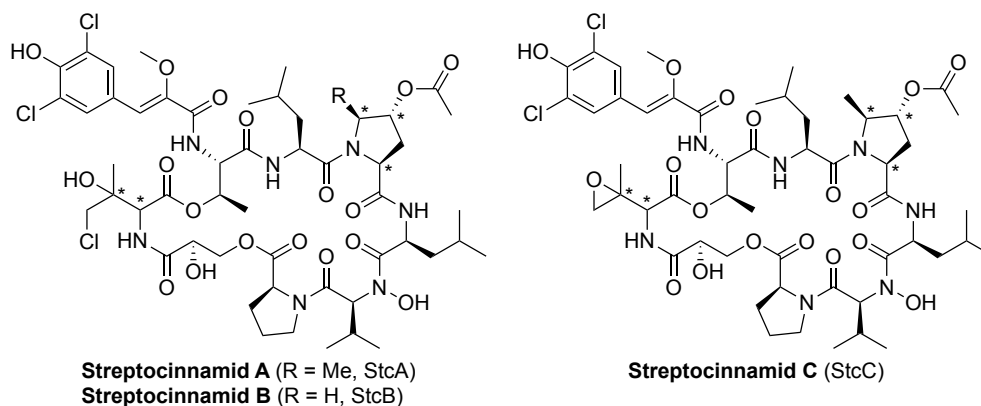
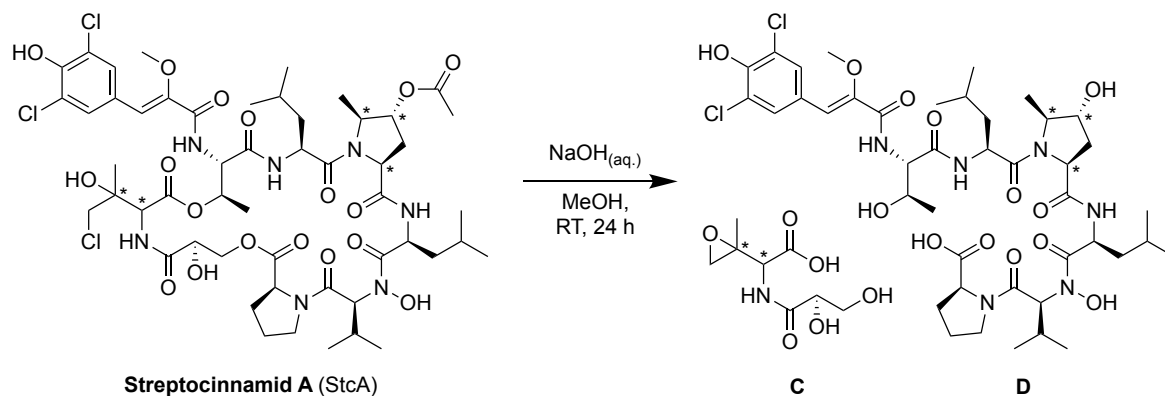


Abbildung 7: Strukturformeln der Streptocinnamide A und B^[3–5] sowie C^[4,5].

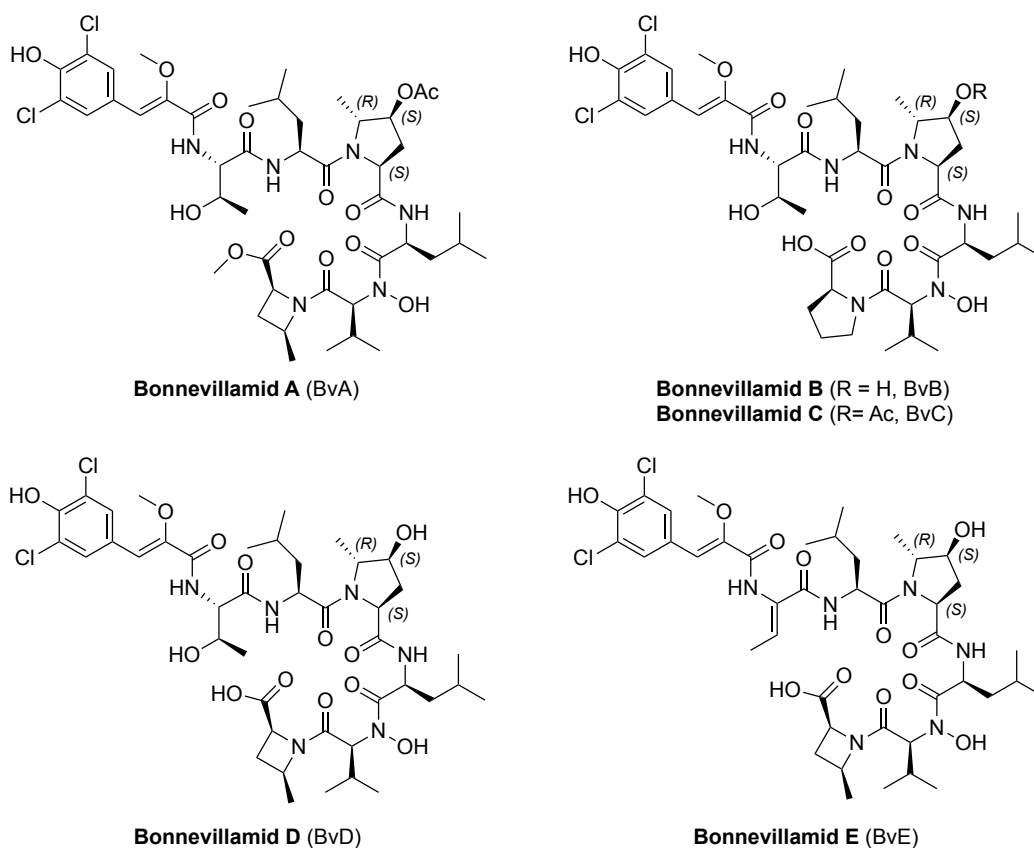
Insgesamt gibt es drei Vertreter der Streptocinnamide, die sich in den zuvor genannten nichtproteinogenen Aminosäuren unterscheiden.^[3–5] Während StcA und StcB das chlorierte ClOH-Val als Strukturmotiv enthalten, befindet sich bei StcC an dieser Position ein β,γ -Epoxyvalin. Für beide Valinderivate ist die Konfiguration der Stereozentren nicht bekannt. Der in 5-Position methylierte 4-Acetoxyprolinbaustein (MeHyp(OAc)) kann in StcA sowie StcC vorgefunden werden, wohingegen in StcB die Methylgruppe an dieser Stelle fehlt (= Hyp(OAc)). Für MeHyp(OAc) konnten Makarieva und Stonik *et al.* allerdings nur die relative Stereochemie aufklären. Ein weiteres ungewöhnliches Fragment ist die aromatische Seitenkette der cyclischen Depsipeptide, die als *m,m*-Dichlor-*p*-hydroxy-*cis*- α -methoxyzimtsäure identifiziert werden konnte. Der auch als Saccharochlorin B (SacCl) bezeichnete Enolether wurde von einer anderen Arbeitsgruppe als Sekundärmetabolit aus dem marinen Actinobakterium *Saccharomonospora* sp. KCTC-19160 isoliert.^[35] Bis auf das *N*-hydroxylierte Valin- (hVal) und D-Glycerinsäurefragment handelt es sich bei den restlichen Bausteinen um die proteinogenen L-konfigurierten Aminosäuren Pro, Leu und Thr, wobei Leu zweimal in den Streptocinnamiden vorkommt.

StcA wurde auf seine antibakterielle Wirksamkeit untersucht.^[3] Dabei konnte herausgefunden werden, dass StcA selektiv gegen einige wenige Gram-positive Bakterien antibiotisch wirkt, darunter *Micrococcus* sp. (MIC = 4 ng/mL), *Arthrobacter* sp. ATCC 21022 (MIC = 20 ng/mL) und *Msm* MC² (MIC = 300 ng/mL).

Neben Amidbindungen enthalten die depsipeptidschen Macrocyklen zwei endocyclische Esterbindungen, wobei sich eine zwischen dem O-Atom von Thr und ClOH-Val bzw. β,γ -Epoxy-Val und eine zwischen dem primären Alkohol der D-Glycerinsäure und Pro befindet.^[3] Die Positionen wurden über die in Schema 6 skizzierte Verseifung identifiziert.

**Schema 6:** Verseifung von Streptocinnamid A (2).^[3]

Neben der Spaltung der Esterbindungen wurde das Halohydrinstrukturmotiv in ein Epoxid überführt, welches sich in Fragment **C** befindet. Bis auf die postulierte Stereochemie des MeHyp-Bausteins entspricht das lineare Hexapeptidfragment **D** dem aus dem halophilen *Streptomyces* sp. GSL-6B isolierten Naturstoff Bonnevillamid B (BvB, Abbildung 8).^[10,11]

**Abbildung 8:** Strukturformeln der Bonnevillamide A bis C^[10,11] sowie D und E^[11].

Außer BvB wurden BvA und BvC aus dem gleichen Actinobakterium von Winter *et al.* am großen Salzsee in Utah (USA) bei der Suche neuartiger Naturstoffe aus extremophilen Mikroorganismen isoliert.^[10] Die verwandten Naturstoffe BvD und BvE hingegen wurden aus dem Actinobakterium *Streptomyces* sp. UTZ13 von Oh *et al.* isoliert, welches auf dem Maebong-Berg in Seoul (Südkorea) im Exoskelett des Aaskäfers *Nicrophorus concolor* entdeckt wurde.^[11] In BvA, BvD und BvE befindet sich am C-Terminus die nichtproteinogene Aminosäure (2*S*,4*S*)-4-Methylazetidincarbonsäure (Maz), wobei diese im Fall von BvA als Methylester vorliegt. Dahingegen weisen BvB und BvC Pro als C-terminale Aminosäure auf.

Während der MeHyp-Baustein in BvA und BvC acetyliert ist, liegt in BvB, BvD und BvE eine freie Hydroxygruppe vor. Als einziger Vertreter der Bonnevillamide weist BvE anstelle eines Threonins Z-Dehydrobutyrin als *N*-terminale Aminosäure auf. Im Zuge der Strukturklärung von BvD und BvE konnten Oh *et al.* feststellen, dass die ursprünglich von Winter *et al.* postulierten Strukturformeln der Bonnevillamide A bis C fehlerhaft sind (Abbildung 9, in orange hervorgehoben).^[11]

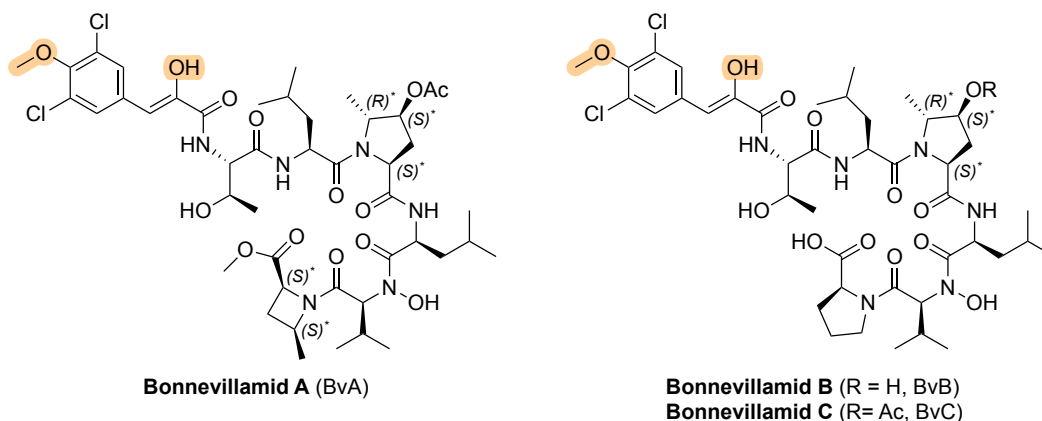


Abbildung 9: Ursprünglich nach Winter *et al.* postulierte Strukturformeln der Bonnevillamide A bis C.^[10]

Zuvor wurde angenommen, dass die Methylgruppe an das phenolische O-Atom gebunden ist, was der von Winter *et al.* benannten Bonnevillsäure (3-(3,5-Dichlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxyacrylsäure) entspricht. Tatsächlich befindet sich in den Bonnevillamiden die Methylgruppe am O-Atom α zum Carbonylkohlenstoff des Zimtsäurestrukturmotivs, wie es bei BvD und BvE sowie den Streptocinnamiden der Fall ist. Dementsprechend handelt es sich bei dem aromatischen Fragment um SacCl. Zudem wurde von Winter *et al.* nur die relative Konfiguration der 4-Methylazetidincarbonsäure und MeHyp bzw. MeHyp(OAc) aufgeklärt, während Oh und Mitarbeiter die absolute Stereochemie der nichtproteinogenen Aminosäuren bestimmten.

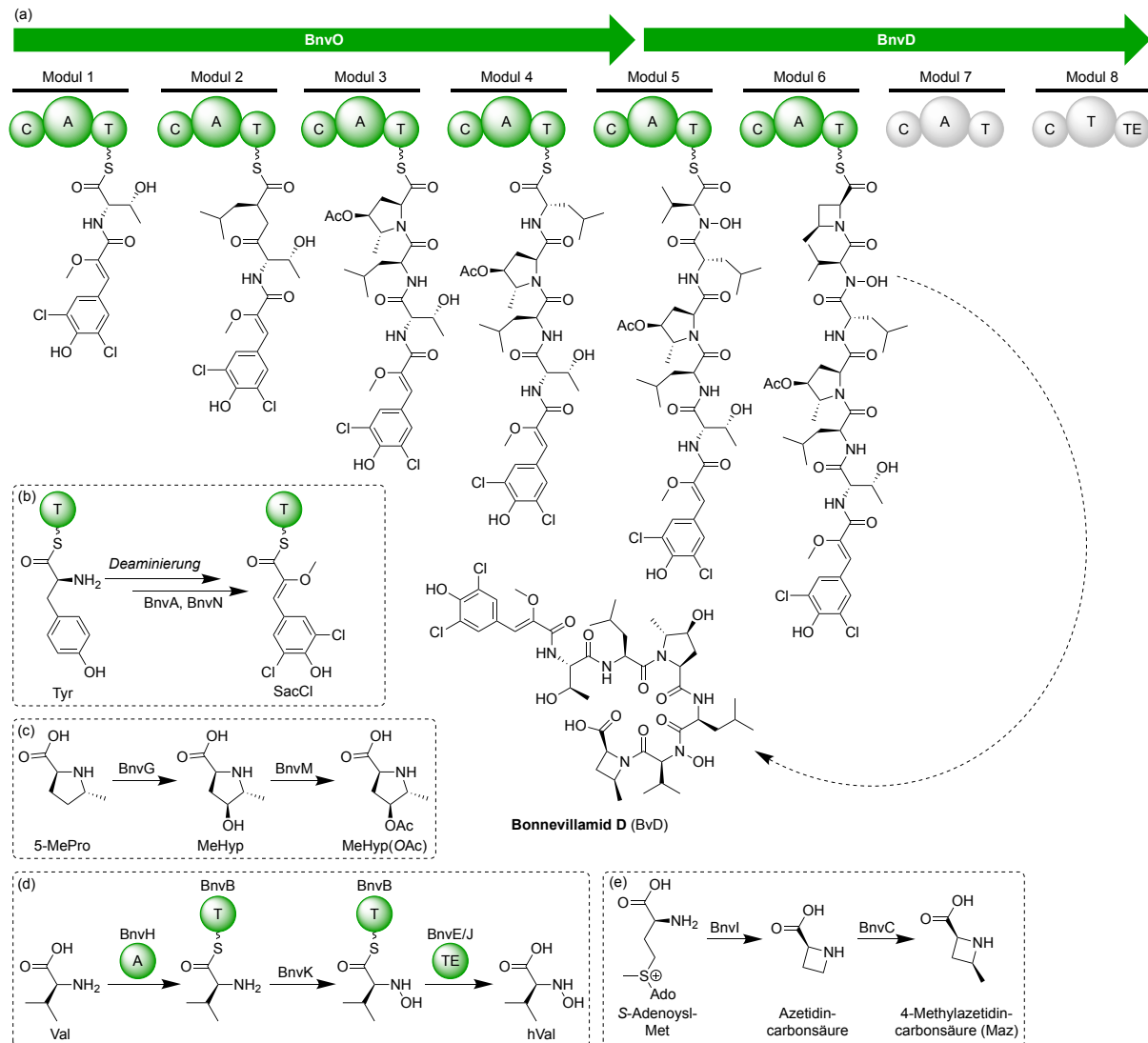
Im Fall von BvD und BvE konnte außerdem die Biosynthese der nichtribosomal synthetisierten Peptide aufgeklärt werden (Schema 7).^[11] Dabei kodieren die beiden NRPS-Gene *bnvD* und *bnvO* insgesamt acht Module, wobei nur die A-Domänen der Module 1 bis 6 zu den entsprechenden Aminosäuren der Bonnevillamide passen. Oh *et al.* vermuteten aufgrund dieser Diskrepanz, dass die übrigen Module 7 und 8 übersprungen werden, wobei der A-Domäne von Modul 7 in den konservierten Regionen einige essenzielle Aminosäuren fehlen und in Modul 8 die gesamte A-Domäne fehlt.

Die Biosynthese der Bonnevillamide beginnt mit der Herstellung von SacCl, welches vermutlich durch eine Sequenz aus Desaminierung, Reduktion, Methylierung und Chlorierung aus Tyr gebildet wird.^[11] Dabei kodieren die Gene *bnvA* eine MT und *bnvN* eine FADH₂-abhängige Halogenase. Unterdessen wird bei *bnvF* vermutet, dass dieses Gen für die Aktivierung von Tyr und dessen Kupplung an die T-Domäne verantwortlich ist, während die Aminosäure weiter zum SacCl-Strukturmotiv modifiziert wird. Die *N*-terminale C-Domäne in BnvO katalysiert im Anschluss die erste Knüpfung zwischen SacCl und Thr.

Danach wird die naszierende Peptidkette über Module 2 bis 4 mit Leu, MeHyp(OAc) und einem weiteren Leu verlängert, bevor das *N*-terminal acylierte Tripeptid auf BnvD übertragen wird. Schließlich werden durch Modul 5 und 6 hVal und Maz eingeführt, woraufhin BvD freigesetzt wird.

2. Kenntnisstand

Danach wird die naszierende Peptidkette über Module 2 bis 4 mit Leu, MeHyp(OAc) und einem weiteren Leu verlängert, bevor das *N*-terminal acylierte Tripeptid auf BnvD übertragen wird. Schließlich werden durch Modul 5 und 6 hVal und Maz eingeführt, woraufhin BvD freigesetzt wird.



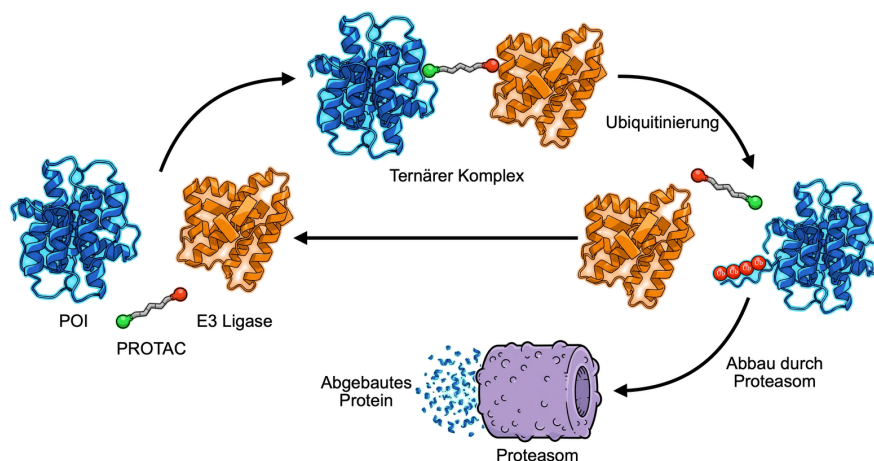
Schema 7: (a) Vorgeschlagener Biosyntheseweg von BvD; C = Kondensations-domäne, A = Adenylierungs-domäne, T = Thiolierungsdomäne, TE = Thioesterase. (b-e) Vorgeschlagene Biosynthese der nicht-proteinogenen Aminosäuren sowie SacCl.^[11]

Die Synthese von MeHyp(OAc) beginnt vermutlich entweder mit Pro oder Lys, welche zuerst in 5-MePro überführt werden.^[11] Nach dessen Bildung vermuten die Autoren, dass das Cytochrom-P450-Enzym BnvG und die *O*-Acetyltransferase BnvM im Anschluss die 4-Hydroxy- bzw. 4-Acetoxygruppe einführen. Im Gegensatz dazu erfolgt die Synthese von hVal ausgehend von Val durch eine freistehende A- (*bnvH*) und T-Domäne (*bnvB*), eine FAD-abhängige Monooxygenase (*bnvK*, Einführung der *N*-Hydroxygruppe) sowie eine alleinstehende Thioesterase (*bnvE/bnvJ*). Schließlich wird die letzte nichtproteinogene Aminosäure Maz vermutlich ausgehend von *S*-Adenosylmethionin (SAM) synthetisiert. Die Gene *bnvI* und *bnvC* kodieren mutmaßlich eine Klasse I SAM-abhängige Methyltransferase bzw. ein radikalisches SAM-Protein. Erstere katalysiert die Cyclisierung zum Vierring während zweiteres über einen radikalischen Mechanismus die Methylgruppe am Cyclus installiert.

Neben der Aufklärung der Struktur und Biosynthese wurden die Bonnevillamide auch auf ihre biologische Wirksamkeit untersucht. Die Bonnevillamide A bis C wurden gegen *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii* getestet, wobei bei Konzentrationen von bis 32 µg/mL keine Aktivität festgestellt werden konnte.^[10] Allerdings konnte bei Behandlung von Zebrafischlarven ein Einfluss auf die Entwicklung und Funktionalität des Herzens in Form einer verringerten Herzfrequenz, einem vergrößertem Herzbeutel und einer abnormalen Herzmorphologie beobachtet werden. In dieser Hinsicht handelt es sich bei BvB, bei welchem die Hydroxygruppe von MeHyp nicht acetyliert ist, um das aktivste der drei Derivate. Im Gegensatz dazu wurde während der biologischen Evaluierung von BvD und BvE durch Oh *et al.* herausgefunden, dass die beiden Naturstoffe die Fibrillbildung von β -Amyloidaggregaten umkehrt und zudem deren Monomerisierung induziert.^[11] Da die Aggregation von β -Amyloid mutmaßlich eine mögliche Ursache für die Entstehung von Alzheimer ist, könnten die Bonnevillamide durch ein besseres Verständnis dieser Prozesse zumindest den Grundstein für neue Behandlungsstrategien zur Bekämpfung der Krankheit legen.

2.3 BacPROTACs

PROTACs (*Proteolysis Targeting Chimeras*) sind bifunktionelle Moleküle, die gezielt durch das zelleigene Abbausystem krankheitsrelevante Proteine eliminieren, anstatt lediglich ihre Funktion zu inhibieren.^[36,37] Aufgebaut sind diese aus drei Komponenten: Zwei Liganden, wovon einer spezifisch an ein *Protein of interest* (POI) und der andere an eine E3-Ubiquitin-Ligase bindet, sowie einem Linker, der die beiden Liganden verknüpft (Schema 8). Dadurch bringen PROTACs das Zielprotein und die E3-Ligase unter Bildung eines ternären Komplexes in räumliche Nähe, was zur Übertragung von Ubiquitin auf das Zielprotein führt. Diese Ubiquitinierung markiert das Zielprotein für den anschließenden Abbau durch das Proteasom. Danach können PROTAC und die E3-Ligase erneut in den Katalysezyklus eintreten und somit den Abbau weiterer POIs induzieren.



Schema 8: Katalytischer Mechanismus von PROTACs (Proteine als schematische Darstellung).^[38,39]

PROTACs sind somit deutlich effizienter als klassische Proteininhibitoren, da sie katalytisch wirken und das Targetprotein nicht nur inhibieren, sondern vollständig eliminieren.^[36] Darüber hinaus ermöglicht dieser Ansatz beispielsweise die Adressierung von Gerüstproteinen oder Transkriptionsfaktoren, die bisher teilweise als *undruggable* galten.

Da das Ubiquitin-Proteasom-System nur in eukaryotischen Zellen vorkommt, können PROTACs nur bedingt zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen verwendet werden. Basierend auf diesem Konzept entwickelten Clausen und Kaiser *et al.* die sogenannten BacPROTACs.^[7] Diese nutzen das in Gram-positiven und Mycobakterien vorkommende Protein-Abbausystem ClpC:ClpP (ClpCP) als *Target*. ClpC übernimmt als Entfaltungsenzym die Funktion der Qualitätskontrolle von Proteinen, welches dann fehlerhafte Proteine zur Protease ClpP überträgt. Anstelle von Ubiquitin phosphoryliert ClpCP Arginin (pArg) zur Markierung von Proteinen für den proteolytischen Abbau.^[40] Um zu überprüfen, ob ClpCP wie das Ubiquitin-Proteasom-System zur gezielten Degradation von Proteinen ausgenutzt werden kann, synthetisierten Clausen und Kaiser *et al.* den ersten Prototypen E (Abbildung 10).

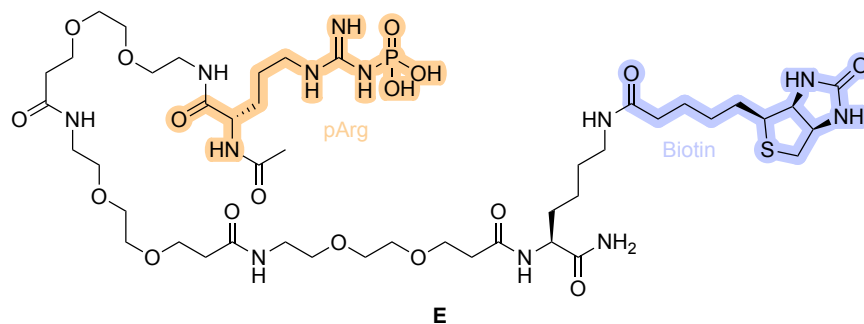


Abbildung 10: Strukturformel von BacPROTAC E.^[7]

Neben pArg (hervorgehoben in orange) enthält dieser Prototyp am anderen Ende des Moleküls Biotin (hervorgehoben in blauviolett). Biotin wird dabei durch das als Modellprotein ausgewählte monomere Streptavidin (mSA) mit hoher Affinität gebunden.^[41] Tatsächlich konnten die Autoren beobachten, dass ein ternärer Komplex der beiden Proteine und **E** entsteht und mSA durch ClpCP von *Bacillus subtilis* *in vitro* abgebaut wurde.^[7] Allerdings stellten die Autoren fest, dass der Abbau von mSA nicht so effizient wie erwartet war. An einer Reihe weiterer Proteine, die mit mSA kovalent verknüpft wurden, konnte beobachtet werden, dass bestimmte Substrate mit „ungeordneten“ C-Termini deutlich effizienter abgebaut wurden. Darüber hinaus variierten die Autoren den Linker, wobei bei diesem Modellsystem kein Einfluss auf die Degradationseffizienz des POIs festgestellt wurde.

Nachdem Clausen und Kaiser *et al.* die Wirksamkeit des BacPROTAC-Ansatzes an der ClpCP Protease von *B. subtilis* bestätigen konnten, wollten sie als nächstes untersuchen, ob das Konzept auch in Mycobakterien anwendbar ist.^[7] Anhand des ClpCP-Systems von *Msm* (ClpC1P1P2) konnten die Autoren zeigen, dass BacPROTAC **E** hochselektiv und -effizient das Modellprotein mSA degradiert. Damit diese Art der Verbindungen als Wirkstoff zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt werden kann, mussten die schlechten pharmakokinetischen Eigenschaften von pArg und die chemische Instabilität des phosphorylierten Guanidins überwunden werden. Neben pArg existieren eine Reihe bekannter cyclischer Peptide, die an die N-terminale Domäne von ClpC1 von Mycobakterien binden, darunter Cyclomarin A (CymA, Abbildung 11).^[24,25] Im Gegensatz zu pArg kann CymA die Zellwand von Mycobakterien passieren^[42] und eignet sich somit als Ligand für die erste Generation antimycobakterieller BacPROTACs.^[7] Um die Herstellung zu vereinfachen synthetisierten die Autoren das vereinfachte Derivat sCym-1, bei welchem drei der nichtproteinogenen Aminosäuren von CymA (markiert in grün) gegen proteinogene ausgetauscht wurden (Abbildung 11). Das in orange hervorgehobene Alanin von CymA

konnte anhand von kristallographischen Daten als optimaler Verknüpfungspunkt des Linkers identifiziert werden. Demzufolge wurde *via* SPPS BacPROTAC **F** synthetisiert, indem innerhalb der Sequenz Ala gegen ein entsprechendes Glu-Derivat (versehen mit Linker und Biotin) ausgetauscht wurde.

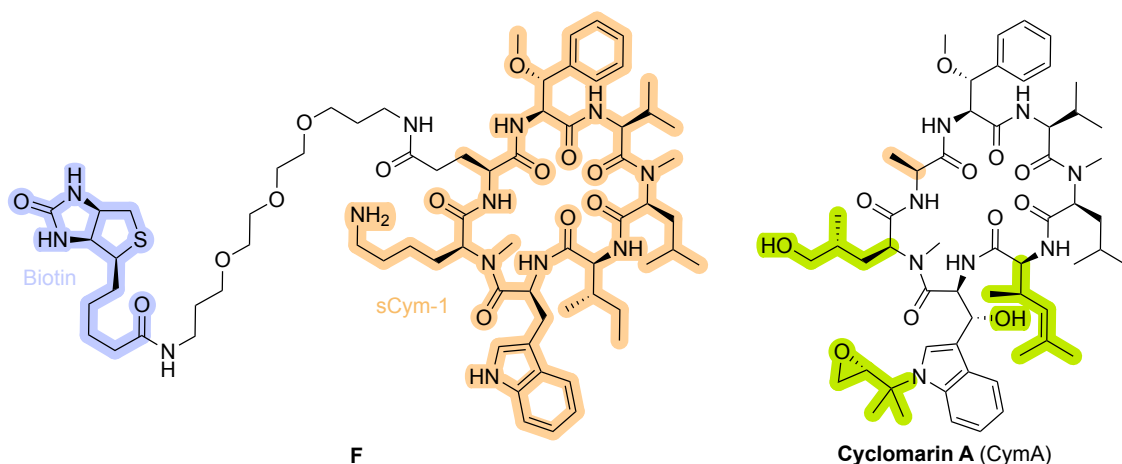


Abbildung 11: Strukturformel von **F** und Cyclomar A (CymA).^[7]

Verglichen mit BacPROTAC **E** (pArg anstelle von sCym-1), konnten mit **F** ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Um zu demonstrieren, dass das Konzept der BacPROTACs auch auf andere POIs angewendet werden kann, wählten die Autoren das humane Protein BRDT (*Bromodomain testis-specific protein*). Für dieses *Target* wurden bereits eine Reihe an PROTACs synthetisiert, welche auf dem BRDT-Liganden JQ1 basieren.^[43,44] Der entsprechende BacPROTAC mit sCym-1 führte wie zuvor zum selektiven *in vivo* Abbau des gewünschten POIs.^[7] Darüber hinaus wurden zwei weitere BacPROTACs auf Basis von JQ1 synthetisiert. Anstelle von sCym-1 wurden die beiden Cyclomarinderivate dCym7 und dCym6 zur Darstellung von BacPROTAC **G** und **H** eingesetzt, welche auf einem Desoxycyclomar C-Derivat^[45] basieren (Abbildung 12).

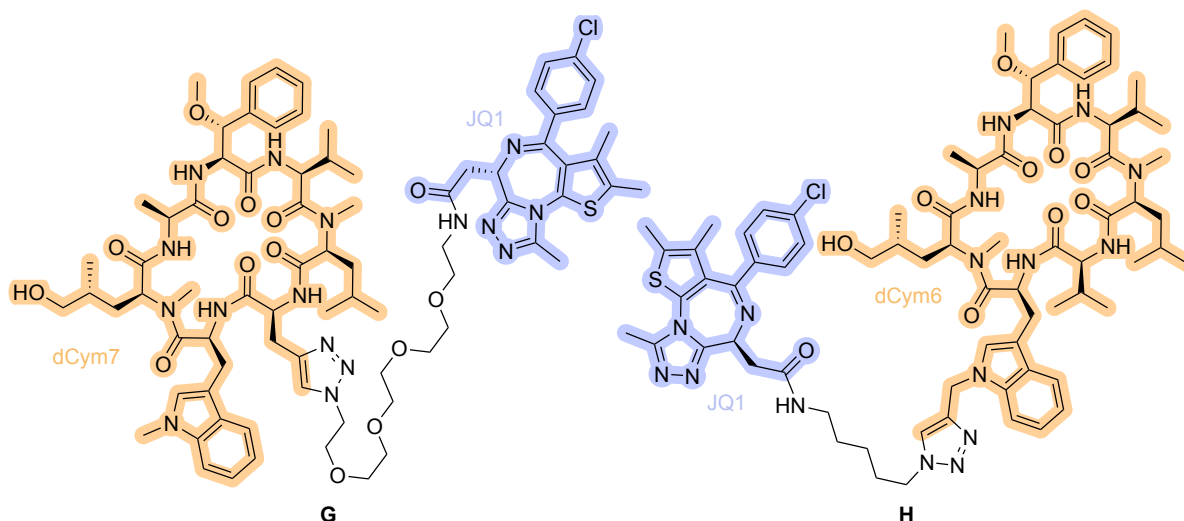


Abbildung 12: Strukturformeln von BacPROTAC **G** und **H**.^[7]

Im Fall von dCym7 wurde ein Valin gegen Propargylglycin ausgetauscht, während im Fall von dCym6 der Indolstickstoff des Tryptophans *N*-propargyliert ist. Die Wahl der beiden Positionen beruhte zum einen auf der Erkenntnis von Kozmaier und Kiefer *et al.*, dass Modifikationen an dieser Stelle keinen negativen Einfluss auf die biologische Aktivität haben

und nicht an der Bindung an ClpC1 beteiligt sind.^[45] Zum anderen werden die entsprechenden Aminosäuren als letztes in der linearen Synthesesequenz eingebaut. Da dCym7 und dCym6 alkinylfunktionalisiert sind, wurde der Linker zur Verknüpfung mit Ligand JQ1 entsprechend angepasst, sodass diese *via* CuAAC-Reaktion über ein Triazol miteinander verknüpft werden konnten. Verglichen mit **F** induzieren die dCym7- bzw. dCym6-basierten BacPROTACs **G** und **H** schon bei niedrigeren Konzentrationen den Abbau des POIs. In einem *in vivo* Experiment mit BRDT-exprimierendem *Msm* konnte anhand von **G** gezeigt werden, dass das POI hochselektiv auch in zellulärer Umgebung abgebaut wird.

In einer Folgestudie charakterisierten Junk und Clausen *et al.* den Mechanismus hinter ClpC1-adressierenden Antibiotika genauer, was zur Entwicklung der Cym-basierten dimeren Homo-BacPROTACs führte.^[8] Hierfür wurden zunächst die beiden Macrocyclischen Peptide dCym und Ecu*^[46] untersucht, wobei zweiteres ein aktiveres Derivat des Naturstoffs Ecumicin ist (Abbildung 13). Beide binden an die N-terminale Domäne von ClpC1, beeinträchtigen dessen Funktion jedoch über unterschiedliche Wirkmechanismen.^[42,46,47] Während bei Ecumicin vermutet wird, dass die proteolytische Effizienz von ClpCP durch Entkopplung der Aktivitäten von ClpC1 und ClpP1P2 erfolgt, sorgt CymA für eine Hochregulierung des Proteinabbaus durch den Enzymkomplex.

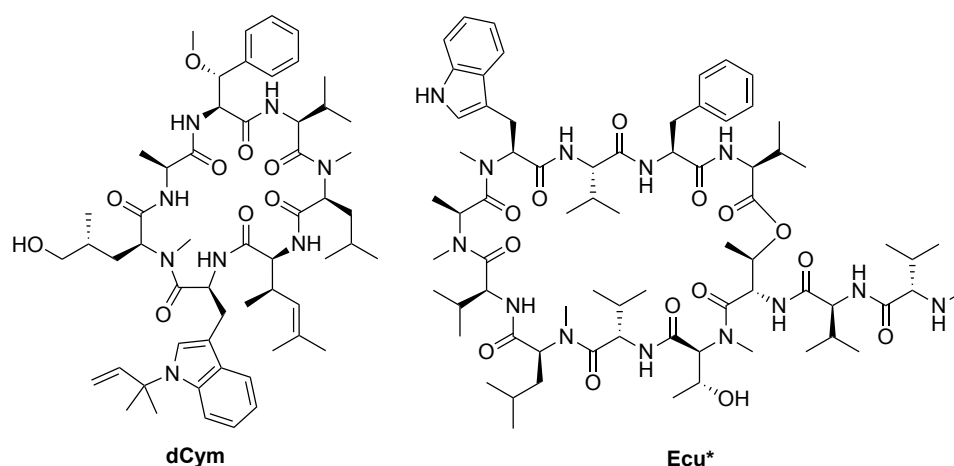


Abbildung 13: Strukturformeln von Desoxycyclomarin C (dCym) und Ecumicinderivat Ecu*.^[7]

Für beide Moleküle konnte beobachtet werden, dass sich nach Zugabe der Wirkstoffe aus ClpC1-Hexameren Oligomere höherer Ordnung bildeten.^[7] Durch diese induzierte Umstrukturierung wird mutmaßlich die Autoinhibition von ClpC1 aufgehoben, wodurch die Gesamtaktivität hochreguliert wird.^[7,8,46,48,49] Als die Autoren den Abbau der zwei Modellproteine α - und β -Casein durch ClpCP untersuchten, konnten Junk und Clausen *et al.* feststellen, dass dCym und Ecu* die Substratspezifität des *Targets* modulieren. Während beide Moleküle den Abbau von α -Casein beschleunigten, hemmte Ecu* die Degradierung von β -Casein. Im Fall von dCym konnte kein Effekt für den Abbau von β -Casein beobachtet werden. Als die Autoren in einem Folgeexperiment das Proteom von *Msm* unter Einfluss der beiden Antibiotika untersuchten, konnte bei dCym unter bakteriziden Konzentrationen eine Abnahme von ca. 30 % aller bakteriellen Proteine durch die Überaktivierung von ClpC1 beobachtet werden. Zeitgleich fand eine Hochregulierung der zuvor unbekannten Proteine ClpC2 und ClpC3 mit Homologie zur N-terminalen Domäne von ClpC1 statt, wobei ersteres durch dCym und zweiteres durch Ecu* hochreguliert wurde. Hierdurch wird die Wirksamkeit von beiden reduziert. Als kompetitive Inhibitoren der beiden Antibiotika und falsch gefalteter Proteine üben ClpC2 und ClpC3 eine schützende Funktion aus.

Um diesen Resistenzmechanismus zu umgehen, wurden die in Abbildung 14 dargestellten Homo-BacPROTACs **I** und **J** synthetisiert.^[7] Hierbei bestand die Idee darin, dass sowohl ClpC1 als auch das (hochregulierte) ClpC2 durch die Protease abgebaut werden, was *in vitro* an *Msm* bestätigt werden konnte.

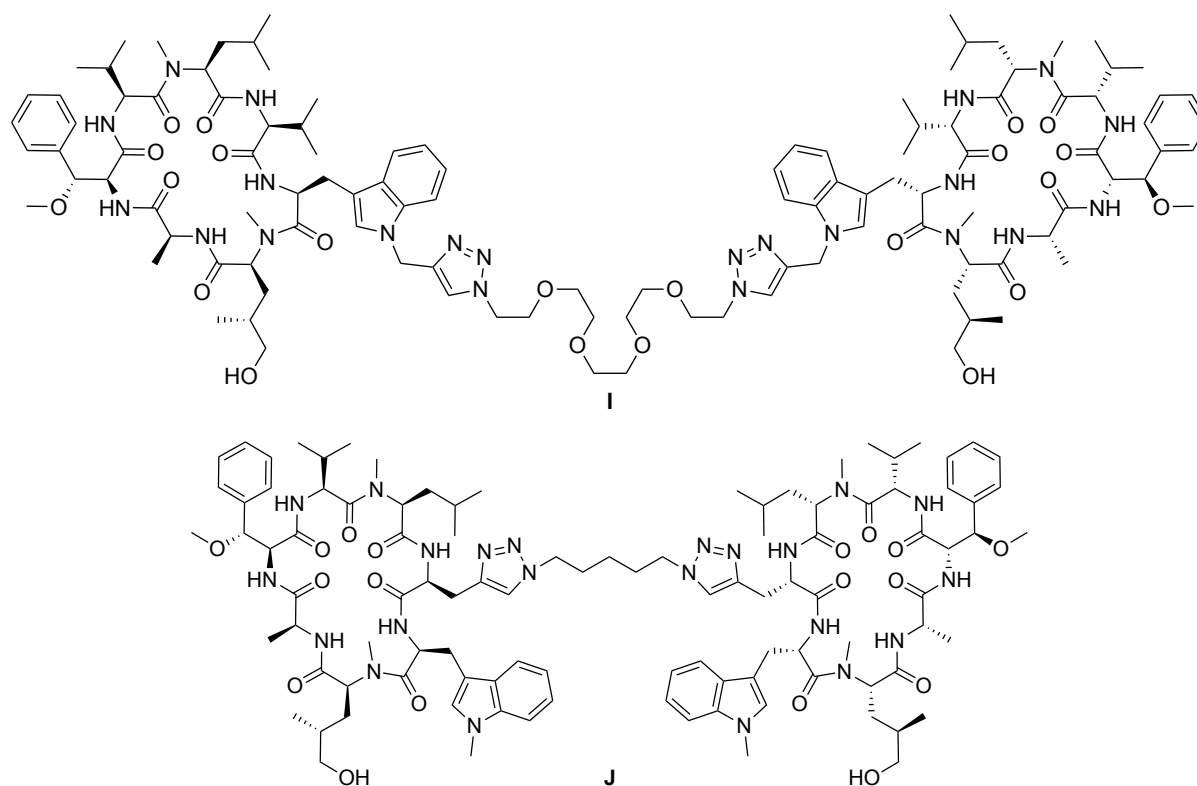
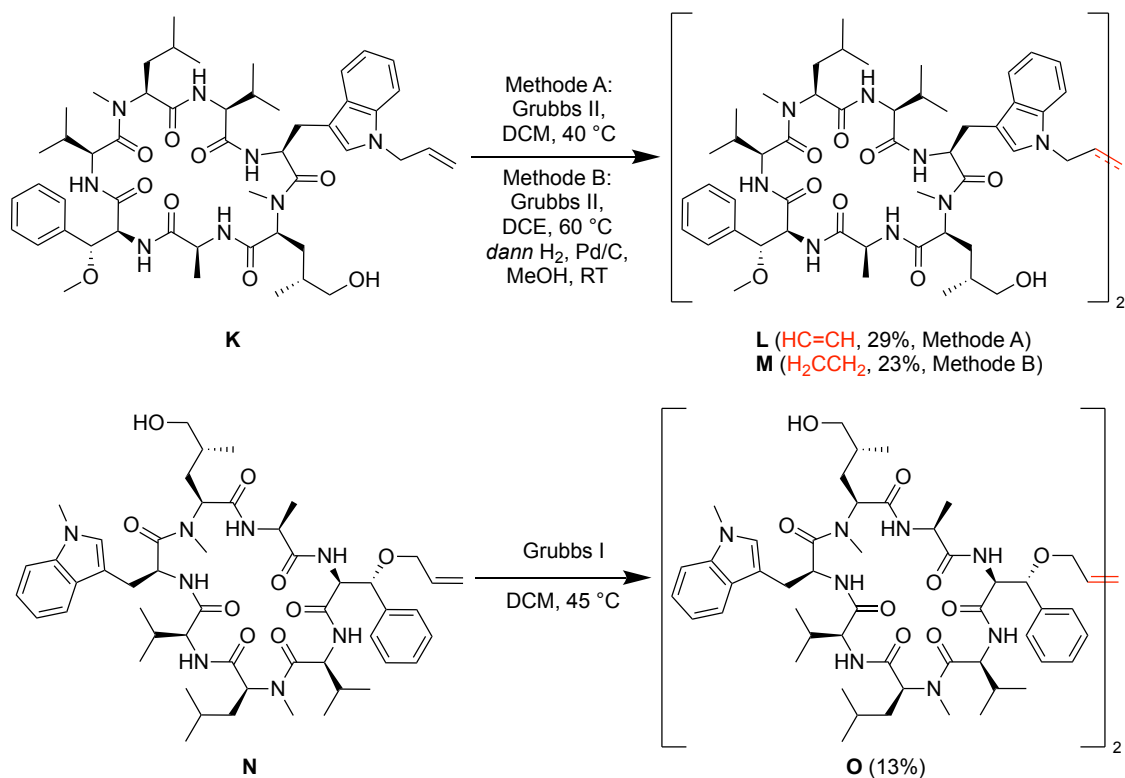


Abbildung 14: Strukturformeln der Homo-BacPROTACs **I** und **J**.^[7]

Trotzdem waren Homo-BacPROTACs **I** und **J** gegen *Msm* ähnlich aktiv wie ihre monomeren Vorstufen. Dahingegen konnte gegen *Mtb* eine mehr als hundertfache Steigerung des MIC-Werts gemessen werden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass *Mtb* nur ein ClpC2-Protein kodiert, während bei *Msm* sowohl ClpC2 als auch ClpC3 gefunden werden konnten.

In einer Folgestudie synthetisierten Junk *et al.* weitere Homo-BacPROTACs, beispielsweise unter Einsatz eines rigideren bzw. kürzeren Alkenyl- (**L** und **O**) oder Alkyllinkers (**M**, Schema 9).^[9] Die Dimerisierung der monomeren Cyclomarinderivate **K** und **N** erfolgte über eine Grubbs-Olefinmetathese, wobei die Doppelbindung für die Synthese von **M** zusätzlich hydrogenolytisch reduziert wurde.

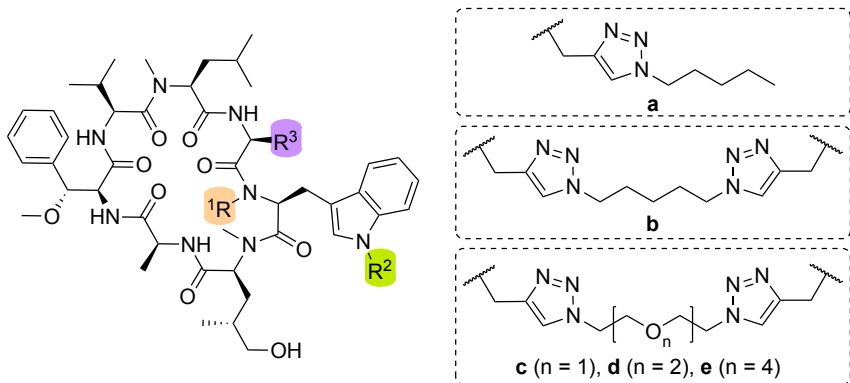
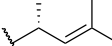
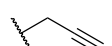
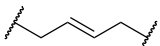


Schema 9: Synthese der BacPROTACs **L**, **M** und **O** nach Junk *et al.*^[9]

Im Fall von Homo-BacPROTAC **O** wurde eine andere Verknüfungsposition gewählt.^[9] Hierfür wurde die Methoxygruppe von β -MeO-Phe gegen einen Allylether ausgetauscht, an dessen endständiger Doppelbindung die Metathesereaktion zur Dimerisierung durchgeführt wurde. Die schlechte Ausbeute von 13 % für **O** erklären die Autoren durch dessen Lagerinstabilität. Darüber hinaus wurde ein neues modifiziertes Cym-Derivat für eine weitere Generation an BacPROTACs hergestellt, bei welchen das N_{α} -Atom des Tryptophanbausteins mit dem Ziel, die Zellpermeabilität zu erhöhen, N -methyliert wurde. Zuvor identifizierten Junk und Schmiedel *et al.* via NMR die Lösungsmittel-exponierten Amidprotonen von Val und Trp, wobei nur im Fall von Trp keine H-Brücke zum *Target* ausgebildet wird.

Für die rigideren Linker wurde, genau wie bei der Einführung der N_{α} -Methylgruppe am Tryptophanbaustein, eine etwas schwächere Bindung an die N -terminale Domäne von ClpC1 beobachtet (Tabelle 4).^[9] Dahingegen hatte die Länge des Linkers keinen großen Einfluss. Die N -methylierten Monomere zeigten zwar eine deutlich bessere Zellpermeabilität in Caco-2-Zellen auf, allerdings konnten die der dimerisierten Homo-BacPROTACs aufgrund schlechter Wasserlöslichkeit nur unzureichend ermittelt werden. Die schlechte Löslichkeit spiegelt sich auch in der geringen oralen Bioverfügbarkeit wider. Versuche zur Verbesserung der Löslichkeit durch Einführung polarerer Seitenketten scheiterten an der dadurch stark verschlechterten Bindung an ClpC1.

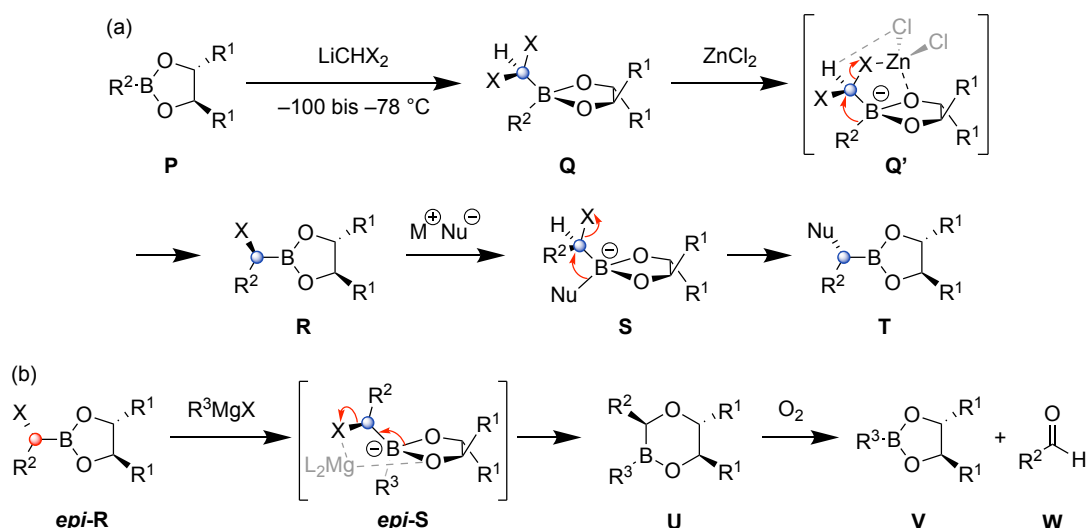
Tabelle 4: SAR-Modell von monomeren Cyclomarinderivaten und entsprechenden Homo-BacPROTACs (* Einfluss auf Zellpermeabilität durch Vergleich des Effluxverhältnisses durch Caco-2-Monoschicht: $R_{\text{eff}}(\text{NH})/R_{\text{eff}}(\text{NMe})$; HBP = Homo-BacPROTAC; NTD = N-terminale Domäne).^[9]

							
Molekül		R ¹	R ²	R ³	K _D (ClpC1 _{NTD}) [nM]	MIC <i>Mtb</i> H37Rv [μM]	Einfluss* <i>N</i> -Me auf Zellper- meabilität
dCymC	Mono	H			1.1 ± 0.4	0.4 ± 0.1	1.6
dCymC*	-mer	Me			12.1 ± 0.3	n.b.	
Cym1	Mono	H	Me		4.0 ± 0.7	3.1 ± 0.0	> 11.8
Cym1*	-mer	Me			13.9 ± 0.3	50.0 ± 0.0	
Cym2	Mono	H	Me	a	4.6 ± 0.2	n.b.	> 1.5
Cym2*	-mer	Me			26.1 ± 0.1	6.3	
HBP1	Dimer	H	Me	b	0.28 ± 0.08	0.1 ± 0.0	n.b.
BPT5		Me			0.9 ± 0.3	3.1 ± 0.0	
Cym3	Mono	H		<i>i</i> -Pr	3.5 ± 0.1	1.6	9.3
Cym3*	-mer	Me			15 ± 3	6.3	
HBP2	Dimer	H	e	<i>i</i> -Pr	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.4	n.b.
HBP2*		Me			0.4 ± 0.2	< 0.1	
HBP3	Dimer	H	c	<i>i</i> -Pr	0.9 ± 0.4	0.4 ± 0.3	–
HBP4	Dimer	H	Me	d	0.4 ± 0.2	0.1 ± 0.0	–
L	Dimer	H		<i>i</i> -Pr	1.2 ± 0.8	0.2 ± 0.1	n.b.
L*		Me			1.8 ± 0.1	n.b.	

Im Rahmen einer Bioaktivitätsstudie konnte überraschenderweise keine Inhibition des Wachstums anderer nichttuberkulöser Mycobakterien beobachtet werden, während die Monomere im einstelligen μM-Bereich aktiv waren.^[9] Weiterhin konnte keine nennenswerte Aktivität gegen Gram-positive und -negative Bakterien beobachtet werden. **HBP1** und **HBP2** wurden zudem auf ihre Wirksamkeit gegenüber (multi-)wirkstoffresistenten *Mtb*-Stämmen untersucht, wobei sie gegen alle aktiv waren.

2.4 Matteson-Homologisierungen zur Synthese von Aminosäuren

Die Matteson-Homologisierung ist eine asymmetrische Synthesemethode zur iterativen C₁-Homologisierung von Boronsäureestern.^[50] Hierbei wird ein (chirales) Boronat **P** zunächst mit einem Lithiumcarbenoid der Art LiCHX₂ bei tiefer Temperatur unter Bildung eines *at*-Komplexes **Q** umgesetzt (Schema 10a). LiCHCl₂ kann beispielsweise durch direkte Deprotonierung von DCM mit *n*-BuLi bei –100 °C hergestellt werden,^[51] während LiCHBr₂ aus CH₂Br₂ und LDA bei –78 °C generiert werden kann.^[53] Im nächsten Schritt erfolgt eine 1,2-Umlagerung des *at*-Komplexes **Q** über **Q'**, nach welcher sich schließlich α-Haloboron-säureester **R** bildet.^[50] Dabei ist die Bildung von *at*-Komplex **Q** bei tiefer Temperatur deutlich schneller als die α-Eliminierung des generierten Lithiumcarbenoids. Im Gegensatz dazu ist die 1,2-Umlagerung deutlich langsamer als die Zersetzung der Carbenoide, sodass in der Regel aufgrund der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten eine Mehrfachhomologisierung von α-Haloboronat **R** nicht auftritt. Wie in Übergangszustand **Q'** angedeutet, sorgt der Zusatz von ZnCl₂ für eine verbesserte Stereoselektivität. Durch Koordination des Zn-Atoms an eine der prochiralen Abgangsgruppen X und an eines der O-Atome des Boronsäureesters von der sterisch weniger gehinderten Seite, wird durch das C₂-symmetrische Auxiliar eine substratkontrollierte Stereoselektivität induziert.



Schema 10: (a) Mechanismus der Matteson-Homologisierung von Boronsäureester **P** zum homologisierten Boronsäureester **T** (R¹ = *i*-Pr, Cy).^[50] (b) Zersetzungspfad des Nebendiastereomers ***epi*-R** bei Umsetzung mit einem Grignardreagenz zu Borinat **U**.^[50,52]

Werden α-Haloboronate mit Grignardreagenzien umgesetzt, tritt eine doppelte Stereodifferenzierung auf (Schema 10b).^[50,52] Das in geringem Anteil gebildete Nebendiastereomer ***epi*-R** reagiert im Gegensatz zu Hauptdiastereomer **R** bevorzugt über einen anderen Reaktionspfad. Wie bei **R** bildet sich zuerst nach nukleophilem Angriff des Grignardreagenzes ein *at*-Komplex ***epi*-S**. Anstelle von R² wandert in diesem Fall eines der O-Atome des Auxiliars in einer 1,2-Umlagerung, woraufhin unter Ringerweiterung der cyclische Boronsäureester **U** entsteht. Dieser zersetzt sich unter Luftsauerstoff zu Boronat **V** und Aldehyd **W**.

Die auf diese Weise generierten α -Haloboronate **R** können mit einer großen Vielfalt an Nukleophilen umgesetzt werden. Neben Carbanionen wie z.B. Grignardreagenzien^[53] und Enolaten^[54] können auch Sauerstoff- und Stickstoffnukleophile in Form von Alkoholaten^[55] bzw. Aziden^[56] eingeführt werden. α -Haloboronsäureester **R** reagiert dabei zunächst mit den meisten Nukleophilen wie **P** unter Bildung eines *at*-Komplexes **S**, welcher wiederum eine 1,2-Umlagerung unter Bildung von **T** eingeht.

Durch die Möglichkeit der Einführung von Stickstoffnukleophilen eignet sich die Matteson-Homologisierung auch für die stereoselektive Darstellung von Aminosäuren. Bereits früh wurde von Matteson *et al.* beobachtet, dass α -Haloboronate zwar mit NH_3 oder primären Aminen eine Substitution des Halogens bewirken, die entstandenen α -Aminoboronsäureester jedoch leicht protodeborieren.^[57] Eine Lösung schien der Einsatz von LiHMDS als Nukleophil zu sein.^[58] Die erhaltenen α -Bisilylaminoboronate eignen sich zwar gut zur Synthese von α -Aminoboronsäuren, allerdings stellten sich weitergehende Homologisierungen aufgrund von unvollständigem Umsatz und geringen Ausbeuten als problematisch heraus.^[57,59,60] Einen wichtigen Fortschritt, der die Einführung von Stickstoffnukleophilen erleichterte, konnten Matteson *et al.* durch die Einführung von Aziden in einer Homologisierung erzielen.^[61] Die so erhaltenen α -Azidoboronsäureester waren problemlos homologisierbar. Kurz darauf konnten Matteson und Beedle ausgehend von den Boronsäure-(+)-pinandiolester **X** erfolgreich Phe (**ACa**), Val (**ACb**), Ser (**ACc**) und Glu (**ACd**) über die in Tabelle 5 zusammengefassten Bedingungen synthetisieren.^[62]

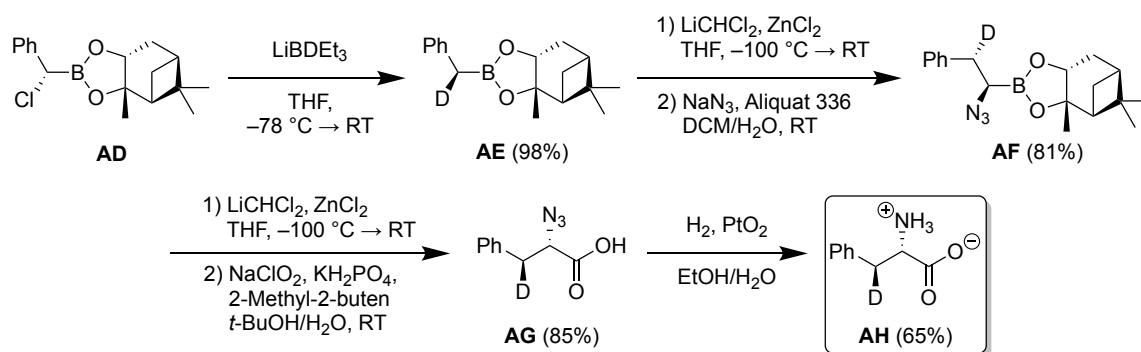
Tabelle 5: Synthese von Phe (**ACa**), Val (**ACb**), Ser (**ACc**) und Glu (**ACd**) nach Matteson und Beedle (*: für **ACd** wurde nach Reduktion des Azids der *tert*-Butylester mit TFA entfernt).^[62]

#	R	R'	X	Ausbeute (X → AC)	<i>er</i> Z	AC
a	Bn	Bn	Cl	63 %	25:1	25:1
b	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Br	57 %	≥ 50:1	50:1
c	BnOCH ₂	HOCH ₂	Br	39 %	30:1	25:1
d	<i>t</i> -BuO ₂ C(CH ₂) ₂	HO ₂ C(CH ₂) ₂ *	Br	32 %	–	50:1

Boronsäureester **X** wurde zunächst in die entsprechenden α -Haloboronate **Y** überführt, woraufhin diese mit einem Überschuss von NaN_3 in Gegenwart von Aliquat 336 als Phasentransferkatalysator in $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ in die α -Azidoboronsäureester **Z** transformiert wurden. Allerdings kann NaN_3 mit DCM zum hochexplosiven Diazidomethan $((\text{N}_3)_2\text{CH}_2)$ reagieren, weswegen generell davon abgeraten wird NaN_3 in Kombination mit halogenierten Lösemitteln zu verwenden.^[63] Jedoch beschrieben die Autoren, dass die Substitution des Chloratoms außer im Fall von **Ya** nur sehr langsam abläuft. Infolgedessen wurden aus **Xb** bis **Xd** die entsprechenden α -Bromboronate **Yb** bis **Yd** für die Einführung des Azids verwendet,

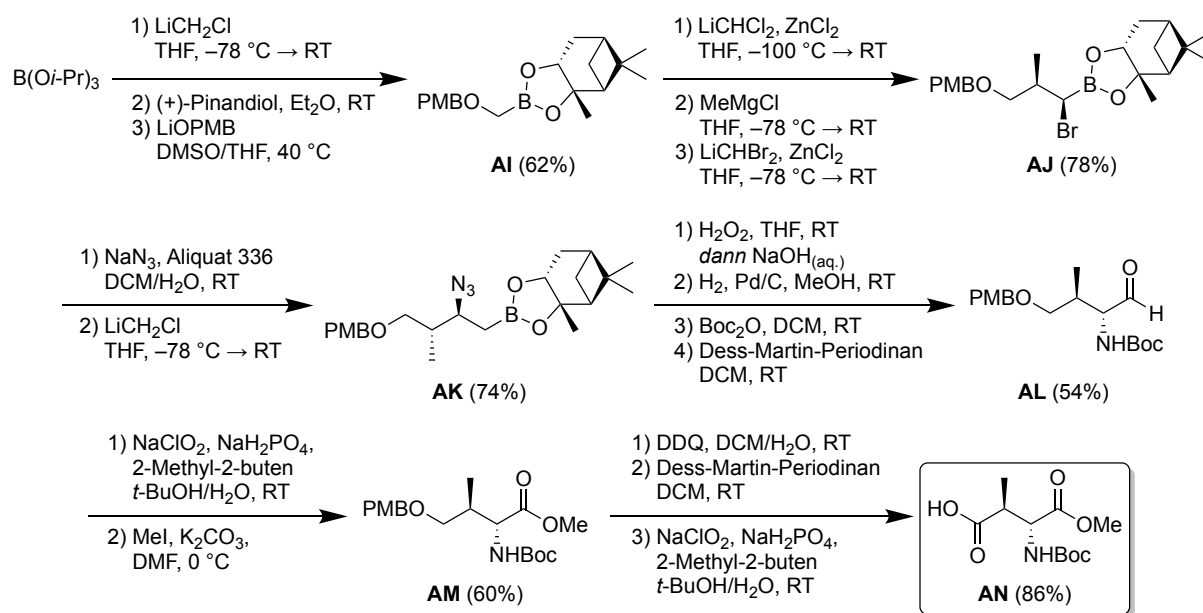
jedoch wurde hierbei eine Epimerisierung des neu gebildeten α -Stereozyentrums beobachtet. Durch den Einsatz eines fünfzigfachen Überschusses an NaN_3 konnte die Epimerisierung weitestgehend unterdrückt werden. Schließlich wurden die α -Azidoboronate **Z** zu den α -Chlor- β -azidoboronsäureestern homologisiert, welche dann unter Pinnick-Bedingungen direkt zu den α -Azidocarbonsäuren **AB** oxidiert wurden. Nach Reduktion des Azids mit H_2 in Gegenwart von PtO_2 oder Pd/C konnten letztlich die entsprechenden Aminosäuren in guter Stereoselektivität isoliert werden.

Mit dieser Sequenz konnten Matteson *et al.* außerdem das β -deuterierte Phe **AH** stereoselektiv synthetisieren (Schema 11).^[56] Hierfür reduzierten die Autoren asymmetrisch α -Chlorboronsäureester **AD** mit LiBDEt_3 zum monodeuterierten Benzylboronat **AE**, bevor nach einer weiteren Homologisierung das Azid eingeführt wurde. Schließlich wurde α -Azidoboronsäureester **AF** nochmals homologisiert und zu Carbonsäure **AG** oxidiert, um im letzten Schritt das Azid zu **AH** zu reduzieren. Wurde zur Generierung von **AD** das deuterierte LiCDCl_2 eingesetzt und im Anschluss mit LiBHET_3 reduziert, so ist das andere Epimer zugänglich.^[56]



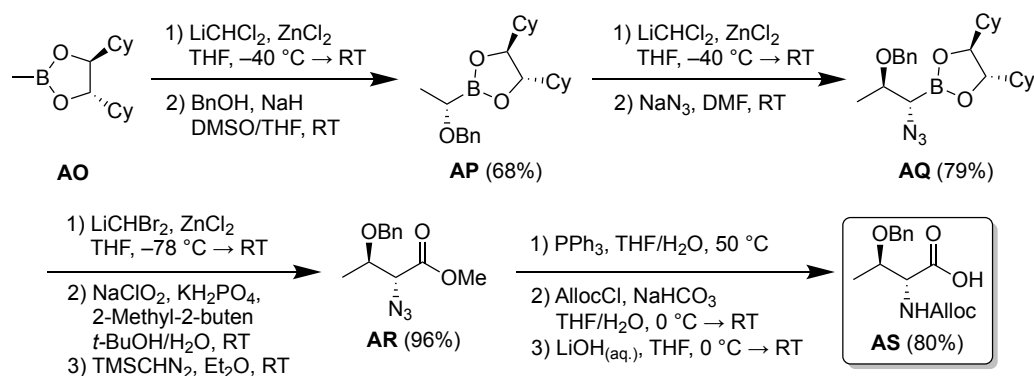
Schema 11: Asymmetrische Synthese von (2S,3S)-Phenylalanin-3- ^2H (**AH**).^[56]

In Arbeiten von Armstrong und Bauer zur Totalsynthese von Motuporin konnte die von Matteson entwickelte Methodik zur Herstellung des Asparaginsäurederivats **AN** angewendet werden (Schema 12).^[64] Die Sequenz begann mit der Synthese von α -Alkoxyboronat **AI**, welches durch Umsetzung von Triisopropylborat mit LiCH_2Cl und anschließender Umesterung auf (+)-Pinandiol erhalten wurde, bevor der so generierte α -Chlorboronsäureester mit LiOPMB in **AI** transformiert wurde. Als nächstes wurde **AI** drei weitere Male homologisiert. Zuerst wurde eine Methylgruppe gefolgt von einem Azid eingeführt, wobei zur Einführung von zweitem α -Bromboronat **AJ** genutzt wurde. Dieses wurde nach Substitution durch NaN_3 mit LiCH_2Cl um eine Methylengruppe erweitert. Der erhaltene Boronsäureester **AK** wurde dann mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ zum Alkohol oxidiert, bevor das Azid hydrolytisch reduziert und anschließend Boc-geschützt wurde. Schließlich wurde der zuvor erhaltene Alkohol zu Aldehyd **AL** oxidiert, welcher auch als Baustein für die Synthese eines anderen benötigten Fragments von Motuporin benötigt wurde. Danach wurde **AL** zur Carbonsäure oxidiert, welche dann mit $\text{MeI}/\text{K}_2\text{CO}_3$ in Methylester **AM** überführt wurde. Zuletzt wurde der PMB-Ether gespalten, wonach der freigesetzte Alkohol in einer zweistufigen Sequenz zu 3-Methyl-D-Asparaginsäurederivat **AN** oxidiert wurde.



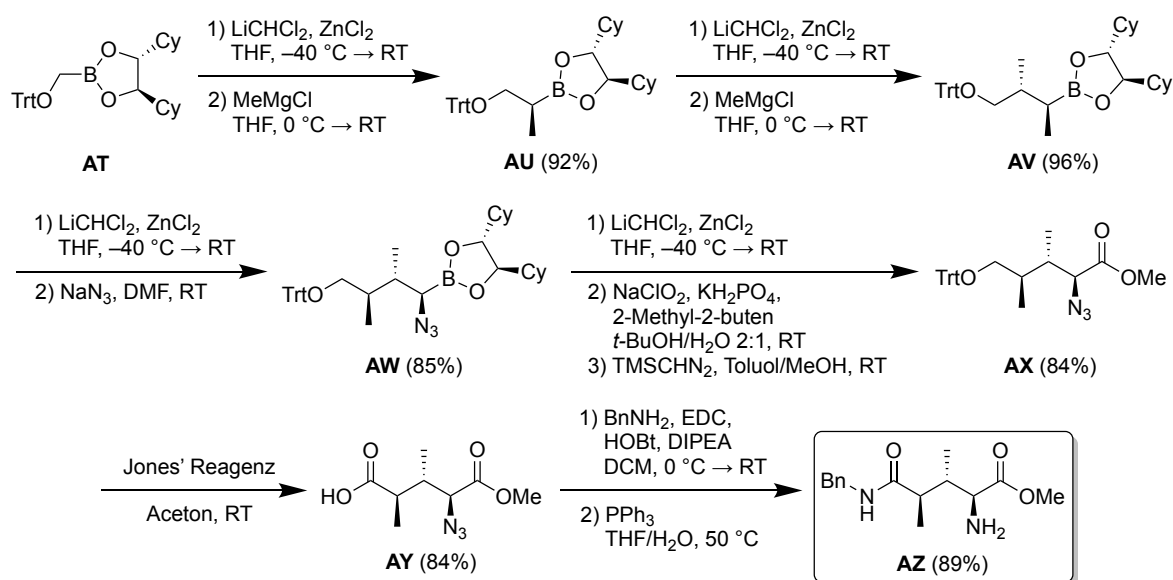
Schema 12: Synthese des 3-Methyl-D-asparaginsäurederivats **AN** nach Armstrong und Bauer.^[64]

Im Zuge der Synthese des cyclischen Heptapeptidfragments von Callipeltin A entwickelten Kazmaier und Horn eine neue Strategie zur Darstellung von D-*allo*-Thr (Schema 13).^[65] Beginnend mit Methylboronsäureester **AO**, welcher in diesem Fall anstelle eines Pinandiols (S,S)-DICHD als chirales Auxiliar besitzt, wurde in einer ersten Matteson-Homologisierung ein Benzyloxyrest eingeführt. Danach wurde α -Alkoxyboronat **AP** nochmals homologisiert, diesmal zur Einführung des Azids. Die Autoren setzten im Gegensatz zu den zuvor vorgestellten Synthesen DMF anstelle von DCM/H₂O zur Substitution des α -Halo-boronsäureesters ein. Dies hatte den entscheidenden Vorteil, dass unter diesen Bedingungen die Bildung von Diazidomethan gänzlich vermieden wird und die Reaktion schneller ablief, obwohl deutlich weniger NaN₃ eingesetzt wurde. Darüber hinaus war das im Vergleich zum α -Brom- weniger epimerisierungsanfällige α -Chlorboronat bereits reaktiv genug, um durch Azid substituiert zu werden. Im Anschluss wurde der α -Azidoboronsäureester **AQ** zum α -Brom- β -azidoboronat homologisiert, welches dann zur Carbonsäure oxidiert und mit TMS-Diazomethan zu Methylester **AR** umgesetzt wurde. Hierbei war es notwendig das α -Brom- anstelle des α -Chlorboronats zu nutzen, da die Umsetzung von **AQ** mit LiCHCl₂ nur unvollständigen Umsatz lieferte. Zuletzt wurde α -Azidomethylester **AR** unter Staudinger-Bedingungen reduziert und das freigesetzte Amin Alloc-geschützt, bevor nach Verseifung des Methylesters das geschützte D-*allo*-Threonin **AS** isoliert wurde.



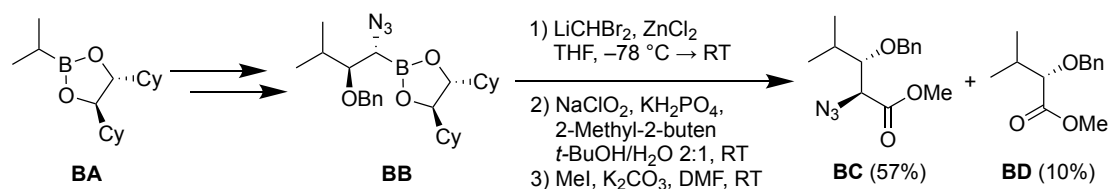
Schema 13: Synthese von Alloc-D-*allo*-Thr(OBn)-OH (**AS**) nach Kazmaier und Horn.^[65]

Für die Synthese der Seitenkette von Callipeltin A setzten Kazmaier und Horn ebenfalls eine Sequenz aus Matteson-Homologisierungen zur Herstellung eines weiteren nicht-proteinogenen Aminosäurebausteins ein.^[66] Konkret handelt es sich um das Glutaminderivat **AZ**, bei welchem sich in 2- und 3-Position je eine Methylgruppe befindet. Dabei sind die beiden Methylgruppen sowie das Amin der L-Aminosäure zueinander *anti* positioniert. Die Synthesesequenz begann mit Trityloxymethylboronsäureester **AT**. In drei aufeinanderfolgenden Homologisierungen wurden zunächst die beiden Methylgruppen (Boronsäureester **AU** und **AV**) eingeführt, bevor in der dritten die Einführung des Azids erfolgte. Anschließend wurde das α -Azidoboronat **AW** homologisiert, unter Pinnick-artigen Bedingungen zur Carbonsäure oxidiert und dann zu Methylester **AX** umgesetzt. Anschließend wurde der Tritylether in **AX** in einem Schritt unter Jones-Bedingungen gespalten und der freigesetzte Alkohol direkt zu Carbonsäure **AY** oxidiert. Zuletzt wurde diese mit Benzylamin gekuppelt, bevor die Azidfunktionalität unter Staudinger-Bedingungen zu α -Aminosäuremethylester **AZ** reduziert wurde.



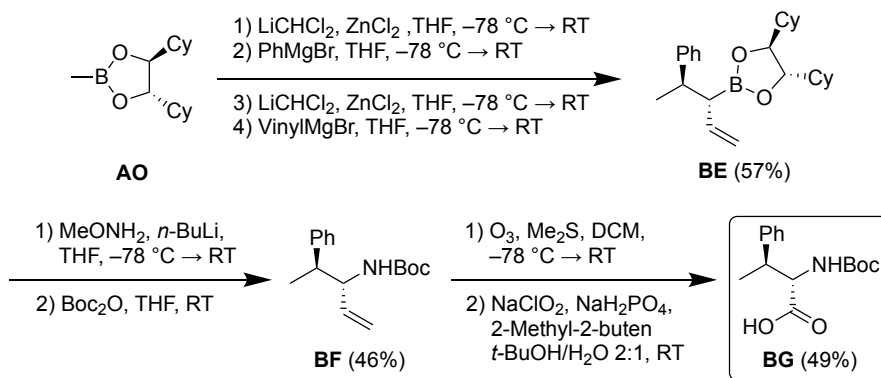
Schema 14: Synthese des geschützten 2,3-Diemthylglutaminderivats **AZ** nach Kazmaier und Horn.^[66]

Als letztes Beispiel, in welchem ein α -Aminosäurederivat über die Oxidation von α -Halo- β -azidoboronsäureestern hergestellt wird, sei die Synthese des geschützten β -Hydroxy-leucinderivats **BC** nach Kazmaier und Andler in Schema 15 vorgestellt.^[67] Die Sequenz begann mit Isopropylboronat **BA**, welches unter Einführung eines Benzyloxysubstituenten, gefolgt von einem Azid, zu Boronsäureester **BB** umgesetzt wurde. Dieser wurde wiederum wie in den zuvor vorgestellten Beispielen zum α -Haloboronat homologisiert, welches im Anschluss zur Carbonsäure oxidiert wurde. Methylierung der Carbonsäure lieferte dann α -Azidoester **BC**. Da die Homologisierung von **BB** selbst mit LiCHBr_2 unvollständigen Umsatz lieferte, wurde neben **BC** zusätzlich das kürzere Homolog **BD** ohne Azidfunktionalität isoliert. Darüber hinaus nutzten die Autoren das bereits vorhandene Azid als maskiertes Amin, sodass auf eine weitere Schutzgruppenmanipulation verzichtet werden konnte.



Schema 15: Synthese des geschützten β -Hydroxyleucinderivats **BC** nach Kazmaier und Andler.^[67]

Ein alternativer Ansatz, mit welchem auch *via* Matteson-Homologisierung α -Aminosäuren hergestellt werden können, kann Schema 16 entnommen werden.^[68] Im Gegensatz zu den vorherigen Beispielen erfolgt die Etablierung der Aminfunktionalität nicht durch die Einführung eines Azids in einer Matteson-Homologisierung. Stattdessen wird ein Allylboronsäureester in ein geschütztes Allylamin überführt, wobei die Doppelbindung später in eine Carbonsäure transformiert wird. Verglichen mit den zuvor vorgestellten Azid-basierten Aminosäuresynthesen sind auf diesem Weg (mit dem gleichen Auxiliar) die entsprechenden Diastereomere zugänglich. Mit dieser Strategie synthetisierten Kazmaier und Bickel das Boc-geschützte β -Methylphenylalaninderivat **BE** ausgehend von Methylboronsäureester **AO** über zwei Homologisierungsschritte. Im ersten wurde ein Phenyl- und im zweiten ein Vinylrest mit Hilfe entsprechender Grignardreagenzien eingeführt. Anschließend wurde das erhaltene Allylboronat **BE** mit deprotoniertem MeONH₂ in das entsprechende Allylamin überführt,^[69] welches dann Boc-geschützt wurde. Anschließend wurde das endständige Olefin **BF** in einer zweistufigen Sequenz aus Ozonolyse und Pinnick-Oxidation zur geschützten Aminosäure **BG** oxidiert.



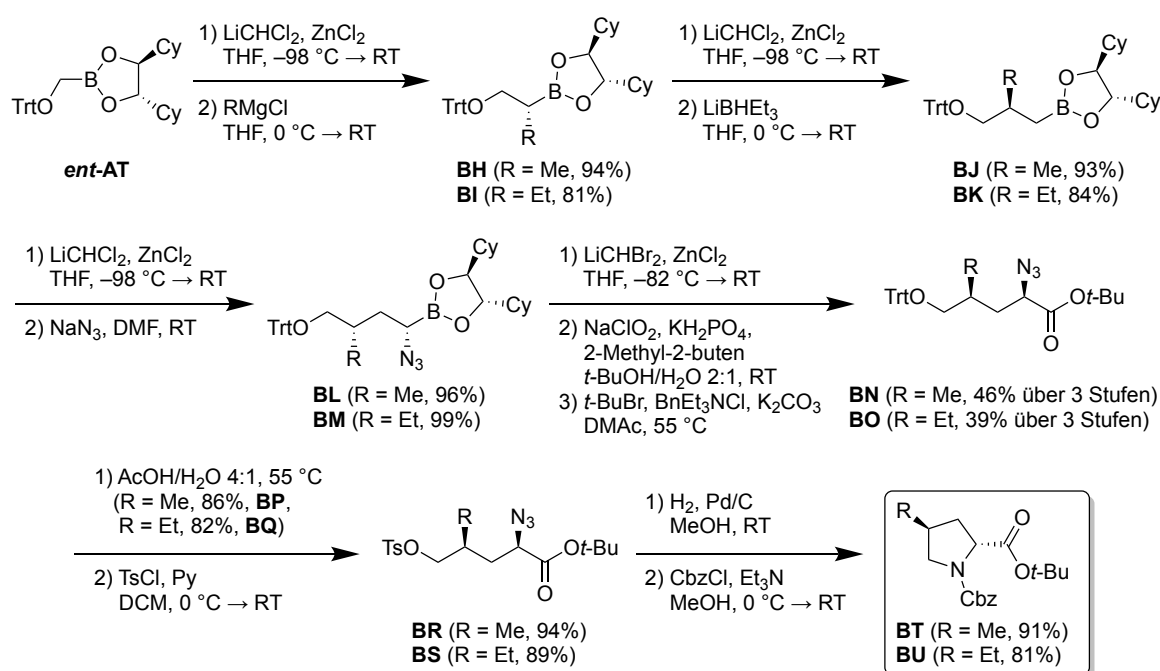
Schema 16: Synthese des β -Methylphenylalaninderivats **BG** nach Kazmaier und Bickel.^[68]

Andere Sequenzen, die basierend auf der Matteson-Homologisierung zur Synthese von α -Aminosäuren bzw. deren Derivaten erfolgreich eingesetzt wurden, setzen auf die Kombination mit anderen Methoden wie der CH-Aktivierung,^[70,71] Esterenolat-Claisen-Umlagerung^[72] oder Pd-katalysierter allylischer Alkylierung.^[53]

2.5 Vorarbeiten zur Totalsynthese von Mycoplanecin A^[73]

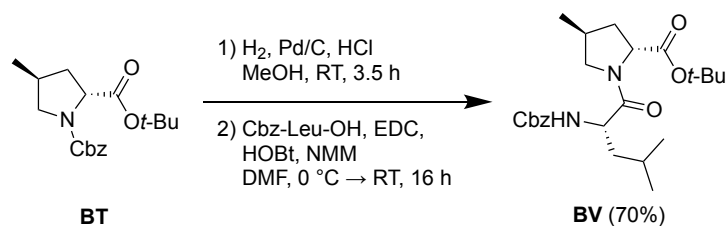
Im Rahmen der vorangegangenen Masterarbeit wurden bereits Vorarbeiten für die Totalsynthese von MyA geleistet. In Anlehnung an die zuvor vorgestellten α -Aminosäuresynthesen von Kazmaier *et al.* (Kapitel 2.4)^[65–67] wurden über eine Sequenz von Matteson-Homologisierungen die D-Enantiomere der 4-Alkylproline hergestellt (Schema 28). Ausgehend von Trityloxymethylboronsäureester **ent-AT**, welcher aus Brommethylboronsäurepinakolester zugänglich ist,^[74] wurde im ersten Schritt die Methyl- bzw. Ethylgruppe

eingeführt. Die in guter Ausbeute erhaltenen Boronsäureester **BH** und **BI** wurden im nächsten Schritt durch Reduktion des entsprechenden α -Chlorboronats mit LiBHET_3 um eine Methyleninheit verlängert. Als nächstes wurden die Boronsäureester **BJ** und **BK** nochmals homologisiert, wobei diesmal das Cl-Atom durch Azid substituiert wurde.^[65–67] Die α -Azido-boronsäureester **BL** und **BM** wurden in einer abschließenden Matteson-Homologisierung umgesetzt. Die so erhaltenen α -Brom- β -azidoboronsäureester wurden im nächsten Schritt unter Pinnick-Bedingungen direkt zu den α -Azidocarbonsäuren oxidiert, welche wiederum mit *t*-BuBr im Basischen^[75] in die *tert*-Butylester **BN** und **BO** überführt wurden. Danach wurden die Tritylether von **BN** und **BO** mit AcOH gespalten^[76] und die erhaltenen Alkohole **BP** und **BQ** tosyliert. Zuletzt wurden die α -Azidoester **BR** und **BS** katalytisch zu den entsprechenden Aminen hydriert, welche *in situ* zu den gewünschten Prolinen cyclisierten.^[77] Die entstandenen freien Amine wurde zur einfacheren Reinigung Cbz-geschützt, woraufhin **BT** und **BU** erhalten wurden.



Schema 17: Synthese von Cbz-D-MePro-Ot-Bu (**BT**) und Cbz-D-EtPro-Ot-Bu (**BU**).^[73]

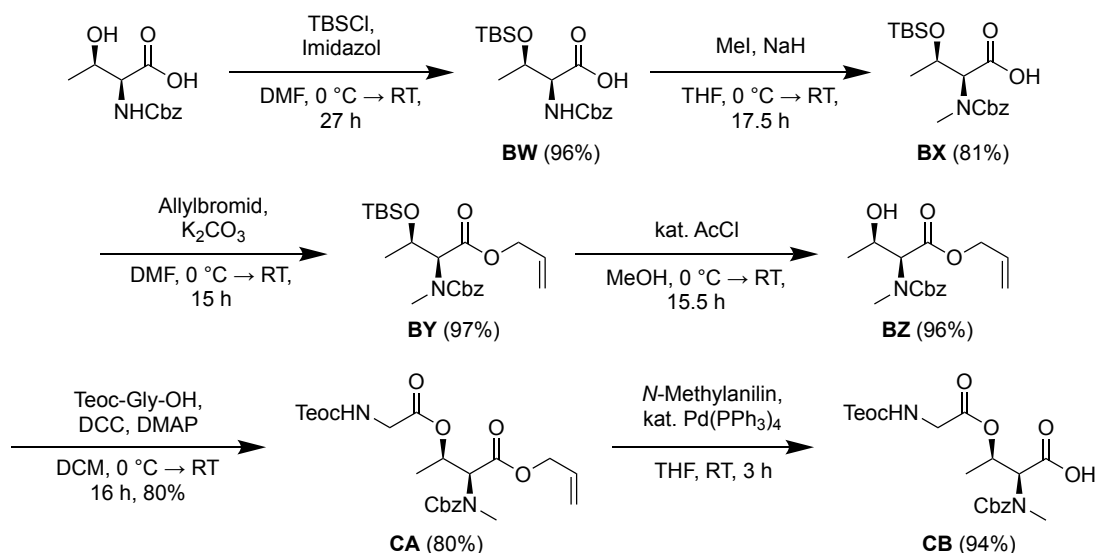
Neben den Alkylprolinen wurden auch schon erste Peptidfragmente synthetisiert. Gemäß der retrosynthetischen Analyse im folgenden Kapitel 3.1 (vgl. Schema 23) wurde MyA in ein Hexa- und ein Tetrapeptidfragment unterteilt. Beginnend mit dem Hexapeptidfragment wurde zunächst Dipeptid **BV** durch Kupplung des Cbz-entschützten D-MePro-Derivats **BT** mit Cbz-Leu-OH unter Verwendung von EDC/HOBt synthetisiert (Schema 18).



Schema 18: Synthese von Dipeptid **BV**.^[73]

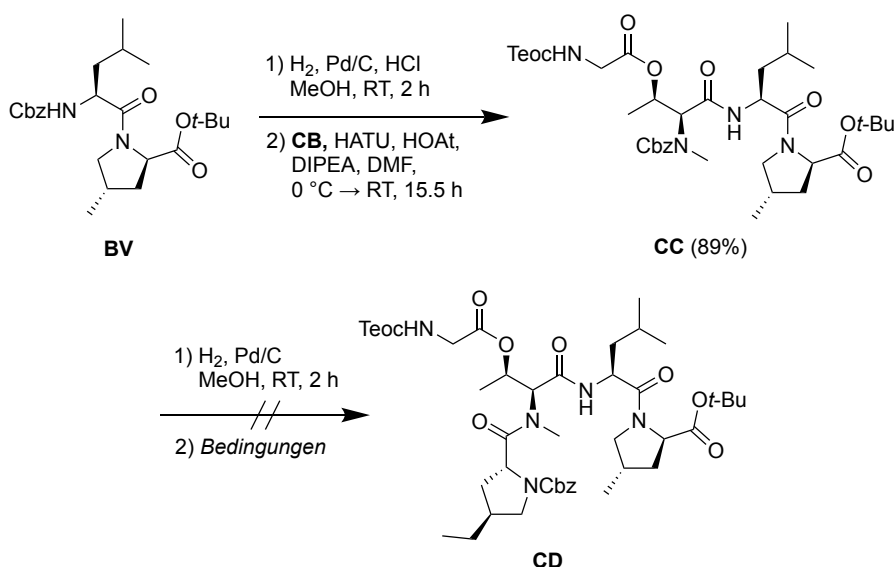
Der Zusatz von einem Äquivalent HCl während der Cbz-Entschützung sollte die potenzielle Bildung des entsprechenden Diketopiperazins verhindern. Bevor mit der nächsten Knüpfung

fortgefahren werden konnte, wurde das geschützte Threoninderivat **CB** gemäß Schema 19 hergestellt. Im ersten Schritt wurde Cbz-Thr-OH zu **BW** TBS-geschützt^[78] und im Anschluss zu **BX** N-Methyliert^[79], bevor die freie Carbonsäure mit Allylbromid im Basischen zu **BY** alkyliert wurde. Anschließend wurde die TBS-Schutzgruppe sauer gespalten,^[80] wobei der erhaltene sekundäre Alkohol **BZ** mit Teoc-Gly-OH^[81] unter Steglich-Bedingungen zu **CA** verestert wurde. Zuletzt wurde der Allylester **CA** Pd-katalysiert gespalten, woraufhin das C-terminal entschlützte Threoninderivat **CB** erhalten wurde.



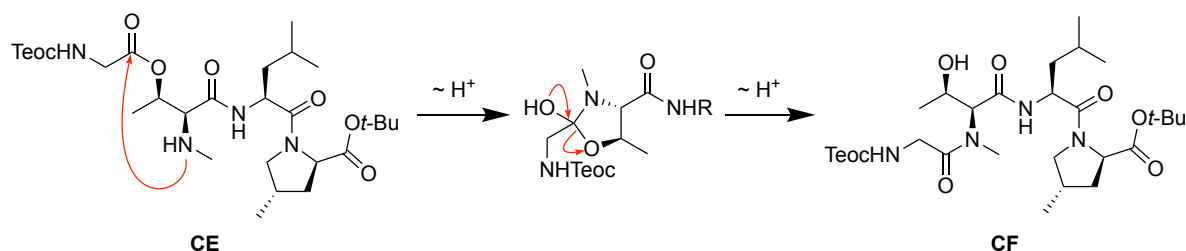
Schema 19: Synthese von Threoninderivat **CB**.^[73]

Als nächstes wurde Dipeptid **BV** nach Cbz-Spaltung mit **CB** mit Hilfe von HATU gekuppelt (Schema 20). Das gewünschte Depsipeptid **CC** wurde im Rahmen der Masterarbeit zwar in guter Ausbeute erhalten, jedoch konnte die sich anschließende Einführung von D-EtPro nicht realisiert werden.



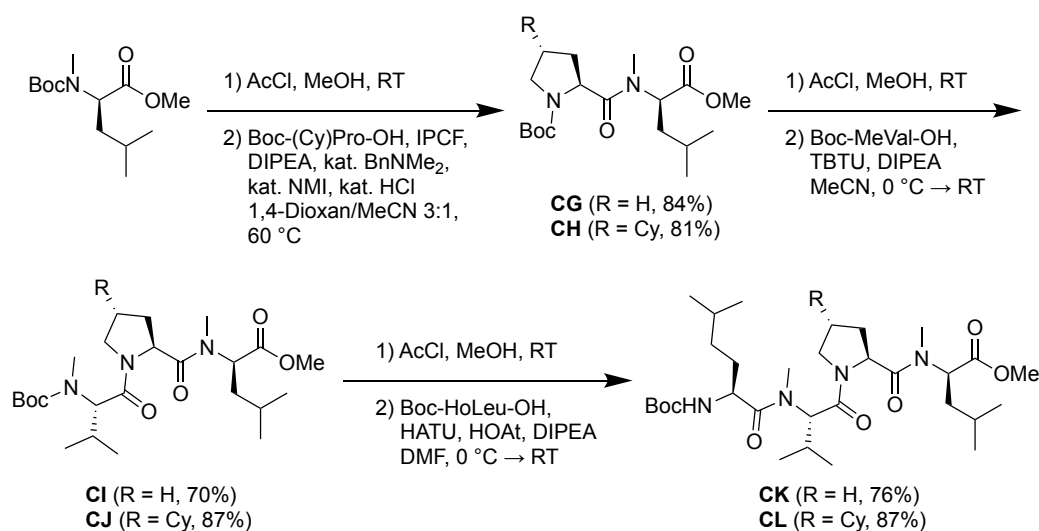
Schema 20: Versuche zur Synthese von Depsipeptid **CD**.^[73]

Der Grund für das Scheitern der Knüpfung lag an dem in Schema 21 skizzierten Mechanismus. Sobald die Cbz-Schutzgruppe gespalten wurde, fand eine *O,N*-Acylwanderung von Ester **CE** zum stabileren Amid **CF** statt.



Schema 21: Vorgeschlagener Mechanismus zur Entstehung von Tripeptid **CF**.^[73]

Tetrapeptidfragment **CK** und ein modifiziertes Derivat **CL** wurden bereits erfolgreich synthetisiert (Schema 22). Zweiteres sollte später für die Synthese eines ersten MyA-Derivats dienen, bei welchem in Anlehnung an die Derivatisierung von GM Pro gegen CyPro ausgetauscht werden sollte.^[6] Die Sequenz begann mit der Spaltung der Boc-Schutzgruppe von Boc-D-MeLeu-OMe^[82] mit AcCl in MeOH, woraufhin das freie Amin mit Boc-Pro-OH bzw. Boc-CyPro-OH nach einer Methode von Fuse *et al.*^[83] gekuppelt wurde. Hierbei dient ein Acyl-*N*-Methylimidazoliumkation als Aktivester für die Synthese *N*-methylierter Peptide (= „NMI-Knüpfung“). Das so in guter Ausbeute erhaltene Dipeptid **CG** bzw. **CH** wurde nochmals mit AcCl in MeOH Boc-entschützt und anschließend mit Boc-MeVal-OH und TBTU zu Tripeptid **CI** bzw. **CJ** geknüpft. Als letzte Aminosäure wurde nach entsprechender Boc-Spaltung Boc-HoLeu-OH mit Hilfe von HATU als Kupplungsreagenz eingeführt, woraufhin die Tetrapeptidfragmente **CK** und **CL** erhalten wurden.

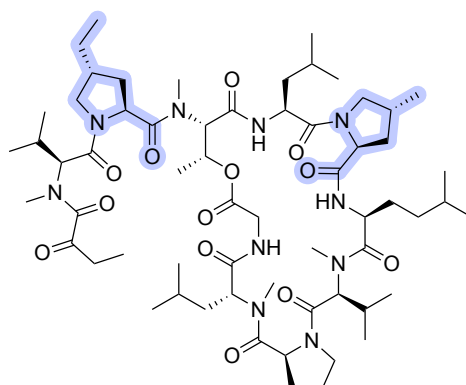


Schema 22: Synthese der Tetrapeptidfragmente **CK** und **CL**.^[73]

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Problemstellung

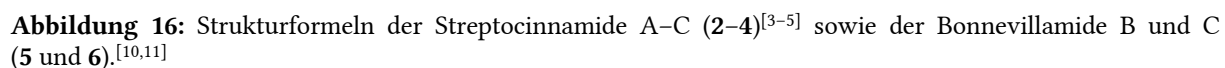
Das erste Ziel dieser Dissertation war es, die in der vorangegangenen Masterarbeit^[73] begonnenen Studien zur Totalsynthese des potenziellen Antituberkulotikums Mycoplanecin A (MyA, **1**, Abbildung 15) abzuschließen. Auf Grundlage dieser Totalsynthese sollten neue Derivate generiert werden, um die biologischen Eigenschaften des Naturstoffes zu verbessern und ein SAR-Modell für einen potenziellen Wirkstoff zur Behandlung von Tuberkulose zu erstellen. Zum Aufbau der violett hervorgehobenen *trans*-4-Alkylproline sollte die Matteson-Homologisierung eingesetzt werden, wobei die Synthese dieser beiden Aminosäuren in Form ihrer D-Enantiomere bereits in der zuvor absolvierten Masterarbeit abgeschlossen wurde. Zusätzlich sollten weitere Prolinderivate auf Basis der entwickelten asymmetrischen Prolinsynthese generiert werden, um das Substratspektrum dieser Methode zu untersuchen.



Mycoplanecin A (**1**, MyA)

Abbildung 15: Strukturformel von Mycoplanecin A (**1**).^[1]

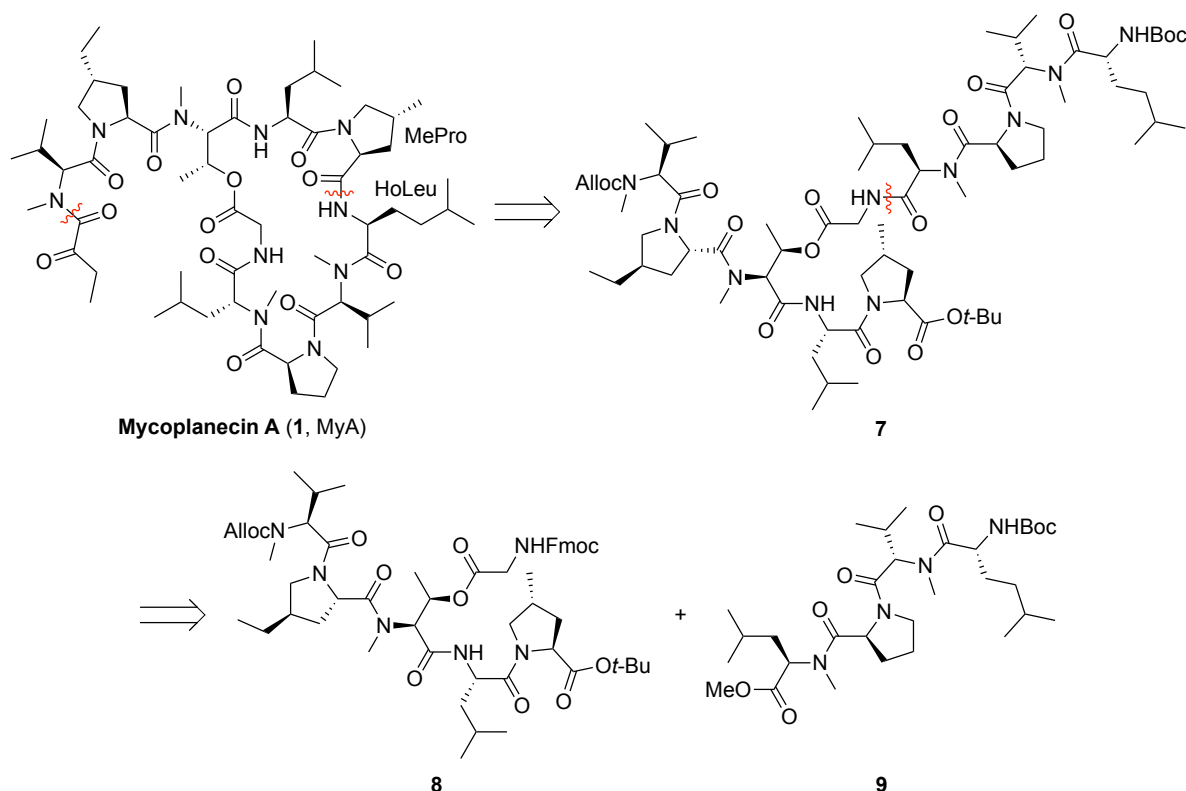
Neben den Mycoplanecinen sollte eine weitere Klasse an antituberkulotisch wirkenden Naturstoffen, die Streptocinnamide (Abbildung 16), totalsynthetisch hergestellt werden. Die Synthese sollte so gestaltet werden, dass mit der gleichen Sequenz die strukturell verwandten Bonnevillamide zugänglich sind. Außer der Bereitstellung größerer Mengen zur biologischen Evaluierung sollte die Totalsynthese die bisher noch unbekannten Stereozentren der in orange hervorgehobenen, nichtproteinogenen Aminosäuren aufklären. Im Fall des γ -chlorierten β -Hydroxyvalins (ClOHVal) sind beide Stereozentren unbekannt, während für das acetylierte 5-Methylhydroxyprolin (MeHyp) zumindest die relative Stereochemie aufgeklärt wurde.^[3] Für Ersteres sollte daher eine Synthesesequenz entwickelt werden, die einen Zugang zu allen vier möglichen Stereoisomeren ermöglicht. Im Fall von Streptocinnamid B (**3**, StcB) wurde die absolute Stereoinformation des acetylierten Hydroxyprolins aufgeklärt. Da die Konfiguration dieser nichtproteinogenen Aminosäure der von L-Hyp entspricht, sollte für die Synthese von MeHyp eine asymmetrische Sequenz entwickelt werden, die vorerst Zugang zum L-konfigurierten Stereoisomer liefert. In den Bonnevillamiden B (**5**, BvB) und C (**6**, BvC) findet sich, wie bei den Streptocinnamiden, das MeHyp-Strukturmotiv wieder, jedoch, laut Strukturaufklärung, mit in 4- und 5-Position umgekehrt konfigurierten Stereozentren. Wie in Kapitel 2.2 erläutert wurde, handelt es sich bei BvB (**5**) und BvC (**6**) um lineare Hexapeptide, die durch Hydrolyse der beiden Dipeptidbindungen von StcA (**2**) erhalten werden können (vgl. Schema 6), wobei bei BvB (**5**) zusätzlich die Acetylgruppe bei MeHyp fehlt. Demnach wurde vorerst angenommen, dass



3.2.1 Retrosynthese von Mycoplanecin A

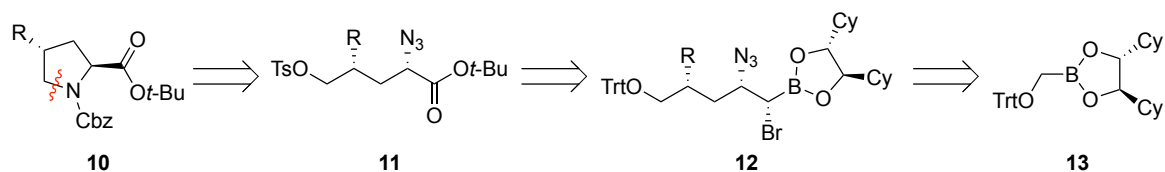
Die Macrocyclisierung sollte in Anlehnung an die Totalsynthese von Griselimycin (GM) zwischen MePro und HoLeu erfolgen.^[6] Im nächsten Schritt sollte das offenkettige Decapeptid **7** zwischen Gly und D-Leu in die beiden Peptidfragmente **8** und **9** zerlegt werden. Dieser modulare Ansatz sollte unter anderem die weitere Derivatisierung vereinfachen. Die Schutzgruppenstrategie wurde so gewählt, dass C- und N-Terminus des offenkettigen Peptids **7** in einem Schritt sauer entschützt werden können und die Alloc-Schutzgruppe, orthogonal hierzu, erst im letzten Schritt entfernt werden kann. Im Fall des Hexapeptidfragments **8** sollte zur Gewährleistung einer orthogonalen Schutzgruppenchemie Fmoc eingesetzt werden.

Schließlich sollten die Peptidfragmente **8** und **9** über eine lineare Sequenz aus Peptidknüpfungen aufgebaut werden.



Schema 23: Retrosynthese von MyA (**1**).^[73]

Die Herstellung der benötigten *trans*-4-Alkylproline **10** sollte über die in Schema 24 skizzierte Retrosynthese erfolgen.^[73] Der erste Schnitt erfolgte zwischen dem N-Atom und der 5-Position des Prolinrings, wobei die angestrebte Cyclisierung durch Reduktion eines Azids in Gegenwart eines Tosylats^[77] erfolgen sollte. Als nächstes sollte der so erhaltene α -Azidoester **11** durch Oxidation und Veresterung des entsprechenden α -Haloboronsäureesters **12** synthetisiert werden.^[65–67] Dieser wiederum sollte über eine Sequenz von Matteson-Homologisierungen aus dem literaturbekannten Boronsäureester **13**^[74] hergestellt werden.



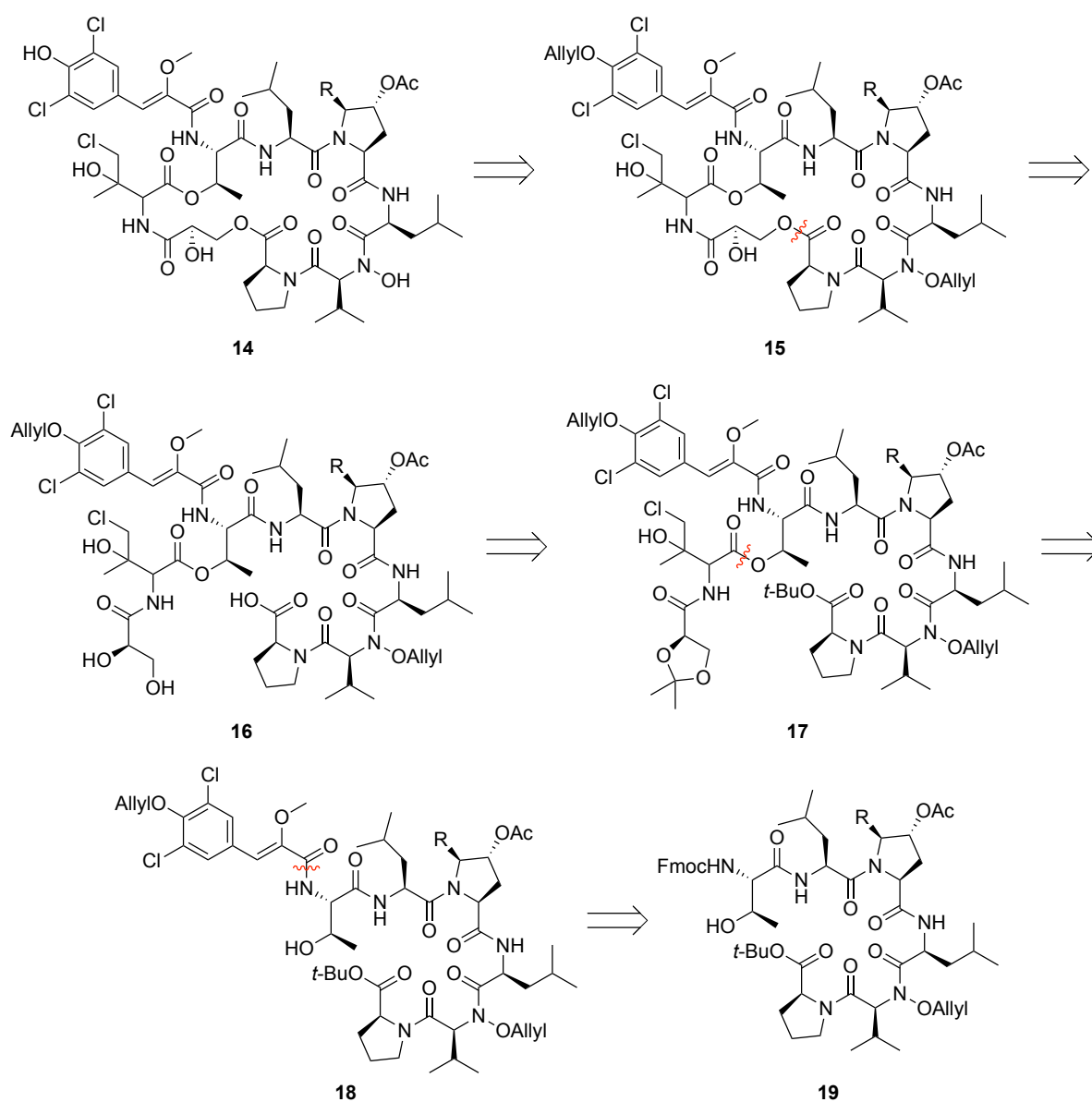
Schema 24: Retrosynthetische Analyse der *trans*-4-L-Alkylproline **10**.^[73]

Mit der gleichen Sequenz sollten auch diverse andere Substitutionsmuster zugänglich sein. Darüber hinaus sollte die Synthese substituierter Pipecolinsäuren durch Integration eines weiteren Homologisierungsschritts möglich sein.

3.2.2 Retrosynthese der Streptocinnamide und Bonnevillamide

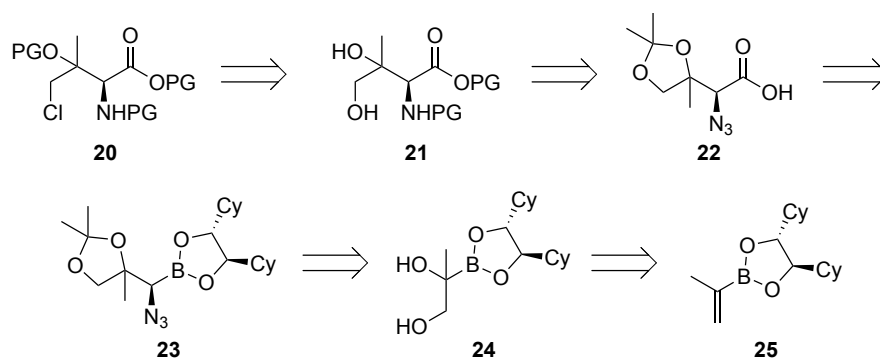
Die Synthesesequenz zur Herstellung der Streptocinnamide (**14**) wurde so gewählt, dass die strukturell verwandten, linearen Bonnevillamide mit der gleichen Route zugänglich sein sollten (Schema 25). Die Schutzgruppenstrategie sah vor, sowohl die phenolische als auch die

N-Hydroxygruppe als Allylether zu schützen, welche auf der letzten Stufe gemeinsam abgespalten werden sollten. Die Macrolactonisierung zu Cyclus **15** sollte zwischen dem primären Alkohol der D-Glycerinsäure und dem dann C-terminalen Prolin erfolgen. Zunächst sollte versucht werden, ob eine selektive Cyclisierung in Gegenwart des freien sekundären (und tertiären) Alkohols möglich ist, um die Schutzgruppenstrategie zu vereinfachen. Carbonsäure **16** sollte durch eine saure Entschützung von **17** erhalten werden, bei welcher gleichzeitig ein *tert*-Butylester und ein Acetonid gespalten werden sollten. Das geschützte Depsipeptid **17** wiederum sollte schrittweise durch Knüpfung der geschützten D-Glycerinsäure und des ClOH-Val-Bausteins an Hexapeptid **18** synthetisiert werden. Durch Spaltung der Allylether und des *tert*-Butylesters von **18** sollten an dieser Stelle Vertreter der Bonnevilleamide zugänglich sein. Schließlich sollte am *N*-Terminus der aromatische Enolether (Saccharochlorin B, SacCl) an das Fmoc-entschützte Peptid **19** gekuppelt werden, welches *via* SPPS hergestellt werden sollte.



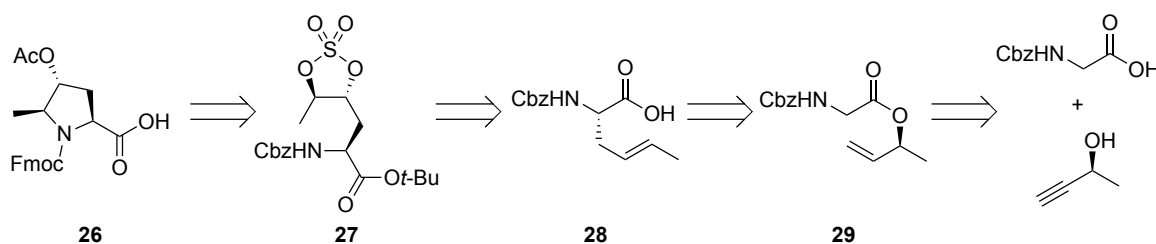
Schema 25: Retrosynthetische Analyse der Streptocinn- und Bonnevilleamide (R = H, Me).

Die retrosynthetische Analyse des geschützten ClOH-Valins (**20**) kann Schema 26 entnommen werden. **20** sollte durch eine selektive Monochlorierung des primären Alkohols in **21** zugänglich sein. Intermediat **21** wiederum sollte durch Spaltung des Acetonids aus **22** erhalten werden. Das Azid sollte dabei in ein geschütztes Amin überführt und die Carbonsäure als Ester geschützt werden. In Analogie zur Retrosynthese der Alkylproline (vgl. Schema 24) sollte α -Azidocarbonsäure **22** durch Oxidation des zum α -Haloboronsäureester homologisierten Intermediats **23** synthetisiert werden. Dieser sollte wiederum durch Acetalisierung und Homologisierung von α,β -Dihydroxyboronsäureester **24** hergestellt werden, welcher durch eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung von Vinylboronsäureester **25** zugänglich sein sollte. Da beide Stereozentren des ClOH-Valinbausteins unbekannt sind, sollte die Synthesesequenz so gestaltet werden, dass alle vier möglichen Diastereomere zugänglich sind. Durch Variation des chiralen Liganden in der Sharpless-Dihydroxylierung und des chiralen Auxiliars am Boronsäureester sollten alle Stereoisomere synthetisiert werden können.



Schema 26: Retrosynthetische Analyse zur Synthese des geschützten ClOH-Valins (**20**).

Neben dem ClOH-Valin (**20**) musste im Fall von StcA (**2**) und StcC (**4**) mit dem Fmoc-geschützten MeHyp(OAc)-Derivat **26** eine weitere, nichtproteinogene Aminosäure synthetisiert werden (Schema 27). Diese sollte ausgehend von Intermediat **27** durch Cyclisierung am cyclischen Sulfat von **27** zugänglich sein. Die Wahl der Schutzgruppen beruhte im Fall von Fmoc auf der gewählten SPPS-Route zur Synthese der Streptocinnamide (**14**), im Fall der Cbz-Schutzgruppe auf der Möglichkeit der *in-situ*-Cyclisierung nach dessen Hydrogenolyse und im Fall des *tert*-Butylesters auf der Orthogonalität zu den zuvor genannten Schutzgruppen. Ausgehend von der γ,δ -ungesättigten Aminosäure **28** sollte Intermediat **27** durch *tert*-Butylveresterung, asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung der Doppelbindung und anschließende Überführung des Diols in das entsprechende cyclische Sulfat zugänglich sein. Die Darstellung von **28** sollte analog zur Synthese des Alloc-geschützten Derivats von **28** ausgehend von Cbz-Gly-OH und (*S*)-3-Butin-2-ol über Allylester **29** nach Kazmaier *et al.* erfolgen.^[84]



Schema 27: Retrosynthetische Analyse von Fmoc-MeHyp(OAc)-Ot-Bu (**26**).

3.3 Synthese substituierter Proline *via* Matteson-Homologisierung

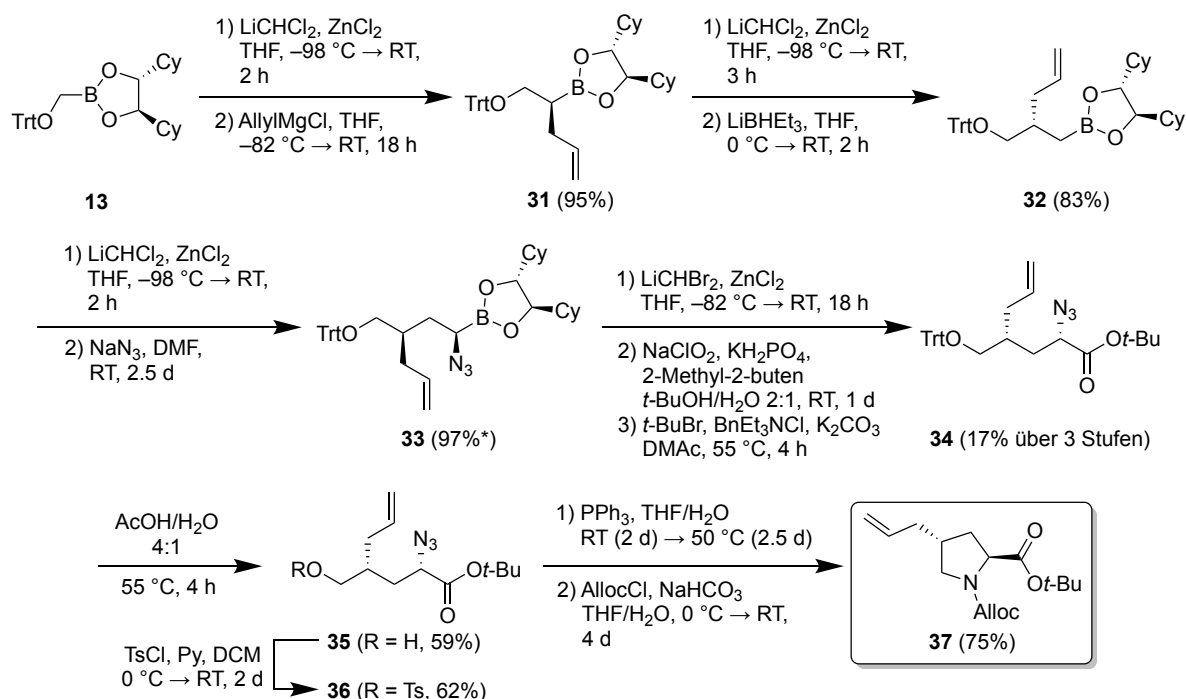
3.3.1 4-Substituierte Proline

Da für das in MyA (**1**) enthaltene EtPro-Strukturmotiv bisher keine Synthese beschrieben wurde, war es notwendig die in Kapitel 3.2.1 vorgestellte Sequenz zu entwickeln, mit welcher auch MePro zugänglich ist. Die Synthese von L-MePro sowie L-EtPro wurde analog zu Schema 17 (Kapitel 2.5) ausgehend von Trityloxymethylboronsäureester **13**^[74] durchgeführt, wobei (R,R)-DICHD (**30**)^[85] als chirales Auxiliär diente.^[73,86,87]

Zur Erweiterung des Substratspektrums der Methode wurde versucht, ein in gleicher Position allylsubstituiertes Prolin herzustellen. Beginnend mit Trityloxymethylboronsäureester **13**,^[74] welcher ausgehend von Brommethylboronsäurepinakolester hergestellt worden ist, wurde im ersten Schritt die Allylgruppe eingeführt. Der in guter Ausbeute erhaltene Boronsäureester **31** wurden im nächsten Schritt durch Reduktion des entsprechenden α -Chlorboronats mit LiBHEt₃ um eine Methyleninheit verlängert. Für die Einführung der Methylengruppe von **32** wurde außerdem versucht, diese direkt z.B. mit LiCH₂Cl^[88] einzuführen. Jedoch lieferte diese Transformation nur unvollständigen Umsatz, auch bei Erhöhung der Äquivalente des Carbenoids^[89] oder durch Zugabe von ZnCl₂. Andere Carbenoide wie LiCH₂Br^[90] und LiCH₂I^[91] lieferten ähnliche Ergebnisse. Zudem wurde im Fall von LiCH₂Cl bei Vergrößerung des Maßstabs eine Mehrfachhomologisierung beobachtet.

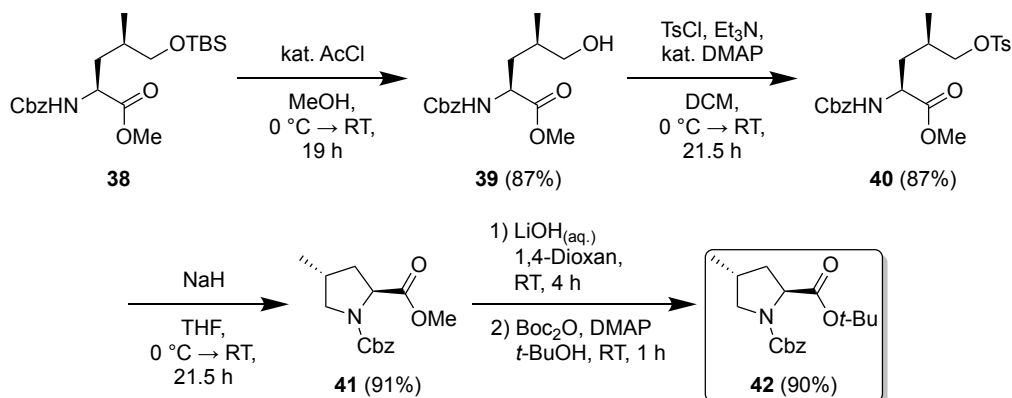
Als nächstes wurde der erhaltene Boronsäureester **32** nochmals homologisiert, wobei das Cl-Atom diesmal durch ein Azid substituiert wurde. Jedoch stellte sich die Darstellung des allylsubstituierten Derivats **33** als problematisch heraus. Bei der Einführung des Azids konnte die Bildung von zwei weiteren, unbekannten Boronaten beobachtet werden, sodass nur eine Rohausbeute ermittelt werden konnte. In einer abschließenden Matteson-Homologisierung wurde α -Azidoboronsäureester **33** zum α -Bromboronat umgesetzt, da die Umsetzung von **33** mit LiCHBr₂ einen besseren Umsatz lieferte als mit LiCHCl₂. Der erhaltene α -Brom- β -azidoboronsäureester wurde im nächsten Schritt unter Pinnick-Bedingungen direkt zur α -Azidocarbonsäure oxidiert,^[65–67] welche wiederum mit *t*-BuBr im Basischen^[75] zu *tert*-Butylester **34** umgesetzt wurde. Die schlechte Ausbeute von **34** ist, neben der unvollständigen Homologisierung, auf die Verunreinigung des Ausgangsmaterials zurückzuführen. Unter den Pinnick-artigen Bedingungen ist es zudem möglich, dass die Doppelbindung trotz des Zusatzes von 2-Methyl-2-buten als *Scavenger* Nebenreaktionen eingeht.

Im Anschluss wurde Tritylether **34** in einem 4:1 Gemisch aus AcOH und H₂O gespalten^[76] und der erhaltene Alkohol **35** tosyliert. Für die Reduktion von Azid **36** hingegen musste eine andere Methode wie z.B. eine Staudinger-Reduktion gewählt werden, da H₂ und Pd/C die Doppelbindung des Allylrests ebenfalls reduzieren würden. Die Reduktion wurde zunächst bei RT durchgeführt, wobei nach zwei Tagen zwar das Startmaterial *via* LC/MS nicht mehr detektiert werden konnte, das PPH₃-Addukt hingegen schon. Dementsprechend wurde das Reaktionsgemisch unter weiterem Zusatz von H₂O für 2.5 d bei 50 °C gerührt, bis nur noch Spuren des Addukts beobachtet werden konnten. Schließlich wurde das freie Amin zur einfacheren Reinigung Alloc-geschützt, woraufhin Allylprolinderivat **37** in guter Ausbeute isoliert wurde. Ausgehend von Boronsäureester **13** beträgt die Gesamtausbeute von **37** 3.6 % über neun Stufen.



Schema 28: Synthese von *trans*-Alloc-4-Allyl-L-Pro-Ot-Bu (**37**)

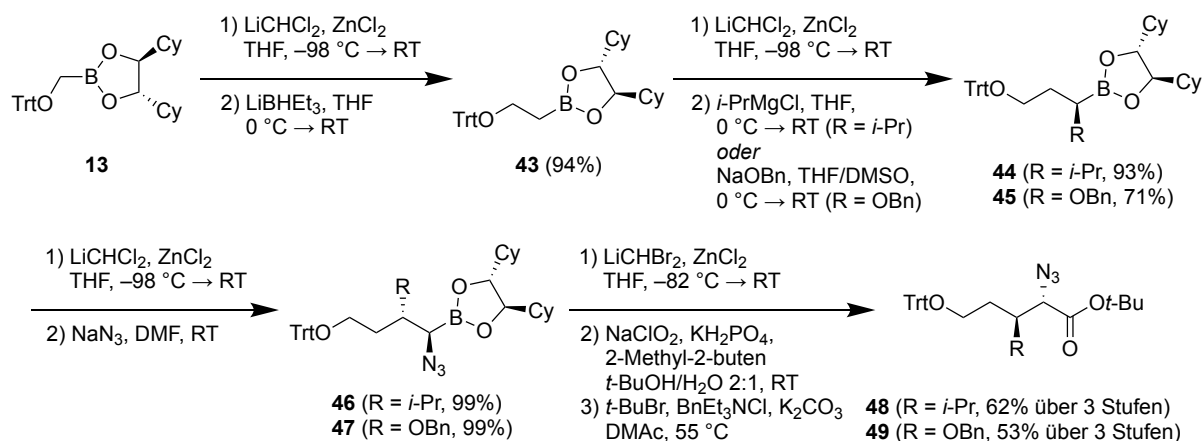
Für die Synthese des Methylprolins **42** wurde zudem eine alternative Syntheseroute entwickelt, die vom geschützten δ -Hydroxyleucin **38**^[92] ausgeht (Schema 29). Zuerst wurde die TBS-geschützte Hydroxygruppe mit katalytischen Mengen AcCl in MeOH^[80] in guter Ausbeute gespalten. Wurde die TBS-Entschützung mit TBAF durchgeführt, konnte nur das entsprechende δ -Lacton isoliert werden. Analog zur vorherigen Sequenz aus Schema 28 wurde der primäre Alkohol **39** tosyliert. Im Anschluss wurde das Carbamat in **40** mit genau einem Äquivalent NaH deprotoniert, woraufhin das entstandene Anion zu Methylprolinmethylester **41** cyclisierte. Trotz der sehr guten Ausbeute stellte sich die Cyclisierung als problematisch heraus. Zum einen ließ sich die Ausbeute nicht zuverlässig reproduzieren und zum anderen führte schon ein leichter Überschuss an NaH zur Epimerisierung des α -Stereozyentrums. Oftmals stoppte der Umsatz nach einer bestimmten Zeit, wobei Tosylat **40** diastereomerenrein reisoliert werden konnte. Zuletzt wurde Methylester **41** in *tert*-Butylester **42** überführt, indem **41** zuerst verseift und anschließend mit Boc₂O und DMAP in *t*-BuOH^[93] umgesetzt wurde.



Schema 29: Alternative Sequenz zur Synthese von Cbz-MePro-Ot-Bu (**42**).

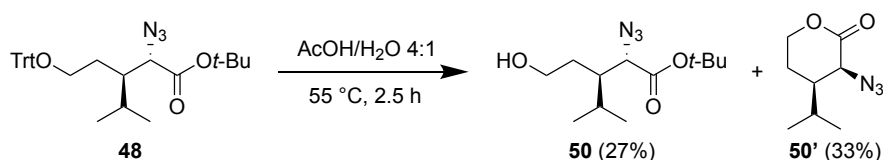
3.3.2 3-Substituierte Proline

Nach der erfolgreichen Synthese von Prolinen mit Substituenten in 4-Position wurde untersucht, ob die Sequenz auch Zugang zu Substituenten in 3-Position bietet. Um zusätzlich die Toleranz gegenüber sterisch anspruchsvolleren Substituenten zu untersuchen, sollte zum einen ein *iso*-Propylrest eingeführt werden. Zum anderen sollte die Sequenz mit einem Benzyloxyrest durchgeführt werden, um somit das Spektrum der Methodik auf 3-Hydroxyproline zu erweitern. Für beide Derivate musste zunächst Boronsäureester **13**^[74] um eine Methylengruppe erweitert werden, welcher durch Reduktion des entsprechenden α -Chlorboronats von **13** hergestellt wurde (Schema 30). Ausgehend von Verbindung **43** wurden nun die Substituenten eingeführt. Der Benzyloxyrest wurde durch Umsetzung des entsprechenden α -Chlorboronsäureesters von **43** mit NaOBn eingeführt, während der *iso*-Propylrest mittels *i*-PrMgCl eingeführt wurde. Die in guter Ausbeute erhaltenen Boronate **44** und **45** wurden in Analogie zur Synthese der 4-substituierten Proline zu den entsprechenden α -Azidoboronsäureestern **46** und **47** in nahezu quantitativer Ausbeute umgesetzt. Zuletzt wurden diese ebenfalls zum α -Bromboronsäureester homologisiert, unter Pinnick-Bedingungen oxidiert und dann zu den *tert*-Butylestern^[75] **48** und **49** verestert.



Schema 30: Synthese der α -Azido-*tert*-butylester **48** und **49**.

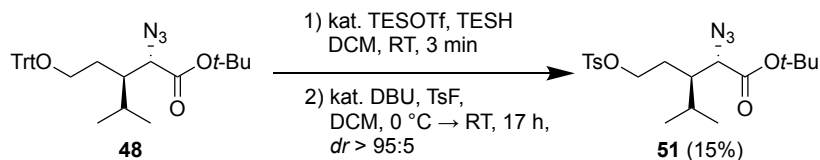
Im Gegensatz zu den in 4-Position substituierten Prolinen stellte sich im Fall der in 3-Position substituierten die Tritylsplaltung als problematisch heraus. Im Fall des Tritylethers **48** konnte der gewünschte Alkohol **50** mit AcOH/H₂O^[76] nur in einer moderaten Ausbeute erhalten werden (Schema 31). Grund hierfür ist vor allem die Bildung des Lactons **50'**, welches mit 33 % Ausbeute isoliert wurde.



Schema 31: Detritylierung von Tritylether **48**.

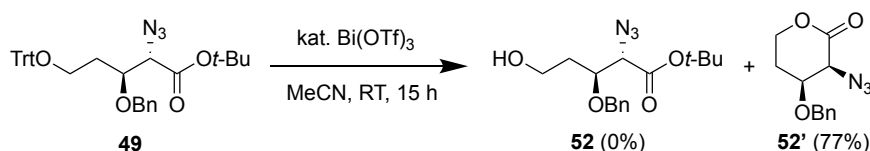
In Anlehnung an Arbeiten von Bergmeier *et al.*,^[94] in welchen verschiedene Tritylether mit Säurechloriden in ihre entsprechenden Ester überführt worden sind, wurde untersucht, ob eine ähnliche Transformation mit TsCl möglich ist. Jedoch konnte hierbei lediglich das Startmaterial reisoliert werden. Darüber hinaus wurde versucht nach einer Methode von Nishizawa *et al.* Tritylether **48** mit katalytischen Mengen TESOTf in Gegenwart von TESH zu spalten (Schema 32).^[95] Der intermediär gebildete TES-Ether sollte dabei direkt mit TsF

und katalytischen Mengen DBU in Tosylat **51** überführt werden.^[96] Tosylat **51** konnte lediglich in einer Ausbeute von 15 % isoliert werden, wobei zusätzlich eine teilweise Epimerisierung des α -Stereozentrums beobachtet wurde. Durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen DBU konnte die Ausbeute zwar auf 56 % gesteigert werden, jedoch unter Verschlechterung des *dr*-Werts auf 89:11.



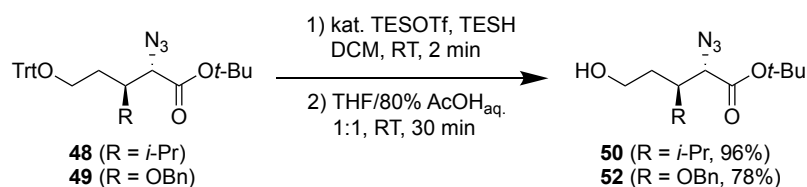
Schema 32: Synthese von Tosylat **51**.

Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt größeren Verfügbarkeit wurde das folgende Experiment mit Tritylether **49** durchgeführt. Hierbei wurde versucht die Spaltung des Tritylethers mit Hilfe von katalytischen Mengen $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ^[97] zu realisieren (Schema 33). Nach einer Reaktionszeit von 15 h konnte nur Lacton **52'** isoliert werden. Zudem wurde in einem Folgeexperiment die Entschützung in Gegenwart von TsCl durchgeführt, um den intermediär gebildeten Alkohol im Eintopf in Tosylat **53** zu überführen. Hierbei konnte auch nur Lacton **52'** isoliert werden.



Schema 33: Versuch zur Spaltung von Tritylether **49** mit katalytischen Mengen $\text{Bi}(\text{OTf})_3$.

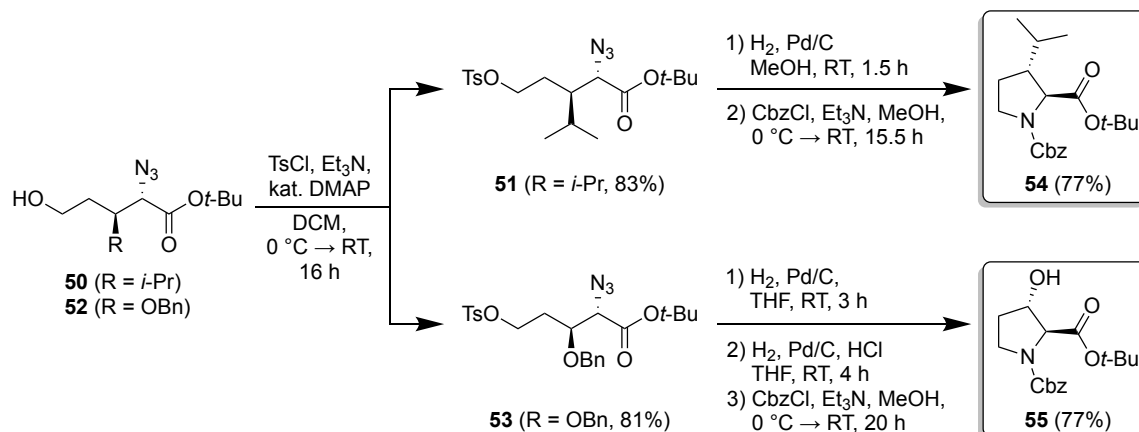
Die Trityletherspaltung von **48** und **49** wurde dann erneut nach der Methode von Nishizawa *et al.*^[95] versucht. Für säureempfindliche Substrate empfehlen die Autoren zur Spaltung des TES-Ethers den Einsatz von TBAF, wobei im Fall der Tritylether **48** und **49** nur ein Gemisch nicht identifizierbarer Verbindungen isoliert werden konnte. Wurde hingegen die Spaltung des Silylethers in einem 1:1 Gemisch aus THF und 80 Vol.-% wässriger AcOH durchgeführt, konnten die beiden Alkohole **50** und **52** in exzellenter bzw. guter Ausbeute isoliert werden (Schema 34). Im Vergleich zu den Bedingungen aus Schema 31 wurde die saure Entschützung mit AcOH bei RT mit kürzeren Reaktionszeiten durchgeführt. Die milderen Bedingungen waren vermutlich der Grund, dass die Lactone **50'** und **52'** nicht oder nur in geringem Maß gebildet wurden.



Schema 34: Detritylierung von **48** und **49** mit kat. TESOTf in Gegenwart von TESH.

Die sich anschließende Tosylierung der Alkohole **50** und **52** konnte ebenfalls in zufriedenstellender Ausbeute gemäß Schema 35 realisiert werden. Abschließend wurden die Azide **51** und **53** reduziert, cyclisiert und *N*-geschützt. Die Umsetzung von **51** lieferte Prolinderivat **54** in guter Ausbeute. Bei der Synthese von Prolinderivat **55** wurde die Reduktion in THF durchgeführt, da der Benzylether ebenfalls gespalten werden sollte und Debenzylierungen in THF besonders schnell ablaufen.^[98] Zunächst wurde die Reaktion ohne

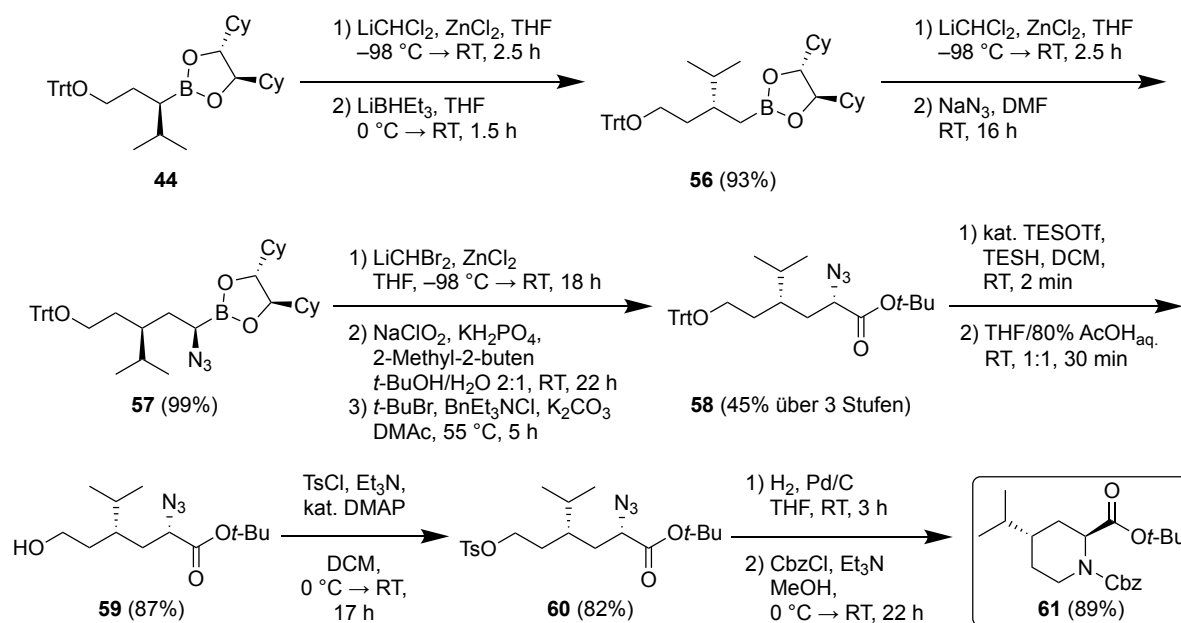
Zusatz von HCl durchgeführt. Dabei erfolgte zwar die Reduktion und anschließende Cyclisierung des Azids, jedoch wurde der Benzylether nur teilweise gespalten. Erst der Zusatz von 2.0 Äq. HCl lieferte vollständigen Umsatz. Ausgehend von Boronsäureester **13** beträgt die Gesamtausbeute für das 3-*iso*-Propylderivat **54** 33 % und für das 3-Hydroxyderivat **55** 17 % über neun Stufen.



Schema 35: Synthese der 3-substituierten Prolinderivate **54** und **55**.

3.3.3 *trans*-3-*iso*-Propyl-L-pipecolinsäure

Um herauszufinden, ob die entwickelte Synthesesequenz auch den Zugang zu Pipecolinsäurederivaten ermöglicht, wurde ausgehend von Boronsäureester **44** der α -Azidoester **58** in analoger Weise zu den 3- und 4-substituierten Prolinen in vergleichbaren Ausbeuten synthetisiert (Schema 36). Hierfür wurde zuerst Boronsäureester **44** um eine Methylengruppe zu **56** verlängert, bevor in einer nächsten Homologisierung die Azidfunktionalität eingeführt wurde. Anschließend wurde Verbindung **57** ebenfalls zum α -Bromboronat homologisiert, bevor dieses zur Carbonsäure oxidiert und letztlich zu *tert*-Butylester^[75] **58** umgesetzt wurde. Abschließend wurde Tritylether **58** unter den im vorherigen Abschnitt 3.3.2 optimierten Bedingungen mit TESOTf und TESH gespalten, bevor der erhaltene Alkohol **59** zu **60** tosyliert wurde. Zuletzt wurde Azid **60** reduziert, woraufhin das cyclisierte sekundäre Amin in guter Ausbeute zu Pipecolinsäurederivat **61** Cbz-geschützt wurde. Die Gesamtausbeute von **61** beträgt ausgehend von Boronsäureester **13** 23 % über zehn Stufen.



Schema 36: Synthese von Pipecolinsäurederivat **61**.

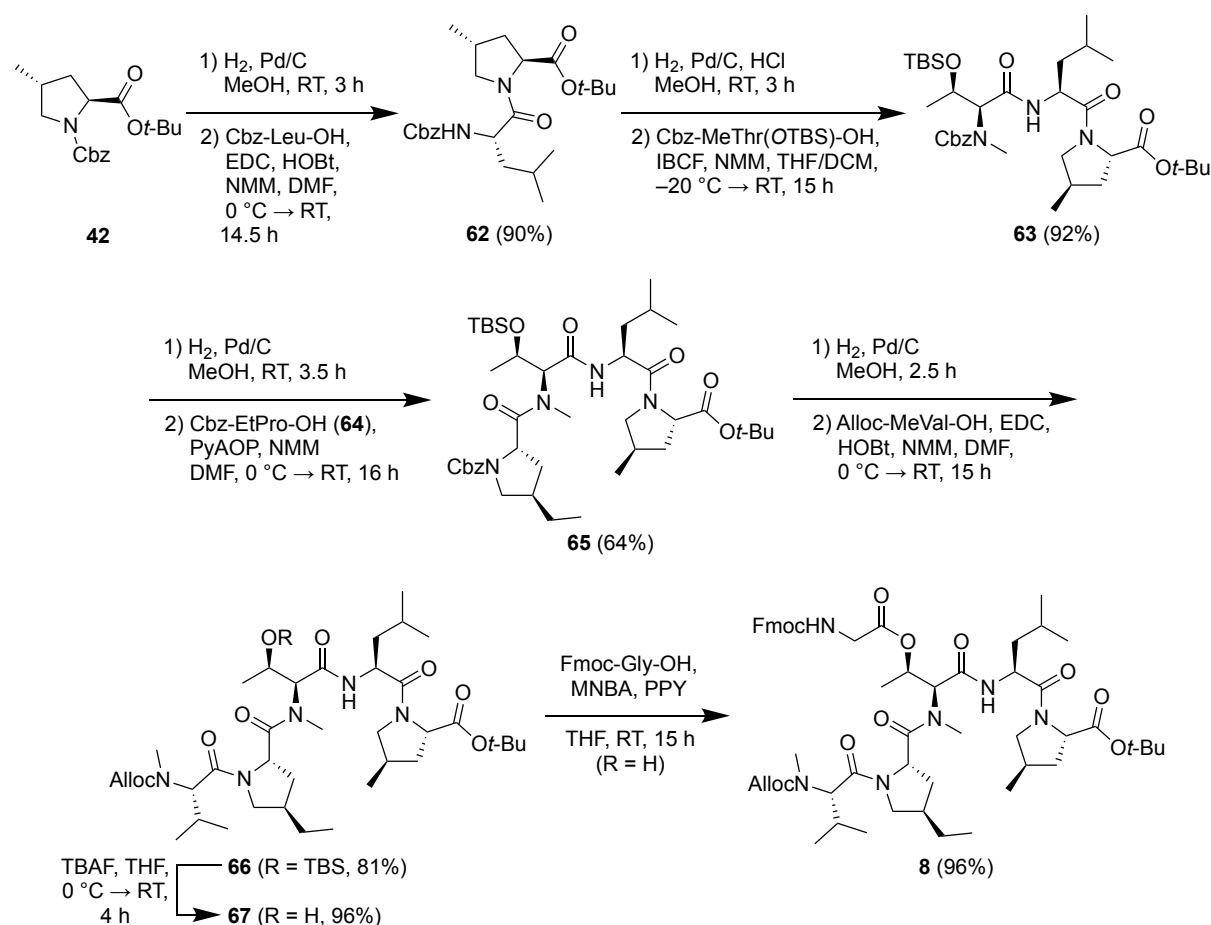
3.4 Totalsynthese und Derivatisierung von Mycoplanecin A

3.4.1 Totalsynthese von Mycoplanecin A

Auf Grundlage der Vorkenntnisse aus Kapitel 2.5^[73] wurde zur Synthese des Hexapeptidfragments **8** zunächst Tripeptid **63** synthetisiert (Schema 37). Hierfür wurde zuerst nach hydrogenolytischer Spaltung der Cbz-Schutzgruppe Methylprolin **42** mit Cbz-Leucin und EDC/HOBt geknüpft. Das erhaltene Dipeptid **62** wurde nach entsprechender Entschützung mit Cbz-MeThr(OTBS)-OH^[87] in einer IBCF-Knüpfung umgesetzt. Diesmal wurde anstelle von Depsipeptid **CB** (vgl. Schema 20, Kapitel 2.5) direkt das TBS-geschützte Threoninderivat eingesetzt. Durch die spätere Einführung der Depsipeptidfunktionalität sollte die *O,N*-Acylwanderung, welche zuvor während der Masterarbeit^[73] beobachtet wurde, vermieden werden.

Zur Einführung von Cbz-EtPro-OH (**64**) war es vorher notwendig, den *tert*-Butylester von Cbz-EtPro-Ot-Bu^[87] mit TFA^[99] zu spalten (90 % Ausbeute). Die sich nun anschließende Knüpfung mit dem *N*-entschützten Tripeptid **63** erwies sich jedoch auch als problematisch. Möglicherweise war der sterische Anspruch durch die *N*-Methylgruppe und die benachbarte TBS-Schutzgruppe die Ursache. Das beste Ergebnis für die Synthese von Tetrapeptid **65** konnte mit PyAOP als Knüpfungsreagenz erzielt werden. Neben PyAOP wurden HATU und COMU getestet, die **65** in deutlich geringerer Ausbeute lieferten. Wurde TFFH (Tetramethylfluorformamidiniumhexafluorophosphat) als Knüpfungsreagenz verwendet, konnte **65** nur in Spuren *via* LC/MS detektiert und die Spaltung der TBS-Schutzgruppe beobachtet werden.

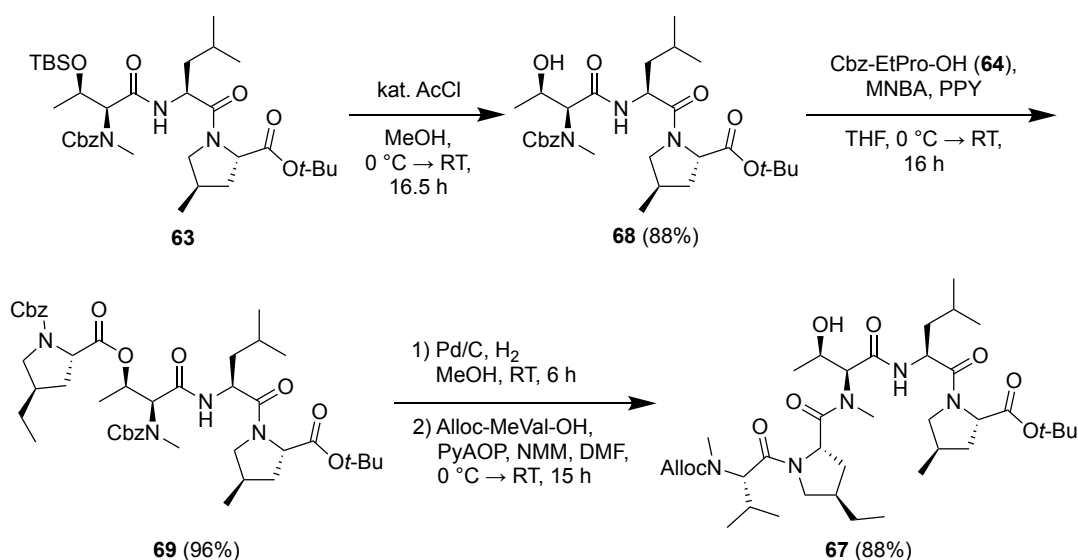
Analog zur bisher durchgeführten Sequenz wurde zuerst die Cbz-Schutzgruppe von Tetrapeptid **65** hydrogenolytisch gespalten. Die Knüpfung des freien Amins mit Alloc-MeVal-OH^[87] erfolgte mit EDC/HOBt in wiederum guter Ausbeute, während HATU Pentapeptid **66** mit einer Ausbeute von 68 % lieferte. Als nächstes wurde die TBS-Schutzgruppe von **66** mit TBAF gespalten, woraufhin der sekundäre Alkohol **67** in exzellenter Ausbeute isoliert wurde. Anstelle von Teoc-Gly-OH wurde Fmoc-Gly-OH zur Fertigstellung des Hexapeptidfragments verwendet, da es zum einen kommerziell erhältlich und zum anderen Fmoc (genau wie Teoc) orthogonal zu Alloc und dem *tert*-Butylester entfernbare ist. Darüber hinaus wurde in einer Testreaktion zur Spaltung der Teoc-Schutzgruppe mit TBAF der Glycinester teilweise gespalten. Die Veresterung zwischen Alkohol **67** und Fmoc-Gly-OH zu Dipeptid **8** wurde mit Hilfe von MNBA und PPY (4-Pyrrolidinpyridin) in exzellenter Ausbeute realisiert. Wurde anstelle von PPY DMAP verwendet, belief sich die Ausbeute von **8** auf 76 %.



Schema 37: Synthese von Hexapeptidfragment **8**.

Um zu überprüfen, ob der *O,N*-Acylshift (vgl. Schema 21, Kapitel 2.5) ausgenutzt werden könnte, wurde eine alternative Sequenz zur Synthese von Pentapeptid **67** untersucht. Hierfür wurde ein zu **CC** (vgl. Schema 20, Kapitel 2.5) analoges Dipeptid **69** synthetisiert, welches anstelle von Teoc-Glycin mit dem zu kuppelnden Cbz-EtPro-OH (**64**) verestert wurde. Dafür wurde zunächst die TBS-Schutzgruppe von Tripeptid **63** mit katalytischen Mengen AcCl in MeOH^[80] gemäß Schema 38 entfernt. Wurde die TBS-Entschützung mit TBAF durchgeführt, konnte mit einer Ausbeute von 93 % nur das entsprechende Oxazolidinon isoliert werden, welches durch Angriff des intermediär gebildeten Alkoholats an der Cbz-Schutzgruppe entsteht.

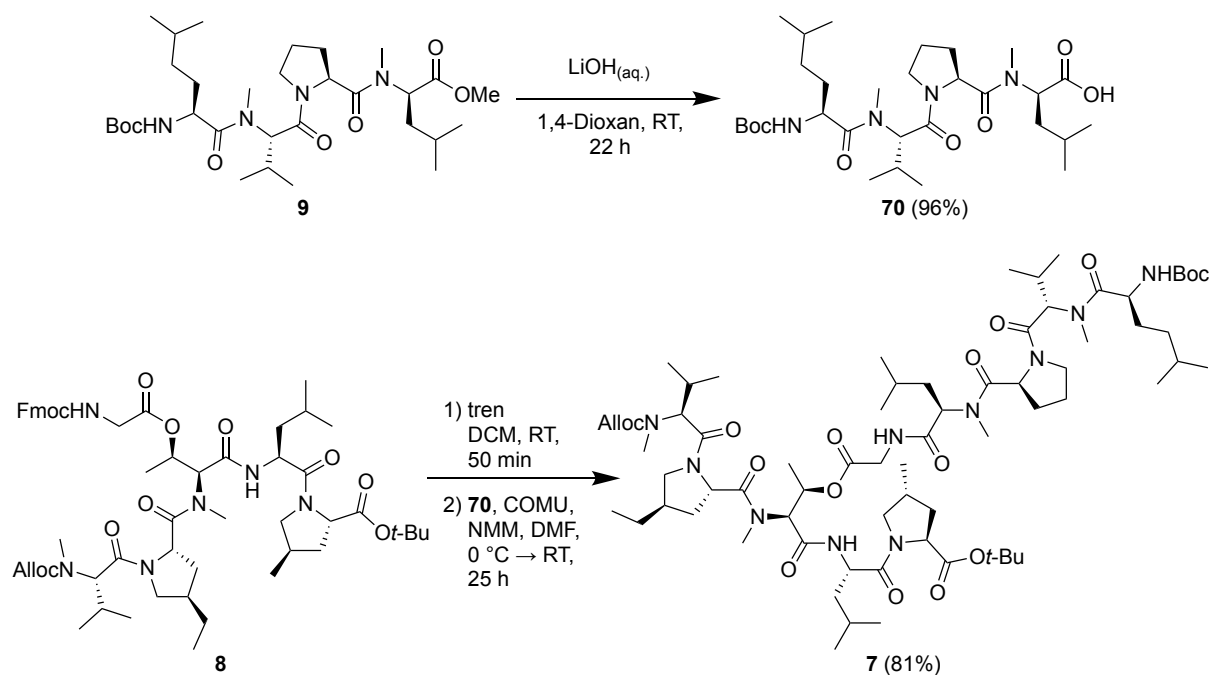
Für die Synthese des Depsipeptids **69** sollte das zuvor erhaltene Tripeptid **68** mit Cbz-EtPro-OH (**64**) verestert werden. Die Wahl der Schutzgruppenstrategie mit zwei Cbz-Schutzgruppen beruht zum einen auf der Idee, dass beide Schutzgruppen simultan unter *O,N*-Acylwanderung gespalten werden sollten, wodurch die direkte Einführung der nächsten Aminosäure ermöglicht wird. Zum anderen müsste sonst das Cbz-geschützte Ethylprolin **64** umgeschützt werden. Die Veresterung wurde zunächst mit dem kommerziell erhältlichen Cbz-Pro-OH untersucht, wobei analog zur Synthese von Depsipeptid **8** (vgl. Schema 37) mit dem System MNBA/PPY die beste Ausbeute erzielt werden konnte. Mit DIC/DMAP, PyAOP/DMAP oder EDC/PPY konnte Depsipeptid **69** in Ausbeuten von 46–72 % isoliert werden. Als nächstes wurde die doppelte Cbz-Spaltung von Depsipeptid **69** mit der einhergehenden *O,N*-Acylwanderung und Kupplung mit Alloc-MeVal-OH^[87] untersucht. Wurde nach der Hydrogenolyse der Schutzgruppen analog zur Synthese von Pentapeptid **67** (vgl. Schema 37) EDC/HOBt zur Kupplung verwendet, belief sich die Ausbeute lediglich auf 47 %. Ein ähnliches Ergebnis wurde mit COMU und T3P als Knüpfungsreagenz beobachtet, während mit PyAOP Pentapeptid **67** in sehr guter Ausbeute isoliert werden konnte.



Schema 38: Alternative Synthese von Pentapeptid **67** ausgehend von Tripeptid **63**.

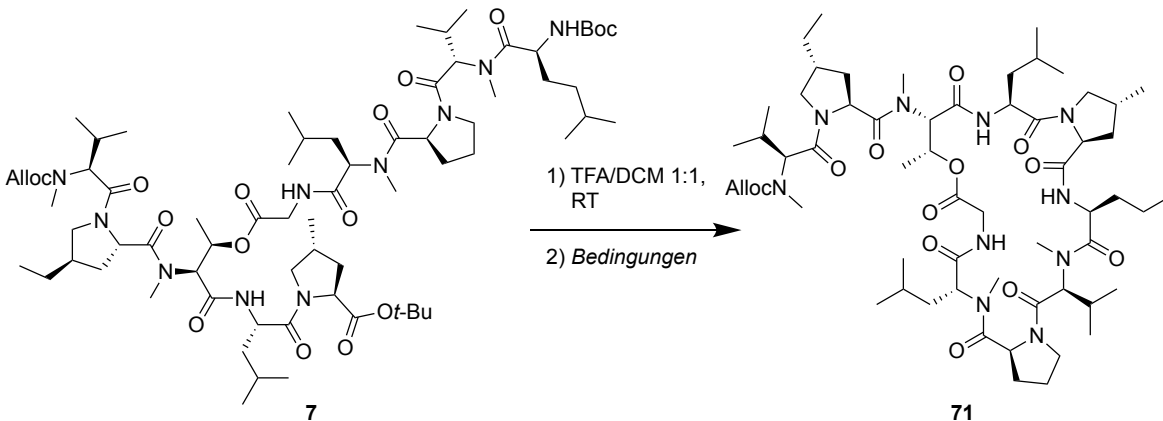
Die vorherige Sequenz lieferte Pentapeptid **67** (ausgehend von Tripeptid **63**) mit 50 % Ausbeute über drei Stufen, während die Alternativroute unter Ausnutzung des *O,N*-Acylshifts **67** mit 74 %, ebenfalls über drei Stufen, lieferte.

Mit den nun erfolgreich synthetisierten Peptidfragmenten **8** und **9** konnte die konvergente Kupplung der beiden Fragmente angegangen werden, wobei **9** zuvor zu **70** verseift wurde (Schema 39). Das beste Ergebnis für die Knüpfung des freien Amins, welches durch Spaltung der Fmoc-Gruppe von **8** mit Hilfe von tren^[101] erhalten wurde, konnte mit COMU erzielt werden. HATU, PyAOP, T3P und MYTsA (*N*-Ethynyl-*N*,4-dimethylbenzolsulfonamid) lieferten das offenkettige Decapeptid **7** nur in moderaten Ausbeuten von 38–64 %.



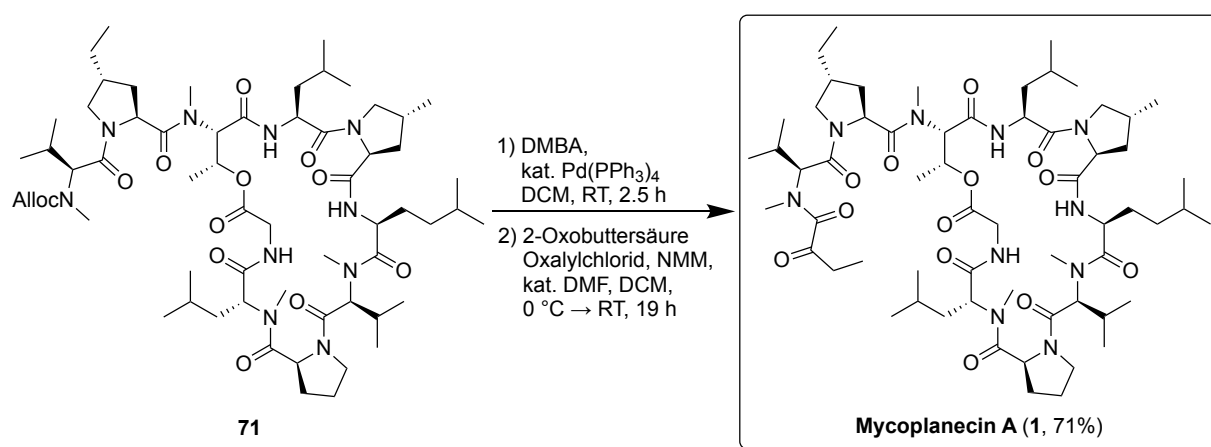
Schema 39: Verseifung von Tetrapeptid **9** und konvergente Kupplung der Peptidfragmente **8** und **70**.

Als nächstes wurde die Macrocyclisierung in Angriff genommen. Hierfür wurden zuerst der C- und N-Terminus von **7** simultan in TFA/DCM entschützt. Die untersuchten Bedingungen zum Ringschluss sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Gemäß Eintrag 1 wurde zuerst PyAOP verwendet, woraufhin Macrocyclus **71** in moderater Ausbeute isoliert wurde. Wurde hingegen TFFH (Eintrag 2) eingesetzt, konnten *via* LC/MS nur Spuren von **71** detektiert werden. Im Fall von COMU (Eintrag 3) konnte die Ausbeute etwas gesteigert werden, wobei durch Erhöhen der Äquivalente die Ausbeute gemäß Eintrag 4 nochmals gesteigert werden konnte. Als nächstes wurde versucht die Cyclisierung unter erhöhter Temperatur durchzuführen, jedoch brach mit COMU als Knüpfungsreagenz die Ausbeute ein (Eintrag 5). Mit PyAOP hingegen konnte Macrocyclus **71** bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C in akzeptabler Ausbeute isoliert werden, wobei bei nochmaligem Durchführen des Experiments im größeren Maßstab eine etwas geringere Ausbeute erzielt wurde (Eintrag 6 und 7).

Tabelle 6: Optimierung der Macrocyclisierung (Zielkonzentration: 1 mM; t_z = Zutropfzeit).


Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	3.0 Äq. PyAOP, 5.0 Äq. DIPEA; DCM, RT, 19 h (t_z = 2 h)	22 %
2	3.5 Äq. TFFH, 5.0 Äq. DIPEA; DCM, RT, 17 h (t_z = 5 h)	n.b.
3	4.4 Äq. COMU, 5.5 Äq. NMM; DMF, RT, 25 h (t_z = 15 h)	29 %
4	10 Äq. COMU, 11 Äq. NMM; DMF, RT, 5.5 h (t_z = 15 h)	39 %
5	10 Äq. COMU, 11 Äq. NMM; DMF, 60 °C, 6 h (t_z = 14.5 h)	9 %
6	10 Äq. PyAOP, 11 Äq. NMM; DMF, 70 °C, 15 h (t_z = 2 h)	68 %
7	10 Äq. PyAOP, 11 Äq. NMM; DMF, 70 °C, 14 h (t_z = 2.5 h) (größerer Maßstab, 17.2 μ mol statt 3.6 μ mol)	52 %

Den finalen Schritt der Synthesesequenz stellte die Einführung der α -Ketobuttersäure dar. Dazu wurde die Alloc-Schutzgruppe von **71** gemäß Schema 40 mit DMBA Pd-katalysiert^[102] gespalten. Zur Acylierung wurde das entsprechende Säurechlorid der α -Ketobuttersäure mit Hilfe von Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF hergestellt.^[103] Nach Reinigung mittels präparativer HPLC konnte MyA (**1**) mit einer Ausbeute von 71 % isoliert werden. Durch den Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren¹ (Anhang, Abbildung 35 und 36) konnte bestätigt werden, dass es sich um den Naturstoff handelt und die postulierte Strukturformel korrekt ist.

**Schema 40:** Fertigstellung von Mycoplanecin A (**1**).¹ Gemessen von C. Walt (HIPS).

3.4.2 Cyclohexylmycoplanecin A und Variation der Seitenkette

Die erste Zielverbindung zur Derivatisierung von MyA (**1**) ist Cyclohexylmycoplanecin A (CyMyA, **72**), dargestellt in Abbildung 17. Verglichen mit dem Original **1** sollte das Prolin im „südlichen“ Teil des Moleküls gegen *trans*-4-L-CyPro ausgetauscht werden (in Rot hervorgehoben). Die Motivation hinter dieser Modifikation rührt vom strukturell verwandten synthetischen Griselimycinderivat CGM her,^[6] wobei die Unterschiede zu CyMyA (**72**) in Grün hervorgehoben sind.

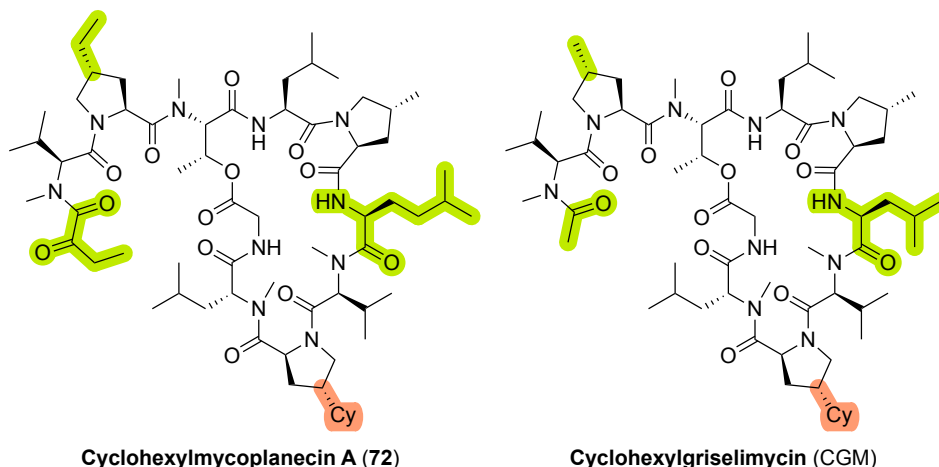
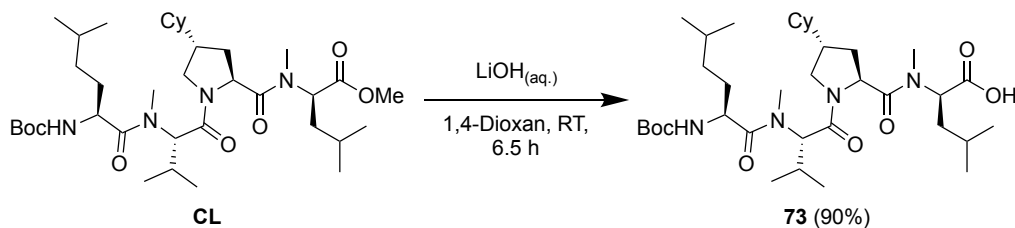


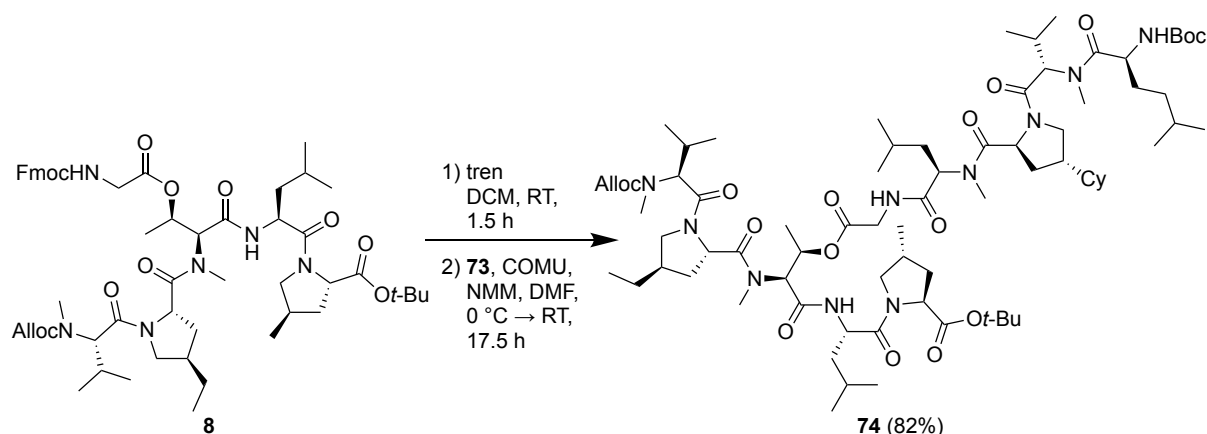
Abbildung 17: Strukturformeln von Cyclohexylmycoplanecin A (**72**) und Cyclohexylgriselimycin (CGM).^[6]

Durch die Einführung des Cyclohexylsubstituenten an dieser Position konnten beispielsweise die Aktivität gegen *Mtb*, die orale Bioverfügbarkeit und die metabolische Stabilität von CGM im Vergleich zu GM erhöht werden.^[6] Dementsprechend sollte untersucht werden, ob diese Modifikation die biologischen Eigenschaften von MyA (**1**) ebenfalls verbessert. Für die Synthese von CyMyA (**72**) wurde nun das CyPro-modifizierte Tetrapeptidfragment **73** anstelle von **70** eingesetzt, welches durch Verseifung von **CL** (vgl. Schema 22, Kapitel 2.5)^[73] erhalten wurde (Schema 42).



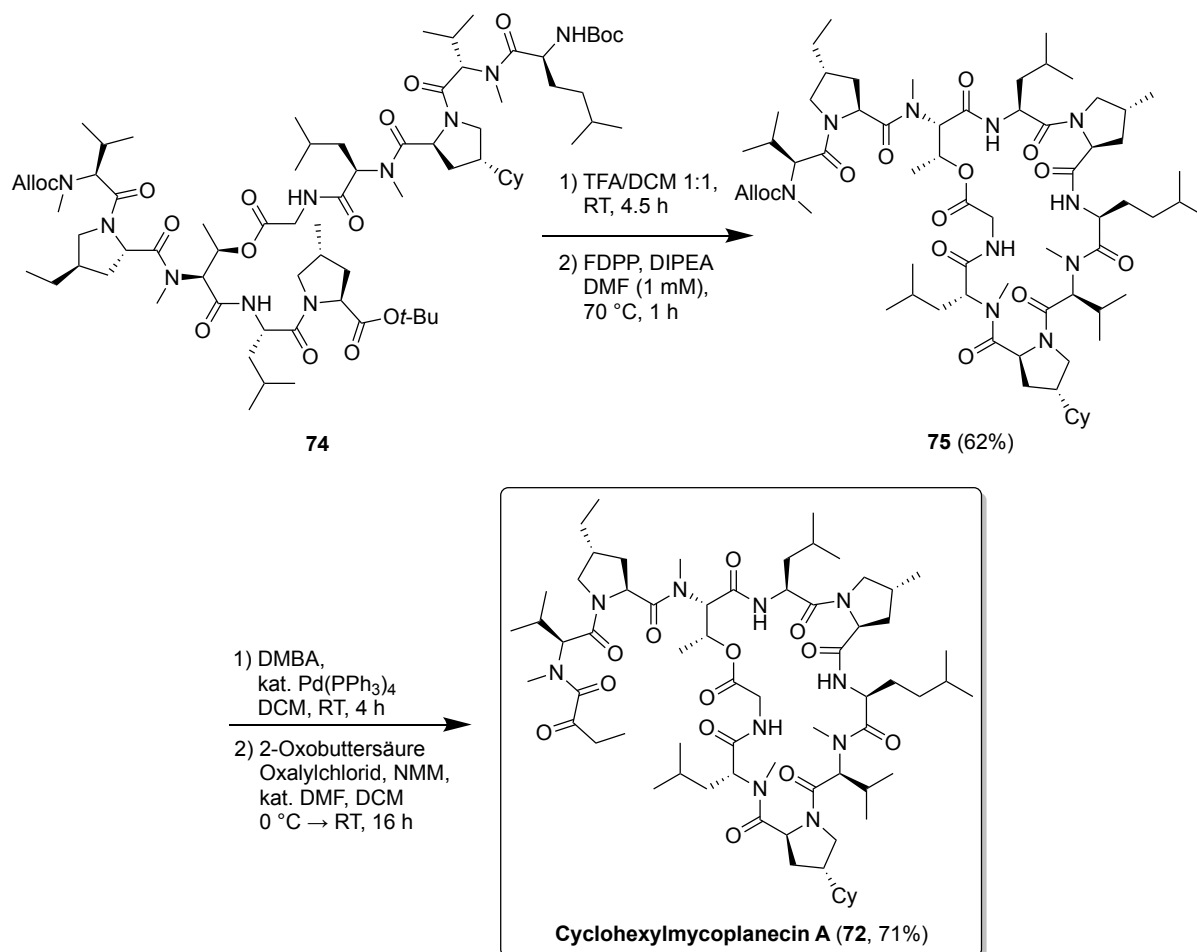
Schema 41: Verseifung von Tetrapeptid **CL**.

Die sich anschließende Kupplung mit dem Fmoc-entschützten Hexapeptid **8** wurde unter den zuvor optimierten Bedingungen aus Schema 39 mit COMU realisiert (Schema 42).



Schema 42: Konvergente Kupplung der Peptidfragmente **8** und **73**.

Den Abschluss der Sequenz bildet ebenfalls die Spaltung der C- und N-terminalen Schutzgruppen des offenkettigen Decapeptids **74**, dessen Cyclisierung zu **75** und die finale Alloc-Entschützung und Acylierung mit α -Ketobuttersäurechlorid zu CyMyA (**72**) (Schema 43). Im Gegensatz zur Macrocyclisierung zu **71** (Tabelle 6) wurde zur Herstellung von **75** FDPP/DIPEA anstelle von PyAOP/NMM verwendet. Letzteres lieferte den CyPro-modifizierte Macrocyclus **75** in einer etwas schlechteren Ausbeute von 50 %, während FDPP das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 64 % lieferte. Letztlich wurde nach Alloc-Entschützung von **75** die α -Ketobuttersäure über das entsprechende Säurechlorid eingeführt, woraufhin CyMyA (**72**) in guter Ausbeute isoliert wurde.



Schema 43: Synthese von Cyclohexylmycoplanecin A (**72**).

Der folgenden Tabelle 7 können die ermittelten biologischen Daten² entnommen werden. Erfreulicherweise konnte wie bei den Griselimycinen durch die Einführung des Cyclohexylsubstituenten eine Verbesserung der biologischen Eigenschaften erzielt werden. Sowohl die Aktivität gegen *Mtb* als auch die metabolische Stabilität wurden im Vergleich zum unmodifizierten MyA (**1**) verbessert. Auch die Inhibition des bekannten *off targets* BSEP fiel etwas geringer aus. Darüber hinaus konnte nach Einführung des Cyclohexylsubstituenten eine Steigerung der Plasmaproteinbindung (= PPB) beobachtet werden, vermutlich aufgrund der höheren Lipophilie von CyMyA (**72**).

Tabelle 7: Biologische Daten² von MyA (**1**) und CyMyA (**72**) (PPB = Plasmaproteinbindung).

	MyA (1)	CyMyA (72)
<i>Mtb</i> H37Ra MIC [nM]	30	15
BSEP IC₅₀ [μM]	3.88	4.99
Mausleber S9		
<i>t</i> _{1/2} [min] / CL _{int} [μg/mg/min]	42.9 ± 2.9 / 15.9 ± 1.1	64.7 ± 2 / 10.7 ± 0.6
Mauslebermikrosom		
<i>t</i> _{1/2} [min] / CL _{int} [μg/mg/min]	114 ± 2 / 12.1 ± 0.2	38 ± 15 / 43 ± 19
Maushepatozyten <i>t</i>_{1/2} [min]	61.2 (n=1)	201 (n=1)
Humanes Lebermikrosom		
<i>t</i> _{1/2} [min] / CL _{int} [μg/mg/min]	19.3 / 71.8 (n=1)	>120 / <11.6 (n=1)
Humanes Plasma		
<i>t</i> _{1/2} [min] / % bei 4 h	>150 / >100	>240 / 98 ± 31
Mausplasma		
<i>t</i> _{1/2} [min] / % bei 4 h	>240 / 91.2 (n=1)	>240 / 90.5 (n=1)
PPB Maus [%]	90.57 ± 4.01	99.98 ± 0.01
PPB Mensch [%]	93.75 ± 0.66	99.998 ± 0.003

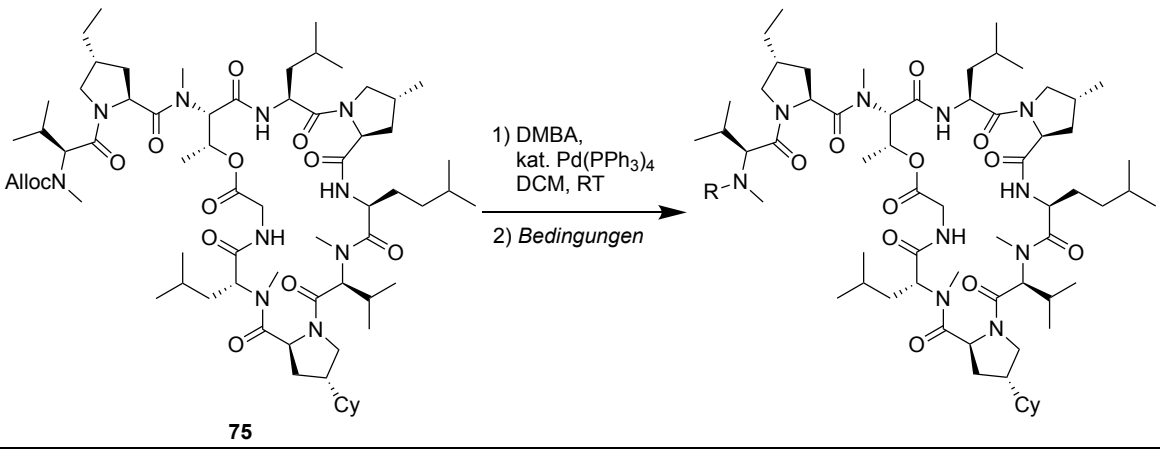
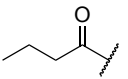
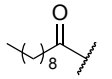
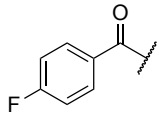
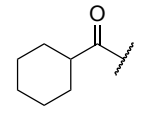
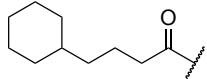
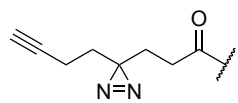
Wie in Kapitel 3.2.1 bereits erläutert, lassen sich aus Alloc-MyA (**71**) bzw. Alloc-CyMyA (**75**) durch Variation der Acylierungsreagenzien schnell und einfach *via late-stage*-Modifizierung neue Derivate generieren. Da CyMyA (**72**) deutlich bessere biologische Eigenschaften aufwies, wurde die weitere Derivatisierung an diesem modifizierten MyA-Derivat vorgenommen.

In der folgenden Tabelle 8 sind die auf diese Weise hergestellten Derivate sowie deren Synthese zusammengefasst. Die acylierten CyMyA-Derivate **76** und **77** wurden direkt mit Hilfe des entsprechenden Säurechlorids nach Alloc-Entschützung hergestellt. Die Acetylseitenkette von Derivat **76** entspricht dabei der Seitenkette der Griselimycine (vgl. Abbildung 17). **77** hingegen wurde mit einem Butyrylrest modifiziert. Hierbei sollte untersucht werden, ob und welchen Einfluss die Ketogruppe des α-Ketobuttersäurerests von MyA (**1**) auf die biologischen Eigenschaften hat. Für die Derivate **78** bis **81** wurde das Säurechlorid frisch synthetisiert. Bei Derivat **78** wurde der entschützte Macrocyclus **75** mit Caprinsäure acyliert, um zu überprüfen, ob auch lange unverzweigte Kohlenstoffketten toleriert werden. MyA-Derivat **79** hingegen wurde mit *p*-Fluorbenzoesäure acyliert, um auch aromatische Modifikationen miteinzuschließen. Im Gegensatz zu einem unsubstituierten

² MIC-Werte wurden von S. Rasheed (HIPS), BSEP-Inhibition von Cypotex (Evotec) und metabolische Daten sowie PPB von A. Kany (HIPS) bestimmt.

Phenylring sollte durch Blockierung der *para*-Position die metabolische Stabilität des *para*-fluorierten Aromaten im Vergleich höher sein. Die beiden Derivate **80** und **81** wurden jeweils mit einem Cyclohexylrest substituiert, wobei bei **80** Cyclohexylcarbonsäure und bei **81** ω -Cyclohexylbuttersäure für die Acylierung eingesetzt wurde. Ziel dieser Substitution war es, die Toleranz gegenüber sterisch anspruchsvollen Substituenten zu untersuchen. Bei **80** befindet sich dieser direkt an der Seitenkette, während bei **81** noch ein *Spacer* aus drei Methylenheiten zwischen Carbonyl und Cyclohexylrest liegt. Zuletzt wurde bei MyA-Derivat **82** ein Acylsubstituent eingeführt, welcher mit einem terminalen Alkin und einem Diazirin versehen ist. Dieses Derivat sollte für spätere *photoaffinity labeling*^[104] Studien verwendet werden, um beispielsweise weitere potenzielle *off targets* zu identifizieren.

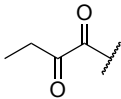
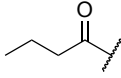
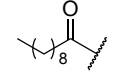
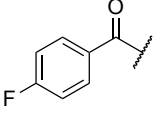
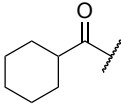
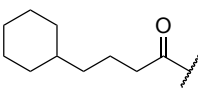
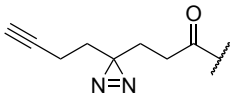
Tabelle 8: Variation der Seitenkette von Macrocyclus **75**.

			
#	R	Bedingungen	Ausbeute
76		AcCl, DIPEA; DCM, 0 °C → RT, 19 h	74 %
77		Butyrylchlorid, DIPEA; DCM, 0 °C → RT, 17 h	66 %
78		Caprinsäure, Oxalylchlorid, kat. DMF, DIPEA; DCM, 0 °C → RT, 19.5 h	81 %
79		4-Fluorbenzoesäure, Oxalylchlorid, kat. DMF, DIPEA; DCM, 0 °C → RT, 17 h	59 %
80		Cy-COOH, Oxalylchlorid, kat. DMF, DIPEA; DCM, 0 °C → RT, 19 h	50 %
81		Cy-(CH ₂) ₃ -COOH, Oxalylchlorid, kat. DMF, DIPEA; DCM, 0 °C → RT, 19 h	85 %
82		HCC(CH ₂) ₂ (CN ₂)(CH ₂) ₂ COOH, PyAOP, DIPEA; DMF, 0 °C → RT, 16 h	81 %

3. Ergebnisse und Diskussion

Die ermittelten biologischen Aktivitäten³ gegen *Mtb*, HepG2- und CHO-Zelllinien sowie BSEP-Inhibition können der folgenden Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Bioaktivitäten³ der seitenkettenmodifizierten CyMyA-Derivate.

#	R	<i>Mtb</i> H37Ra MIC [nM]	<i>Mtb</i> H37Rv IC ₅₀ [nM]	HepG2 ACC 180 (DSMZ) IC ₅₀ [μM]	CHO-K1 ACC 110 (DSMZ) IC ₅₀ [μM]	BSEP IC ₅₀ [μM]
1 (MyA)	–	30	–	–	–	3.88
72 (CyMyA)		15	–	–	–	4.99
76		1.56	12	32.0 ± 3.8	7.9 ± 4.8	0.821
77		3.90	10	> 37	7.4 ± 2.3	0.689
78		500	310	> 37	> 37	40.1
79		7.81	13	> 37	9.5 ± 0.1	1.69
80		31.3	58	> 37	11.2 ± 0.6	0.268
81		250	40	> 37	> 37	> 100
82		16	–	–	–	–

Verglichen mit CyMyA (72) konnte die Aktivität gegen *Mtb* für die Derivate 76 (Acetyl), 77 (Butyryl) und 79 (*p*-Fluorbenzoyl) erhöht werden, wobei im Fall von 76 die Aktivität sogar um ein Zehnfaches besser ist. Deutliche Einbußen konnten bei den Derivaten 78 (Cyclohexanoyl) und 81 (ω -Cyclohexylbutyryl) beobachtet werden, zumindest für den H37Ra Stamm. Im Fall von 81 konnte für den H37Rv Stamm nur eine leichte Abnahme der Aktivität verzeichnet werden. Bezüglich potenzieller Zell- und Hepatotoxizität (CHO- und HepG2-Assay) zeigten nur 78 und 81 für beide Assays einen IC₅₀-Wert > 37 μM, wobei die gemessenen Werte negativ mit der Toxizität korrelieren. Im Fall des HepG2-Assays konnten für alle Derivate bis auf 76 ebenfalls nur Werte > 37 μM bestimmt werden. Für die Derivate 76, 77, 78 und 80 wurde im Vergleich zu MyA (1) bzw. CyMyA (72) eine stärkere Inhibition des *off targets* BSEP festgestellt. Für 78 und 81 hingegen konnte eine deutliche Reduktion der Inhibition gemessen werden.

³ MIC-Werte wurden von S. Rasheed (HIPS), IC₅₀(HepG2/CHO-K1) von T. Trampert (HIPS), IC₅₀(H37Rv) von S. Sans (Evotec) und BSEP-Inhibition von Cypotex (Evotec) bestimmt.

Alle in Tabelle 8 bzw. Tabelle 9 gezeigten Derivate (bis auf das nicht untersuchte Derivat **82**) waren in Maus- und Menschplasma metabolisch⁴ stabil, genau wie in humanen Lebermikrosomen. Lediglich in Mauslebermikrosomen konnte für die Derivate **76** (Acetyl), **77** (Butyryl) und **81** (ω -Cyclohexylbutyryl) ein nennenswerter Metabolismus beobachtet werden. Verglichen mit MyA (**1**) bzw. CyMyA (**72**) weisen die Derivate dennoch eine höhere Halbwertszeit und geringere Clearance auf.

Vor allem wegen der geringen BSEP-Inhibition von MyA-Derivat **81** unter gleichzeitiger Wahrung der biologischen Aktivität, schien der ω -Cyclohexylbutyrylrest von **81** die bisher beste Modifikation der Seitenkette zu sein.

3.4.3 Strukturvereinfachung von Cyclohexylmycoplanecin A

Neben der Kostensenkung für die Synthese eines potenziellen Tuberkulosetherapeutikums sollte mit der Vereinfachung der Struktur ermittelt werden, welche Strukturelemente von MyA (**1**) essenziell für dessen Aktivität sind. In der untenstehenden Abbildung 18 sind die ersten geplanten Derivate skizziert.

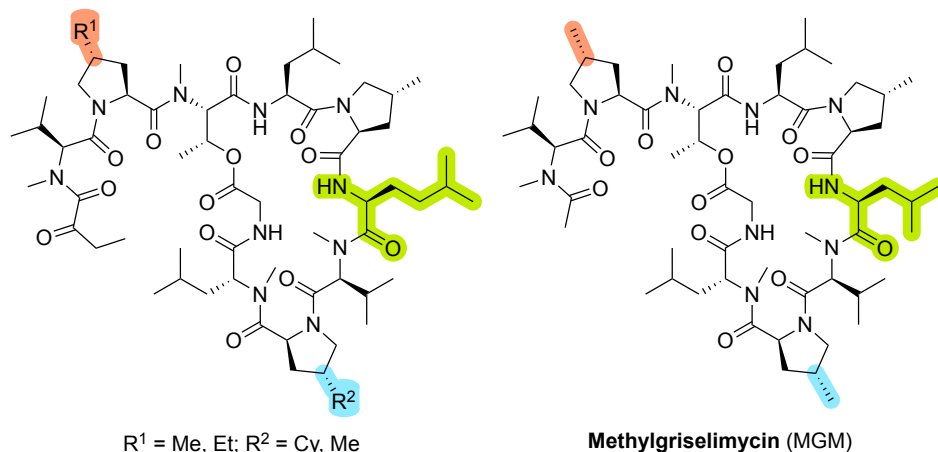
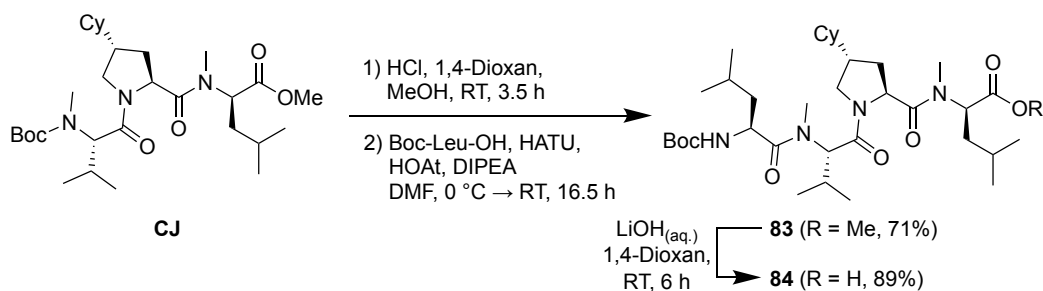


Abbildung 18: Geplante MyA-Derivate zur Strukturvereinfachung und Strukturformel von Methylgriselimycin (MGM).^[6]

Wie bei den Griselimycinen sollte zunächst MePro anstelle von EtPro (rot) eingebaut werden, da der synthetische Zugang zu MePro über die alternative Route (vgl. Schema 29) einfacher ist als zu EtPro. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob HoLeu signifikant zur Aktivität beiträgt, oder ob es durch Leu ersetzt werden kann (grün). Zuletzt sollte in Anlehnung an das in Abbildung 18 dargestellte Methylgriselimycin (MGM) anstelle von CyPro ein weiteres MePro eingebaut werden (blau). Beide Substituenten sorgten in den Griselimycinen an dieser Position für eine erhöhte metabolische Stabilität,^[6] sodass der Einfluss dieser Substitutionsposition auch an MyA (**1**) untersucht werden sollte.

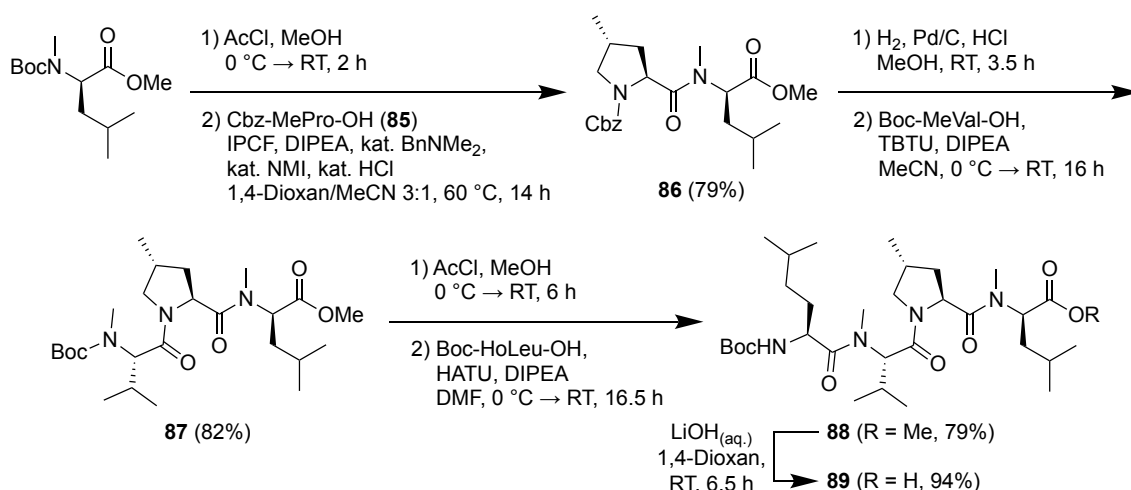
Für die Synthese des Derivats, bei welchem HoLeu durch Leu ersetzt werden sollte, wurde das benötigte Tetrapeptidfragment **84** ausgehend vom bereits synthetisierten Tripeptid **CJ** (vgl. Schema 22, Kapitel 2.5)^[73] gemäß Schema 44 dargestellt. Tetrapeptidmethylester **83** und die entsprechende Carbonsäure **84** konnten hierbei in ähnlichen Ausbeuten wie die Fragmente **70** und **73** hergestellt werden.

⁴ Metabolismusstudien wurden von A. Kany (HIPS) durchgeführt.



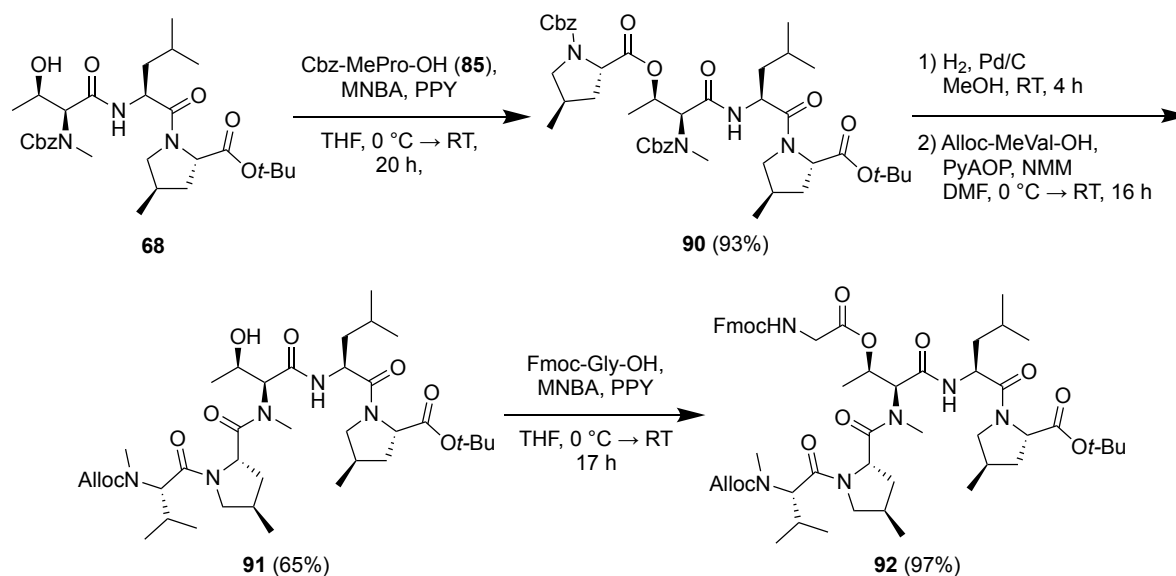
Schema 44: Synthese des Bisleucyltetrapeptidfragments **84**.

Entsprechend wurde auch das Tetrapeptidfragment **89** synthetisiert, welches für den Austausch von CyPro gegen MePro benötigt wurde. Zuvor wurde das aus der Alternativroute (vgl. Schema 29) gewonnene Cbz-MePro-OMe (**41**) zur entsprechenden Carbonsäure **85** mit LiOH_(aq.) in 1,4-Dioxan verseift (98 % Ausbeute). Die Synthesesequenz für Tetrapeptid **89** wurde analog zu Schema 22 (vgl. Kapitel 2.5) ausgehend von Boc-D-MeLeu-OMe^[87] durchgeführt, wobei zuerst die Boc-Schutzgruppe im Sauren gespalten wurde (Schema 45). Da das nach der „NMI-Knüpfung“^[83] erhaltene Dipeptid **86** nun eine Cbz-Schutzgruppe am C-Terminus besaß, musste diese hydrogenolytisch entfernt werden, wobei auch hier (vgl. Schema 18, Kapitel 2.5) zur Vorbeugung der Diketopiperazinbildung ein Äquivalent HCl hinzugefügt wurde. Anschließend wurde das erhaltene Tripeptid **87** mit Boc-HoLeu-OH zu Tetrapeptid **88** geknüpft, welches wiederum zu Carbonsäure **89** verseift wurde.



Schema 45: Synthese des MePro-modifizierten Tetrapeptidfragments **89**.

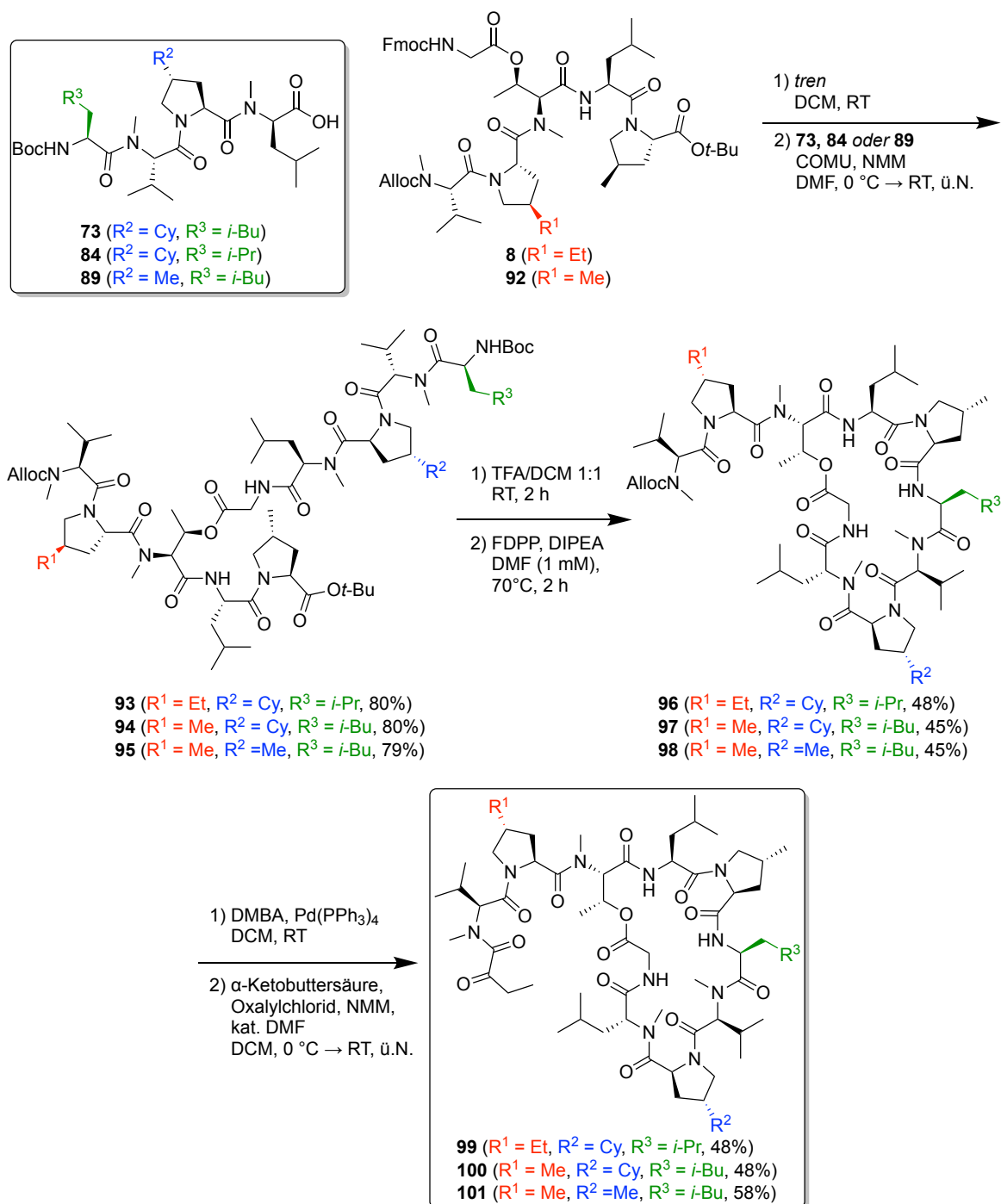
Für den Austausch von EtPro gegen MePro musste zuletzt das Hexapeptidfragment **8** (vgl. Schema 37) modifiziert werden. Hierfür wurde die alternative Sequenz (vgl. Schema 38) verwendet, bei welcher zuerst Tripeptid **68** mit Cbz-MePro-OH (**85**) verestert wurde (Schema 46). Nach Spaltung der beiden Cbz-Gruppen von Dipeptid **90** und *O,N*-Acylwanderung wurde das entstandene freie Amin mit Alloc-MeVal-OH^[87] zu Pentapeptid **91** geknüpft. Den Abschluss der Sequenz bildete die Veresterung der Hydroxygruppe des Threonins mit Fmoc-Gly-OH zu Hexapeptidfragment **92**.



Schema 46: Synthese des bis-MePro-modifizierten Hexapeptidfragments **92**.

Die modifizierten Tetrapeptidfragmente **84** und **89** sowie Hexapeptidfragment **92** wurden als nächstes in die entsprechenden Decapeptide **93** (Austausch von HoLeu gegen Leu), **94** (Austausch von EtPro gegen MePro) und **95** (Austausch von EtPro und CyPro gegen MePro) überführt (Schema 47). Alle offenkettigen Decapeptide wurden, verglichen mit den Decapeptiden **7** (vgl. Schema 39) und **74** (vgl. Schema 42), in nahezu identischer Ausbeute isoliert. Die sich anschließenden Macrocyklisierungen zu **96**, **97** und **98** wurden nach C- und N-terminaler Entfernung der Schutzgruppen mit FDPP realisiert, woraufhin die gewünschten Macrocyklen in akzeptabler Ausbeute isoliert werden konnten. Zuletzt wurde nach Pd-katalysierter Spaltung der Alloc-Schutzgruppe mit α -Ketobuttersäurechlorid acyliert. Somit konnten die MyA-Derivate Tris-Leu-CyMyA (**99**), Bis-MePro-CyMyA (**100**) und Tris-MePro-MyA (**101**) ebenfalls in akzeptabler Ausbeute hergestellt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

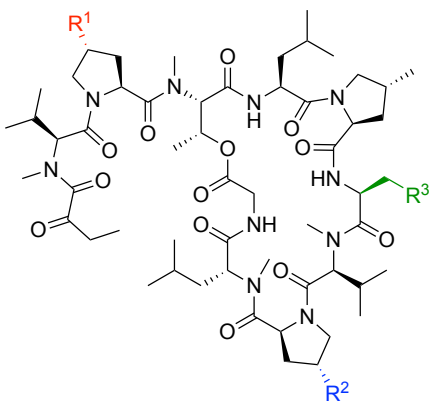


Schema 47: Synthese der MyA-Derivate **99**, **100** und **101**.

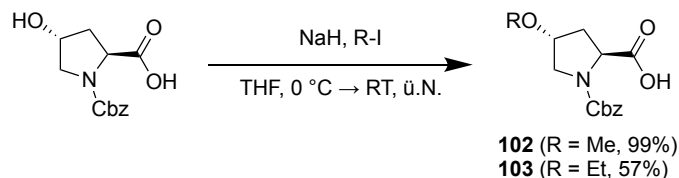
In der folgenden Tabelle 10 sind die biologischen Daten⁵ zusammengefasst. In allen Fällen wurde im Vergleich zu CyMyA (**72**) eine Abnahme der Aktivität beobachtet. Auch bezüglich der Inhibition von BSEP wies CyMyA (**72**) die geringste des *off targets* auf. Schlussfolgernd scheinen EtPro sowie HoLeu zur Aktivität gegen *Mtb* beizutragen, ebenso CyPro im Vergleich zu MePro.

⁵ MIC-Werte wurden von S. Rasheed (HIPS), IC₅₀(HepG2/CHO-K1) von T. Trampert (HIPS), IC₅₀(H37Rv) von S. Sans (Evotec), Metabolismusstudien von A. Kany (HIPS) und BSEP-Inhibition von Cypotrex (Evotec) bestimmt.

Tabelle 10: Biologische Daten⁵ der MyA-Derivate **99**, **100** und **101** (MLM = Mauselebermikrosom).

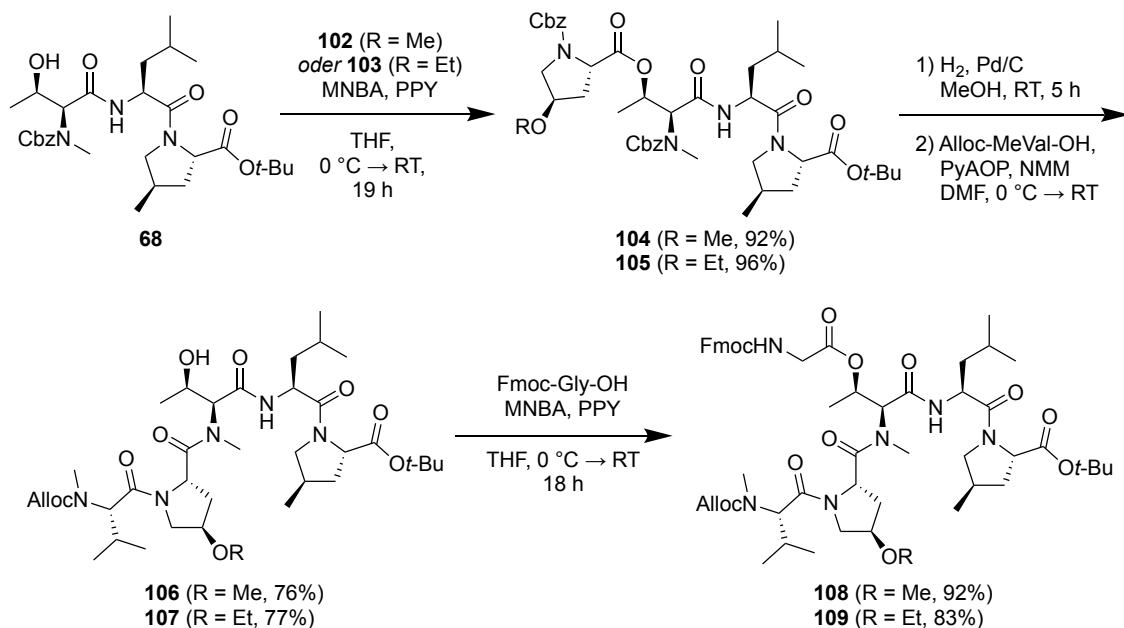
#						
	<i>Mtb</i> H37Ra	<i>Mtb</i> H37Rv	HepG2	CHO-	MLM	BSEP
	MIC [nM]	IC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [μM]	K1 IC ₅₀ [μM]	<i>t</i> _{1/2} [min] / CL _{int} [μg/mg/min]	IC ₅₀ [μM]
1 (MyA)	30	–	–	–	114 ± 2 / 12.1 ± 0.2	3.88
72 (CyMyA)	15	–	–	–	38 ± 15 / 43 ± 19	4.99
99	30	14	> 37	> 37	16.9 ± 1.2 / 82.5 ± 5.7	0.685
100	30	19	> 37	> 37	62.1 ± 6.8 / 22.5 ± 2.8	1.96
101	30	29	> 37	> 37	> 120 / < 11.6	2.04

Ein zweiter Ansatz zur Strukturvereinfachung zielte darauf ab, EtPro durch 4-MeOPro oder 4-EtOPro zu ersetzen. Die beiden Alkoxyproline sollten leicht aus Hydroxyprolin zugänglich sein und MeOPro sollte in Bezug auf die Sterik ungefähr der von EtPro entsprechen. In Anlehnung an die beiden natürlichen MyA-Derivate MyD und MyE, welche anstelle von EtPro ein *n*-propylsubstituiertes Prolin besitzen,^[2] sollte EtOPro ebenfalls ähnliche sterische Eigenschaften haben. MyD und MyE besitzen eine ähnliche Aktivität wie MyA (**1**) gegen *Mtb* H37a, wobei MyE gegen *Mtb* H37v sogar noch etwas aktiver ist als MyA (**1**) und MyD (vgl. Tabelle 1, Kapitel 2.1.1).^[2] Zunächst wurden die benötigten geschützten Aminosäuren ausgehend von Cbz-Hyp-OH gemäß Schema 48 synthetisiert. Methoxyderivat **102** konnte in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden, während Ethoxyderivat **103** nur in moderater Ausbeute erhalten werden konnte.

**Schema 48:** Synthese von Cbz-MeOPro-OH (**102**) und Cbz-EtOPro-OH (**103**).

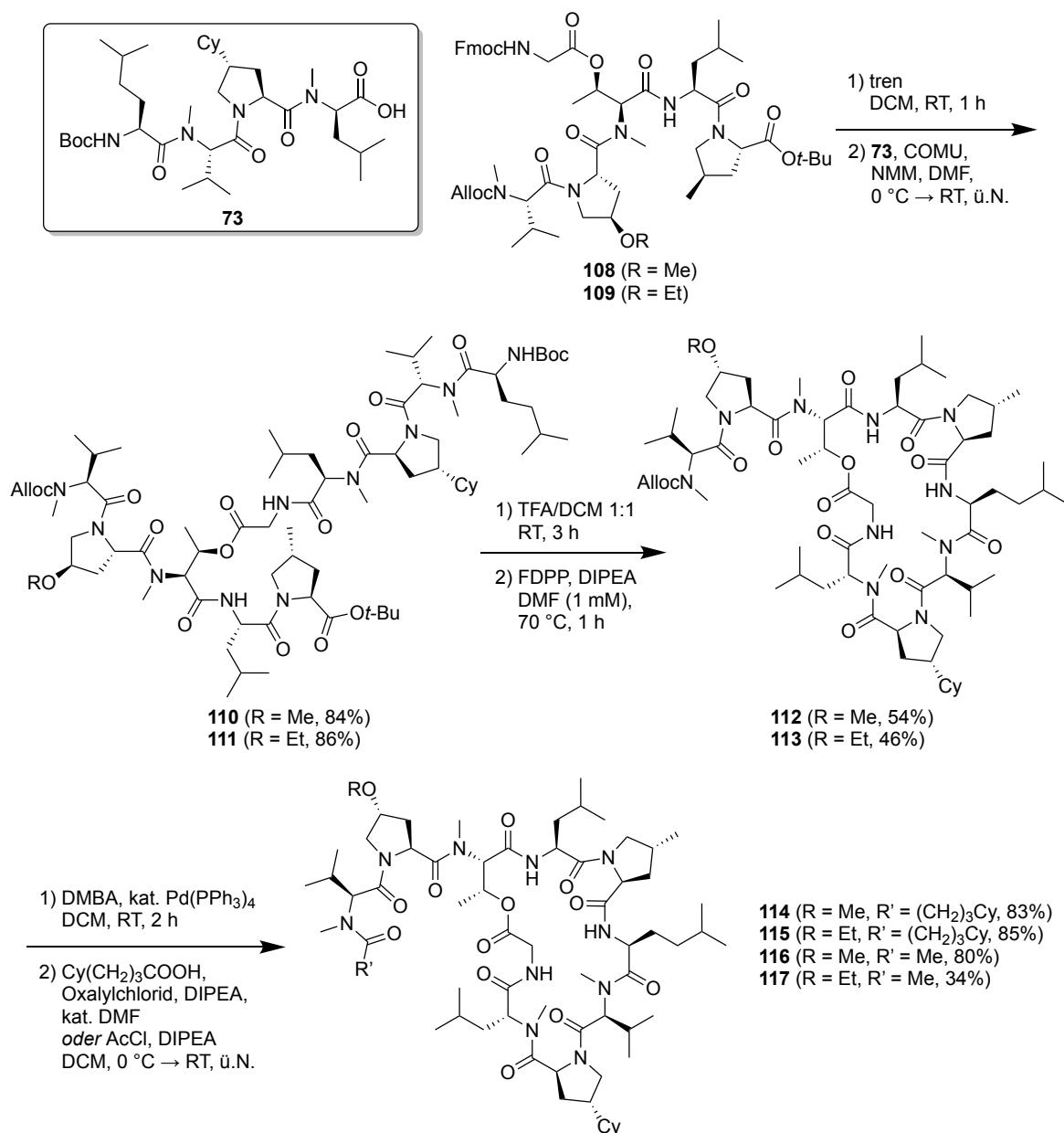
Analog zur bisher durchgeführten Sequenz wurde zuerst Tripeptid **68** mit Cbz-MeOPro-OH (**102**) bzw. Cbz-EtOPro-OH (**103**) verestert. Die so erhaltenen Dipeptide **104** und **105** wurden ebenfalls unter *O,N*-Acylwanderung doppelt Cbz-entschützt und das resultierende freie Amin wurde mit Alloc-MeVal-OH^[87] geknüpft. Zuletzt wurde der sekundäre Alkohol

der Threonineinheit der zuvor erhaltenen Pentapeptide **106** bzw. **107** mit Fmoc-Gly-OH zu den Hexapeptidfragmenten **108** und **109** verestert.



Schema 49: Synthese der methoxy- und ethoxymodifizierten Hexapeptidfragmente **108** und **109**.

Zuletzt wurden die beiden Hexapeptide **108** und **109** nach Fmoc-Spaltung mit dem CyPro-modifizierten Tetrapeptidfragment **73** zu den offenkettigen Decapeptiden **110** und **111** geknüpft (Schema 50). Analog zu den vorherigen Sequenzen wurden C- und N-Terminus im Sauren mit TFA entschützt, bevor mit FDPP unter Hochverdünnung cyclisiert wurde. Zuletzt wurden die erhaltenen Macrocyclen **112** und **113** für die Derivate **114** bzw. **115** mit ω -Cyclohexylbuttersäurechlorid und für Derivate **116** bzw. **117** mit Acetylchlorid acyliert. Die Auswahl ist dadurch begründet, dass ω -Cyclohexylbutyryl-CyMyA (**81**) bisher die beste Kombination aus hoher Aktivität gegen *Mtb* und geringer Inhibition des *off targets* BSEP innehatte, während Acetyl-CyMyA (**76**) die höchste Aktivität gegen *Mtb* aufwies.



Schema 50: Synthese der alkoxymodifizierten CyMyA-Derivate **114** bis **117**.

Die biologischen Daten⁶ der vereinfachten CyMyA-Derivate **114** bis **117** können der nachstehenden Tabelle 11 entnommen werden. Verglichen mit **81** (EtPro statt MeOPro bzw. EtOPro) brach die Aktivität der ω-cyclohexylbutyrylsubstituierten Derivate **114** und **115** gegen *Mtb* von 250 nM auf 640 nM ein. Die Aktivitäten der acetylierten Derivate **116** und **117** waren zwar, verglichen mit Acetyl-CyMyA (**76**), auch deutlich geringer, jedoch bewegten sich diese noch im zweistelligen nanomolaren Bereich. Überraschenderweise war die BSEP-Inhibition von **114** und **115** wieder im einstelligen mikromolaren Bereich, während der IC₅₀-Wert für **81** bei über 100 μM lag. Die Inhibition des *off targets* lag im Fall der acetylierten Derivate **116** und **117** im Submikromolaren. Zuletzt konnte im HepG2- und CHO-Assay für **116** in beiden Fällen eine Toxizität festgestellt werden. Für die verbliebenen Derivate **114**, **115** und **117** konnte nur gegen die CHO-Zelllinie einen nennenswerte Aktivität ermittelt werden.

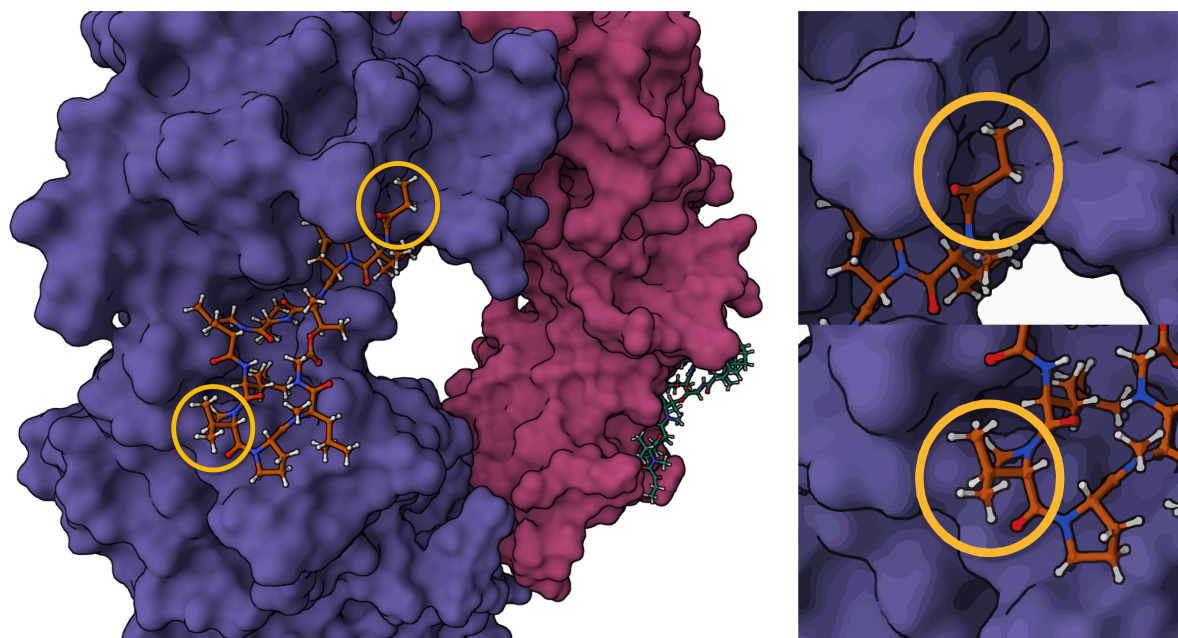
Tabelle 11: Biologische Daten⁶ der alkoxymodifizierten CyMyA-Derivate **114** bis **117**.

#	Substituent	<i>Mtb</i> H37Ra MIC (nM)	HepG2 IC ₅₀ [μM]	CHO-K1 IC ₅₀ [μM]	BSEP IC ₅₀ [μM]
81	–	250	> 37	> 37	> 100
114	R = Me, R' = (CH ₂) ₃ Cy	640	> 37	21.8	3.72
115	R = Et, R' = (CH ₂) ₃ Cy	640	> 37	34.6	2.55
76	–	1.56	32.0 ± 3.8	7.9 ± 4.8	0.821
116	R = Me, R' = Me	40	13.8 ± 1.1	17.2 ± 4.2	0.573
117	R = Et, R' = Me	20	> 37	14.2	0.662

Abschließend konnte durch den Austausch von EtPro gegen MeOPro bzw. EtOPro nicht das gewünschte Ziel erreicht werden, die Struktur unter Wahrung der guten biologischen Eigenschaften zu vereinfachen. Die neu generierten Derivate wiesen in allen Aspekten schlechtere Eigenschaften als die Ausgangsverbindungen **81** und **76** auf.

3.4.4 Mycoplanecin-Cyclomarin Konjugate als potenzielle BacPROTACs

Wie in Kapitel 2.3 bereits geschildert wurde, beschäftigte sich die Arbeitsgruppe Kazmaier auch mit der Synthese von Cyclomarin-basierten BacPROTACs.^[7–9] Diese Idee sollte nun auch auf die Mycoplanecine übertragen werden, um zu Verbindungen zu gelangen, die möglicherweise zur Proteolyse von DnaN durch ClpC1 führen. In der folgenden Abbildung 19 ist die Kokristallstruktur von MyA (**1**) und *E. coli* DnaN^[2] gezeigt, die als Grundlage für die weitere Modifizierung dienen sollte.

**Abbildung 19:** Kokristallstruktur von *E. coli* DnaN und MyA (**1**, PDB ID 8CIZ).^[2]

⁶ MIC-Werte wurden von S. Rasheed (HIPS), IC₅₀(HepG2/CHO-K1) von T. Trampert (HIPS) und BSEP-Inhibition von Cypotex (Evotec) bestimmt.

Die beiden mit gelben Kreisen umrandeten Positionen, der α -Ketobutyrylrest und die Valineinheit, welche sich innerhalb des macrocyclischen Ringsystems befindet, ragen beide aus der Bindetasche heraus. An diesen Stellen sollte versucht werden mittels „Click“-Chemie die beiden alkynylfunktionalisierten Cyclomarine **Cym6** und **Cym7** (Abbildung 20)^[7] mit entsprechenden Azid-funktionalisierten CyMyA-Derivaten zu verknüpfen.

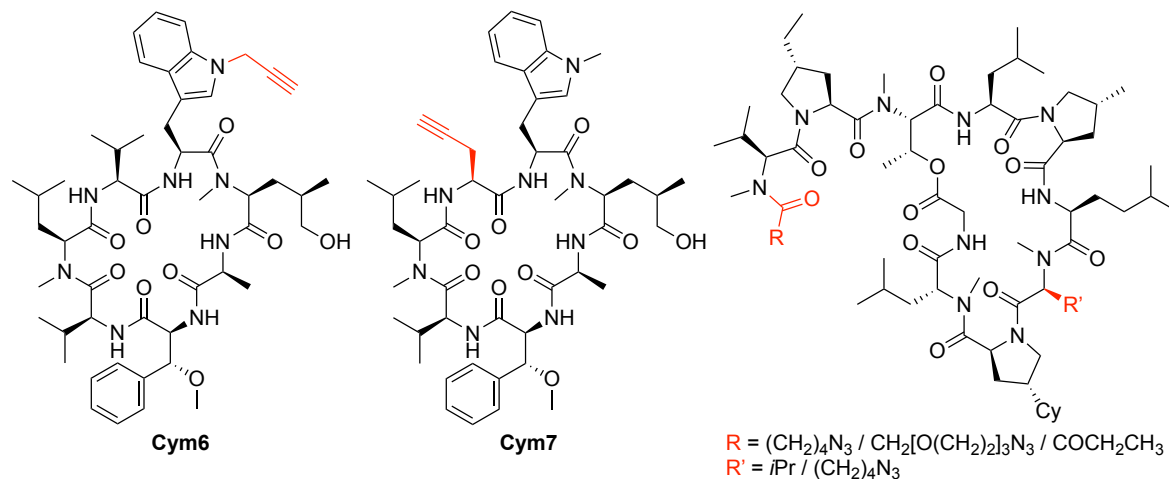
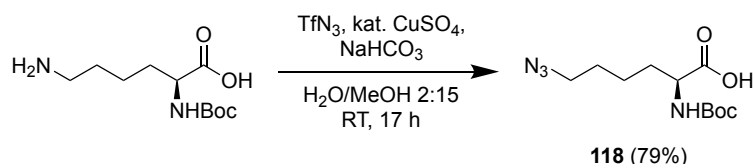


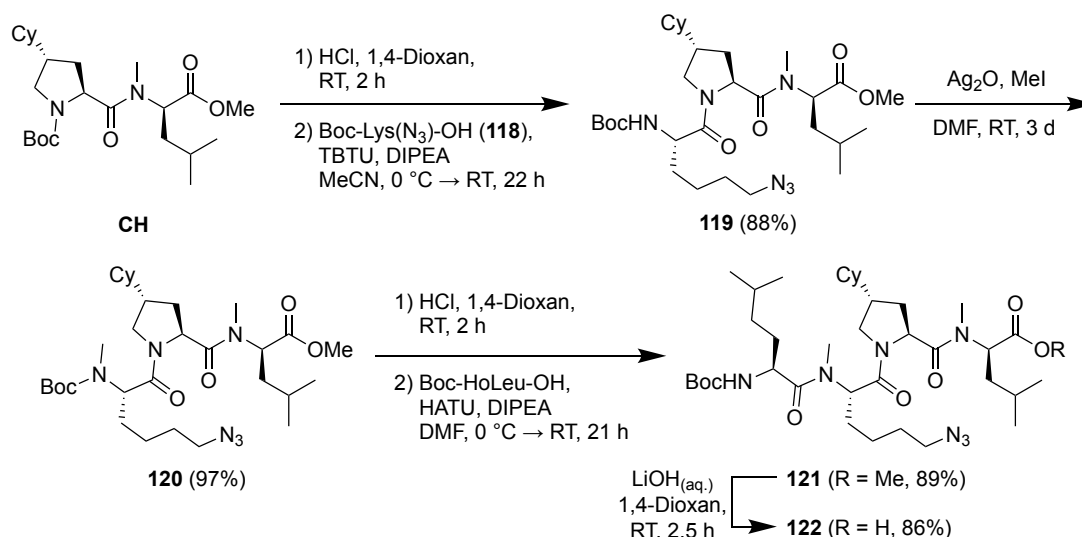
Abbildung 20: Strukturformeln von **Cym6** und **Cym7**^[7] und Azid-funktionalisierten CyMyA-Derivaten.

Für die Azid-funktionalisierten CyMyA-Derivate sollte zum einen der α -Ketobutyrylrest gegen einen ω -Azidoalkyl- oder ω -Azido-PEG-Linker ausgetauscht werden. Zum anderen sollte für die Modifikation des Valins innerhalb des Macrocyclus' ω -Azidolysin an dessen Stelle eingebaut werden. Letzteres wurde gemäß Schema 51 durch Diazotransfer auf Boc-Lys-OH mit frisch synthetisiertem TfN_3 ^[105] in Form der Boc-geschützten Aminosäure **118** hergestellt.



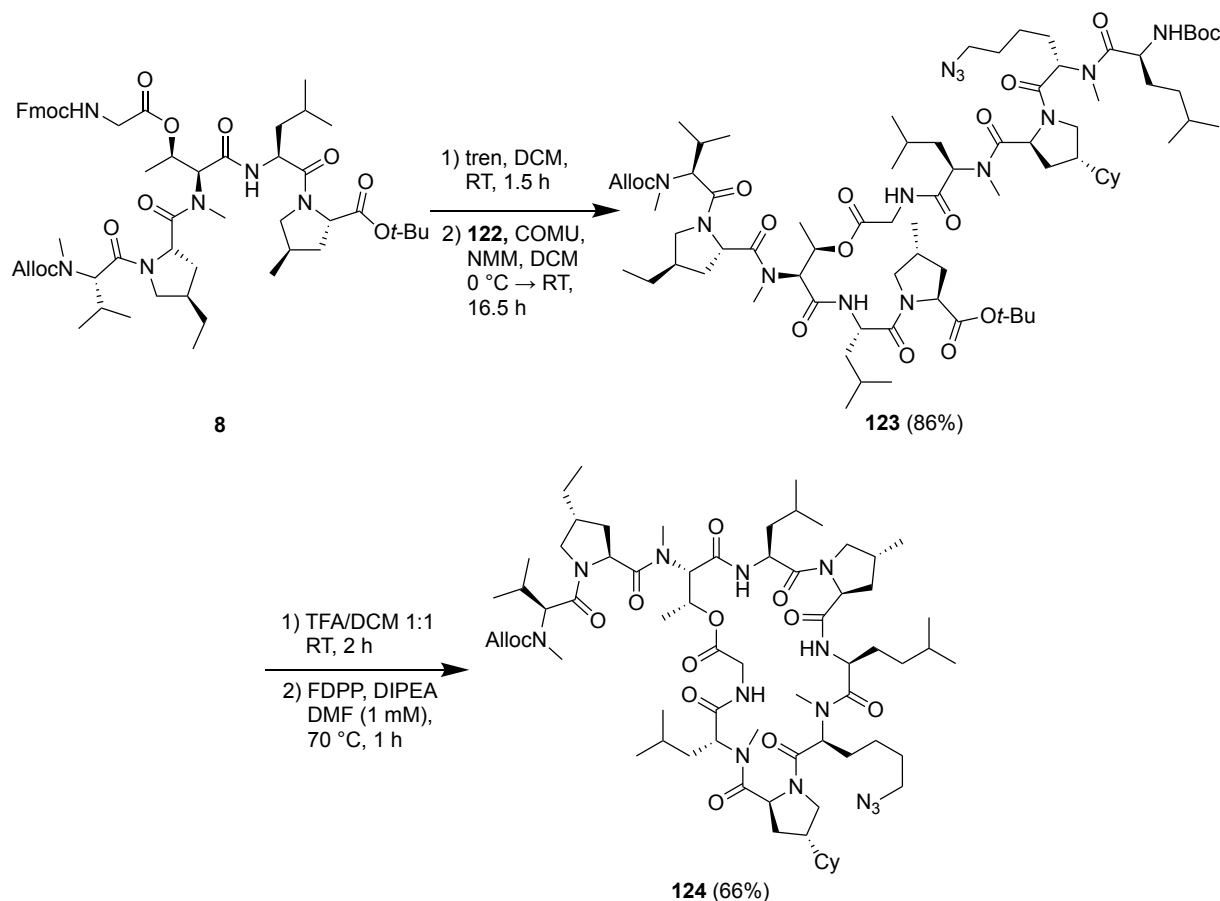
Schema 51: Synthese von Boc-Lys(N_3)-OH (**118**) via Diazotransfer.

Anschließend wurde Lysinderivat **118** mit dem *N*-terminal entschützten Dipeptid **CH**^[73] geknüpft (Schema 52). Danach wurde das erhaltene Tripeptid **119** mit MeI in Gegenwart von Ag_2O in exzellenter Ausbeute *N*-methyliert. Die folgende Kupplung von Tripeptid **120** zu Tetrapeptid **121** mit anschließender Verseifung zu **122** konnte in ähnlichen Ausbeuten wie bei der Synthese der Tetrapeptidfragmente **70**, **73**, **84** und **89** realisiert werden.



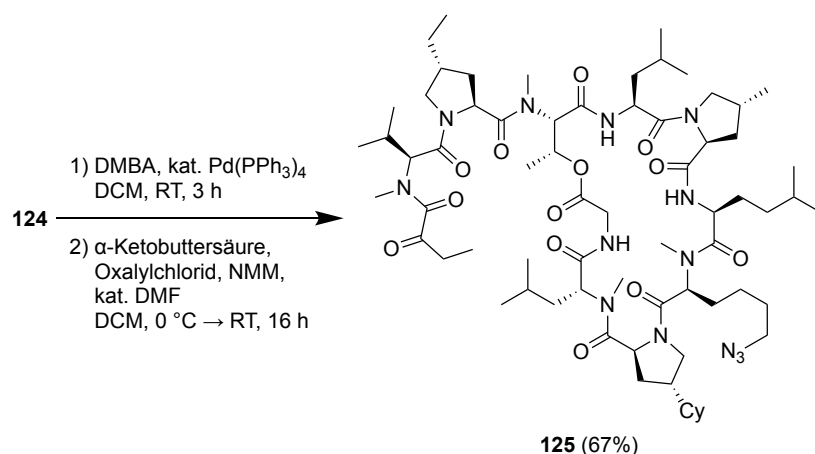
Schema 52: Synthese des ω -Azidolysin-funktionalisierten Tetrapeptidfragments **122**.

Als nächstes wurde das ω -Azidolysin-funktionalisierte Tetrapeptidfragment **122** mit Hexapeptidfragment **8** analog zur Synthese der zuvor dargestellten Decapeptide geknüpft (Schema 53). Das so erhaltene offenkettige Decapeptid **123** wurde dann mit Hilfe von FDPP zu Macrocyclus **124** cyclisiert.



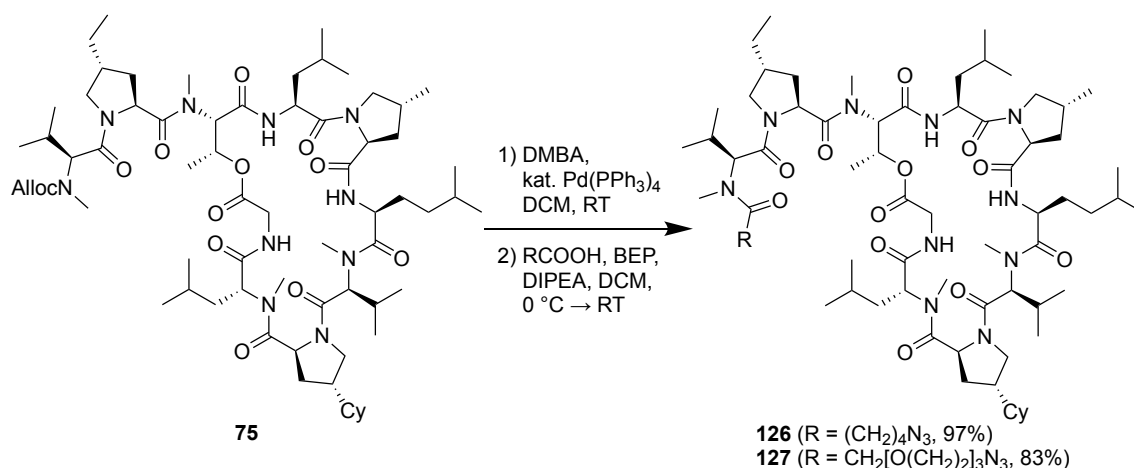
Schema 53: Synthese von Alloc- ω -Azidolysyl-CyMyA (**124**).

Zuletzt wurde, analog zur Darstellung von MyA (**1**) und CyMyA (**72**), mit α -Ketobuttersäurechlorid zu ω -Azidolysyl-CyMyA (**125**) acyliert.



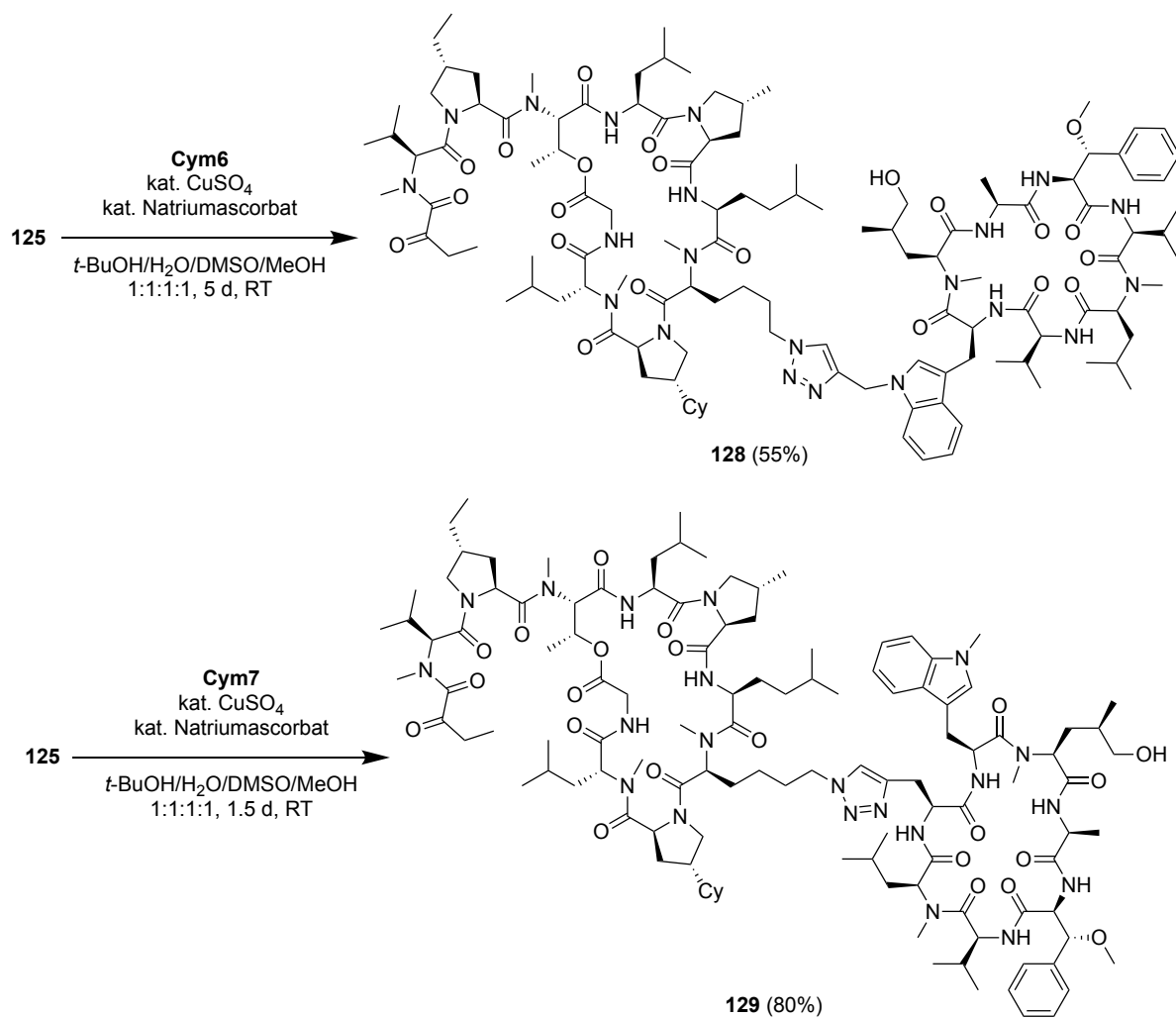
Schema 54: Synthese von ω -Azidolysyl-CyMyA (**125**).

Neben dem azidfunktionalisierten CyMyA-Derivat **125** wurden ausgehend von Alloc-CyMyA (**75**) durch Acylierung mit ω -Azidovaleriansäure oder $\text{N}_3\text{-PEG3-CH}_2\text{COOH}$ zwei weitere Derivate **126** und **127** für die Herstellung potenzieller BacPROTACs gemäß Schema 55 synthetisiert. Wurde die Acylierung mit dem entsprechenden Säurechlorid der beiden Carbonsäuren durchgeführt, wurden **126** und **127** nur in moderater Ausbeute isoliert. Mit BEP als Knüpfungsreagenz hingegen konnten die beiden acylierten Macrocyclen **126** und **127** in sehr guter Ausbeute hergestellt werden.



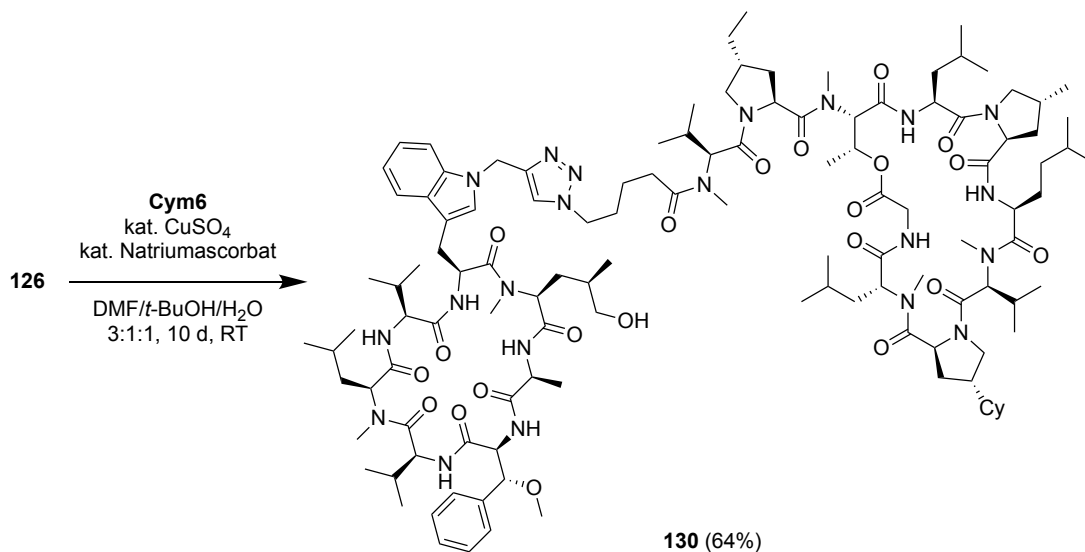
Schema 55: Synthese der azidfunktionalisierten CyMyA-Derivate **126** und **127**.

Der nächste Schritt bestand in der Verknüpfung der azidfunktionalisierten CyMyA-Derivate **125**, **126** und **127** mit **Cym6** und **Cym7** über eine Click-Reaktion mit katalytischen Mengen CuSO_4 und Natriumascorbat.^[7] Beginnend mit ω -Azidolysyl-CyMyA (**125**) wurden die triazolverknüpften Verbindungen **128** und **129** gemäß Schema 56 hergestellt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von **125** wurden neben *t*-BuOH/ H_2O noch DMSO und MeOH zum Lösemittelgemisch dazugegeben.

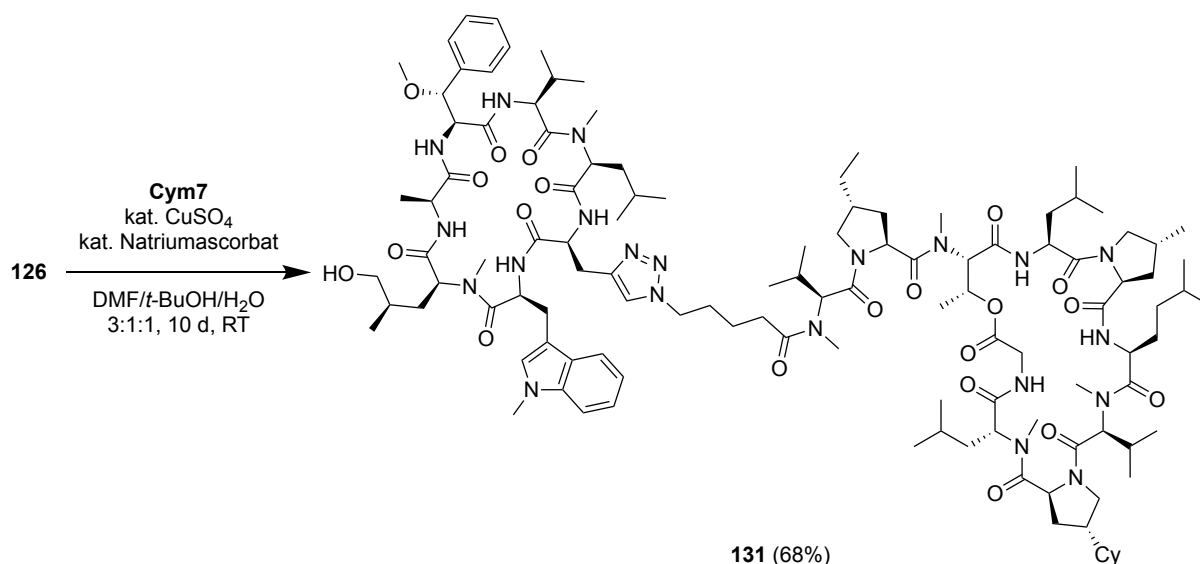


Schema 56: Synthese der potenziellen BacPROTACs **128** und **129**.

Im Fall von ω -Azidovaleroyl-CyMyA (**126**) wurden die Click-Reaktionen mit **Cym6** und **Cym7** in einem Gemisch aus DMF/*t*-BuOH/ H_2O durchgeführt, ebenfalls aus Löslichkeitsgründen (Schema 57 und 58).

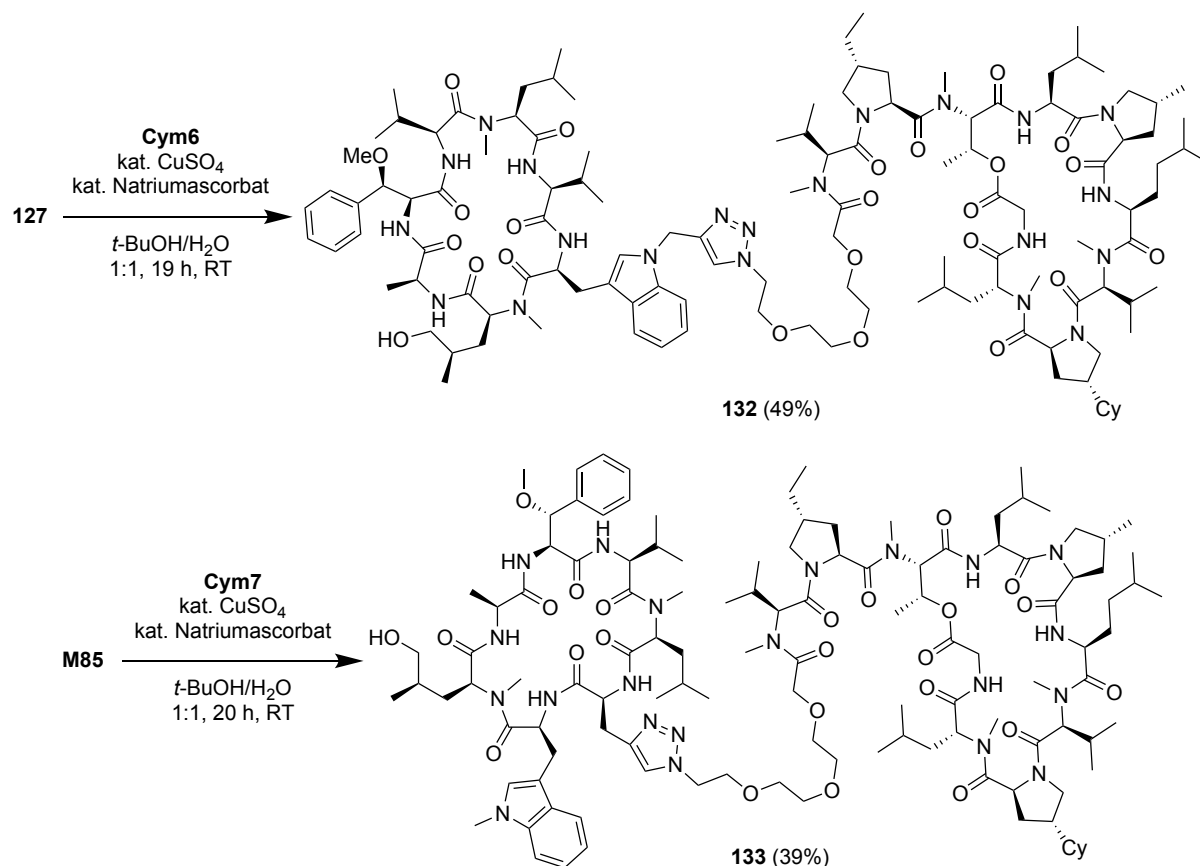


Schema 57: Synthese des potenziellen BACPROTACs **130**.



Schema 58: Synthese des potenziellen BacPROTACs **131**.

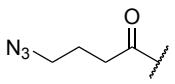
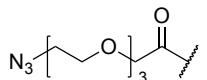
Zuletzt wurde noch das N₃-PEG-Linker-modifizierte CyMyA-Derivat **127** mit **Cym6** sowie **Cym7** in gleicher Weise umgesetzt, diesmal in *t*-BuOH/H₂O (Schema 59).



Schema 59: Synthese der potenziellen BacPROTACs **132** und **133**.

Die biologischen Daten⁷ können Tabelle 12 entnommen werden. Am aktivsten gegen *Mtb* waren die Azido-PEG-Linker-basierten Verbindungen **132** und **133**, gefolgt von den ω -Azidolysin-basierten Dimeren **129** und **128**, wobei die Aktivitäten im Bereich des unmodifizierten MyA (**1**) liegen. Die potenziellen BacPROTACs **130** und **131** waren die mit Abstand inaktivsten Moleküle.

Tabelle 12: Biologische Daten⁷ der potenziellen BacPROTACs **128** bis **133**.

#	Linker	Cym	<i>Mtb</i> H37Ra MIC (nM)	HepG2 IC ₅₀ [μM]	CHO-K1 IC ₅₀ [μM]	BSEP IC ₅₀ [μM]
128	ω-N ₃ -Lys	Cym6	50	> 37	> 37	≈ 100
129		Cym7	25			
130		Cym6	200	> 37	> 37	≈ 100
131		Cym7	100			> 100
132		Cym6	25	> 37	> 37	0.566
133		Cym7	12.5			3.61

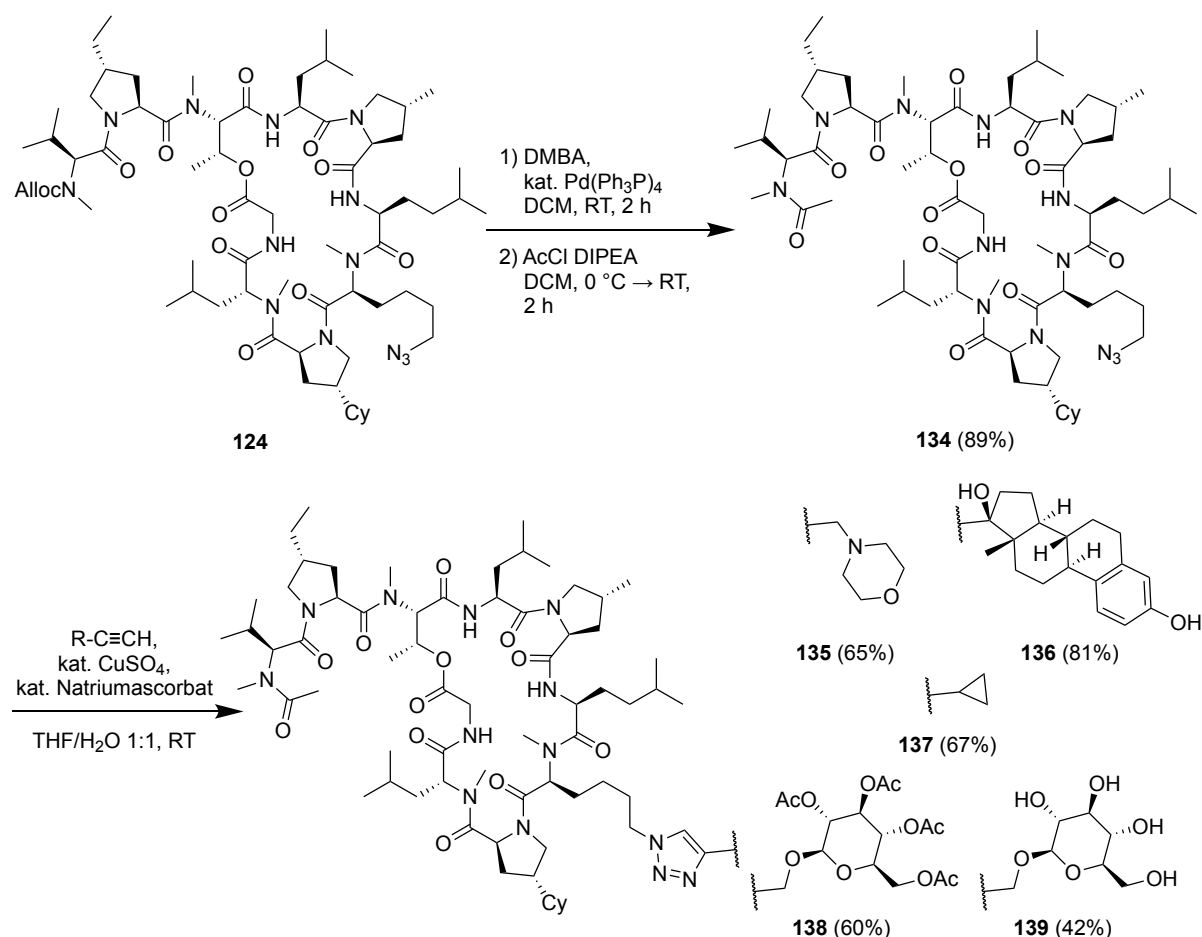
Im HepG2- und CHO-Assay konnte für alle Verbindungen ein Wert > 37 μM bestimmt werden. Interessanterweise konnte für die ω-Azidolysin- und Azidoalkyl-basierten Dimere **128** bis **131** für die Inhibition des BSEP *off targets* jeweils ein Wert von ≥ 100 μM ermittelt werden. Die BSEP-Inhibition im Fall der Azido-PEG-Linker-basierten Verbindungen **132** und **133** bewegten sich hingegen auf einem ähnlichen Niveau wie die bisher synthetisierten MyA-Derivate (mit Ausnahme von **78** und **81**). Die Verifizierung, ob die synthetisierten MyA-Cyclamarin-Dimere tatsächlich die Proteolyse von DnaN induzieren, und nicht nur als DnaN-Inhibitor wirken, steht noch aus.

3.4.5 CyMyA-Triazol-Derivate *via* Click-Chemie

Basierend auf dem Befund, dass die vom ω-Azidolysyl-CyMyA (**125**) abgeleiteten potenziellen BacPROTACs **128** und **129** sowohl eine geringe Inhibition des *off targets* BSEP als auch eine hohe Aktivität gegen *Mtb* vorweisen, wurden *via* „Click“-Chemie neue Derivate generiert. Anstelle von **125**, welches in der Seitenkette mit einem α-Ketobutyrylrest substituiert ist, sollte stattdessen für die neue Reihe an Derivaten ein Acetylrest eingesetzt werden. Hintergrund ist, dass das acetylierte CyMyA **76** bisher die höchste Aktivität gegen *Mtb* aufwies und zeitgleich das *off target* inhibiert.

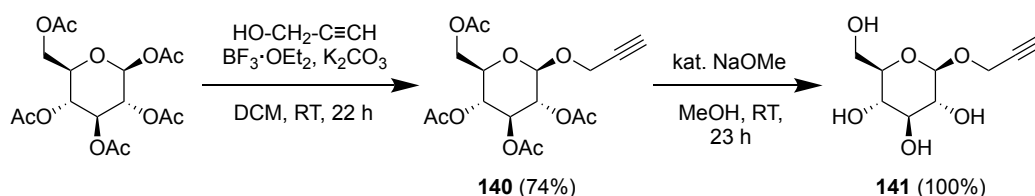
Hierfür wurde gemäß Schema 60 die Alloc-Schutzgruppe von Macrocyclus **124** gespalten und das freigesetzte Amin anschließend mit Acetylchlorid acetyliert. Das so erhaltene Acetyl-ω-azidolysyl-CyMyA (**134**) wurde anschließend mit verschiedenen Alkinen in einer „Click“-Reaktion umgesetzt. Hierbei wurden Substituenten mit unterschiedlichen Polaritäten und sterischen Ansprüchen verwendet.

⁷ MIC-Werte wurden von S. Rasheed (HIPS), IC₅₀(HepG2/CHO-K1) von T. Trampert (HIPS) und BSEP-Inhibition von Cyprotex (Evotec) bestimmt.



Schema 60: Synthese der triazolfunktionalisierten MyA-Derivate **135** bis **139**.

Neben *N*-Propargylmorpholin (Derivat **135**), welches als tertiäres Amin einen polareren, protonierbaren Substituenten darstellt, wurde Ethinyloestradiol (Derivat **136**) als sterisch sehr anspruchsvoller Substituent eingesetzt. Derivat **137** wurde ausgehend von Ethinylcyclopropan hergestellt. Die verbliebenen Derivate **138** und **139** wurden ausgehend von den beiden propargylierten Glucopyranosiden **140** und **141** dargestellt, deren Synthese im folgenden Schema 61 skizziert ist. Die Wahl von Glucopyranosiden basiert darauf, dass *Mtb* Glucose durch aktiven Transport aufnehmen kann.^[106,107] Zunächst wurde Pentaacetyl- β -D-glucopyranose und Propargylalkohol in einer Fischer-Helferich-Glykosylierung zu **140** umgesetzt.^[108] Um auch den nicht-peracetylierten Zucker zur Erweiterung des Substratspektrums einsetzen zu können, wurden die Acetylgruppen mit katalytischen Mengen NaOMe in MeOH unter Bildung von Pyranosid **141** entfernt.^[109]



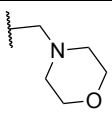
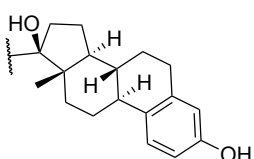
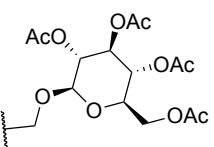
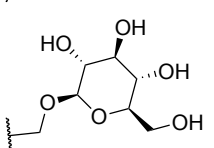
Schema 61: Synthese der β -D-Glucopyranoside **140**^[108] und **141**^[109].

Die biologischen Daten⁸ sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Alle Derivate zeigten eine deutlich geringere Aktivität als die ω -Azidolysin-basierten potenziellen BacPROTACs **128** und **129**. Ein ähnliches Ergebnis konnte für die BSEP-Inhibition beobachtet werden: Die IC₅₀-Werte bewegen sich im Bereich von 0.4 bis 3.9 μ M, wobei das mit dem Steroid versehene

3. Ergebnisse und Diskussion

CyMyA-Derivat **136** die geringste Inhibition aufwies. Außer bei den glucopyranosidyl-modifizierten Derivaten **138** und **139** konnte für die verbliebenen Derivate **135** und **137** sowohl gegen HepG2 als auch CHO eine Aktivität festgestellt werden, was auf Zell- und Hepatotoxizität hindeutete. Das steroidmodifizierte Derivat **136** zeigte nur im CHO-Assay eine nennenswerte Toxizität.

Tabelle 13: Biologische Daten⁸ der triazolbasierten CyMyA-Derivate **135** bis **139**.

#	Substituent	<i>Mtb</i> H37Ra MIC (nM)	HepG2 IC ₅₀ [μM]	CHO-K1 IC ₅₀ [μM]	BSEP IC ₅₀ [μM]
135		160	26.9	34.6	1.19
136		320	> 37	23.5	3.94
137		80	11.2	6.5	0.646
138		320	> 37	> 37	0.399
139		640	> 37	> 37	1.16

Zusammenfassend konnte mit dieser Art der Modifizierung keine Verbesserung der biologischen Eigenschaften erzielt werden. Dies deutet jedoch darauf hin, dass die Aktivität der CyMyA-Cym-Dimere gegen *Mtb* vermutlich nicht allein durch die Inhibition von DnaN zustande kommt.

⁸ MIC-Werte wurden von S. Rasheed (HIPS), IC₅₀(HepG2/CHO-K1) von T. Trampert (HIPS) und BSEP-Inhibition von Cypotex (Evotec) bestimmt.

3.5 Totalsynthese der Streptocinnamide A–C

3.5.1 Deschlorostreptocinnamid B und Norbonnevillamid C

Um zuerst eine geeignete Sequenz zur Kupplung der einzelnen Aminosäurebausteine *via* SPPS und zur abschließenden Macrocyclisierung zu etablieren, sollte zunächst das in Abbildung 21 gezeigte Deschlorostreptocinnamid B (**142**) synthetisiert werden.

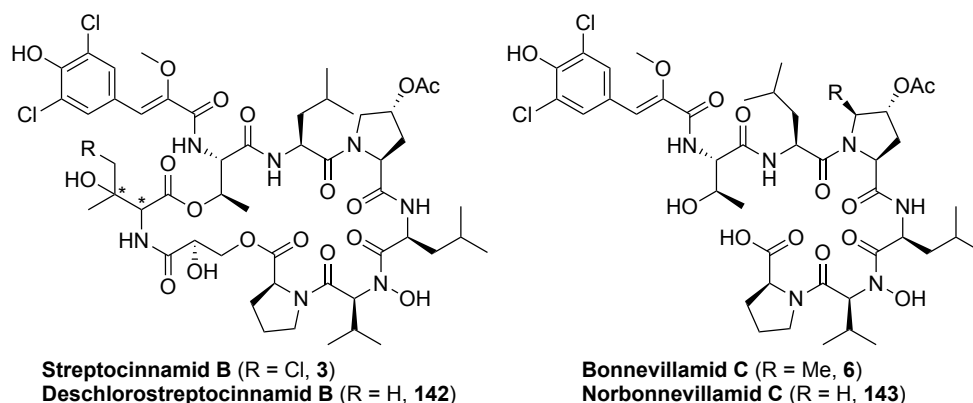
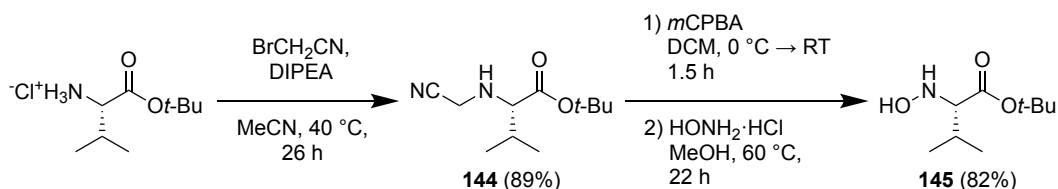


Abbildung 21: Strukturformeln von Streptocinnamid B (**3**) und Bonnevillamid C (**6**) sowie der synthetischen Streptocinn- bzw. Bonnevillamidderivate **142** und **143**.

Bei diesem StcB-Derivat sollte der ClOH-Val-Baustein gegen β OH-Val ausgetauscht werden. Neben der Etablierung einer ersten Synthesestrategie sollte zudem untersucht werden, ob das Halohydrinmotiv einen Einfluss auf die biologische Aktivität gegen *Mtb* hat. Darüber hinaus sollte zuerst die L-konfigurierte Aminosäure eingesetzt werden, um möglicherweise anhand der Aktivität einen ersten Hinweis auf die Stereochemie des ClOH-Valins zu erhalten. Da in cyclischen Peptiden die Konfiguration der Aminosäuren einen erheblichen Einfluss auf die Konformation des Moleküls haben kann, sollte das entsprechende „falsche“ Epimer vermutlich deutlich inaktiver sein. Das ebenfalls in Abbildung 21 gezeigte synthetische Norbonnevillamid C (**143**) sollte im gleichen Zug hergestellt werden, wobei im Vergleich zu BvC (**6**) am acetylierten Hyp die Methylgruppe in 5-Position fehlt.

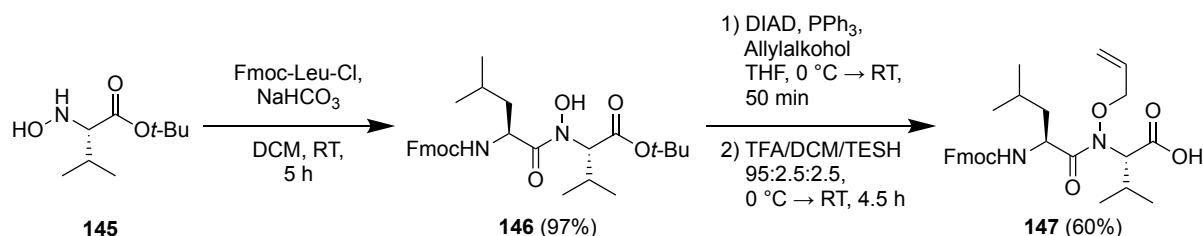
Beginnend mit der Synthese von H-hVal-Ot-Bu (**145**) nach Del Valle und Sarnowski, wurde zunächst H-Val-Ot-Bu-HCl mit Bromacetonitril zu **144** N-alkyliert (Schema 62).^[110] Anschließend wurde das sekundäre Amin **144** mit *m*CPBA zum entsprechenden Nitron oxidiert, welches wiederum mit Hydroxylaminhydrochlorid in die gewünschte N-hydroxylierte Aminosäure **145** überführt wurde.



Schema 62: Synthese von H-hVal-Ot-Bu (**145**).^[110]

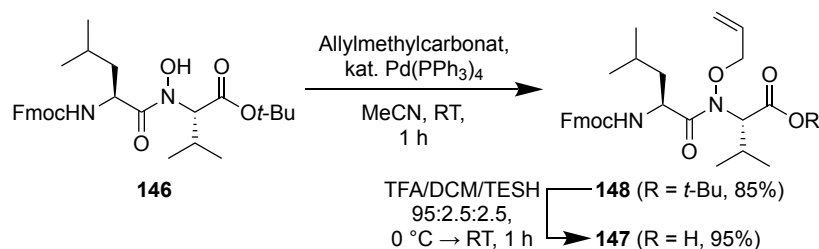
Da für die Kupplung von N-Hydroxyaminosäuren üblicherweise Fmoc-Aminosäurechloride eingesetzt werden,^[111,112] sollte in Anlehnung an die Arbeiten von Del Valle und Sarnowski Valinderivat **145** in Form eines Dipeptids in der SPPS-Sequenz eingeführt werden.^[110] Dadurch kann der Einsatz labiler Säurechloride in der SPPS und die Bildung unlöslicher Salze durch deren Verwendung vermieden werden. Die N-Hydroxygruppe sollte dabei auch zur

Vermeidung von Nebenreaktionen wie z.B. der *O*-Acylierung^[112] als Allylether geschützt werden (Schema 63). Hierfür wurde zuerst **145** mit Fmoc-Leu-Cl gekuppelt, welches frisch aus Fmoc-Leu-OH, Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF synthetisiert wurde. Dabei wurde Dipeptid **146** in exzellenter Ausbeute erhalten und dann in einer Mitsunobu-Reaktion mit Allylalkohol^[110] zum entsprechenden *O*-allylierten Dipeptid-*tert*-butylester umgesetzt. Dieser wurde wiederum mit einem TFA/DCM/TESH Gemisch versetzt, um den *tert*-Butylester unter Bildung von Carbonsäure **147** zu spalten.



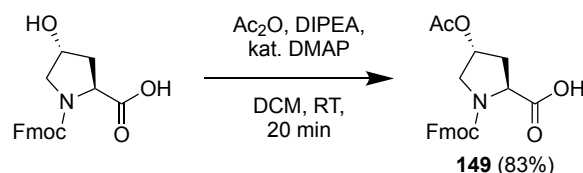
Schema 63: Synthese von Fmoc-Leu-hVal(OAll)-OH (**147**).

Da die Einführung des Allylethers am Dipeptidbaustein Fmoc-Leu-hVal-Ot-Bu (**146**) unter Mitsunobu-Bedingungen nur in moderater Ausbeute funktionierte, wurde nach anderen Bedingungen zur Einführung der Allylschutzgruppe gesucht. Wurde *N*-Hydroxydipeptid **146** mit Allylbromid, TBAB und K₂CO₃^[113] umgesetzt, konnte der entsprechende Allylether mit einer Ausbeute von 53 % isoliert werden. Allerdings wurde vermutlich aufgrund des großen Überschusses an K₂CO₃ eine teilweise Spaltung der Fmoc-Schutzgruppe beobachtet. Infolgedessen wurden in einem Folgeexperiment die Äquivalente der Base von zehn auf fünf reduziert und anstelle von Allylbromid das entsprechende elektrophilere Iodid eingesetzt. Darüber hinaus wurde TBAB gegen das Iodsalz TBAI ausgetauscht. Hierbei wurde zwar eine verbesserte Ausbeute von 84 % erzielt, jedoch war ein hoher Überschuss an Allylierungsmittel notwendig, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Zuletzt wurde versucht die Allylierung Pd-katalysiert durchzuführen (Schema 64). Hierfür wurde ein Protokoll von Takemoto *et al.* eingesetzt, mit welchem verschiedene *N*-hydroxylierte Carbamate Pd-katalysiert mit Allylcarbonaten umgesetzt wurden.^[114] Der gewünschte Allylether **148** konnte mit Allylmethylcarbonat und Pd(PPh₃)₄ als Katalysator in vergleichbarer Ausbeute wie zuvor isoliert werden, nur, dass hier bereits 1.2 Äq. des Allylierungsmittels für vollständigen Umsatz ausreichten. Zuletzt wurde analog zu Schema 63 der *tert*-Butylester von **148** gespalten.



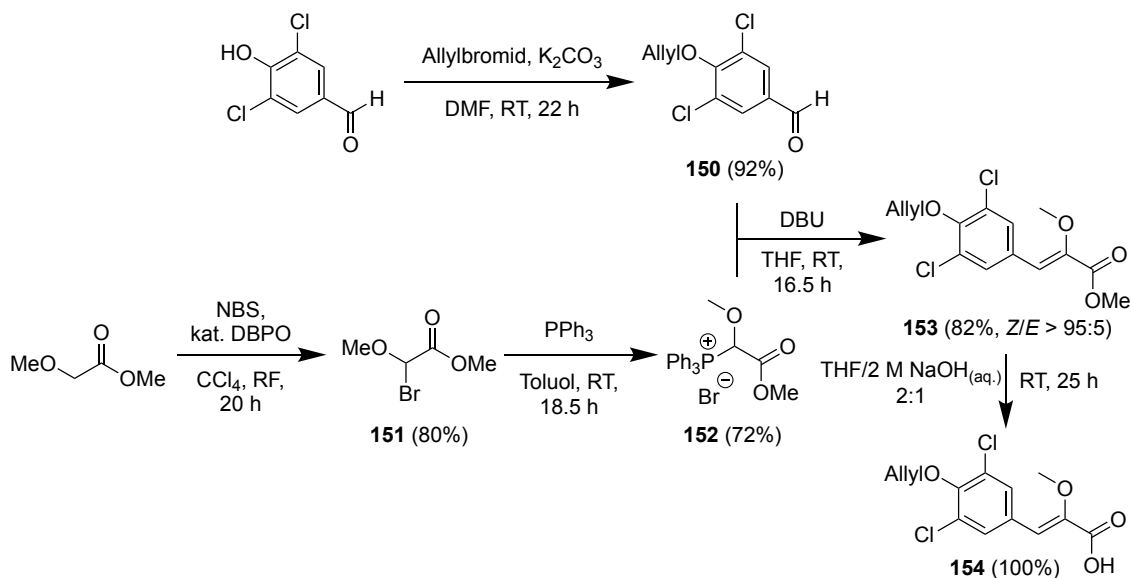
Schema 64: Alternative Synthese von Fmoc-Leu-hVal(OAll)-OH (**147**).

Der nächste benötigte Aminosäurebaustein Fmoc-Hyp(OAc)-OH (**149**) wurde durch Acetylierung von Fmoc-Hyp-OH mit Ac₂O und DIPEA in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP gemäß Schema 65 synthetisiert.



Schema 65: Acetylierung von Fmoc-Hyp-OH zu Fmoc-Hyp(OAc)-OH (**149**).

Beim nächsten synthetisierten Baustein handelt es sich um das als Allylether geschützte Saccharochlorin B (**154**, SacCl). Die Synthese dieses aromatischen Methylenolethers begann mit dem kommerziell erhältlichen 3,5-Dichlor-4-hydroxybenzaldehyd, wobei zuerst die phenolische Hydroxygruppe als Allylether geschützt wurde (Schema 66). Das in sehr guter Ausbeute erhaltene Benzaldehydderivat **150** sollte dann als nächstes olefiniert werden. Als Grundlage wurden Arbeiten von Seneci *et al.* zur stereoselektiven Synthese von 2-Alkoxy- und 2-Aryloxy-2-alkenoaten herangezogen.^[115] Die Autoren konnten herausfinden, dass die Umsetzung elektronenreicher aromatischer Aldehyde wie z.B. 2-Methoxy- und 3,4,5-Tri-methoxybenzaldehyd mit den entsprechenden Phosphoniumsalzen mit DBU als Base in THF die höchste *Z*-Selektivität liefern. Zunächst wurde das benötigte Wittig-Reagenz in einer zweistufigen Sequenz ausgehend von α -Methoxyessigsäuremethylester hergestellt. Hierfür wurde mit NBS/DBPO radikalisch α -bromiert,^[116] bevor das erhaltene Bromid **151** mit PPh_3 zu Wittig-Salz **152**^[115] umgesetzt wurde. Die Wittig-Reaktion zwischen Phosphoniumsalz **152** und Aldehyd **150** lieferte den gewünschten *Z*-konfigurierten Enoether **153** in guter Ausbeute und nahezu perfekter Stereoselektivität. Lediglich Spuren des *E*-Isomers konnten *via* NMR detektiert werden, wobei nach säulenchromatographischer Reinigung ausschließlich das gewünschte Isomer isoliert wurde. Zuletzt wurde der Methylester in **153** mit $\text{NaOH}_{(\text{aq.})}$ verseift,^[117] woraufhin das als Allylether geschützte Saccharochlorin B **154** in quantitativer Ausbeute isoliert wurde.



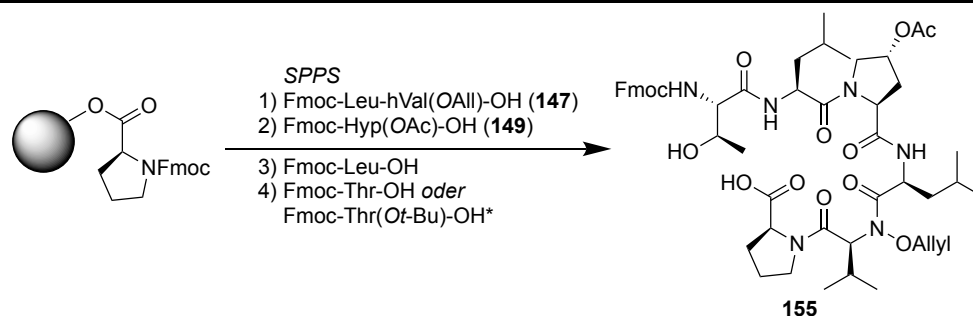
Schema 66: Synthese von Allylsaccharochlorin B (**154**).

Da nun alle nicht kommerziell erhältlichen Fmoc-Aminosäuren erfolgreich synthetisiert worden sind, wurde als nächstes die Herstellung von Hexapeptid **155** mittels SPPS angegangen. Die untersuchten Bedingungen können der nachfolgenden Tabelle 14 entnommen werden, wobei neben der Variation des eingesetzten Harzes (Wang oder 2-Chlorotrityl) auch verschiedene Knüpfungs- und Spaltungsbedingungen getestet wurden. Im Fall des 2-Chlorotritylharzes wurde zum einen ein selbst beladenes und zum anderen ein vorbeladenes Harz eingesetzt, wohingegen das verwendete Wang-Harz bereits vorbeladen erworben wurde.

In einem ersten Experiment konnte unter Standardbedingungen für das System DIC/Oxyma (Eintrag 1) das gewünschte Peptid bereits mit einer Ausbeute von 25 % hergestellt werden. In Anlehnung an die Arbeiten von Del Valle und Sarnowski wurde gemäß Eintrag 2 HBTU/NMM als benzotriazolbasiertes Knüpfungssystem verwendet, wobei die Fmoc-Entschützung bei RT und die Knüpfungen bei 50 °C durchgeführt wurden.^[110] Allerdings konnte Zielverbindung **155** nur in Spuren isoliert werden.

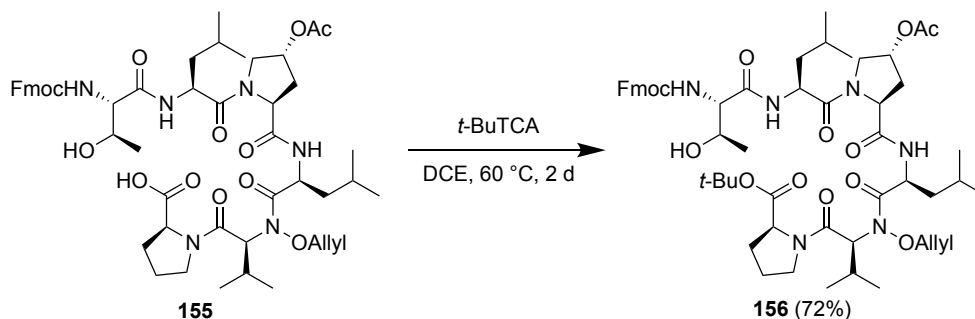
Weitere Anpassungen wie die Verwendung anderer Spaltungsmethoden (Eintrag 3) oder der Einsatz des 2-Chlorotritylharzes (Eintrag 4 bis 6) resultierten in keiner Verbesserung. Eine beobachtete Nebenreaktion bei der Abspaltung des Peptids vom Wang-Harz war die Eliminierung von H₂O an der Threonineinheit. Jedoch führte auch der Einsatz von Fmoc-Thr(*Ot*-Bu)-OH anstelle von Fmoc-Thr-OH zu keiner Verbesserung (Eintrag 7 bis 10 und 12 bis 14). In Eintrag 10 und 11 wurde mit einem Gemisch aus DCM, HFIP und konz. HCl eine TFA-freie Methode zur Abspaltung des Peptids getestet,^[118] um so die Nebenreaktion des Threoninbausteins zu vermeiden. Sowohl mit Fmoc-Thr(*Ot*-Bu)-OH als auch mit Fmoc-Thr-OH konnten keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden. Letztlich wurden gemäß Eintrag 14 die Bedingungen aus Eintrag 1 verwendet, wobei die Ansatzgröße von 50 auf 250 µmol erhöht wurde. Unter diesen Bedingungen konnte mit 28 % die beste Ausbeute erzielt werden.

Tabelle 14: Optimierung der SPPS-Sequenz zur Synthese von Hexapeptid **155** (50 μ mol-Maßstab, außer Eintrag 14: 250 μ mol; bei mit * markierten Harzen wurde dieses selbst beladen; bei mit * markierten Knüpfungen wurde anstelle von Fmoc-Thr-OH Fmoc-Thr(Ot-Bu)-OH verwendet).



Eintrag	Harz	Fmoc-Spaltung	Knüpfung	Harz-Spaltung	Ausbeute
1	Wang	2 x [75 °C, 15 s; 90 °C, 50 s]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)	TFA/DCM 50:50, 2 h	25 %
2	Wang	2 x [RT, 15 min]	HBTU/NMM (50 °C, 20 min)	TFA/TESH 95:5, 2 h	–
3	Wang	2 x [50 °C, 210 s]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)	TFA/H ₂ O 95:5, 1 h	22 %
4	2-ClTrt*	1 x [50 °C, 210 s]	DIC/Oxyma (50 °C, 10 min)	DCM/TFA 99:1, 1 h	5 %
5	2-ClTrt*	1 x [75 °C, 15 s; 90 °C, 50 s]	HBTU/DIPEA (50 °C, 10 min)	DCM/TFA 99:1, 1.5 h	–
6	2-ClTrt	2 x [75 °C, 15 s; 90 °C 50 s]	DIC/Oxyma (50 °C, 10 min)	TFE/DCM 2:8, 3 x 40 min	–
7	Wang	2 x [75 °C, 15 s; 90 °C 50 s]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)*	TFA/DCM 50:50, 1 h	14 %
8	Wang	2 x [75 °C, 15 s; 90 °C 50 s]	HATU/DIPEA (50 °C, 10 min)*	TFA/DCM 50:50, 2 h	–
9	Wang	zuerst 2 x [75 °C, 15 s; 90 °C, 50 s] dann 1 x [75 °C, 30 s; 50 °C 210 s]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)*	TFA/H ₂ O/TIS 95:2.5:2.5, 1 h	16 %
10	Wang	1 x [RT, 300 s, RT 600 s]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)	DCM/HFIP/konz. HCl 79:20:1, 18 h	16 %
11	Wang	1 x [RT, 15 min]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)	DCM/HFIP/konz. HCl 79:20:1, 16 h	6 %
12	Wang	2 x [75 °C, 15 s; 90 °C 50 s]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)*	TFA/H ₂ O/TIS 95:2.5:2.5, 1 h	22 %
13	Wang	2 x [75 °C, 15 s; 90 °C 50 s]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)*	TFA/Phenol/H ₂ O/TIS 88:5:5:2, 1 h	17 %
14	Wang	2 x [75 °C, 15 s; 90 °C 50 s]	DIC/Oxyma (75 °C, 15 s; 90 °C 110 s)*	TFA/DCM/TIS 80:17:3, 1.5 h	28 %

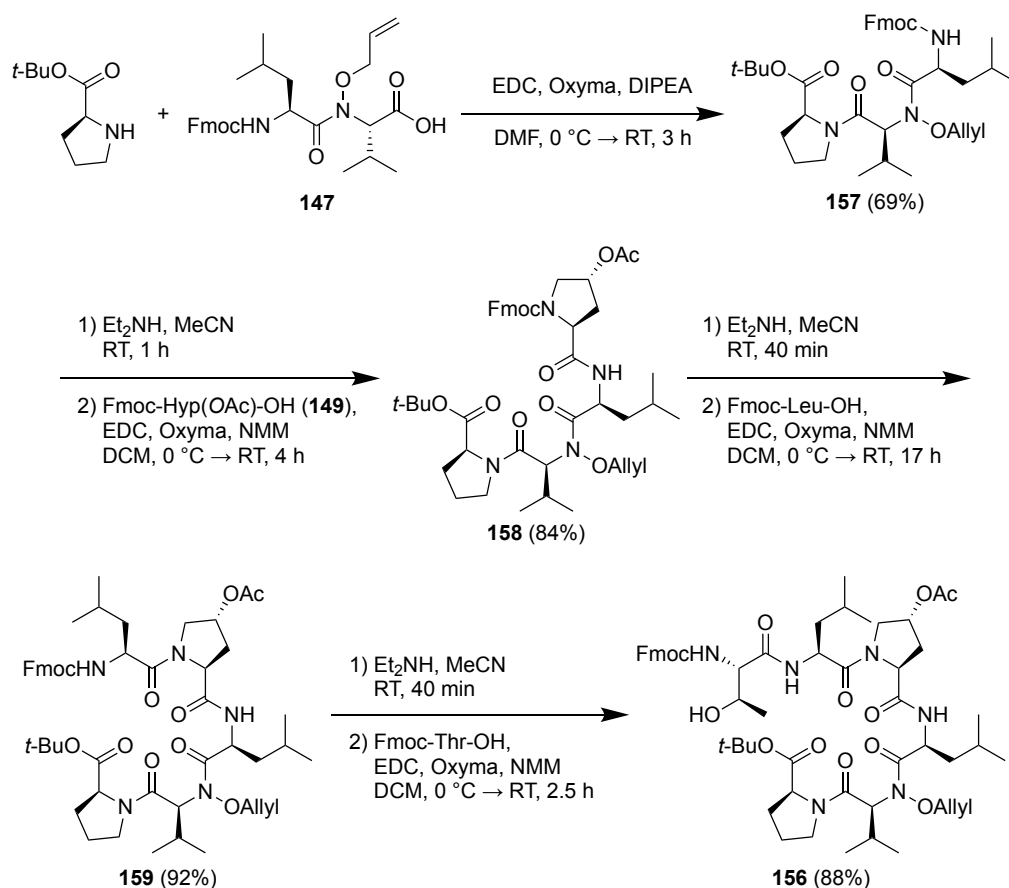
Wie in Kapitel 3.2.2 zur Retrosynthese der Streptocinnamide ausgeführt wurde, sollte als Schutzgruppe am C-Terminus von **155** ein *t*-Bu-Ester eingesetzt werden, wobei mit *t*-BuTCA (*tert*-Butyltrichloracedimidat) in DCE unter Wärmezufuhr^[119] das beste Ergebnis erzielt werden konnte (Schema 67). Allerdings musste mehrmals *t*-BuTCA zum Reaktionsgemisch hinzugegeben werden, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen.



Schema 67: *tert*-Butylveresterung von Carbonsäure **155**.

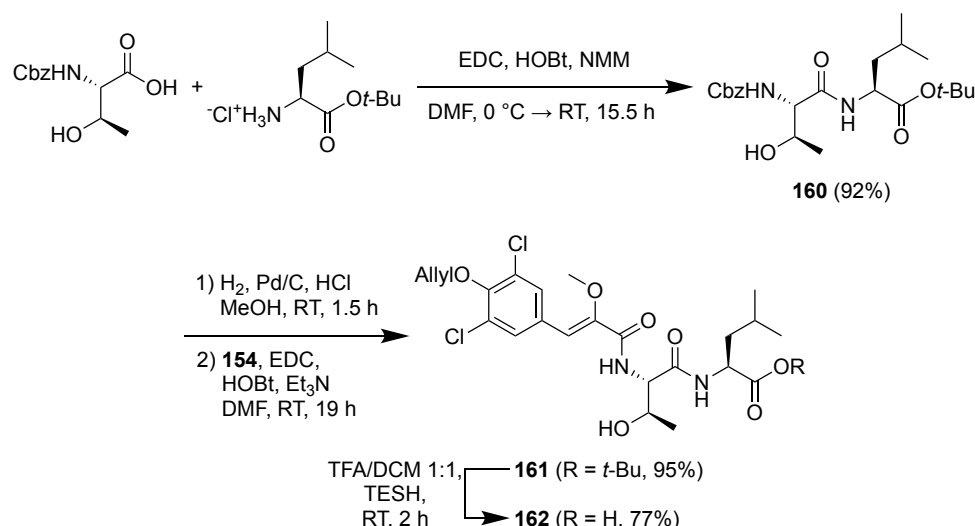
Die Herstellung von *tert*-Butylester **156** wurde außerdem mit $\text{Boc}_2\text{O}/\text{DMAP}$ in *t*-BuOH^[93] und mit *t*-BuBr/ $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{BnEt}_3\text{NCl}$ ^[75] versucht. Unter ersteren Bedingungen wurde als Nebenreaktion die freie Hydroxygruppe teilweise in das entsprechende Carbonat überführt, während im zweiten Fall die Fmoc-Gruppe teilweise gespalten wurde.

Da die Herstellung von **155** *via* SPPS und die Schützung von dessen Carbonsäurefunktionalität nicht zufriedenstellend umsetzbar war, wurde als nächstes versucht Hexapeptid **156** stufenweise in Flüssigphase aufzubauen (Schema 68). Ausgehend von H-Pro-O-*t*-Bu und Dipeptid **147** wurde zuerst Tripeptid **157** hergestellt. Während HBTU, T3P, TFFH und HATU Tripeptid **157** nur in geringer Ausbeute lieferten, wurden mit EDC/Oxyma 69 % erzielt. Die folgenden Peptidknüpfungen wurden ebenfalls mit EDC/Oxyma durchgeführt, wobei für alle Stufen durchweg gute Ausbeuten erzielt werden konnten. Die jeweilige Spaltung der Fmoc-Schutzgruppen wurde mit Et_2NH in MeCN realisiert. Zuerst wurde Tripeptid **157** mit Fmoc-Hyp(OAc)-OH (**149**) zu Tetrapeptid **158** gekuppelt. Dieses wiederum wurde mit Fmoc-Leu-OH zu Pentapeptid **159** geknüpft und zuletzt wurde dieses mit Fmoc-Thr-OH zu Hexapeptid **156** umgesetzt. Die Gesamtausbeute beträgt ausgehend von H-Pro-O-*t*-Bu 47 % über vier Stufen, während die SPPS-Sequenz (Tabelle 14) einschließlich der *tert*-Butylveresterung von **155** zu **156** in lediglich 20 % Ausbeute über alle Stufen verlief.



Schema 68: Synthese von Hexapeptid **156** in Flüssigphase.

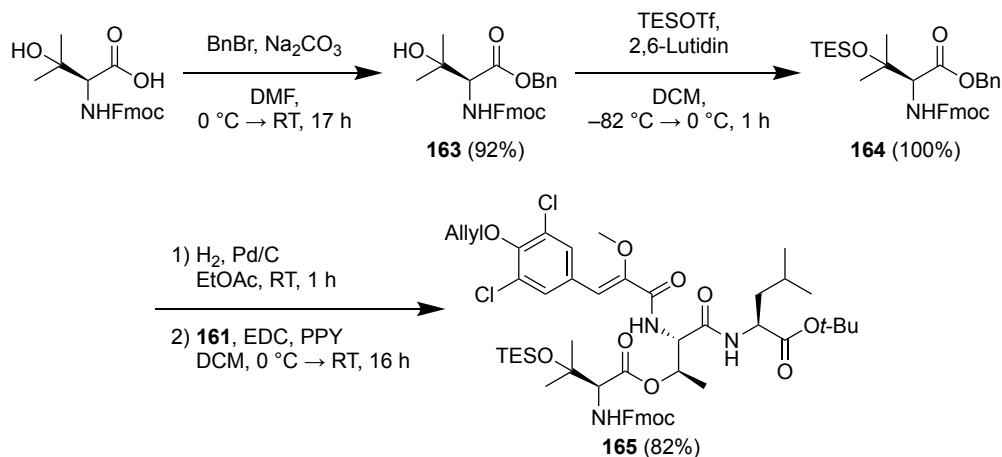
Parallel zum Aufbau des linearen Peptids wurde das Testsubstrat **160** gemäß Schema 69 hergestellt, um z.B. die Einführung des Enoetherstrukturmotivs **154** und dessen Stabilität unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen, wie z.B. der Spaltung des *tert*-Butylesters mit TFA. Dipeptid **160** wurde durch Kupplung von Cbz-Thr-OH und H-Leu-*Ot*-Bu-HCl mit EDC/HOBt hergestellt. Anschließend wurde nach hydrogenolytischer Spaltung der Cbz-Schutzgruppe in Gegenwart von einem Äquivalent HCl zur Vorbeugung der Diketo-piperazinbildung Enoetherbaustein **154** mit Hilfe von EDC/HOBt eingeführt (Schema 69). Erfreulicherweise konnte die Acylierung zu Testsubstrat **161** bereits im ersten Versuch mit exzellenter Ausbeute realisiert werden. Auch die Testspaltung des *tert*-Butylesters in TFA/DCM lieferte die freie Carbonsäure **162** in guter Ausbeute. Vermutlich wird der Enoether aufgrund der Konjugation zum Phenylring und Carbonylkohlenstoff ausreichend stabilisiert, um nicht durch TFA gespalten zu werden.



Schema 69: Synthese von Testsubstrat **161** und *tert*-Butylesterspaltung zu Carbonsäure **162**.

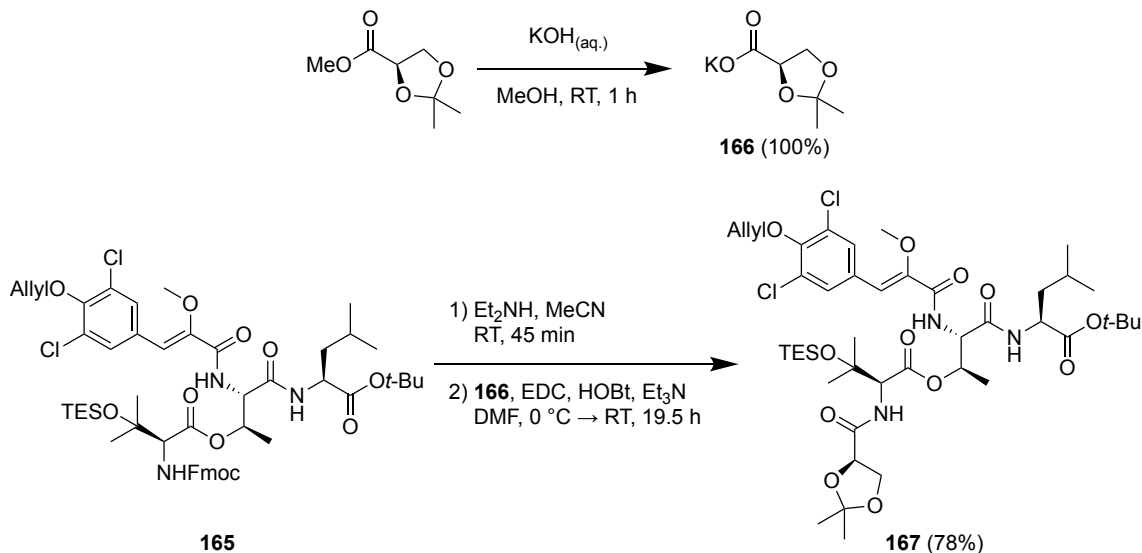
Als nächstes wurde die Veresterung des sekundären Alkohols **161** mit Fmoc- β OH-Val-OH untersucht. Obwohl die Aminosäure eine freie Hydroxygruppe besitzt, wurde zunächst versucht die Veresterung ohne deren Schützung durchzuführen, da es sich um einen tertiären Alkohol handelt. Wurde die Transformation mit TCFH (Tetramethylchlorformamidinium-hexafluorophosphat)/Pyridin oder TCFH/NMI durchgeführt,^[120] wurde der gewünschte Ester nur in Spuren *via* LC/MS detektiert. Gleiches gilt für MNBA/DMAP, MNBA/PPY und EDC/DMAP. In einem Kontrollexperiment mit Fmoc-Val-OH (anstelle von Fmoc- β OH-Val-OH) konnte nach einer Reaktionszeit von 15 h vollständiger Umsatz des Alkohols **162** festgestellt werden. Demnach scheint der freie tertiäre Alkohol die Reaktion zu verhindern.

Infolgedessen wurde in Anlehnung an die Totalsynthese von Nannocystin Ax nach Kalesse und Pooch das geschützte Fmoc- β OH-Valinderivat **164** synthetisiert (Schema 70).^[121] Hierbei wurde zuerst Fmoc- β OH-Val-OH als Benzylester **163** geschützt, woraufhin der tertiäre Alkohol mit TESOTf und 2,6-Lutidin zu TES-Ether **164** umgesetzt wurde. Die Einführung des Benzylesters war nötig, da der TES-Ether sonst durch die acide Carbonsäure gespalten wird, sodass der Benzylester von **164** erst kurz vor der Veresterung entfernt werden sollte. Bereits während der Hydrogenolyse von **164** wurde eine teilweise Spaltung des TES-Ethers *via* LC/MS detektiert. Schließlich konnte mit dieser Strategie Depsipeptid **165** in guter Ausbeute isoliert werden, wobei EDC/PPY zur Aktivierung der Carbonsäure verwendet wurde.



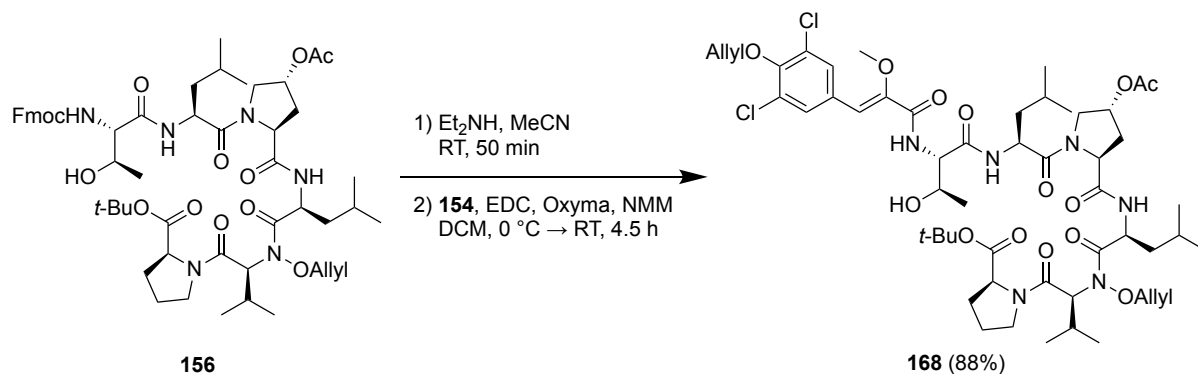
Schema 70: Synthese von Fmoc- β OH-Val(OTES)-OBn (**164**)^[121] sowie Depsipeptid **165**.

Im Anschluss wurde die Einführung der als Acetonid geschützten D-Glycerinsäure an Testsubstrat **165** untersucht. Zu diesem Zweck wurde zuerst D-Glycerinsäuremethylesteracetonid mit $\text{KOH}_{(\text{aq.})}$ verseift (Schema 71).^[122] Das erhaltene Kaliumcarboxylat **166** konnte bereits im ersten Versuch nach Spaltung der Fmoc-Schutzgruppe von **165** mit EDC/HOBt in guter Ausbeute gekuppelt werden.



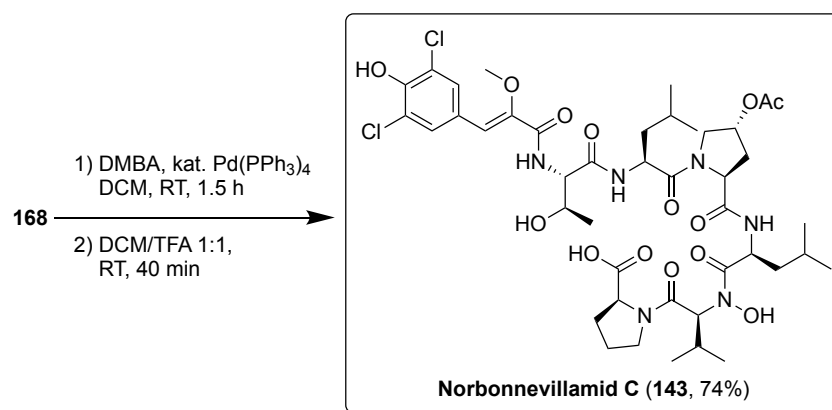
Schema 71: Verseifung von D-Glycerinsäuremethylesteracetonid^[122] und Acylierung von Dipeptid **165**.

Die zuvor optimierten Bedingungen aus Schema 69 konnten problemlos auf Hexapeptid **156** angewendet werden (Schema 73).



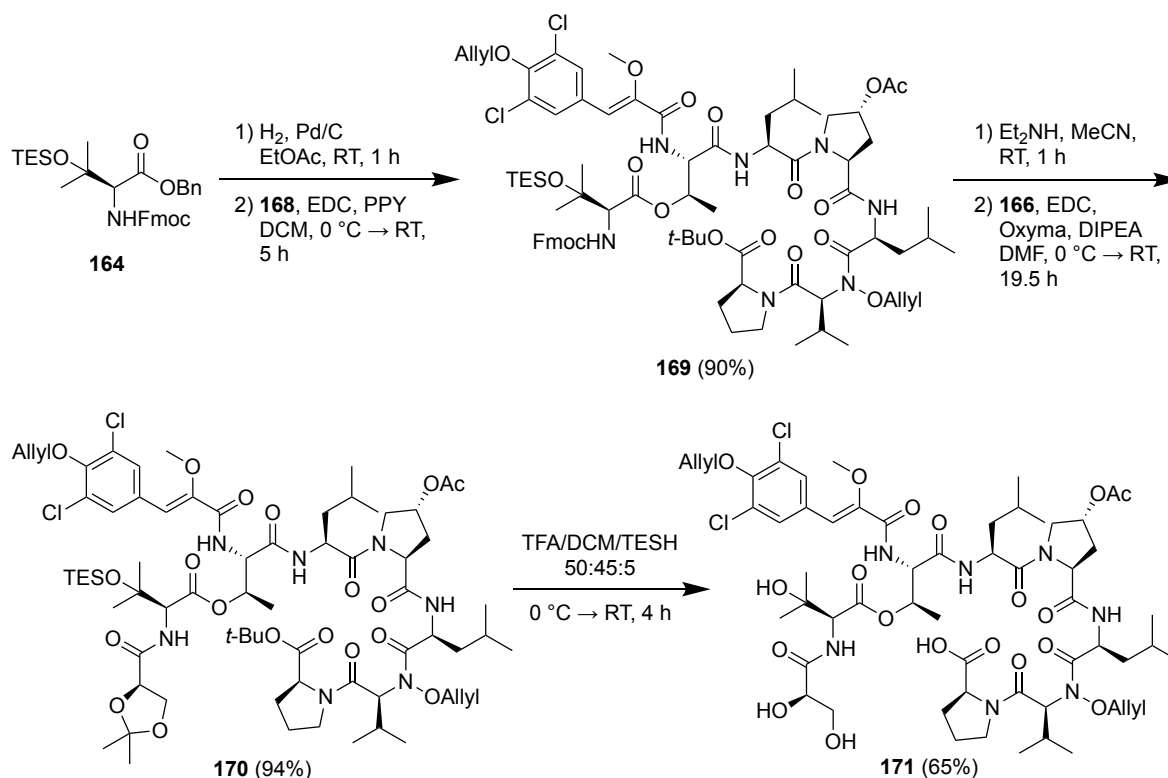
Schema 72: Synthese von Hexapeptid **168**.

Das erfolgreich acylierte Hexapeptid **168** wurde dann global entschützt, um das vereinfachte Bonnevilleamiderivat Norbonnevilleamid C (**143**) zu erhalten (Schema 73). Hierfür wurde zuerst Bisallylether **168** mit DMBA und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator in DCM gespalten, bevor TFA zum Reaktionsgemisch gegeben wurde. Somit konnte das Bonnevilleamiderivat **143** im Eintopf mit einer Ausbeute von 74 % erhalten werden.



Schema 73: Synthese von Norbonnevillamid C (143).

Als nächstes wurden die Bedingungen aus Schema 70 und 71 auf Hexapeptid **168** angewendet (Schema 74). Erfreulicherweise konnten für die beiden Depsipeptide **169** und **170** sogar noch bessere Ausbeuten erzielt werden als für die Testsubstrate **165** und **167**. Im nächsten Schritt der Sequenz sollten die sauer abspaltbaren Schutzgruppen des offenkettigen Depsipeptids **170** simultan entfernt werden. Mit TFA/DCM und TESH als Kation-*Scavenger* konnte Zielverbindung **171** mit einer Ausbeute von 65 % isoliert werden. Ein ähnliches Ergebnis lieferte Thioanisol als *Scavenger*. Aufgrund der einfacheren Reinigung von **171** nach Spaltung der Schutzgruppen ist TESH als Additiv gegenüber Thioanisol vorzuziehen.

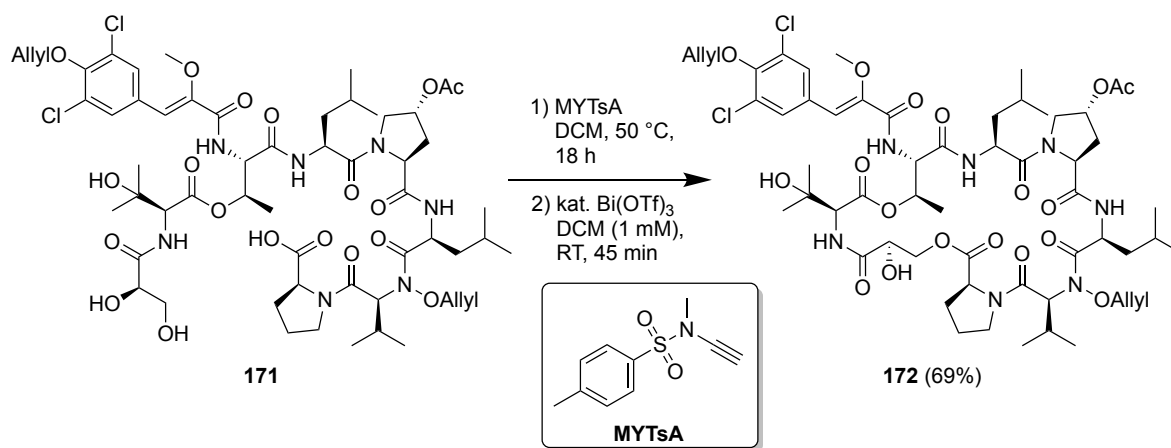


Schema 74: Synthese des offenkettigen Heptadepsipeptids **171**.

Im Anschluss wurde die Macrolactonisierung des offenkettigen Depsipeptids **171** in Angriff genommen. In einem ersten Versuch konnte bereits unter Hochverdünnung und langsamer Zugabe von **171** *via* Spritzenpumpe zu einer Lösung von MNBA/DMAP in DCM der gewünschte Macrocyclus **172** mit einer Ausbeute von 26 % erhalten werden. Ein zweites Produkt gleicher Masse konnte mit einer Ausbeute 20 % isoliert werden, wobei es sich dabei

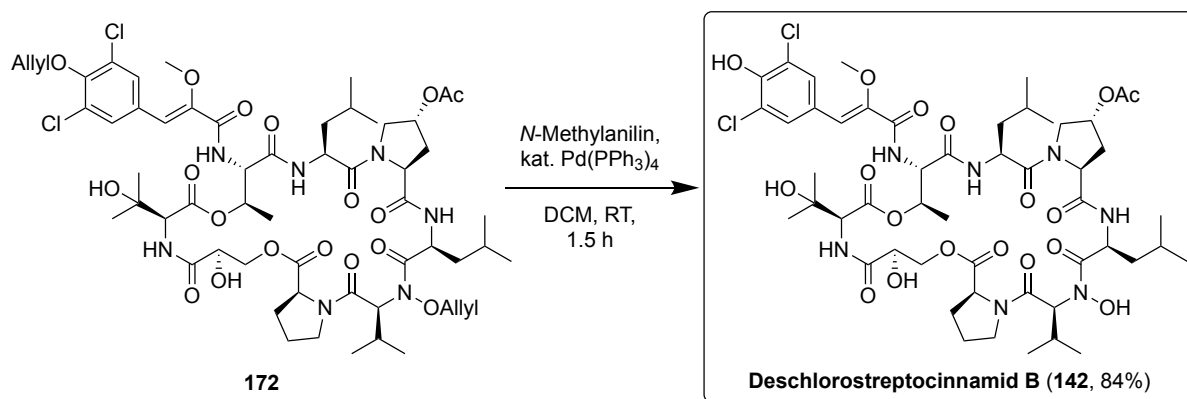
entweder um das entsprechende Epimer in α -Position des Prolins oder das Regioisomer handelt, bei welchem die Cyclisierung am benachbarten sekundären Alkohol erfolgte. Leider konnte nicht genügend Nebenprodukt isoliert werden, um beispielsweise über HMBC-Messungen aufzuklären, ob es sich um das Epimer oder Regioisomer handelt.

Danach wurde versucht die Cyclisierung nach einer Methode von Zhao, Yang und Wang mit Hilfe von MYTsA zu realisieren (Schema 75).^[123] Bei der Generierung des Aktivesters konnte anfangs kein vollständiger Umsatz von Carbonsäure **171** erzielt werden. Für solche Fälle beschrieben die Autoren der Studie, dass der Zusatz katalytischer Mengen CuCl für manche Substrate einen besseren Umsatz lieferte. Jedoch konnte im Fall von **171** keine Verbesserung beobachtet werden. Erst als die Umsetzung unter Wärmezufuhr durchgeführt wurde, konnte ein vollständiger Umsatz von **171** mit MYTsA *via* LC/MS beobachtet werden. Die Aktivierung des entsprechenden Vinylesters von **171** mit katalytischen Mengen Bi(OTf)₃ als Lewis-Säure lieferte bei einer Konzentration von 1 mM mit einer Ausbeute von 69 % das beste Ergebnis. Eine vergleichbare Ausbeute von 61 % konnte bei einer Konzentration von 2.5 mM erzielt werden. Neben Bi(OTf)₃ wurden auch TsOH und CSA als Aktivierungsreagenzien untersucht. In beiden Fällen konnte Macrocyclus **172** in schlechterer Ausbeute isoliert werden. Zudem wurde im Fall von TsOH Carbonsäure **171** teilweise reisoliert, vermutlich aufgrund der Hydrolyse durch in TsOH enthaltenem Kristallwasser. Zuletzt sei noch zu erwähnen, dass die Cyclisierung im Gegensatz zu den Mycoplanecinen in Kapitel 3.4 ohne Spritzenpumpe durchgeführt wurde, indem Bi(OTf)₃ zu einer Lösung des Aktivesters gegeben wurde. Da sich Bi(OTf)₃ schlecht in DCM löst, wird somit eine zusätzliche pseudo-Hochverdünnung induziert. Überraschenderweise war die Ausbeute von **172** mit 39 % deutlich schlechter, wenn eine Lösung des Aktivesters von **171** *via* Spritzenpumpe zu einem Gemisch aus Bi(OTf)₃ in DCM langsam zugetropft wurde.



Schema 75: Macrolactonisierung des offenkettigen Depsipeptids **171**.

Den Abschluss der Sequenz zur Synthese von Deschloro-StcB (**142**) bildete die Spaltung von Bisallylether **171** (Schema 76). Im Gegensatz zur Entfernung der Allylether bei der Herstellung von Norbonnevillamid C (**143**, Schema 73) wurde hier *N*-Methylanilin als *Scavenger* verwendet. Mit DMBA konnte lediglich eine Ausbeute von 50 % erzielt werden



Schema 76: Fertigstellung von Deschlorostreptocinnamid B (**142**).

Untersuchungen zur biologischen Aktivität⁹ gegen *Mtb* und *Msm* konnten zeigen, dass das synthetische StcB-Derivat **142** aktiv ist. Gegen *Mtb* H37a konnte ein MIC-Wert von 56 μ M und gegen *Msm* mc² 155 von 3.5 μ M bestimmt werden. Daraus ließ sich die Hypothese ableiten, dass es sich beim ClOH-Valinbaustein der Streptocinnamide vermutlich um die L-konfigurierte Aminosäure handelt.

3.5.2 Streptocinnamid B

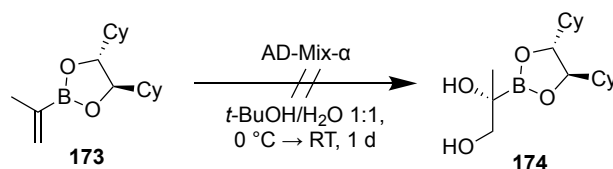
3.5.2.1 Synthese von γ -Chlor- β -Hydroxyvalin

Da beide Stereozentren des ClOH-Valins der Streptocinnamide A bis C unbekannt sind, müssten im ungünstigsten Fall alle vier möglichen Diastereomere des Bausteins synthetisiert und in den Macrocyclus eingebaut werden, um z.B. durch Vergleich der NMR-Daten der isolierten Naturstoffe die korrekte Stereochemie zu ermitteln. Basierend auf der biologischen Aktivität des synthetischen Deschloro-StcB (**142**) wurde mit der Synthese der L-konfigurierten Aminosäure begonnen. Wie in der retrosynthetischen Analyse in Kapitel 3.2.2 bereits ausgeführt, wurde die Synthese so geplant, dass theoretisch alle vier Stereoisomere zugänglich sein sollten, indem entweder das chirale Auxiliar oder der Ligand bei der Sharpless-Dihydroxylierung ausgetauscht wird.

Dem nachfolgenden Schema 77 kann der erste Versuch zur Herstellung von ClOH-Valin entnommen werden. Hierbei wurde versucht Vinylboronsäureester **173**¹⁰ mittels Sharpless-Dihydroxylierung in Diol **174** zu überführen, jedoch ohne Erfolg. Mit AD-Mix- α konnte nach einem Tag nur das Startmaterial fast vollständig reisoliert werden. Da es sich um ein elektronenarmes Olefin handelt, wurde versucht die Dihydroxylierung unter Zusatz von mehr Katalysator und Ligand sowie Methylsulfonamid als Additiv durchzuführen.^[124] Hierbei wurde zwar ein teilweiser Umsatz zu einer neuen Verbindung *via* DC beobachtet, jedoch konnte nach säulenchromatographischer Reinigung lediglich DICHED und das Edukt **173** isoliert werden.

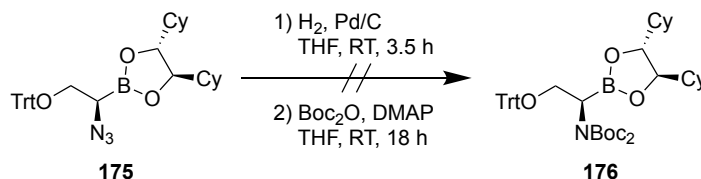
⁹ MIC-Werte bestimmt von S. Rasheed und V. George (HIPS).

¹⁰ Aus Beständen des Arbeitskreises.



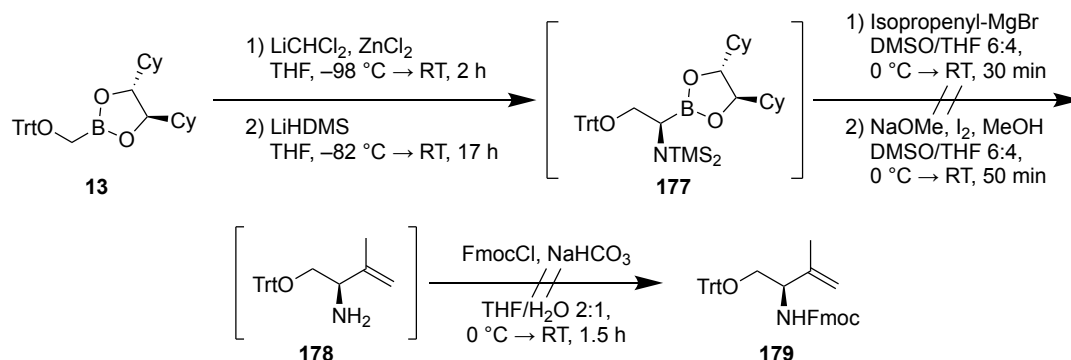
Schema 77: Versuche zur asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung von Vinylboronsäureester **173**.

Eine alternative Route könnte von α -Azidoboronsäureester **175**^[125] ausgehen (Schema 78). Dieser könnte mittels Zweifel-Olefinierung mit Isopropenylmagnesiumbromid in das entsprechende Alken überführt werden, während der Tritylether später in eine Carboxygruppe überführt werden könnte. Da Allylazide aufgrund der Winstein-Umlagerung als Gemisch von Regioisomeren vorliegen können,^[126] sollte zunächst versucht werden das Azid in ein geschütztes Amin umzuwandeln. Gemäß Schema 78 wurde versucht Azid **175**^[125] zu reduzieren und dann im Eintopf mittels Boc₂O und DMAP zum geschützten Amin **176** umzusetzen. Die Entscheidung für die bis-Boc-Schutzgruppe resultiert aus der nachfolgenden Zweifel-Olefinierung, da bei dieser Metallorganyle zum Einsatz kommen, die in der Lage sind ein Carbamat-NH zu deprotonieren. Die Reduktion des Azids **175** war zwar erfolgreich, wie mittels DC und Anfärbung mit Ninhydrin bestätigt werden konnte, jedoch konnte nach säulenchromatographischer Reinigung kein definiertes Produkt isoliert werden. Möglicherweise zersetzte sich Verbindung **176** während der Reinigung.



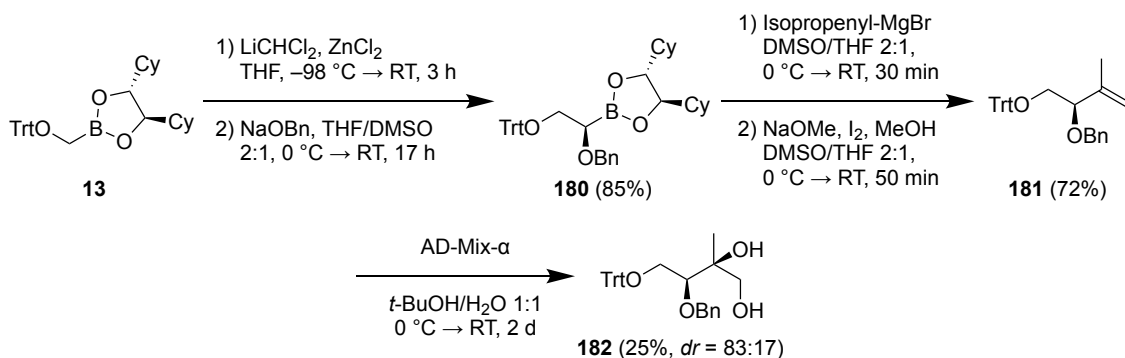
Schema 78: Versuch zur Synthese des bis-Boc-geschützten α -Aminoboronsäureesters **176**

Um die säulenchromatographische Reinigung des geschützten α -Aminoboronsäureesters zu umgehen, wurde die in Schema 79 gezeigte Sequenz durchgeführt. Ausgehend von Trityloxymethylboronsäureester **13**^[74] wurde zum entsprechenden α -Chlorboronsäureester homologisiert, welcher dann isoliert und anschließend mit LiHMDS umgesetzt wurde.^[58] Matteson beschrieb die Synthese und Umsetzung solcher silylierter α -Aminoboronsäureester (vgl. Kapitel 2.4). Diese können zwar homologisiert werden, ihre Isolierung gestaltet sich jedoch schwierig. Demnach bestand die Idee darin, Boronsäureester **177** im Eintopf nach dessen Bildung unter Zweifel-Bedingungen nach einer modifizierten Methode von Aggarwal^[127] umzusetzen. Da sich Silylamine bereits mit MeOH spalten lassen, sollte nach der Olefinierung Allylamin **178** entstehen, welches dann zur leichteren Isolierung zu **179** Fmoc-geschützt werden sollte. Leider konnte mit dieser Sequenz nur ein nicht näher charakterisiertes Produktgemisch isoliert werden. Vermutlich liegt das Problem bei der Umsetzung des *at*-Komplexes mit NaOMe und Iod während der Zweifel-Olefinierung. Möglicherweise beeinträchtigt die Bildung des freienamins die Umlagerung zum gewünschten Produkt.



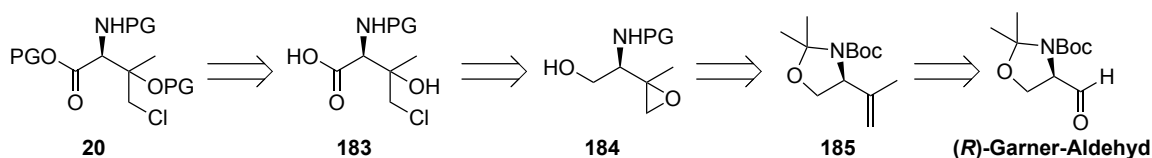
Schema 79: Versuch zur Synthese von Olefin **179**.

Als Alternative wurde anschließend versucht anstelle eines α -Amino- einen α -Alkoxyboronsäureester in einer Zweifel-Olefinierung umzusetzen, wobei der Alkoxy substituent in einem späteren Schritt in ein geschütztes oder maskiertes Amin überführt werden sollte. Hierfür wurde ausgehend von Boronsäureester **13**^[74] zunächst ein Benzyloxysubstituent in einer Matteson-Homologisierung unter Bildung von Verbindung **180** eingeführt (Schema 80). Die Zweifel-Olefinierung von Boronsäureester **180** mit Isopropenylmagnesiumbromid lieferte Olefin **181** in guter Ausbeute. Ausgehend von diesem wurde nun die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung mit AD-Mix- α getestet. Nach zwei Tagen wurde die Reaktion abgebrochen und Diol **182** konnte mit einer Ausbeute von lediglich 25 % und einem *dr*-Wert von 83:17 (bestimmt *via* $^1\text{H-NMR}$) isoliert werden. Allerdings konnte das Edukt mit 75 % reisoliert werden. Die Transformation wurde außerdem in MTBE anstelle von *t*-BuOH getestet, da sich **181** nur schlecht in *t*-BuOH löste. Auch hier konnte nur ein sehr langsamer Umsatz beobachtet werden.



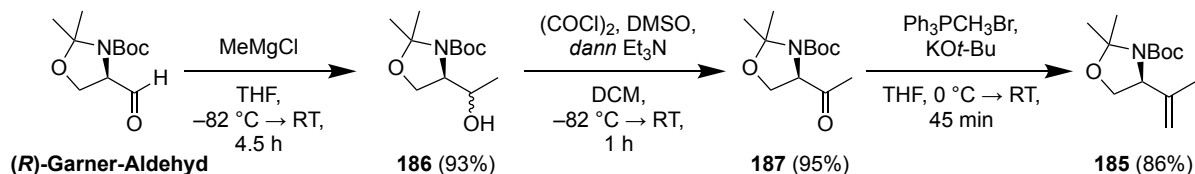
Schema 80: Synthese von Olefin **181** und dessen asymmetrische Dihydroxylierung zu Diol **182**.

Da der bisherige retrosynthetische Ansatz zur Synthese von ClOH-Val nicht erfolgreich war, wurde eine alternative Strategie ausgehend von (*R*)-Garner-Aldehyd entwickelt (Schema 81). Zielverbindung **20** sollte durch entsprechende Schutzgruppentransformationen aus **183** zugänglich sein. Wie sich bei der Synthese von Deschloro-StcB (**142**) herausstellte, ist die Schützung der Carbonsäure und des Alkohols zur Einführung des Valinbausteins notwendig. Intermediat **183** wiederum sollte ausgehend von **184** durch Oxidation des primären Alkohols zur Carbonsäure und Epoxidöffnung mit Chlorid zum Halohydrin dargestellt werden können. Verbindung **184** sollte durch Spaltung des *N,O*-Acetals und Epoxidierung der Doppelbindung von **185** zugänglich sein. Die Synthese von Olefin **185** ist literaturbekannt und umfasst eine dreistufige Sequenz ausgehend von (*R*)-Garner-Aldehyd.^[128]



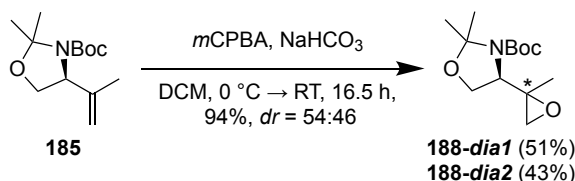
Schema 81: Alternative retrosynthetische Analyse zur Darstellung des geschützten ClOH-Valins (**20**).

Für die Herstellung von **185** wurde zunächst wurde der (*R*)-konfigurierte Garner-Aldehyd mit MeMgCl in den sekundären Alkohol **186** überführt, woraufhin dieser mittels Swern-Oxidation zu Keton **187** oxidiert wurde (Schema 82).^[128] Zuletzt wurde **187** in einer Methylen-Wittig-Reaktion in das terminale Alken **185** überführt.



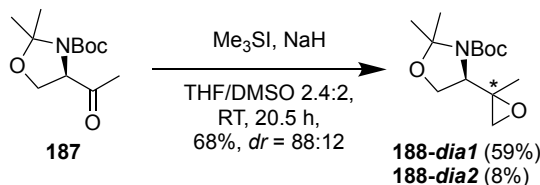
Schema 82: Synthese von Olefin **185**.^[128]

Als nächstes wurde die Epoxidierung von **185** angegangen. Da beide möglichen Stereoisomere synthetisiert werden sollten, wurde die Transformation vorerst nicht mit einer asymmetrischen Epoxidierungsmethode, sondern mit *m*CPBA durchgeführt (Schema 83). Das gewünschte Epoxid **188** konnte in exzellenter Ausbeute isoliert werden, wobei ein *dr*-Wert von 54:46 (via ¹H-NMR) bestimmt wurde. Erfreulicherweise konnten die beiden Diastereomere **188-dia1** und **188-dia2** säulenchromatographisch getrennt werden.



Schema 83: Prileschajew-Epoxidierung von Olefin **185**.

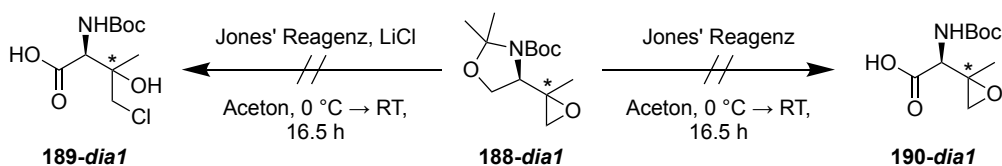
Neben der Epoxidierung von Olefin **185** wurde die Synthese von Epoxid **188** ausgehend von Keton **187** mittels Corey-Chaykovsky-Epoxidierung untersucht (Schema 84). Epoxid **188** konnte hierbei mit einer etwas schlechteren Ausbeute von 68 % isoliert werden, während das Protokoll über Alken **185** Epoxid **188** mit 81 % über zwei Stufen lieferte. Im Vergleich zur Prileschajew-Epoxidierung (Schema 83) verlief die Corey-Chaykovsky-Epoxidierung jedoch deutlich stereoselektiver.



Schema 84: Corey-Chaykovsky-Epoxidierung von **187**.

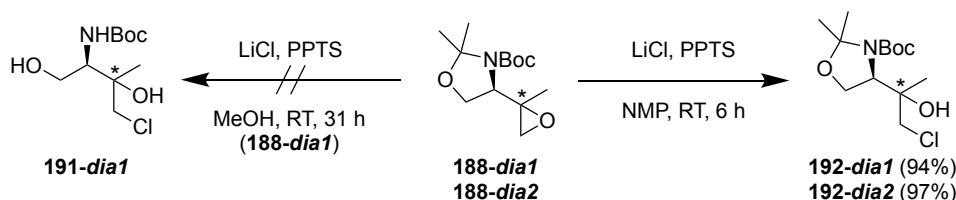
In Anlehnung an Arbeiten von Shin *et al.*^[129] wurde versucht **188-dia1** unter Jones-Bedingungen zu oxidieren (Schema 85). Hierbei sollte im sauren Reaktionsmedium das Acetonid gespalten werden, woraufhin der freigesetzte Alkohol zur Carbonsäure **189-dia1** oxidiert werden sollte. Ferner wurde die Reaktion auch in Gegenwart von LiCl durchgeführt, um zu versuchen das Epoxid *in situ* zum Chlorhydrin **190-dia1** zu öffnen. Allerdings konnte

sowohl mit als auch ohne Zugabe von LiCl nur ein Gemisch nicht näher bestimmter Verbindungen isoliert werden.



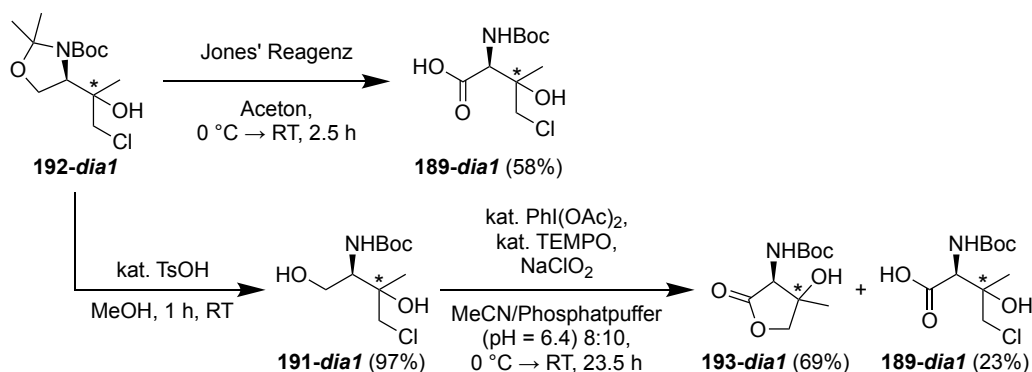
Schema 85: Versuche zur Jones-Oxidation von **188-dia1**.

Dementsprechend wurde als nächstes versucht das Epoxid und Acetonid von **188-dia1** gleichzeitig mit PPTS in Gegenwart von LiCl zu spalten (Schema 86). Wurde die Reaktion in MeOH für 31 h durchgeführt konnte im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts nur ein nicht näher charakterisiertes Gemisch verschiedener Verbindungen beobachtet werden, während die gleiche Umsetzung von **188** in NMP^[130] Halohydrin **192-dia1** und **192-dia2** in exzellenter Ausbeute lieferte. Dabei blieb die Acetonidschutzgruppe trotz Überschuss an PPTS intakt.



Schema 86: Versuch zur gleichzeitigen Acetonidspaltung und Epoxidöffnung von **188**.

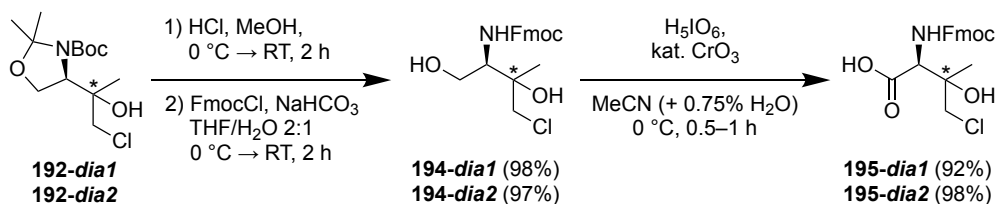
Als nächstes wurde die gleichzeitige Acetonidspaltung und Oxidation des freigesetzten primären Alkohols unter Jones-Bedingungen an Halohydrin **192-dia1** gemäß Schema 87 untersucht. Mit Jones' Reagenz konnte die gewünschte Carbonsäure **189-dia1** in moderater Ausbeute isoliert werden. Alternativ wurde die Transformation zweistufig versucht, indem zuerst das Acetonid mit katalytischer Menge TsOH in MeOH^[131] gespalten wurde. Das erhaltene Diol **191-dia1** wurde in Analogie zu einer Boc-βOH-Valin-Synthese von Kan und Kawagishi *et al.*^[132] mit NaClO₂ und katalytischen Mengen PhI(OAc)₂ und TEMPO zu Carbonsäure **189-dia1** oxidiert. Die Oxidation als solche gelang in exzellenter Ausbeute, jedoch bildete sich unter diesen Bedingungen überwiegend Lacton **193-dia1**.



Schema 87: Synthese von Carbonsäure **189-dia1**.

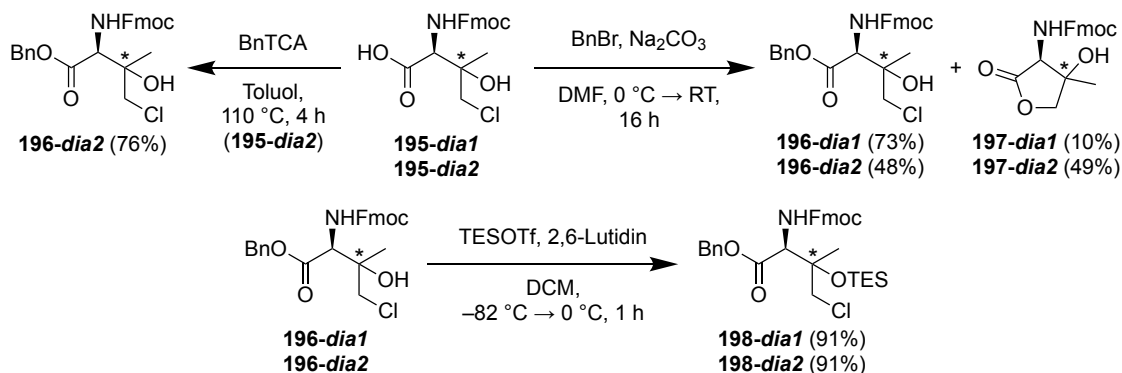
Da mittels Jones-Oxidation die Bildung des Lactons **193-dia1** nicht beobachtet wurde, wurde als nächstes versucht die Oxidation des primären Alkohols im Sauren durchzuführen. Da in einem späteren Schritt Boc gegen Fmoc ausgetauscht werden sollte, wurde die in Schema 88 skizzierte Sequenz aus Acetonidspaltung und anschließender Fmoc-Schätzung des freigesetzten Amins^[133] durchgeführt. Das erhaltene Diol **194** wurde dann in einer CrO₃-

katalysierten Oxidation mit Periodsäure^[134] zu Fmoc-Aminosäure **195** umgesetzt, wobei beide Stufen in exzellenter Ausbeute realisiert werden konnten.



Schema 88: Synthese von Carbonsäure **195**.

Im nächsten Schritt sollte die Carbonsäure analog zur Synthese von Deschloro-StcB (**142**) als Benzylester und der tertiäre Alkohol als TES-Ether geschützt werden. Zuerst wurde versucht die Veresterung unter möglichst neutralen Bedingungen mit BnOH, EDC und DMAP durchzuführen, um die Bildung des entsprechenden Lactons **197** zu vermeiden. Der gewünschte Benzylester **196** konnte hierbei nur in Spuren *via* LC/MS detektiert werden. Gleiches gilt für die Umsetzung von Carbonsäure **195** mit BnOH, Boc₂O und DMAP.^[135] Zuletzt wurde gemäß Schema 89 versucht die Veresterung mit BnBr und Na₂CO₃ in DMF^[121] durchzuführen. Unter diesen Bedingungen konnte der gewünschte Benzylester im Fall von **196-dia1** mit vernachlässigbarer Bildung des Lactons **197** in guter Ausbeute isoliert werden. Die Umsetzung von **195-dia2** lieferte jedoch ein 1:1-Gemisch aus Benzylester **196-dia2** und Lacton **197-dia2**. Als Alternative wurde **195-dia2** mit Benzyltrichloracetimidat (BnTCA) in Toluol bei 110 °C^[136] umgesetzt, woraufhin der gewünschte Ester **196-dia2** in guter Ausbeute erhalten wurde. Die Bildung des Lactons **197-dia2** konnte unter diesen Bedingungen nicht beobachtet werden. Zuletzt wurde der tertiäre Alkohol **196** analog zur Synthese von **164** (vgl. Schema 70) TES-geschützt, wobei für beide Diastereomere von **198** sehr gute Ausbeuten erzielt wurden.



Schema 89: Benzylveresterung von Carbonsäure **195** sowie dessen TES-Schätzung zu **198**.

Ausgehend von (*R*)-Garner-Aldehyd beträgt die Gesamtausbeute von **198-dia1** 22 % und von **198-dia2** 21 % über neun Stufen. Zur Aufklärung der Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums sollte eines der als Nebenprodukt entstandenen γ -Lactone **193** bzw. **197** in ein bicyclisches System aus zwei Fünfringen überführt werden, da 1,2-verknüpfte Fünfringe in Bicyclen nur *cis*-verknüpft vorliegen können. Mittels 1D-NOESY konnte ein erster Hinweis gefunden werden, dass es sich bei Lacton **197-dia1** um das α *S*, β *R*- (Carbamat und Methylgruppe *trans*) und bei **197-dia2** um das α *S*, β *S*-Stereoisomer (Carbamat und Methylgruppe *cis*) handelt (Abbildung 22). Bei **197-dia1** konnte nur eine sehr schwache Wechselwirkung zwischen NH und Methylgruppe beobachtet werden, während bei **197-dia2** ein eindeutiger NOE zu sehen war.

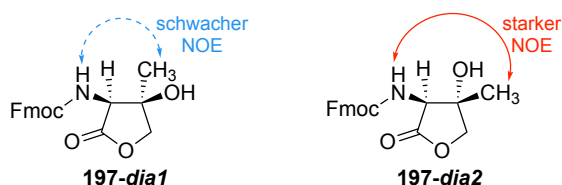
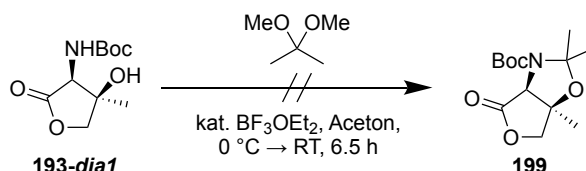


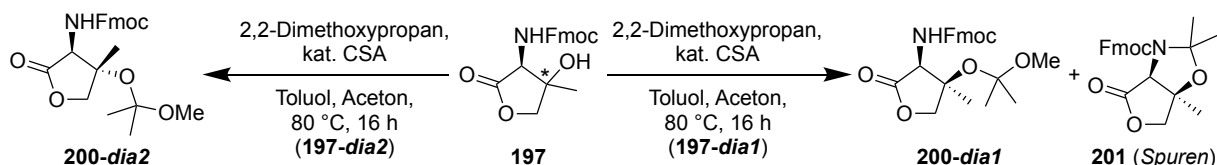
Abbildung 22: Strukturformeln der γ -Lactone **197-dia1** und **197-dia2**.

Als erstes wurde versucht das *N*-Boc-geschützte α -Amino- β -hydroxylacton **193-dia1** mit 2,2-Dimethoxypropan und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in das cyclische Acetal **199** zu überführen, jedoch konnte lediglich das Edukt reisoliert werden (Schema 90).



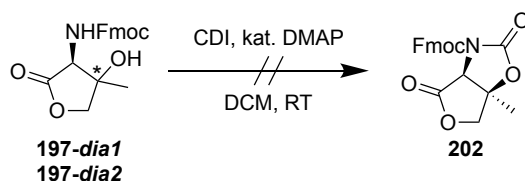
Schema 90: Versuch zur Synthese von Bicyclus **199**.

Da von den Fmoc-geschützten α -Amino- β -hydroxylactonen **197-dia1** und **197-dia2** mehr Material vorhanden war, wurden die Folgeexperimente mit diesen durchgeführt. Unter den Bedingungen aus Schema 90 konnte mit **197-dia1** und **197-dia2** ebenfalls das Startmaterial reisoliert werden. Anschließend wurde versucht, zuerst die Fmoc-Schutzgruppe mit Et_2NH zu spalten, bevor das Acetal unter den gleichen Bedingungen eingeführt werden sollte. Zur leichteren Isolation sollte das erhaltene *N,O*-Acetal wiederum Fmoc-geschützt werden. Jedoch konnte mit dieser Sequenz für beide Diastereomere nur ein Gemisch mehrerer nicht genauer bestimmter Verbindungen isoliert werden. Als nächstes wurde versucht die beiden Epimere von **197** mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen CSA bei erhöhter Temperatur umzusetzen (Schema 91). Im Fall von **197-dia2** konnte *via* LC/MS nur die Bildung des offenen Acetals **200-dia2** beobachtet werden, während bei **197-dia1** zusätzlich die Bildung des Bicyclus' **201** in Spuren detektiert wurde.



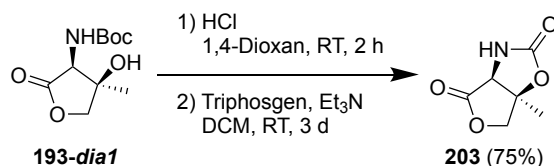
Schema 91: Versuch zur Synthese des bicyclischen *N,O*-Acetals **201**.

Als alternativer Ansatz wurde versucht, anstelle des cyclischen Acetals **201** das cyclische Bicarbat **202** zur Aufklärung der Stereochemie mit Hilfe von CDI und DMAP zu synthetisieren (Schema 92). Nach einer Reaktionszeit von vier Tagen wurden die Experimente abgebrochen, da für beide Diastereomere von **197** keine Produktbildung beobachtet wurde



Schema 92: Versuch zur Synthese des bicyclischen Carbamats **202**.

Nachdem die Fmoc-geschützten α -Amino- β -hydroxylactone **197-dia1** und **197-dia2** aufgebraucht waren, wurden die Boc-geschützten Derivate **193-dia1** und **193-dia2** nachsynthetisiert. Beim folgenden Experiment wurde diesmal zuerst die Boc-Schutzgruppe mit HCl gespalten, bevor das entsprechende Aminhydrochlorid umgesetzt wurde. Im ersten Versuch wurden die beiden Epimere von Lacton **193** nach Boc-Entschützung mit CDI und Et₃N in DCM^[138] zur Herstellung von Bicyclus **203** umgesetzt, wobei dessen Bildung für beide Stereoisomere nicht beobachtet werden konnte. Allerdings konnte Diastereomer **193-dia1** mit Triphosgen und Et₃N^[139] in Zielverbindung **203** überführt werden, wohingegen bei **193-dia2** unter den gleichen Bedingungen nur ein nicht näher charakterisiertes Gemisch verschiedener Verbindungen gebildet wurde (Schema 93).



Schema 93: Synthese des cyclischen Carbamats **203** zur Aufklärung der Stereochemie.

In Einklang mit den Befunden aus der NMR-Analyse konnte die Stereochemie der geschützten CLOH-Valin-Diastereomere **198-dia1** und **198-dia2** erfolgreich aufgeklärt werden. Die final zugeordneten Konfigurationen sind in der folgenden Abbildung 23 dargestellt.

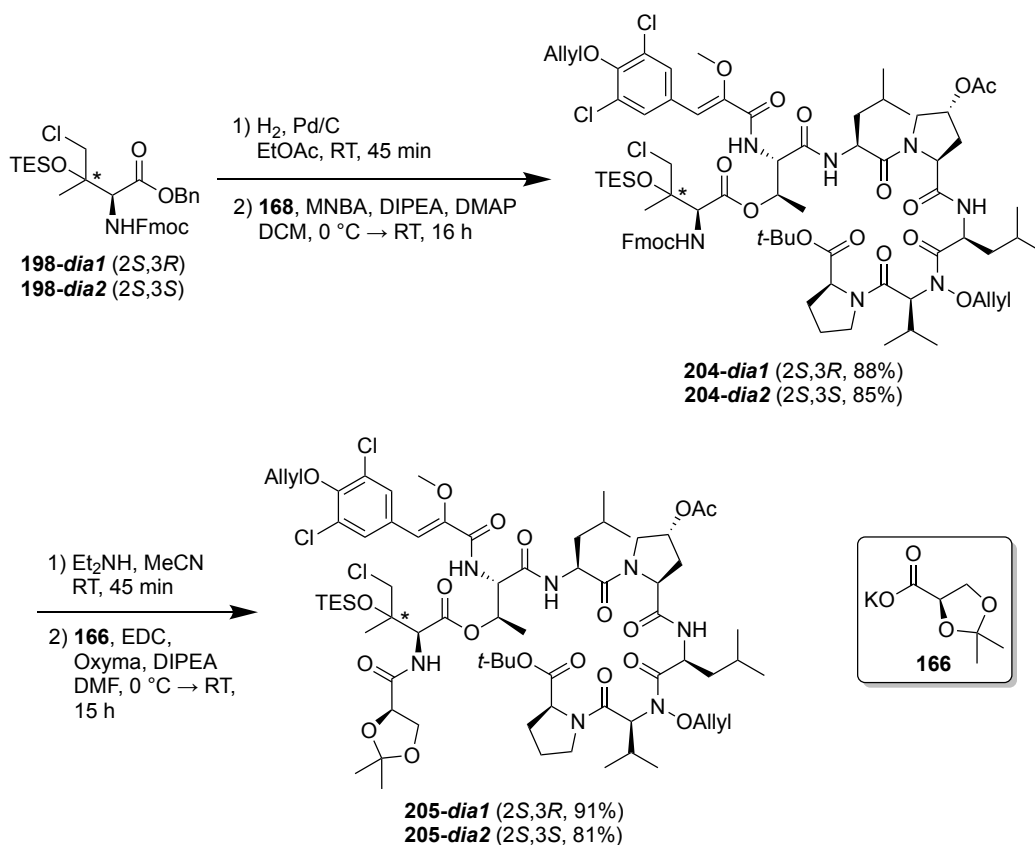


Abbildung 23: Strukturformeln der beiden Epimere von Fmoc-CLOH-Val(OTES)-OBn (**198-dia1** & **198-dia2**).

Für den Fall, dass bei keines der beiden Diastereomere die korrekte Konfiguration der Streptocinnamide aufweist, sollten die beiden anderen Stereoisomere ausgehend von (S)-Garner-Aldehyd über dieselbe Sequenz zugänglich sein.

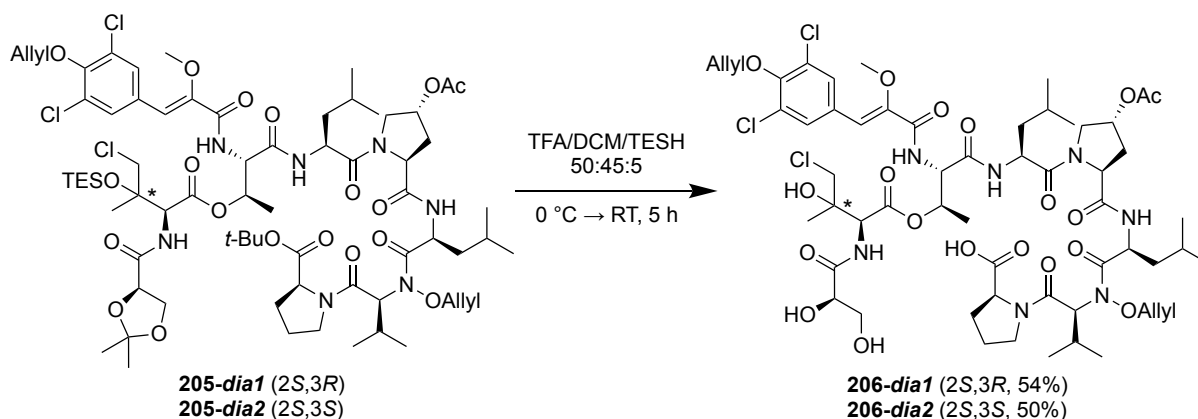
3.5.2.2 Totalsynthese von Streptocinnamid B

Da nun mit **198-dia1** und **198-dia2** zwei der vier möglichen Diastereomere des geschützten CLOH-Valins verfügbar waren, konnten diese analog zur Synthese von Deschloro-StcB (**142**) mit Hexapeptid **168** (vgl. Schema 73) verestert werden. Jedoch lieferte das zuvor angewendete System aus EDC und PPY nur unvollständigen Umsatz, wobei Alkohol **168** reisoliert werden konnte. Mit MNBA, DIPEA und DMAP konnte die Veresterung hingegen gemäß Schema 94 mit einer guten Ausbeute realisiert werden. Die sich anschließende Kupplung der erhaltenen Depsipeptidepimere **204-dia1** und **204-dia2** mit Kaliumcarboxylat **166** wurde (nach Spaltung der Fmoc-Schutzgruppen) mittels EDC/Oxyma realisiert. Die beiden offenkettigen Hexapeptidepimere **205-dia1** und **205-dia2** konnten somit in guter Ausbeute isoliert werden.



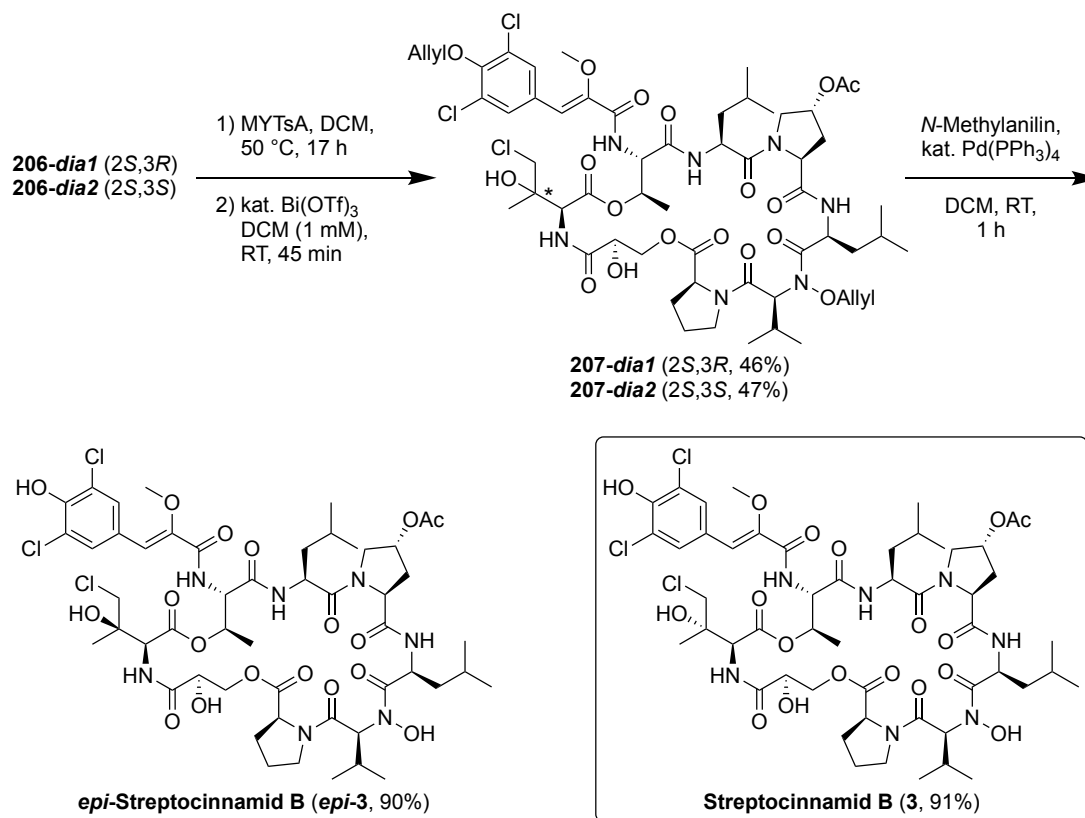
Schema 94: Synthese der offenkettigen Depsipeptidimere **205-dia1** und **205-dia2**.

Im Anschluss wurde in Analogie zur Darstellung von Deschloro-StcB (**142**) der TES-Ether, das Acetonid und der *tert*-Butylester von **205-dia1** bzw. **205-dia2** simultan in einem Gemisch aus TFA, DCM und TESH gespalten (Schema 96). Die beiden offenkettigen Depsipeptide **206-dia1** bzw. **206-dia2** wurden (verglichen mit **171**, Schema 74) in einer etwas schlechteren, aber dennoch akzeptablen Ausbeute von 54 % bzw. 50 % isoliert.



Schema 95: Synthese von Carbonsäure **S206-dia1** bzw. **S206-dia2**.

Gleiches gilt auch für die sich anschließende Macrolactonisierung mit Hilfe von MYTsA und $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (Schema 96). Zuletzt wurden die erhaltenen bisallylgeschützten Macrocyklen **207-dia1** bzw. **207-dia2** Pd-katalysiert mit *N*-Methylanilin als Allyl-Scavenger entschützt, woraufhin die beiden Epimere **epi-3** und **3** in guter Ausbeute werden konnten.



Schema 96: Synthese von *epi*-Streptocinnamid B (**epi-3**) sowie Streptocinnamid B (**3**).

Durch Vergleich der ¹H- (Abbildung 24) und ¹³C-NMR-Daten (Abbildung 25) konnte schließlich die Konfiguration des ClOH-Valinbausteins der Streptocinnamide aufgeklärt werden. Hierfür wurden die Beträge der Differenzen der chemischen Verschiebungen der ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektren betrachtet, wobei **epi-3** in beiden Fällen die größten Unterschiede im Vergleich zum isolierten StcB (**3**) aufwies. Bei genauerer Betrachtung der ¹H-NMR-Daten waren die Differenzen für **epi-3** im Vergleich zum originalen StcB (**3**) für den ClOH-Valinbaustein wie zu erwarten am größten. Vor allem 48-H_{a/b}, 49-H und NH_d weichten um 0.19 bis 0.44 ppm ab, während die Abweichungen bei **3** für die gleichen Protonensignale im Bereich von 0.02 bis 0.06 ppm lagen. Epimer **epi-3** wies auch beim benachbarten Threonin vergleichsweise große Abweichungen bis 0.08 ppm auf, während diese bei **3** deutlich geringer ausfielen (0.00 bis 0.02 ppm). Die gleichen Tendenzen konnten bei den ¹³C-NMR-Daten beobachtet werden. Für das ClOH-Valin konnten für **epi-3** Abweichungen im Bereich von 0.1 bis 1.8 ppm beobachtet werden, während diese für **3** nur von 0.1 bis 0.2 ppm reichten. Ähnlich verhielt es sich bei der Threonineinheit. Für **epi-3** betrugen die Differenzen 0.0 bis 0.6 ppm und für **3** lediglich 0 bis 0.2 ppm. Demzufolge handelt es sich bei **3** mit hoher Sicherheit um StcB (**3**).

3. Ergebnisse und Diskussion

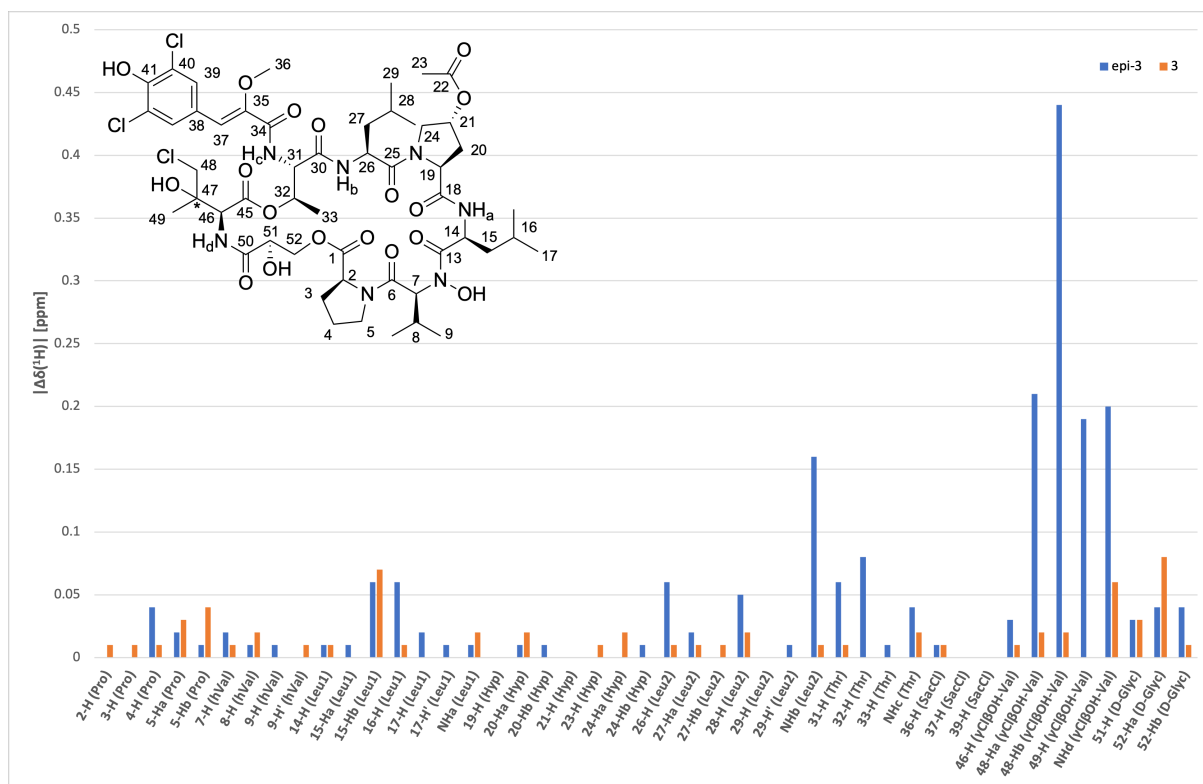


Abbildung 24: ^1H -NMR-Vergleich von *epi*-3 und 3 mit den publizierten Daten für StcB (3)^[3] (CDCl_3 , 500 MHz; $|\Delta\delta(^1\text{H})| = |\delta(\textit{epi}\text{-}3/3) - \delta(\text{StcB})|$).

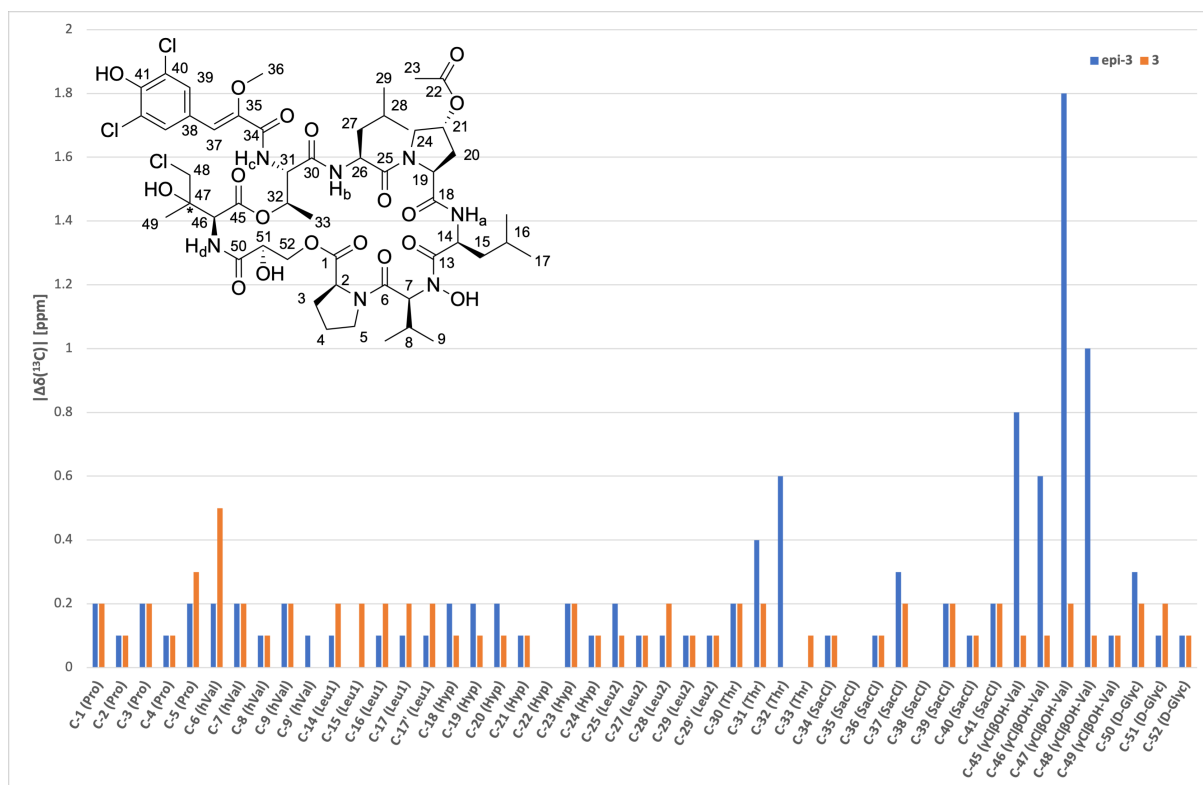


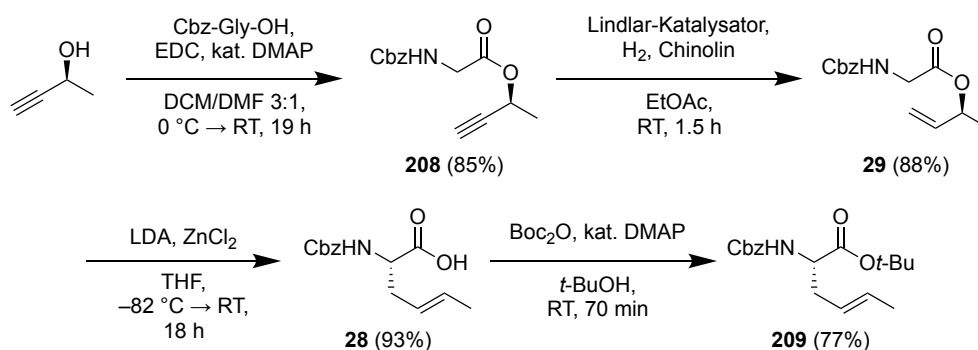
Abbildung 25: ^{13}C -NMR-Vergleich von *epi*-3 und 3 mit den publizierten Daten für StcB (3)^[3] (CDCl_3 , 126 MHz; $|\Delta\delta(^{13}\text{C})| = |\delta(\textit{epi}\text{-}3/3) - \delta(\text{StcB})|$).

Die biologischen Aktivitäten¹¹ gegen *Mtb* H37Ra unterstützen die ermittelte Stereochemie. Während **epi-3** nur einen MIC-Wert von 54 μ M aufwies, betrug dieser für **3** 14 μ M. Außerdem liegt der spezifische Drehwinkel für **3** mit $[\alpha]_D^{20}(\mathbf{3}) = -27.4$ ($c = 0.5$, MeOH) deutlich näher am publizierten Wert von $[\alpha]_D^{20}(\text{StcB}) = -16.5$ ($c = 0.5$, MeOH).^[3] Für **epi-3** beträgt dieser $[\alpha]_D^{20}(\text{epi-3}) = -44.0$ ($c = 0.5$, MeOH).

3.5.3 Streptocinnamide A und C sowie Bonnevillamide B und C

3.5.3.1 Synthese von Fmoc-MeHyp(OAc)-OH

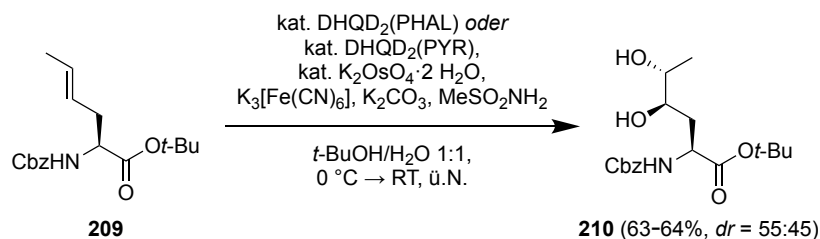
Für die Synthese von Fmoc-MeHyp(OAc)-OH (**26**), wurde zuerst mit der Synthese von Crotylglycinderivat **209** begonnen (Schema 97). In den Arbeiten von Kazmaier *et al.* zur Synthese von Ilamycinderivaten wurde bereits die Synthese von Alloc-L-Crotylglycin beschrieben,^[84] sodass für Synthese des Cbz-geschützten Derivats **28** lediglich Alloc-Gly-OH gegen Cbz-Gly-OH ausgetauscht wurde. Zuerst wurde (*S*)-3-Butin-2-ol mit Cbz-Gly-OH zu Propargylester **208** verestert, wobei anstelle von DCC EDC zur einfacheren Abtrennung des entstehenden Harnstoffs verwendet wurde. Als nächstes wurde das endständige Alkin **208** selektiv zu Alken **29** in guter Ausbeute reduziert. Olefin **29** wurde zu einem geringen Teil zur Einfachbindung reduziert, wobei sich dieses Nebenprodukt säulenchromatographisch abtrennen ließ. Danach wurde Allylester **29** mit LDA zweifach deprotoniert, um in einer zinkchelatisierten Esterenolat-Claisen-Umlagerung^[140,141] zu Cbz-L-Crotylglycin (**28**) umgesetzt zu werden. Der Chiralitätstransfer rührt dabei zum einen von der durch Zn^{2+} -fixierten *Z*-Geometrie des Enolats und zum anderen von dem sesselförmigen Übergangszustand her. Die Bildung des *Z*-Isomers von **28** konnte *via* NMR nicht beobachtet werden. Zuletzt wurde Carbonsäure **28** mit Boc_2O und DMAP in *t*-BuOH^[93] zu *tert*-Butylester **209** umgesetzt. Wurde die Reaktion bei höherer Konzentration (0.3 statt 0.1 M) durchgeführt, wurde ein leichter Einbruch der Ausbeute beobachtet.



Schema 97: Synthese des geschützten L-Crotylglycins **209**.

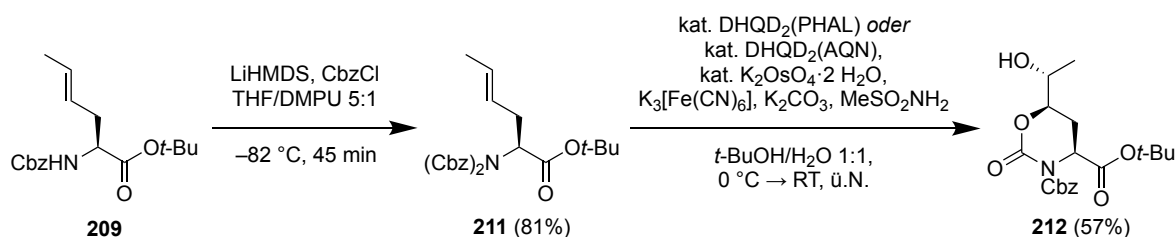
Als nächstes wurde die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung von Alken **209** untersucht (Schema 98). Da es sich bei **209** um ein internes *trans*-Alken handelt, wurde die Dihydroxylierung unter Zusatz von Methylsulfonamid zur besseren Hydrolyse des intermediär gebildeten Os(VI)-Glycolats durchgeführt.^[124] Nach Sharpless' Modell liefern die DHQD-Liganden das benötigte Stereoisomer. Sowohl mit $\text{DHQD}_2(\text{PHAL})$ als auch $\text{DHQD}_2(\text{PYR})$ konnte für Diol **210** allerdings nur ein *dr*-Wert von 55:45 (bestimmt *via* ^1H -NMR) erzielt werden.

¹¹ MIC-Werte bestimmt von Y. Ren (HIPS).



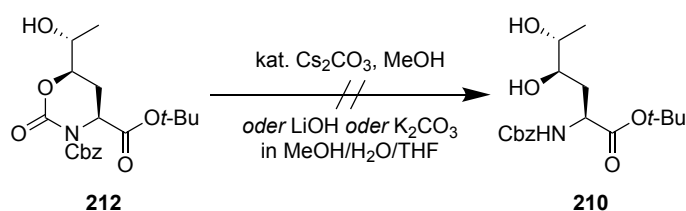
Schema 98: Asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung von Olefin **209**.

In Studien von Sharpless *et al.* wurde beschrieben, dass das Vorhandensein einer NH-Bindung durch Wasserstoffbrückenbindung an OsO₄ die Stereoselektivität negativ beeinflussen kann.^[142] Infolgedessen wurde versucht das Amin mit einer zweiten Cbz-Schutzgruppe zu versehen (Schema 99).^[143] Im Gegensatz zur publizierten Methode wurde HMPA gegen DMPU ersetzt, wodurch das bis-Carbamat **211** in guter Ausbeute isoliert werden konnte. Bei der anschließenden Dihydroxylierung von **211** wurde jedoch, unabhängig vom gewählten Liganden, anstelle des erwarteten Diols das cyclische bis-Carbamat **212** als einziges Diastereomer erhalten.



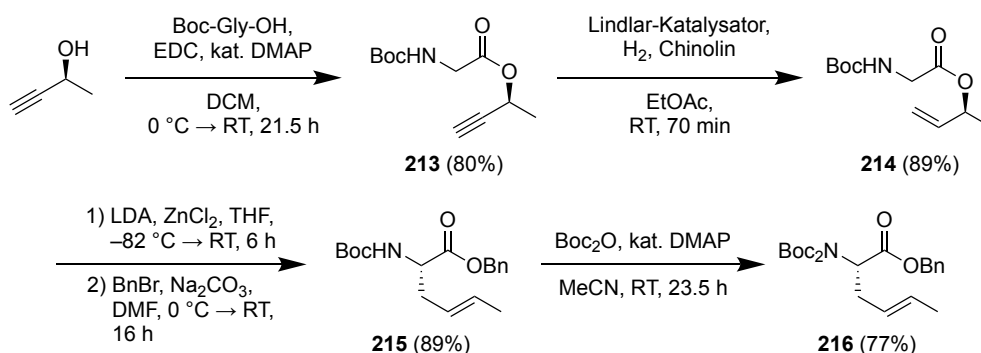
Schema 99: Synthese des bis-Cbz-geschützten Crotylglycinesters **211** und dessen anschließende asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung unter Bildung des cyclischen bis-Carbamats **212**.

Als nächstes wurde versucht **212** unter Freisetzung des Alkohols zu spalten, um zu Diol **210** zu gelangen (Schema 100). Hierfür wurde **212** zunächst mit katalytischen Mengen Cs₂CO₃ in MeOH^[144] umgesetzt. Jedoch konnte Diol **210** lediglich in Spuren *via* LC/MS detektiert und eine teilweise Spaltung des *tert*-Butylesters beobachtet werden. Auch die Umsetzungen mit LiOH^[145] oder K₂CO₃ lieferten ein ähnliches Ergebnis.



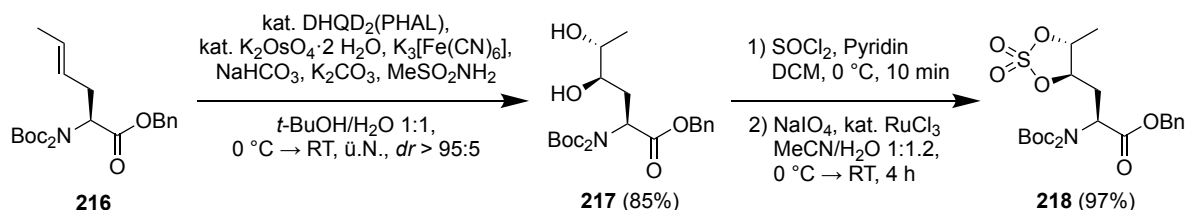
Schema 100: Versuche zur Spaltung des Oxazolidinons **212**.

Als alternative Route wurde versucht, anstelle von bis-Cbz bis-Boc als Schutzgruppen am N-Atom einzusetzen. In Studien von Sharpless zur asymmetrischen Dihydroxylierung von biscarbamatgeschützten Homoallylaminen konnte beobachtet werden, dass bis-Boc-geschützte Homoallylamine erst unter Zugabe von NaH zum entsprechenden Oxazolidinon cyclisieren.^[142] Infolgedessen wurde gemäß Schema 101 der bis-Boc-geschützte L-Crotylglycinbenzylester **216** hergestellt. Die Sequenz wurde analog zur Darstellung des bis-Cbz-geschützten Derivats **211** (vgl. Schema 97) durchgeführt. Anstelle eines *tert*-Butylesters wurde nun Benzylester **215** hergestellt, um die Orthogonalität zu den bis-Boc-Schutzgruppen zu gewährleisten. Zuletzt wurde Monocarbamat **215** mit Boc₂O und DMAP^[146] zu bis-Carbamat **216** umgesetzt.



Schema 101: Synthese des bis-Boc-geschützten L-Crotylglycinesters **216**.

Die sich anschließende Sharpless-Dihydroxylierung von *trans*-Olefin **216** konnte diesmal unter Standard-Bedingungen mit DHQD₂(PHAL) als Ligand in einer moderaten Ausbeute von 50 % realisiert werden, wobei Diol **217** mit einem *dr*-Wert von > 95:5 (bestimmt *via* ¹H-NMR) synthetisiert werden konnte. Wurde die Transformation hingegen unter Zusatz von NaHCO₃^[124] durchgeführt, konnte die Ausbeute von **217** auf 85 % gesteigert werden (Schema 102). Außerdem konnte unter diesen Bedingungen das andere Diastereomer weder isoliert noch *via* NMR und LC/MS detektiert werden. Schließlich wurde Diol **217** mit SOCl₂ und Pyridin in das entsprechende cyclische Sulfit überführt, welches im Anschluss mit NaIO₄ und katalytischen Mengen RuCl₃ zum cyclischen Sulfat **218** oxidiert wurde.^[147] An dieser Stelle sei erwähnt, dass **218** zügig weiter umgesetzt werden sollte, da das cyclische Sulfat nicht lagerstabil¹² ist.



Schema 102: Sharpless-Dihydroxylierung von Olefin **216** sowie Synthese des cyclischen Sulfats **218**.

Als nächstes wurde das cyclische Sulfat **218** durch Spaltung der bis-Boc-Schutzgruppe, *in-situ*-Cyclisierung und anschließender Fmoc-Schätzung des entstandenen Prolinderivats in **219** überführt. Die untersuchten Bedingungen können der nachstehenden Tabelle 15 entnommen werden. Da sich das cyclische Sulfat **218** bereits bei Lagerung sowie in CDCl₃ zersetzt, sollte eine milde, Lewis-Säure-basierte Methode zur Spaltung der Boc-Schutzgruppen eingesetzt werden. Darüber hinaus handelt es sich bei den möglichen Intermediaten um zwitterionische Spezies, sodass eine wässrige Aufarbeitung aufgrund der vermutlich guten Wasserlöslichkeit problematisch sein könnte. Dementsprechend wurden alle folgenden Transformationen im gleichen Reaktionsgefäß durchgeführt. Zunächst wurde die Entschätzung mit ZnBr₂ in EtOH^[148] versucht, wobei das cyclisierte Amin mit FmocCl zur leichteren Isolation direkt geschützt werden sollte (Eintrag 1). Die Spaltung der bis-Boc-Schutzgruppe war jedoch unvollständig und konnte auch durch weitere Zugabe von ZnBr₂ nicht zum vollständigen Umsatz gebracht werden. Das entschätzte Amin cyclisierte bereits *in situ*, jedoch konnte hauptsächlich der Monoschwefelsäureester *via* LCMS detektiert werden. In Eintrag 2 wurde die Entschätzung mit Bi(OTf)₃ als Lewis-Säure durchgeführt.^[149] Hierbei konnte *via* LC/MS beobachtet werden, dass sich der Monoschwefelsäureester

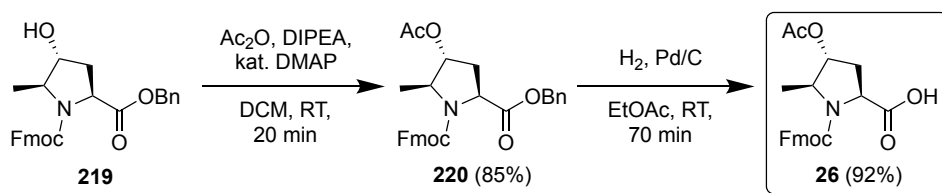
¹² Bereits bei Lagerung im Tiefkühler (−18 °C) konnte über Nacht *via* ¹H-NMR eine teilweise Zersetzung beobachtet werden.

während der bis-Boc-Entschützung und gleichzeitiger Cyclisierung bereits teilweise spaltete, woraufhin Prolin **219** mit einer Ausbeute von 11 % isoliert wurde. Im nächsten Versuch wurde der Wassergehalt des Reaktionsmediums erhöht und die Reaktion länger gerührt, um zu überprüfen, ob der intermediär gebildete Monoschwefelsäureester so vollständig gespalten werden kann (Eintrag 3). Die Umsetzung zum Alkohol stagnierte jedoch und **219** konnte unter diesen Bedingungen in vergleichbarer Ausbeute zu Eintrag 2 isoliert werden. Als nächstes wurde die Temperatur und nochmals der Wassergehalt des Reaktionsmediums erhöht, wodurch die Ausbeute etwas gesteigert werden konnte (Eintrag 4). Danach wurde versucht den Monoschwefelsäureester nach Fmoc-Schützung in einem Gemisch aus Et₂O und H₂SO_{4(aq.)} zu spalten (Eintrag 5).^[147] Mit dieser Sequenz konnte das gewünschte Prolin **219** in akzeptabler Ausbeute isoliert werden. Zuletzt wurde mit TMSOTf/2,6-Lutidin^[150] eine andere Lewis-Säure-basierte Methode zur Spaltung der Boc-Schutzgruppen untersucht (Eintrag 6). Hydroxyprolin **219** konnte hierbei in etwas schlechterer Ausbeute isoliert werden, sodass die Bi(OTf)₃-basierte Methode aus Eintrag 5 das beste Ergebnis lieferte.

Tabelle 15: Versuche zur Synthese von Fmoc-MeHyp-OBn (**219**).

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	1) ZnBr ₂ , EtOH, RT, 22 h 2) FmocCl, NaHCO ₃ , EtOH, RT, 1 h	–
2	1) kat. Bi(OTf) ₃ , MeCN/H ₂ O 50:1, 55 °C, 2.5 h 2) FmocCl, NaHCO ₃ , MeCN/H ₂ O 1:1, 1 h	11 %
3	1) kat. Bi(OTf) ₃ , MeCN/H ₂ O 2:1, 60 °C, 6 h 2) FmocCl, NaHCO ₃ , MeCN/H ₂ O 1:1, RT, 1 h	10 %
4	1) kat. Bi(OTf) ₃ , MeCN/H ₂ O 1:1, 90 °C, 2 h 2) FmocCl, NaHCO ₃ , MeCN/H ₂ O 1:1, RT, 1 h	21 %
5	1) kat. Bi(OTf) ₃ , MeCN/H ₂ O 20:1, 60 °C, 1.5 h 2) FmocCl, NaHCO ₃ , MeCN/H ₂ O 1:1, 0 °C → RT, 1 h 3) Et ₂ O/20 Vol.-% H ₂ SO _{4(aq.)} 5:1, RT, 21 h	57 %
6	1) TMSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, RT, 3.5 h, dann MeOH, 23.5 h 2) FmocCl, NaHCO ₃ , MeCN/H ₂ O 1:1, RT, 1 h 3) Et ₂ O/20 Vol.-% H ₂ SO _{4(aq.)} 5:1, RT, 19 h	41 %

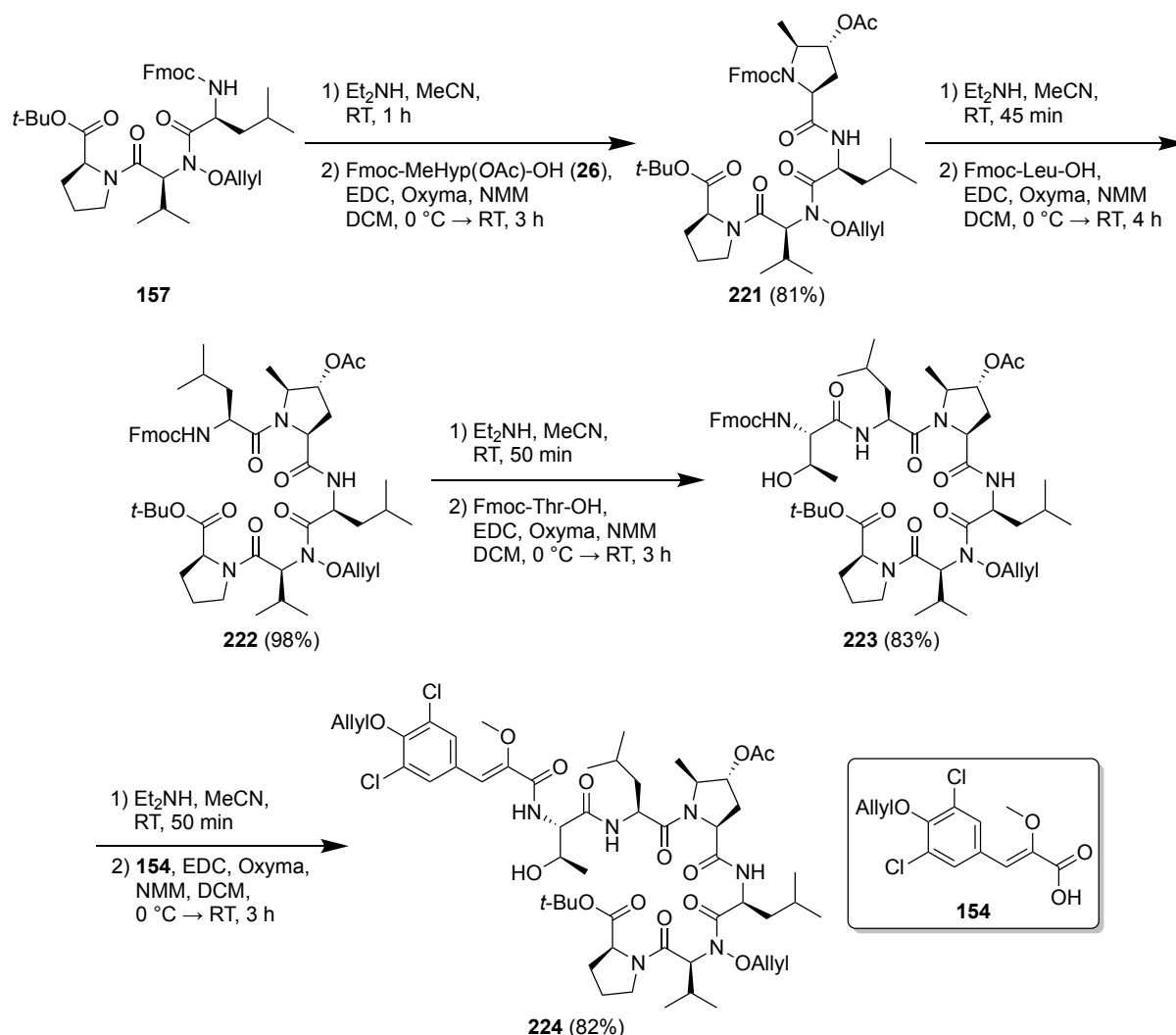
Den Abschluss der Sequenz bildete die Acetylierung des sekundären Alkohols von Fmoc-MeHyp-OBn (**219**) gefolgt von der hydrogenolytischen Spaltung des Benzylesters (Schema 103). Sowohl die Acetylierung mit Ac₂O, DIPEA und katalytischen Mengen DMAP zu Intermediat **220** als auch die Hydrogenolyse des Benzylesters zu Carbonsäure **26** konnten in guter Ausbeute realisiert werden. Ausgehend von (S)-3-Butin-2-ol beträgt die Gesamtausbeute von **26** 18 % über neun Stufen.



Schema 103: Fertigstellung von Fmoc-MeHyp(OAc)-OH (**26**).

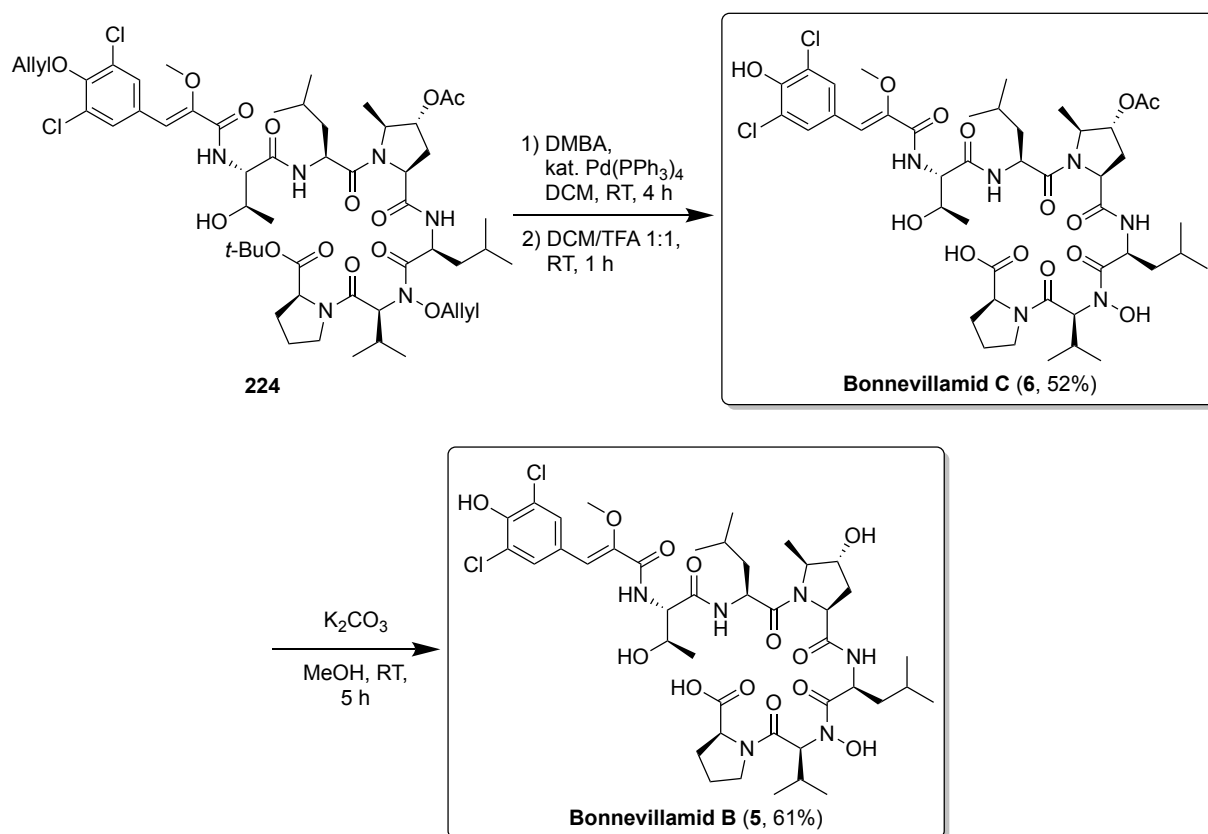
3.5.3.2 Totalsynthese von Bonnevilleamid B und C

Als nächstes wurde Hydroxyprolinderivat **26** in die bereits etablierte Sequenz gemäß Schema 104 eingebaut. Die Ausbeuten der einzelnen Stufen zur Synthese von Hexapeptid **224** entsprechen in etwa denen der Synthese von Hexapeptid **168**, welches für die Herstellung von (Deschloro-)StcB (**142** bzw. **3**) benötigt wurde.



Schema 104: Synthese von Hexapeptid **224**.

Analog zur Synthese von Norbonnevilleamid C (**143**, Schema 73) wurden nun die beiden Allylether von Hexapeptid **224** Pd-katalysiert mit DMBA gespalten (Schema 105). Nach Entfernung des *tert*-Butylesters durch TFA konnte BvC (**6**) in moderater Ausbeute isoliert werden. BvC (**6**) wurde im Anschluss zu BvB (**5**) umgesetzt, indem die Acetylgruppe am MeHyp-Baustein im Basischen mit MeOH gespalten wurde.



Schema 105: Synthese von Bonneveillamid C (6) und B (5).

Wie in Kapitel 2.2 bereits geschildert, wurden die Strukturformeln der Bonneveillamide A bis C von Winter *et al.*^[10] falsch aufgeklärt. Entgegen dem Strukturvorschlag, der die aromatische Seitenkette als sogenannte Bonnevillsäure (3-(3,5-Dichlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxyacrylsäure) identifizierte, handelte es sich analog zu den Streptocinnamiden um Saccharochlorin B (SacCl).^[11] In α -Position zur Carboxylgruppe befindet eine Methoxygruppe und nicht, wie ursprünglich von Winter *et al.* angenommen, eine Hydroxygruppe. Im Umkehrschluss ist die phenolische Hydroxygruppe der Bonneveillamide A bis C nicht methyliert, wie durch Vergleich der publizierten NMR-Daten mit dem synthetisierten BvB (5, Abbildung 26 und 27) und BvC (6, Abbildung 28 und 29) gezeigt werden konnte.

Bei genauerer Betrachtung des NMR-Daten-Vergleichs konnten aber einige Abweichungen beobachtet werden. Beginnend mit BvB (5) konnten im ¹H-Spektrum Abweichungen von 0.28 ppm für die α -H- und von 0.42–0.46 ppm für die N-H-Atome der beiden Leucine beobachtet werden, während die Abweichungen für die verbliebenen Signale unter 0.04 ppm lagen (Abbildung 26). Dementsprechend wurden nochmals die anhand der 2D-NMR-Spektren ermittelten Zuordnungen überprüft, woraufhin festgestellt wurde, dass Winter *et al.* die Signale vermutlich vertauscht haben. Für diesen Fall liegen die Differenzen im Bereich von 0.01–0.02 ppm. Auch im Vergleich der ¹³C-NMR-Daten (Abbildung 27) konnten gerade für die Carbonylsignale der beiden Leucineinheiten Differenzen von 3.1 und 5.7 ppm beobachtet werden. Im Fall der ¹H-NMR-Daten von BvC (6) bewegen sich die Differenzen der chemischen Verschiebungen im Bereich von 0.00–0.05 ppm, wobei die meisten Abweichungen unter 0.02 ppm liegen (Abbildung 28). Ähnlich sieht es beim Vergleich der ¹³C-NMR-Daten aus (Abbildung 29). Hier bewegen sich die Abweichungen im Bereich von 0.1–0.5 ppm, mit einigen wenigen Ausreißern wie z.B. den Methylgruppen des Leucins, welches sich zwischen hVal und MeHyp befindet. Hier liegt für beide Methylgruppen die Abweichung bei 1.1 ppm.

Die Abweichungen könnten auch dadurch erklärt werden, dass die chemischen Verschiebungen von linearen Peptiden, vor allem mit freier Carbonsäure, oftmals pH- und konzentrationsabhängig sind. Zudem kann der Wassergehalt des verwendeten NMR-Lösemittels einen Einfluss haben.

Bei Vergleich der spezifischen Drehwinkel konnte für das synthetische BvC (6) ein Wert von $[\alpha]_D^{20} (6) = -40.1$ ($c = 0.5$, CHCl_3) bestimmt werden, der mit dem publizierten Wert von $[\alpha]_D^{20}(\text{BvC}) = -40$ ($c = 0.1$, CHCl_3)^[10] gut übereinstimmt. Für das synthetische BvB (5) konnte ein Wert von $[\alpha]_D^{20} (5) = -26.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3) gemessen werden, der auch ungefähr dem Literaturwert des isolierten Naturstoffs von $[\alpha]_D^{20}(\text{BvB}) = -25$ ($c = 0.1$, CHCl_3) entspricht. Schlussfolgernd handelt es sich mit hoher Sicherheit um die Naturstoffe. Die ursprünglich von Oh^[10] bzw. Winter^[11] *et al.* postulierte Stereochemie des MeHyp-Bausteins wurde zudem falsch aufgeklärt. Basierend auf dem Vergleich der NMR-Daten sind die Konfigurationen der Stereozentren von MeHyp in BvC (6) bzw. BvB (5) identisch mit denen von StcA (2) bzw. StcC (4).



Abbildung 26: ^1H -NMR-Vergleich von 5 mit den publizierten Daten für BvB^[10] ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz; $\Delta\delta(^1\text{H}) = \delta(\text{BvB}) - \delta(5)$).

3. Ergebnisse und Diskussion



Abbildung 27: ^{13}C -NMR-Vergleich von **5** mit den publizierten Daten für BvB^[10] (DMSO- d_6 , 126 MHz; $\Delta\delta(^{13}\text{C}) = \delta(\text{BvB}) - \delta(\mathbf{5})$).

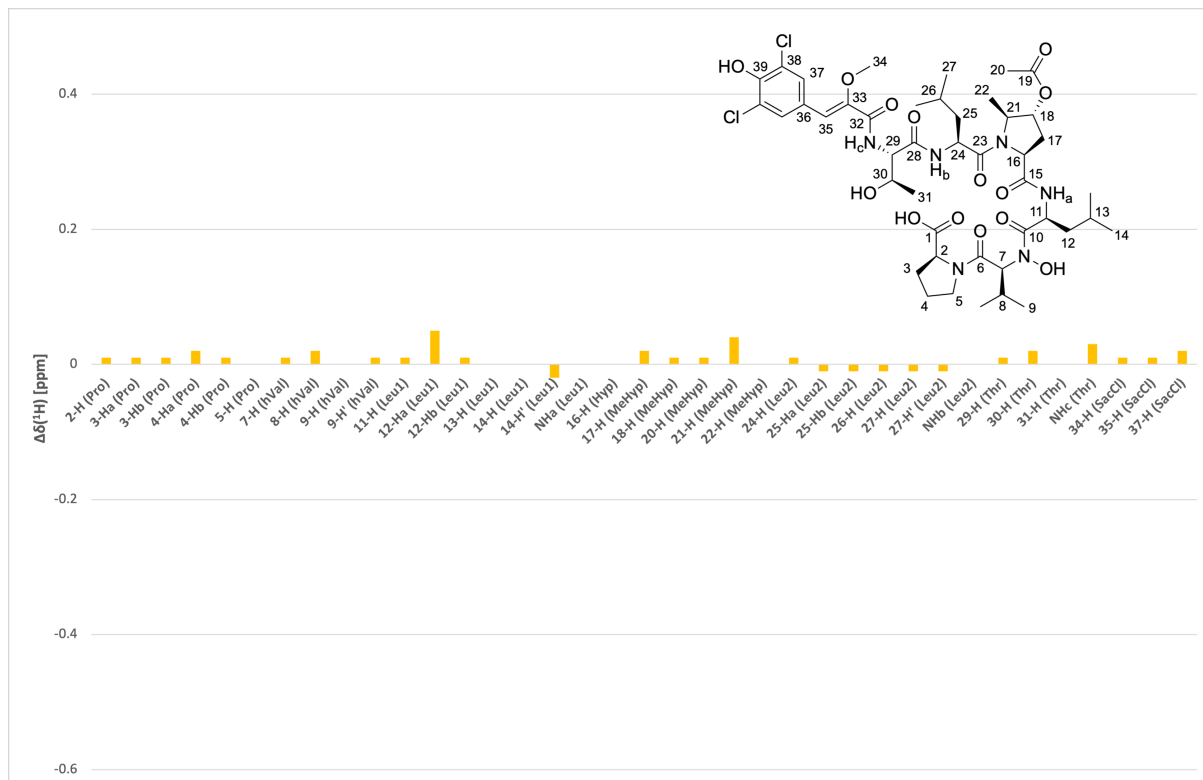


Abbildung 28: ^1H -NMR-Vergleich von **6** mit den publizierten Daten für BvC^[10] (DMSO- d_6 , 500 MHz; $\Delta\delta(^1\text{H}) = \delta(\text{BvC}) - \delta(\mathbf{6})$).

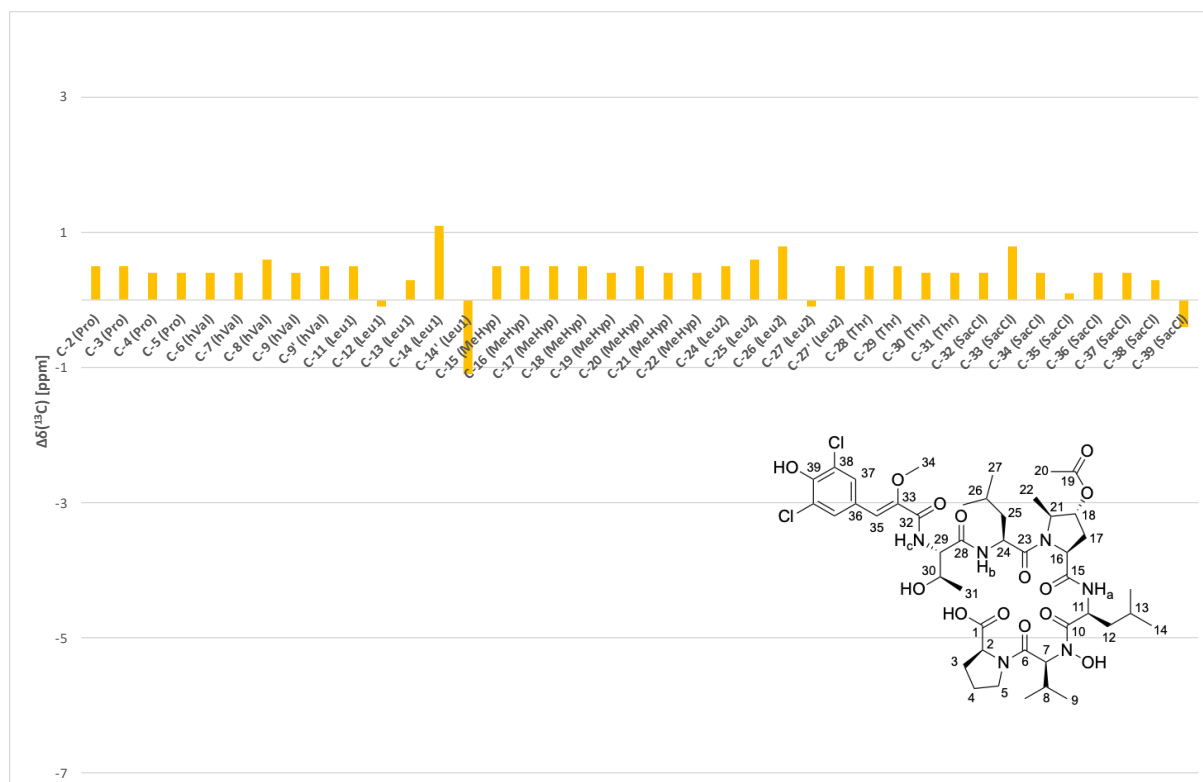
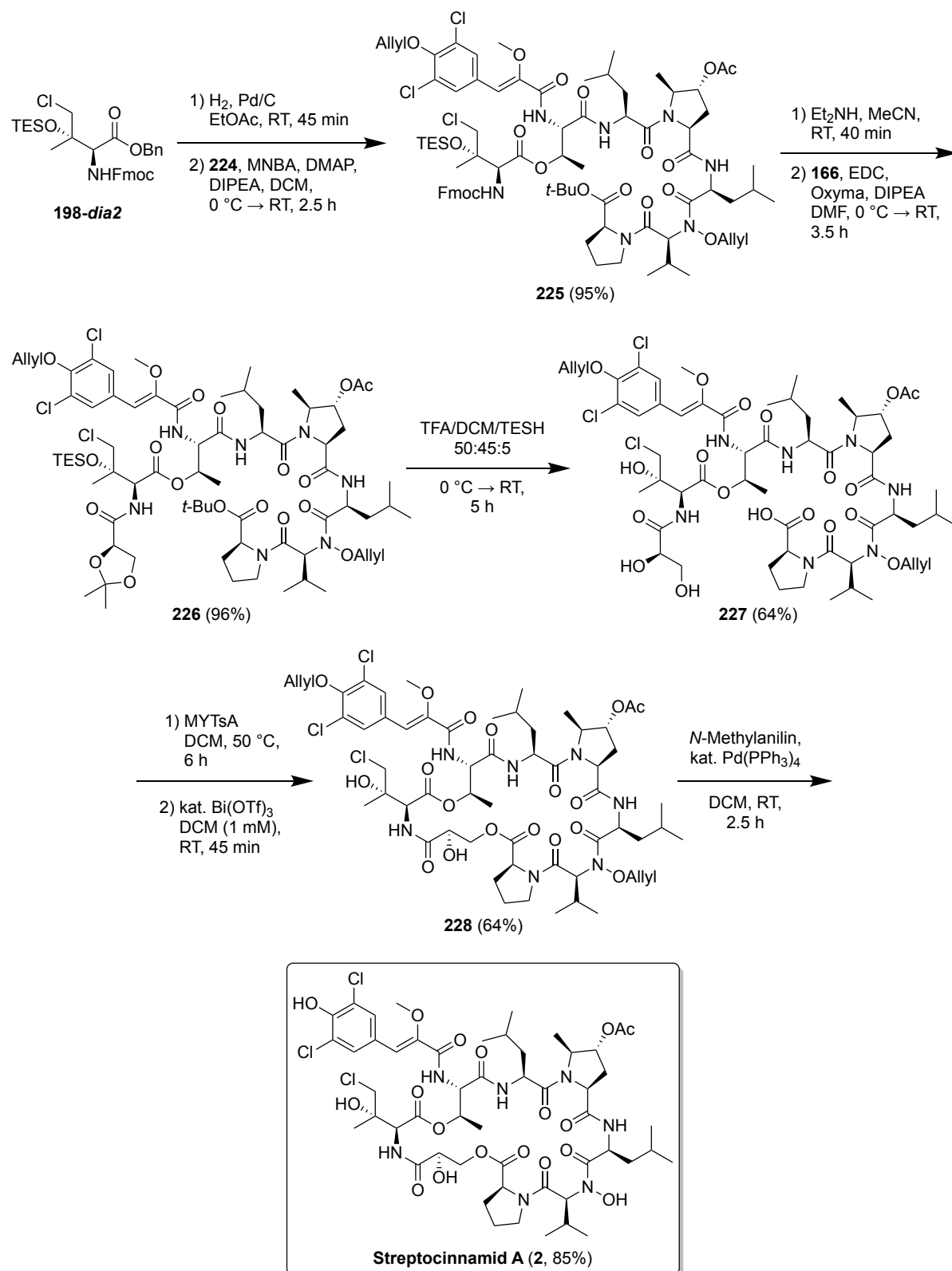


Abbildung 29: ^{13}C -NMR-Vergleich von **6** mit den publizierten Daten für BvC^[10] (DMSO- d_6 , 126 MHz; $\Delta\delta(^{13}\text{C}) = \delta(\text{BvC}) - \delta(109)$).

3.5.3.3 Totalsynthese von Streptocinnamid A und C

Ausgehend vom im vorherigen Kapitel hergestellten Hexapeptid **224** wurde nun analog zur Sequenz für (Deschloro-)StcB (**142** bzw. **3**) das geschützte ClOH-Valin **198-dia2** und die als Acetonid geschützte D-Glycerinsäure **166** eingebaut (Schema 106). Im Fall des ClOH-Valins wurde basierend auf den Befunden aus der Totalsynthese von StcB (**3**) die Sequenz nur mit dem korrekten Diastereomer **198-dia2** durchgeführt. Nach der Spaltung des Benzylesters von **198-dia2** wurde die erhaltene freie Carbonsäure mit dem sekundären Alkohol der Threonineinheit von Hexapeptid **224** in exzellenter Ausbeute zu **225** verestert. Auch in der anschließenden Knüpfung von Depsipeptid **225** mit D-Glycerinsäurederivat **166** konnte Peptid **226** in sehr guter Ausbeute isoliert werden. Schließlich wurden alle säurelabilen Schutzgruppen gespalten, woraufhin das offenkettige Depsipeptid **227** erhalten wurde. Die Cyclisierung von **227** zu Macrocyclus **228** erfolgte wie zuvor durch Umsetzung mit MYTsA, gefolgt von katalytischen Mengen $\text{Bi}(\text{OTf})_3$. Hierbei konnte, bezogen auf die vorangegangenen Cyclisierungen für die Synthese von (Deschloro-)StcB (**142** bzw. **3**), eine vergleichbare Ausbeute erzielt werden. Gleiches gilt für die finale Spaltung der beiden Allylether in **228**.



Schema 106: Fertigstellung von Streptocinnamid A (2).

Für das so erhaltene StcA (2) konnte gegen *Mtb* H37a ein MIC-Wert¹³ von $6.7 \mu\text{M}$ gemessen werden. Somit ist es der bisher aktivste Vertreter der Streptocinnamide. Bei Vergleich der ^1H - (Abbildung 30) und ^{13}C -NMR-Daten (Abbildung 31) mit den publizierten Spektren^[3] von StcA (2) konnten nur im Fall der chemischen Verschiebungen der ^1H -Signale der NH-Protonen

¹³MIC-Wert bestimmt von S. Rasheed und V. George (HIPS).

nennenswerte Abweichungen von 0.09–0.39 ppm beobachtet werden. Da die Autoren die NMR-Daten von StcA (**2**) in CDCl_3 mit Spuren an CD_3OD gemessen haben, könnten hieraus die deutlichen Unterschiede resultieren. Ähnlich verhält es sich beim Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten. Bis auf einen Ausreißer (eine der Methylgruppen eines Leucins) liegen die Abweichungen im Bereich von 0.0–0.9 ppm. Dieser Ausreißer könnte z.B. aus einem Übertragungsfehler resultiert sein. Der spezifische Drehwinkel des synthetischen StcA (**2**) stimmt mit einem Wert von $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\mathbf{2}) = -14.8$ ($c = 0.5$, MeOH) gut mit dem Literaturwert des isolierten Naturstoffs von $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{StcA}) = -13.6$ ($c = 0.15$, MeOH)^[3] überein. Demzufolge handelt es sich mit hoher Sicherheit um den korrekten Naturstoff

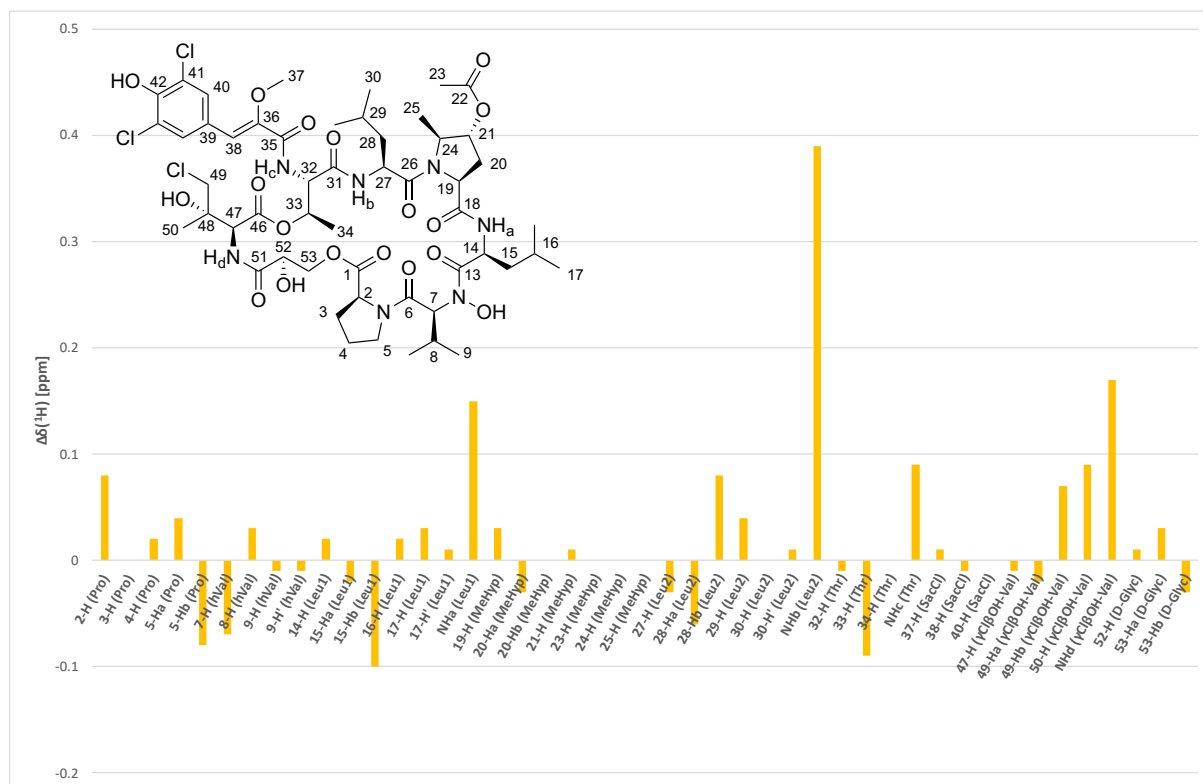


Abbildung 30: ^1H -NMR-Vergleich von **2** mit den publizierten Daten für StcA^[3] (CDCl_3 , 500 MHz; $\Delta\delta(^1\text{H}) = \delta(\text{StcA}) - \delta(\mathbf{2})$).

3. Ergebnisse und Diskussion

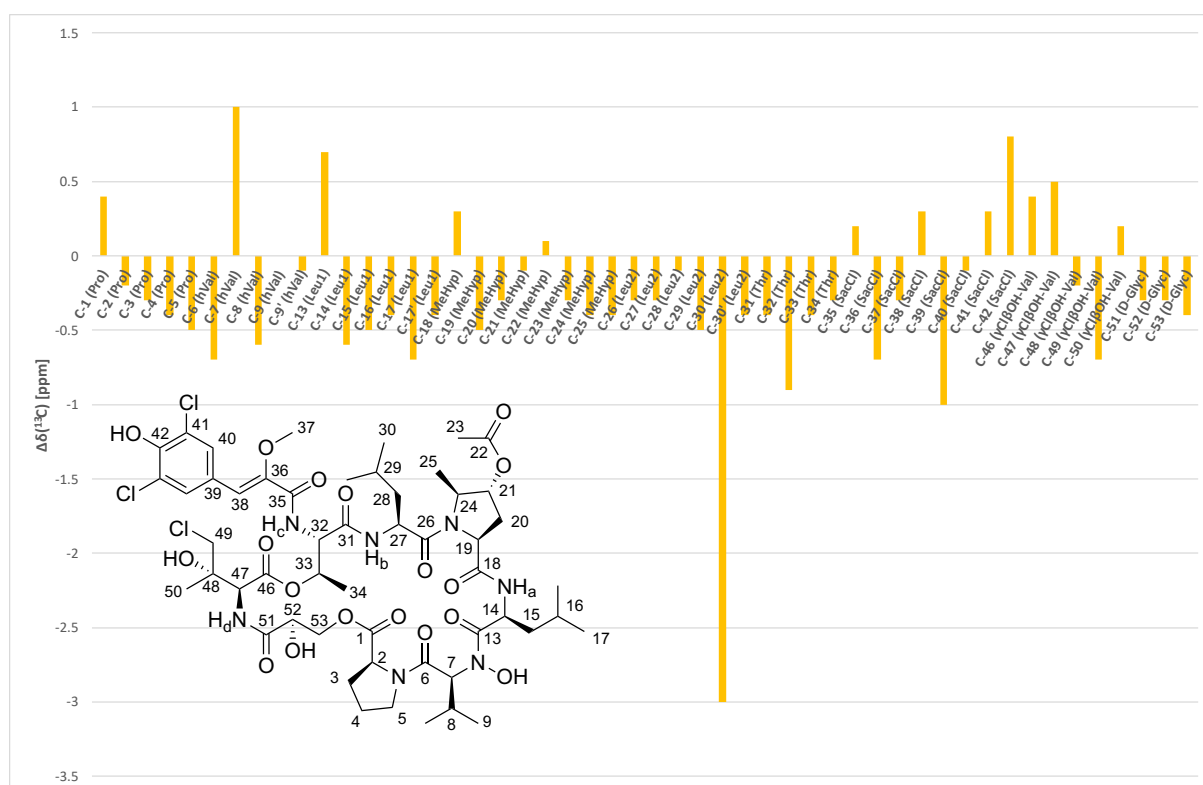
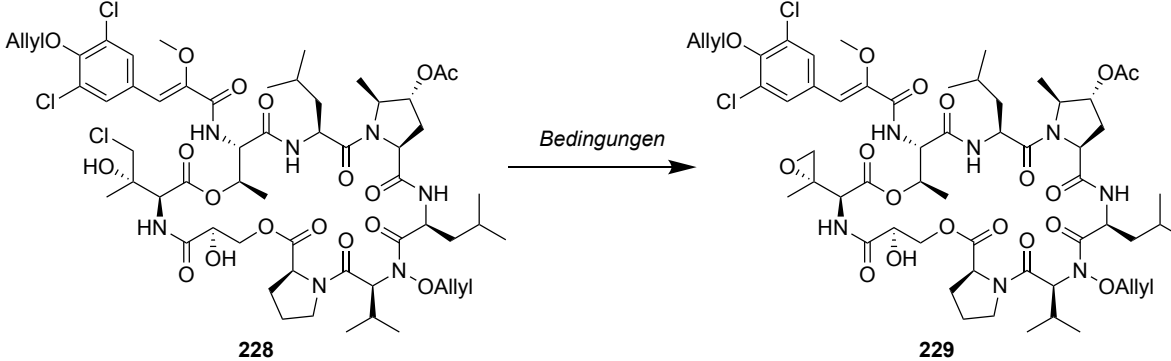


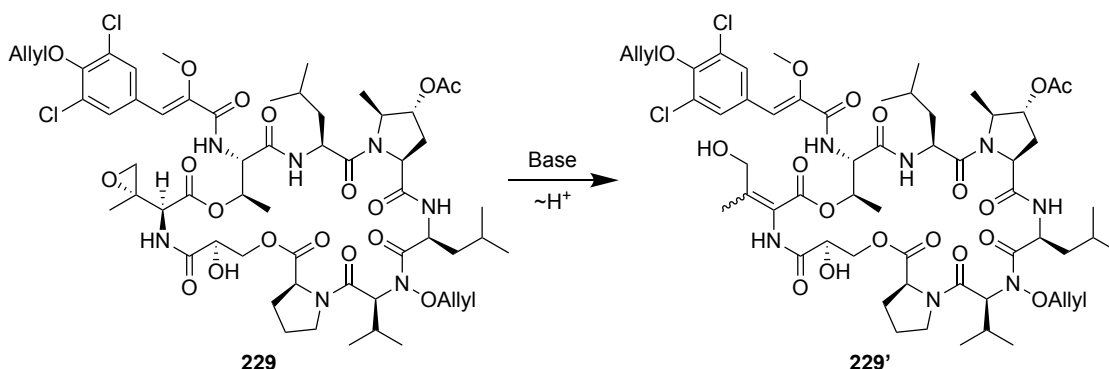
Abbildung 31: ^{13}C -NMR-Vergleich von **2** mit den publizierten Daten für StcA^[3] (CDCl_3 , 126 MHz; $\Delta\delta(^1\text{H}) = \delta(\text{StcA}) - \delta(\text{2})$).

Um zu StcC (**4**) zu gelangen wurde versucht das Halohydrin des ClOH-Valinbausteins in Bisallyl-StcA (**228**) im Basischen zu Epoxid **229** umzusetzen. Die für diese Transformation untersuchten Bedingungen können Tabelle 16 entnommen werden.

Tabelle 16: Versuche zur Synthese von Epoxid **229**.

			
Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	Kommentar
1	1.2 Äq. DBU; DMF, RT, 55 min	35 %	27 % Allylalkohol (229')
2	1.1 Äq. 2,4,6-Collidin; DMF, RT, 20 h dann 1.1 Äq. DIPEA; DMF, RT, 6 d	n.b.	Mit Collidin keine Produktbildung, mit DIPEA in Spuren
3	1.1 Äq. Cs_2CO_3 ; DMF, RT, 24 h dann 2.0 Äq. Cs_2CO_3 , 2.5 h	n.b.	Kein vollständiger Umsatz; nach weiterer Zugabe von Cs_2CO_3 nur noch Allylalkohol (229')
4	1.05 + 0.1 Äq. DBU; DMF, 0 °C, 3 h	58 %	Allylalkohol (229') in Spuren

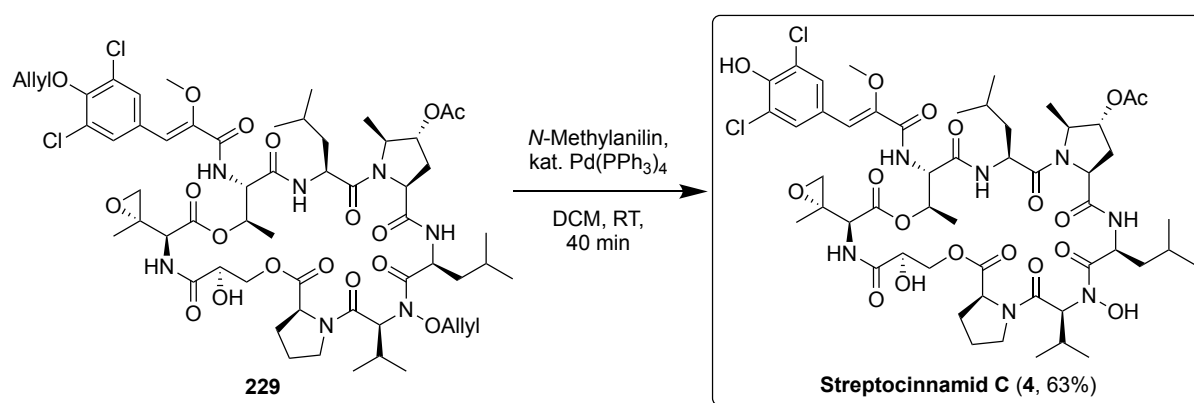
Hierfür wurde zuerst gemäß Eintrag 1 versucht, Halohydrin **228** mit einem leichten Überschuss DBU in DMF^[151] zu Epoxid **229** umzusetzen. Das gewünschte Epoxid konnte in moderater Ausbeute isoliert werden, wobei zusätzlich 27 % des Allylalkohols **229'** entstanden sind. Dieser wurde vermutlich über einen E1cB-Mechanismus durch α -Deprotonierung des β,γ -Epoxyvalins in **229** gebildet, woraufhin sich unter Öffnung des Epoxids Allylalkohol **229'** entstand (Schema 107).



Schema 107: Entstehung von Allylalkohol **229'**.

Infolgedessen wurde gemäß Eintrag 2 versucht Halohydrin **228** mit der sterisch stärker gehinderten Base 2,4,6-Collidin in Epoxid **229** zu überführen, um so möglicherweise die α -Deprotonierung zu verhindern. Da aber nach 20 h *via* LC/MS keine Produktbildung beobachtet werden konnte, wurde noch DIPEA als etwas stärkere und ebenfalls sterisch anspruchsvolle Base wie 2,4,6-Collidin zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach sechs Tagen konnte **229** nur in Spuren detektiert werden. Danach wurde die Transformation mit Cs_2CO_3 als Base untersucht. Mit 1.1 Äq. konnte nach 24 h zwar kein vollständiger Umsatz erzielt werden, jedoch bildete sich Allylalkohol **229'** nur in Spuren. Als weitere 2.0 Äq. Cs_2CO_3 dazugegeben wurden, konnte ausschließlich Allylalkohol **229'** *via* LC/MS detektiert werden. Zuletzt wurde nochmal auf DBU als Base zurückgegriffen, nur, dass dieses Mal die Reaktion bei 0 °C und 1.05 Äq. durchgeführt wurde. Da nach einer Reaktionszeit von 2.5 h kein vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte, wurden weitere 0.1 Äq. DBU dazugegeben, woraufhin das gewünschte Epoxid **229** in einer akzeptablen Ausbeute von 58 % isoliert wurde.

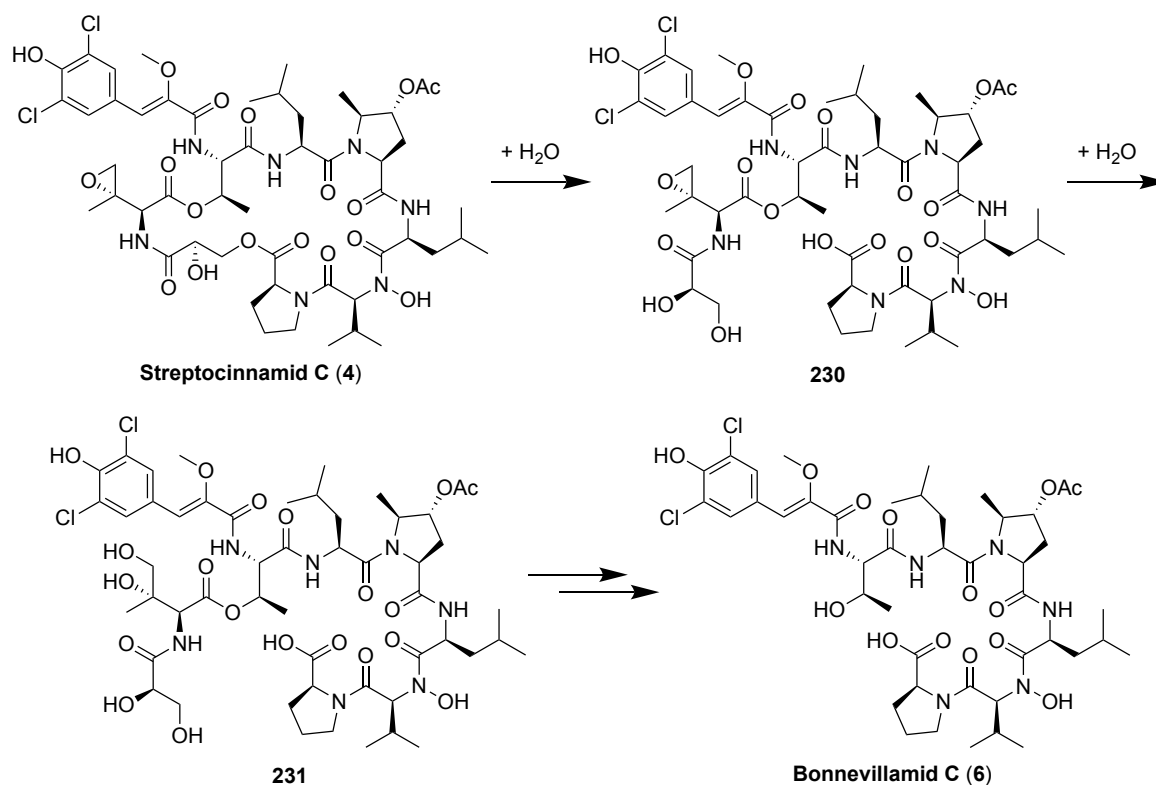
Zuletzt wurden analog zur Fertigstellung der bereits synthetisierten Streptocinnamide die beiden Allylether gemäß Schema 108 Pd-katalysiert entfernt, woraufhin StcC (**4**) erfolgreich hergestellt werden konnte.



Schema 108: Fertigstellung von Streptocinnamid C (**4**).

Durch Vergleich der ^1H - (Anhang, Abbildung 37) und ^{13}C -Spektren (Anhang, Abbildung 38) des isolierten¹⁴ und synthetischen StcC (**4**) konnte bestätigt werden, dass es sich um den korrekten Naturstoff handelt. Sowohl für das natürliche als auch synthetisch hergestellte StcC (**4**) konnte gegen *Mtb* H37a ein MIC-Wert von 28 μM bestimmt¹⁴ werden.

Während der biologischen Evaluierung¹⁴ von StcC (**4**) wurde beobachtet, dass der Naturstoff sich in wässriger und methanolischer Lösung zersetzt, unter anderem zu BvC (**6**) und einer Reihe weiterer Zersetzungsprodukte. Der anhand von LC/MS-Daten postulierte Mechanismus^{15,14} kann Schema 109 entnommen werden. Die beiden Intermediate **230** bzw. **231** entsprechen dabei, bezogen auf das gemessene m/z-Verhältnis, der Masse von StcC (**4**) und einem oder zwei Molekülen H_2O .

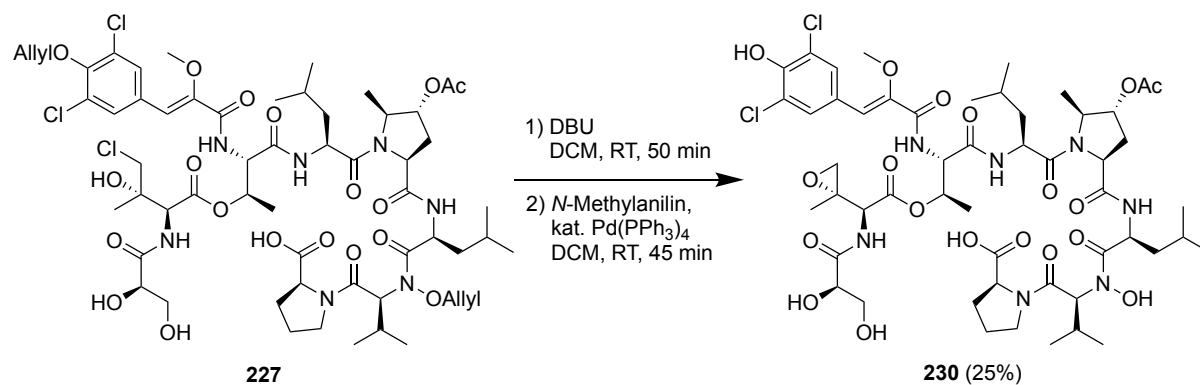


Schema 109: Postulierter¹⁵ Mechanismus zur Zersetzung von StcC (**4**) in Gegenwart von H_2O zu BvC (**6**).

Um den postulierten Mechanismus zu überprüfen, wurde **230** als synthetischer Standard ausgehend von Halohydrin **227** hergestellt (Schema 110). Hierfür wurde dieses mittels DBU in das entsprechend Epoxid überführt, bevor im Anschluss die beiden Allylether Pd-katalysiert entfernt wurden. Epoxid **230** konnte zwar nur in schlechter Ausbeute erhalten werden, jedoch konnte genug Material für die Charakterisierung von **230** und einen Vergleich der Retentionszeiten *via* LC/MS bereitgestellt werden. Dementsprechend wurde auf eine weitere Optimierung der Bedingungen verzichtet.

¹⁴ Isoliert/durchgeführt von Y. Ren (HIPS).

¹⁵ Postuliert von Y. Ren (HIPS).



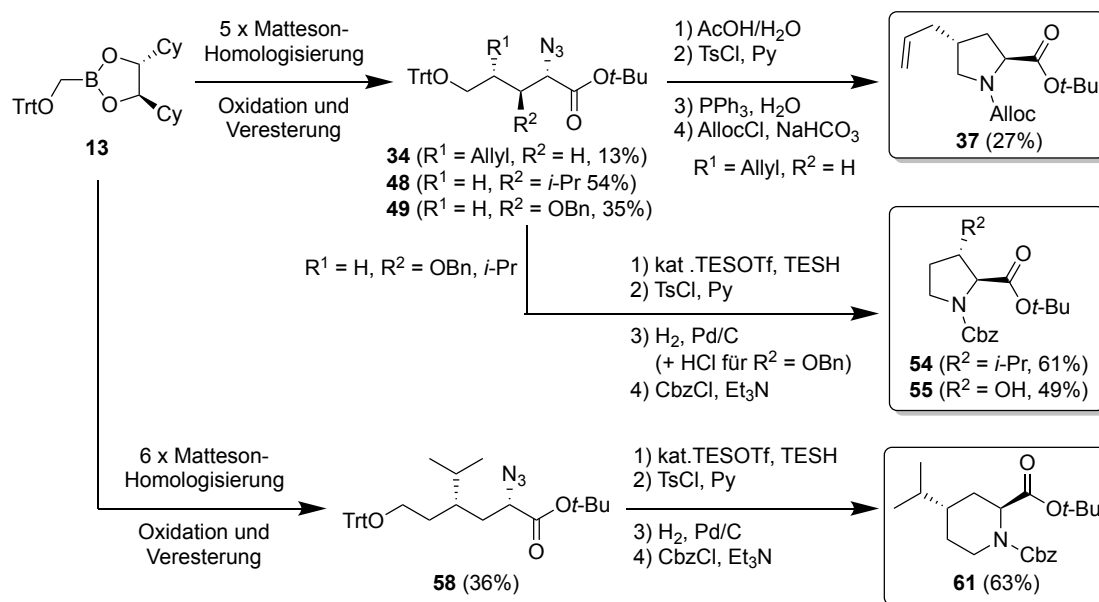
Schema 110: Synthese des StcC-Zersetzungsprodukts **230**.

Durch Vergleich der Retentionszeiten konnte bestätigt werden, dass es sich bei dem Peak mit einem m/z -Verhältnis, welches der Masse von StcC (**4**) + H_2O entspricht, um Depsipeptid **230** handelt.

4. Zusammenfassung

4.1 Synthese substituierter Proline *via* Matteson-Homologisierung

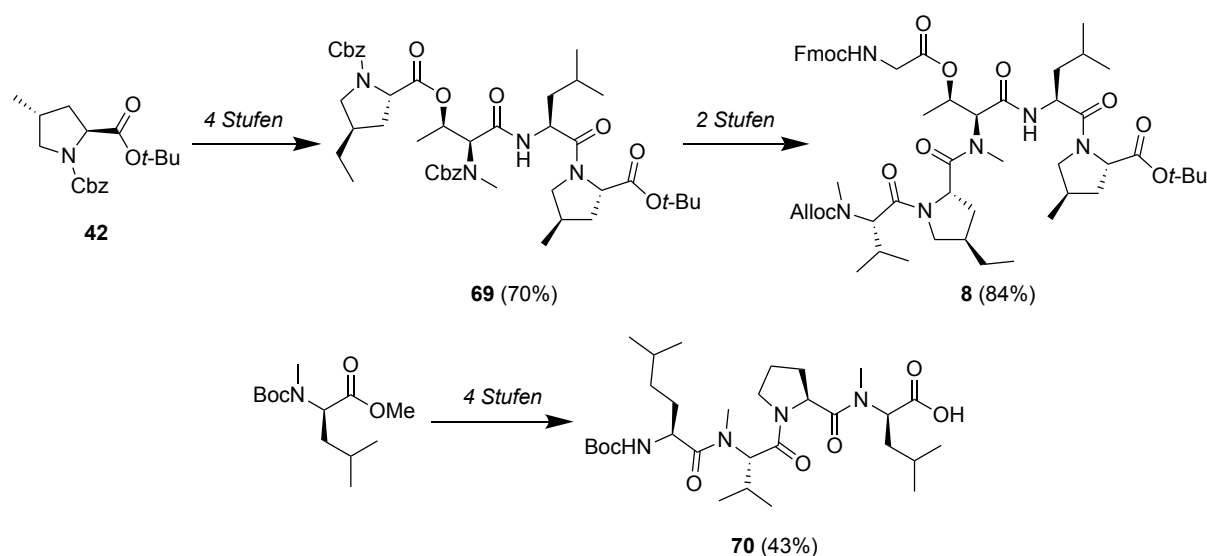
Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine auf der Matteson-Homologisierung basierte Methode zur asymmetrischen Herstellung von 3- und 4-substituierten Prolinen entwickelt. Hierfür wurde ausgehend von Boronsäureester **13**^[74] über eine Sequenz aus fünf Matteson-Homologisierungen mit anschließender Oxidation eines α -Haloboronats und Veresterung der erhaltenen Carbonsäure^[65–67] zunächst die α -Azido-*tert*-butylester **34**, **48** und **49** synthetisiert (Schema 111). Für die Herstellung des 4-allylsubstituierten Prolins **37** wurde der Tritylether in **34** zunächst im Säuren mit AcOH^[76] gespalten. Anschließend wurde der freigesetzte Alkohol tosyliert, bevor die Azidfunktionalität in einer Staudinger-Reduktion unter *in-situ*-Cyclisierung nach Alloc-Schätzung Prolinderivat **37** lieferte. Für die 3-substituierten Proline **54** und **55** musste die Trityletherspaltung von **48** und **49** mit katalytischen Mengen TESOTf in Gegenwart von TESH^[95] durchgeführt werden, um die Bildung der entsprechenden Lactone als Nebenreaktion zu vermeiden. Nach Tosylierung der erhaltenen Alkohole wurde in diesem Fall das Azid hydrogenolytisch reduziert und das entstandene cyclische Amin Cbz-geschützt. Für 3-Hydroxyprolin **55** war der Zusatz von HCl zur vollständigen Spaltung des Benzylethers notwendig. Auf Grundlage dieser Sequenz wurde außerdem Pipecolinsäurederivat **61** synthetisiert. Im Gegensatz zur Darstellung der Prolinderivate wurde die Sequenz um einen Homologisierungsschritt erweitert, woraufhin der α -Azidohexansäure-*tert*-butylester **58** erhalten wurde. Dieser wurde in gleicher Weise wie α -Azidoester **48** umgesetzt, sodass schließlich Pipecolinsäurederivat **61** erhalten wurde.



Schema 111: Synthese der 3- und 4-substituierten Proline **37**, **54** und **55** sowie der 3-substituierten Pipecolinsäure **61**.

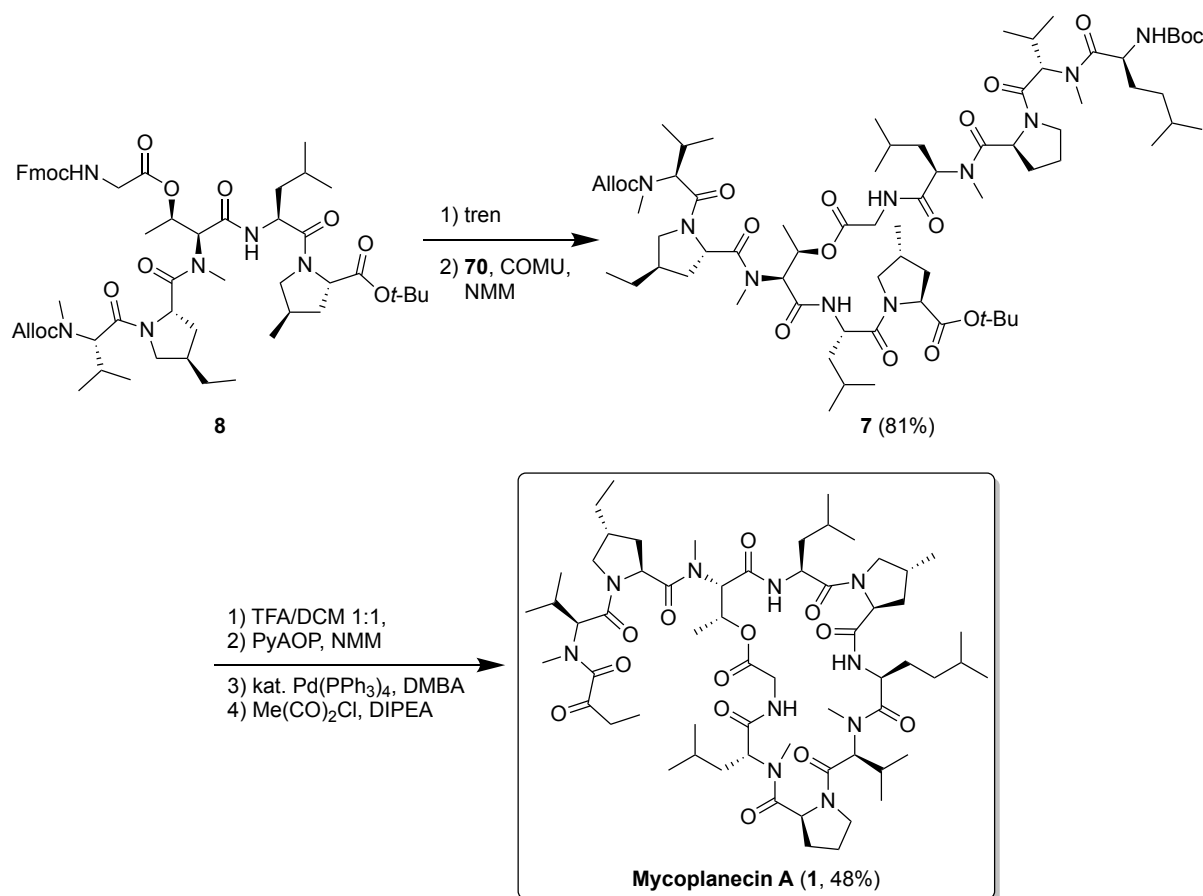
4.2 Totalsynthese und Derivatisierung von Mycoplanecin A

Die Totalsynthese von MyA (**1**) basierte auf einem konvergenten Kupplungsansatz, bei welchem ein Hexa- und ein Tetrapeptidfragment **8** und **70** miteinander gekuppelt wurden (Schema 112). Die Darstellung der Fragmente erfolgte in Flüssigphase, wobei der Einsatz diverser Peptidknüpfungsmethoden notwendig war. Hexadepsipeptid **8** wurde ausgehend von dem geschützten MePro-Derivat **42** in linearer Weise synthetisiert. Den Schlüsselschritt der Sequenz stellte eine *in-situ*-O,N-Acylwanderung der EtPro-Einheit von Intermediat **69** dar. Hierbei wurde die Transformation durch simultane Spaltung der beiden Cbz-Schutzgruppen von **69** initiiert, wobei sich die stabilere Amidbindung bildete. Tetrapeptidfragment **70** wurde ausgehend von Boc-D-MeLeu-OMe^[82] in einer vierstufigen linearen Sequenz aus Peptidknüpfungen mit anschließender Verseifung des C-terminalen Methylesters synthetisiert.



Schema 112: Synthese der beiden Peptidfragmente **8** und **70**.

Den Abschluss der Totalsynthese von MyA (**1**) bildete die Kupplung der beiden Fragmente **8** und **70** zum offenkettigen Decapeptid **7**, wobei zuvor die Fmoc-Schutzgruppe von **8** entfernt wurde (Schema 113). Dieses wurde nach Spaltung der C- und N-terminalen Schutzgruppen im Sauren macrocyclisiert, bevor nach Entfernung einer Alloc-Schutzgruppe schließlich die α -Ketobutyrylseitenkette als Säurechlorid eingeführt wurde.



Schema 113: Synthese von Mycoplanecin A (1).

Auf Basis der entwickelten Totalsynthese wurden insgesamt 26 neue MyA-Derivate generiert. Die in Abbildung 32 gezeigte Derivatreihe zielte darauf ab die Strukturmerkmale zu identifizieren, die für besseren biologischen Eigenschaften von MyA (1) bzw. CyMyA (72) im Vergleich zu GM bzw. CGM verantwortlich sind. Das erste von CGM inspirierte Derivat CyMyA (72) lieferte die gleichen Verbesserungen der biologischen Eigenschaften im Vergleich zum originalen MyA (1) bzw. GM: Steigerung der antibiotischen Aktivität gegen *Mtb*, Verbesserung der metabolischen Stabilität sowie geringere Inhibierung des *off targets* BSEP. Wurde nun bei CyMyA (72) HoLeu gegen Leu (Derivat 99), MePro gegen EtPro (Derivat 100) oder EtPro sowie CyPro gegen MePro (Derivat 101) ausgetauscht, konnte in allen Fällen eine Verschlechterung der biologischen Aktivität sowie größere Inhibierung des *off targets* beobachtet werden. Folglich schienen die strukturellen Unterschiede zwischen MyA und GM (EtPro statt MePro und HoLeu statt Leu) maßgeblich für die besseren Eigenschaften von MyA verantwortlich zu sein.

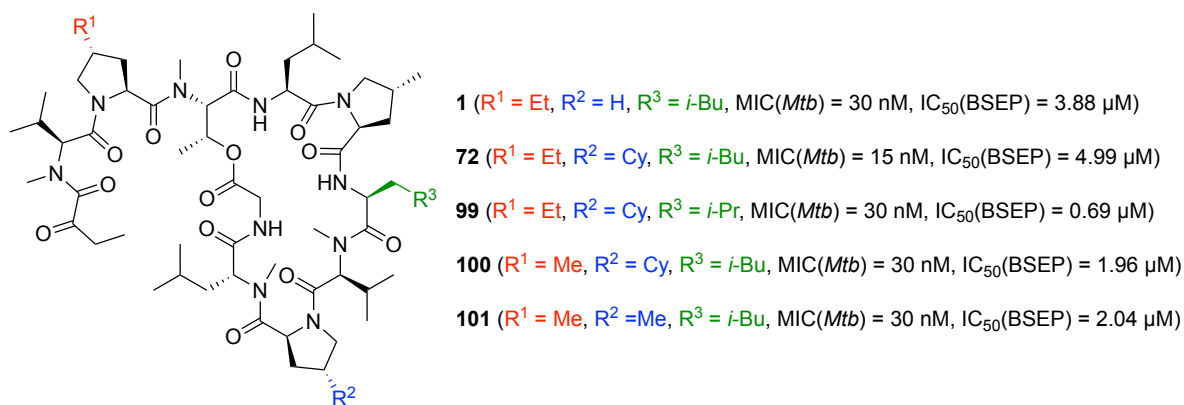


Abbildung 32: Strukturformeln und MIC- (*Mtb* H37a) sowie IC_{50} -Werte (BSEP) von MyA (**1**), CyMyA (**72**) sowie der MyA-Derivate **99**, **100** und **101**.

Die alkoxy-modifizierten CyMyA-Derivate **114** bis **117**, bei welchen das Ziel der Austausch von EtPro gegen die leichter zugänglichen Alkoxyproline MeOPro und EtOPro war, sind in Abbildung 33 zusammengefasst. Hierbei konnte bei allen vier Derivaten eine Verschlechterung der Aktivität gegen *Mtb* und eine Zunahme der Inhibierung von BSEP beobachtet werden.

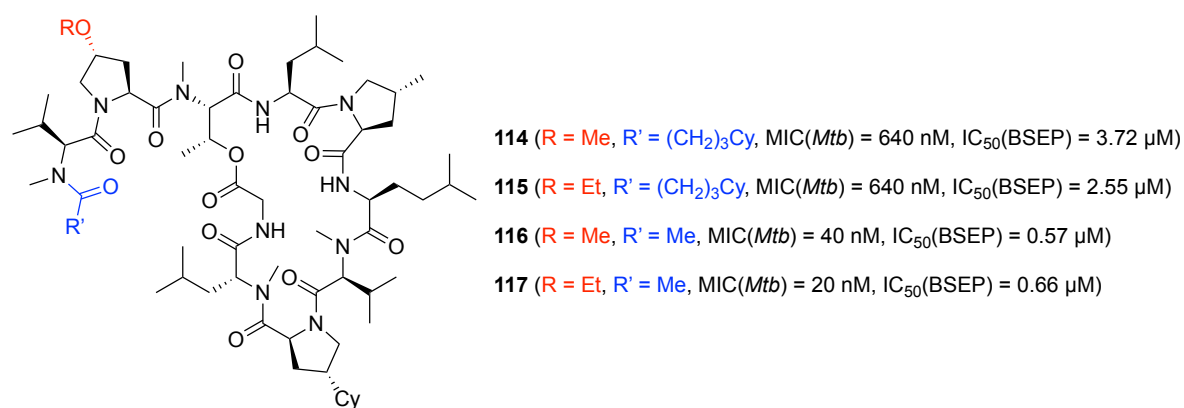
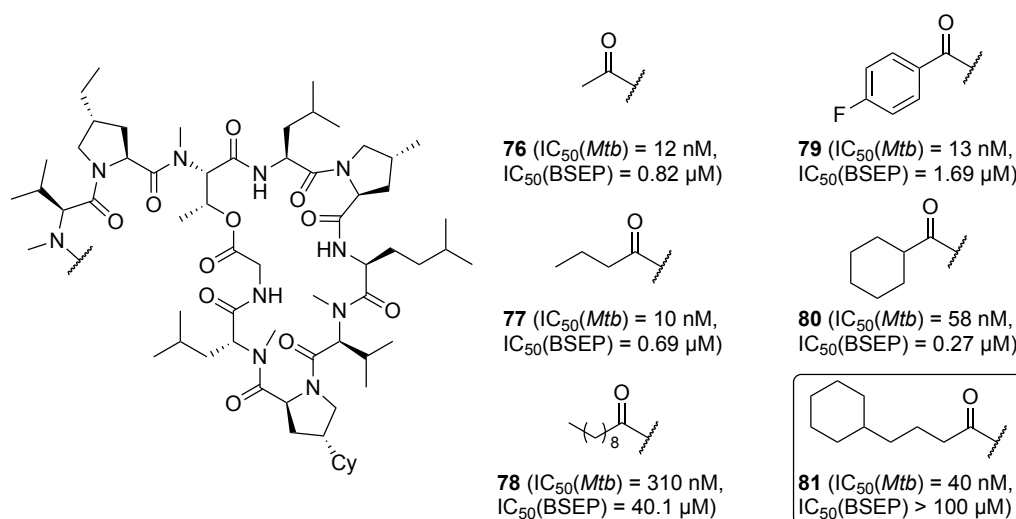


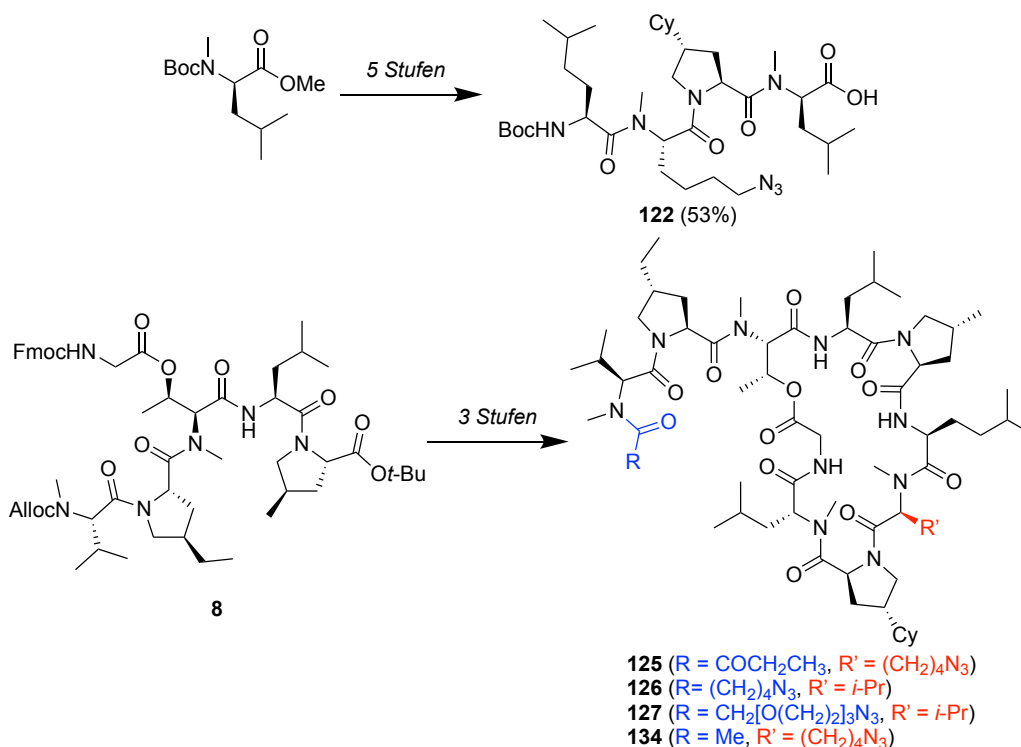
Abbildung 33: Strukturformeln und MIC- (*Mtb* H37a) sowie IC_{50} -Werte (BSEP) der MyA-Derivate **114** bis **117**.

Basierend auf CyMyA (**72**) wurden weitere Derivate durch Substitution des α -Keto-butrylrests im „westlichen“ Teil des Moleküls generiert (Schema 114). Diese wurden ausgehend von Alloc-CyMyA (**75**) durch Variierung des Acylierungsreagenzes synthetisiert. Bis auf das caproylsubstituierte Derivat **78** waren alle Derivate ähnlich wie MyA (**1**) bzw. CyMyA (**72**) im zweistelligen nanomolaren Bereich gegen *Mtb* aktiv. Hervorzuheben ist vor allem Derivat **81** (ω -Cyclohexylbutyryl): Im Vergleich zu allen bisherigen MyA-Derivaten wies dieses mit einem $\text{IC}_{50}(\text{BSEP}) > 100 \mu\text{M}$ eine vernachlässigbare Inhibierung des *off targets* unter gleichzeitiger Wahrung der hohen antibiotischen Aktivität gegen *Mtb* auf.



Schema 114: Synthese der CyMyA-Derivate **76** bis **81** ($IC_{50}(Mtb)$ gegen *Mtb* H37Rv).

Mit dem Ziel der Herstellung neuartiger BacPROTACs, die in der Lage sind DnaN durch ClpC1 dem proteolytischen Abbau des Bakteriums zuzuführen, wurden zunächst die azidfunktionalisierten CyMyA-Derivate **125**, **126**, **127** und **134** synthetisiert (Schema 115). Für die ω -Azidolysyl-modifizierte MyA-Derivate **125** und **134** war die Synthese des modifizierten Tetrapeptidfragments **122** notwendig.



Schema 115: Synthese der azidfunktionalisierten CyMyA-Derivate **125**, **126**, **127** und **134**.

Azide **125**, **126** und **127** wurden dann mit den alkinylfunktionalisierten Cym-Derivaten **Cym6** und **Cym7** *via* CuAAC miteinander über ein Triazol verknüpft (Abbildung 33). Insgesamt wurden auf diese Weise sechs verschiedene, potenzielle BacPROTACs **128** bis **133** hergestellt, wobei die ω -Azidolysyl-basierten Konjugate **128** und **129** die beste Kombination aus hoher Aktivität gegen *Mtb* und vernachlässigbarer BSEP-Inhibition aufwiesen.

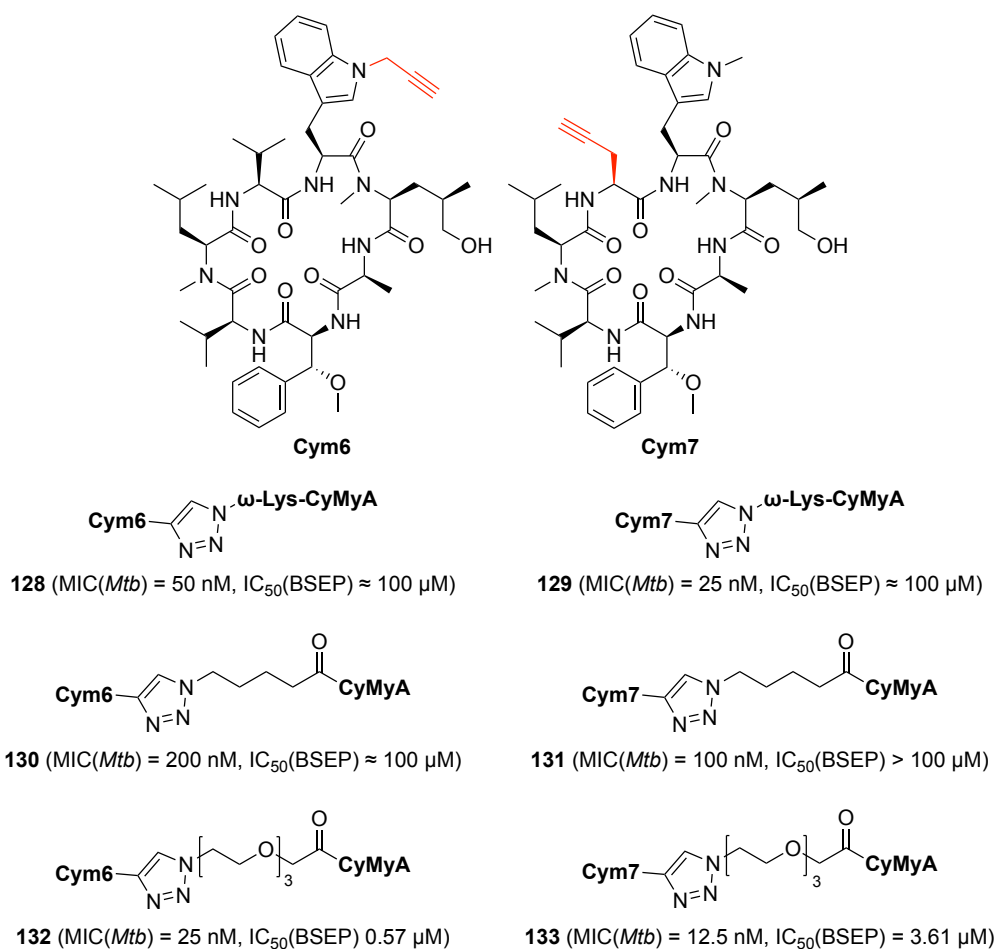
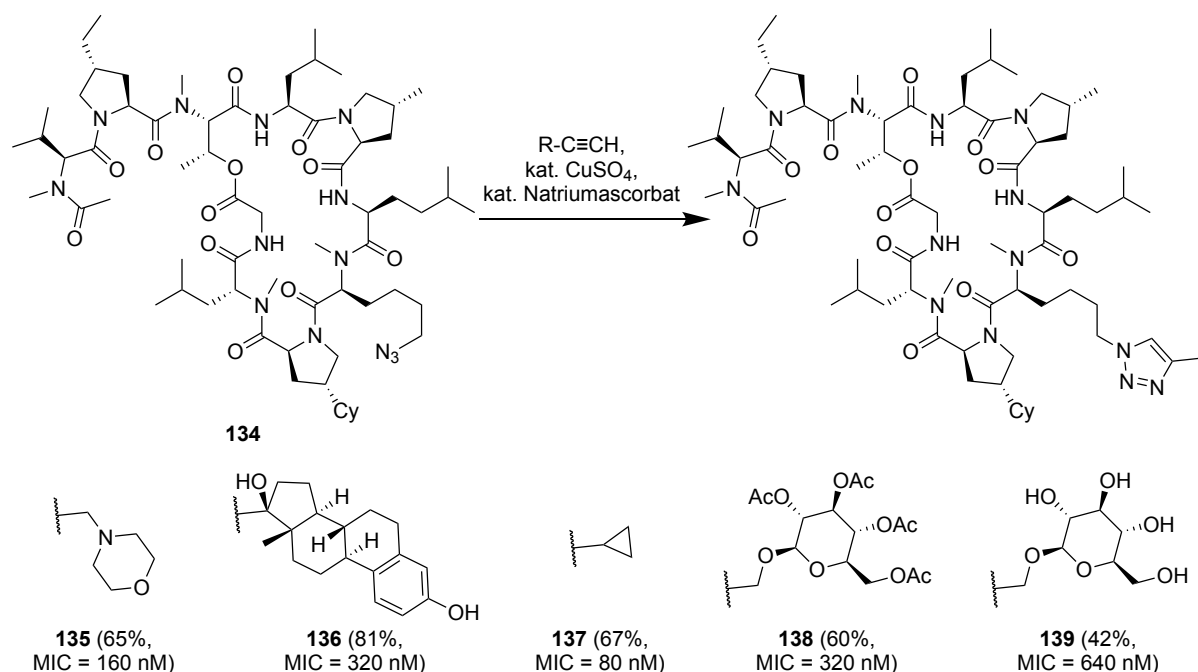


Abbildung 34: Strukturformeln und MIC- (*Mtb* H37a) sowie IC₅₀-Werte (BSEP) der potenziellen BacPROTACs 128 bis 133.

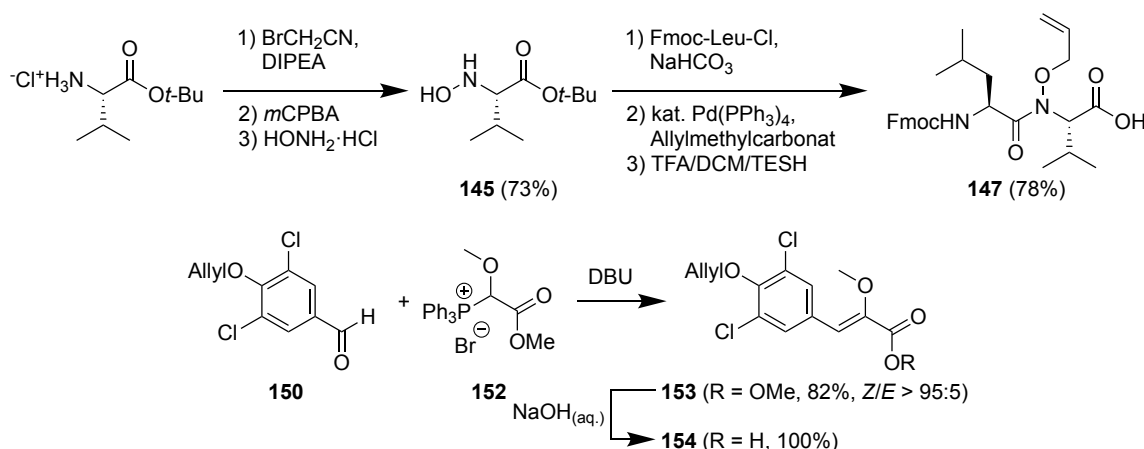
Auf dieser Grundlage wurden ausgehend von Azid **134** weitere Derivate mittels Click-Chemie generiert, um zu überprüfen, ob andere substituierte Triazole ebenfalls die Inhibierung des *off targets* unter Wahrung der Aktivität verhindern. Allerdings wiesen die synthetisierten Derivate eine teilweise deutlich geringere Aktivität als CyMyA (**72**) bzw. als die entsprechenden ω -Azidolysyl-CyMyA-basierten Cym-Konjugate **128** und **129** auf. Die Inhibierung von BSEP bewegte sich auf einem ähnlichen Niveau (IC₅₀ = 0.40–3.94 μ M) wie bei MyA (**1**) und CyMyA (**72**). Zusammenfassend ist das Derivat mit der bisher besten Kombination biologischer Eigenschaften das ω -cyclohexylbutyrylsubstituierte CyMyA-Derivat **81**.



Schema 116: Synthese der triazolfunktionalisierten MyA-Derivate **135** bis **139** (MIC gegen *Mtb* H37Ra).

4.3 Totalsynthese der Streptocinnamide A–C und Bonnevilleamide B und C

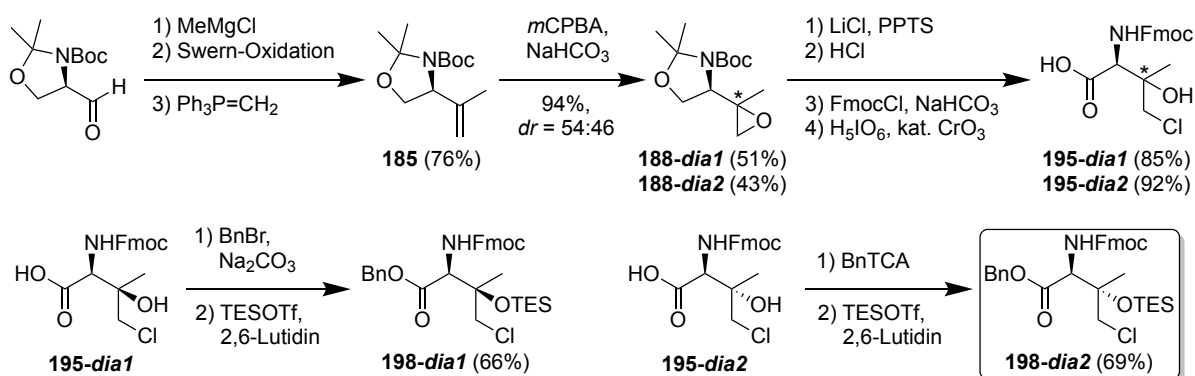
Im Gegensatz zur Totalsynthese von MyA (**1**) wurde für die Bonneville- bzw. Streptocinnamide eine lineare Synthesestrategie verfolgt. Für die Synthese wurde eine Reihe unnatürlicher Aminosäuren sowie ein nicht kommerziell erhältliches aromatisches Fragment hergestellt. Ausgehend von H-Val-Ot-Bu-HCl wurde H-hVal-Ot-Bu (**145**) in einer dreistufigen Sequenz synthetisiert (Schema 117).^[110] Im Anschluss wurde **145** mit Fmoc-Leu-Cl *N*-acyliert, bevor das erhaltene *N*-hydroxylierte Dipeptid Pd-katalysiert *O*-allyliert und der *tert*-Butylester unter Erhalt von Dipeptid **147** gespalten wurde. Allylsaccharochlorin B (**154**) bzw. dessen Methylester **153** wurde durch eine Wittig-Reaktion zwischen Benzaldehydderivat **150** und Wittig-Salz **152** erhalten



Schema 117: Synthese des Dipeptidfragments **147** und Allylsaccharochlorin B (**154**).

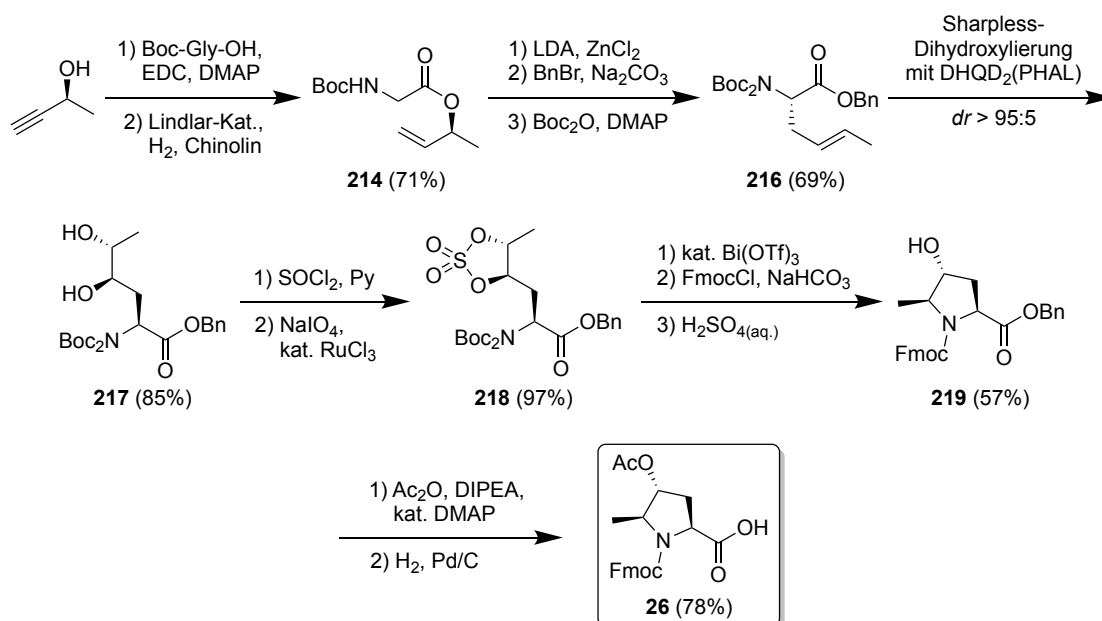
Zur Synthese von ClOH-Val (**198**) wurde zunächst Olefin **185** in einer dreistufigen Sequenz aus (*R*)-Garner-Aldehyd durch Methylgrignardaddition, Swern-Oxidation und Olefinierung

hergestellt (Schema 118).^[128] Prileschajew-Epoxidierung von Alken **185** lieferte Epoxid **188** als trennbares Diastereomerengemisch. Anschließend wurde Epoxid **188** mit LiCl in Gegenwart von PPTS zum Halohydrin geöffnet, bevor das *N,O*-Acetal und die Boc-Schutzgruppe im Säuren gespalten und das freigesetzte Amin Fmoc-geschützt wurde. Schließlich wurde der intermediäre primäre Alkohol zu Carbonsäure **195** oxidiert. Für Epimer **195-dia1** wurde ein Benzylester mit BnBr/Na₂CO₃ eingeführt, während für **195-dia2** BnTCA eine deutlich bessere Ausbeute lieferte, bevor der tertiäre Alkohol als TES-Ether **198** geschützt wurde.



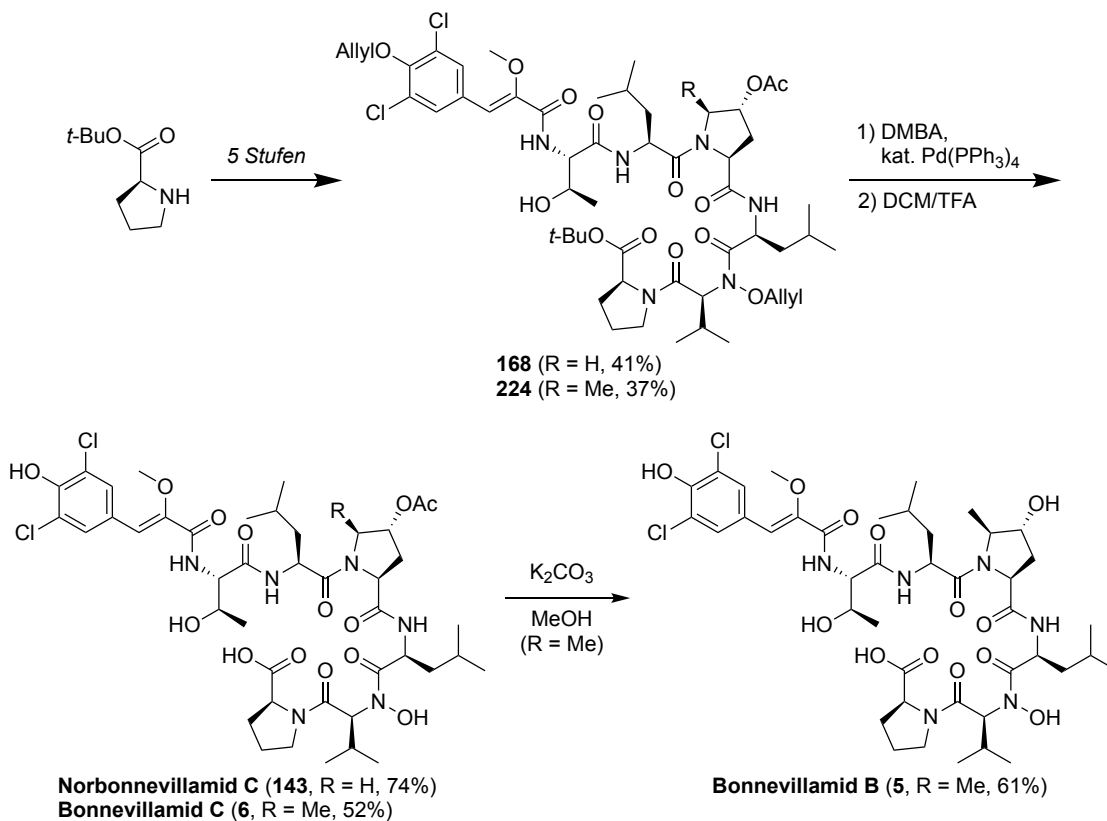
Schema 118: Synthese des geschützten CIOH-Valins **198**.

Für die Synthese von Fmoc-MeHyp(OAc)-OH (**26**) wurde zuerst (*S*)-3-Butin-2-ol mit Boc-Gly-OH verestert, bevor die Alkinfunktionalität selektiv zur Doppelbindung reduziert wurde (Schema 119). Anschließend wurde der erhaltene Allylester **214** in einer Zn²⁺-chelatisierten Esterenolat-Claisen-Umlagerung zur entsprechenden γ,δ -ungesättigten Aminosäure umgesetzt, welche dann als Benzylester geschützt wurde, bevor das N-Atom mit einer zweiten Boc-Schutzgruppe versehen wurde. Danach wurde *trans*-Alken **216** asymmetrisch zu Diol **217** nach Sharpless dihydroxyliert, woraufhin das Diol zum cyclischen Sulfat **218** transformiert wurde. Lewis-Säure-katalysierte Spaltung der bis-Boc-Schutzgruppe induzierte *in situ* eine Cyclisierung zum Fünfring, bevor das freie Amin Fmoc-geschützt wurde. Zuletzt wurde Fmoc-MeHyp-OBn acetyliert und schließlich C-terminal zu **26** entschützt.



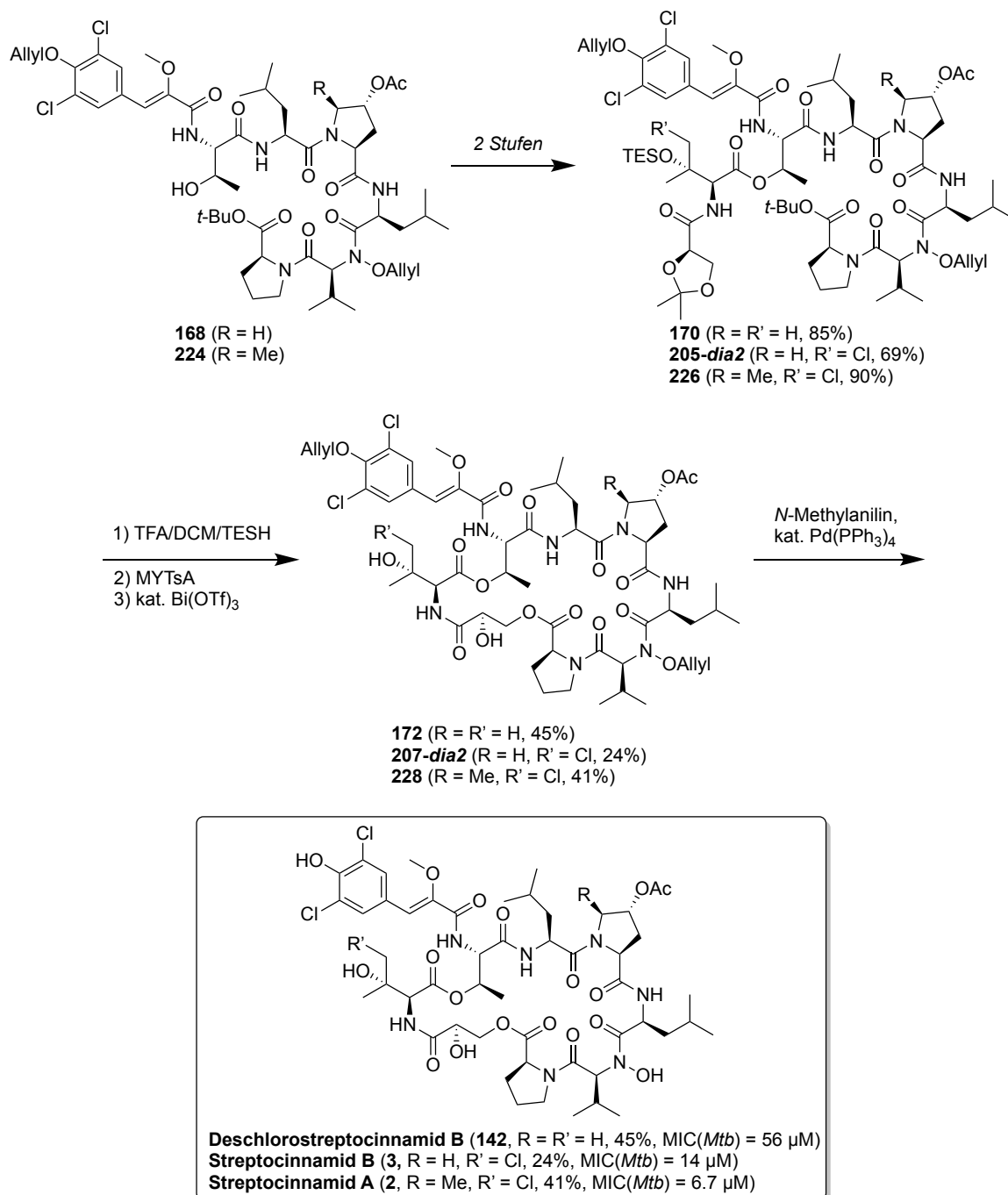
Schema 119: Synthese von Fmoc-MeHyp(OAc)-OH (**26**).

Die lineare Sequenz zum Aufbau von Nor-BvC (**143**), BvC (**6**) und BvB (**5**) ist in Schema 120 zusammengefasst. Zunächst wurde Dipeptid **147** mit H-Pro-O*t*-Bu zu Tripeptid **157** gekuppelt, welches nach vier weiteren Kupplungen die geschützten Bonnevillamidderivate **168** bzw. **224** lieferte. Nach Entfernen der Allylether und des *tert*-Butylesters konnten so aus **168** bzw. **224** Nor-BvC (**143**) bzw. BvC (**6**) gewonnen werden. Durch Spaltung des Acetylrests von BvC (**6**) war BvB (**5**) zugänglich.



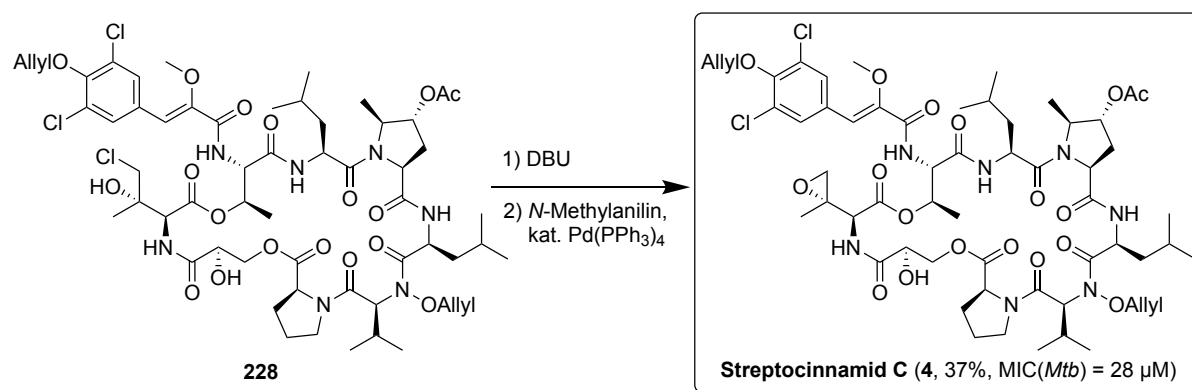
Schema 120: Synthese von Nor-BvC (**143**), BvC (**6**) und BvB (**5**).

Ausgehend von Hexapeptid **168** bzw. **224** wurden die Streptocinnamide synthetisiert. Hierfür wurden zunächst die entsprechenden β -Hydroxyvalinderivate **164** bzw. **198-dia2** gefolgt von der als Acetonid geschützten D-Glycerinsäure **166** unter Erhalt der offenkettigen Heptadepsipeptide **170**, **205-dia2** und **226** eingeführt (Schema 121). Anschließend wurden die sauer spaltbaren Schutzgruppen entfernt, bevor mit Hilfe von MYTsA und Bi(OTf)₃ die regioselektive Macrolactonisierung zu **172**, **207-dia2** und **228** durchgeführt wurde. Zuletzt wurden die Allylether Pd-katalysiert gespalten, woraufhin Deschloro-StcB (**142**), StcB (**3**) sowie StcA (**2**) erhalten wurden.



Schema 121: Synthese von Deschloro-StcB (**142**), StcB (**3**) und StcA (**2**, MIC gegen *Mtb* H37Ra).

Zur Synthese von StcC wurde das Halohydrinstrukturmotiv in **228** mit DBU in ein Epoxid überführt, bevor nach Spaltung der beiden Allylether StcC (**4**) gemäß Schema 122 isoliert werden konnte.



Schema 122: Synthese von StcC (4, MIC gegen *Mtb* H37Ra).

StcA (2) stellt dabei den aktivsten Vertreter der Streptocinnamide dar, während das synthetische Derivat Deschloro-StcB (142) der inaktivste ist. Durch die Totalsynthese der Bonneville- und Streptocinnamide konnte schließlich die zuvor unbekannte absolute Konfiguration des MeHyp(OAc)- und des ClOH-Val-Bausteins aufgeklärt werden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden Polygram® SIL G/UV₂₅₄ (*Macherey-Nagel*) (mit Fluoreszenz-Indikator 254 nm, Schichtdicke: 0.25 mm, 60 Å, 4-8 cm) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (254 nm), Cer(IV)/Molybdän(VI)-, KMnO₄-, Vanillin-, Bromkresolgrün- oder Ninhydrin-Tauchbad.

Die **automatisierte Säulenchromatographie** über Normalphase wurde an einem Reveleris® Flash Chromatography System (*Grace*) oder einem Pure C-815 Chromatography System (*Büchi*) und über Umkehrphase an einem Reveleris® Prep Chromatography System (*Büchi*) durchgeführt. Für Trennungen über Normalphase wurden Fertigsäulen des Typs RediSep® Rf (*Teledyne Isco*), FlashPure EcoFlex (*Büchi*) und Puriflash (*interchim*) verwendet. Für Trennungen über Umkehrphase wurden Fertigsäulen des Typs Flashpure ID und Select (*Büchi*) verwendet. Reinigungen von Verbindungen über **präparative HPLC** wurden an einem Reveleris® Prep Chromatography System (*Büchi*) durchgeführt. Als stationäre Phase diente eine Fertigsäule des Typs Luna C₁₈₍₂₎ (250-21.1 mm, 5 µm Korngröße) der Firma *Phenomenex*.

¹H-NMR-Spektren wurden an einem AV II 400 (400 MHz), einem AV 500 (500 MHz) oder einem Avance 500 Neo (500 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Messungen erfolgten, wenn nicht anders angegeben, bei 298 K. Zur Auswertung wurde die Software MestReNova (Version 14.2.2) verwendet. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm relativ zu Si(CH₃)₄ angegeben. Die Kalibrierung erfolgte auf restliches CHCl₃ in CDCl₃: δ = 7.26 ppm; restliches DMSO-*d*₅ in DMSO-*d*₆: δ = 2.50 ppm; restliches MeOH in MeOD: δ = 3.31 ppm; oder Si(CH₃)₄: δ = 0.00 ppm. Die Multiplizitäten sind folgendermaßen abgekürzt: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, quint: Quintett, h: Sextett, sept: Septett, oct: Oktett, bs: breites Signal, m: Multiplett. *dr*-Werte, die *via* ¹H-NMR ermittelt wurden, wurden ohne Kalibrierung bestimmt.

¹³C-NMR-Spektren wurden an den oben genannten Spektrometern bei 101 bzw. 126 MHz breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Messungen erfolgten, wenn nicht anders angegeben, bei 298 K. Die Auswertung erfolgte mit der oben genannten Software. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm relativ zu Si(CH₃)₄ angegeben. Die Kalibrierung erfolgte auf das Lösemittelsignal (CDCl₃: δ = 77.16 ppm; DMSO-*d*₆: δ = 39.52 ppm; MeOD: δ = 49.00 ppm). Bedeutung der Abkürzungen: s: Singulett (quartäres C-Atom), d: Dublett (CH-Gruppe), t: Triplett (CH₂-Gruppe), q: Quartett (CH₃-Gruppe). Chemische Verschiebungen von mit * markierten C-Atomen wurden anhand des HSQC-/HMBC-Spektrums abgeschätzt.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS) wurde am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes an einem MAT 95 (*Finnigan*) durchgeführt. Die Ionisation erfolgte dabei mittels Chemischer Ionisation (CI). Alternativ wurden hochaufgelöste Massen, welche mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) ermittelt wurden, am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) an einem maXis 4G (*Bruker*) gemessen.

Spezifische Drehwinkel [α] wurden mit einem Polarimeter Model P-2000 (*Jasco*) oder einem P8000-T (*Krüss*) in einer thermostatisierten (20 ± 1 °C) 1 dm Küvette am gemessen. Die Konzentration *c* ist in g/100 mL angegeben. Als Strahlungsquelle diente eine Na-Dampflampe (λ = 589 nm). Die spezifische Rotation [α]_D²⁰ wurde vom Gerät nach Eingabe der Konzentration in der Einheit (deg·mL)/(g·dm) ausgegeben und wird hier einheitslos angegeben.

Schmelzpunkte bzw. **-bereiche** wurden an einem IA 9100 (*Electrothermal*) oder M3000 (*Krüss*) in offenen Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert.

LC/MS-Messungen erfolgten an einem System der Firma *Shimadzu* (Systemcontroller: SCL-10A, Flüssigchromatograph: LC-2030C ED Plus, Autoinjektor: SCL-6B, Massenspektrometer: LCMS-2020), wobei als stationäre Phase eine Onyx C₁₈₍₂₎ Säule (50-4.6 mm, 3 µm Korngröße), hergestellt von der Firma *Phenomenex*, diente. Die Detektion erfolgte anhand eines Diodenarray- (190 – 300 nm) und eines Massendetektors (*Shimadzu* LCMS-2020) durch Elektrospray-Ionisation (ESI).

Lösemittel und **Reagenzien** wurden über das Sachgebiet 2 – Gefahrstoffe und Laborbedarf der Universität des Saarlandes bezogen oder stammen aus internen Laborbeständen. *n*-Pentan und EtOAc wurden vor der Verwendung destilliert. THF wurde für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen vor Gebrauch über Natrium/Benzophenon absolutiert. Weitere wasserfreie Lösungsmittel wie DMF, DCM, Toluol, Et₂O, MeOH, MeCN, 1,4-Dioxan und DMSO wurden von der Firma *Acros Organics* erworben.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV1: Matteson-Homologisierung zum α -Chlorboronsäureester

Unter N_2 -Atmosphäre wurde abs. DCM (3.0 Äq.) in abs. THF (1.5 mL/mmol *n*-BuLi) vorgelegt und auf $-98\text{ }^\circ\text{C}$ (MeOH/ $N_2(l)$) abgekühlt. Im Anschluss wurde *n*-BuLi (1.1–1.3 Äq., 2.5 M in *n*-Hexan) langsam über die Kolbeninnenwand dazugegeben und es wurde mit abs. THF nachgespült. Nach 20 min wurde zur nun farblosen Suspension eine Lösung des zu homologisierenden Boronsäureesters in abs. THF (1.4 mL/mmol Boronsäureester) bei $-98\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zugetropft, wobei zweimal mit abs. THF nachgespült wurde. Nach weiteren 20 min wurde eine Suspension aus im Hochvakuum ausgeheizten $ZnCl_2$ (3.1 Äq.) in abs. THF (0.6 mL/mmol $ZnCl_2$) dazugegeben und anschließend auf RT erwärmt. Die Umsetzung zum α -Chlorboronsäureester wurde *via* ^1H -NMR-Spektroskopie verfolgt (in der Regel 2–3 h).

Variante a): Umsetzung des α -Chlorboronsäureesters im Eintopf

Das Reaktionsgemisch wurde auf die angegebene Temperatur abgekühlt und die entsprechende Nukleophillösung langsam zugetropft. Nach dem *via* ^1H -NMR-Spektroskopie vollständiger Umsatz beobachtet wurde, wurde das Gemisch mit ges. $NH_4Cl_{(aq)}$ -Lösung versetzt und mit *n*-Pentan verdünnt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Variante b): Umsetzung des isolierten α -Chlorboronsäureesters

Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. $NH_4Cl_{(aq)}$ -Lösung versetzt und mit *n*-Pentan verdünnt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde unter N_2 -Atmosphäre in abs. THF gelöst und auf die angegebene Temperatur abgekühlt, woraufhin die Nukleophillösung langsam zugetropft wurde. Nachdem *via* ^1H -NMR-Spektroskopie vollständiger Umsatz beobachtet wurde, wurde das Gemisch mit ges. $NH_4Cl_{(aq)}$ -Lösung versetzt und mit *n*-Pentan verdünnt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV2: Matteson-Homologisierung zum α -Bromboronsäureester mit anschließender Oxidation und *tert*-Butyl-Veresterung

a) Homologisierung:

Unter N_2 -Atmosphäre wurde zu einer Lösung aus frisch über CaH_2 destilliertem DIPA (1.3–1.5 Äq.) in abs. THF (0.3 mL/mmol *n*-BuLi) *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 1.25–1.35 Äq.) bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde auf RT erwärmt und 20 min weitergerührt.

Zu einer Lösung des zu homologisierenden Boronsäureesters (1.0 Äq.) und CH_2Br_2 (3.0 Äq.) in abs. THF (1.4 mL/mmol Boronsäureester) wurde die zuvor hergestellte LDA-Lösung langsam bei $-84\text{ }^\circ\text{C}$ ($EtOAc/N_2(l)$) zugetropft. Nach 1 h wurde eine Suspension aus im Hochvakuum ausgeheizten $ZnCl_2$ (3.1 Äq.) in abs. THF (0.6 mL/mmol $ZnCl_2$) dazugegeben und dann langsam über Nacht auf RT erwärmt (Reaktionsverfolgung *via* ^1H -NMR-Spektroskopie).

Im Anschluss wurde das meist gelbe oder braune Reaktionsgemisch mit ges. $NH_4Cl_{(aq)}$ -Lösung versetzt und mit *n*-Pentan verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase einmal mit *n*-Pentan extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

b) Oxidation:

Der erhaltene α -Bromboronsäureester wurde in *t*-BuOH (19 mL/mmol) gelöst und dann mit Wasser (9.5 mL/mmol), 2-Methylbut-2-en (40 Äq.), $NaClO_2$ (10 Äq.) und KH_2PO_4 (10 Äq.) versetzt.

Nachdem die Emulsion kräftig für 1–4 d gerührt wurde, wurde mit 10 wt% wässriger Zitronensäure auf einen pH von ca. 3 angesäuert und mit Et_2O verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $Na_2S_2O_3_{(aq)}$ - gefolgt von ges. $NaCl_{(aq)}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Et_2O (0.3 M) gelöst und mit $MeB(OH)_2$ (1.1 Äq.) und $MgSO_4$

(2.0 Äq.) versetzt und für 0.5–1 h gerührt. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt.

c) Veresterung:^[152]

Die zuvor erhaltene Carbonsäure (1.0 Äq.) wurde in DMAc (0.1–0.2 M) gelöst und mit BnEt₃NCl (1.0 Äq.), *t*-BuBr (40 Äq.) und K₂CO₃ (26 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde im Anschluss kräftig bei 55 °C gerührt. Nachdem *via* DC vollständiger Umsatz (in der Regel 5 h) festgestellt wurde, wurde die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt.

Die Suspension wurde mit Wasser verdünnt, bis eine klare Lösung vorlag und dann dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV3: Azidreduktion und Cbz-Spaltung mit Pd/C unter H₂-Atmosphäre

In einem Rundkolben wurde das entsprechende Azid oder *N*-Cbz-geschützte Aminosäure/Peptid in MeOH vorgelegt und mit Pd/C (10 wt%) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde sechsmal so lang mit einer Wasserstrahlvakuumpumpe evakuiert, bis die schwarze Suspension anfang zu sieden, bevor das Gefäß anschließend mit H₂ (Ballon) geflutet wurde. Die Reaktionsmischung wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballondruck) gerührt bis *via* DC oder LC/MS vollständiger Umsatz beobachtet wurde. Anschließend wurde über Celite filtriert, mit MeOH nachgespült und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV4: Methylesterverseifung mit LiOH

Eine Lösung des entsprechenden Methylesters (1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan wurde bei RT mit 1 M LiOH_(aq.) (1.1–1.5 Äq.) versetzt und für 3–18.5 h gerührt, bis *via* LC/MS vollständiger Umsatz beobachtet wurde. Im Anschluss wurde mit 1 M HCl_(aq.) auf einen pH-Wert von ca. 1 angesäuert, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV5: *N*- oder *O*-Methylierung von Carbamat-geschützten Aminosäuren^[79]

Unter N₂-Atmosphäre wurde die *N*-geschützte Aminosäure (1.0 Äq.) in abs. THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurde die Lösung mit Methyljodid (3–5 Äq.) versetzt, bevor portionsweise NaH (3–6 Äq.) dazugegeben und nach beendeter Zugabe langsam über Nacht auf RT erwärmt wurde (bei Einführung einer Ethylgruppe wurde entsprechend Ethyljodid anstelle von Methyljodid eingesetzt).

Das Reaktionsgemisch wurde dann vorsichtig mit Wasser versetzt, bis keine Gasbildung mehr zu beobachten war. Im Anschluss wurde das Gemisch einmal mit *n*-Pentan extrahiert und die wässrige Phase mit 1 M KHSO_{4(aq.)} auf einen pH-Wert von ca. 2–3 unter Bildung eines farblosen Niederschlags angesäuert. Als nächstes wurde die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen einmal mit ges. Na₂S₂O_{3(aq.)}- und einmal mit ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, bevor die nun nahezu farblose organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit wurde. Gegebenenfalls erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung des erhaltenen Rückstands.

AAV6: Boc-Spaltung von *N*-Boc-geschützten Aminosäureestern und Peptiden

In einem Rundkolben wurde das *N*-Boc-geschützte Amin (1.0 Äq.) in MeOH vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dazu wurde Acetylchlorid (7.5–10 Äq.) zugetropft, wobei nach Zugabe auf RT erwärmt wurde. Alternativ wurde anstelle von Methanol 1,4-Dioxan unter Zusatz von MeOH (7.5–10 Äq.) oder eine 4 M Lösung von HCl in 1,4-Dioxan als Reaktionsmedium verwendet. Nachdem *via* DC oder LC/MS vollständiger Umsatz festgestellt wurde (1–6 h), wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

AAV7: Peptidknüpfung mit TBTU/HATU/HOBt+EDC/PyAOP/COMU

Die Carbonsäure- (1.0–2.5 Äq.) und Aminkomponente (1.0 Äq.) wurden unter N₂- oder Ar-Atmosphäre im angegebenen Lösungsmittel gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurden nacheinander (gegebenenfalls) HOBt/HOAt (1.0–1.4 Äq.), das Knüpfungsreagenz (1.1–2.5 Äq.) und die tertiäre Aminbase (2.2–4.0 Äq.) dazugegeben, bevor das Reaktionsgemisch langsam über Nacht auf RT erwärmt wurde.

Im Anschluss wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $\text{KHSO}_4(\text{aq})^-$, gefolgt von Wasser, ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})^-$ und ges. $\text{NaCl}(\text{aq})^-$ -Lösung gewaschen, bevor die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit wurde. Wurde DMF als Lösemittel verwendet, wurde anstelle von Wasser mit 1 M $\text{LiCl}(\text{aq})^-$ -Lösung gewaschen. Zuletzt wurde der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV8: MNBA-Veresterung

Eine Lösung des entsprechenden Alkohols (1.0 Äq.) und der entsprechenden Carbonsäure (1.4–2.0 Äq.) in abs. THF wurde unter Ar-Atmosphäre bei 0 °C mit PPY (1.1–1.4 Äq.), gefolgt von MNBA (1.4–2.0 Äq.), versetzt. Nach Zugabe wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt und im Anschluss das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Zuletzt wurde der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV9: Fmoc-Spaltung von *N*-Fmoc-geschützten Peptiden mit tren^[101]

Eine Lösung des entsprechenden Fmoc-geschützten Peptids in DCM wurde bei RT mit tren (10 Äq.) versetzt und für 1–3 h gerührt. Im Anschluss wurde die nun farblose Suspension mit EtOAc verdünnt und zweimal mit H_2O und zweimal mit einem wässrigen Phosphatpuffer (pH = 5.5) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit.

AAV10: Boc und *t*-Bu-Esterspaltung mit anschließender Macrocyclisierung

Das entsprechende offenkettige Peptid (1.0 Äq.) wurde in einem 1:1 Gemisch aus DCM und TFA gelöst und bei RT für 2–3 h gerührt. Nach dem *via* LC/MS vollständiger Umsatz beobachtet wurde, wurde die gelbe Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand dreimal mit CHCl_3 azeotropiert.

Anschließend wurde das global entschützte Peptid in abs. DMF gelöst und *via* Spritzenpumpe unter N_2 -Atmosphäre zu einer Lösung aus PyAOP bzw. FDPP (5–10 Äq.) und NMM bzw. DIPEA (10–21 Äq.) in abs. DMF bei 70 °C zugetropft (Zielkonzentration = 1 mM, $V(\text{DMF}_{\text{PyAOP/FDPP}})/(\text{DMF}_{\text{Peptid}}) = 8:2$). Nachdem *via* LC/MS vollständiger Umsatz beobachtet wurde, wurde auf RT abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und nacheinander mit 1 M $\text{HCl}(\text{aq})$, 1 M $\text{LiCl}(\text{aq})$, ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})^-$ und ges. $\text{NaCl}(\text{aq})^-$ -Lösung gewaschen, bevor über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Zuletzt wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV11: Alloc-Spaltung von *N*-Alloc-geschützten Peptiden^[102]

Eine Lösung aus dem entsprechenden Alloc-geschütztem Amin (1.0 Äq.) und DMBA (5–6 Äq.) in abs. DCM wurde unter N_2 -Atmosphäre bei RT mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2–7 mol%) versetzt und für 1.5–4 h gerührt. Die gelbe Lösung wurde anschließend mit EtOAc verdünnt, dreimal mit ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})^-$ -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde.

AAV12: Acylierung *via* Säurechlorid^[103]

Zu einer Lösung der entsprechenden Carbonsäure (6–20 Äq.) in abs. DCM wurde unter N_2 -Atmosphäre Oxalylchlorid (6–20 Äq.), gefolgt von einem Tropfen abs. DMF, gegeben, wobei nach Zugabe eine starke Gasentwicklung zu beobachten war. Nachdem für 2.5–4 h gerührt wurde, wurde diese zu einer Lösung des zu acylierenden Amins (1.0 Äq.) und DIPEA (10–40 Äq.) in abs. DCM langsam bei 0 °C unter Bildung eines weißen Rauchs zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde dann über Nacht langsam auf RT erwärmt.

Im Anschluss wurde mit EtOAc verdünnt und nacheinander mit 1 M $\text{HCl}(\text{aq})$, H_2O , ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})^-$ und ges. $\text{NaCl}(\text{aq})^-$ -Lösung gewaschen, bevor die organische Phase über MgSO_4 getrocknet wurde. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV13: Fmoc-Spaltung mit Et_2NH mit anschließender EDC/Oxyma Knüpfung

Zu einer Lösung des Fmoc-geschützten Amins in MeCN wurde bei RT Et_2NH (20–40 Äq.) gegeben. Nachdem *via* LC/MS vollständiger Umsatz festgestellt wurde (30–60 min), wurde im Vakuum eingengt. Zuletzt wurde der Rückstand zweimal mit Toluol und zweimal mit DCM azeotropiert.

Das erhaltene freie Amin wurde mit der Carbonsäurekomponente (1.2 Äq.) in DCM (0.1–0.3 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde die Lösung mit Oxyma (1.2 Äq.), gefolgt von EDC (1.2 Äq.) und NMM (2.5 Äq.) versetzt, und dann langsam auf RT erwärmt.

Nachdem *via* LC/MS vollständiger Umsatz festgestellt wurde (2–3 h), wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M HCl_(aq.), H₂O, ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

5.3 Synthese der substituierten Proline

(*R,R*)-Hydrobenzoin^[153]

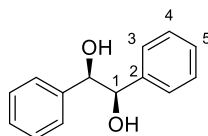
In einem 1 L Rundkolben wurden 75.8 g (420 mmol, 1.0 Äq.) *trans*-Stilben in 420 mL *t*-BuOH vorgelegt und mit 130 mL (50 wt%, 633 mmol, 1.5 Äq., $\rho = 1.105$ g/mL) einer wässrigen NMO-Lösung versetzt, gefolgt von 819 mg (1.05 mmol, 0.25 mol%) (DHQD)₂PHAL und 310 mg (841 μ mol, 0.2 mol%) K₂OsO₄·2H₂O. Nachdem für 21 h kräftig bei RT gerührt wurde, wurden 908 mg (2.73 mmol, 0.65 mol%) Dinatrium-4,5-dihydroxy-1,3-benzoldisulfonat Monohydrat zur Reaktionsmischung hinzugefügt und es wurde für 3 h bei RT weitergerührt. Im Anschluss wurden 460 mL Wasser dazugegeben und nach 1.5 h wurde das Gemisch filtriert und mit Wasser gewaschen, bis der Rückstand farblos wurde. Dieser wurde im Hochvakuum getrocknet und im Anschluss aus ca. 600 mL CHCl₃/EtOAc 97:3 umkristallisiert. Insgesamt konnten 56.7 g (265 mmol, 63 %) (*R,R*)-Hydrobenzoin als farblose Kristalle isoliert werden.

Um eine zweite Produktfraktion zu erhalten, wurde das tiefrote Filtrat mit 650 mL EtOAc versetzt und für 15 h bei RT gerührt. Nachdem das Zweiphasengemisch getrennt wurde, wurde die organische Phase zweimal mit 0.5 N H₂SO_{4(aq.)} gewaschen. Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde gemeinsam mit der eingeengten Mutterlauge aus der ersten Umkristallisation aus CHCl₃/EtOAc 97:3 umkristallisiert. Somit konnten weitere 21.0 g (98.2 mmol, 23 %) (*R,R*)-Hydrobenzoin als leicht bräunliche Kristalle isoliert werden (Gesamtausbeute: 77.7 g, 363 mmol, 86 %). (EP266)

$[\alpha]_D^{20} = +98.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +95.2$ ($c = 0.87$, EtOH)^[153]

Schmelzbereich: 150–152 °C; Lit.: 148–150 °C^[153]

R_f = 0.12 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.76$ (bs, 2 H, OH), 4.70 (s, 2 H, 1-H), 7.13 (m, 4 H, 3-H), 7.21–7.26 (m, 6 H, 4-H, 5-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 79.2$ (d, C-1), 127.1 (d, C-3), 128.1 (d, C-5), 128.3 (d, C-4), 140.0 (s, C-2).

HRMS (CI): Berechnet für: C₁₄H₁₃O⁺ [M+H-O]⁺: 197.0961, gefunden: 197.0960.

(1*R*,2*R*)-1,2-Dicyclohexylethan-1,2-diol ((*R,R*)-DICHD) [30]^[85]

23.6 g (111 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-Hydrobenzoin wurden in 23.3 mL B(OMe)₃ (209 mmol, 1.9 Äq., $\rho = 0.932$ g/mL) gelöst und nach 1 h über eine Schicht aus je ca. 1 cm Kieselgel und Celite filtriert, wobei mit 28 mL MeOH nachgespült wurde. Zum Filtrat wurden 229 mg (1.10 mmol, 1 mol%) RhCl₃ und 755 mg (7.40 mmol, 7 mol%) Al₂O₃ gegeben. Das Gemisch wurde in einem Autoklav unter H₂-Atmosphäre bei einem Druck von 100 bar über Nacht gerührt, bis *via* DC vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte. Analog wurde mit zwei weiteren Chargen verfahren. Gesamtmenge an (*R,R*)-Hydrobenzoin: 73.7 g (344 mmol, 1.0 Äq.).

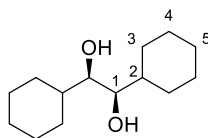
Die vereinten Chargen wurden über Celite filtriert und es wurde mit MeOH nachgespült, bevor das Filtrat im Vakuum eingeengt und in einen 5 L Erlenmeyerkolben überführt wurde. Nachdem das Filtrat mit 270 mL 2 M NaOH_(aq.) und 63.6 g (467 mmol, 1.4 Äq.) Pentaerythrit versetzt wurde, wurde mit Wasser auf ein Volumen von ca. 3 L aufgefüllt und für 2 d gerührt. Die Suspension wurde filtriert, der Filterkuchen mit Wasser gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Umkristallisation aus cHex/EtOAc 6:4 lieferte 50.5 g (223 mmol, 65 %) (*R,R*)-DICHD (30) als farblose Nadeln. Eine zweite Produktfraktion konnte durch Einengen der Mutterlauge und Umkristallisation des Rückstands aus cHex/EtOAc 6:4

5. Experimenteller Teil

erhalten werden, wobei 12.1 g (65.8 mmol, 16 %) (*R,R*)-DICLED (**30**) als farblose Nadeln isoliert werden konnten (Gesamtausbeute: 59.6 g, 289 mmol, 81 %). (EP270)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.7$ ($c = 0.8$, CHCl_3)^[154]

Schmelzbereich: 142–145 °C; Lit.: 137–138 °C^[154] **R_f** = 0.52 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ – 1.12 (m, 4 H, 3-H, 3-H'), 1.09 – 1.33 (m, 6 H, 4-H, 4-H', 5-H), 1.48 (m, 2 H, 2-H), 1.67 (m, 4 H, 3-H'', 4-H''), 1.69 – 1.80 (m, 4 H, 4-H''', 5-H'), 1.84 (m, 4 H, OH, 3-H'''), 3.34 (m, 2 H, 1-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.2$ (t, C-5), 26.3 (t, C-4), 26.6 (t, C-4'), 28.4 (t, C-3), 29.7 (t, C-3'), 40.5 (d, C-2), 75.3 (d, C-1).

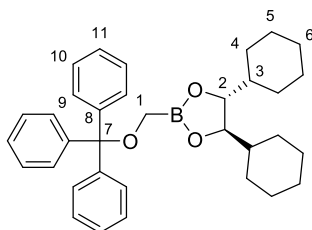
HRMS (CI): Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.2006, gefunden: 227.2016.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(trityloxy)methyl]-1,3,2-dioxaborolan **[13]**^[74]

Unter N_2 -Atmosphäre wurde eine Lösung aus 49.5 g (190 mmol, 1.05 Äq.) Triphenylmethanol in 360 mL abs. DMSO portionsweise mit 8.72 g (60 wt%, 223 mmol, 1.2 Äq.) NaH versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung für 16 h gerührt wurde, wurden 40.0 g (181 mmol, 1.0 Äq.) Brommethylboronsäurepinakolester mit Hilfe einer Transferkanüle bei 0 °C dazugegeben, wobei nach vollständiger Zugabe auf RT erwärmt wurde. Nach 3 d wurden 380 mL ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktionsmischung gegeben (Wärmeentwicklung) und es wurde zweimal mit 250 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in 500 mL Et_2O gelöst, mit 500 mL 1 M $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$, gefolgt von 61.6 g (452 mmol, 2.5 Äq.) Pentaerythrit, versetzt und dann kräftig gerührt. Nach 21 h wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ vorsichtig bei 0 °C neutralisiert (pH = 6). Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und anschließend in 380 mL *n*-Pentan suspendiert und mit 24.3 g (107 mmol, 0.7 Äq.) (*R,R*)-DICLED (**30**), gefolgt von 37.7 g (306 mmol, 2.0 Äq.) wasserfreiem MgSO_4 versetzt. Nach 4 h wurden weitere 3.46 g (15.3 mmol, 0.1 Äq.) und nach 16.5 h weitere 3.45 g (15.3 mmol, 0.1 Äq.) (*R,R*)-DICLED (**30**) zum Gemisch gegeben. Nachdem *via* DC vollständiger Umsatz beobachtet wurde (25.5 h), wurde die Suspension filtriert und der Filterkuchen mit Et_2O nachgespült. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan/ Et_2O 9:1). Insgesamt wurden 66.6 g (131 mmol, 86 %) des Boronsäureesters **13** als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert. (EP275)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +49.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3)^[66]

Schmelzbereich: 113–116 °C; Lit.: 108–110 °C^[66] **R_f** = 0.55 (*n*-Pentan/EtOAc 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (m, 4 H, 4-H, 4-H'), 1.15 – 1.32 (m, 6 H, 5-H, 5-H', 6-H), 1.38 (m, 2 H, 3-H), 1.64 (m, 2 H, 4-H''), 1.70 (m, 2 H, 6-H'), 1.75 – 1.86 (m, 6 H, 4-H''', 5-H'', 5-H'''), 2.86 (d, $^2J_{1a,1b} = 15.7$ Hz, 1 H, 1-H_a), 2.95 (d, $^2J_{1b,1a} = 15.7$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.95 (m, 2 H, 2-H), 7.22 (m, 3 H, 11-H), 7.29 (m, 6 H, 10-H), 7.49 (m, 6 H, 9-H).

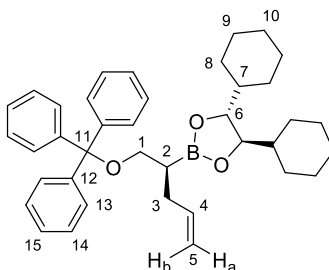
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.0$ (t, C-5), 26.2 (t, C-5'), 26.6 (t, C-6), 27.5 (t, C-4), 28.5 (t, C-4'), 43.1 (d, C-3), 50.6 (t, C-1), 83.9 (d, C-2), 87.8 (s, C-7), 126.9 (d, C-11), 127.8 (d, C-10), 129.0 (d, C-9), 144.3 (s, C-8).

HRMS (CI): Berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{BO}_3$ $[\text{M}]^+$: 508.3143, gefunden: 508.3147.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-(trityloxy)pent-4-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan [31]

Gemäß **AAV1a** wurden 2.99 g (5.89 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **13** mit 1.1 ml (17.1 mmol, 3.0 Äq., $\rho = 1.320$ g/mL) abs. DCM, 3.0 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 7.50 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi und 2.49 g (18.3 mmol, 3.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach 2 h wurde auf -98 °C (MeOH/N₂(l)) abgekühlt und es wurden 7.5 mL (2.0 M in THF, 15.0 mmol, 2.5 Äq.) Allylmagnesiumchlorid langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde langsam auf RT erwärmt, wobei nach 18 h gemäß **AAV1a** aufgearbeitet wurde. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O 95:5) lieferte 3.25 g (98 wt%, 5.65 mmol, 96 %) **31** als farbloses Harz. (EP809)

$[\alpha]_D^{20} = +35.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.30$ (*n*-Pentan/EtOAc 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ – 1.06 (m, 4 H, 8-H_a, 8-H'), 1.07 – 1.22 (m, 6 H, 9-H_a, 9-H', 10-H_a), 1.29 (m, 2 H, 7-H), 1.50 (m, 1 H, 2-H), 1.54 – 1.67 (m, 4 H, 8-H'', 10-H'), 1.67 – 1.82 (m, 6H, 8-H''', 9-H'', 9-H'''), 2.21 (m, 2 H, 3-H), 3.05 (dd, $^2J_{1a,1b} = 8.3$ Hz, $^3J_{1a,2} = 6.9$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.25 (dd, $^2J_{1b,1a} = 8.3$ Hz, $^3J_{1b,2} = 6.3$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.83 (m, 2 H, 6-H), 4.84 (ddt, $^3J_{5a,4} = 10.1$ Hz, $^4J_{5a,3} = 2.2$ Hz, $^2J_{5a,5b} = 1.1$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.92 (dq, $^3J_{5b,4} = 17.1$ Hz, $^2J_{5b,5a} \approx ^4J_{5b,3} = 1.6$ Hz, 1 H, 5-H'), 5.71 (ddt, $^3J_{4,5b} = 17.0$ Hz, $^3J_{4,5a} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,3} = 6.9$ Hz, 1 H, 4-H), 7.21 (m, 3 H, 15-H), 7.26 (m, 6 H, 14-H), 7.45 (m, 6 H, 13-H).

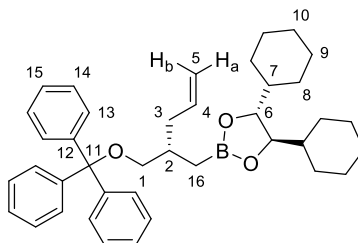
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.8$ (d, C-2), 26.0 (t, C-9), 26.2 (t, C-9'), 26.6 (t, C-10), 27.7 (t, C-8) 28.6 (t, C-8'), 32.4 (t, C-3), 43.1 (d, C-7), 64.4 (t, C-1), 83.7 (d, C-6), 86.4 (s, C-11), 115.0 (t, C-5), 126.8 (d, C-15), 127.7 (d, C-14), 129.0 (d, C-13), 138.4 (d, C-4), 144.6 (s, C-12).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₈H₄₇BNaO₃⁺ [M+Na]⁺: 585.3510, gefunden: 585.3515.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-2-(trityloxymethyl)pent-4-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan [32]

Gemäß **AAV1b** wurden 1.53 g (2.72 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **31** mit 0.53 ml (8.24 mmol, 3.0 Äq., $\rho = 1.320$ g/mL) abs. DCM, 1.4 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 3.50 mmol, 1.3 Äq.) *n*-BuLi und 1.15 g (8.44 mmol, 3.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach 3 h wurde gemäß **AAV1b** aufgearbeitet und der isolierte α -Chlorboronsäureester bei 0 °C mit 4.0 mL (1.0 M in THF, 4.00 mmol, 1.5 Äq.) Superhydrid® in 7.0 mL abs. THF umgesetzt, wobei nach Zugabe auf RT erwärmt wurde. Nach 2 h wurde entsprechend aufgearbeitet. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 9:1) lieferte 1.28 g (2.72 mmol, 81 %) **32** als farbloses Harz. (E342)

$[\alpha]_D^{20} = +8.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.37$ (*n*-Pentan/EtOAc 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.79$ (dd, $^2J_{16a,16b} = 15.9$ Hz, $^3J_{16a,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 16-H_a), 0.83 – 1.02 (m, 5 H, 8-H_a, 8-H', 16-H'), 1.08 – 1.34 (m, 8 H, 7-H, 9-H_a, 9-H', 10-H_a), 1.52 (m, 2 H, 8-H''), 1.65 (m, 2 H, 10-H'), 1.69 – 1.79 (m, 6 H, 8-H''', 9-H'', 9-H'''), 2.00 – 2.12 (m, 2 H, 2-H, 3-H_a), 2.31 (m, 1 H, 3-H_b), 2.88 (dd, $^2J_{1a,1b} = 8.7$ Hz, $^3J_{1a,2} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H_a), 2.98 (dd, $^2J_{1b,1a} = 8.7$ Hz, $^3J_{1b,2} = 5.1$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.75 (m, 2 H, 6-H), 4.89 (m, 1 H, 5-H_a), 4.94 (m, 1 H, 5-H_a), 5.69 (ddt, $^3J_{4,5b} = 16.9$ Hz, $^3J_{4,5a} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,3} = 7.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.22 (m, 3 H, 15-H), 7.27 (m, 6 H, 14-H), 7.44 (m, 6 H, 13-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (t, C-9), 26.1 (t, C-9'), 26.6 (t, C-10), 27.7 (t, C-8), 28.6 (t, C-8'), 35.4 (d, C-2), 38.4 (t, C-3), 43.1 (d, C-7), 67.8 (t, C-1), 83.5 (d, C-6), 86.3 (s, C-11), 116.1 (t, C-5), 126.9 (d, C-15), 127.7 (d, C-14), 129.0 (d, C-13), 137.3 (d, C-4), 144.6 (s, C-12).

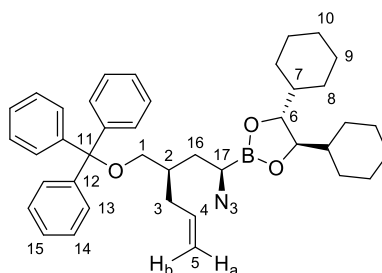
Das Signal von C-16 liegt im Rauschen des Spektrums.

HRMS (CI): Berechnet für C₃₉H₅₀BO₃⁺ [M+H]⁺: 576.3775, gefunden: 576.3756.

(4*R*,5*R*)-2-((1*R*,3*R*)-1-Azido-3-((trityloxymethyl)hex-5-en-1-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan [33]

Gemäß **AAV1b** wurden 1.20 g (2.08 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **32** mit 0.42 ml (6.53 mmol, 3.1 Äq., ρ = 1.320 g/mL) abs. DCM, 1.2 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 3.00 mmol, 1.4 Äq.) *n*-BuLi und 899 mg (8.44 mmol, 3.2 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach 2 h wurde entsprechend aufgearbeitet und der erhaltene α-Chlorboronsäureester unter N₂-Atmosphäre in 10 mL abs. DMF gelöst und mit 749 mg (11.5 mmol, 5.5 Äq.) NaN₃ bei RT umgesetzt. Nachdem die gelbe Suspension für 2.5 d gerührt wurde, wurde das Gemisch mit ges. NH₄Cl(aq.)-Lösung versetzt und mit Et₂O verdünnt. Im Anschluss wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 1 M LiCl(aq.)-Lösung und einmal mit H₂O gewaschen. Danach wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 1.27 g (2.01 mmol, 97 %) des Boronsäureesters **33** als orangefarbener Schaum erhalten, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde.¹⁶ (E346)

[α]_D²⁰ = +15.0 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (m, 4 H, 8-H_a, 8-H'), 1.09–1.28 (m, 6 H, 9-H_a, 9-H', 10-H_a), 1.34 (m, 2 H, 7-H), 1.54–1.63 (m, 3 H, 8-H'', 16-H_a), 1.66 (m, 2 H, 10-H'), 1.71–1.83 (m, 7 H, 8-H''', 9-H_a, 9-H', 16-H_b), 1.91 (m, 1 H, 2-H), 2.14 (dt, ²J_{3a,3b} = 14.0 Hz, ³J_{3a,2} ≈ ³J_{3a,4} = 6.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.32 (dt, ²J_{3b,3a} = 14.0 Hz, ³J_{3b,2} ≈ ³J_{3b,4} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.87 (dd, ³J_{17,16a} = 11.0 Hz, ³J_{17,16b} = 4.5 Hz, 1 H, 17-H), 3.01 (dd, ²J_{1a,1b} = 9.2 Hz, ³J_{1a,2} = 5.0 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.11 (dd, ²J_{1b,1a} = 9.3 Hz, 4.3 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.92 (m, 2 H, 6-H), 4.95 (m, 1 H, 5-H_a), 5.00 (m, 1 H, 5-H_b), 5.68 (ddt, ³J_{4,5b} = 17.2 Hz, ³J_{4,5a} = 10.1 Hz, ³J_{4,3} = c 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.23 (m, 3 H, 15-H), 7.28 (m, 6 H, 14-H), 7.42 (m, 6 H, 13-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (t, C-9), 26.1 (t, C-9'), 26.5 (t, C-10), 27.4 (t, C-8), 28.4 (t, C-8'), 32.1 (t, C-16), 36.2 (d, C-2), 36.9 (t, C-3), 43.0 (d, C-7), 63.7 (t, C-1), 84.3 (d, C-6), 86.3 (s, C-11), 116.5 (t, C-5), 127.0 (d, C-15), 127.8 (d, C-14), 128.9 (d, C-13), 136.8 (d, C-4), 144.3 (s, C-12).

Das Signal von C-17 liegt im Rauschen des Spektrums.

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₀H₅₁BN₃O₃⁺ [M+H]⁺: 632.4018, gefunden: 632.3989.

(2*S*,4*R*)-2-Azido-4-((trityloxymethyl)hept-6-ensäure-*tert*-butylester [34]

Gemäß **AAV2a** wurden 1.33 g (2.11 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **33** mit 0.43 mL (3.05 mmol, 1.4 Äq., ρ = 0.717 g/mL) DIPA, 1.1 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 2.75 mmol, 1.3 Äq.) *n*-BuLi, 0.42 mL (6.02 mmol, 2.9 Äq., ρ = 2.490 g/mL) CH₂Br₂ und 884 mg (6.49 mmol, 3.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt.

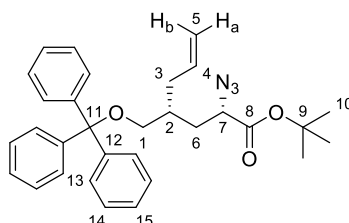
Nach 18 h wurde der erhaltene α-Bromboronsäureester gemäß **AAV2b** mit 9.0 mL (85.0 mmol, 40 Äq., ρ = 0.662 g/mL) 2-Methyl-2-buten, 2.39 g (80 wt%, 21.1 mmol, 10 Äq.) NaClO₂ und 2.87 g (21.1 mmol, 10 Äq.) KH₂PO₄ umgesetzt und für 22.5 h gerührt. Im Gegensatz zu **AAV2b** wurde vor der Aufarbeitung

¹⁶ Beim säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel findet eine Zersetzung des α-Azidoboronsäureesters statt.

im Vakuum eingengt und nicht mit MeB(OH)_2 / MgSO_4 umgesetzt. Bevor mit **AAV2c** fortgefahren wurde, wurde das Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 7:3; dann $\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O/MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) gereinigt.

Anschließend wurden 143 mg (323 μmol , 1.0 Äq.) der erhaltenen Carbonsäure gemäß **AAV2c** mit 73.6 mg (323 μmol , 1.0 Äq.) BnEt_3NCl , 1.5 mL (13.2 mmol, 41 Äq., $\rho = 1.210 \text{ g/mL}$) $t\text{-BuBr}$ und 1.16 g (8.37 mmol, 26 Äq.) K_2CO_3 in 3.2 mL DMAc für 4 h umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung und automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 8:2) wurden 116 mg (231 μmol , 13 %) des *tert*-Butylesters **34** als farbloses hochviskoses Öl isoliert. (EP495 und EP499)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3) $R_f = 0.54$ ($n\text{-Pentan/EtOAc}$ 75:25)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.47$ (s, 9 H, 10-H), 1.66 (ddd, $^2J_{6a,6b} = 13.6 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,7} = 10.8 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,2} = 3.9 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H_a), 1.86 (m, 1 H, 2-H), 1.92 (ddd, $^2J_{6b,6a} = 13.6 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,2} = 9.6 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,7} = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H_b), 2.14 (dt, $^2J_{3a,3b} = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J_{3a,2} \approx ^3J_{3a,4} = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H, 3- H_a), 2.32 (dt, $^2J_{3b,3a} = 13.9 \text{ Hz}$, $^3J_{3a,2} \approx ^3J_{3b,4} = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3- H_b), 3.03 (dd, $^2J_{1a,1b} = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J_{1a,2} = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_a), 3.12 (dd, $^2J_{1b,1a} = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J_{1a,2} = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_b), 3.48 (dd, $^3J_{7,6a} = 10.8 \text{ Hz}$, $^3J_{7,6b} = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 4.99 (m, 1 H, 5- H_a), 5.03 (dq, $^3J_{5b,4} = 17.1 \text{ Hz}$, $^2J_{5b,5a} \approx ^4J_{5b,3} = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_b), 5.67 (ddt, $^3J_{4,5b} = 17.2 \text{ Hz}$, $^3J_{4,5a} = 10.1 \text{ Hz}$, $^3J_{4,3} = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 7.24 (m, 3 H, 15-H), 7.30 (m, 6 H, 14-H), 7.44 (m, 6 H, 13-H).

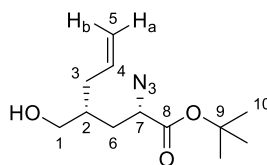
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.9$ (s, C-10), 32.7 (t, C-6), 35.3 (d, C-2), 36.6 (t, C-3), 60.3 (d, C-7), 63.5 (t, C-1), 82.5 (s, C-9), 86.2 (s, C-11), 116.7 (t, C-5), 126.9 (d, C-15), 127.7 (d, C-14), 128.6 (d, C-13), 136.1 (d, C-4), 143.9 (s, C-12), 170.0 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NaO}_3^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 520.2571, gefunden: 520.2577.

(2*S*,4*R*)-2-Azido-4-(hydroxymethyl)hept-6-ensäure-*tert*-butylester [35]^[76]

103 mg (199 μmol , 1.0 Äq.) des Tritylethers **34** wurden in 0.8 mL AcOH gelöst und mit 0.2 mL Wasser versetzt. Die nun farblose Suspension wurde auf 55 °C erwärmt und für 3 h gerührt. Nachdem auf RT abgekühlt wurde, wurde vorsichtig (starke Gasentwicklung) mit ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ -Lösung neutralisiert und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 7:3) lieferte 30.1 mg (118 μmol , 59 %) des Alkohols **35** als farblose Flüssigkeit. Außerdem wurden 10.2 mg (20.5 μmol , 10 %) des Tritylethers **34** als farbloses viskoses Öl reisoliert. (E364)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.6$ ($c = 0.5$, CHCl_3) $R_f = 0.23$ ($n\text{-Pentan/EtOAc}$ 75:25)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50$ (s, 9 H, 10-H), 1.57 (bs, 1 H, OH), 1.73 (ddd, $^2J_{6a,6b} = 13.2 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,7} = 9.3 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,2} = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H_a), 1.80 (m, 1 H, 2-H), 1.85 (ddd, $^2J_{6b,6a} = 13.0 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,2} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,7} = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H_b), 2.10 (m, 1 H, 3- H_a), 2.19 (m, 1 H, 3- H_b), 3.60 (dd, $^2J_{1a,1b} = 11.0 \text{ Hz}$, $^3J_{1a,2} = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_a), 3.64 (dd, $^2J_{1b,1a} = 11.0 \text{ Hz}$, $^3J_{1b,2} = 4.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_b), 3.87 (dd, $^3J_{7,6a} = 9.3 \text{ Hz}$, $^3J_{7,6b} = 4.7 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 5.07 (m, 1 H, 5- H_a), 5.09 (m, 1 H, 5- H_b), 5.78 (ddt, $^3J_{4,5b} = 17.2 \text{ Hz}$, $^3J_{4,5a} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{4,3} = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H).

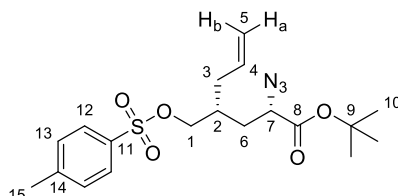
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.0$ (s, C-10), 32.4 (t, C-6), 36.1 (t, C-3), 37.0 (d, C-2), 60.8 (d, C-7), 64.5 (t, C-1), 83.0 (s, C-9), 117.1 (t, C-5), 136.0 (d, C-4), 169.8 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_3^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 278.1475, gefunden: 278.1469.

(2*S*,4*R*)-2-Azido-4-(tosyloxymethyl)hept-6-ensäure-*tert*-butylester [36]

Eine Lösung aus 20.1 mg (78.7 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **35** in 0.8 mL DCM wurde bei 0 °C mit 22.4 μL (277 μmol , 3.5 Äq., $\rho = 0.978 \text{ g/mL}$) abs. Pyridin gefolgt von 37.5 mg (197 μmol , 2.5 Äq.) TsCl versetzt und dann langsam auf RT erwärmt. Nach 2 d wurde mit EtOAc verdünnt und mit ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 75:25) gereinigt. Insgesamt wurden 20.1 mg (49.1 μmol , 62 %) des Tosylats **36** als farbloses Harz isoliert (E365).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3) $R_f = 0.46$ (*n*-Pentan/EtOAc 75:25)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (s, 9 H, 10-H), 1.67 (ddd, $^2J_{6a,6b} = 14.6 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,7} = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,2} = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H_a), 1.77 (ddd, $^2J_{6b,6a} = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,2} = 8.7 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,7} = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H_b), 1.91 (m, 1 H, 2-H), 2.06 (dt, $^2J_{3a,3b} = 14.1 \text{ Hz}$, $^3J_{3a,2} \approx ^3J_{3a,4} = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H, 3- H_a), 2.13 (dt, $^2J_{3b,3a} = 14.4 \text{ Hz}$, $^3J_{3b,2} \approx ^3J_{3b,4} = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3- H_b), 2.45 (s, 3 H, 15-H), 3.66 (dd, $^3J_{7,6a} = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J_{7,6b} = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 3.95 (dd, $^2J_{1a,1b} = 9.7 \text{ Hz}$, $^3J_{1a,2} = 4.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_a), 3.98 (dd, $^2J_{1b,1a} = 9.8 \text{ Hz}$, $^3J_{1b,2} = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_b), 5.01 (m, 2 H, 5-H), 5.61 (ddt, $^3J_{4,5b} = 17.2 \text{ Hz}$, $^3J_{4,5a} = 10.1 \text{ Hz}$, $^3J_{4,3} = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 7.36 (m, 2 H, 13-H), 7.79 (m, 2 H, 12-H).

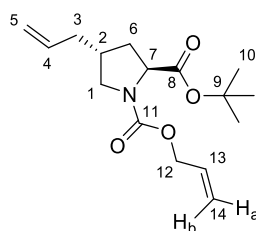
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.8$ (q, C-15), 28.1 (q, C-10), 31.9 (t, C-6), 34.4 (d, C-2), 35.5 (t, C-3), 60.2 (d, C-7), 71.0 (t, C-1), 83.3 (s, C-9), 118.3 (t, C-5), 128.1 (d, C-12), 130.0 (d, C-13), 132.7 (s, C-11), 134.6 (d, C-4), 145.1 (s, 14), 169.4 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 432.1564, gefunden: 432.1563.

(2*S*,4*R*)-4-Allyl-*N*-Allyloxycarbonyl-L-Prolin-*tert*-Butylester [37]

Zu einer Lösung aus 16.5 mg (40.3 μmol , 1.0 Äq.) des Tosylats **36** in 0.4 mL THF wurden 7.26 μL (403 μmol , 10 Äq.) Wasser, gefolgt von 21.8 mg (83.1 μmol , 2.1 Äq.) PPh_3 , gegeben und für 2 d bei RT gerührt. Anschließend wurde auf 50 °C erhitzt, wobei das Reaktionsgemisch nach 1 d mit 14.5 μL (806 μmol , 20 Äq.) Wasser versetzt wurde. Im Anschluss wurde nach 1 d auf RT abgekühlt und es wurden 0.4 mL Wasser und 13.6 mg (128 μmol , 3.2 Äq.) NaHCO_3 hinzugefügt. Danach wurde auf 0 °C abgekühlt, 6.66 μL (97 wt%, 60.6 μmol , 1.5 Äq., $\rho = 1.130 \text{ g/mL}$) AllocCl dazugegeben und dann langsam auf RT erwärmt. Nach 1 d wurde das Gemisch mit weiteren 17.1 mg (161 μmol , 4.0 Äq.) NaHCO_3 und 8.86 μL (97 wt%, 80.6 μmol , 2.0 Äq., $\rho = 1.130 \text{ g/mL}$) AllocCl bei RT versetzt. Anschließend wurde nach 1 d mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ - und ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) lieferte 8.9 mg (30.1 μmol , 75 %) des Prolinderivats **37** als farbloses Öl. (EP510)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis = 55:45):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (s, 9 H, 10-H), 1.87 (m, 1 H, 6- H_a), 2.05 (m, 1 H, 6- H_b), 2.12 (m, 2 H, 3-H), 2.38 (m, 1 H, 2-H), 3.10 (dd, $^2J_{1a,1b} = 10.6 \text{ Hz}$, $^3J_{1a,2} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_a), 3.71 (dd, $^2J_{1b,1a} = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J_{1b,2} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_b), 4.23 (dd, $^3J_{7,6} = 8.9 \text{ Hz}$, $^3J_{7,6} = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 4.57 (m, 2 H, 12-H), 5.03 (m, 2 H, 5-H),

5.17 (dq, $^3J_{14a,13} = 10.5$ Hz, $^2J_{14a,14b} \approx ^4J_{14a,12} = 1.4$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.28 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.2$ Hz, $^2J_{14b,14b} \approx ^4J_{14b,12} = 1.7$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.74 (m, 1 H, 4-H), 5.90 (m, 1 H, 13-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.1$ (s, C-10), 36.1 (t, C-6), 36.9 (d, C-2), 37.3 (t, C-3), 52.0 (t, C-1), 59.7 (d, C-7), 65.9 (t, C-12), 81.4 (s, C-9), 116.7 (t, C-5), 117.2 (t, C-14), 132.9 (d, C-13), 135.9 (d, C-4), 154.3 (s, C-11), 172.0 (d, C-8).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9 H, 10-H), 3.06 (dd, $^2J_{1a,1b} = 10.4$ Hz, $^3J_{1a,2} = 8.4$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.74 (dd, $^2J_{1b,1a} = 10.6$ Hz, $^3J_{1b,2} = 7.7$ Hz, 1 H, 1-H_b), 4.28 (dd, $^3J_{7,6} = 8.9$ Hz, $^3J_{7,6} = 2.5$ Hz, 1 H, 7-H), 5.20 (dq, $^3J_{14a,13} = 10.4$ Hz, $^2J_{14a,14b} \approx ^4J_{14a,12} = 1.4$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.30 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.2$ Hz, $^2J_{14b,14b} \approx ^4J_{14b,12} = 1.6$ Hz, 1 H, 14-H_b).

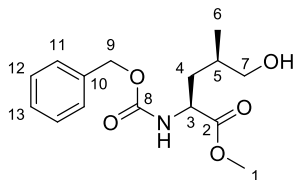
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 35.5$ (t, C-6), 36.4 (d, C-2), 37.4 (t, C-3), 51.5 (t, C-1), 59.9 (d, C-7), 66.0 (t, C-12), 117.4 (t, C-14), 133.2 (d, C-13), 136.0 (d, C-4), 154.8 (d, C-11), 171.9 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₆H₂₆NO₄⁺ [M+H]⁺: 296.1856, gefunden: 298.1863.

(2*S*,4*R*)-2-((Benzyloxycarbonyl)amino)-5-hydroxy-4-methylvaleriansäuremethylester [39]^[80]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 4.20 g (10.3 mmol, 1.0 Äq.) (2*S*,4*R*)-2-((Benzyloxy-carbonyl)amino)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-valeriansäuremethylester (**38**)^[92] in 35 mL abs. MeOH gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor 110 µL (1.54 µmol, 0.15 Äq., $\rho = 1.104$ g/mL) Acetylchlorid langsam zugetropft wurden. Anschließend wurde langsam auf RT erwärmt und nach 19 h mit EtOAc (auf ca. 250 mL) verdünnt. Danach wurde die organische Phase mit ges. NaHCO_{3(aq.)}-Lösung und Wasser gewaschen. Als nächstes wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 4:6) des Rückstands lieferte 2.63 g (8.89 mmol, 87 %) des Alkohols **39** als blassgelbes Öl. (EP1222)

$[\alpha]_D^{20} = +22.2$ (c = 0.5, CHCl₃) **R_f** = 0.18 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (d, $^3J_{6,5} = 6.8$ Hz, 3 H, 6-H), 1.57 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{4a,3} = 8.5$ Hz, $^3J_{4a,5} = 5.5$ Hz, 1 H, 4-H_a), 1.77 (oct, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{5,6} \approx ^3J_{5,7} = 6.8$ Hz, 1 H, 5-H), 1.92 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 13.2$ Hz, $^3J_{4b,5} = 7.6$ Hz, $^3J_{4b,3} = 5.1$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.47 (dd, $^2J_{7a,7b} = 10.7$ Hz, $^3J_{7a,5} = 6.7$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.58 (dd, $^2J_{7b,7a} = 10.8$ Hz, $^3J_{7b,5} = 5.3$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.74 (s, 3 H, 1-H), 4.54 (td, $^3J_{3,NH} \approx ^3J_{3,4a} = 8.2$ Hz, $^3J_{3,4b} = 5.9$ Hz, 1 H, 3-H), 5.11 (s, 2 H, 9-H), 5.57 (d, $^3J_{NH,3} = 8.5$ Hz, 1 H, NH), 7.28–7.43 (m, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.6$ (q, C-6), 32.3 (d, C-5), 37.5 (t, C-4), 52.5 (q, C-1), 52.6 (d, C-3), 67.2 (t, C-9), 67.8 (t, C-7), 128.3 (d, C-11), 128.4 (d, C-13), 128.7 (d, C-12), 136.3 (s, C-10), 156.3 (s, C-8), 173.3 (s, C-2).

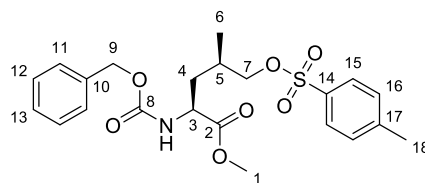
HRMS (ESI): Berechnet für C₁₅H₂₂NO₅⁺ [M+H]⁺: 296.1492, gefunden: 296.1479.

(2*S*,4*R*)-2-((benzyloxycarbonyl)amino)-4-methyl-5-(tosyloxy)valeriansäuremethylester [40]

Eine Lösung aus 602 mg (2.04 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **39** in 6.8 mL DCM wurde bei 0 °C mit 881 µL (6.32 mmol, 3.1 Äq., $\rho = 0.726$ g/mL) Et₃N, gefolgt von 777 mg (4.08 mmol, 2.0 Äq.) Tosylchlorid, versetzt. Das Gemisch wurde langsam auf RT erwärmt, wobei die nun braune Suspension nach 21.5 h mit EtOAc verdünnt wurde und nacheinander mit 1 M HCl_(aq.)-, Wasser, ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen wurde. Im Anschluss wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hex/EtOAc 10:0 → 6:4) des Rückstands konnten 797 mg (1.77 mmol, 87 %) des Tosylats **40** als gelbes Öl isoliert werden. (EP529)

5. Experimenteller Teil

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.0$ ($c = 0.5$, CHCl_3) $R_f = 0.51$ (n -Pentan/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, $^3J_{6,5} = 6.3$ Hz, 3 H, 6-H), 1.48 (m, 1 H, 4- H_a), 1.85–2.01 (m, 2 H, 4- H_b , 5-H), 2.44 (s, 3 H, 18-H), 3.73 (s, 3 H, 1-H), 3.88 (dd, $^2J_{7a,7b} = 9.6$ Hz, $^3J_{7a,5} = 4.7$ Hz, 1 H, 7- H_a), 3.95 (dd, $^2J_{7b,7a} = 9.7$ Hz, $^3J_{7b,5} = 4.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 4.31 (q, $^3J_{3,\text{NH}} \approx ^3J_{3,4} = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H), 5.08 (s, 2 H, 9-H), 5.25 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 8.5$ Hz, 1 H, NH), 7.29–7.39 (m, 7 H, 11-H, 12-H, 13-H, 16-H), 7.78 (d, $^3J_{15,16} = 8.0$ Hz, 2 H, 15-H).

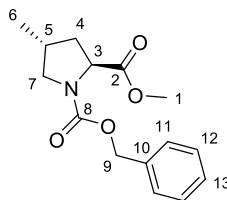
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.8$ (q, C-6), 21.8 (q, C-18), 29.9 (d, C-5), 36.1 (t, C-4), 52.0 (d, C-3), 52.6 (q, C-1), 67.2 (t, C-9), 73.8 (t, C-7), 128.1 (d, C-15), 128.2 (d, C-11), 128.4 (d, C-13), 128.7 (d, C-12), 130.0 (d, C-16), 133.0 (s, C-14), 136.2 (s, C-10), 144.9 (s, C-17), 155.9 (s, C-8), 172.8 (s, C-2).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450.1581, gefunden: 450.1559.

Cbz-L-MePro-OMe [41]

Zu einer Lösung aus 1.57 g (3.48 mmol, 1.0 Äq.) des Tosylats **40** in 35 mL abs. THF wurden unter N_2 -Atmosphäre 141 mg (60 wt%, 3.52 mmol, 1.0 Äq.) NaH portionsweise bei 0 °C gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 22.5 h bei RT weitergerührt, bevor das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt wurde. Als nächstes wurde dreimal mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 6:4) des Rohprodukts lieferte 881 mg (3.18 mmol, 84%) des Prolinderivats **41** als farbloses Öl. (EP1228)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3) $R_f = 0.45$ (n -Pentan/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): $\delta = 1.01$ (d, $^3J_{6,5} = 6.6$ Hz, 3 H, 6-H), 1.89 (dt, $^2J_{4a,4b} = 12.8$ Hz, $^3J_{4a,3} \approx ^3J_{4a,5} = 9.2$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.04 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 12.7$ Hz, $^3J_{4b,5} = 6.5$ Hz, $^3J_{4b,3} = 3.1$ Hz, 1 H, 4- H_b), 2.34 (m, 1 H, 5-H), 2.99 (dd, $^2J_{7a,7b} = 10.2$ Hz, $^3J_{7a,5} = 7.9$ Hz, 1 H, 7- H_a), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 3.62 – 3.67 (dd, $^2J_{7b,7a} = 10.4$ Hz, $^3J_{7b,5} = 7.6$ Hz, 1 H, 7- H_b), 4.36 (dd, $^3J_{3,4a} = 8.9$ Hz, $^3J_{3,4b} = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.05 (d, $^2J_{9a,9b} = 12.3$ Hz, 1 H, 9- H_a), 5.10 (d, $^2J_{9b,9a} = 12.5$ Hz, 1 H, 9- H_b), 7.28–7.39 (m, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): $\delta = 16.5$ (q, C-6), 30.5 (d, C-5), 36.9 (t, C-4), 51.2 (q, C-1), 52.8 (t, C-7), 58.4 (d, C-3), 65.6 (t, C-9), 126.8 (d, C-11), 127.2 (d, C-13), 127.8 (d, C-12), 136.4 (s, C-10), 153.3 (s, C-8), 172.1 (s, C-2).

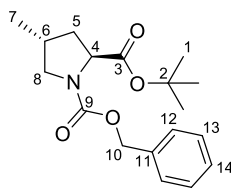
HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.1387, gefunden: 278.1383.

Cbz-L-MePro-O*t*-Bu [42]

Verseifung: Gemäß **AAV4** wurden 878 mg (3.12 mmol, 1.0 Äq.) des Prolinderivats **41** mit 4.27 mL (1.0 M, 4.27 mmol) $\text{LiOH}_{(\text{aq})}$ in 8.0 mL 1,4-Dioxan für 4 h umgesetzt und entsprechend aufgearbeitet.

Veresterung:^[93] Die zuvor erhaltene Carbonsäure wurde in 22 mL *t*-BuOH gelöst und mit 1.45 mL (6.33 mmol, 2.0 Äq., $\rho = 0.950$ g/mL) Boc_2O , gefolgt von 119 mg (972 μmol , 0.3 Äq.) DMAP, versetzt und für 1 h gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , n -Pentan/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 85:15) gereinigt, woraufhin 911 mg (2.85 mmol, 90 %) des Prolinderivats **42** als farbloses Öl isoliert wurden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.60$ (n -Pentan/EtOAc 1:1)



^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): $\delta = 1.01$ (d, $^3J_{7,6} = 6.6$ Hz, 3 H, 7-H), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.86 (m, 1 H, 5-H_a), 2.00 (ddd, $^2J_{5b,5a} = 12.6$ Hz, $^3J_{5b,6} = 6.5$ Hz, $^3J_{5b,4} = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.33 (m, 1 H, 6-H), 2.98 (dd, $^2J_{8a,8b} = 10.2$ Hz, $^3J_{8a,6} = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H_a), 3.62 (dd, $^2J_{8b,8a} = 10.2$ Hz, $^3J_{8b,6} = 7.6$ Hz, 1 H, 8-H_b), 4.21 (dd, $^3J_{4,5a} = 8.9$ Hz, $^3J_{4,5b} = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 5.07 (s, 2 H, 10-H), 7.30 (m, 1 H, 14-H), 7.33–7.37 (m, 4 H, 12-H, 13-H).

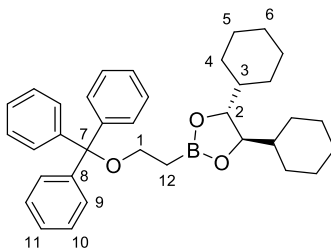
^{13}C -NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): $\delta = 16.7$ (q, C-7), 27.1 (q, C-1), 30.4 (d, C-6), 37.2 (t, C-5), 52.9 (t, C-8), 59.2 (d, C-4), 65.5 (t, C-10), 80.0 (s, C-2), 126.8 (d, C-12), 127.1 (d, C-14), 127.7 (d, C-13), 136.5 (s, C-11), 153.3 (s, C-9), 170.7 (s, C-3).

HRMS (CI): Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320.1856, gefunden: 320.1868.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(2-(trityloxy)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan [43]

Gemäß **AAV1b** wurden 1.00 g (1.97 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **13** mit 0.38 mL (5.90 mmol, 3.0 Äq., $\rho = 1.320$ g/mL) abs. DCM, 0.98 mL (2.5 M in n -Hexan, 2.45 mmol, 1.25 Äq.) n -BuLi und 804 mg (5.90 mmol, 3.0 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach 2 h wurde entsprechend aufgearbeitet und der isolierte α -Chlorboronsäureester bei 0 °C mit 2.8 mL (1.0 M in THF, 2.80 mmol, 1.4 Äq.) Superhydrid® in 6.0 mL abs. THF umgesetzt, wobei nach Zugabe auf RT erwärmt wurde. Nach 2.5 h wurde entsprechend aufgearbeitet. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 95:5) lieferte 961 mg (1.84 mmol, 93 %) des Boronsäureesters **43** als farbloses Harz. (EP644)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.31$ (n -Pentan/EtOAc 95:5)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (m, 2 H, 4-H), 1.04 (m, 2 H, 4-H'), 1.08–1.26 (m, 8 H, 5-H, 5-H', 6-H, 12-H), 1.30 (m, 2 H, 3-H), 1.58 (m, 2 H, 4-H''), 1.65 (m, 2 H, 6-H'), 1.68–1.78 (m, 6 H, 4-H''', 5-H'', 5-H'''), 3.16 (dt, $^2J_{1a,1b} = 8.5$ Hz, $^3J_{1a,12} = 7.3$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.26 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 8.6$ Hz, $^3J_{1b,12a} = 7.6$ Hz, $^3J_{1b,12b} = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.84 (m, 2 H, 2-H), 7.21 (m, 3 H, 11-H), 7.27 (m, 6 H, 10-H), 7.45 (m, 6 H, 9-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.0$ (t, C-5), 26.2 (t, C-5'), 26.6 (t, C-6), 27.5 (t, C-4), 28.5 (t, C-4'), 43.1 (d, C-3), 60.6 (t, C-1), 83.5 (d, C-2), 86.6 (s, C-7), 126.8 (d, C-11), 127.7 (d, C-10), 128.9 (d, C-9), 144.7 (s, C-8).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{BNaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 545.3197, gefunden: 545.3191.

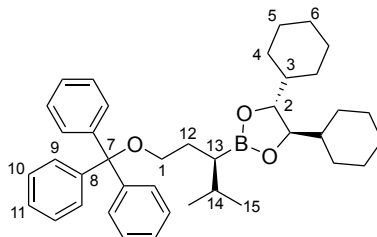
(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-4-methyl-1-(trityloxy)pentan-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan [44]

Gemäß **AAV1b** wurden 2.09 g (4.01 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **43** mit 0.78 mL (12.1 mmol, 3.0 Äq., $\rho = 1.320$ g/mL) abs. DCM, 2.0 mL (2.5 M in n -Hexan, 5.00 mmol, 1.25 Äq.) n -BuLi und 1.64 g (12.0 mmol, 3.0 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach 2.5 h wurde entsprechend aufgearbeitet und der isolierte α -Chlorboronsäureester bei 0 °C mit 3.0 mL (2.0 M in THF, 6.00 mmol, 1.5 Äq.) i -PrMgCl in 20 mL abs. THF umgesetzt, wobei die braune Lösung nach Zugabe auf RT erwärmt wurde. Nach 17 h wurde entsprechend

5. Experimenteller Teil

aufgearbeitet. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 100:0 → 95:5) lieferte 2.04 g (3.52 mmol, 88 %) des Boronsäureesters **44** als farbloses Harz. (EP626)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.3$ (c = 1.0, CHCl₃) $R_f = 0.29$ (n-Pentan/EtOAc 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (m, 2 H, 4-H), 0.89 (d, $^3J_{15,14} = 6.8$ Hz, 3 H, 15-H), 0.93 (d, $^3J_{15',14} = 6.9$ Hz, 3 H, 15-H'), 0.94 (m, 2 H, 4-H'), 1.04 (m, 1 H, 13-H), 1.06–1.18 (m, 8 H, 3-H, 5-H, 5-H', 6-H), 1.50 (m, 2 H, 4-H''), 1.60–1.76 (m, 10 H, 4-H''', 5-H'', 5-H''', 6-H', 12-H, 14-H), 1.80 (m, 1 H, 12-H_b), 2.94 (td, $^2J_{1a,1b} \approx ^3J_{1a,12a/b} = 8.1$ Hz, $^3J_{1a,12b/a} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.14 (td, $^2J_{1b,1a} \approx ^3J_{1b,12a/b} = 8.4$ Hz, $^3J_{1b,12b/a} = 5.6$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.69 (m, 2 H, 2-H), 7.21 (m, 3 H, 11-H), 7.27 (m, 6 H, 10-H), 7.44 (m, 6 H, 9-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-15), 22.3 (q, C-15'), 26.0 (t, C-5), 26.1 (t, C-5'), 26.6 (t, C-6), 27.8 (t, C-4), 28.8 (t, C-4'), 29.3 (t, C-12), 29.7 (d, C-14), 43.1 (d, C-3), 64.2 (t, C-1), 83.5 (d, C-2), 86.5 (s, C-7), 126.9 (d, C-11), 127.8 (d, C-10), 128.9 (d, C-9), 144.7 (s, C-8).

Das Signal von C-13 liegt im Rauschen des Spektrums

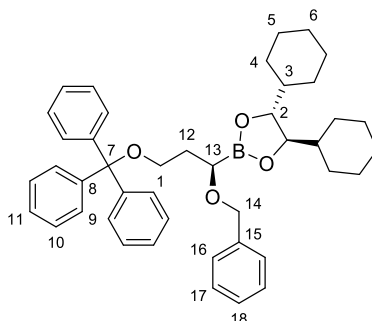
HRMS (ESI): Berechnet für C₃₉H₅₁BNaO₃⁺ [M+Na]⁺: 601.3823, gefunden: 601.3818.

(4*R*,5*R*)-2-((*R*)-1-(Benzyloxy)-3-(trityloxy)propyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxabolan [45]

Herstellung des Nukleophils: Unter N₂-Atmosphäre wurden 304 mg (60 wt% in Mineralöl, 7.60 mmol, 2.3 Äq.) NaH in 4.0 mL abs. THF suspendiert und mit 12.0 mL abs. DMSO versetzt. Anschließend wurden 0.87 mL (8.36 mmol, 2.6 Äq., $\rho = 1.040$ g/mL) BnOH unter Gasentwicklung zugetropft. Die farblose Suspension wurde nach Zugabe für 3 h gerührt, wobei nach der Rührzeit eine gelbe Lösung vorlag.

Homologisierung: Gemäß **AAV1a** wurden 1.71 g (3.27 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **43** mit 0.63 mL (9.80 mmol, 3.0 Äq., $\rho = 1.320$ g/mL) abs. DCM, 1.6 mL (2.5 M in n-Hexan, 4.00 mmol, 1.25 Äq.) n-BuLi und 1.34 g (9.80 mmol, 3.0 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach 3 h wurde auf 0 °C abgekühlt und das zuvor hergestellte Nukleophil zugetropft, bevor nach Zugabe auf RT erwärmt wurde. Im Anschluss wurde nach 16.5 h entsprechend aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, n-Pentan/Et₂O 95:5 → 90:10) lieferte 1.49 g (2.33 mmol, 71 %) Boronsäureester **45** als farbloses Harz. (EP627)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.0$ (c = 1.0, CHCl₃) $R_f = 0.33$ (n-Pentan/Et₂O 9:1)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (m, 2 H, 4-H), 1.01 (m, 2 H, 4-H'), 1.09–1.20 (m, 6 H, 5-H, 5-H', 6-H), 1.25 (m, 2 H, 3-H), 1.54 (m, 2 H, 4-H''), 1.66 (m, 2 H, 6-H), 1.69–1.77 (m, 6 H, 4-H''', 5-H'', 5-H'''), 2.02 (q, $^3J_{12,1} \approx ^3J_{12,13} = 6.7$ Hz, 2 H, 12-H), 3.22 (t, $^3J_{1,12} = 7.1$ Hz, 2 H, 1-H), 3.56 (t, $^3J_{13,12} = 6.8$ Hz, 1 H, 13-H), 3.85 (m, 2 H, 2-H), 4.40 (d, $^2J_{14a,14b} = 11.7$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.51 (d, $^3J_{14b,14a} = 11.7$ Hz, 1 H, 14-H_a), 7.19–7.24 (m, 6 H, 11-H, 16-H, 18-H), 7.24–7.29 (m, 8 H, 10-H, 17-H), 7.44 (m, 6 H, 9-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 26.0 (t, C-5), 26.1 (t, C-5'), 26.5 (t, C-6), 27.5 (t, C-4), 28.4 (t, C-4'), 32.1 (t, C-12), 42.9 (d, C-3), 61.0 (t, C-1), 72.3 (t, C-14), 83.9 (d, C-2), 86.6 (s, C-7), 126.9 (d, C-11), 127.4 (d, C-18), 127.8 (d, C-10), 127.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 128.9 (d, C-9), 139.2 (s, C-15), 144.6 (s, C-8).

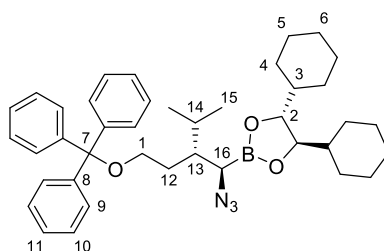
Das Signal von C-13 liegt im Rauschen des Spektrums.

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{BNaO}_4^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 665.3773, gefunden: 665.3771.

(4*R*,5*R*)-2-((1*R*,2*R*)-1-Azido-2-*iso*-propyl-4-(trityloxy)butyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan [46]

Gemäß **AAV1b** wurden 524 mg (906 μmol , 1.0 Äq.) Boronsäureester **44** mit 0.17 ml (2.64 mmol, 2.9 Äq., ρ = 1.320 g/mL) abs. DCM, 0.45 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 1.13 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi und 370 mg (2.72 mmol, 3.0 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach 2 h wurde entsprechend aufgearbeitet und der erhaltene α -Chlorboronsäureester unter N_2 -Atmosphäre in 4.8 mL abs. DMF gelöst und mit 324 mg (4.98 mmol, 5.5 Äq.) NaN_3 bei RT umgesetzt. Nachdem die farblose Suspension für 19 h gerührt wurde, wurde das Gemisch mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ -Lösung versetzt und mit *n*-Pentan verdünnt. Im Anschluss wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase einmal mit *n*-Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 1 M $\text{LiCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 569 mg (898 μmol , 99 %) des Boronsäureesters **46** als farbloses Harz erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. (EP630)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +28.7 (c = 1.0, CHCl_3)



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.84 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.5 Hz, 3 H, 15-H), 0.89 (d, $^3J_{15',14}$ = 6.1 Hz, 3 H, 15-H'), 0.91–1.07 (m, 4 H, 4-H, 4-H'), 1.09–1.24 (m, 6 H, 5-H, 5-H', 6-H), 1.28 (m, 2 H, 3-H), 1.55 (m, 2 H, 4-H'), 1.64–1.69 (m, 4 H, 6-H', 13-H, 14-H), 1.69–1.81 (m, 8 H, 4-H'', 5-H'', 5-H''', 12-H), 3.10 (m, 2 H, 1 H), 3.23 (d, $^3J_{16,13}$ = 4.2 Hz, 1 H, 16-H), 3.84 (m, 2 H, 2-H), 7.22 (m, 3 H, 11-H), 7.28 (m, 6 H, 10-H), 7.44 (m, 6 H, 9-H).

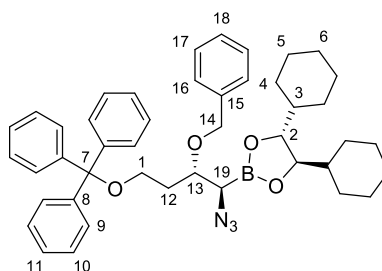
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 19.9 (q, C-15), 20.7 (q, C-15'), 25.9 (t, C-5), 26.1 (t, C-5'), 26.5 (t, C-6), 27.7 (t, C-4), 28.6 (t, C-4'), 29.9 (t, C-12), 29.9 (d, C-14), 43.0 (d, C-3, C-13), 62.7 (t, C-1), 84.4 (d, C-2), 86.5 (s, C-7), 127.0 (d, C-11), 127.8 (d, C-10), 128.8 (d, C-9), 144.6 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{BN}_3\text{NaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 656.3994, gefunden: 656.3988.

(4*R*,5*R*)-2-((1*R*,2*S*)-1-Azido-2-(benzyloxy)-4-(trityloxy)butyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan [47]

Gemäß **AAV1b** wurden 971 mg (1.51 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **45** mit 0.29 ml (2.64 mmol, 3.0 Äq., ρ = 1.320 g/mL) abs. DCM, 0.76 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 1.90 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi und 826 mg (6.06 mmol, 4.0 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach 2 h wurde entsprechend aufgearbeitet und der erhaltene α -Chlorboronsäureester unter N_2 -Atmosphäre in 7.5 mL abs. DMF gelöst und mit 540 mg (8.31 mmol, 5.5 Äq.) NaN_3 bei RT umgesetzt. Nachdem die beigefarbene Suspension für 17.5 h gerührt wurde, wurde das Gemisch mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ -Lösung versetzt und mit *n*-Pentan verdünnt. Im Anschluss wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase einmal mit *n*-Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 1 M $\text{LiCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 1.04 g (1.49 mmol, 98 %) des Boronsäureesters **47** als farbloses Harz erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. (EP634)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +8.3 (c = 1.0, CHCl_3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 2 H, 4-H), 1.08 (m, 2 H, 4-H'), 1.12–1.24 (m, 6 H, 5-H, 5-H', 6-H), 1.34 (m, 2 H, 3-H), 1.59 (m, 2 H, 4-H''), 1.66 (m, 2 H, 6-H'), 1.70–1.76 (m, 4 H, 5-H'', 5-H'''), 1.78 (m, 2 H, 4-H'''), 1.91 (m, 1 H, 12-H_a), 2.07 (ddt, $^2J_{12b,12a} = 13.6$ Hz, $^3J_{12b,13} = 9.0$ Hz, $^3J_{12b,1a} \approx ^3J_{12b,1b} = 4.5$ Hz, 1 H, 12-H_b), 3.18 (td, $^2J_{1a,1b} \approx ^3J_{1a,12a} = 9.0$ Hz, $^3J_{1a,12b} = 4.3$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.25 (dt, $^2J_{1b,1a} = 9.8$ Hz, $^3J_{1b,12a} \approx ^3J_{1b,12b} = 5.1$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.47 (d, $^3J_{19,13} = 2.6$ Hz, 1 H, 19-H), 3.95 (m, 2 H, 2-H), 4.10 (ddd, $^3J_{13,12b} = 8.8$ Hz, $^3J_{13,12a} = 4.0$ Hz, $^3J_{13,19} = 2.5$ Hz, 1 H, 13-H), 4.38 (d, $^2J_{14a,14b} = 11.2$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.61 (d, $^3J_{14b,14a} = 11.1$ Hz, 1 H, 14-H_b), 7.15 (m, 2 H, 16-H), 7.20–7.25 (m, 6 H, 11-H, 17-H, 18-H), 7.27 (m, 6 H, 10-H), 7.42 (m, 6 H, 9-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (t, C-5), 26.1 (t, C-5'), 26.5 (t, C-6), 27.5 (t, C-4), 28.5 (t, C-4'), 33.3 (t, C-12), 43.0 (d, C-3), 52.4 (d, C-19), 60.2 (t, C-1), 72.2 (t, C-14), 78.9 (d, C-13), 84.5 (d, C-2), 86.6 (s, C-7), 127.0 (d, C-11), 127.5 (d, C-18), 127.9 (d, C-10), 127.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 128.8 (d, C-9), 138.3 (s, C-15), 144.4 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₄H₅₂BN₃NaO₄⁺ [M+Na]⁺: 720.3943, gefunden: 720.3948.

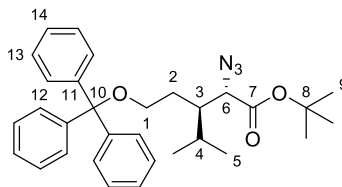
(2*S*,3*R*)-2-Azido-3-*iso*-propyl-5-(trityloxy)valeriansäure-*tert*-butylester [48]

Gemäß **AAV2a** wurden 605 mg (955 μ mol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **46** mit 0.20 mL (1.42 mmol, 1.45 Äq., ρ = 0.717 g/mL) DIPA, 0.52 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 1.30 mmol, 1.35 Äq.) *n*-BuLi, 0.20 mL (2.87 mmol, 3.0 Äq., ρ = 2.490 g/mL) CH₂Br₂ und 390 mg (2.87 mmol, 3.0 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt.

Nach 18.5 h wurde der erhaltene α -Bromboronsäureester gemäß **AAV2b** mit 4.0 mL (37.8 mmol, 40 Äq., ρ = 0.662 g/mL) 2-Methyl-2-buten, 1.08 g (80 wt%, 9.54 mmol, 10 Äq.) NaClO₂ und 1.30 g (9.56 mmol, 10 Äq.) KH₂PO₄ umgesetzt und für 2 d gerührt, während die anschließende Umsetzung mit 62.7 mg (1.05 mmol, 1.1 Äq.) MeB(OH)₂ und 232 mg (1.93 mmol, 2.0 Äq.) MgSO₄ für 0.5 h erfolgte.

Anschließend wurde die erhaltene Carbonsäure gemäß **AAV2c** mit 220 mg (964 μ mol, 1.0 Äq.) BnEt₃NCl, 4.4 mL (38.9 mmol, 41 Äq., ρ = 1.210 g/mL) *t*-BuBr und 3.45 g (24.9 mmol, 26 Äq.) K₂CO₃ in 9.6 mL DMAc für 5 h umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung und automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 94:6; dann C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) wurden 326 mg (652 μ mol, 68 %) des *tert*-Butylesters **48** als farbloses viskoses Öl isoliert, welches sich nach Lagerung im Kühlschrank zu einem farblosen Feststoff verfestigte. (EP642)

$[\alpha]_D^{20} = -18.2$ (c = 1.0, CHCl₃) **Schmelzbereich:** 54–56 °C **R_f** = 0.32 (*n*-Pentan/EtOAc 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, $^3J_{5,4} = 3.3$ Hz, 3 H, 5-H), 0.87 (d, $^3J_{5',4} = 3.4$ Hz, 3 H, 5-H'), 1.42 (s, 9 H, 9-H), 1.62–1.75 (m, 3 H, 2-H, 4-H), 1.79 (m, 1 H, 3-H), 3.08 (m, 2 H, 1-H), 3.84 (d, $^3J_{6,3} = 4.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (m, 3 H, 14-H), 7.28 (m, 6 H, 13-H), 7.43 (m, 6 H, 12-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 19.7 (q, C-5), 20.1 (q, C-5'), 28.1 (q, C-9), 28.2 (t, C-2), 29.3 (d, C-4), 42.9 (d, C-3), 62.6 (t, C-1), 64.9 (d, C-6), 82.9 (s, C-8), 86.6 (s, C-10), 127.0 (d, C-14), 127.9 (d, C-13), 128.8 (d, C-12), 144.5 (s, C-11), 169.7 (s, C-7).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₁H₃₇N₃NaO₃⁺ [M+Na]⁺: 522.2727, gefunden: 522.2747.

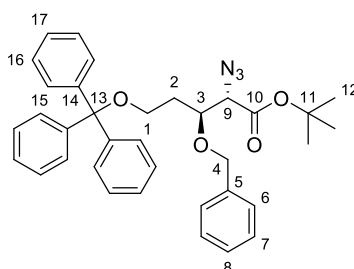
(2*S*,3*S*)-2-Azido-3-(benzyloxy)-5-(trityloxy)valeriansäure-*tert*-butylester [49]

Gemäß **AAV2a** wurden 562 mg (804 μmol , 1.0 Äq.) α -Azidoboronsäureester **47** mit 0.16 mL (1.13 mmol, 1.40 Äq., $\rho = 0.717 \text{ g/mL}$) DIPA, 0.43 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 1.08 mmol, 1.35 Äq.) *n*-BuLi, 0.17 mL (2.44 mmol, 3.0 Äq., $\rho = 2.490 \text{ g/mL}$) CH_2Br_2 und 448 mg (3.29 mmol, 4.1 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt.

Nach 19 h wurde der erhaltene α -Bromboronsäureester gemäß **AAV2b** mit 3.4 mL (32.1 mmol, 40 Äq., $\rho = 0.662 \text{ g/mL}$) 2-Methyl-2-buten, 907 mg (80 wt%, 8.02 mmol, 10 Äq.) NaClO_2 und 1.09 g (8.03 mmol, 10 Äq.) KH_2PO_4 , umgesetzt und für 1 d gerührt, während die anschließende Umsetzung mit 52.9 mg (884 μmol , 1.1 Äq.) MeB(OH)_2 und 193 mg (1.60 mmol, 2.0 Äq.) MgSO_4 für 0.5 h erfolgte.

Anschließend wurde die erhaltene Carbonsäure gemäß **AAV2c** mit 184 mg (806 μmol , 1.0 Äq.) BnEt_3NCl , 3.6 mL (31.8 mmol, 40 Äq., $\rho = 1.210 \text{ g/mL}$) *t*-BuBr und 2.88 g (20.9 mmol, 26 Äq.) K_2CO_3 in 8.0 mL DMAc für 5 h umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung und automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 8:2; dann $\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) wurden 242 mg (429 μmol , 53 %) des *tert*-Butylesters **49** als farbloser Feststoff isoliert. (EP641)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3) **Schmelzbereich:** 130–132 °C **R_f** = 0.15 (*n*-Pentan/EtOAc 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51$ (s, 9 H, 12-H), 1.90 (m, 2 H, 2-H), 3.19 (td, $^2J_{1a,1b} \approx ^3J_{1a,2a/b} = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J_{1a,2a/b} = 4.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H_a), 3.29 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 9.6 \text{ Hz}$, $^3J_{1b,2a/b} = 5.5 \text{ Hz}$, $^3J_{1b,2a/b} = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H_b), 4.09 (d, $^3J_{9,3} = 4.2 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 4.17 (dt, $^3J_{3,2a/b} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{3,9} \approx ^3J_{3,2a/b} = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 4.38 (d, $^2J_{4a,4b} = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H_a), 4.55 (d, $^3J_{4b,4a} = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H_b), 7.13 (m, 2 H, 6-H), 7.23 (m, 3 H, 17-H), 7.24–7.29 (m, 9 H, 7-H, 8-H, 16-H), 7.41 (m, 6 H, 15-H).

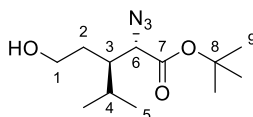
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.2$ (q, C-12), 31.7 (t, C-2), 59.4 (t, C-1), 64.9 (d, C-9), 72.7 (t, C-4), 77.1 (d, C-3), 83.3 (s, C-11), 86.7 (s, C-13), 127.1 (d, C-17), 127.8 (d, C-8), 127.9 (d, C-16), 128.0 (d, C-6), 128.4 (d, C-7), 128.8 (d, C-15), 137.7 (s, C-5), 144.3 (s, C-14), 167.5 (s, C-10).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{NaO}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 586.2676, gefunden: 586.2688.

(2*S*,3*R*)-2-Azido-5-hydroxy-3-*iso*-propylvaleriansäure-*tert*-butylester [50]^[95]

Unter N_2 -Atmosphäre wurden 58.9 mg (118 μmol , 1.0 Äq.) Tritylether **48** und 37.6 μL (235 μmol , 2.0 Äq., $\rho = 0.728 \text{ g/mL}$) Et_3SiH in 2.4 mL abs. DCM gelöst und tropfenweise mit 5.90 μL (0.2 M in DCM, 1.18 μmol , 1 mol%) TESOTf versetzt. Die nun tiefgelbe Lösung wurde für 2 min bis zur Farblosigkeit gerührt und dann mit Wasser versetzt und mit Et_2O verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase einmal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 0.5 mL eines 1:1 Gemischs aus THF und 80 % wässriger AcOH gelöst, für 30 min gerührt und dann mit ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ -Lösung neutralisiert. Danach wurde dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Im Anschluss wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 6:4) gereinigt. Insgesamt wurden 29.0 mg (113 μmol , 96 %) des Alkohols **50** als farbloses Öl isoliert. (EP669)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3) **R_f** = 0.26 (*n*-Pentan/EtOAc 75:25)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3 H, 5-H), 0.96 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.9 Hz, 3 H, 5-H'), 1.52 (s, 9 H, 9-H), 1.63 (m, 2 H, 2-H), 1.73 (bs, 1 H, OH), 1.75 (m, 1 H, 4-H), 1.88 (qd, $^3J_{3,2} \approx ^3J_{3,4}$ = 5.9 Hz, $^3J_{3,6}$ = 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.61 (td, $^3J_{1,2}$ = 6.7 Hz, $^2J_{1a,1b}$ = 2.8 Hz, 2 H, 1-H), 3.97 (d, $^3J_{6,3}$ = 4.2 Hz, 1 H, 6-H).

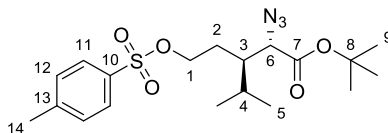
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 19.8 (q, C-5), 20.5 (q, C-5'), 28.1 (q, C-9), 30.1 (d, C-4), 31.0 (t, C-2), 42.3 (d, C-3), 61.4 (t, C-1), 64.9 (d, C-6), 83.5 (s, C-8), 170.3 (s, C-7).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₂H₂₄N₃O₃⁺ [M+H]⁺: 258.1806, gefunden: 258.1812.

(2*S*,3*R*)-2-Azido-3-*iso*-propyl-5-(tosyloxy)valeriansäure-*tert*-butylester [51]

Zu einer Lösung aus 19.3 mg (75.0 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **50** in 0.5 mL DCM wurden bei 0 °C 31.4 μ L (225 μ mol, 3.0 Äq., ρ = 0.726 g/mL) Et₃N, gefolgt von 28.3 mg (148 μ mol, 2.0 Äq.) TsCl und 2.8 mg (0.3 Äq., 22.5 μ mol) DMAP, gegeben. Im Anschluss wurde langsam auf RT erwärmt, bevor nach 16 h mit Et₂O verdünnt und mit ges. NH₄Cl(aq.)- ges. NaHCO₃(aq.)- und ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen wurde. Danach wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 7:3) des Rückstands lieferte 25.7 mg (62.5 μ mol, 83 %) des Tosylats **51** als farbloses Harz. (EP673)

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.8 (c = 1.0, CHCl₃) **R_f** = 0.40 (n-Pentan/EtOAc 75:25)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.7 Hz, 3 H, 5-H), 0.89 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.8 Hz, 5 H, 5-H'), 1.47 (s, 9 H, 9-H), 1.60–1.80 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H), 2.44 (s, 3 H, 14-H), 3.93 (d, $^3J_{6,3}$ = 4.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.03 (m, 2 H, 1-H), 7.34 (d, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, 2 H, 12-H), 7.77 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.2 Hz, 2 H, 11-H).

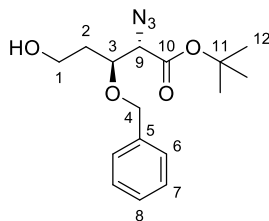
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 19.6 (q, C-5), 20.1 (q, C-5'), 21.7 (q, C-14), 27.3 (t, C-2), 28.1 (q, C-9), 29.3 (d, C-4), 42.2 (d, C-3), 64.5 (d, C-6), 69.2 (t, C-1), 83.5 (s, C-8), 128.0 (d, C-11), 130.0 (d, C-12), 133.2 (s, C-10), 144.9 (s, C-13), 169.3 (s, C-7).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₉H₂₉N₃NaO₅S⁺ [M+Na]⁺: 434.1720, gefunden: 434.1720.

(2*S*,3*S*)-2-Azido-3-(benzyloxy)-5-hydroxyvalerian-*tert*-butylester [52]^[95]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 92.2 mg (164 μ mol, 1.0 Äq.) Tritylether **49** und 39.2 μ L (245 μ mol, 1.5 Äq., ρ = 0.728 g/mL) Et₃SiH in 3.4 mL abs. DCM gelöst und tropfenweise mit 16.4 μ L (0.2 M in DCM, 1.18 μ mol, 2 mol%) TESOTf versetzt. Die nun tiefgelbe Lösung wurde für 2 min bis zur Farblosigkeit gerührt und dann mit Wasser versetzt und mit Et₂O verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 1.0 mL eines 1:1 Gemischs aus THF und 80 % wässriger AcOH gelöst, für 30 min gerührt und dann mit ges. NaHCO₃(aq.)-Lösung neutralisiert. Danach wurde dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Im Anschluss wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 6:4) gereinigt. Insgesamt wurden 36.3 mg (113 μ mol, 69 %) des Alkohols **52** als farbloses Öl isoliert. (EP678)

$[\alpha]_D^{20}$ = -56.8 (c = 0.5, CHCl₃) **R_f** = 0.18 (n-Pentan/EtOAc 75:25)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9 H, 12-H), 1.60–1.77 (m, 2 H, OH, 2-H_a), 1.95 (ddt, $^2J_{2b,2a}$ = 14.1 Hz, $^3J_{2b,3}$ = 8.8 Hz, $^3J_{2b,1}$ = 5.0 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.72 (dd, $^3J_{1,2a}$ = 6.6 Hz, $^3J_{1,2b}$ = 4.8 Hz, 2 H, 1-H), 4.04 (dt, $^3J_{3,2b}$ = 8.3 Hz, $^3J_{3,2a}$ $\approx$ $^3J_{3,9}$ = 3.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.20 (d, $^3J_{9,3}$ = 4.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.57 (d, $^3J_{4a,4b}$ = 11.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.71 (d, $^3J_{4b,4a}$ = 11.4 Hz, 1 H, 4-H_b), 7.28–7.39 (m, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H).

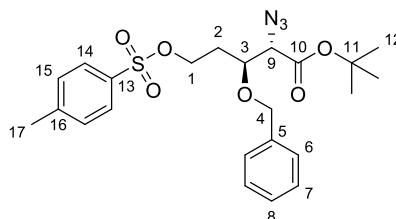
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (q, C-12), 33.2 (t, C-2), 59.6 (t, C-1), 64.5 (d, C-9), 72.5 (t, C-4), 77.6 (d, C-3), 83.6 (s, C-11), 128.2 (d, C-6, C-8), 128.7 (d, C-7), 137.5 (s, C-5), 167.4 (s, C-10).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₆H₂₄N₃O₄⁺ [M+H]⁺: 322.1761, gefunden: 322.1767.

(2*S*,3*S*)-2-Azido-3-(benzyloxy)-5-(tosyloxy)valeriansäure-*tert*-butylester [53]

Eine Lösung aus 33.5 mg (104 μ mol, 1.0 Äq.) Alkohol **52** in 0.5 mL DCM wurde bei 0 °C mit 43.2 μ L (310 μ mol, 3.0 Äq., ρ = 0.726 g/mL) Et₃N, gefolgt von 39.7 mg (208 μ mol, 2.0 Äq.) TsCl und 4.9 mg (0.4 Äq., 40.1 μ mol) DMAP, versetzt, wobei die farblose Lösung im Anschluss langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 16.5 h wurde die nun bräunliche Suspension mit Et₂O verdünnt und mit ges. NH₄Cl_(aq)-, gefolgt von ges. NaHCO_{3(aq)}- und ges. NaCl_(aq)-Lösung gewaschen. Danach wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 8:2) des Rückstands lieferte 39.9 mg (83.7 μ mol, 81 %) des Tosylats **53** als farbloses, hochviskoses Öl. (EP681)

$[\alpha]_D^{20}$ = -35.6 (c = 1.0, CHCl₃) R_f = 0.43 (*n*-Pentan/EtOAc 75:25)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9 H, 12-H), 1.81 (dddd, $^3J_{2a,2b}$ = 15.1 Hz, $^3J_{2a,1b}$ = 9.8 Hz, $^3J_{2a,1a}$ = 5.4 Hz, $^3J_{2a,3}$ = 2.8 Hz, 1 H, 2-H_a), 1.97 (ddt, $^3J_{2b,2a}$ = 15.0 Hz, $^3J_{2b,3}$ = 9.7 Hz, $^3J_{2b,1a}$ $\approx$ $^3J_{2b,1b}$ = 4.1 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.42 (s, 3 H, 17-H), 3.97 (ddd, $^3J_{3,2b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{3,9}$ = 3.9 Hz, $^3J_{3,2a}$ = 2.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.10 (ddd, $^3J_{1a,1b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{1a,2a}$ = 5.4 Hz, $^3J_{1a,2b}$ = 4.0 Hz, 1 H, 1-H_a), 4.16 (d, $^3J_{9,3}$ = 3.9 Hz, 1 H, 9-H), 4.17 (td, $^2J_{1b,1a}$ $\approx$ $^3J_{1b,2a}$ = 9.9 Hz, $^3J_{1b,2b}$ = 4.1 Hz, 1 H, 1-H_b), 4.41 (d, $^3J_{4a,4b}$ = 11.1 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.61 (d, $^3J_{4b,4a}$ = 11.2 Hz, 1 H, 4-H_b), 7.25 (m, 2 H, 6-H), 7.28–7.35 (m, 5 H, 7-H, 8-H, 15-H), 7.76 (m, 2 H, 14-H).

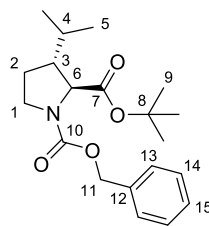
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (q, C-17), 28.1 (q, C-12), 30.6 (t, C-2), 64.3 (d, C-9), 66.8 (t, C-1), 72.7 (t, C-4), 75.8 (d, C-3), 83.8 (s, C-11), 128.0 (d, C-14), 128.1 (d, C-6), 128.1 (d, C-8), 128.6 (d, C-7), 130.0 (d, C-15), 133.0 (s, C-13), 137.3 (s, C-5), 145.0 (s, C-16), 166.9 (s, C-10).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₃H₂₉N₃NaO₆S⁺ [M+Na]⁺: 498.1669, gefunden: 498.1662.

(2*S*,3*R*)-3-*iso*-Propyl-*N*-Benzyloxycarbonyl-L-Prolin-*tert*-Butylester [54]

Gemäß **AAV3** wurden 26.0 mg (63.2 μ mol, 1.0 Äq.) des Tosylats **51** mit 3.0 mg Pd/C (10 wt%) in 0.6 mL MeOH für 1.5 h umgesetzt. Der erhaltene Rückstand wurde in 0.6 mL MeOH gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurde die farblose Lösung mit 30.8 μ L (221 μ mol, 3.5 Äq., ρ = 0.726 g/mL) Et₃N, gefolgt von 11.4 μ L (95 wt%, 75.8 μ mol, 1.2 Äq., ρ = 1.195 g/mL) CbzCl, versetzt und nach beendeter Zugabe langsam auf RT erwärmt. Nach 15.5 h wurde mit EtOAc verdünnt und dreimal mit 10 wt% wässriger Zitronensäure-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden nach automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 8:2) des Rückstands 17.0 mg (48.9 μ mol, 77 %) des Prolinderivats **54** als farbloses, viskoses Öl erhalten. (EP680)

$[\alpha]_D^{20}$ = -32.4 (c = 0.5, CHCl₃) R_f = 0.43 (*n*-Pentan/EtOAc 75:25)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.92 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.7 Hz, 3 H, 5-H), 0.95 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.7 Hz, 3 H, 5'-H), 1.37 (s, 9H, 9), 1.64 – 1.76 (m, 2 H, 2-H_a, 4-H), 1.95 (m, 1 H, 2-H_b), 2.01 (m, 1 H, 3-H), 3.35 (dt, $^2J_{1a,1b}$ = 10.4 Hz, $^3J_{1a,2}$ = 7.7 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.56 (ddd, $^2J_{1b,1a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{1b,2a}$ = 8.0 Hz, $^3J_{1b,2b}$ = 4.3 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.91 (d, $^3J_{6,3}$ = 5.1 Hz, 1 H, 6-H), 5.07 (m, 2 H, 11-H), 7.28–7.37 (m, 5 H, 13-H, 14-H, 15-H).

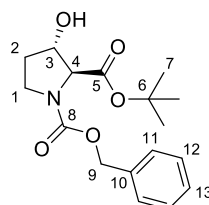
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 19.0 (q, C-5), 20.0 (q, C-5'), 26.5 (t, C-2), 27.1 (q, C-9), 29.7 (d, C-4), 45.6 (t, C-1), 50.2 (d, C-3), 62.5 (d, C-6), 65.6 (t, C-11), 80.0 (s, C-8), 126.8 (d, C-13), 127.1 (d, C-15), 127.7 (d, C-14), 136.5 (s, C-12), 153.3 (s, C-10), 171.1 (s, C-7).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₀H₃₀NO₄⁺ [M+H]⁺: 348.2169, gefunden: 348.2179.

(2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-*N*-Benzyloxycarbonyl-L-Prolin-*tert*-Butylester [55]

Zu einer Lösung aus 19.8 mg (41.6 μ mol, 1.0 Äq.) Tosylat **53** in 1.0 mL THF wurden 5.5 mg Pd/C (10 wt%) gegeben und für 3 h unter H₂-Atmosphäre (Ballon) gerührt. Danach wurde die schwarze Suspension mit 20.8 μ L (4 M in 1,4-Dioxan, 83.1 μ mol, 2.0 Äq.) HCl versetzt und für 4 h gerührt, bevor über Celite filtriert und mit MeOH nachgespült wurde. Das Filtrat wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand in 1.0 mL MeOH aufgenommen. Als nächstes wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt und mit 24.2 μ L (174 μ mol, 4.2 Äq., ρ = 0.726 g/mL) Et₃N, gefolgt von 7.50 μ L (95 wt%, 49.9 μ mol, 1.2 Äq., ρ = 1.195 g/mL) CbzCl, versetzt. Im Anschluss wurde langsam auf RT erwärmt und nach 20 h mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde dreimal mit 10 wt% wässriger Zitronensäure-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, bevor über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rückstands konnten 10.3 mg (32.1 μ mol, 77 %) des Prolinderivats **55** als farbloses Öl isoliert werden. (EP689)

$[\alpha]_D^{20}$ = -4.4 (c = 0.25, CHCl₃) **R_f** = 0.32 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 1.38 (s, 9 H, 7-H), 1.82 (m, 1 H, 2-H_a), 1.96 (m, 1 H, 2-H_b), 3.00 (bs, 1 H, OH), 3.52 (m, 2 H, 1-H), 4.04 (s, 1 H, 4-H), 4.25 (m, 1 H, 3-H), 5.08 (s, 2 H, 9-H), 7.25–7.42 (m, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 27.1 (s, C-7), 31.3 (t, C-2), 44.1 (t, C-1), 65.5 (t, C-9), 68.2 (d, C-4), 73.4 (d, C-3), 80.4 (s, C-6), 126.8 (d, C-11), 127.1 (d, C-13), 127.7 (d, C-12), 136.5 (s, C-10), 153.6 (s, C-8), 169.1 (s, C-5).

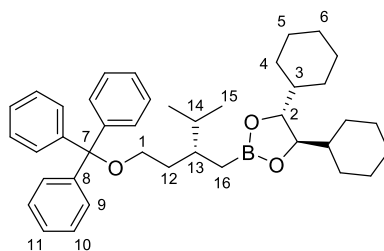
HRMS (ESI): Berechnet für C₁₇H₂₄NO₅⁺ [M+H]⁺: 322.1649, gefunden: 322.1647.

(4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-2-((*R*)-2-*iso*-propyl-4-(trityloxy)butyl)-1,3,2-dioxaborolan [56]

Gemäß **AAV1b** wurden 740 mg (1.28 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **43** mit 0.25 mL (3.89 mmol, 3.0 Äq., ρ = 1.320 g/mL) abs. DCM, 0.64 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 1.60 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi und 533 mg (3.91 mmol, 3.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach 2.5 h wurde entsprechend aufgearbeitet und der isolierte α -Chlorboronsäureester bei 0 °C mit 1.8 mL (1.0 M in THF, 1.80 mmol, 1.4 Äq.) Superhydrid® in 3.2 mL abs. THF umgesetzt, wobei nach Zugabe auf RT erwärmt wurde. Nach 1.5 h wurde entsprechend aufgearbeitet.

Automatisierte Säulenchromatographie (cHex/EtOAc 100:0 → 95:5) lieferte 704 mg (1.19 mmol, 93 %) des Boronsäureesters **56** als farbloses Harz. (EP649)

$[\alpha]_D^{20} = +30.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.36$ (n -Pentan/EtOAc 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.63$ (dd, $^2J_{16a,16b} = 15.6$ Hz, $^3J_{16a,13} = 7.0$ Hz, 1 H, 16- H_a), 0.74 (dd, $^2J_{16b,16a} = 15.7$ Hz, $^3J_{16b,13} = 6.5$ Hz, 1 H, 16- H_b), 0.77 (d, $^3J_{15,14} = 6.8$ Hz, 3 H, 15-H), 0.80 (d, $^3J_{15',14} = 6.8$ Hz, 3 H, 15- H'), 0.93 (m, 2 H, 4-H), 1.03 (m, 2 H, 4- H'), 1.10 – 1.23 (m, 6 H, 5-H, 5- H' , 6-H), 1.27 (m, 2 H, 3-H), 1.46 – 1.60 (m, 4 H, 4- H'' , 12- H_a , 13-H), 1.60 – 1.71 (m, 4 H, 6- H' , 12- H_b , 14-H), 1.71 – 1.80 (m, 6 H, 4- H''' , 5- H'' , 5- H'''), 3.07 (m, 2 H, 1-H), 3.77 (m, 2 H, 2-H), 7.22 (m, 3 H, 11-H), 7.28 (m, 6 H, 10-H), 7.44 (m, 6 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.7$ (q, C-15), 19.5 (q, C-15'), 26.0 (t, C-5), 26.2 (t, C-5'), 26.6 (t, C-6), 27.7 (t, C-4), 28.6 (t, C-4'), 31.6 (d, C-13), 33.6 (t, C-12), 37.1 (d, C-14), 43.2 (d, C-3), 62.8 (t, C-1), 83.4 (d, C-2), 86.5 (s, C-7), 126.9 (d, C-11), 127.8 (d, C-10), 128.9 (d, C-9), 144.8 (s, C-8).

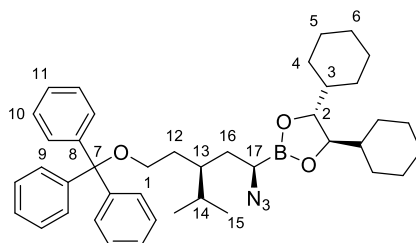
Das Signal von C-16 liegt im Rauschen des Spektrums.

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{BNaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 615.3980, gefunden: 615.3979.

(4*R*,5*R*)-2-((1*R*,3*R*)-1-Azido-3-*iso*-propyl-5-(trityloxy)pentyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan [57]

Gemäß **AAV1b** wurden 701 mg (1.18 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **56** mit 0.23 ml (3.57 mmol, 3.0 Äq., $\rho = 1.320$ g/mL) abs. DCM, 0.60 mL (2.5 M in n -Hexan, 1.50 mmol, 1.27 Äq.) n -BuLi und 492 mg (3.61 mmol, 3.1 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach 3 h wurde entsprechend aufgearbeitet und der erhaltene α -Chlorboronsäureester unter N_2 -Atmosphäre in 6.0 mL abs. DMF gelöst und mit 424 mg (6.51 mmol, 5.5 Äq.) NaN_3 bei RT umgesetzt. Nachdem die Suspension für 18 h gerührt wurde, wurde das Gemisch mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ -Lösung versetzt und mit n -Pentan verdünnt. Im Anschluss wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase einmal mit n -Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 1 M $\text{LiCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 726 mg (1.12 mmol, 95 %) des Boronsäureesters **57** als farbloses Harz erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. (EP655)

$[\alpha]_D^{20} = +6.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76$ (d, $^3J_{15,14} = 6.7$ Hz, 3 H, 15-H), 0.83 (d, $^3J_{15',14} = 6.7$ Hz, 3 H, 15- H'), 0.95 (m, 2 H, 4-H), 1.06 (m, 2 H, 4- H'), 1.12 – 1.27 (m, 6 H, 5-H, 5- H' , 6), 1.28 – 1.38 (m, 3 H, 3-H, 16- H_a), 1.52 – 1.64 (m, 7 H, 4- H'' , 12-H, 13-H, 14-H, 16- H_b), 1.68 (m, 2 H, 6- H'), 1.72 – 1.80 (m, 6 H, 4- H''' , 5- H'' , 5- H'''), 2.99 (dd, $^3J_{17,16a/b} = 10.5$ Hz, $^3J_{17,16a/b} = 4.6$ Hz, 1 H, 17-H), 3.10 (m, 2 H, 1-H), 3.91 (m, 2 H, 2-H), 7.22 (m, 3 H, 11-H), 7.29 (m, 6 H, 10-H), 7.45 (m, 6 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.3$ (q, C-15), 19.4 (q, C-15'), 26.0 (t, C-5), 26.1 (t, C-5'), 26.5 (t, C-6), 27.4 (t, C-4), 28.4 (t, C-4'), 29.5 (d, C-13), 30.9 (t, C-12), 31.6 (t, C-16), 37.9 (d, C-14), 43.0 (d, C-3), 46.4 (d, C-17), 62.5 (t, C-1), 84.3 (d, C-2), 86.7 (s, C-7), 127.0 (d, C-11), 127.9 (d, C-10), 128.8 (d, C-9), 144.6 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{BN}_3\text{NaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 670.4150, gefunden: 670.4151.

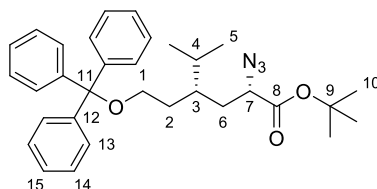
(2*S*,4*R*)-2-Azido-4-*iso*-propyl-6-(trityloxy)capronsäure-*tert*-Butylester [58]

Gemäß **AAV2a** wurden 367 mg (567 μ mol, 1.0 Äq.) α -Azidoboronsäureester **57** mit 0.12 mL (850 μ mol, 1.50 Äq., $\rho = 0.717$ g/mL) DIPA, 0.31 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 775 μ mol, 1.35 Äq.) *n*-BuLi, 0.12 mL (1.72 mmol, 3.0 Äq., $\rho = 2.490$ g/mL) CH_2Br_2 und 240 mg (1.76 mmol, 3.1 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt.

Nach 18 h wurde der erhaltene α -Bromboronsäureester gemäß **AAV2b** mit 2.4 mL (22.7 mmol, 40 Äq., $\rho = 0.662$ g/mL) 2-Methyl-2-buten, 640 mg (80 wt%, 5.66 mmol, 10 Äq.) NaClO_2 und 772 mg (5.68 mmol, 10 Äq.) KH_2PO_4 , umgesetzt und für 1 d gerührt, während die sich anschließende Umsetzung mit 33.9 mg (566 μ mol, 1.0 Äq.) MeB(OH)_2 und 137 mg (1.14 mmol, 2.0 Äq.) MgSO_4 für 0.5 h erfolgte.

Anschließend wurde die erhaltene Carbonsäure gemäß **AAV2c** mit 132 mg (581 μ mol, 1.0 Äq.) BnEt_3NCl , 2.6 mL (23.0 mmol, 41 Äq., $\rho = 1.210$ g/mL) *t*-BuBr und 2.05 g (14.8 mmol, 26 Äq.) K_2CO_3 in 5.6 mL DMAc für 5 h umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung und automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 95:5; dann $\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) wurden 108 mg (97 wt%, 210 μ mol, 38 %) des *tert*-Butylesters **58** als farbloses Öl. (EP658)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.27$ (*n*-Pentan/EtOAc 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78$ (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3 H, 5-H), 0.84 (d, $^3J_{5',4} = 6.9$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.46 (s, 9 H, 10-H), 1.48–1.55 (m, 2 H, 2- H_a , 6- H_a), 1.57–1.69 (m, 4 H, 2- H_b , 3-H, 4-H, 6- H_b), 3.11 (t, $^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 2 H, 1-H), 3.59 (dd, $^3J_{7,6a/b} = 10.2$ Hz, $^3J_{7,6a/b} = 4.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.23 (m, 3 H, 15-H), 7.29 (m, 6 H, 14-H), 7.44 (m, 6 H, 13-H).

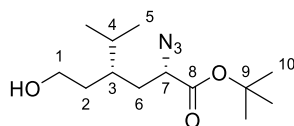
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.1$ (q, C-5), 19.5 (q, C-5'), 28.2 (q, C-10), 29.5 (d, C-4), 31.0 (t, C-2), 32.5 (t, C-6), 37.2 (d, C-3), 61.0 (d, C-7), 62.1 (t, C-1), 82.8 (s, C-9), 86.7 (s, C-11), 127.0 (d, C-15), 127.9 (d, C-14), 128.8 (d, C-13), 144.5 (s, C-12), 170.4 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_3^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 536.2884, gefunden: 536.2870.

(2*S*,4*R*)-2-Azido-6-hydroxy-4-*iso*-propylcapronsäure-*tert*-butylester [59]

Unter N_2 -Atmosphäre wurden 77.1 mg (150 μ mol, 1.0 Äq.) Tritylether **58** und 36.0 μ L (225 μ mol, 1.5 Äq., $\rho = 0.728$ g/mL) Et_3SiH in 3.0 mL abs. DCM gelöst und tropfenweise mit 7.50 μ L (0.2 M in DCM, 1.50 μ mol, 1 mol%) TESOTf versetzt. Die nun tiefgelbe Lösung wurde für 2 min bis zur Farblosigkeit gerührt und dann mit Wasser versetzt und mit Et_2O verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 1.0 mL eines 1:1 Gemischs aus THF und 80 % wässriger AcOH gelöst, für 30 min gerührt und dann mit ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ -Lösung neutralisiert. Danach wurde dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Im Anschluss wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 6:4) gereinigt. Insgesamt wurden 35.3 mg (130 μ mol, 87 %) des Alkohols **59** als farbloses Öl isoliert. (EP679)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3) $R_f = 0.25$ (*n*-Pentan/EtOAc 75:25)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (d, $^3J_{5,4} = 6.9$ Hz, 3 H, 5-H), 0.89 (d, $^3J_{5',4} = 6.8$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.46 (m, 1 H, 2- H_a), 1.50 (s, 9 H, 10-H), 1.54 (m, 1 H, 3-H), 1.57–1.67 (m, 3 H, OH, 2- H_b , 6- H_a), 1.71 (m, 1 H, 6- H_b), 1.77 (m, 1 H, 4-H), 3.63–3.73 (m, 3 H, 1-H, 7-H).

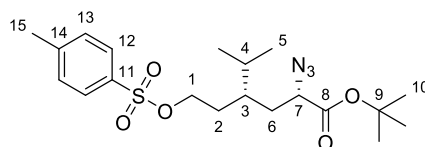
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 18.6 (q, C-5), 19.2 (q, C-5'), 28.2 (q, C-10), 30.0 (d, C-4), 32.5 (t, C-6), 33.5 (t, C-2), 37.1 (d, C-3), 61.1 (d, C-7), 61.4 (t, C-1), 83.1 (s, C-9), 170.4 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.1969, gefunden: 272.1967.

(2*S*,4*R*)-2-Azido-4-*iso*-propyl-6-(tosyloxy)capronsäure-*tert*-butylester [60]

Eine Lösung aus 28.4 mg (105 μmol , 1.0 Äq.) Alkohol **59** in 0.5 mL DCM wurde bei 0 °C mit 43.8 μL (314 μmol , 3.0 Äq., ρ = 0.726 g/mL) Et_3N , gefolgt von 40.6 mg (213 μmol , 2.0 Äq.) TsCl und 4.4 mg (0.3 Äq., 36.0 μmol) DMAP, versetzt, wobei die farblose Lösung nach Zugabe langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 17 h wurde die nun bräunliche Suspension mit Et_2O verdünnt und mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ -, gefolgt von ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ - und ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 8:2) des Rückstands lieferte 36.5 mg (85.3 μmol , 82 %) des Tosylats **60** als farbloses Öl. (EP682)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -8.4 (c = 0.5, CHCl_3) R_f = 0.42 (n -Pentan/EtOAc 75:25)



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.78 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.9 Hz, 3 H, 5-H), 0.82 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.9 Hz, 3 H, 5'-H), 1.42–1.52 (m, 2 H, 3-H, 6-H_a), 1.50 (s, 9 H, 10-H), 1.58 (m, 1 H, 2-H_a), 1.62–1.70 (m, 3 H, 2-H_b, 4-H, 6-H_b), 2.44 (s, 3 H, 15-H), 3.56 (dd, $^3J_{7,6a/b}$ = 9.9 Hz, $^3J_{7,6a/b}$ = 4.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.05 (m, 2 H, 1-H), 7.35 (m, 2 H, 13-H), 7.79 (m, 2 H, 12-H).

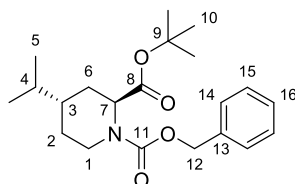
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 18.1 (q, C-5), 19.3 (q, C-5'), 21.8 (q, C-15), 28.1 (q, C-10), 29.4 (d, C-4), 29.8 (t, C-2), 32.1 (t, C-6), 36.8 (d, C-3), 60.7 (d, C-7), 69.0 (t, C-1), 83.2 (s, C-9), 128.0 (d, C-12), 130.0 (d, C-13), 133.2 (s, C-11), 144.9 (s, C-14), 169.9 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 448.1877, gefunden: 448.1867.

(2*S*,4*S*)-4-*iso*-Propyl-*N*-Benzyloxycarbonyl-L-Pipecolinsäure-*tert*-Butylester [61]

Gemäß **AAV3** wurden 15.4 mg (36.1 μmol , 1.0 Äq.) Azid **60** in 1.8 mL THF mit 3.3 mg Pd/C (10 wt%) umgesetzt. Der erhaltene Rückstand wurde in 0.5 mL MeOH gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu jener Lösung wurden 15.1 μL (108 μmol , 3.0 Äq., ρ = 0.726 g/mL) Et_3N gefolgt von 6.50 μL (95 wt%, 43.3 μmol , 1.2 Äq., ρ = 1.195 g/mL) CbzCl gegeben. Das Gemisch wurde langsam auf RT erwärmt und nach 22 h mit EtOAc verdünnt, bevor dreimal mit 10 wt% wässriger Zitronensäure-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) gereinigt. Insgesamt konnten 11.6 mg (32.1 μmol , 89 %) des Pipecolinsäurederivats **61** als farbloses Öl isoliert werden. (EP687)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -10.8 (c = 0.25, CHCl_3) R_f = 0.48 (n -Pentan/EtOAc 75:25)



^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): δ = 0.86 (d, $^3J_{5,4}$ = 4.4 Hz, 3 H, 5-H), 0.87 (d, $^3J_{5',4}$ = 4.4 Hz, 3 H, 5'-H), 1.03–1.17 (m, 2 H, 2-H_a, 3-H), 1.34 (m, 1 H, 6-H_a), 1.41 (s, 9 H, 10-H), 1.45 (m, 1 H, 4-H), 1.67 (m, 1 H, 2-H_b), 2.13 (m, 6-H_b), 2.97 (m, 1 H, 1-H_a), 3.98 (m, 1 H, 1-H_b), 4.71 (dd, $^3J_{7,6a/b}$ = 6.3 Hz, $^3J_{7,6a/b}$ = 2.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.12 (m, 2 H, 12-H), 7.28–7.41 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 18.5 (q, C-5), 18.8 (q, C-5'), 27.2 (q, C-10), 27.6 (t, C-2), 29.3 (t, C-6), 31.0 (d, C-4), 37.8 (d, C-3), 41.2 (t, C-1), 54.6 (d, C-7), 65.8 (t, C-12), 80.5 (s, C-9), 126.8 (d, C-14), 127.2 (d, C-16), 127.7 (d, C-15), 136.5 (s, C-13), 155.0 (s, C-11), 169.7 (s, C-8).

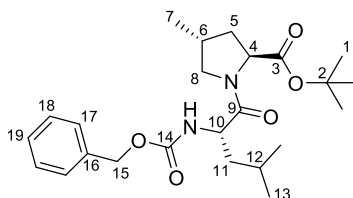
HRMS (ESI): Berechnet für C₂₁H₃₂NO₄⁺ [M+H]⁺: 362.2326, gefunden: 362.2334.

5.4 Synthese von Mycoplanecin und dessen Derivaten

Cbz-Leu-MePro-O*t*-Bu [62]

Gemäß **AAV2** wurden 1.01 g (3.17 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-MePro-O*t*-Bu (**42**) mit 100 mg (10 wt%) Pd/C in 13 mL MeOH für 3 h umgesetzt. Das so erhaltene freie Amin wurde gemäß **AAV7** mit 1.16 g (4.35 mmol, 1.4 Äq.) Cbz-Leu-OH, 682 mg (4.45 mmol, 1.4 Äq.) HOBt, 850 mg (4.44 mmol, 1.4 Äq.) EDC und 871 µL (7.92 mmol, 2.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 11 mL abs. DMF für 14.5 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 7:3) des Rohprodukts lieferte 1.24 g (2.87 mmol, 90 %) des Dipeptids **62** als farbloses Harz. (EP471)

[α]_D²⁰ = -48.7 (c = 1.0, CHCl₃) **R_f** = 0.57 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.92 (d, ³J_{13,12} = 6.6 Hz, 6 H, 13-H), 1.00 (d, ³J_{7,6} = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.40 (s, 9 H, 1-H), 1.51 (m, 2 H, 11-H), 1.69–1.81 (m, 2 H, 5-H_a, 12-H), 1.96 (m, 1 H, 5-H_b), 2.41 (m, 1 H, 6-H), 3.21 (bs, 1 H, 8-H_a), 3.66 (dd, ²J_{8b,8a} = 9.6 Hz, ³J_{8b,6} = 7.2 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.24–4.35 (m, 2 H, 4-H, 10-H), 5.04 (m, 2 H, 15-H), 6.95 (bs, 1 H, NH), 7.26–7.39 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 16.7 (q, C-7), 21.1 (q, C-13), 22.4 (q, C-13'), 23.7 (d, C-12), 27.2 (q, C-1), 31.6 (d, C-6), 35.6 (t, C-5), 50.4 (d, C-10), 52.7 (t, C-8), 58.9 (d, C-4), 65.0 (t, C-15), 79.8 (s, C-2), 127.0 (d, C-17), 127.1 (d, C-19), 127.7 (d, C-18), 136.7 (d, C-16), 155.3 (s, C-14), 170.1 (s, C-3), 170.2 (s, C-9).

Das Signal von C-11 liegt unter dem Lösungsmittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₄H₃₇N₂O₅⁺ [M+H]⁺: 433.2700, gefunden: 433.2697.

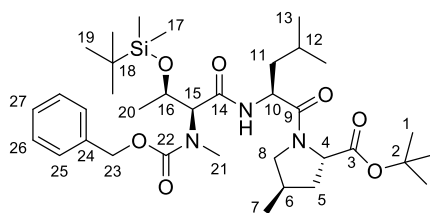
Cbz-MeThr(OTBS)-Leu-MePro-O*t*-Bu [63]

Gemäß **AAV2** wurden 1.12 g (2.58 mmol, 1.0 Äq.) des Dipeptids **62** mit 117 mg (10 wt%) Pd/C in 9.2 mL MeOH für 3 h umgesetzt, wobei nach Zugabe von Pd/C 650 µL (4 M in 1,4-Dioxan, 2.60 mmol, 1.0 Äq.) HCl dazugegeben wurden, bevor unter H₂-Atmosphäre gerührt wurde.

Danach wurden unter Ar-Atmosphäre 988 mg (2.59 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-MeThr(OTBS)-OH^[78,79] in 14 mL abs. THF gelöst und auf -20 °C abgekühlt, bevor 625 µL (5.68 mmol, 2.2 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM dazugegeben wurden. Im Anschluss wurden 340 µL (2.59 mmol, 1.0 Äq., ρ = 1.040 g/mL) IBCF langsam zugetropft und die entstandene farblose Suspension wurde für 15 min bei -20 °C weitergerührt. Nun wurde eine Lösung des zuvor erhaltenen freienamins in 8 mL DCM zugetropft, wobei zweimal mit je 1.5 mL DCM nachgespült und das Gemisch nach Zugabe langsam auf RT erwärmt wurde.

Nach 1.5 d wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen, bevor mit 1 M KHSO₄(aq.), Wasser, ges. NaHCO₃(aq.)- und ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen wurde. Als nächstes wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie des Rückstands (SiO₂, cHex/EtOAc 100:0 → 65:35) lieferte 1.58 g (2.39 mmol, 92 %) des Tripeptids **63** als farblosen Schaum. (EP712)

[α]_D²⁰ = -42.7 (c = 1.0, CHCl₃) **R_f** = 0.57 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.02 (s, 3 H, 17-H), 0.07 (s, 3 H, 17-H'), 0.83 (s, 9 H, 19-H), 0.90 (d, $^3J_{13,12}$ = 6.1 Hz, 6 H, 13-H), 1.03 (d, $^3J_{6,7}$ = 6.6 Hz, 3 H, 7-H), 1.14 (d, $^3J_{20,16}$ = 6.0 Hz, 3 H, 20-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.51 (m, 2 H, 11-H), 1.66 (m, 1 H, 12-H), 1.77 (m, 1 H, 5-H_a), 1.98 (m, 1 H, 5-H_b), 2.43 (m, 1 H, 6-H), 2.99 (s, 3 H, 21-H), 3.25 (t, $^2J_{8a,8b} \approx ^3J_{8a,6}$ = 8.2 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.68 (t, $^2J_{8b,8a} \approx ^3J_{8b,6}$ = 8.1 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.26 (m, 1 H, 4-H), 4.39 (m, 1 H, 16-H), 4.54 (d, $^3J_{15,16}$ = 6.2 Hz, 1 H, 15-H), 4.58 (m, 1 H, 10-H), 5.11 (s, 2 H, 23-H), 7.31 (m, 1 H, 27-H), 7.33–7.38 (m, 4 H, 25-H, 26-H), 7.72 (d, $^3J_{NH,10}$ = 7.6 Hz, 1 H, NH).

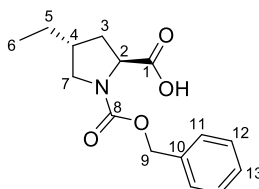
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = -5.6 (q, C-17), -4.9 (q, C-17'), 16.8 (q, C-7), 16.9 (s, C-18), 20.3 (q, C-20), 21.1 (q, C-13), 22.4 (q, C-13'), 23.7 (d, C-12), 25.1 (q, C-19), 27.2 (q, C-1), 31.5 (q, C-21), 31.5 (d, C-6), 35.6 (t, C-5), 48.3 (d, C-10), 52.7 (t, C-8), 58.9 (d, C-4), 63.6 (d, C-15), 65.9 (t, C-23), 66.7 (d, C-16), 79.8 (s, C-2), 126.7 (d, C-25), 127.0 (d, C-27), 127.7 (d, C-26), 136.5 (s, C-24), 155.7 (s, C-22), 168.0 (s, C-14), 169.6 (s, C-9), 170.2 (s, C-3).

HRMS (CI): Berechnet für C₃₁H₅₀N₃O₇Si⁺ [M-C₄H₉]⁺: 604.3413, gefunden: 604.3438.

Cbz-L-EtPro-OH [64]

1.12 g (3.37 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-L-EtPro-Ot-Bu^[72,86] wurden in einem Gemisch aus 17 mL CHCl₃ und 5.6 mL TFA gelöst und auf 50 °C erwärmt. Nach 6 h wurde die gelbe Lösung auf RT abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit Toluol azeotropiert. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc/AcOH 100:0:0 → 50:50:2) lieferte 841 mg (3.03 mmol, 90 %) der Carbonsäure **64** als farbloses Öl. (EP479)

$[\alpha]_D^{20}$ = -37.7 (c = 1.0, CHCl₃) **R_f** = 0.43 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis: 6:4):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, $^3J_{6,5}$ = 7.4 Hz, 3 H, 6-H), 1.40 (m, 2 H, 5-H), 1.77 (q, $^2J_{3a,3b} \approx ^3J_{3a,2} \approx ^3J_{3a,4}$ = 10.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.18–2.36 (m, 2 H, 3-H_b, 4-H), 3.00 (t, $^2J_{7a,7b} \approx ^3J_{7a,4}$ = 9.8 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.72 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{7b,4}$ = 7.4 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.46 (d, $^3J_{2,3a} \approx ^3J_{2,3b}$ = 8.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.17 (m, 2 H, 9-H), 7.26–7.40 (m, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H), 8.33 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (q, C-6), 25.9 (t, C-5), 34.9 (t, C-3), 39.4 (t, C-4), 52.1 (t, C-7), 59.7 (d, C-2), 67.8 (t, C-9), 127.8 (d, C-11), 128.1 (d, C-13), 128.7 (d, C-12), 136.3 (s, C-10), 156.2 (s, C-8), 178.3 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.90 (q, $^2J_{3a,3b} \approx ^3J_{3a,2} \approx ^3J_{3a,4}$ = 10.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.07 (t, $^2J_{7a,7b} \approx ^3J_{7a,4}$ = 9.4 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.80 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 10.3 Hz, $^3J_{7b,4}$ = 7.6 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.42 (d, $^3J_{2,3a} \approx ^3J_{2,3b}$ = 8.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.20 (d, $^2J_{9a,9b}$ = 12.4 Hz, 2 H, 9-H).

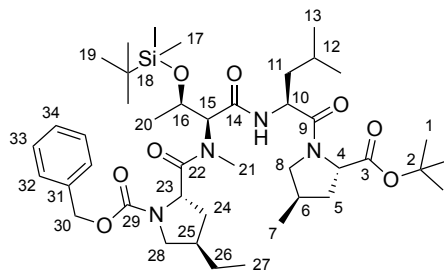
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (t, C-5), 36.6 (t, C-3), 38.3 (d, C-4), 52.2 (t, C-7), 59.0 (d, C-2), 67.2 (t, C-9), 128.0 (d, C-11), 128.3 (d, C-13), 128.5 (d, C-12), 136.6 (s, C-10), 154.5 (s, C-8), 176.0 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₅H₂₀NO₄⁺ [M+H]⁺: 278.1387, gefunden: 278.1384.

Cbz-EtPro-MeThr(OTBS)-Leu-MePro-O^tBu [65]

Gemäß **AAV2** wurden 300 mg (453 μ mol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **63** mit 30.3 mg (10 wt%) Pd/C in 1.8 mL MeOH für 4.5 h umgesetzt. Das so erhaltene Amin wurde dann gemäß **AAV7** mit 177 mg (639 μ mol, 1.4 Äq.) Cbz-EtPro-OH (**64**), 352 mg (676 μ mol, 1.5 Äq.) PyAOP und 125 μ L (1.13 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 0.920$ g/mL) NMM in 1.5 mL abs. DMF für 15 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10; dann SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) lieferte 239 mg (289 μ mol, 64 %) des Tetrapeptids **65** als farbloses Harz. (EP352)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.45$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)

**Hauptrotamer:**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 0.04$ (s, 3 H, 17-H), 0.11 (s, 3 H, 17-H'), 0.85 (s, 9 H, 19-H), 0.87–0.95 (m, 9 H, 13-H, 13-H', 27-H), 1.03 (d, $^3J_{7,6} = 6.7$ Hz, 3 H, 7-H), 1.20 (bs, 3 H, 20-H), 1.35–1.45 (m, 2 H, 26-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.49 (m, 2 H, 11-H), 1.68 (bs, 1 H, 12-H), 1.77 (m, 1 H, 5-H_a), 1.89–2.02 (m, 2 H, 5-H_b, 24-H_a), 2.13 (bs, 1 H, 24-H_b), 2.24 (bs, 1 H, 25-H), 2.42 (m, 1 H, 6-H), 3.05 (t, $^2J_{28a,28b} \approx ^3J_{28a,25} = 8.6$ Hz, 1 H, 28-H_a), 3.14 (s, 3 H, 21-H), 3.24 (m, 1 H, 8-H_a), 3.59–3.73 (m, 2 H, 8-H_b, 28-H_b), 4.26 (dd, $^3J_{4,5a/b} = 8.6$ Hz, $^3J_{4,5b/a} = 3.3$ Hz, 1 H, 4-H), 4.46 (bs, 1 H, 16-H), 4.63 (bs, 1 H, 10-H), 4.86 (m, 1 H, 23-H), 4.94 (m, 1 H, 15-H), 4.97–5.21 (m, 2 H, 30-H), 7.10–7.52 (m, 5 H, 32-H, 33-H, 34-H), 8.19 (m, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = -5.3$ (q, C-17), -5.0 (q, C-17'), 11.4 (q, C-27), 16.8 (q, C-7), 17.0 (s, C-18), 20.0 (q, C-20), 21.1 (q, C-13), 22.4 (q, C-13'), 23.6 (d, C-12), 25.1 (q, C-19), 27.2 (q, C-1), 31.5 (d, C-6), 32.6 (q, C-21), 35.6 (t, C-5, C-24), 38.1 (d, C-25*), 40.8 (t, C-11), 48.0 (d, C-10), 51.8 (t, C-28*), 52.7 (t, C-8), 56.6 (d, C-23), 58.9 (d, C-4), 60.9 (d, C-15*), 65.3 (t, C-30), 67.4 (d, C-16*), 79.8 (s, C-2), 126.7 (d, C-32), 127.0 (d, C-34), 127.6 (d, C-33), 136.7 (s, C-31), 153.2 (s, C-29*), 167.8 (s, C-14), 169.6 (s, C-9), 170.1 (s, C-3), 172.4 (s, C-22).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 2.87$ (s, 3 H, 21-H).

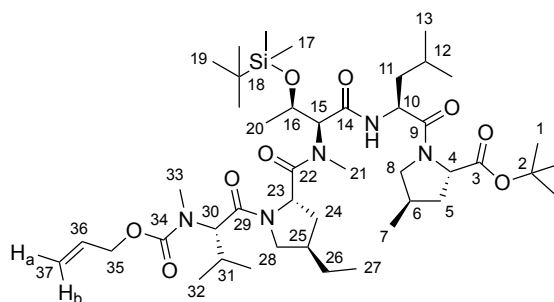
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 20.6$ (q, C-20), 28.7 (q, C-21).

HRMS (CI): Berechnet für C₄₂H₇₀N₄O₈Si⁺ [M]⁺: 730.4331, gefunden: 730.4315.

Alloc-MeVal-EtPro-MeThr(OTBS)-Leu-MePro-O^tBu [66]

Gemäß **AAV2** wurden 175 mg (222 μ mol, 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **65** mit 18.7 mg (10 wt%) Pd/C in 2.0 mL MeOH für 2.5 h umgesetzt. Das so erhaltene freie Amin wurde gemäß **AAV7** mit 96.7 mg (449 μ mol, 2.0 Äq.) Alloc-MeVal-OH,^[87] 67.5 mg (441 μ mol, 2.0 Äq.) HOBT, 85.4 mg (446 μ mol, 2.0 Äq.) EDC und 73.2 μ L (666 μ mol, 3.0 Äq., $\rho = 0.920$ g/mL) NMM in 1.1 mL abs. DMF für 15 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) des Rohprodukts lieferte 1.24 g (2.87 mmol, 90 %) des Pentapeptids **66** als farbloses Harz. (EP471)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -107.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.44$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.02 (s, 3 H, 17-H), 0.08 (s, 3 H, 17-H'), 0.82 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.84 (s, 9 H, 19-H), 0.85–0.91 (m, 12 H, 13-H, 13-H', 27-H, 32-H'), 1.01 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.17 (d, $^3J_{20,16}$ = 4.9 Hz, 3 H, 20-H), 1.33 (m, 2 H, 26-H), 1.37 (s, 9 H, 1-H), 1.47 (m, 1 H, 11-H_a), 1.61 (m, 1 H, 11-H_b), 1.71 (m, 1 H, 12-H), 1.74–1.85 (m, 2 H, 5-H_a, 24-H_a), 1.95 (m, 1 H, 5-H_b), 2.02 (m, 1 H, 24-H_b), 2.16 (m, 1 H, 31-H), 2.33 (m, 1 H, 25-H), 2.42 (m, 1 H, 6-H), 2.75 (s, 3 H, 21-H), 2.82 (s, 3 H, 33-H), 3.21–3.36 (m, 2 H, 8-H_a, 28-H_a), 3.67 (dd, $^2J_{8b,8a}$ = 9.6 Hz, $^3J_{8b,6}$ = 7.2 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.79 (m, 1 H, 28-H_b), 4.24 (m, 1 H, 4-H), 4.28 (m, 1 H, 16-H), 4.41 (d, $^3J_{15,16}$ = 8.1 Hz, 1 H, 15-H), 4.43–4.52 (m, 2 H, 10-H, 30-H), 4.56 (dt, $^3J_{35,36}$ = 5.5 Hz, $^4J_{35,37}$ = 1.5 Hz, 2 H, 35-H), 4.95 (m, 1 H, 23-H), 5.16 – 5.24 (d, $^3J_{37a,36}$ = 10.2 Hz, 1 H, 37-H_a), 5.28 (d, $^3J_{37b,36}$ = 17.0 Hz, 1 H, 37-H_b), 5.93 (ddt, $^3J_{36,37b}$ = 16.2 Hz, $^3J_{36,37a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{36,35}$ = 5.4 Hz, 1 H, 36-H), 8.27 (d, $^3J_{NH,10}$ = 5.9 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = –5.0 (q, C-17), –4.9 (q, C-17'), 11.5 (q, C-27), 17.0 (q, C-7), 17.2 (s, C-18), 18.0 (q, C-32), 18.5 (q, C-32'), 21.0 (q, C-20), 21.1 (q, C-13), 22.6 (q, C-13'), 23.7 (d, C-12), 25.2 (t, C-26), 25.4 (q, C-19), 26.9 (d, C-31), 27.3 (q, C-1), 28.9 (q, C-21, C-33), 31.8 (d, C-6), 32.9 (q, C-21), 34.3 (t, C-24), 35.8 (t, C-5), 38.8 (d, C-25), 40.9 (t, C-11), 48.7 (d, C-10), 52.0 (t, C-28), 53.0 (t, C-8), 55.5 (d, C-23), 59.1 (d, C-4), 60.9 (d, C-30), 64.6 (d, C-15), 65.3 (d, C-16; t, C-35), 80.1 (s, C-2), 116.7 (t, C-37), 133.0 (d, C-36), 155.7 (s, C-34*), 168.0 (s, C-14), 168.1 (s, C-29), 169.9 (s, C-9), 170.5 (s, C-3), 172.0 (s, C-22).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 1.12 (m, 3 H, 20-H), 4.62 (m, 1 H, 10-H), 4.89 (m, 1 H, 23-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 20.2 (q, C-20), 33.4 (t, C-24), 38.5 (d, C-25), 48.2 (d, C-10), 51.7 (t, C-28), 56.1 (d, C-23).

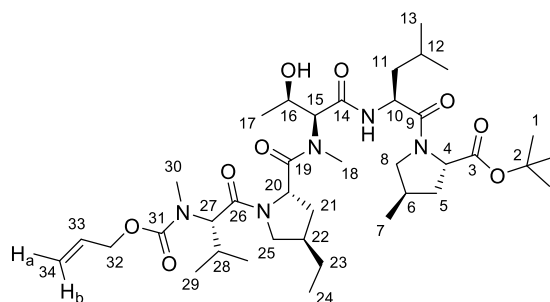
HRMS (ESI): Berechnet für C₄₄H₇₉N₅O₉Si⁺ [M+H]⁺: 850.5720, gefunden: 850.5729.

Alloc-MeVal-EtPro-MeThr-Leu-MePro-O^tBu [67]

Ausgehend von Pentapeptid 66: Bei 0 °C wurden zu einer Lösung aus 190 mg (224 μ mol, 1.0 Äq.) Pentapeptid 66 in 2.2 mL THF 280 μ L (1.0 M in THF, 280 μ mol, 1.25 Äq.) TBAF zugetropft. Anschließend wurde langsam auf RT erwärmt, bevor nach 4 h im Vakuum eingeeengt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit ges. NH₄Cl(aq.)-Lösung gewaschen. Danach wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 1:0 → 0:1) lieferte 158 mg (215 μ mol, 96 %) des Pentapeptids 67 als farbloses Harz. (EP362)

Ausgehend von Depsipeptid 69: Gemäß AAV2 wurden 1.38 g (1.71 mmol, 1.0 Äq.) des Depsipeptids 69 mit 132 mg (10 wt%) Pd/C in 10 mL MeOH für 6 h umgesetzt. Das so erhaltene Amin wurde dann gemäß AAV7 mit 917 mg (4.26 mmol, 2.5 Äq.) Alloc-MeVal-OH, 2.22 g (4.26 mmol, 2.5 Äq.) PyAOP und 658 μ L (5.98 mmol, 3.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 5.8 mL abs. DMF für 15 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 1:0 → 0:1) lieferte 1.10 g (1.50 mmol, 88 %) des Pentapeptids 67 als farblosen Schaum. (EP718)

$[\alpha]_D^{20}$ = –136.6 (c = 0.5, CHCl₃) R_f = 0.04 (n-Pentan/EtOAc 1:1)

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.85 (d, $^3J_{29,28}$ = 6.7 Hz, 3 H, 29-H), 0.87–0.94 (m, 12 H, 13-H, 24-H, 29-H), 1.04 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.14 (m, 3 H, 17-H), 1.35 (quint, $^3J_{23,22} \approx ^3J_{23,24}$ = 7.4 Hz, 2 H, 23-H), 1.40 (s, 9 H, 1-H), 1.51 (m, 1 H, 11-H_a), 1.61 (m, 1 H, 11-H_b), 1.70 (m, 1 H, 12-H), 1.76–1.85 (m, 2 H, 5-H_a, 21-H_a), 1.97 (m, 1 H, 5-H_b), 2.04 (m, 1 H, 21-H_b), 2.18 (m, 1 H, 28-H), 2.44 (m, 2 H, 6-H, 22-H), 2.77 (s, 3 H, 18-H), 2.87 (s, 3 H, 30-H), 3.23–3.48 (m, 2 H, 8-H_a, 25-H_a), 3.69 (m, 1 H, 8-H_b), 3.82 (m, 1 H, 25-H_b), 4.06 (m, 1 H, 16-H), 4.26 (m, 1 H, 4-H), 4.40 (d, $^3J_{15,16}$ = 8.4 Hz, 1 H, 15-H), 4.46–4.57 (m, 2 H, 10-H, 27-H), 4.59 (dt, $^3J_{32,33}$ = 5.4 Hz, $^4J_{32,34}$ = 1.6 Hz, 2 H, 32-H), 4.99 (bs, 1 H, 20-H), 5.22 (dd, $^3J_{34a,33}$ = 10.5 Hz, $^4J_{34a,32}$ = 1.7 Hz, 1 H, 34-H_a), 5.31 (dd, $^3J_{34b,33}$ = 17.3 Hz, $^4J_{34b,32}$ = 1.9 Hz, 1 H, 34-H_b), 5.96 (ddd, $^3J_{33,34b}$ = 17.4 Hz, $^3J_{33,34a}$ = 10.8 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.3 Hz, 1 H, 33-H), 8.26 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 11.3 (q, C-24), 16.8 (q, C-7), 17.8 (q, C-29), 18.2 (q, C-29'), 20.0 (q, C-17), 20.8 (q, C-13), 22.4 (q, C-13'), 23.5 (d, C-12), 25.1 (t, C-23), 26.8 (d, C-28), 27.1 (q, C-1), 28.4 (q, C-18), 28.7 (q, C-30), 31.6 (d, C-6), 34.2 (t, C-21), 35.6 (t, C-5), 38.7 (d, C-22), 48.3 (d, C-10), 51.9 (t, C-25), 52.7 (t, C-8), 55.0 (d, C-20), 58.9 (d, C-4), 60.6 (d, C-27), 62.6 (d, C-16), 64.6 (d, C-15), 65.1 (t, C-32), 79.7 (s, C-2), 116.5 (t, C-34), 132.9 (d, C-33), 155.5 (s, C-31), 168.0 (s, C-26), 168.1 (s, C-14), 169.5 (s, C-9), 170.3 (s, C-3), 172.0 (s, C-19).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 2.33 (s, 1 H, 22-H), 2.84 (s, 3 H, 30-H), 3.13 (s, 3 H, 18-H), 4.20 (m, 1 H, 16-H), 4.35 (m, 1 H, 15-H), 4.88 (bs, 1 H, 20-H), 7.49 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 18.5 (q, C-29), 19.7 (q, C-17), 21.1 (q, C-13), 23.7 (d, C-12), 56.1 (d, C-20), 64.4 (d, C-16).

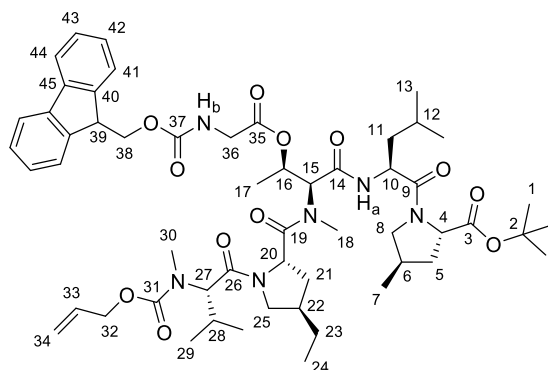
Das Signal von C-11 liegt unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (CI): Berechnet für C₃₈H₆₆N₅O₉⁺ [M+H]⁺: 736.4855, gefunden: 736.4831.

Alloc-MeVal-EtPro-MeThr(*O*-Gly-Fmoc)-Leu-MePro-*O*-*t*-Bu [8]

Gemäß **AAV8** wurden 95.2 mg (129 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **67** mit 78.3 mg (263 μ mol, 2.0 Äq.) Fmoc-Gly-OH, 21.6 mg (145 μ mol, 1.1 Äq.) PPY und 89.6 mg (260 μ mol, 2.0 Äq.) MNBA in 1.3 mL abs. THF für 15 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂; H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung lieferte 126 mg (124 μ mol, 96 %) des Depsipeptids **8** als farbloses Lyophilisat. (EP474)

$[\alpha]_D^{20}$ = –114.2 (c = 0.5, CHCl₃) **R_f** = 0.04 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82–1.00 (m, 15 H, 13-H, 13-H', 24-H, 29-H, 29-H'), 1.07 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.6 Hz, 3 H, 7-H), 1.28 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.36 (m, 2 H, 23-H), 1.44 (s, 9 H, 1-H), 1.46–1.59 (m, 3 H, 11-H, 12-H), 1.73–1.88 (m, 3 H, 5-H_a, 21-H), 2.05 (m, 1 H, 5-H_b), 2.22 (m, 1 H, 28-H), 2.35–2.62 (m, 2 H, 6-H, 22-H), 2.91 (s, 3 H, 30-H), 3.03 (s, 3 H, 18-H), 3.23 (t, $^2J_{8a,8b} \approx ^3J_{8a,6} = 9.0$ Hz, 1 H, 8-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{25a,25b} = 9.8$ Hz, $^3J_{25a,22} = 8.0$ Hz, 1 H, 25-H_a), 3.67 (m, 1 H, 8-H_b), 3.82 (m, 1 H, 36-H_a), 3.95 (m, 1 H, 25-H_b), 4.07 (dd, $^2J_{36b,36a} = 17.9$ Hz, $^3J_{36b,NHb} = 7.3$ Hz, 1 H, 36-H_b), 4.25 (t, $^3J_{39,38} = 7.5$ Hz, 1 H, 39-H), 4.35 (m, 2 H, 38-H), 4.45 (dd, $^3J_{4,5a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{4,5b/a} = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.53–4.66 (m, 3 H, 27-H, 32-H), 4.67–4.87 (m, 2 H, 10-H, 20-H), 5.18 (m, 1 H, 15-H), 5.27 (m, 2 H, 34-H), 5.53 (m, 1 H, 16-H), 5.93 (m, 1 H, 33-H), 6.42 (d, $^3J_{NHa,10} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_a), 6.71 (dd, $^3J_{NHb,36b} = 7.5$ Hz, $^3J_{NHb,36a} = 5.3$ Hz, 1 H, NH_b), 7.30 (m, 2 H, 42-H), 7.39 (m, 2 H, 43-H), 7.59 (d, $^3J_{41,42} = 7.2$ Hz, 2 H, 41-H), 7.75 (d, $^3J_{44,43} = 7.5$ Hz, 2 H, 44-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 12.5 (q, C-24), 17.5 (q, C-7, C-17), 18.9 (q, C-29), 19.1 (q, C-29'), 21.7 (q, C-13), 23.6 (q, C-13'), 25.0 (d, C-12), 26.1 (t, C-23), 27.9 (d, C-28), 28.1 (q, C-1), 29.5 (q, C-30), 29.7 (q, C-30), 31.2 (q, C-18), 32.6 (d, C-6), 34.2 (t, C-21), 36.8 (t, C-5), 39.4 (d, C-22), 42.9 (t, C-36), 43.2 (t, C-36), 47.3 (d, C-39), 48.8 (d, C-10), 52.8 (t, C-25), 53.6 (t, C-8), 57.4 (d, C-20), 59.8 (d, C-4), 60.1 (d, C-15), 61.3 (d, C-27), 66.4 (t, C-32), 67.1 (d, C-16), 67.2 (t, C-38), 81.6 (s, C-2), 117.4 (t, C-34), 120.0 (d, C-44), 125.3 (d, C-41), 127.2 (d, C-42), 127.8 (d, C-43), 133.0 (d, C-33), 141.4 (d, C-45), 144.2 (s, C-40), 157.1 (s, C-31), 157.2 (s, C-37), 167.7 (s, C-14), 170.0 (s, C-35), 170.2 (s, C-26), 171.0 (s, C-9), 171.5 (s, C-3), 172.5 (s, C-19).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, $^3J_{29,28} = 6.6$ Hz, 3 H, 29-H), 1.42 (s, 9 H, 1-H), 2.75 (s, 3 H, 18-H), 2.89 (s, 3 H, 30-H), 2.95 (s, 3 H, 30-H), 6.56 (d, $^3J_{NHa,10} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_a), 6.62 (m, 1 H, NH_b), 7.61 (d, $^3J_{41,42} = 7.2$ Hz, 2 H, 41-H), 7.76 (d, $^3J_{44,43} = 7.5$ Hz, 2 H, 44-H).

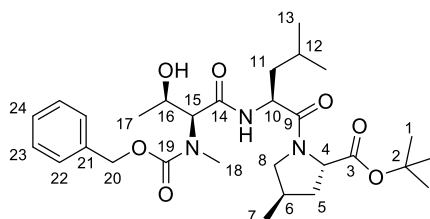
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (q, C-13), 23.7 (q, C-13'), 24.7 (d, C-12), 26.2 (t, C-23), 29.9 (q, C-18), 31.3 (q, C-18), 32.8 (d, C-6), 36.7 (t, C-5), 39.3 (d, C-22), 41.6 (t, C-11), 47.2 (d, C-39), 49.5 (d, C-10), 52.7 (t, C-25), 53.5 (t, C-8), 57.1 (d, C-20), 59.9 (d, C-4), 60.2 (d, C-15), 61.2 (d, C-27), 66.7 (t, C-32), 67.4 (t, C-38), 68.6 (d, C-16), 81.1 (s, C-2), 117.3 (t, C-34), 120.1 (d, C-44), 125.2 (d, C-41), 127.1 (d, C-42), 127.9 (d, C-43), 132.8 (d, C-33), 173.5 (s, C-19).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₅H₇₉N₆O₁₂⁺ [M+H]⁺: 1015.5750, gefunden: 1015.5733.

Cbz-MeThr-Leu-MePro-O^tBu [68]^[80]

Zu einer Lösung aus 1.10 g (1.66 mmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **63** in 7.0 mL abs. MeOH wurden unter Ar-Atmosphäre 17.7 μ L (249 μ mol, 0.15 Äq., ρ = 1.104 g/mL) Acetylchlorid bei 0 °C zugetropft. Die farblose Lösung wurde langsam auf RT erwärmt und nach 16.5 h mit EtOAc verdünnt. Anschließend wurde mit ges. NaHCO₃(aq.)-Lösung und Wasser gewaschen, bevor die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit wurde. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 90:10 $\rightarrow$ 5:95) konnten 805 mg (139 μ mol, 88 %) des Alkohols **68** als farbloser Schaum isoliert werden. (EP1250)

$[\alpha]_D^{20} = -108.4$ (c = 0.5, CHCl₃) $R_f = 0.12$ (n-Pentan/EtOAc 1:1)

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, $^3J_{13,12} = 6.6$ Hz, 3 H, 13-H), 0.98 (d, $^3J_{13',12} = 6.4$ Hz, 3 H, 13-H'), 1.08 (d, $^3J_{7,6} = 6.6$ Hz, 3 H, 7-H), 1.18 (d, $^3J_{17,16} = 6.4$ Hz, 3 H, 17-H), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 1.52 (m, 2 H, 11-H), 1.62 (m, 1 H, 12-H), 1.80 (dt, $^2J_{5a,5b} = 12.8$ Hz, $^3J_{5a,4} \approx ^3J_{5a,6} = 9.3$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.06 (ddd, $^2J_{5b,5a} = 12.9$ Hz, $^3J_{5b,6} = 6.4$ Hz, $^3J_{5b,4} = 3.0$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.49 (m, 1 H, 6-H), 3.02 (s, 3 H, 18-H), 3.25 (t, $^2J_{8a,8b} \approx ^3J_{8a,6} = 8.9$ Hz, 1 H, 8-H_a), 3.71 (t, $^2J_{8b,8b} \approx ^3J_{8b,6} = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H_b), 4.33–4.47 (m, 2 H, 4-H, 16-H), 4.64 (m, 1 H, 15-H), 4.76 (m, 1 H, 10-H), 5.17 (m, 2 H, 20-H), 6.67 (d, $^3J_{NH,10} = 8.7$ Hz, 1 H, NH), 7.29–7.40 (m, 5 H, 22-H, 23-H, 24-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (q, C-7), 18.9 (q, C-17), 21.8 (q, C-13), 23.5 (q, C-13'), 25.0 (d, C-12), 28.1 (q, C-1), 32.7 (q, C-18), 32.9 (d, C-6), 36.8 (t, C-5), 41.7 (t, C-11), 49.0 (d, C-10), 53.6 (t, C-8), 59.8 (d, C-4), 63.0 (d, C-15), 67.2 (d, C-16), 68.0 (t, C-20), 81.6 (s, C-2), 127.9 (d, C-22), 128.3 (d, C-24), 128.7 (d, C-23), 136.5 (s, C-21), 157.8 (s, C-19), 170.4 (s, C-14), 170.7 (s, C-9), 171.0 (s, C-3).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.89 (d, ³J_{13,12} = 6.6 Hz, 3 H, 13-H), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 3.83 (dd, ²J_{8b,8a} = 11.6 Hz, ³J_{8b,6} = 7.9, 1 H, 8-H_b), 4.53 (bs, 1 H, 15-H), 6.48 (d, ³J_{NH,10} = 9.0 Hz, 1 H, NH).

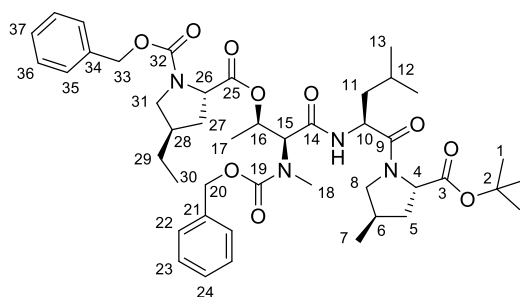
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-7), 18.6 (q, C-17), 21.6 (q, C-13), 23.6 (q, C-13'), 24.9 (d, C-12), 28.0 (q, C-1), 30.1 (d, C-6), 33.1 (q, C-18), 39.3 (t, C-5), 43.6 (t, C-11), 53.5 (t, C-8), 60.3 (d, C-4), 62.9 (d, C-15), 68.2 (t, C-20), 83.1 (s, C-2), 136.2 (s, C-21), 156.5 (s, C-19).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₉H₄₆N₃O₇⁺ [M+H]⁺: 548.3330, gefunden: 548.3308.

Cbz-MeThr(*O*-EtPro-Cbz)-Leu-MePro-*O**t*-Bu [69]

Gemäß **AAV8** wurden 127 mg (231 μmol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **68**, 88.4 mg (319 μmol, 1.4 Äq.) Cbz-EtPro-OH (**64**), 43.6 mg (294 μmol, 1.3 Äq.) PPY und 112 mg (326 μmol, 1.4 Äq.) MNBA in 1.2 mL abs. THF für 15.5 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 4:6) und Lyophilisierung konnten 179 mg (222 μmol, 96 %) des Depsipeptids **69** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (E357)

[α]_D²⁰ = -79.4 (c = 0.5, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83–0.91 (m, 6 H, 13-H, 30-H), 0.93 (d, ³J_{13',12} = 6.2 Hz, 3 H, 13-H'), 1.07 (d, ³J_{7,6} = 6.6 Hz, 3 H, 7-H), 1.24 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.35 (m, 2 H, 29-H), 1.42–1.63 (m, 3 H, 11-H, a12-H), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 1.74–1.87 (m, 2 H, 5-H_a, 27-H_b), 1.98–2.20 (m, 3 H, 5-H_b, 27-H_b, 28-H), 2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.86 (s, 3 H, 18-H), 3.02 (m, 1 H, 31-H_a), 3.24 (m, 1 H, 8-H_a), 3.57–3.73 (m, 2 H, 8-H_b, 31-H_b), 4.29 (m, 1 H, 26-H), 4.43 (m, 1 H, 4-H), 4.50–4.81 (m, 2 H, 10-H, 15-H), 5.08 (m, 2 H, 33-H), 5.15 (m, 2 H, 20-H), 5.42 (m, 1 H, 16-H), 6.59 (m, 1 H, NH), 7.18–7.43 (m, 10 H, 22-H, 23-H, 24-H, 35-H, 36-H, 37-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 12.5 (q, C-30), 17.5 (q, C-7), 17.7 (q, C-17), 21.8 (q, C-13), 23.5 (q, C-13'), 24.9 (d, C-12), 26.1 (t, C-29), 28.1 (q, C-1), 30.4 (q, C-18), 32.6 (d, C-6), 35.6 (t, C-27), 36.8 (t, C-5), 38.1 (d, C-28), 41.6 (t, C-11), 49.0 (d, C-10), 52.3 (t, C-31), 53.6 (t, C-8), 59.2 (d, C-26), 59.8 (d, C-4), 62.1 (d, C-15), 67.1 (t, C-33), 68.0 (t, C-20), 68.3 (d, C-16), 81.5 (s, C-2), 128.0 (d, C-22), 128.1 (d, C-35), 128.3 (d, C-37), 128.4 (d, C-24), 128.5 (d, C-23), 128.6 (d, C-36), 136.4 (s, C-21), 136.9 (s, C-34), 154.8 (s, C-32), 157.5 (s, C-19), 167.8 (s, C-14), 170.5 (s, C-9), 171.1 (s, C-3), 171.6 (s, C-25).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{13',12} = 6.1 Hz, 3 H, 13-H'), 1.11 (d, ³J_{17,16} = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.19 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 2.67 (s, 3 H, 18-H), 2.73 (s, 3 H, 18-H), 6.35 (d, ³J_{NH,10} = 8.6 Hz, 1 H, NH), 6.39 (d, ³J_{NH,10} = 8.7 Hz, 1 H, NH).

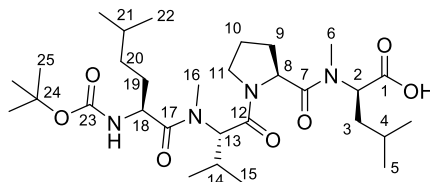
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-13), 28.0 (q, C-1), 30.8 (q, C-18), 36.6 (t, C-5), 39.2 (d, C-28), 51.8 (t, C-31), 59.6 (d, C-26), 62.2 (d, C-15), 154.3 (s, C-32), 157.3 (s, C-19), 168.0 (s, C-14), 171.7 (s, C-25).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₄H₆₃N₄O₁₀⁺ [M+H]⁺: 807.4539, gefunden: 807.4513.

Boc-HoLeu-MeVal-Pro-D-MeLeu-OH [70]

Gemäß **AAV4** wurden 102 mg (170 μ mol, 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **CK**^[73,87] in 0.85 mL 1,4-Dioxan mit 188 μ L (1.0 M, 188 μ mol, 1.1 Äq.) LiOH_(aq.) für 3 h umgesetzt, wobei der nach entsprechender Aufarbeitung erhaltene Rückstand lyophilisiert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Insgesamt wurden 94.4 mg (162 μ mol, 95 %) der Carbonsäure **70** als farbloses Lyophilisat erhalten. (EP344)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.72 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.6 Hz, 3 H, 15-H), 0.87 (m, 9 H, 5-H, 22-H, 22-H'), 1.06 (m, 1 H, 20-H_a), 1.18 (m, 1 H, 20-H_b), 1.35 (s, 9 H, 25-H), 1.38–1.60 (m, 5 H, 3-H_a, 4-H, 19-H_a, 19-H_b, 21-H), 1.63 (m, 1 H, 9-H_a), 1.74 (m, 2 H, 3-H_b, 10-H_a), 1.86 (m, 1 H, 10-H_b), 2.14 (m, 2 H, 9-H_b, 14-H), 2.96 (s, 3 H, 6-H), 2.98 (s, 3 H, 16-H), 3.49 (m, 1 H, 11-H), 3.62 (m, 1 H, 11-H'), 4.30 (q, $^3J_{18,\text{NH}}$ $\approx$ $^3J_{18,19}$ = 7.5 Hz, 1 H, 18-H), 4.76 (dd, $^3J_{8,9a/b}$ = 8.5 Hz, $^3J_{8,9b/a}$ = 4.7 Hz, 1 H, 8-H), 4.84 (dd, $^3J_{2,3a/b}$ = 11.3 Hz, $^3J_{2,3b/a}$ = 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.90 (d, $^3J_{13,14}$ = 10.9 Hz, 1 H, 13-H), 7.02 (d, $^3J_{\text{NH},18}$ = 8.1 Hz, 1 H, NH), 12.65 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18.0 (q, C-15), 19.2 (q, C-15'), 21.1 (q, C-5), 22.4 (q, C-22), 22.6 (q, C-22'), 23.3 (q, C-5'), 24.2 (t, C-10), 24.5 (d, C-4), 26.6 (d, C-14), 27.3 (d, C-21), 28.1 (q, C-25), 28.4 (t, C-9), 29.0 (t, C-19), 29.8 (q, C-16), 31.7 (q, C-6), 34.4 (t, C-20), 37.2 (t, C-3), 46.8 (t, C-11), 50.6 (d, C-18), 54.7 (d, C-2), 56.8 (d, C-8), 58.7 (d, C-13), 77.9 (s, C-24), 155.5 (s, C-23), 167.6 (s, C-12), 171.5 (s, C-7), 172.9 (s, C-1), 173.3 (s, C-17).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

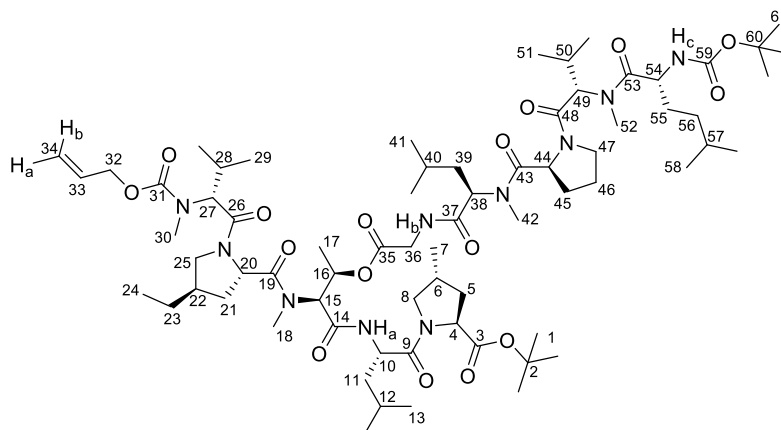
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.66 (s, 1 H, 16-H), 4.57 (dd, $^3J_{2,3a/b}$ = 9.5 Hz, $^3J_{2,3b/a}$ = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.71 (dd, $^3J_{8,9a/b}$ = 8.6 Hz, $^3J_{8,9b/a}$ = 4.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.61 (d, $^3J_{\text{NH},18}$ = 8.3 Hz, 1 H, NH),

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₀H₅₅N₄O₇⁺ [M+H]⁺: 583.4065, gefunden: 583.4074.

Alloc-MeVal-EtPro-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-Pro-MeVal-HoLeu-Boc)-Leu-MePro-O*t*-Bu [7]

Gemäß **AAV9** wurden 426 mg (420 μ mol, 1.0 Äq.) des Hexapeptids **8** mit 630 μ L (4.20 mmol, 10 Äq., ρ = 0.976 g/mL) tren in 4.2 mL DCM für 50 min umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene freie Amin gemäß **AAV7** mit 294 mg (505 μ mol, 1.2 Äq.) der Carbonsäure **70**, 218 mg (509 μ mol, 1.2 Äq.) COMU und 115 μ L (1.05 mmol, 2.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 4.2 mL abs. DMF für 25 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) konnten 461 mg (340 μ mol, 81 %) des Decapeptids **7** als farbloser Schaum isoliert werden. (EP730)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -100.0$ (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, $^3J_{51,50}$ = 6.7 Hz, 3 H, 51-H), 0.84–0.88 (m, 12 H, 29-H, 41-H, 51-H', 58-H), 0.88–0.94 (m, 15 H, 13-H, 13-H', 24-H, 41-H', 58-H'), 0.97 (m, 3 H, 29-H'), 1.08 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.20 (m, 2 H, 56-H), 1.31 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.36 (m, 2 H, 23-H), 1.42 (s, 18 H, 1-H, 61-H), 1.45–1.57 (m, 4 H, 11-H_a, 40-H, 55-H_a, 57-H), 1.58–1.70 (m, 3 H, 12-H, 39-H_a, 55-H_b), 1.70–1.84 (m, 3 H, 5-H_a, 11-H_b, 21-H_a), 1.85–1.99 (m, 3 H, 39-H_b, 45-H_a, 46-H_a), 2.02 (ddd, $^2J_{5b,5a}$ = 12.8 Hz, $^3J_{5b,6}$ = 6.4 Hz, $^3J_{5b,4}$ = 3.1 Hz, 1 H, 5-H_b), 2.08–2.34 (m, 5 H, 21-H_b, 28-H, 45-H_b, 46-H_b, 50-H), 2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.59 (m, 1 H, 22-H), 2.73 (s, 3 H, 18-H), 2.95 (s, 3 H, 30-H), 3.03 (s, 3 H, 42-H), 3.04 (s, 3 H, 52-H), 3.30 (m, 1 H, 8-H_a), 3.64 (dd, $^2J_{25a,25b}$ = 10.3 Hz, $^3J_{25a,22}$ = 6.3 Hz, 1 H, 25-H_a), 3.67–3.77 (m, 3 H, 8-H_b, 36-H_a, 47-H_a), 3.88–3.97 (m, 2 H, 25-H_b, 47-H_b), 4.03 (m, 1 H, 36-H_b), 4.41 (dd, $^3J_{4,5a}$ = 8.9 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 3.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.54 (m, 1 H, 54-H), 4.57–4.71 (m, 5 H, 10-H, 27-H, 32-H, 44-H), 4.81 (d, $^3J_{15,16}$ = 9.7 Hz, 1 H, 15-H), 4.86 (m, 1 H, 20-H), 5.01 (d, $^3J_{49,50}$ = 11.0 Hz, 1 H, 49-H), 5.15 (d, $^3J_{NHc,54}$ = 9.2 Hz, 1 H, NH_c), 5.20 (dq, $^3J_{34a,33}$ = 10.5 Hz, $^2J_{34a,34b}$ $\approx$ $^4J_{34a,32}$ = 1.4 Hz, 1 H, 34-H_a), 5.29 (dq, $^3J_{34b,33}$ = 16.9 Hz, $^2J_{34b,34a}$ $\approx$ $^4J_{34b,32}$ = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_b), 5.35 (dd, $^3J_{38,39a/b}$ = 11.3 Hz, $^3J_{38,39b/a}$ = 4.4 Hz, 1 H, 38-H), 5.46 (m, 1 H, 16-H), 5.92 (m, 1 H, 33-H), 7.63 (t, $^3J_{NHb,36}$ = 6.1 Hz, 1 H, NH_b), 8.82 (d, $^3J_{NHa,10}$ = 8.1 Hz, 1 H, NH_a).

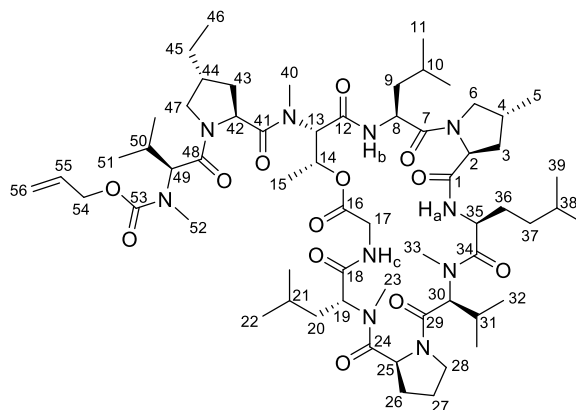
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 12.5 (q, C-24), 17.5 (q, C-7), 18.5 (q, C-17), 18.6 (q, C-51), 18.9 (q, C-51'), 19.0 (q, C-29), 19.2 (q, C-29'), 21.3 (q, C-13), 21.5 (q, C-41), 22.5 (q, C-58), 22.9 (q, C-58'), 23.5 (q, C-41'), 23.6 (q, C-13'), 24.7 (d, 12), 25.2 (d, C-40), 25.8 (t, C-46), 26.3 (t, C-23), 27.7 (d, C-50), 28.0 (d, C-57), 28.06 (q, C-1), 28.11 (d, C-28), 28.4 (q, C-61), 28.9 (t, C-45), 29.5 (q, C-30), 29.6 (q, C-18), 30.4 (q, C-52), 30.7 (t, C-55), 31.2 (q, C-42), 32.8 (d, C-6), 34.5 (t, C-56), 35.6 (t, C-21; C-39), 36.7 (t, C-5), 40.1 (t, C-11), 40.2 (d, C-22), 41.3 (t, C-36), 48.0 (t, C-47), 49.4 (d, C-10), 50.9 (d, C-54), 52.9 (t, C-25), 53.5 (t, C-8), 54.9 (d, C-20), 55.2 (d, C-38), 56.7 (d, C-44), 59.5 (d, C-49), 59.9 (d, C-4), 61.2 (d, C-27), 63.6 (d, C-15), 66.4 (t, C-32), 67.9 (d, C-16), 79.8 (s, C-60), 81.1 (s, C-2), 117.3 (t, C-34), 133.1 (d, C-33), 155.8 (s, C-59), 157.2 (s, C-31), 167.4 (s, C-14), 168.8 (s, C-35), 169.7 (s, C-48), 170.1 (s, C-26), 170.8 (s, C-9), 171.3 (s, C-37), 171.5 (s, C-3), 173.4 (s, C-19), 173.4 (s, C-43), 173.9 (s, C-53).

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₀H₁₂₀N₁₀NaO₁₀⁺ [M+Na]⁺: 1379.8776, gefunden: 1379.8768.

Alloc-MeVal-EtPro-cyc/o-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-Pro-MeVal-HoLeu-MePro-Leu) [71]

Gemäß **AAV10** wurden 4.9 mg (3.61 μ mol, 1.0 Äq.) des Dekapeptids **7** in 0.5 mL eines 1:1 Gemischs aus DCM/TFA für 3 h umgesetzt. Das erhaltene C- und N-terminal entschützte Peptid wurde dann mit 19.6 mg (37.6 μ mol, 10 Äq.) PyAOP und 4.4 μ L (40.0 μ mol, 11 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM, in insgesamt 3.6 mL abs. DMF umgesetzt (Zutropfzeit = 2.5 h, Nachrührzeit = 15 h). Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 2.9 mg (2.45 μ mol, 68 %) des cyclischen Peptids **71** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP390)

$[\alpha]_D^{20}$ = –66.4 (c = 0.5, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.76 (m, 1 H, NH_c), 7.90 (d, $^3J_{NHa,35}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_a), 6.47 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 5.92 (m, 2 H, 14-H, 55-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14}$ = 1 H, 13-H), 5.30 (m, 1 H, 56-H_a), 5.21 (m, 1 H, 56-H_b), 5.16 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 8.6 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.9 Hz, 1 H, 19-H), 4.95 (m, 1 H, 42), 4.83 (m, 1 H, 35-H), 4.77–4.81 (m, 2 H, 25-H, 30-H), 4.56–4.63 (m, 4 H, 2-H, 49-H, 54-H), 4.37 (m, 1 H, 8-H), 4.24 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.1 Hz, $^3J_{17a,NHc}$ = 6.6 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.02 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 17.1 Hz, $^3J_{17b,NHc}$ = 3.9 Hz, 1 H, 17-H_b), 3.94 (m, 1 H,

47-H_a), 3.69 (ddd, $^2J_{28a,28b} = 12.1$ Hz, $^3J_{28a,27a/b} = 8.3$ Hz, $^3J_{28a,27b/a} = 3.7$ Hz, 1 H, 28-H_a), 3.59 (dt, $^2J_{28b,28a} = 12.0$ Hz, $^3J_{28b,27a} \approx ^3J_{28b,27b} = 8.3$ Hz, 1 H, 28-H_b), 3.50 (t, $^2J_{6a,6b} \approx ^3J_{6a,4} = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.37 (dd, $^2J_{47b,47a} = 10.2$ Hz, $^3J_{47b,44} = 8.1$ Hz, 1 H, 47-H_b), 3.29 (s, 3 H, 33-H), 3.12 (s, 3 H, 40-H), 3.09 (m, 1 H, 6-H_b), 2.92 (s, 3 H, 52-H), 2.85 (s, 3 H, 23-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_a), 2.39–2.52 (m, 2 H, 4-H, 44-H), 2.20–2.36 (m, 3 H, 26-H_a, 31-H, 50-H), 2.10 (m, 1 H, 43-H_a), 1.97 (m, 1 H, 26-H_b), 1.97 (m, 1 H, 27-H_a), 1.68–1.85 (m, 5 H, 10-H, 20-H_a, 27-H, 36-H_a, 43-H_b), 1.52 (m, 2 H, 9-H_a, 38-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.30–1.47 (m, 6 H, 3-H_b, 20-H_b, 21-H, 36-H_b, 45-H), 1.18–1.29 (m, 2 H, 9-H_b, 37-H), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.04 (m, 1 H, 37-H), 0.95 (d, $^3J_{11b,10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.84–0.93 (m, 27 H, 11-H, 22-H, 22-H', 32-H', 39-H, 39-H', 46-H, 51-H, 51-H'), 0.75 (d, $^3J_{32,31} = 6.7$ Hz, 3 H, 32-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.6$ (s, C-34), 173.7 (s, C-7), 173.6 (s, C-41), 171.6 (s, C-18), 170.7 (s, C-16), 170.6 (s, C-1), 170.0 (s, C-24), 169.4 (s, C-48), 169.2 (s, C-12), 168.9 (s, C-29), 156.2 (s, C-53), 133.1 (d, C-55), 118.5 (t, C-56), 69.3 (d, C-14), 66.3 (t, C-54), 61.5 (d, C-49), 60.4 (d, C-2), 60.0 (d, C-13), 58.8 (d, C-25), 57.7 (d, C-30), 56.3 (d, C-42), 55.1 (d, C-19), 53.5 (t, C-6), 52.8 (t, C-47), 51.1 (d, C-8), 48.7 (d, C-35), 47.0 (t, C-28), 43.0 (t, C-17), 40.3 (t, C-9), 39.5 (d, C-44), 37.0 (t, C-20), 34.7 (t, C-37), 34.6 (t, C-43), 34.3 (q, C-40), 33.7 (d, C-4), 33.2 (t, C-3), 31.6 (t, C-26), 31.0 (q, C-33), 30.9 (t, C-36), 30.6 (q, C-23), 29.5 (q, C-52), 28.4 (d, C-31), 28.1 (d, C-38), 27.7 (d, C-50), 26.3 (t, C-45), 25.5 (d, C-10), 24.7 (d, C-21), 23.6 (q, C-11'), 23.4 (q, C-11), 22.9 (q, C-22), 22.5 (q, C-39, C-39'), 22.0 (t, C-27), 21.0 (q, C-22'), 19.1 (q, C-51), 18.8 (q, C-32), 18.6 (q, C-32'), 18.5 (q, C-51'), 17.9 (q, C-15), 16.9 (q, C-5), 12.5 (q, C-46).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.87$ (d, $^3J_{NHa,35} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_a), 6.52 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 5.57 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 4.44 (d, $^3J_{49,50} = 10.8$ Hz, 1 H, 49-H), 2.87 (s, 3 H, 52-H).

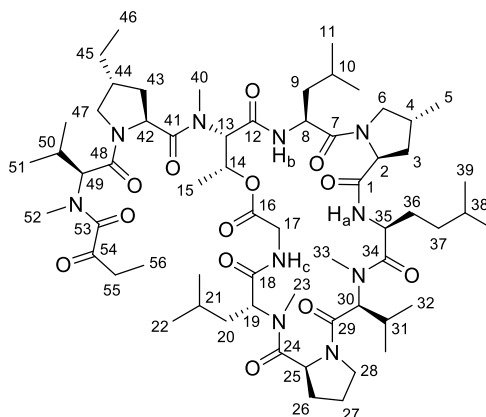
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.8$ (s, C-16), 168.5 (s, C-48), 157.0 (s, C-53), 132.8 (d, C-55), 117.3 (t, C-56), 69.2 (d, C-14), 66.6 (d, C-54), 62.2 (d, C-49), 60.1 (d, C-13), 56.6 (d, C-42), 52.6 (t, C-47), 29.7 (d, C-52), 27.5 (d, C-50), 26.5 (t, C-45), 12.6 (q, C-46).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₁H₁₀₂N₁₀NaO₁₃⁺ [M+Na]⁺: 1205.7520, gefunden: 1205.7508.

Mycoplanecin A [1]

Gemäß **AAV11** wurden 208 mg (176 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **71** mit 134 mg (860 μ mol, 4.9 Äq.) DMBA und 10.9 mg (9.41 μ mol, 5 mol%) Pd(PPh₃)₄ in 2.3 mL abs. DCM für 2.5 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 112 mg (1.09 mmol, 6.2 Äq.) 2-Oxobuttersäure mit 94.0 μ L (1.07 mmol, 6.1 Äq., $\rho = 1.450$ g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 1.0 mL abs. DCM für 2.5 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 306 μ L (1.76 mmol, 10 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 1.0 mL abs. DCM für 19 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 3:7 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 145 mg (176 μ mol, 70 %) Mycoplanecin A (**1**) als farbloses Lyophilisat. (EP739)

$[\alpha]_D^{20} = -57.5$ (c = 0.4, CHCl₃); Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -66$ (c = 0.4, CHCl₃)^[30]



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.76$ (d, $^3J_{32,31} = 6.7$ Hz, 3 H, 32-H), 0.85–0.92 (m, 21 H, 22-H, 22-H', 32-H', 39-H, 39-H', 46-H, 51-H), 0.93 (d, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H), 0.96 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.99 (d, $^3J_{51',50} = 6.5$ Hz, 3 H, 51-H'), 1.04 (m, 1 H, 37-H), 1.09 (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H), 1.15 (t, $^3J_{56,55} = 7.3$ Hz, 3 H,

56-H), 1.21 (m, 1 H, 37-H'), 1.31 (m, 1 H, 9-H), 1.32–1.46 (m, 6 H, 3-H, 20-H, 21-H, 36-H, 45-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.2$ Hz, 3 H, 15-H), 1.48–1.55 (m, 2 H, 9-H', 38-H), 1.70–1.86 (m, 5 H, 10-H, 20-H', 27-H, 36-H', 43-H), 1.89 (m, 1 H, 27-H'), 1.98 (m, 1 H, 26-H), 2.11 (ddd, $^2J_{43',43} = 12.6$ Hz, $^3J_{43',42/44} = 6.6$ Hz, $^3J_{43',44/42} = 2.6$ Hz, 1 H, 43-H'), 2.21–2.37 (m, 3 H, 26-H', 31-H, 50-H), 2.42–2.52 (m, 2 H, 4-H, 44-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H'), 2.77 (m, 2 H, 55-H), 2.86 (s, 3 H, 23-H), 2.97 (s, 3 H, 52-H), 3.11 (m, 1 H, 6-H), 3.13 (s, 3 H, 40-H), 3.30 (s, 3 H, 33-H), 3.35 (dd, $^2J_{47,47'} = 10.2$ Hz, $^3J_{47,44} = 8.2$ Hz, 1 H, 47-H), 3.51 (m, 1 H, 6-H'), 3.60 (dt, $^2J_{28,28'} = 12.0$ Hz, $^3J_{28,27} = 7.9$ Hz, 1 H, 28-H), 3.70 (ddd, $^2J_{28',28} = 12.1$ Hz, $^3J_{28',27/27'} = 8.4$ Hz, $^3J_{28',27'/27} = 3.5$ Hz, 1 H, 28-H'), 3.97 (dd, $^2J_{47',47} = 10.1$ Hz, $^3J_{47',44} = 7.6$ Hz, 1 H, 47-H'), 4.02 (dd, $^2J_{17,17'} = 17.1$ Hz, $^2J_{17,NHc} = 3.9$ Hz, 1 H, 17-H), 4.26 (dd, $^2J_{17',17} = 17.0$ Hz, $^2J_{17',NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H'), 4.38 (m, 1 H, 8-H), 4.59 (d, $^3J_{2,3} = 8.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.77–4.82 (m, 2 H, 25-H, 30-H), 4.84 (dt, $^3J_{35,NHa} = 9.2$ Hz, $^3J_{35,36} = 4.6$ Hz, 1 H, 35-H), 4.92–4.97 (m, 2 H, 42-H, 49-H), 5.17 (dd, $^3J_{19,20/20'} = 8.7$ Hz, $^3J_{19,20'/20} = 5.9$ Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 5.92 (qd, $^3J_{14,15} = 6.3$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.2$ Hz, 1 H, 14-H), 6.47 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,35} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 8.79 (dd, $^3J_{NHc,17'} = 6.5$ Hz, $^3J_{NHc,17} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

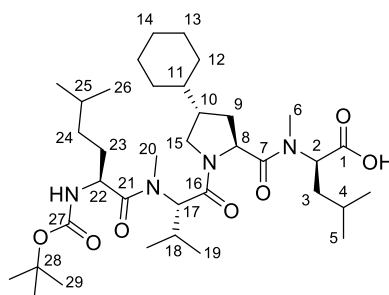
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.0$ (q, C-56), 12.6 (q, C-46), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.5 (q, C-51), 18.6 (q, C-32), 19.0 (q, C-32'), 19.1 (q, C-51'), 21.1 (q, C-22), 22.0 (t, C-27), 22.5 (q, C-39, C-39'), 23.0 (q, C-22'), 23.4 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.3 (t, C-45), 27.3 (d, C-50), 28.2 (d, C-38), 28.4 (d, C-31), 30.6 (q, C-23), 30.9 (t, C-36), 30.9 (q, C-52), 31.0 (q, C-33), 31.6 (t, C-26), 33.3 (t, C-3), 33.7 (t, C-55), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-40), 34.5 (t, C-43), 34.7 (t, C-37), 37.0 (t, C-20), 39.5 (d, C-44), 40.3 (t, C-9), 43.1 (t, C-17), 47.0 (t, C-28), 48.7 (d, C-35), 51.2 (d, C-8), 52.9 (t, C-47), 53.5 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 56.6 (d, C-42), 57.7 (d, C-30), 58.8 (d, C-25), 59.0 (d, C-49), 60.1 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 69.2 (d, C-14), 168.0 (s, C-48), 168.2 (s, C-53), 168.9 (s, C-29), 169.1 (s, C-12), 170.0 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.8 (s, C-16), 171.7 (s, C-18), 173.5 (s, C-41), 173.7 (s, C-7), 174.7 (s, C-34), 201.9 (s, C-54).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₁H₁₀₂N₁₀NaO₁₃⁺ [M+Na]⁺: 1205.7520, gefunden: 1205.7511.

Boc-HoLeu-MeVal-CyPro-D-MeLeu-OH [73]

Gemäß **AAV4** wurden 394 mg (580 μ mol, 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **CL**^[73] und 725 μ L (1.0 M, 725 μ mol, 1.25 Äq.) LiOH_(aq.) in 2.9 mL 1,4-Dioxan für 6.5 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 348 mg (523 μ mol, 90 %) der Carbonsäure **73** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP1259)

$[\alpha]_D^{20} = -66.6$ (c = 0.5, CHCl₃) **R_f** = 0.46 (n-Pentan/EtOAc/AcOH 50:50:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 0.78$ (d, $^3J_{19,18} = 6.7$ Hz, 3 H, 19-H), 0.85–1.01 (m, 11 H, 5-H, 5-H', 12-H, 19-H'), 0.86 (d, $^3J_{26,25} = 6.6$ Hz, 3 H, 26-H), 0.87 (d, $^3J_{26',25} = 6.6$ Hz, 3 H, 26-H'), 1.13 (m, 1 H, 11-H), 1.15–1.30 (m, 6 H, 13-H, 14-H, 24-H), 1.39 (s, 9 H, 29-H), 1.50 (m, 1 H, 4-H), 1.51–1.71 (m, 8 H, 3-H_a, 12-H', 13-H', 23-H, 25-H), 1.71–1.88 (m, 3 H, 3-H_b, 9-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.17 (m, 1 H, 18-H), 2.97 (s, 3 H, 20-H), 2.99 (s, 3 H, 6-H), 3.21 (m, 1 H, 15-H_a), 3.73 (t, $^2J_{15b,15a} \approx ^3J_{15b,10} = 9.1$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.38 (q, $^3J_{22,NH} \approx ^3J_{22,23} = 7.5$ Hz, 1 H, 22-H), 4.81 (bs, 1 H, 2-H), 4.85 (m, 1 H, 8-H), 4.97 (d, $^3J_{17,18} = 10.7$ Hz, 1 H, 17-H), 6.39 (bs, 1 H, NH).

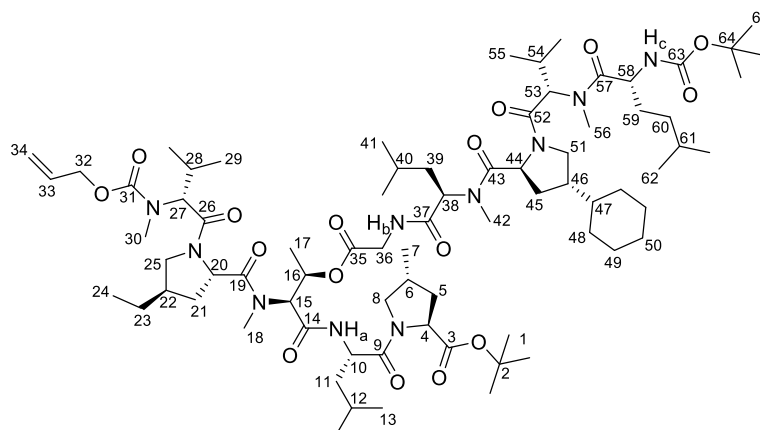
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 17.5$ (q, C-19), 18.8 (q), 20.8 (q, C-5), 21.6 (q, C-26), 21.8 (q, C-26'), 22.3 (q, C-5'), 24.2 (d, C-4), 24.97 (t, C-14), 25.04 (t, C-13), 25.3 (t, C-13'), 26.0 (d, C-18), 26.8 (d, C-25), 27.7 (q, C-29), 28.9 (t, C-23), 29.3 (q, C-20), 30.0 (t, C-12), 30.4 (t, C-12'), 31.4 (t, C-9), 31.7 (q, C-6), 33.9 (t, C-24), 37.0 (t, C-3), 40.3 (d, C-11), 42.0 (d, C-10), 50.1 (t, C-15), 50.5 (d, C-22), 54.9 (d, C-2), 56.7 (d, C-8), 58.6 (d, C-17), 77.7 (s, C-28), 154.7 (s, C-27), 167.3 (s, C-16), 170.9 (s, C-7), 171.9 (s, C-1), 172.5 (s, C-21).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₆H₆₅N₄O₇⁺ [M+H]⁺: 665.4848, gefunden: 665.4828.

Alloc-MeVal-EtPro-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeVal-HoLeu-Boc)-Leu-MePro-*O**t*-Bu [74]

Gemäß **AAV9** wurden 426 mg (420 μ mol, 1.0 Äq.) des Hexapeptids **8** mit 630 μ L (4.20 mmol, 10 Äq., $\rho = 0.976$ g/mL) tren in 4.2 mL DCM für 1.5 h umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene freie Amin gemäß **AAV7** mit 336 mg (505 μ mol, 1.2 Äq.) der Carbonsäure **73**, 216 mg (505 μ mol, 1.2 Äq.) COMU und 115 μ L (1.05 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 0.920$ g/mL) NMM in 4.7 mL abs. DMF für 17.5 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) konnten 495 mg (343 μ mol, 82 %) des Decapeptids **74** als farbloses Harz isoliert werden. (EP734)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -96.2$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80$ (d, $^3J_{55,54} = 6.6$ Hz, 3 H, 55-H), 0.82–1.00 (m, 32 H, 13-H, 13-H', 24-H, 29-H, 29-H', 41-H, 41-H', 48-H, 55-H', 62-H, 62-H'), 1.06 (d, $^3J_{7,6} = 6.7$ Hz, 3 H, 7-H), 1.08–1.17 (m, 3 H, 47-H, 50-H), 1.22 (m, 2 H, 60-H), 1.30 (d, $^3J_{17,16} = 6.1$ Hz, 3 H, 17-H), 1.32–1.37 (m, 4 H, 23-H, 49-H), 1.40 (s, 18 H, 1-H, 65-H), 1.44–1.55 (m, 4 H, 11-H_a, 40-H, 59-H_a, 61-H), 1.58–1.74 (m, 8 H, 11-H_b, 12-H, 39-H_a, 48-H', 49-H', 59-H_b), 1.74–1.83 (m, 3 H, 5-H_a, 21-H_a, 45-H_a), 1.87 (m, 1 H, 39-H_b), 1.93 (m, 1 H, 45-H_b), 2.02 (m, 1 H, 5-H), 2.07–2.27 (m, 3 H, 21-H_b, 28-H, 54-H), 2.35 (m, 1 H, 46-H), 2.46 (m, 1 H, 6-H), 2.57 (m, 1 H, 22-H), 2.71 (s, 3 H, 18-H), 2.94 (s, 3 H, 30-H), 3.00 (s, 3 H, 42-H), 3.01 (s, 3 H, 56-H), 3.19–3.37 (m, 2 H, 8-H_a, 51-H_a), 3.63 (dd, $^2J_{25a,25b} = 10.3$ Hz, $^3J_{25a,22} = 6.3$ Hz, 25-H_a), 3.65–3.79 (m, 2 H, 8-H_b, 36-H_a), 3.83–4.06 (m, 3 H, 25-H_b, 36-H_b, 51-H_b), 4.38 (dd, $^3J_{4,5a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{4,5b/a} = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.50 (m, 1 H, 58-H), 4.55–4.69 (m, 4 H, 10-H, 27-H, 32-H), 4.73 (dd, $^3J_{44,45a/b} = 9.0$ Hz, $^3J_{44,45b/a} = 2.9$ Hz, 1 H, 44-H), 4.80 (d, $^3J_{15,16} = 9.8$ Hz, 1 H, 15-H), 4.86 (m, 1 H, 20-H), 5.05 (d, $^3J_{53,54} = 10.9$ Hz, 1 H, 53-H), 5.16 (d, $^3J_{\text{NHc},58} = 9.0$ Hz, 1 H, NH_c), 5.17–5.36 (m, 3 H, 34-H, 38-H), 5.46 (m, 1 H, 16-H), 5.91 (m, 1 H, 33-H), 7.46 (t, $^3J_{\text{NHb},36} = 6.2$ Hz, 1 H, NH_b), 8.80 (d, $^3J_{\text{NHa},10} = 8.1$ Hz, 1 H, NH_a). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.5$ (q, C-24), 17.4 (q, C-7), 18.48 (q, C-17), 18.49 (q, C-55), 18.9 (q, C-29), 19.0 (q, C-29'), 19.1 (q, C-55'), 21.2 (q, C-13), 21.5 (q, C-41), 22.5 (q, C-62), 22.9 (q, C-62'), 23.48 (q, C-13'), 23.55 (q, C-41'), 24.6 (d, C-12), 25.1 (d, C-40), 26.18 (t, C-49, C-50), 26.25 (t, C-49'), 26.3 (t, C-23), 27.4 (d, C-54), 27.98 (d, C-61), 28.03 (q, C-1), 28.1 (d, C-28), 28.4 (q, C-65), 29.5 (q, C-18, C-30), 30.4 (q, C-56), 30.7 (t, C-59), 31.0 (q, C-42), 31.2 (t, C-48), 31.7 (t, C-48'), 32.6 (t, C-45), 32.8 (d, C-6), 34.6 (t, C-60), 35.60 (t, C-21), 35.64 (t, C-39), 36.7 (t, C-5), 40.1 (C-11), 40.2 (d, C-22), 41.3 (t, C-36), 41.6 (d, C-47), 44.0 (d, C-46), 49.3 (d, C-10), 50.9 (d, C-58), 51.8 (t, C-51), 52.9 (t, C-25), 53.5 (t, C-8), 54.9 (d, C-20), 55.1 (d, C-38), 56.8 (d, C-44), 59.3 (d, C-53), 59.8 (d, C-4), 61.2 (d, C-27), 63.6 (d, C-15), 66.3 (t, C-32), 66.7 (t, C-32), 67.9 (d, C-16), 79.8 (s, C-64), 81.1 (s, C-2), 117.3 (t, C-34), 133.1 (d, C-33), 155.8 (s, C-63), 157.2 (s, C-31), 167.3 (s, C-14), 168.7 (s, C-35), 169.8 (s, C-52), 170.0 (s, C-26), 170.8 (s, C-9), 171.2 (s, C-37), 171.5 (s, C-3), 173.3 (s, C-19), 173.4 (s, C-43), 173.8 (s, C-57).

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₆H₁₃₀N₁₀NaO₁₆⁺ [M+Na]⁺: 1461.9558, gefunden: 1461.9543.

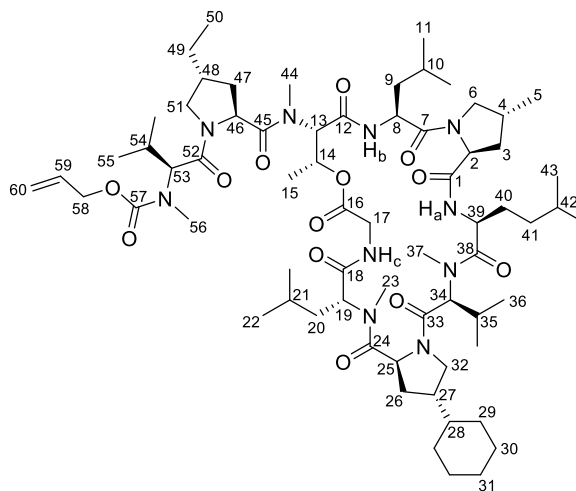
Alloc-MeVal-EtPro-*cyclo*-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeVal-HoLeu-MePro-Leu) [75]

Gemäß **AAV10** wurden 55.8 mg (38.8 μ mol, 1.0 Äq.) des Decapeptids **74** in 2.0 mL eines 1:1 Gemischs aus DCM/TFA für 3.5 h umgesetzt. Das entschützte Peptid wurde entsprechend mit 77.0 mg (200 μ mol, 5.1 Äq.) FDPP und 74.3 μ L (427 μ mol, 11 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in insgesamt 38.5 mL abs. DMF umgesetzt

5. Experimenteller Teil

(Zutropfzeit = 20 min, Nachrührzeit = 40 min). Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 → 0:10) des Rohprodukts lieferte nach Lyophilisierung 30.4 mg (24.0 μmol, 62 %) des Macrocyclus **75** als farbloses Lyophilisat. (EP586)

$[\alpha]_D^{20} = -89.4$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.74$ (d, $^3J_{36,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.84–0.89 (m, 16 H, 22-H, 29-H, 36-H', 43-H, 50-H, 55-H), 0.89–0.93 (m, 10 H, 11-H, 22-H', 29-H', 43-H'), 0.95 (d, $^3J_{11',10} \approx ^3J_{55',54} = 6.6$ Hz, 6 H, 11-H', 55-H'), 1.03 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.10–1.26 (m, 4 H, 28-H, 31-H, 41-H_b), 1.27–1.56 (m, 11 H, 3-H_a, 9-H, 20-H_a, 21-H, 30-H, 40-H_a, 42-H, 49-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14} = 6.6$ Hz, 3 H, 15-H), 1.59–1.81 (m, 8 H, 10-H, 20-H_b, 29-H'', 30-H', 40-H_b, 47-H_a), 1.82–1.96 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.05 (m, 1 H, 26-H_b), 2.10 (m, 1 H, 47-H_b), 2.20–2.31 (m, 2 H, 35-H, 54-H), 2.40–2.52 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 2.92 (s, 3 H, 56-H), 3.06–3.16 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.27 (s, 3 H, 37-H), 3.38 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.2$ Hz, $^3J_{51a,48} = 8.1$ Hz, 1 H, 51-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.6$ Hz, 1 H, 32-H_b), 3.94 (m, 1 H, 51-H_b), 4.00 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.1$ Hz, $^3J_{17a,NHc} = 3.7$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.26 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (m, 1 H, 8-H), 4.44 (d, $^3J_{53,54} = 10.8$ Hz, 1 H, 53-H), 4.56–4.65 (m, 3 H, 2-H, 58-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.8$ Hz, 1 H, 34-H), 4.80–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.95 (m, 1 H, 46-H), 5.17–5.25 (m, 2 H, 19-H, 60-H_a), 5.31 (m, 1 H, 60-H_b), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 7.0$ Hz, 1 H, 13-H), 5.86–5.98 (m, 2 H, 14-H, 59-H), 6.44 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.88 (d, $^3J_{NHa,39} = 10.0$ Hz, 1 H, NH_a), 8.73 (m, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.5$ (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.6 (q, C-55), 18.8 (q, C-36'), 19.1 (q, C-55'), 21.0 (q, C-22), 22.37 (q, C-43), 22.45 (q, C-43'), 23.0 (q, C-22'), 23.55 (q, C-11), 23.58 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.02 (t, C-30), 26.05 (t, C-31), 26.3 (t, C-30', C-49), 27.7 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.2 (d, C-35), 29.7 (q, C-56), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.6 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.8 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (t, C-19), 56.3 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 61.5 (d, C-53), 66.3 (t, C-58), 69.3 (d, C-14), 117.3 (t, C-60), 133.2 (d, C-59), 157.0 (s, C-57), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.4 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 173.7 (s, C-45), 174.6 (s, C-38).

Nebenrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.87$ (s, 3 H, 56-H), 5.58 (d, $^3J_{13,14} = 6.9$ Hz, 1 H, 13-H), 6.49 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.6$ Hz, 1 H, NH_a).

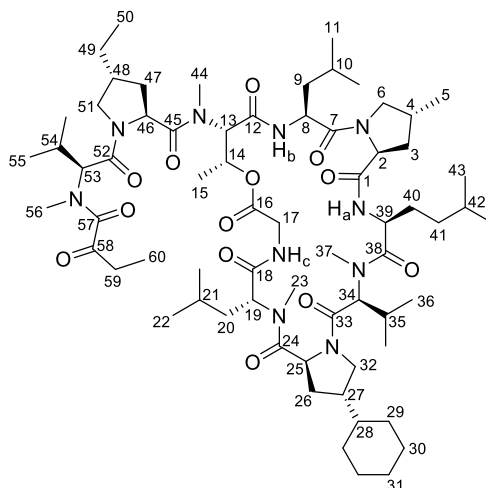
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.6$ (q, C-50), 26.5 (t, C-49), 27.5 (d, C-54), 29.5 (q, C-56), 52.6 (t, C-51), 56.6 (d, C-46), 60.1 (d, C-13), 62.2 (d, C-53), 66.7 (t, C-58), 69.2 (d, C-14), 118.5 (t, C-60), 132.8 (d, C-59), 156.2 (s, C-57), 168.5 (s, C-52), 170.8 (s, C-16), 173.6 (s, C-45).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₇H₁₁₃N₁₀O₁₃⁺ [M+H]⁺: 1265.8483, gefunden: 1265.8475.

Cyclohexylmycoplanecin A [72]

Gemäß **AAV11** wurden 9.8 mg (7.74 μmol , 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 30.0 mg (192 μmol , 25 Äq.) DMBA und 0.5 mg (0.433 μmol , 6 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 0.5 mL abs. DCM für 4 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 15.8 mg (155 μmol , 20 Äq.) 2-Oxobuttersäure mit 13.0 μL (1.57 mmol, 20 Äq., $\rho = 1.450 \text{ g/mL}$) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 0.5 mL abs. DCM für 2.5 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 40.0 μL (230 μmol , 30 Äq., $\rho = 0.742 \text{ g/mL}$) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 16 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 6.9 mg (5.45 μmol , 70 %) des Mycoplanecinderivats **72** als farbloses Lyophilisat. (E359)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.0$ ($c = 0.3$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{36,35} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 36-H), 0.84 (m, 1 H, 29-H), 0.86–0.92 (m, 15 H, 22-H', 43-H, 43-H', 50-H, 55-H), 0.87 (d, $^3J_{22,21} = 6.7 \text{ Hz}$, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 3 H, 22-H), 0.88 (dd, $^3J_{36',35} = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H, 36-H'), 0.93 (d, $^3J_{11,10} = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H, 11-H), 0.96 (d, $^3J_{11',10} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 11-H'), 0.98 (m, 1 H, 29-H'), 0.99 (d, $^3J_{55',54} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 55-H'), 1.05 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 5-H), 1.17–1.24 (m, 4 H, 28-H, 31-H, 41-H_b), 1.15 (t, $^3J_{60,59} = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H, 60-H), 1.27–1.55 (m, 11 H, 3-H_a, 9-H, 20-H_a, 21-H, 30-H, 40-H_a, 42-H, 49-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 15-H), 1.60 – 1.97 (m, 10 H, 10-H, 20-H_b, 26-H_a, 27-H, 29-H'', 30-H', 40-H_b, 47-H_a), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.11 (ddd, $^2J_{47b,47a} = 12.6 \text{ Hz}$, $^3J_{47b,46/48} = 6.7 \text{ Hz}$, $^3J_{47b,48/46} = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, 47-H_b), 2.27 (m, 1 H, 35-H), 2.32 (m, 1 H, 54-H), 2.41–2.51 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H), 2.77 (m, 2 H, 59-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.97 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.35 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{51a,48} = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{6b,6a} = 9.3 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,4} = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J_{32b,27} = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H_b), 3.97 (dd, $^2J_{51b,51a} = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J_{51b,48} = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b} = 15.9 \text{ Hz}$, $^3J_{17a,\text{NHc}} = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.1 \text{ Hz}$, $^3J_{17b,\text{NHc}} = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.1 \text{ Hz}$, $^3J_{8,\text{NHb}} = 7.8 \text{ Hz}$, $^3J_{8,9b/a} = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.9 \text{ Hz}$, 1 H, 34-H), 4.81–4.87 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.92–4.99 (m, 2 H, 46-H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7 \text{ Hz}$, $^3J_{19,20b/a} = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.3 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 5.91 (m, 1 H, 14-H), 6.44 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{\text{NHa},39} = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H, NH_a), 8.74 (dd, $^3J_{\text{NHc},17b} = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{NHc},17a} = 3.7 \text{ Hz}$, 1 H, NH_c).

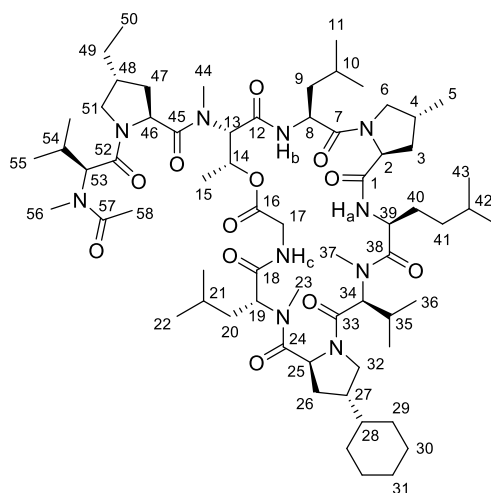
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.0$ (q, C-60), 12.6 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-55), 18.6 (q, C-36), 19.0 (q, C-36'), 19.1 (q, C-55'), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-11), 22.5 (q, C-11'), 23.0 (q, C-22'), 23.6 (q, C-43), 23.6 (q, C-43'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.4 (t, C-49, C-30'), 27.3 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.9 (q, C-56), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.7 (t, C-59), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.6 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.0 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.2 (d, C-14), 168.0 (s, C-52), 168.2 (s, C-57), 168.7 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.5 (s, C-45), 173.6 (s, C-7), 174.7 (s, C-38), 201.9 (s, C-58).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{67}\text{H}_{112}\text{N}_{10}\text{NaO}_{13}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1287.8303, gefunden: 1287.8298.

Acetyl-Cyclohexylmycoplanecin A [76]

Gemäß **AAV11** wurden 237 mg (187 μmol , 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 149 mg (954 μmol , 5.1 Äq.) DMBA und 10.9 mg (9.41 μmol , 5 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 2.5 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Das so erhaltene freie Amin wurde unter Ar-Atmosphäre in 2.5 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor 244 μL (1.40 mmol, 7.5 Äq., $\rho = 0.742 \text{ g/mL}$) DIPEA dazugegeben wurden. Im Anschluss wurden 66.4 μL (934 μmol , 5.0 Äq., $\rho = 1.104 \text{ g/mL}$) AcCl zugetropft und dann langsam auf RT erwärmt. Nach 19 h wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ gefolgt von Wasser, ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$ - und ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 3:7 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 169 mg (138 μmol , 74 %) des Mycoplanecinderivats **76** als farbloses Lyophilisat. (EP740)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85.6$ ($c = 0.25$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.74$ (d, $^3J_{36,35} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 36-H), 0.82–0.92 (m, 20 H, 11-H, 22-H, 29-H, 29-H', 36-H', 43-H, 43-H', 50-H), 0.84 (d, $^3J_{55,54} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 55-H), 0.89 (d, $^3J_{22,21} = 4.6 \text{ Hz}$, 3 H, 22-H'), 0.93–0.98 (m, 1 H, 29-H''), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 11-H'), 0.97 (d, $^3J_{55',54} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 55-H'), 1.04 (m, 1 H, 41-H), 1.07 (d, $^3J_{5,4} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 5-H), 1.11–1.25 (m, 5 H, 28-H, 30-H, 31-H, 31-H', 41-H), 1.28–1.42 (m, 5 H, 3-H, 9-H, 21-H, 30-H', 49-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14} = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H, 15-H), 1.43–1.57 (m, 4 H, 9-H', 20-H, 40-H, 42-H), 1.59–1.71 (m, 4 H, 29-H''', 30-H'', 30-H'', 49-H'), 1.72–1.81 (m, 4 H, 10-H, 20-H', 40-H', 47-H), 1.87 (m, 1 H, 27-H), 1.92 (m, 1 H, 26-H) 2.03–2.09 (m, 2 H, 26-H', 47-H'), 2.10 (s, 3 H, 58-H), 2.23 (m, 2 H, 35-H, 54-H), 2.44 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.55 (dd, $^2J_{3',3} = 12.3 \text{ Hz}$, $^3J_{3',4} = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H'), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 3.02 (s, 3 H, 56-H), 3.06–3.16 (m, 2 H, 6-H, 32-H), 3.12 (s, 3 H, 44-H), 3.27 (s, 3 H, 37-H), 3.41 (dd, $^2J_{51,51'} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{51,48} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H), 3.50 (t, $^2J_{6',6} \approx ^3J_{6',4} = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H'), 3.88 (dd, $^2J_{32',32} = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J_{32',27} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H'), 3.94–4.04 (m, 2 H, 17-H, 51-H'), 4.26 (dd, $^2J_{17',17} = 17.1 \text{ Hz}$, $^3J_{17',\text{NHc}} = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H'), 4.37 (ddd, $^3J_{8,9/9'} = 12.2 \text{ Hz}$, $^3J_{8,\text{NHb}} = 7.5 \text{ Hz}$, $^3J_{8,9'/9} = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 4.58 (d, $^3J_{2,3} = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 4.76–4.84 (m, 3 H, 25-H, 34-H, 39-H), 4.93 (dd, $^3J_{46,47/47'} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{46,47'/47} = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 46-H), 5.07 (d, $^3J_{53,54} = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20/20'} = 9.8 \text{ Hz}$, $^3J_{19,20'/20} = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.3 \text{ Hz}$, $^3J_{14,13} = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, 14-H), 6.41 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, NHb), 7.90 (d, $^3J_{\text{NHa},39} = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H, NHa), 8.74 (dd, $^3J_{\text{NHc},17'} = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{NHc},17} = 3.9 \text{ Hz}$, 1 H, NHc).

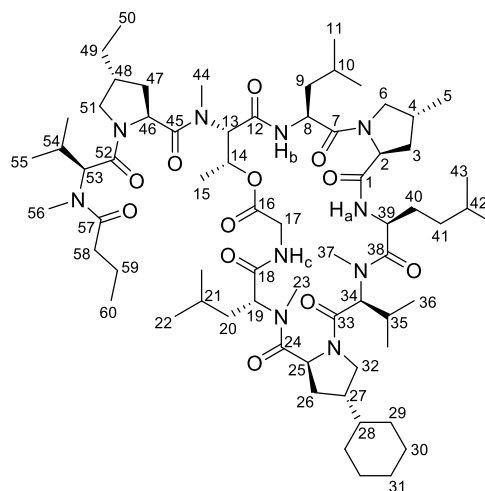
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.6$ (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.9 (q, C-36'), 19.0 (q, C-55), 19.1 (q, C-55'), 21.1 (q, C-22), 22.3 (q, C-43), 22.4 (q, C-43'), 22.4 (q, C-58), 23.0 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-30'), 26.3 (t, C-31), 26.4 (t, C-49), 27.9 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.2 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.6 (q, C-56), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 39.4 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 53.0 (t, C-51), 53.4 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.4 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 58.9 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.5 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-16), 170.7 (s, C-1), 171.5 (s, C-57), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7, C-45), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{65}\text{H}_{111}\text{N}_{10}\text{O}_{12}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1223.8377, gefunden: 1223.8362.

Butyryl-Cyclohexylmycoplanecin A [77]

Gemäß **AAV11** wurden 14.0 mg (11.1 μmol , 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 17.2 mg (111 μmol , 10 Äq.) DMBA und 0.3 mg (0.260 μmol , 5 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 0.5 mL abs. DCM für 2.5 h umgesetzt. Das so erhaltene freie Amin wurde unter N_2 -Atmosphäre in 0.5 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor 58.0 μL (333 μmol , 30 Äq., $\rho = 0.742 \text{ g/mL}$) DIPEA dazugegeben wurden. Im Anschluss wurden 23.2 μL (223 μmol , 20 Äq., $\rho = 1.025 \text{ g/mL}$) Buttersäurechlorid zugetropft und dann langsam auf RT erwärmt. Nach 17 h wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ gefolgt von Wasser, ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$ - und ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 2:8 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 9.2 mg (7.35 μmol , 66 %) des Mycoplanecinderivats **77** als farbloses Lyophilisat. (EP518)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.3 \text{ (c = 0.3, CHCl}_3\text{)}$$



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (d, $^3J_{36,35} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 36-H), 0.83 (d, $^3J_{55,54} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 55-H), 0.85 (m, 1 H, 29-H), 0.86–0.97 (m, 28 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H', 43-H', 60-H), 0.98 (d, $^3J_{36',35} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 36-H'), 1.04 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 5-H), 1.11–1.24 (m, 4 H, 28-H, 31-H, 41-H_b), 1.27–1.36 (m, 6 H, 9-H_a, 21-H, 30-H, 49-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H, 15-H), 1.37–1.57 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.60–1.72 (m, 6 H, 29-H'', 30-H', 59-H), 1.72–1.82 (m, 4 H, 10-H, 20-H_b, 40-H_b, 47-H_a), 1.82–1.96 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.09 (m, 1 H, 47-H_b), 2.18–2.38 (m, 4 H, 35-H, 54-H, 58-H), 2.40–2.50 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 3.02 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.41 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{51a,48} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{6b,6a} = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,4} = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J_{32b,27} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H_b), 3.97 (dd, $^2J_{51b,51a} = 10.1 \text{ Hz}$, $^3J_{51b,48} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H_b), 4.00 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.0 \text{ Hz}$, $^3J_{17a,\text{NHc}} = 3.7 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_a), 4.26 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0 \text{ Hz}$, $^3J_{17b,\text{NHc}} = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J_{8,\text{NHb}} = 7.7 \text{ Hz}$, $^3J_{8,9b/a} = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 4.58 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H, 34-H), 4.79–4.87 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.93 (dd, $^3J_{46,47a/b} = 8.9 \text{ Hz}$, $^3J_{46,47b/a} = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, 46-H), 5.10 (d, $^3J_{53,54} = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7 \text{ Hz}$, $^3J_{19,20b/a} = 5.3 \text{ Hz}$, 1 H, 19-H), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.3 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.4 \text{ Hz}$, $^3J_{14,13} = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{\text{NHa},39} = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H, NH_a), 8.74 (dd, $^3J_{\text{NHc},17b} = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{NHc},17a} = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_c).

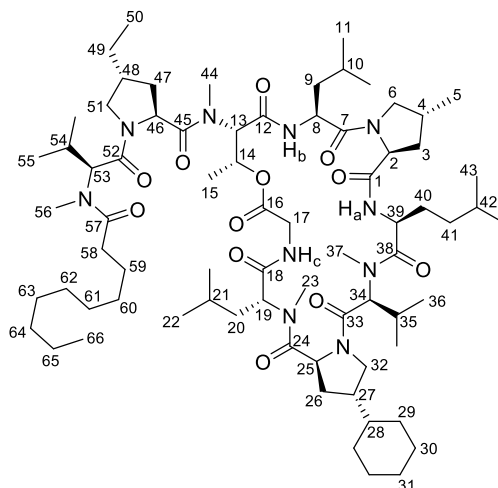
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 12.6 (q, C-50), 14.1 (q, C-60), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.6 (t, C-59), 18.9 (q, C-55), 19.0 (q, C-55'), 19.1 (q, C-36'), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 23.0 (q, C-43'), 23.57 (q, C-11), 23.59 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30', C-49), 27.8 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.2 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.9 (q, C-56), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 35.8 (t, C-58), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.4 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 58.9 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.7 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 173.7 (s, C-45, C-57), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{67}\text{H}_{115}\text{N}_{10}\text{O}_{12}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 1251.8690, gefunden: 1251.8656.

Caproyl-Cyclohexylmycoplanecin A [78]

Gemäß **AAV11** wurden 10.1 mg (7.98 μmol , 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 9.9 mg (63.4 μmol , 8 Äq.) DMBA und 0.7 mg (0.594 μmol , 7 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 0.5 mL abs. DCM für 3.5 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 24.6 mg (143 μmol , 18 Äq.) Caprinsäure mit 12.2 μL (139 μmol , 18 Äq., $\rho = 1.450 \text{ g/mL}$) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 0.5 mL abs. DCM für 2.5 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 41.8 μL (240 μmol , 30 Äq. $\rho = 0.742 \text{ g/mL}$) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 16 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O/MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O/MeCN}$ (+0.1 % HCOOH) 2:8 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 8.1 mg (6.06 μmol , 76 %) des Mycoplanecinderivats **78** als farbloses Lyophilisat. (EP741)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.8$ ($c = 0.25$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{36,35} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 36-H), 0.83 (d, $^3J_{55,54} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 55-H), 0.84–0.89 (m, 16 H, 22-H, 29-H, 36-H', 43-H, 50-H, 66-H), 0.90–0.99 (m, 10 H, 11-H, 22-H', 29-H', 43-H'), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 11-H'), 0.97 (d, $^3J_{55',54} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 55-H'), 1.04 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 5-H), 1.11–1.23 (m, 4 H, 28-H, 31-H, 41-H_b), 1.23–1.37 (m, 18 H, 9-H_a, 21-H, 30-H, 49-H, 59-H, 61-H, 62-H, 63-H, 64-H, 65-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 15-H), 1.37–1.56 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.59–1.72 (m, 6 H, 29-H'', 30-H', 60-H), 1.72–1.82 (m, 4 H, 10-H, 20-H_b, 40-H_b, 47-H_a), 1.83–1.97 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.09 (m, 1 H, 47-H_b), 2.19–2.39 (m, 4 H, 35-H, 54-H, 58-H), 2.40–2.50 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 3.02 (s, 3 H, 56-H), 3.06–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.41 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J_{51a,48} = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J_{32b,27} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H_b), 3.97 (dd, $^2J_{51b,51a} = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J_{51b,48} = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H_b), 4.00 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.1 \text{ Hz}$, $^3J_{17a,\text{NHc}} = 3.4 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_a), 4.26 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0 \text{ Hz}$, $^3J_{17b,\text{NHc}} = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.1 \text{ Hz}$, $^3J_{8,\text{NHb}} = 7.7 \text{ Hz}$, $^3J_{8,9b/a} = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 4.58 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.9 \text{ Hz}$, 1 H, 34-H), 4.81–4.86 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.93 (dd, $^3J_{46,47a/b} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{46,47b/a} = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, 46-H), 5.10 (d, $^3J_{53,54} = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7 \text{ Hz}$, $^3J_{19,20b/a} = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, 19-H), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.3 \text{ Hz}$, $^3J_{14,13} = 3.1 \text{ Hz}$, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{\text{NHa},39} = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H, NH_a), 8.73 (dd, $^3J_{\text{NHc},17b} = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{NHc},17a} = 3.9 \text{ Hz}$, 1 H, NH_c).

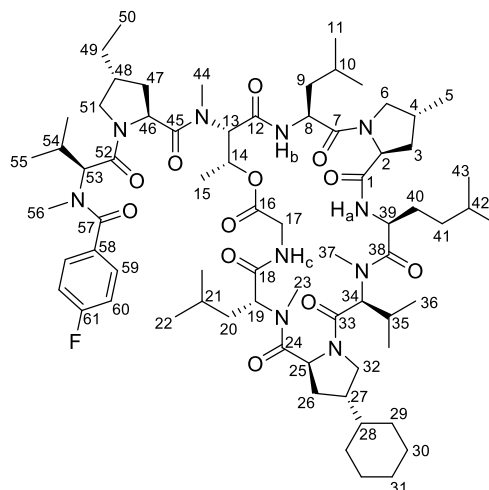
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.6$ (q, C-50), 14.3 (q, C-66), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.9 (q, C-55), 19.0 (q, C-55'), 19.1 (q, C-36'), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 22.8 (t, C-65), 23.0 (q, C-43'), 23.57 (q, C-11), 23.60 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.3 (t, C-60), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30', C-49), 27.9 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 29.4 (t, C-62), 29.62 (t, C-59, C-61), 29.64 (t, C-63), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.9 (q, C-56), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 32.0 (t, C-64), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 33.9 (t, C-58), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.4 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 58.9 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.7 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 173.7 (s, C-45), 173.9 (s, C-57), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{73}\text{H}_{126}\text{N}_{10}\text{NaO}_{12}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1357.9407, gefunden: 1357.9449.

***p*-Fluorbenzoyl-Cyclohexylmycoplanecin A [79]**

Gemäß **AAV11** wurden 12.5 mg (9.88 μmol , 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 15.7 mg (101 μmol , 10 Äq.) DMBA und 0.3 mg (0.260 μmol , 3 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 0.5 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 27.7 mg (198 μmol , 20 Äq.) *p*-Fluorbenzoesäure mit 17.3 μL (198 μmol , 18 Äq., $\rho = 1.450 \text{ g/mL}$) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 0.5 mL abs. DCM für 2.5 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 51.6 μL (296 μmol , 30 Äq. $\rho = 0.742 \text{ g/mL}$) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 17 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 4:6 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 7.6 mg (5.83 μmol , 59 %) des Mycoplanecinderivats **79** als farbloses Lyophilisat. (EP530)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.8$ ($c = 0.25$, CHCl_3)

**Hauptrotamer:**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{36,35} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 36-H), 0.83 (m, 1 H, 29-H), 0.87 (d, $^3J_{22,21} \approx ^3J_{36',35} \approx ^3J_{43,42} = 6.6 \text{ Hz}$, 9 H, 22-H, 36-H', 43-H), 0.89–0.95 (m, 13 H, 11-H, 22-H', 29-H', 43-H', 50-H), 0.96 (d, $^3J_{11',10} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 11-H'), 1.00 (d, $^3J_{55,54} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 55-H), 1.05 (d, $^3J_{55',54} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 55-H'), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 5-H), 1.11–1.23 (m, 6 H, 28-H, 30-H, 31-H, 41-H_a), 1.27–1.34 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.36 (d, $^3J_{15,14} = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H, 15-H), 1.38–1.57 (m, 7 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H, 49-H), 1.63–1.71 (m, 4 H, 29-H'', 30-H'), 1.72–1.82 (m, 3 H, 10-H, 20-H_b, 40-H_b), 1.83–1.96 (m, 3 H, 26-H_a, 27-H, 47-H_a), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.13 (ddd, $^2J_{47b,47a} = 12.6 \text{ Hz}$, $^3J_{47b,48} = 6.7 \text{ Hz}$, $^3J_{47b,46} = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, 47-H_b), 2.26 (m, 1 H, 35-H), 2.36 (m, 1 H, 54-H), 2.41–2.53 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 3.01 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.15 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H_b), 3.60 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{51a,48} = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H_a), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J_{32b,27} = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.0 \text{ Hz}$, $^3J_{17a,\text{NHc}} = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_a), 4.05 (dd, $^2J_{51b,51a} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{51b,48} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, 51-H_b), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0 \text{ Hz}$, $^3J_{17b,\text{NHc}} = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_b), 4.39 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.2 \text{ Hz}$, $^3J_{8,\text{NHb}} = 7.7 \text{ Hz}$, $^3J_{8,9b/a} = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H, 34-H), 4.79–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 5.00 (dd, $^3J_{46,47a} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{46,47b} = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, 46-H), 5.13 (d, $^3J_{53,54} = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7 \text{ Hz}$, $^3J_{19,20b/a} = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, 19-H), 5.61 (d, $^3J_{13,14} = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 5.92 (qd, $^3J_{14,15} = 6.4 \text{ Hz}$, $^3J_{14,13} = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_b), 7.09 (m, 2 H, 60-H), 7.38 (m, 2 H, 59-H), 7.90 (d, $^3J_{\text{NHa},39} = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H, NH_a), 8.74 (dd, $^3J_{\text{NHc},17b} = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{NHc},17a} = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.6$ (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 18.0 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 19.0 (q, C-55), 19.1 (q, C-36', C-55'), 21.1 (q, C-22'), 22.4 (q, C-43), 22.5 (q, C-43'), 23.0 (q, C-22), 23.57 (q, C-11), 23.59 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.36 (t, C-30'), 26.44 (t, C-49), 27.8 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.6 (q, C-56), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 53.0 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.5 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.3 (d, C-25), 59.8 (d, C-53), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.2 (d, C-14), 115.7 (d, C-60), 129.24 (d, C-59), 132.9 (s, C-58), 164.4 (s, C-61), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.3 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.3 (s, C-57), 171.8 (s, C-18), 173.62 (s, C-45), 173.64 (s, C-7), 174.7 (s, C-38).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

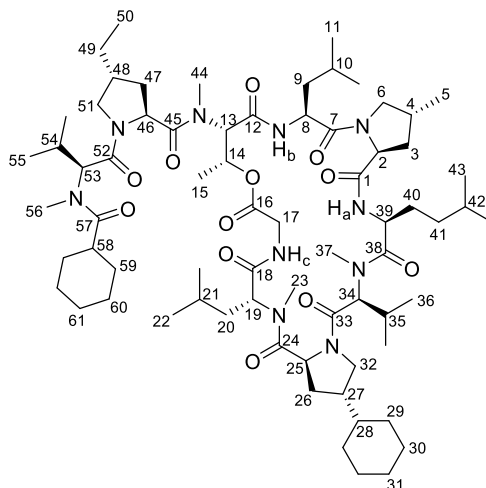
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 115.6 (d, C-60), 129.17 (d, C-59), 132.8 (s, C-58), 162.4 (s, C-61).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{70}\text{H}_{111}\text{FN}_{10}\text{NaO}_{12}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1325.8259, gefunden: 1325.8248.

Cyclohexanoyl-Cyclohexylmycoplanecin A [80]

Gemäß **AAV11** wurden 12.5 mg (9.88 μmol , 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 8.2 mg (52.5 μmol , 5.3 Äq.) DMBA und 0.3 mg (0.260 μmol , 3 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 0.5 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 25.7 mg (200 μmol , 20 Äq.) Cyclohexancarbonsäure mit 17.3 μL (198 μmol , 20 Äq., ρ = 1.450 g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 0.5 mL abs. DCM für 3.5 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 68.8 μL (395 μmol , 40 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 19 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 4:6 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 6.4 mg (4.95 μmol , 50 %) des Mycoplanecinderivats **80** als farbloses Lyophilisat. (E370)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -56.4 (c = 0.25, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.81 (d, $^3J_{55,54}$ = 6.7 Hz, 3 H, 55-H), 0.85 (m, 1 H, 29-H), 0.86–0.90 (m, 12 H, 36-H', 43-H, 43-H', 50-H), 0.90–0.92 (m, 6 H, 22-H, 22-H'), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, 11-H), 0.95 (dd, $^3J_{11',10}$ = 6.6 Hz, 3 H, 11-H'), 0.96 (d, $^3J_{55',54}$ = 6.5 Hz, 3 H, 55-H'), 0.98–1.06 (m, 2 H, 29-H', 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.43 (m, 15 H, 3-H_a, 9-H_a, 21-H, 28-H, 30-H, 31-H, 41-H_b, 49-H, 60-H, 61-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.4 Hz, 3 H, 15-H), 1.44–1.57 (m, 6 H, 9-H_b, 20-H_b, 40-H_b, 42-H, 59-H), 1.58–1.83 (m, 12 H, 10-H, 20-H_b, 29-H'', 30-H', 40-H_b, 47-H_a, 59-H', 60-H'), 1.84–1.97 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.03–2.10 (m, 2 H, 26-H_b, 47-H_b), 2.20–2.30 (m, 2 H, 35-H, 54-H), 2.38–2.47 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.47–2.58 (m, 2 H, 3-H_b, 58-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 3.04 (s, 3 H, 56-H), 3.06–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.36 (dd, $^2J_{51a,51b}$ = 10.3 Hz, $^3J_{51a,48}$ = 8.1 Hz, 1 H, 51-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a}$ $\approx$ $^3J_{6b,4}$ = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.6 Hz, 1 H, 32-H_b), 3.95 (dd, $^2J_{51b,51a}$ = 10.3 Hz, $^3J_{51b,48}$ = 7.6 Hz, 1 H, 51-H_b), 4.00 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.0 Hz, $^3J_{17a,\text{NHc}}$ = 3.7 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 17.0 Hz, $^3J_{17b,\text{NHc}}$ = 6.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (m, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35}$ = 11.0 Hz, 1 H, 34-H), 4.80–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.93 (dd, $^3J_{46,47a/b}$ = 8.9 Hz, $^3J_{46,47b/a}$ = 2.6 Hz, 1 H, 46-H), 5.09 (d, $^3J_{53,54}$ = 11.0 Hz, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.3 Hz, 1 H, 19-H), 5.60 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15}$ = 6.4 Hz, $^3J_{14,13}$ = 3.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{NHb},8}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{\text{NHa},39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.73 (dd, $^3J_{\text{NHc},17b}$ = 6.2 Hz, $^3J_{\text{NHc},17a}$ = 3.9 Hz, 1 H, NH_c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 12.6 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.7 (q, C-55), 19.1 (q, C-36'), 19.2 (q, C-55'), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-43), 22.5 (q, C-43'), 23.0 (q, C-22'), 23.57 (q, C-11), 23.60 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 25.9 (t, C-30), 26.0 (t, C-60, C-60'), 26.1 (t, C-31, C-61), 26.3 (t, C-30'), 26.4 (t, C-49), 27.7 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 29.3 (t, C-59), 29.6 (t, C-59'), 30.56 (q, C-56), 30.64 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.3 (d, C-58), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.3 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.0 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.3 (d,

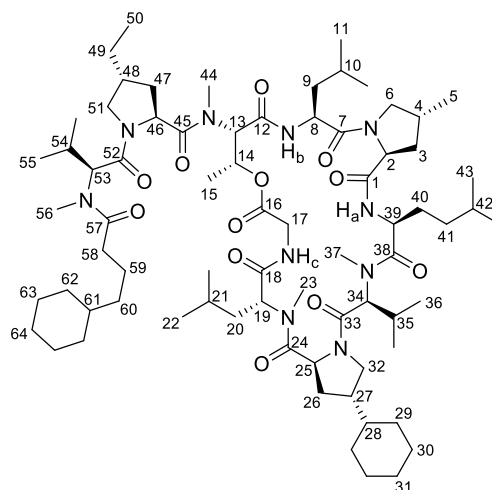
C-14), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.6 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.65 (s, C-7), 173.73 (s, C-45), 174.7 (s, C-38), 176.6 (s, C-57).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{70}H_{118}N_{10}NaO_{12}^+$ $[M+Na]^+$: 1313.8823, gefunden: 1313.8766.

ω -Cyclohexylbutyryl-Cyclohexylmycoplanecin A [81]

Gemäß **AAV11** wurden 10.2 mg (8.06 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 8.2 mg (52.5 μ mol, 6.5 Äq.) DMBA und 0.5 mg (0.433 μ mol, 5 mol%) $Pd(PPh_3)_4$ in 0.5 mL abs. DCM für 2.5 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 27.0 mg (159 μ mol, 20 Äq.) 4-Cyclohexylbuttersäure mit 13.8 μ L (157 μ mol, 20 Äq., $\rho = 1.450$ g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 0.5 mL abs. DCM für 4 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 42.2 μ L (242 μ mol, 30 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 17 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN (+0.1 % HCOOH) 4:6 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 7.7 mg (5.77 μ mol, 72 %) des Mycoplanecinderivats **81** als farbloses Lyophilisat. (EP742)

$[\alpha]_D^{20} = -57.3$ (c = 0.15, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.74 (d, $^3J_{36,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.83 (d, $^3J_{55,54} = 6.7$ Hz, 3 H, 55-H), 0.84–0.89 (m, 13 H, 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 62-H), 0.89–0.94 (m, 12 H, 11-H, 22-H, 22-H', 50-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.97 (d, $^3J_{55',54} = 6.5$ Hz, 3 H, 55-H'), 1.03 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.43 (m, 18 H, 3-H_a, 9-H_a, 21-H, 30-H_a, 28-H, 31-H, 41-H_b, 49-H, 60-H, 61-H, 63-H, 64-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.44–1.56 (m, 4 H, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.60–1.82 (m, 14 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H', 40-H_b, 47-H_a, 59-H, 62-H', 63-H'), 1.82–1.97 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.09 (m, 1 H, 47-H_b), 2.18–2.37 (m, 4 H, 35-H, 54-H, 58-H), 2.39–2.51 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 3.02 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.41 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.2$ Hz, $^3J_{51a,48} = 8.3$ Hz, 1 H, 51-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 11.9$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.7$ Hz, 1 H, 32-H_b), 3.97 (m, 1 H, 51-H_b), 4.01 (m, 1 H, 17-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.1$ Hz, $^3J_{8,NHb} = 7.9$ Hz, $^3J_{8,9b/a} = 1.9$ Hz, 1 H, 8-H), 4.58 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.9$ Hz, 1 H, 34-H), 4.80–4.86 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.93 (dd, $^3J_{46,47a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{46,47b/a} = 2.4$ Hz, 1 H, 46-H), 5.10 (d, $^3J_{53,54} = 11.1$ Hz, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.8$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.4$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.1$ Hz, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.91 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 8.74 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.4$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 4.0$ Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.9 (q, C-55), 19.0 (q, C-55'), 19.1 (q, C-36'), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-43), 22.5 (q, C-43'), 22.6 (t, C-59), 23.0 (q, C-22'), 23.57 (q, C-11), 23.60 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30', C-49), 26.5 (t, C-63, C-64), 26.8 (t, C-63'), 27.9 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.9 (q, C-56), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.46 (t, C-62), 33.48 (t, C-62'), 33.8 (d, C-4), 34.25 (t, C-58), 34.30 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 37.4 (t, C-60), 37.7 (d, C-61), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.4 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 58.9 (d, C-53), 59.3 (d, C-25),

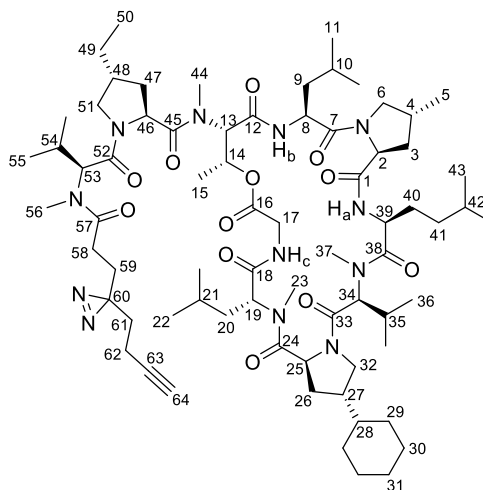
60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.7 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 173.7 (s, C-45), 173.9 (s, C-57), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{73}H_{124}N_{10}NaO_{12}^+$ $[M+Na]^+$: 1355.9292, gefunden: 1355.9352.

3-[3-(But-3-in-1-yl)-3*H*-diazirin-3-yl]-propionyl-Cyclohexylmycoplanecin A [82]

Gemäß **AAV11** wurden 10.9 mg (8.61 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 6.8 mg (43.1 μ mol, 5.0 Äq.) DMBA und 0.2 mg (0.173 μ mol, 2 mol%) $Pd(PPh_3)_4$ in 0.5 mL abs. DCM für 2 h umgesetzt. Das erhaltene freie Amin wurde unter Ar-Atmosphäre mit 13.8 mg (82.9 μ mol, 10 Äq.) 3-[3-(But-3-in-1-yl)-3*H*-diazirin-3-yl]-Propionsäure in 0.5 mL abs. DMF in einem Braunglasgefäß gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss wurde die Lösung mit 41.2 mg (78.9 μ mol, 10 Äq.) PyAOP gefolgt von 15.0 μ L (86.1 μ mol, 11 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA versetzt, bevor langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 16 h wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $HCl_{(aq.)}$, gefolgt von 1 M $LiCl_{(aq.)}$, ges. $NaHCO_{3(aq.)}$ - und ges. NaCl-Lösung, gewaschen. Danach wurde die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $H_2O/MeCN$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($H_2O/MeCN$ 2:8 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 6.4 mg (4.81 μ mol, 61 %) des Mycoplanecinderivats **82** als farbloses Lyophilisat. (EP598)

$[\alpha]_D^{20}$ = -58.4 (c = 1.0, $CHCl_3$)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.75 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.83 (d, $^3J_{55,54}$ = 6.6 Hz, 3 H, 55-H), 0.85–0.94 (m, 23 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 50-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 0.97 (d, $^3J_{55',54}$ = 6.4 Hz, 3 H, 55-H'), 1.03 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.10–1.24 (m, 4 H, 28-H, 31-H, 41-H_b), 1.26–1.43 (m, 7 H, 3-H_a, 9-H_a, 21-H, 30-H, 49-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.43–1.56 (m, 4 H, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.63–1.82 (m, 10 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H', 40-H_b, 47-H_b, 61-H), 1.83–1.96 (m, 4 H, 26-H_a, 27-H, 59-H), 1.97 (t, $^4J_{64,62}$ = 2.6 Hz, 1 H, 64-H), 1.99–2.14 (m, 6 H, 26-H_b, 47-H_b, 58-H, 62-H), 2.19–2.30 (m, 2 H, 35-H, 54-H), 2.39–2.51 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.97 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.18 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.39 (dd, $^2J_{51a,51b}$ = 10.3 Hz, $^3J_{51a,48}$ = 8.2 Hz, 1 H, 51-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4}$ = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 12.1 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.5 Hz, 1 H, 32-H_b), 3.97 (dd, $^2J_{51b,51a}$ = 10.3 Hz, $^3J_{51b,48}$ = 8.2 Hz, 1 H, 51-H_b), 4.00 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.1 Hz, $^3J_{17a,NHc}$ = 3.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 17.0 Hz, $^3J_{17b,NHc}$ = 6.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b}$ = 12.1 Hz, $^3J_{8,NHb}$ = 7.7 Hz, $^3J_{8,9b/a}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35}$ = 10.8 Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.86 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.93 (dd, $^3J_{46,47a/b}$ = 8.9 Hz, $^3J_{46,47b/a}$ = 2.4 Hz, 1 H, 46-H), 5.07 (d, $^3J_{53,54}$ = 11.1 Hz, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.3 Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.3 Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{4,15}$ = 6.4 Hz, $^3J_{4,13}$ = 3.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.73 (dd, $^3J_{NHc,17b}$ = 6.6 Hz, $^3J_{NHc,17a}$ = 3.9 Hz, 1 H, NH_c).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.6 (q, C-50), 13.5 (t, C-62), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.9 (q, C-55), 19.0 (q, C-36'), 19.1 (q, C-55'), 21.1 (q, C-11), 22.4 (q, C-43), 22.5 (q, C-22), 23.0 (q, C-43'), 23.6 (q, C-11', C-22'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30', C-49), 27.6 (t, C-58), 27.9 (d, C-54; s, C-60), 28.06 (t, C-59), 28.14 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.70 (q, C-56), 30.73 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 32.8 (t, C-61), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1

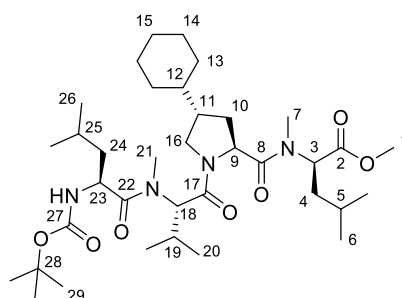
(t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.4 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.2 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.25 (d, C-14), 69.27 (d, C-64), 82.9 (s, C-63), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.3 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18, C-57), 173.61 (s, C-45), 173.64 (s, C-7), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{71}H_{117}N_{12}O_{12}^+$ $[M+H]^+$: 1329.8908, gefunden: 1329.8917.

Boc-Leu-MeVal-CyPro-D-MeLeu-OMe [83]

Gemäß **AAV6** wurden 234 mg (424 μ mol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **CJ**^[73] in 1.1 mL (4.0 M in 1,4-Dioxan, 4.00 mmol, 10 Äq.) HCl für 3.5 h umgesetzt. Das erhaltene Peptidhydrochlorid wurde gemäß **AAV7** mit 140 mg (560 μ mol, 1.3 Äq.) Boc-Leu-OH, 210 mg (552 μ mol, 1.3 Äq.) HATU und 185 μ L (1.06 mmol, 2.5 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA für 16.5 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10; dann SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) des Rohprodukts und anschließende Lyophilisierung lieferte 201 mg (302 μ mol, 71 %) des Tetrapeptids **83** als farbloses Lyophilisat. (EP552)

$[\alpha]_D^{20} = -69.6$ (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.77 (d, $^3J_{20,19}$ = 6.5 Hz, 3 H, 20-H), 0.83–1.01 (m, 17 H, 6-H, 6-H', 13-H, 20-H', 26-H, 26-H'), 1.14 (m, 1 H, 12-H), 1.16–1.28 (m, 4 H, 14-H, 15-H), 1.33 (ddd, $^2J_{24a,24b}$ = 13.4 Hz, $^3J_{24a,25}$ = 8.5 Hz, $^3J_{24a,23}$ = 4.4 Hz, 1 H, 24-H_a), 1.39 (s, 9 H, 29-H), 1.49–1.55 (m, 2 H, 5-H, 24-H_b), 1.55–1.72 (m, 5 H, 13-H', 14-H', 25-H), 1.77 (m, 1 H, 4-H_a), 1.80–1.84 (m, 3 H, 4-H_b, 10-H), 2.11 (m, 1 H, 11-H), 2.19 (m, 1 H, 19-H), 2.96 (s, 3 H, 21-H), 3.02 (s, 3 H, 7-H), 3.14 – 3.19 (m, 1 H, 16'-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 3.70 (m, 1 H, 16-H_a), 4.47 (td, $^3J_{23,24b} \approx ^3J_{23,NH} = 9.3$ Hz, $^3J_{23,24a} = 4.3$ Hz, 1 H, 23-H), 4.78 (bs, 1 H, 3-H), 4.84 (m, 1 H, 9-H), 4.93 (d, $^3J_{18,19} = 10.6$ Hz, 1 H, 18-H), 6.44 (bs, 1 H, NH).

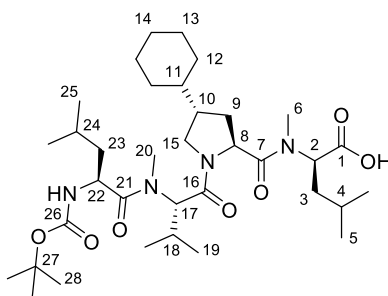
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 17.5 (q, C-20), 18.8 (q, C-20'), 20.9 (q, C-6), 21.0 (q, C-26), 22.3 (q, C-6'), 22.4 (q, C-26'), 23.8 (d, C-25), 24.0 (d, C-5), 25.0 (t, C-15), 25.1 (t, C-14), 25.4 (t, C-14'), 26.0 (d, C-19), 27.7 (q, C-29), 29.2 (q, C-21), 30.0 (t, C-13), 30.4 (t, C-13'), 31.5 (t, C-10), 31.9 (q, C-7), 36.9 (t, C-4), 40.1 (t, C-24), 40.3 (d, C-12), 42.0 (d, C-11), 48.8 (d, C-23), 50.0 (t, C-16), 51.0 (q, C-1), 55.5 (d, C-3), 56.6 (d, C-9), 58.8 (d, C-18), 77.7 (s, C-28), 154.8 (s, C-27), 167.2 (s, C-17), 170.9 (s, C-2), 171.1 (s, C-8), 172.7 (s, C-22).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{36}H_{64}N_4NaO_7^+$ $[M+Na]^+$: 687.4667, gefunden: 687.4673.

Boc-Leu-MeVal-CyPro-D-MeLeu-OH [84]

Gemäß **AAV4** wurden 176 mg (264 μ mol, 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **83** mit 290 μ L (1.0 M, 290 μ mol, 1.1 Äq.) LiOH_(aq.) in 0.9 mL 1,4-Dioxan umgesetzt, wobei nach 5 h weitere 26.4 μ L (1.0 M, 26.4 μ mol, 0.1 Äq.) LiOH_(aq.) dazugegeben wurden. Nach 1 h wurde entsprechend aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) gereinigt. Insgesamt konnten nach Lyophilisierung 153 mg (235 μ mol, 89 %) der Carbonsäure **84** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP558)

$[\alpha]_D^{20} = -65.4$ (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.78 (d, $^3J_{19,18}$ = 6.7 Hz, 3 H, 19-H), 0.84–1.01 (m, 17 H, 5-H, 5-H', 12-H, 19-H', 25-H, 25-H'), 1.11 (m, 1 H, 11-H), 1.15–1.26 (m, 4 H, 13-H, 14-H), 1.33 (ddd, $^2J_{23a,23b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{23a,22/24}$ = 8.7 Hz, $^3J_{23a,24/22}$ = 4.5 Hz, 1 H, 23-H_a), 1.39 (s, 9 H, 28-H), 1.46–1.55 (m, 2 H, 4-H, 23-H_b), 1.55–1.77 (m, 7 H, 3-H, 12-H', 13-H', 24-H), 1.81 (m, 2 H, 9-H), 2.10 (h, $^3J_{10,9} \approx ^3J_{10,11} \approx ^3J_{10,15}$ = 8.4 Hz, 1 H, 10-H), 2.19 (m, 1 H, 18-H), 2.97 (s, 3 H, 20-H), 3.00 (s, 3 H, 6-H), 3.19 (m, 1 H, 15-H_a), 3.70 (t, $^2J_{15a,15b} \approx ^3J_{15a,10}$ = 9.1 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.47 (m, 1 H, 22-H), 4.81 (bs, 1 H, 2-H), 4.85 (bs, 1 H, 8-H), 4.94 (d, $^3J_{17,18z}$ = 10.6 Hz, 1 H, 17-H), 6.44 (bs, 1 H, NH), 12.10 (bs, 1 H, COOH).

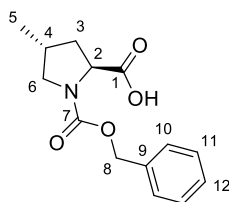
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 17.5 (q, C-19), 18.8 (q, C-19'), 20.8 (q, C-5), 21.0 (q, C-25), 22.36 (q, C-5'), 22.41 (q, C-25'), 23.8 (d, C-24), 24.2 (d, C-4), 25.0 (t, C-14), 25.1 (t, C-13'), 25.4 (t, C-13), 26.0 (d, C-18), 27.7 (q, C-28), 29.2 (q, C-20), 30.0 (t, C-12), 30.4 (t, C-12'), 31.4 (q, C-6), 31.7 (t, C-9), 37.0 (t, C-3), 40.1 (t, C-23), 40.3 (d, C-11), 42.0 (d, C-10), 48.8 (d, C-22), 50.0 (t, C-15), 54.9 (d, C-2), 56.7 (d, C-8), 58.8 (d, C-17), 77.7 (s, C-27), 154.8 (s, C-26), 167.2 (s, C-16), 170.9 (s, C-7), 171.9 (s, C-1), 172.7 (s, C-21).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₅H₆₃N₄O₇⁺ [M+H]⁺: 651.4691, gefunden: 651.4676.

Cbz-L-MePro-OH [85]

Gemäß **AAV4** wurden 420 mg (1.52 mmol, 1.0 Äq.) des Prolinderivats **41** mit 1.67 mL (1.0 M, 1.67 mmol, 1.1 Äq.) LiOH_(aq.) in 5.2 mL 1,4-Dioxan für 4 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂; H₂O/MeCN + 0.1 % HCOOH 9:1→0:10) lieferte 391 mg (1.49 mmol, 98 %) der Carbonsäure **85** als farbloses Öl. (EP550)

$[\alpha]_D^{20}$ = −40.8 (c = 0.5, CHCl₃)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis 6:4):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.78 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 12.7 Hz, $^3J_{3a,4}$ = 10.8 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 8.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.32 (m, 1 H, 3-H_b), 2.41 (m, 1 H, 4-H), 2.98 (t, $^2J_{6a,6b} \approx ^3J_{6a,4}$ = 9.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.71 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 10.2 Hz, $^3J_{6b,4}$ = 7.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.46 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 8.9 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.16 (m, 2 H, 8-H), 7.23–7.41 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 8.53 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (q, C-5), 32.3 (d, C-4), 36.8 (t, C-3), 53.6 (t, C-6), 59.8 (d, C-2), 67.8 (t, C-8), 128.0 (d, C-12), 128.1 (d, C-10), 128.7 (d, C-11), 136.3 (s, C-9), 156.3 (s, C-7), 175.8 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.91 (dt, $^2J_{3a,3b}$ = 12.7 Hz, $^3J_{3a,2} \approx ^3J_{3a,4}$ = 9.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.19 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.1 Hz, $^3J_{3b,2/4}$ = 5.9 Hz, $^3J_{3b,4/2}$ = 2.3 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.05 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 10.4 Hz, $^3J_{6a,4}$ = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.78 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{6b,4}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.41 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 9.1 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 2.5 Hz, 1 H, 2-H).

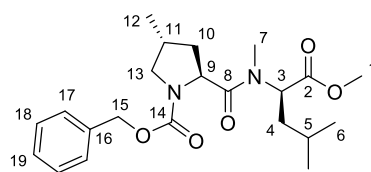
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 (q, C-5), 31.3 (d, C-4), 38.6 (t, C-3), 53.8 (t, C-6), 59.0 (d, C-2), 67.2 (t, C-8), 127.8 (d, C-10), 128.5 (d, C-12), 128.3 (d, C-11), 136.6 (s, C-9), 154.4 (s, C-7), 178.3 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₄H₁₈NO₄⁺ [M+H]⁺: 264.123, gefunden: 264.1229.

Boc-MePro-D-MeLeu-OMe [86]^[83]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 227 mg (862 µmol, 1.1 Äq.) Cbz-MePro-OH (**85**) in 6 mL 1,4-Dioxan gelöst und mit 294 µL (1.69 mmol, 2.2 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA, gefolgt von 11.4 µL (76.7 µmol, 0.1 Äq., $\rho = 0.910$ g/mL) BnNMe₂, versetzt. Die Lösung wurde auf 60 °C erwärmt und tropfenweise mit 0.86 mL (1.0 M in Toluol, 860 µmol, 1.1 Äq.) IPCF-Lösung versetzt. Nachdem für 10 min bei 60 °C weitergerührt wurde, wurde zur Reaktionsmischung eine Lösung, bestehend aus 152 mg (778 µmol, 1.0 Äq.) D-MeLeu-OMe-HCl, 12.4 µL (156 µmol, 0.2 Äq., $\rho = 1.030$ g/mL) NMI und 19.4 µL (4.0 M in 1,4-Dioxan, 77.8 µmol, 0.1 Äq.) HCl, gelöst in 3 mL 1,4-Dioxan und 5 mL MeCN, gegeben (nachgespült mit 6 mL 1,4-Dioxan). Es wurde für 14 h bei 60 °C weitergerührt und dann auf RT abgekühlt. Nachdem im Vakuum eingeeengt wurde, wurde der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO_{4(aq.)}, Wasser, ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Danach wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 → 0:10) gereinigt. Insgesamt wurden nach Lyophilisierung 247 mg (611 µmol, 79 %) des Dipeptids **86** als farbloses Lyophilisat isoliert. (EP556)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.0 \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)}$$



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.71–0.95 (m, 6 H, 6-H, 6'-H), 1.01 (d, $^3J_{12,11} = 6.7$ Hz, 3 H, 12-H), 1.53 (m, 1 H, 5-H), 1.64–1.77 (m, 2 H, 4-H_a, 10-H_a), 1.89 (bs, 2 H, 4-H_b, 10-H_b), 2.34 (m, 1 H, 11-H), 2.97 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (dd, $^2J_{13a,13b} = 10.2$ Hz, $^3J_{13a,11} = 7.5$ Hz, 1 H, 13-H_a), 3.60 (bs, 3 H, 1-H), 3.64 (dd, $^2J_{13b,13a} = 9.9$ Hz, $^3J_{13b,11} = 7.4$ Hz, 1 H, 13''-H), 4.79 (m, 1 H, 9-H), 4.85 (m, 1 H, 3-H), 5.05 (bs, 2 H, 15-H), 7.23–7.41 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H).

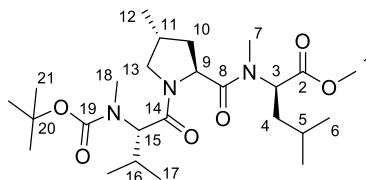
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 17.0 (q, C-12), 20.9 (q, C-6), 22.2 (q, C-6'), 24.0 (d, C-5), 29.8 (d, C-11), 31.5 (q, C-7), 36.9 (t, C-4, C-10), 51.0 (q, C-1), 53.2 (t, C-13), 55.2 (d, C-3), 56.7 (d, C-9), 65.3 (t, C-15), 126.6 (d, C-17), 127.0 (d, C-19), 127.6 (d, C-18), 136.7 (s, C-16), 153.2 (s, C-14), 170.9 (s, C-2), 171.6 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₂H₃₂N₂NaO₅⁺ [M+Na]⁺: 427.2203, gefunden: 427.2203.

Boc-MeVal-MePro-D-MeLeu-OMe [87]

Gemäß **AAV2** wurden 224 mg (555 µmol, 1.0 Äq.) des Dipeptids **86** mit 22.3 mg (10 wt%) Pd/C für 3.5 h umgesetzt, wobei nach Zugabe von Pd/C 0.14 mL (4.0 M in 1,4-Dioxan, 560 µmol, 1.0 Äq.) HCl dazugegeben wurden, bevor unter H₂-Atmosphäre gerührt wurde. Das erhaltene Peptidhydrochlorid wurde gemäß **AAV7** mit 157 mg (678 µmol, 1.2 Äq.) Boc-MeVal-OH, 214 mg (668 µmol, 1.2 Äq.) TBTU und 251 µL (1.44 mmol, 2.6 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 2.8 mL abs. MeCN für 16 h umgesetzt. Bevor zur wässrigen Aufarbeitung mit EtOAc verdünnt wurde, wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 5:5) des erhaltenen Rohprodukts lieferte 219 mg (453 µmol, 82 %) des Tripeptids **87** als farbloses Harz. (EP570)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.3 \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)}$$



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.82 (d, $^3J_{17,16} = 6.7$ Hz, 3 H, 17-H), 0.88 (d, $^3J_{6,5} \approx ^3J_{17',16} = 6.5$ Hz, 6 H, 6-H, 17'-H), 0.92 (d, $^3J_{6',5} = 6.7$ Hz, 3 H, 6'-H), 0.98 (d, $^3J_{12,11} = 6.7$ Hz, 3 H, 12-H), 1.44 (s, 9 H, 21-H), 1.54 (bs, 1 H, 5-H), 1.67 (bs, 1 H, 4-H_a), 1.74 (m, 1 H, 4-H_b), 1.84 (m, 2 H, 10-H), 2.16 (dsept, $^3J_{16,15} = 10.6$ Hz, $^3J_{16,17} = 6.6$ Hz, 1 H, 16-H), 2.44 (h, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12} \approx ^3J_{11,13} = 7.2$ Hz, 1 H, 11-H), 2.71 (s, 3 H, 18-H), 2.99 (s, 3 H, 7-H), 3.22 (bs, 1 H, 13-H_a), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 3.75 (t, $^2J_{13b,13a} \approx ^3J_{13b,11} = 8.8$ Hz, 1 H, 13-H_b), 4.40 (bs, 1 H, 15-H), 4.77 (sb, 1 H, 3-H), 4.85 (t, $^3J_{9,10} = 6.1$ Hz, 1 H, 9-H).

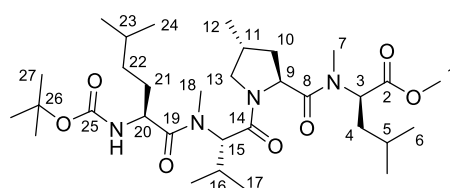
^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 17.0 (q, C-12), 17.6 (q, C-17), 18.7 (q, C-17'), 20.9 (q, C-6), 22.3 (q, C-6'), 24.0 (d, C-5), 26.4 (d, C-16), 27.6 (q, C-21), 28.5 (q, C-18), 31.1 (d, C-11), 32.0 (q, C-7), 35.5 (t, C-10), 37.0 (t, C-4), 51.0 (q, C-1), 53.3 (t, C-13), 55.5 (d, C-3), 56.2 (d, C-9), 78.7 (s, C-20), 154.7 (s, C-19), 167.4 (s, C-14), 170.9 (s, C-2), 171.3 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484.3381, gefunden: 484.3395.

Boc-HoLeu-MeVal-MePro-D-MeLeu-OMe [88]

Gemäß **AAV6** wurden 215 mg (445 μmol , 1.0 Äq.) Tripeptid **87** mit 317 μL (4.45 mmol, 10 Äq., ρ = 1.104 g/mL) Acetylchlorid in 2.0 mL MeOH für 6 h umgesetzt. Das erhaltene Peptidhydrochlorid wurde gemäß **AAV7** mit 146 mg (595 μmol , 1.3 Äq.) Boc-HoLeu-OH, 220 mg (577 μmol , 1.3 Äq.) HATU und 194 μL (1.11 mmol, 2.5 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in 2.2 mL abs. DMF für 16.5 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) des Rohprodukts lieferte nach Lyophilisierung 216 mg (353 μmol , 79 %) des Tetrapeptids **88** als blassgelbes Lyophilisat. (EP572)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -88.4 (c = 0.5, CHCl_3)



^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 0.78 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.7 Hz, 3 H, 17-H), 0.86 (d, $^3J_{6,5} \approx ^3J_{24,23} \approx ^3J_{24',23} = 6.6$ Hz, 9 H, 6-H, 24-H, 24-H'), 0.90 (d, $^3J_{17',16} = 6.6$ Hz, 3 H, 17-H'), 0.91 (d, $^3J_{6',5} = 6.7$ Hz, 3 H, 6-H'), 0.95 (d, $^3J_{12,11} = 6.7$ Hz, 3 H, 12-H), 1.17 (m, 1 H, 22-H_a), 1.24 (m, 1 H, 22-H_b), 1.39 (s, 9 H, 27-H), 1.48–1.63 (m, 4 H, 5-H, 21-H, 23-H), 1.66 (m, 1 H, 4-H_a), 1.71–1.81 (m, 2 H, 4-H_b, 10-H_a), 1.84 (m, 1 H, 10-H_b), 2.19 (m, 1 H, 16-H), 2.42 (oct, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12} \approx ^3J_{11,13} = 7.0$ Hz, 1 H, 11-H), 2.99 (s, 3 H, 18-H), 3.02 (s, 3 H, 7-H), 3.22 (m, 1 H, 13-H_a), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 3.71 (m, 1 H, 13-H_b), 4.38 (m, 1 H, 20-H), 4.77 (bs, 1 H, 3-H), 4.81 (m, 1 H, 9-H), 4.93 (d, $^3J_{15,16} = 9.9$ Hz, 1 H, 15-H), 6.35 (bs, 1 H, NH).

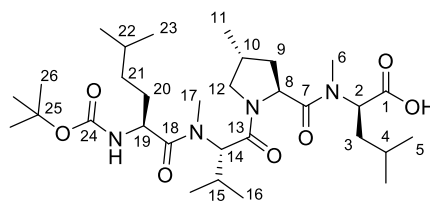
^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 17.2 (q, C-12), 17.6 (q, C-17), 18.6 (q, C-17'), 20.9 (q, C-6), 21.6 (q, C-24), 21.8 (q, C-24'), 22.3 (q, C-6'), 24.0 (d, C-5), 26.1 (d, C-16), 26.7 (d, C-23), 27.7 (q, C-27), 28.9 (t, C-21), 29.3 (q, C-18), 31.0 (d, C-11), 31.9 (q, C-7), 33.8 (t, C-22), 35.5 (t, C-10), 37.0 (t, C-4), 50.5 (d, C-20), 51.0 (q, C-1), 53.3 (t, C-13), 55.5 (d, C-3), 56.1 (d, C-9), 58.6 (d, C-15), 77.7 (s, C-26), 154.7 (s, C-25), 167.4 (s, C-14), 170.9 (s, C-8), 171.2 (s, C-2), 172.4 (s, C-19).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_7^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 633.4198, gefunden: 633.4202.

Boc-HoLeu-MeVal-MePro-D-MeLeu-OH [89]

Gemäß **AAV4** wurden 211 mg (345 μmol , 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **88** mit 422 μL (1.0 M, 422 μmol , 1.2 Äq.) $\text{LiOH}_{(\text{aq.})}$ in 2.3 mL 1,4-Dioxan umgesetzt, wobei nach 5 h weitere 86.2 μL (1.0 M, 86.2 μmol , 0.25 Äq.) $\text{LiOH}_{(\text{aq.})}$ dazugegeben wurden. Anschließend wurde 1 h später entsprechend aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) gereinigt. Insgesamt konnten nach Lyophilisierung 194 mg (325 μmol , 94 %) der Carbonsäure **89** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP576)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -72.8 (c = 0.5, CHCl_3)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.78 (d, $^3J_{16,15}$ = 6.7 Hz, 3 H, 16-H), 0.86 (d, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{23,22} \approx ^3J_{23',22}$ = 6.7 Hz, 9 H, 5-H, 23-H, 23-H'), 0.91 (d, $^3J_{5',4} \approx ^3J_{16',15}$ = 6.1 Hz, 6 H, 5'-H, 16'-H), 0.95 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.8 Hz, 3 H, 11-H), 1.16 (m, 1 H, 21-H_a), 1.20 – 1.28 (m, 1 H, 21-H_b), 1.39 (s, 9 H, 26-H), 1.47–1.56 (m, 3 H, 4-H, 20-H_a, 22-H), 1.59 (m, 1 H, 20-H_b), 1.66 (m, 1 H, 3-H_a), 1.71 (m, 1 H, 3-H_b), 1.74–1.89 (m, 2 H, 9-H), 2.18 (m, 1 H, 15-H), 2.41 (oct, $^3J_{10,9} \approx ^3J_{10,11} \approx ^3J_{10,12}$ = 6.9 Hz, 1 H, 10-H), 2.99 (s, 3 H, 17-H), 3.00 (s, 3 H, 6-H), 3.19–3.28 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 10.0 Hz, $^3J_{12a,10}$ = 6.5 Hz, 12-H_a), 3.71 (t, $^2J_{12b,12a} \approx ^3J_{12b,10}$ = 8.6 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.38 (m, 1 H, 19-H), 4.75–4.88 (m, 2 H, 2-H, 8-H), 4.93 (d, $^3J_{14,15}$ = 11.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.35 (bs, 1 H, NH), 12.15 (bs, 1 H, COOH).

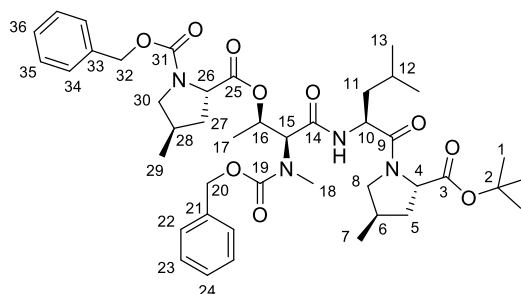
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 17.2 (q, C-11), 17.6 (q, C-16), 18.6 (q, C-16'), 20.9 (q, C-5), 21.6 (q, C-23), 21.8 (q, C-23'), 22.3 (q, C-5'), 24.1 (d, C-4), 26.1 (d, C-15), 26.7 (d, C-22), 27.7 (q, C-26), 28.9 (t, C-20), 29.3 (q, C-17), 31.0 (d, C-10), 31.4 (q, C-6), 33.8 (t, C-21), 35.6 (t, C-9), 37.1 (t, C-3), 50.5 (d, C-19), 53.3 (t, C-12), 55.0 (d, C-2), 56.2 (d, C-8), 58.6 (d, C-14), 77.7 (s, C-25), 154.7 (s, C-24), 167.4 (s, C-13), 171.0 (s, C-7), 171.8 (s, C-1), 172.4 (s, C-18).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₁H₅₇N₄O₇⁺ [M+H]⁺: 597.4222, gefunden: 597.4234.

Cbz-MeThr(*O*-MePro-Cbz)-Leu-MePro-*O**t*-Bu [90]

Gemäß **AAV8** wurden 187 mg (342 μ mol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **68**, 126 mg (479 μ mol, 1.4 Äq.) Cbz-MePro-OH (**85**), 58.4 mg (394 μ mol, 1.2 Äq.) PPY und 166 mg (483 μ mol, 1.4 Äq.) MNBA für 20 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) und Lyophilisierung konnten 253 mg (319 μ mol, 93 %) des Depsipeptids **90** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP565)

$[\alpha]_D^{20} = -73.0$ (c = 0.5, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (m, 3 H, 13-H), 0.95 (m, 3 H, 13-H'), 1.01 (m, 3 H, 29-H), 1.08 (m, 3 H, 7-H), 1.23 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.41–1.48 (m, 10 H, 1-H, 11-H_a), 1.51–1.61 (m, 2 H, 11-H_b, 12-H), 1.71–1.86 (m, 2 H, 5-H_a, 27-H_a), 2.02–2.09 (m, 2 H, 5-H_b, 27-H_b), 2.28 (m, 1 H, 28-H), 2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.68 (s, 3 H, 18-H), 2.99 (m, 1 H, 30-H_a), 3.22 (m, 1 H, 8-H_a), 3.54–3.74 (m, 2 H, 8-H_b, 30-H_b), 4.29 (m, 1 H, 26-H), 4.42 (m, 1 H, 4-H), 4.60–4.81 (m, 2 H, 10-H, 15-H), 5.07 (m, 2 H, 32-H), 5.17 (m, 2 H, 20-H), 5.44 (m, 1 H, 16-H), 6.57 (d, $^3J_{NH,10}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH), 7.19–7.41 (m, 10 H, 22-H, 23-H, 24-H, 34-H, 35-H, 36-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (q, C-17), 17.6 (q, C-7, C-29), 21.8 (q, C-13), 23.5 (q, C-13'), 24.9 (d, C-12), 28.1 (q, C-1), 31.1 (q, C-18), 32.1 (d, C-28), 32.6 (d, C-6), 36.8 (t, C-5), 38.7 (t, C-27), 41.7 (t, C-11), 48.9 (d, C-10), 53.4 (t, C-30), 53.6 (t, C-8), 59.3 (d, C-26), 59.7 (d, C-4), 62.0 (d, C-15), 67.1 (t, C-32), 68.0 (t, C-20), 68.5 (d, C-16), 81.6 (s, C-2), 128.0 (d, C-35), 128.1 (d, C-22), 128.3 (d, C-36), 128.4 (d, C-24), 128.5 (d, C-34), 128.6 (d, C-23), 136.3 (s, C-21), 136.8 (s, C-33), 154.3 (s, C-31), 157.3 (s, C-19), 167.8 (s, C-14), 170.5 (s, C-9), 171.0 (s, C-3), 171.6 (s, C-25).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 2.73 (s, 3 H, 18-H), 2.85 (s, 3 H, 18-H), 6.60 (d, $^3J_{NH,10}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH).

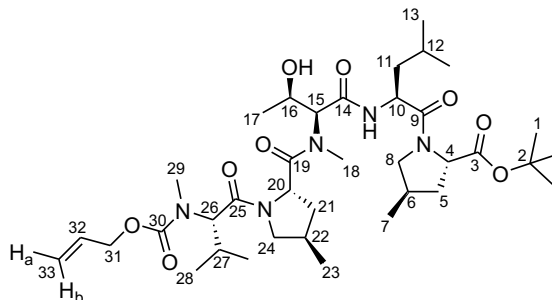
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-13), 30.8 (q, C-18), 31.0 (q, C-18), 37.6 (t, C-27), 67.0 (t, C-32), 67.9 (t, C-20), 154.7 (s, C-31), 157.4 (s, C-19), 168.0 (s, C-14), 171.7 (s, C-25).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₃H₆₁N₄O₁₀⁺ [M+H]⁺: 793.4382, gefunden: 793.4407.

Alloc-MeVal-MePro-MeThr-Leu-MePro-O^tBu [91]

Gemäß **AAV2** wurden 232 mg (292 μ mol, 1.0 Äq.) des Dipeptids **90** mit 23.5 mg (10 wt%) Pd/C in 1.5 mL MeOH für 4 h umgesetzt. Das erhaltene Amin wurde gemäß **AAV7** mit 155 mg (721 μ mol, 2.5 Äq.) Alloc-MeVal-OH,^[87] 373 mg (716 μ mol, 2.5 Äq.) PyAOP und 113 μ L (1.02 mmol, 3.5 Äq., $\rho = 0.920$ g/mL) NMM in 1.0 mL abs. DMF für 16 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 1:9 $\rightarrow$ 0:10; dann SiO₂, cHex/EtOAc 1:0 $\rightarrow$ 0:1) und anschließende Lyophilisierung lieferte 138 mg (190 μ mol, 65 %) des Pentapeptids **91** als farbloses Lyophilisat. (EP566)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -157.2$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 0.84$ (d, $^3J_{28,27} = 6.6$ Hz, 3 H, 28-H), 0.88–0.94 (m, 9 H, 13-H, 13-H', 28-H'), 0.98 (d, $^3J_{23,22} = 6.8$ Hz, 3 H, 23-H), 1.03 (d, $^3J_{7,6} = 6.6$ Hz, 3 H, 7-H), 1.14 (m, 3 H, 17-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.50 (m, 1 H, 11-H_a), 1.60 (m, 1 H, 11-H_b), 1.69 (m, 1 H, 12-H), 1.73–1.84 (m, 2 H, 5-H_a, 21-H_a), 1.96 (m, 1 H, 5-H_b), 2.03 (m, 1 H, 21-H_b), 2.17 (dsept, $^3J_{27,26} = 10.7$ Hz, $^3J_{27,28} = 6.6$ Hz, 1 H, 27-H), 2.43 (m, 1 H, 6-H), 2.60 (m, 1 H, 22-H), 2.76 (s, 3 H, 18-H), 2.86 (s, 3 H, 29-H), 3.21–3.37 (m, 2 H, 8-H_a, 24-H_a), 3.69 (m, 1 H, 8-H), 3.82 (m, 1 H, 24-H_b), 4.05 (m, 1 H, 16-H), 4.26 (m, 1 H, 4-H), 4.39 (d, $^3J_{15,16} = 8.4$ Hz, 1 H, 15-H), 4.47 (bs, 1 H, 26-H), 4.55 (m, 1 H, 10-H), 4.58 (dt, $^3J_{31,32} = 5.3$ Hz, $^4J_{31,33} = 1.5$ Hz, 2 H, 31-H), 4.99 (bs, 1 H, 20-H), 5.21 (d, $^3J_{33a,32} = 10.4$ Hz, 1 H, 33-H_a), 5.30 (d, $^3J_{33b,32} = 17.2$ Hz, 1 H, 33-H_b), 5.95 (ddt, $^3J_{32,33a} = 10.7$ Hz, $^3J_{32,31} = 5.4$ Hz, 1 H, 32-H), 8.26 (bs, 1 H, NH).

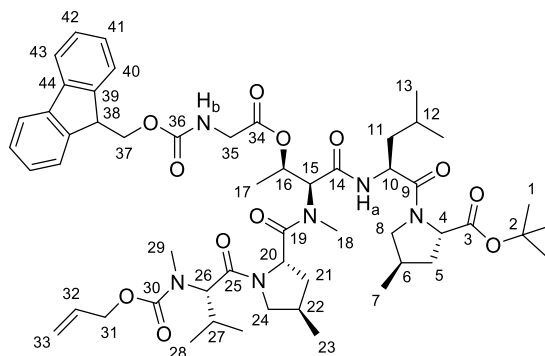
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 16.8$ (q, C-7), 17.2 (q, C-23), 17.9 (q, C-28), 18.2 (q, C-28'), 20.0 (q, C-17), 20.8 (q, C-13), 22.4 (q, C-13'), 23.5 (d, C-12), 26.8 (d, C-27), 27.1 (q, C-1), 28.4 (q, C-18), 28.7 (q, C-29), 31.4 (d, C-22), 31.6 (d, C-6), 35.6 (t, C-5), 36.4 (t, C-21), 48.3 (d, C-10), 52.7 (t, C-8), 53.8 (t, C-24), 55.0 (d, C-20), 58.9 (d, C-4), 60.6 (d, C-26), 62.6 (d, C-16), 64.6 (d, C-15), 65.0 (t, C-31), 79.7 (s, C-2), 116.5 (t, C-33), 132.9 (d, C-32), 155.4 (s, C-30), 168.0 (s, C-25), 168.1 (s, C-14), 169.5 (s, C-9), 170.2 (s, C-3), 171.9 (s, C-19).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₇H₆₄N₅O₉⁺ [M+H]⁺: 722.4699, gefunden: 722.4704.

Alloc-MeVal-MePro-MeThr(O-Gly-Fmoc)-Leu-MePro-O^tBu [92]

Gemäß **AAV8** wurden 115 mg (159 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **91** mit 95.6 mg (322 μ mol, 2.0 Äq.) Fmoc-Gly-OH, 27.1 mg (183 μ mol, 1.2 Äq.) PPY und 110 mg (321 μ mol, 2.0 Äq.) MNBA in 1.6 mL abs. THF für 17 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung lieferte 155 mg (155 μ mol, 97 %) des Dipeptids **92** als farbloses Lyophilisat. (EP569)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.8$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (m, 3 H, 28-H), 0.93 (m, 3 H, 13-H), 0.97 (m, 3 H, 13-H'), 0.99–1.06 (m, 6 H, 23-H, 28-H'), 1.08 (m, 3 H, 7-H), 1.28 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.44 (s, 9 H, 1-H), 1.46–1.58 (m, 3 H, 11-H, 12-H), 1.71–1.85 (m, 4 H, 5-H_a, 21-H), 2.05 (m, 1 H, 5-H_b), 2.21 (m, 1 H, 27-H), 2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.58 (m, 1 H, 22-H), 2.91 (s, 3 H, 29-H), 3.03 (s, 3 H, 18-H), 3.22 (m, 1 H, 8-H_a), 3.48 (dd, $^2J_{24a,24b}$ = 10.1 Hz, $^3J_{24a,22}$ = 7.8 Hz, 1 H, 24-H), 3.70 (m, 1 H, 8-H_b), 3.84 (dd, $^2J_{35a,35b}$ = 17.8 Hz, $^3J_{35a,NHb}$ = 5.4 Hz, 1 H, 35-H_a), 3.94 (m, 1 H, 24-H_b), 4.07 (dd, $^2J_{35b,35a}$ = 17.8 Hz, $^3J_{35b,NHb}$ = 7.3 Hz, 1 H, 35-H), 4.24 (m, 1 H, 38-H), 4.35 (m, 2 H, 37-H), 4.45 (m, 1 H, 4-H), 4.55–4.65 (m, 3 H, 26-H, 31-H), 4.70 (m, 1 H, 10-H), 4.75 (m, 1 H, 20-H), 5.17 (d, $^3J_{15,16}$ = 9.5 Hz, 1 H, 15-H), 5.26 (m, 2 H, 33-H), 5.54 (m, 1 H, 16-H), 5.93 (m, 1 H, 32-H), 6.41 (d, $^3J_{NHa,10}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH_a), 6.70 (dd, $^3J_{NHb,35b}$ = 7.3 Hz, $^3J_{NHb,35a}$ = 5.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.31 (m, 2 H, 41-H), 7.40 (m, 2 H, 42-H), 7.60 (m, 2 H, 40-H), 7.76 (m, 2 H, 43-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (q, C-7, C-17), 17.6 (q, C-23), 18.9 (q, C-28), 19.1 (q, C-28'), 21.7 (q, C-13), 23.5 (q, C-13'), 25.0 (d, C-12), 27.9 (d, C-27), 28.0 (q, C-1), 29.5 (q, C-29), 31.2 (q, C-18), 32.3 (d, C-22), 32.6 (d, C-6), 33.0 (q, C-18), 36.2 (t, C-21), 36.8 (t, C-5), 41.6 (t, C-11), 43.2 (t, C-35), 47.3 (d, C-38), 48.7 (d, C-10), 53.6 (t, C-8), 54.4 (t, C-24), 57.2 (d, C-20), 59.7 (d, C-4), 60.1 (d, C-15), 61.3 (d, C-26), 63.5 (d, C-15), 66.4 (t, C-31), 67.1 (d, C-16), 67.2 (t, C-37), 81.6 (s, C-2), 117.3 (t, C-33), 120.0 (d, C-43), 125.3 (d, C-40), 127.2 (d, C-41), 127.8 (d, C-42), 133.0 (d, C-32), 141.4 (s, C-44), 144.2 (s, C-39), 157.1 (s, C-30), 157.2 (s, C-36), 167.7 (s, C-14), 169.9 (s, C-34), 170.1 (s, C-25), 170.3 (s, C-9), 171.0 (s, C-3), 172.5 (s, C-19).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.42 (s, 9 H, 1-H), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 2.76 (s, 3 H, 18-H), 2.96 (s, 3 H, 29-H), 4.82 (d, $^3J_{15,16}$ = 9.3 Hz, 1 H, 15-H), 6.61 (dd, $^3J_{NHb,35b}$ = 7.4 Hz, $^3J_{NHb,35a}$ = 5.4 Hz, 1 H, NH_b), 8.87 (d, $^3J_{NHa,10}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH_a).

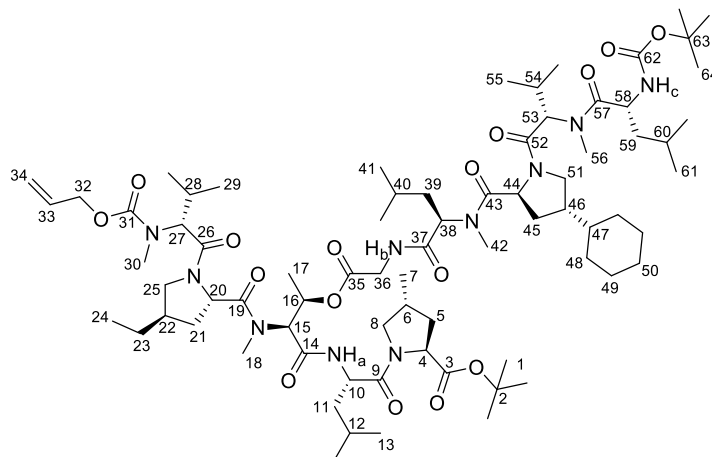
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (q, C-17), 28.1 (q, C-1), 29.8 (q, C-29), 32.8 (d, C-6), 37.6 (t, C-21), 36.7 (t, C-5), 42.9 (t, C-35), 47.2 (d, C-38), 49.4 (d, C-10), 53.5 (t, C-8), 57.4 (d, C-20), 61.2 (d, C-26), 66.7 (t, C-31), 68.6 (d, C-16), 81.1 (s, C-2), 117.4 (t, C-33), 118.6 (t, C-33), 120.1 (d, C-43), 125.2 (d, C-40), 127.1 (d, C-41), 127.9 (d, C-42), 132.9 (d, C-32), 141.3 (s, C-44), 143.9 (s, C-39), 144.1 (s, C-39), 167.2 (s, C-14).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₄H₇₇N₆O₁₂⁺ [M+H]⁺: 1001.5594, gefunden: 1001.5608.

Alloc-MeVal-EtPro-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeVal-Leu-Boc)-Leu-MePro-*O*-*t*-Bu [93]

Gemäß **AAV9** wurden 52.8 mg (52.0 μ mol, 1.0 Äq.) des Hexapeptids **8** mit 78.0 μ L (520 μ mol, 10 Äq., ρ = 0.976 g/mL) tren in 0.5 mL DCM für 3 h umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene freie Amin gemäß **AAV7** mit 37.4 mg (57.5 μ mol, 1.1 Äq.) der Carbonsäure **84**, 25.3 mg (59.1 μ mol, 1.1 Äq.) COMU und 12.0 μ L (109 μ mol, 2.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 1 mL eines 1:1 Gemischs aus abs. DCM und abs. DMF für 20 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 59.4 mg (41.7 μ mol, 80 %) des Decapeptids **93** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP581)

$[\alpha]_D^{20}$ = –84.6 (c = 0.5, CHCl₃)



167

27-H, 53-H), 2.36 (m, 1 H, 45-H), 2.47 (m, 1 H, 6-H), 2.72 (s, 3 H, 18-H), 2.76 (m, 1 H, 22-H), 2.96 (s, 3 H, 29-H), 3.01 (s, 3 H, 41-H), 3.03 (s, 3 H, 55-H), 3.26–3.35 (m, 2 H, 8-H_a, 50-H_a), 3.57 (dd, $^2J_{24a,24b} = 10.2$ Hz, $^3J_{24a,22} = 6.1$ Hz, 1 H, 24-H), 3.66–3.77 (m, 2 H, 8-H_b, 35-H_a), 3.87–4.01 (m, 3 H, 24-H_b, 35-H_b, 50-H_b), 4.39 (dd, $^3J_{4,5a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{4,5b/a} = 3.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.53 (m, 1 H, 57-H), 4.55–4.66 (m, 4 H, 10-H, 26-H, 31-H), 4.73 (dd, $^3J_{43,44a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{43,44b/a} = 2.4$ Hz, 1 H, 43-H), 4.82 (d, $^3J_{15,16} = 9.9$ Hz, 1 H, 15-H), 4.88 (m, 1 H, 20-H), 5.06 (d, $^3J_{52,53} = 11.1$ Hz, 1 H, 52-H), 5.17 (d, $^3J_{NHc,57} = 9.0$ Hz, 1 H, NH_c), 5.18–5.36 (m, 3 H, 33-H, 37-H), 5.46 (m, 1 H, 16-H), 5.94 (m, 1 H, 32-H), 7.46 (m, 1 H, NH_b), 8.87 (d, $^3J_{NHa,10} = 8.1$ Hz, 1 H, NH_a).

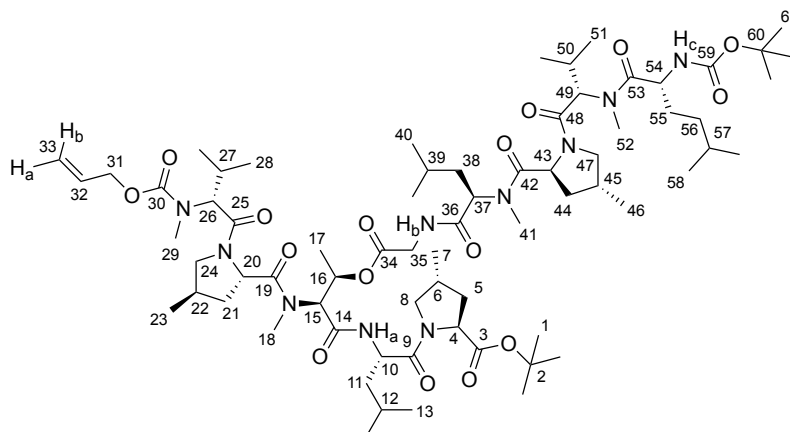
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 (q, C-7), 18.2 (q, C-23), 18.5 (q, C-17, C-54), 18.9 (q, C-28), 19.0 (q, C-54'), 19.2 (q, C-28'), 21.3 (q, C-13), 21.5 (q, C-40), 22.5 (q, C-61), 22.9 (q, C-61'), 23.5 (q, C-13'), 23.6 (q, C-40'), 24.6 (d, C-12), 25.2 (d, C-39), 26.2 (t, C-48), 26.3 (t, C-48'), 27.4 (d, C-53), 28.00 (d, C-60), 28.05 (q, C-1), 28.1 (d, C-27), 28.4 (q, C-64), 29.52 (q, C-18), 29.55 (q, C-29), 30.4 (q, C-55), 30.8 (t, C-58), 31.0 (q, C-41), 31.2 (t, C-47), 31.7 (t, C-47'), 32.6 (t, C-44), 32.8 (d, C-6), 33.0 (d, C-22), 34.6 (t, C-59), 35.6 (t, C-38), 36.7 (t, C-5), 37.6 (t, C-21), 40.2 (t, C-11), 41.3 (t, C-35), 41.6 (d, C-46), 44.1 (d, C-45), 49.3 (d, C-10), 50.9 (d, C-57), 51.8 (t, C-50), 53.5 (t, C-8), 54.7 (t, C-24), 54.9 (d, C-20), 55.1 (d, C-37), 56.8 (d, C-43), 59.3 (d, C-52), 59.8 (d, C-4), 61.2 (d, C-26), 63.6 (d, C-15), 66.3 (t, C-31), 66.6 (t, C-31), 67.9 (d, C-16), 79.8 (s, C-63), 81.1 (s, C-2), 117.3 (t, C-33), 133.1 (d, C-32), 155.8 (s, C-62), 157.2 (s, C-30), 167.3 (s, C-14), 168.7 (s, C-34), 169.8 (s, C-51), 170.0 (s, C-25), 170.7 (s, C-9), 171.3 (s, C-36), 171.5 (s, C-3), 173.3 (s, C-19), 173.4 (s, C-42), 173.8 (s, C-56).

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₅H₁₂₈N₁₀NaO₁₆⁺ [M+Na]⁺: 1447.9402, gefunden: 1447.9457.

Alloc-MeVal-MePro-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-MePro-MeVal-HoLeu-Boc)-Leu-MePro-*O*-*t*-Bu [95]

Gemäß **AAV9** wurden 47.6 mg (47.5 μ mol, 1.0 Äq.) des Hexapeptids **92** mit 71.2 μ L (475 μ mol, 10 Äq., ρ = 0.976 g/mL) tren in 1.0 mL DCM für 3 h umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene freie Amin gemäß **AAV7** mit 39.7 mg (66.5 μ mol, 1.4 Äq.) der Carbonsäure **89**, 26.6 mg (62.1 μ mol, 1.3 Äq.) COMU und 13.6 μ L (124 μ mol, 2.6 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 1.0 mL eines 1:1 Gemischs aus abs. DCM und abs. DMF für 15.5 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 50.9 mg (37.5 μ mol, 79 %) des Decapeptids **95** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP583)

$[\alpha]_D^{20} = -99.2$ (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (d, $^3J_{51,50} = 6.6$ Hz, 3 H, 51-H), 0.81–0.96 (m, 27 H, 13-H, 13-H', 28-H, 28-H', 40-H, 40-H', 51-H', 58-H, 58-H'), 0.97 (d, $^3J_{46,45} = 6.8$ Hz, 3 H, 46-H), 1.00 (d, $^3J_{23,22} = 6.7$ Hz, 3 H, 23-H), 1.05 (d, $^3J_{7,6} = 6.5$ Hz, 3 H, 7-H), 1.20 (m, 2 H, 56-H), 1.28 (d, $^3J_{17,16} = 6.1$ Hz, 3 H, 17-H), 1.40 (s, 18 H, 1-H, 61-H), 1.42–1.55 (m, 4 H, 11-H_a, 39-H, 55-H_a, 57-H), 1.57–1.67 (m, 3 H, 12-H, 38-H_a, 55-H_b), 1.67–1.82 (m, 4 H, 5-H_a, 11-H_b, 21-H_a, 44-H_a), 1.87 (ddd, $^2J_{38b,38a} = 14.5$ Hz, $^3J_{38b,39} = 9.9$ Hz, $^3J_{38b,37} = 4.5$ Hz, 1 H, 38-H), 1.96–2.04 (m, 2 H, 5-H_b, 44-H_b), 2.08–2.28 (m, 3 H, 21-H_b, 27-H, 50-H), 2.45 (m, 1 H, 6-H), 2.62 (m, 1 H, 45-H), 2.70 (s, 3 H, 18-H), 2.75 (m, 1 H, 22-H), 2.93 (s, 3 H, 29-H), 3.00 (s, 3 H, 41-H), 3.01 (s, 3 H, 52-H), 3.30 (t, $^2J_{8a,8b} \approx ^3J_{8a,6} = 8.8$ Hz, 1 H, 8-H), 3.40 (dd, $^2J_{47a,47b} = 10.3$ Hz, $^3J_{47a,45} = 5.5$ Hz, 1 H, 47-H_a), 3.55 (dd, $^2J_{24a,24b} = 10.2$ Hz, $^3J_{24a,22} = 6.1$ Hz, 1 H, 24-H_a), 3.64–3.74 (m, 2 H, 8-H_b, 35-H_a), 3.87 (dd, $^2J_{47b,47a} = 9.0$ Hz, $^3J_{47b,45} = 5.4$ Hz, 1 H, 47-H_b), 3.90 (dd, $^2J_{24b,24a} = 8.8$ Hz, $^3J_{24b,22} = 5.5$ Hz, 1 H, 24-H_b), 3.98 (dd, $^2J_{35b,35a} = 17.6$ Hz, $^3J_{35b,NHb} = 6.3$ Hz, 1 H, 35-H_b), 4.37 (dd, $^3J_{4,5a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{4,5b/a} = 3.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.50 (m, 1 H, 54-H), 4.52–4.62 (m, 4 H, 10-H, 26-H, 31-H), 4.71 (dd, $^3J_{43,44a/b} = 8.2$ Hz, $^3J_{43,44b/a} = 5.9$ Hz, 1 H, 43-H), 4.79 (d,

$^3J_{15,16} = 9.7$ Hz, 1 H, 15-H), 4.85 (dd, $^3J_{20,21a/b} = 8.4$ Hz, $^3J_{20,21b/a} = 4.4$ Hz, 1 H, 20-H), 4.98 (d, $^3J_{49,50} = 10.9$ Hz, 1 H, 49-H), 5.14 (d, $^3J_{NHc,54} = 9.0$ Hz, 1 H, NHc), 5.17 (dq, $^3J_{33a,32} = 10.5$ Hz, $^2J_{33a,33b} \approx ^4J_{33a,31} = 1.5$ Hz, 1 H, 33-Ha), 5.26 (dq, $^3J_{33b,32} = 16.9$ Hz, $^2J_{33b,33a} \approx ^4J_{33b,31} = 1.6$ Hz, 1 H, 33-Hb), 5.31 (dd, $^3J_{37,38a} = 11.1$ Hz, $^3J_{37,38b} = 4.6$ Hz, 1 H, 37-H), 5.46 (m, 1 H, 16-H), 5.91 (m, 1 H, 32-H), 7.55 (m, 1 H, NHb), 8.82 (d, $^3J_{NHa,10} = 8.1$ Hz, 1 H, NHa).

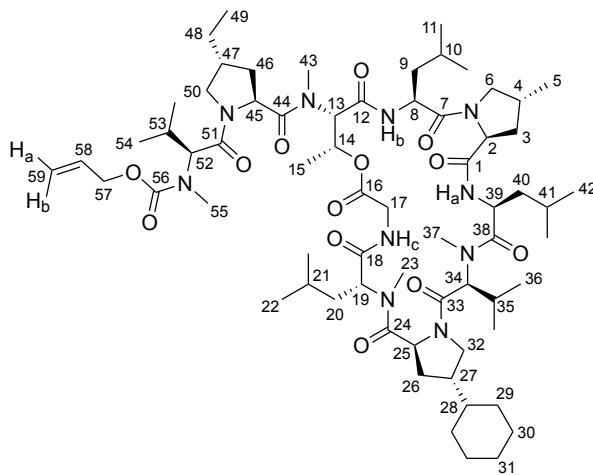
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4$ (q, C-7), 18.2 (q, C-23), 18.3 (q, C-46), 18.4 (q, C-17), 18.5 (q, C-51), 18.9 (q, C-28), 19.0 (q, C-28'), 19.1 (q, C-51'), 21.2 (q, C-13), 21.5 (q, C-40), 22.4 (q, C-58), 22.8 (q, C-58'), 23.4 (q, C-40'), 23.5 (q, C-13'), 24.6 (d, C-12), 25.1 (d, C-39), 27.4 (d, C-50), 27.95 (d, C-57), 27.99 (q, C-1), 28.0 (d, C-27), 28.4 (q, C-61), 29.47 (q, C-18), 29.49 (q, C-29), 30.3 (q, C-52), 30.7 (t, C-55), 31.0 (q, C-41), 32.77 (d, C-45), 32.79 (d, C-6), 33.0 (d, C-22), 34.4 (t, C-56), 35.6 (t, C-38), 36.0 (t, C-44), 36.7 (t, C-5), 37.5 (t, C-21), 40.1 (t, C-11), 41.3 (t, C-35), 49.3 (d, C-10), 50.8 (d, C-54), 53.5 (t, C-8), 54.5 (t, C-47), 54.7 (t, C-24), 54.8 (d, C-20), 55.1 (d, C-37), 55.9 (d, C-43), 59.4 (d, C-49), 59.8 (d, C-4), 61.2 (d, C-26), 63.6 (d, C-15), 66.3 (t, C-31), 67.8 (d, C-16), 79.7 (s, C-60), 81.0 (s, C-2), 117.2 (t, C-33), 133.0 (d, C-32), 155.7 (s, C-59), 157.1 (s, C-30), 167.3 (s, C-14), 168.7 (s, C-34), 169.8 (s, C-48), 170.0 (s, C-25), 170.7 (s, C-9), 171.2 (s, C-36), 171.5 (s, C-3), 173.3 (s, C-19), 173.4 (s, C-42), 173.7 (s, C-53).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{70}\text{H}_{121}\text{N}_{10}\text{O}_{16}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1357.8957, gefunden: 1357.8957.

Alloc-MeVal-EtPro-cyclo-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeVal-Leu-MePro-Leu) [96]

Gemäß **AAV10** wurden 35.4 mg (24.8 μmol , 1.0 Äq.) des Decapeptids **93** in 2.0 mL eines 1:1 Gemischs aus DCM/TFA für 2 h umgesetzt. Das erhaltene entschützte Peptid wurde entsprechend mit 49.9 mg (130 μmol , 5.2 Äq.) FDPP und 47.4 μL (272 μmol , 11 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in insgesamt 25 mL abs. DMF umgesetzt (Zutropfzeit = 60 min, Nachrührzeit = 30 min). Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Reinigung mittels präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 5:5 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 14.9 mg (11.9 μmol , 48 %) des Macrocyclus **96** als farbloses Lyophilisat. (EP588)

$[\alpha]_D^{20} = -62.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{36,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.82–0.99 (m, 32 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 42-H, 42-H', 49-H, 54-H, 54-H'), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.29 (m, 4 H, 9-Ha, 28-H, 31-H), 1.31–1.45 (m, 8 H, 3-Ha, 20-Ha, 21-H, 30-H, 41-H, 48-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.45–1.53 (m, 3 H, 9-Hb, 40-H), 1.63–1.72 (m, 4 H, 29-H', 30-H'), 1.72–1.98 (m, 5 H, 10-H, 20-Hb, 26-Hb, 27-H, 46-Ha), 2.06 (m, 1 H, 26-Hb), 2.09 (m, 1 H, 46-Hb), 2.20–2.32 (m, 2 H, 35-H, 53-H), 2.39–2.52 (m, 2 H, 4-H, 47-H), 2.56 (m, 1 H, 3-Hb), 2.85 (s, 3 H, 23-H), 2.93 (s, 3 H, 55-H), 3.06–3.16 (m, 2 H, 6-Ha, 32-Ha), 3.13 (s, 3 H, 43-H), 3.27 (s, 3 H, 37-H), 3.38 (dd, $^2J_{50a,50b} = 10.2$ Hz, $^3J_{50a,47} = 8.1$ Hz, 1 H, 50-Ha), 3.50 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-Hb), 3.91 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.2$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.7$ Hz, 1 H, 32-Hb), 3.96 (dd, $^2J_{50b,50a} = 10.5$ Hz, $^3J_{50b,47} = 7.7$ Hz, 1 H, 50-H), 4.03 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.1$ Hz, $^3J_{17a,NHc} = 3.9$ Hz, 1 H, 17-Ha), 4.24 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.2$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-Hb), 4.37 (m, 1 H, 8-H), 4.45 (d, $^3J_{52,53} = 10.9$ Hz, 1 H, 52-H), 4.55–4.65 (m, 3 H, 2-H, 57-H), 4.76 (d, $^3J_{34,35} = 10.8$ Hz, 1 H, 34-H), 4.80 (m, 1 H, 25-H), 4.93–5.00 (m, 2 H, 39-H, 45-H), 5.14 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 8.4$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 6.1$ Hz, 1 H, 19-H), 5.20 (dq, $^3J_{59a,58} = 10.4$ Hz, $^2J_{59a,59b} \approx ^4J_{59a,57} = 1.4$ Hz,

1 H, 59-H_a), 5.30 (dq, $^3J_{59b,58} = 17.3$ Hz, $^2J_{59b,59a} \approx ^4J_{59b,57} = 1.6$ Hz, 1 H, 59-H_b), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 5.89–6.00 (m, 2 H, 14-H, 58-H), 6.48 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.82 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.6$ Hz, 1 H, NH_a), 8.76 (m, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.6$ (q, C-49), 16.8 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.6 (q, C-54), 18.8 (q, C-54), 19.08 (q, C-54'), 19.12 (q, C-36'), 19.4 (q, C-54'), 20.9 (q, C-11), 21.6 (q, C-42), 22.6 (q, C-22), 23.2 (q, C-22'), 23.6 (q, C-11'), 23.7 (q, C-42'), 24.66 (d, C-41), 24.73 (d, C-21), 25.3 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.3 (t, C-30'), 26.4 (t, C-48), 27.5 (d, C-53), 27.8 (d, C-53), 28.3 (d, C-35), 29.6 (q, C-55), 30.7 (q, C-23), 30.8 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-43), 34.6 (t, C-46), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-47), 40.2 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.4 (t, C-40), 41.8 (d, C-28), 43.0 (t, C-17), 46.6 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.4 (t, C-32), 52.8 (t, C-50), 53.4 (t, C-6), 55.3 (d, C-19), 56.3 (d, C-45), 57.4 (d, C-34), 59.2 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 61.6 (d, C-52), 66.3 (t, C-57), 69.3 (d, C-14), 117.3 (t, C-59), 133.2 (d, C-58), 157.0 (s, C-56), 168.5 (s, C-51), 168.6 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.4 (s, C-51), 170.3 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.5 (s, C-18), 173.67 (s, C-44), 173.69 (s, C-7), 174.8 (s, C-38).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.88$ (s, 3 H, 55-H), 5.23 (dq, $^3J_{59a,58} = 10.4$ Hz, $^2J_{59a,59b} \approx ^4J_{59a,57} = 1.4$ Hz, 1 H, 59-H_a), 5.33 (dq, $^3J_{59b,58} = 17.3$ Hz, $^2J_{59b,59a} \approx ^4J_{59b,57} = 1.6$ Hz, 1 H, 59-H_b), 5.58 (d, $^3J_{13,14} = 3.1$ Hz, 1 H, 13-H), 6.53 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.85 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_a).

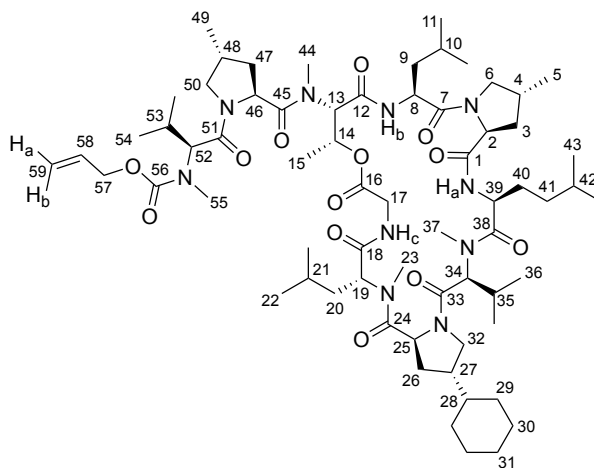
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 29.7$ (q, C-55), 34.4 (q, C-43), 52.7 (t, C-50), 56.7 (d, C-45), 60.2 (d, C-13), 62.2 (d, C-52), 66.7 (t, C-57), 118.5 (t, C-59), 132.8 (d, C-58), 156.2 (s, C-56), 170.8 (s, C-16), 173.7 (s, C-44).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₆H₁₁₁N₁₀O₁₃⁺ [M+H]⁺: 1251.8327, gefunden: 1251.8329.

Alloc-MeVal-MePro-cyclo-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeVal-Leu-MePro-Leu) [97]

Gemäß **AAV10** wurden 43.6 mg (30.6 μ mol, 1.0 Äq.) des Decapeptids **94** in 2.0 mL eines 1:1 Gemischs aus DCM/TFA für 2 h umgesetzt. Das erhaltene entschützte Peptid wurde entsprechend mit 58.8 mg (153 μ mol, 5.0 Äq.) FDPP und 53.3 μ L (306 μ mol, 10 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in insgesamt 30 mL abs. DMF umgesetzt (Zutropfzeit = 60 min, Nachrührzeit = 60 min). Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Reinigung mittels präparativer HPLC (H₂O/MeCN 5:5 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 17.1 mg (13.7 μ mol, 45 %) des Macrocyclus **97** als farbloses Lyophilisat. (EP589)

$[\alpha]_D^{20} = -63.6$ (c = 0.5, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{36,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.82–0.98 (m, 29 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 54-H, 54-H'), 1.01 (d, $^3J_{49,48} = 6.5$ Hz, 3 H, 49-H), 1.04 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.12–1.23 (m, 6 H, 28-H, 30-H, 31-H, 41-H_b), 1.27–1.37 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.38–1.56 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.63–1.82 (m, 8 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H', 40-H_b, 47-H_a), 1.93–1.97 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.10 (m, 1 H, 47-H_b), 2.20–2.34 (m, 2 H, 35-H, 53-H), 2.45 (m, 1 H, 4-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.63 (m, 1 H, 48-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.93 (s, 3 H, 55-H), 3.07–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.33

(dd, $^2J_{50a,50b} = 10.1$ Hz, $^3J_{50a,48} = 8.1$ Hz, 1 H, 50-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 11.8$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.6$ Hz, 1 H, 32-H_b), 3.95 (dd, $^2J_{50b,50a} = 10.1$ Hz, $^3J_{50b,48} = 7.5$ Hz, 1 H, 50-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 3.8$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (m, 1 H, 8-H), 4.43 (d, $^3J_{52,53} = 10.8$ Hz, 1 H, 52-H), 4.55–4.68 (m, 3 H, 2-H, 57-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.9$ Hz, 1 H, 34-H), 4.80–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.96 (dd, $^3J_{46,47a/b} = 9.0$ Hz, $^3J_{46,47b/a} = 2.9$ Hz, 1 H, 46-H), 5.17–5.26 (m, 2 H, 19-H, 59-H_a), 5.30 (dq, $^3J_{59b,58} = 17.2$ Hz, $^2J_{59b,59a} \approx ^4J_{59b,57} = 1.6$ Hz, 1 H, 59-H_b), 5.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 0 H, 13-H), 5.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.88–5.99 (m, 2 H, 14-H, 58-H), 6.43 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.88 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.6$ Hz, 1 H, NH_a), 8.74 (m, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.9$ (q, C-5), 17.7 (q, C-49), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.8 (q, C-54), 19.1 (q, C-36'), 19.4 (q, C-54'), 21.0 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 23.0 (q, C-43'), 23.57 (q, C-11), 23.59 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30'), 27.8 (d, C-53), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 29.6 (q, C-55), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 32.4 (d, C-48), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.6 (t, C-47), 36.9 (t, C-20), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.4 (t, C-32), 53.5 (t, C-6), 54.2 (t, C-50), 54.4 (t, C-50), 55.1 (d, C-19), 56.5 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 61.6 (d, C-52), 66.3 (t, C-57), 69.2 (d, C-14), 117.3 (t, C-59), 133.2 (d, C-58), 157.0 (s, C-56), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.4 (s, C-51), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7, C-45), 174.7 (s, C-38).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.89$ (s, 3 H, 55-H), 5.32 (dq, $^3J_{59b,58} = 17.1$ kHz, $^2J_{59b,59a} \approx ^4J_{59b,57} = 1.4$ Hz, 1 H, 59-H_b), 6.48 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.91 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_a).

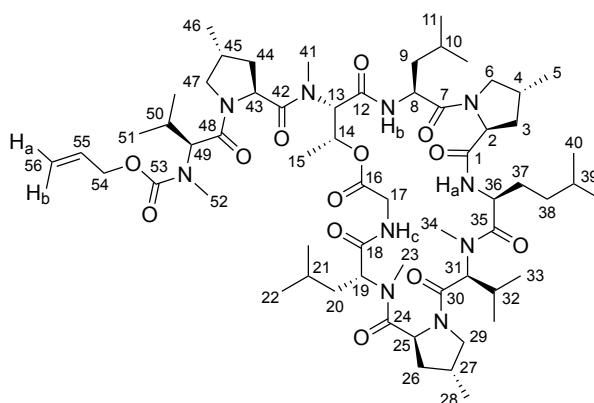
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.6$ (q, C-49), 18.7 (q, C-54), 27.5 (d, C-53), 29.8 (q, C-55), 56.8 (d, C-46), 62.2 (d, C-52), 66.6 (t, C-57), 118.6 (t, C-59), 132.9 (d, C-58), 156.2 (s, C-56), 168.5 (s, C-51).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₆H₁₁₁N₁₀O₁₃⁺ [M+H]⁺: 1251.8327, gefunden: 1251.8334.

Alloc-MeVal-MePro-cyclo-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-MePro-MeVal-Leu-MePro-Leu) [98]

Gemäß **AAV10** wurden 44.2 mg (32.6 μ mol, 1.0 Äq.) des Decapeptids **95** in 2.0 mL eines 1:1 Gemischs aus DCM/TFA für 2 h umgesetzt. Das erhaltene entschützte Peptid wurde entsprechend mit 63.6 mg (166 μ mol, 5.1 Äq.) FDPP und 56.8 μ L (326 μ mol, 10 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in insgesamt 32.5 mL abs. DMF umgesetzt (Zutropfzeit = 60 min, Nachrührzeit = 30 min). Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rohprodukts lieferte nach Lyophilisierung 17.2 mg (14.5 μ mol, 45 %) des Macrocyclus **98** als farbloses Lyophilisat. (EP590)

$[\alpha]_D^{20} = -66.8$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{33,32} = 6.7$ Hz, 3 H, 33-H), 0.81–0.88 (m, 9 H, 22-H, 40-H, 51-H), 0.89 (d, $^3J_{33',32} = 6.8$ Hz, 3 H, 33-H'), 0.90–0.93 (m, 9 H, 11-H, 22-H', 40-H'), 0.93–0.97 (m, 6 H, 11-H', 51-H'), 1.01 (d, $^3J_{46,45} = 6.6$ Hz, 3 H, 46-H), 1.03 (m, 1 H, 38-H_a), 1.05 (d, $^3J_{28,27} = 6.6$ Hz, 3 H, 28-H), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H), 1.21 (m, 1 H, 38-H_b), 1.29 (ddd, $^2J_{9a,9b} = 14.2$ Hz, $^3J_{9a,8/10} = 10.4$ Hz, $^3J_{9a,10/8} = 2.2$ Hz, 1 H, 9-H_a), 1.34–1.56 (m, 6 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 21-H, 37-H_a, 39-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.71–1.86

(m, 4 H, 10-H, 20-H_b, 37-H_b, 44-H_a), 1.93–2.06 (m, 2 H, 26-H), 2.10 (m, 1 H, 44-H_b), 2.19–2.32 (m, 3 H, 27-H, 32-H, 50-H), 2.46 (m, 1 H, 4-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.66 (m, 1 H, 45-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.93 (s, 3 H, 52-H), 3.07–3.18 (m, 2 H, 6-H_a, 29-H_a), 3.12 (s, 3 H, 41-H), 3.29 (s, 3 H, 34-H), 3.32 (dd, $^2J_{47a,47b} = 10.1$ Hz, $^3J_{47a,45} = 8.1$ Hz, 1 H, 47-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.83 (dd, $^2J_{29b,29a} = 11.9$ Hz, $^3J_{29b,27} = 7.7$ Hz, 1 H, 29-H_b), 3.95 (dd, $^2J_{47b,47a} = 10.1$ Hz, $^3J_{47b,45} = 7.5$ Hz, 1 H, 47-H_b), 4.03 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.1$ Hz, $^3J_{17a,NHc} = 3.9$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.24 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.1$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.4$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (m, 1 H, 8-H), 4.43 (d, $^3J_{49,50} = 10.9$ Hz, 1 H, 49-H), 4.57–4.68 (m, 3 H, 2-H, 54-H), 4.78 (d, $^3J_{31,32} = 10.8$ Hz, 1 H, 31-H), 4.80 (m, 1 H, 25-H), 4.84 (m, 1 H, 36-H), 4.96 (m, 1 H, 43-H), 5.15 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 8.1$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 6.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.20 (dq, $^3J_{56a,55} = 10.5$ Hz, $^2J_{56a,56b} \approx ^4J_{56a,54} = 1.4$ Hz, 1 H, 56-H_a), 5.30 (dq, $^3J_{56b,55} = 17.2$ Hz, $^2J_{56b,56a} \approx ^4J_{56b,54} = 1.6$ Hz, 1 H, 56-H_b), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.89–5.99 (m, 2 H, 14-H, 55-H), 6.48 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.87 (d, $^3J_{NHa,36} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_a), 8.79 (m, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.9$ (q, C-5), 17.6 (q, C-46), 17.7 (q, C-28, C-46), 17.9 (q, C-15), 18.5 (q, C-33), 18.7 (q, C-51), 19.1 (q, C-33', C-51'), 21.0 (q, C-11), 22.5 (q, C-40), 22.6 (q, C-22), 23.0 (q, C-40'), 23.3 (q, C-22'), 23.6 (q, C-11'), 24.8 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 27.7 (d, C-50), 28.1 (d, C-39), 28.4 (d, C-32), 29.6 (q, C-52), 29.7 (d, C-27), 29.8 (q, C-52), 30.6 (q, C-23), 30.9 (t, C-37), 31.0 (q, C-34), 32.4 (d, C-45), 33.3 (t, C-3), 33.7 (d, C-4), 34.3 (q, C-41), 34.8 (t, C-38), 36.6 (t, C-44), 37.1 (t, C-20), 39.3 (t, C-26), 40.3 (t, C-9), 43.0 (t, C-17), 48.7 (d, C-36), 51.1 (d, C-8), 53.5 (t, C-6), 53.8 (t, C-29), 54.4 (t, C-47), 55.2 (d, C-19), 56.5 (d, C-43), 57.4 (d, C-31), 59.0 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 61.6 (d, C-49), 66.3 (t, C-54), 69.2 (d, C-14), 117.3 (t, C-56), 133.2 (d, C-55), 157.0 (s, C-53), 168.9 (s, C-30), 169.1 (s, C-12), 169.4 (s, C-48), 170.0 (s, C-24), 170.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-16), 171.6 (s, C-18), 173.6 (s, C-42), 173.7 (s, C-7), 174.6 (s, C-35).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.89$ (s, 3 H, 52-H), 3.91 (dd, $^2J_{47b,47a} = 9.9$ Hz, $^3J_{47b,45} = 7.6$ Hz, 1 H, 47-H_b), 5.24 (dq, $^3J_{56a,55} = 10.4$ Hz, $^2J_{56a,56b} \approx ^4J_{56a,54} = 1.2$ Hz, 1 H, 56-H_a), 5.32 (dq, $^3J_{56b,55} = 17.1$ Hz, $^2J_{56b,56a} \approx ^4J_{56b,54} = 1.3$ Hz, 1 H, 56-H_b), 5.58 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 6.52 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.89 (d, $^3J_{NHa,36} = 9.2$ Hz, 1 H, NH_a).

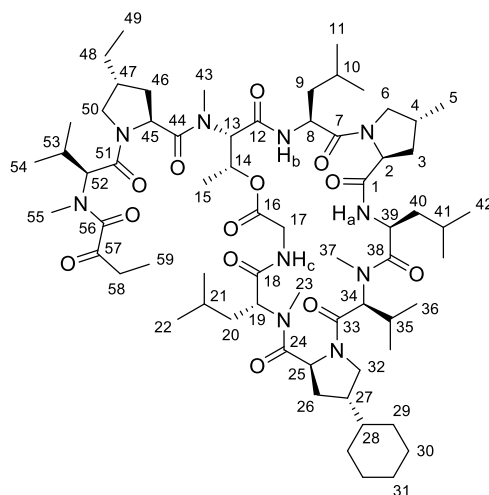
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.8$ (q, C-51), 19.4 (q, C-51'), 27.5 (d, C-50), 34.4 (q, C-41), 54.2 (t, C-47), 56.8 (d, C-43), 62.2 (d, C-49), 66.6 (t, C-54), 118.6 (t, C-56), 132.9 (d, C-55), 156.2 (s, C-53), 168.6 (s, C-48).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₁H₁₀₂N₁₀O₁₃⁺ [M+H]⁺: 1183.7701, gefunden: 1183.7690.

Bisleucyl-Cyclohexylmycoplanecin A [99]

Gemäß **AAV11** wurden 10.7 mg (8.55 μ mol, 1.0 $\ddot{A}$ q.) des Alloc-geschützten Amins **96** mit 8.7 mg (55.7 μ mol, 6.5 $\ddot{A}$ q.) DMBA und 0.5 mg (0.433 μ mol, 5 mol%) Pd(PPh₃)₄ in 0.5 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurde eine Stammlösung des Säurechlorids aus 33.1 mg (324 μ mol, 1.0 $\ddot{A}$ q.) 2-Oxobuttersäure, 28.4 μ L (324 mmol, 1.0 $\ddot{A}$ q., $\rho = 1.450$ g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 2.5 mL abs. DCM hergestellt. Nach 3 h wurden 0.66 mL (0.13 M, 85.5 μ mol, 10 $\ddot{A}$ q. bezogen auf das freie Amin) der frisch synthetisierten Säurechloridlösung entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 29.8 μ L (171 μ mol, 20 $\ddot{A}$ q., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 20 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 5:5 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 5.1 mg (4.07 μ mol, 48 %) des Mycoplanecinderivats **99** als farbloses Lyophilisat. (EP745)

$[\alpha]_D^{20} = -61.0$ (c = 0.3, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.83–0.94 (m, 26 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 42-H, 42-H', 49-H, 54-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.6 Hz, 3 H, 11-H'), 0.99 (d, $^3J_{54',53}$ = 6.5 Hz, 3 H, 54-H'), 1.08 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.24 (m, 3 H, 28-H, 31-H), 1.15 (t, $^3J_{59,58}$ = 7.3 Hz, 3 H, 59-H), 1.28 (m, 1 H, 9-H_a), 1.33–1.45 (m, 8 H, 3-H_a, 20-H_a, 21-H, 30-H, 41-H, 48-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.4 Hz, 3 H, 15-H), 1.46–1.53 (m, 3 H, 9-H_b, 40-H), 1.63–1.72 (m, 4 H, 29-H', 30-H'), 1.77 (m, 1 H, 10-H), 1.80–1.89 (m, 3 H, 20-H_b, 27-H, 46-H_a), 1.93 (m, 1 H, 26-H_a), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.11 (ddd, $^2J_{46b,46a}$ = 12.5 Hz, $^3J_{46b,45/47}$ = 6.6 Hz, $^3J_{46b,47/45}$ = 2.4 Hz, 1 H, 46-H_b), 2.26 (m, 1 H, 35-H), 2.33 (m, 1 H, 53-H), 2.39–2.52 (m, 2 H, 4-H, 47-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.77 (m, 2 H, 58-H), 2.85 (s, 3 H, 23-H), 2.97 (s, 3 H, 55-H), 3.07–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 43-H), 3.27 (s, 3 H, 37-H), 3.31–3.37 (dd, $^2J_{50a,50b}$ = 10.1 Hz, $^3J_{50a,47}$ = 8.3 Hz, 1 H, 50-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4}$ = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.91 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.8 Hz, 1 H, 32-H_b), 3.97 (dd, $^2J_{50b,50a}$ = 10.1 Hz, $^3J_{50b,47}$ = 7.8 Hz, 1 H, 50-H_b), 4.03 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.1 Hz, $^3J_{17a,NHc}$ = 3.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.25 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 17.1 Hz, $^3J_{17b,NHc}$ = 6.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.37 (m, 1 H, 8-H), 4.60 (m, 1 H, 2-H), 4.76 (d, $^3J_{34,35}$ = 10.9 Hz, 1 H, 34-H), 4.81 (m, 1 H, 25-H), 4.92–5.00 (m, 3 H, 39-H, 45-H, 52-H), 5.15 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 6.0 Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.93 (m, 1 H, 14-H), 6.48 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.85 (d, $^3J_{NHa,39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.77 (dd, $^3J_{NHc,17b}$ = 6.2 Hz, $^3J_{NHc,17a}$ = 3.9 Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 7.0 (q, C-59), 12.6 (q, C-49), 16.9 (q, C-5), 18.0 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.6 (q, C-54), 19.1 (q, C-54'), 19.2 (q, C-36'), 21.0 (q, C-11), 21.6 (q, C-42), 22.6 (q, C-22), 23.3 (q, C-22'), 23.6 (q, C-11'), 23.7 (q, C-42'), 24.7 (d, C-41), 24.8 (d, C-21), 25.4 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30', C-48), 27.3 (d, C-53), 28.3 (d, C-35), 30.77 (q, C-23), 30.80 (q, C-37), 30.9 (q, C-55), 31.6 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.7 (t, C-58), 33.8 (d, C-4), 34.4 (q, C-43), 34.5 (t, C-46), 35.7 (t, C-26), 37.0 (t, C-20), 39.5 (d, C-47), 40.2 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.4 (t, C-40), 41.8 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 46.6 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.4 (t, C-32), 52.9 (t, C-50), 53.5 (t, C-6), 55.3 (d, C-19), 56.6 (d, C-45), 57.5 (d, C-34), 59.1 (d, C-52), 59.3 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 168.0 (s, C-51), 168.2 (s, C-56), 168.6 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 170.3 (s, C-24), 170.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-16), 171.6 (s, C-18), 173.5 (s, C-44), 173.7 (s, C-7), 174.8 (s, C-38), 202.0 (s, C-57).

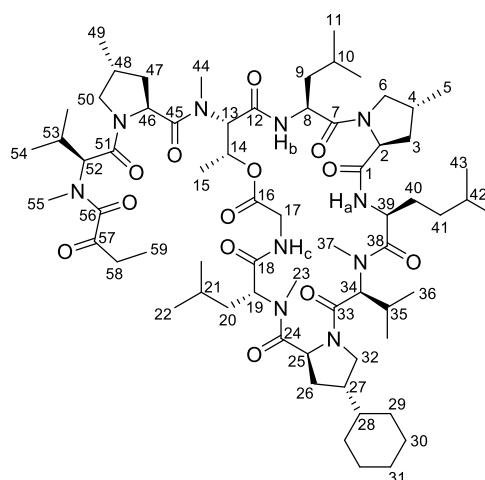
HRMS (ESI): Berechnet für C₆₆H₁₁₀N₁₀NaO₁₃⁺ [M+Na]⁺: 1273.8146, gefunden: 1273.8119.

Bismethylprolyl-Cyclohexylmycoplanecine A [100]

Gemäß **AAV11** wurden 7.6 mg (6.07 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **97** mit 5.3 mg (33.9 μ mol, 5.6 Äq.) DMBA und 0.4 mg (0.346 μ mol, 6 mol%) Pd(PPh₃)₄ in 0.5 mL abs. DCM für 2.5 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurde eine Stammlösung des Säurechlorids aus 33.1 mg (324 μ mol, 1.0 Äq.)

2-Oxobuttersäure, 28.4 μ L (324 mmol, 1.0 Äq., ρ = 1.450 g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 2.5 mL abs. DCM hergestellt. Nach 3 h wurden 0.47 mL (0.13 M, 60.1 μ mol, 10 Äq. bezogen auf das freie Amin) der frisch synthetisierten Säurechloridlösung entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 21.0 μ L (121 μ mol, 20 Äq. ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 19 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 5:5 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 4.4 mg (3.51 μ mol, 58 %) des Mycoplanecinderivats **100** als farbloses Lyophilisat. (EP747)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{36,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.83–0.94 (m, 17 H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H'), 0.90 (d, $^3J_{54,53} = 6.9$ Hz, 3 H, 54-H), 0.93 (d, $^3J_{11,10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.00 (d, $^3J_{54',53} = 6.7$ Hz, 3 H, 54-H'), 1.01 (d, $^3J_{49,48} = 6.8$ Hz, 3 H, 49-H), 1.05 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H), 1.12–1.24 (m, 6 H, 28-H, 30-H, 31-H, 41-H_b), 1.15 (t, $^3J_{59,58} = 7.3$ Hz, 3 H, 59-H), 1.26–1.33 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.41 (m, 1 H, 3-H_a), 1.43–1.56 (m, 4 H, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.64–1.96 (m, 10 H, 10-H, 20-H_b, 26-H_a, 27-H, 29-H', 30-H', 40-H_b, 47-H_a), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.11 (ddd, $^2J_{47b,47a} = 12.4$ Hz, $^3J_{47b,46/48} = 6.5$ Hz, $^3J_{47b,48/46} = 2.7$ Hz, 1 H, 47-H_b), 2.26 (m, 1 H, 35-H), 2.33 (m, 1 H, 53-H), 2.46 (m, 1 H, 4-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.63 (m, 1 H, 48-H), 2.78 (m, 2 H, 58-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.97 (s, 3 H, 55-H), 3.08–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.30 (m, 1 H, 50-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.7$ Hz, 1 H, 32-H_b), 3.96 (dd, $^2J_{50b,50a} = 10.0$ Hz, $^3J_{50b,48} = 7.5$ Hz, 1 H, 50-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.0$ Hz, $^3J_{17a,NHc} = 3.7$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (m, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.9$ Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.84 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.93 (d, $^3J_{52,53} = 11.1$ Hz, 1 H, 52-H), 4.96 (m, 1 H, 46-H), 5.21 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.8$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (m, 1 H, 14-H), 6.43 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 8.75 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.3$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.8$ Hz, 1 H, NH_c).

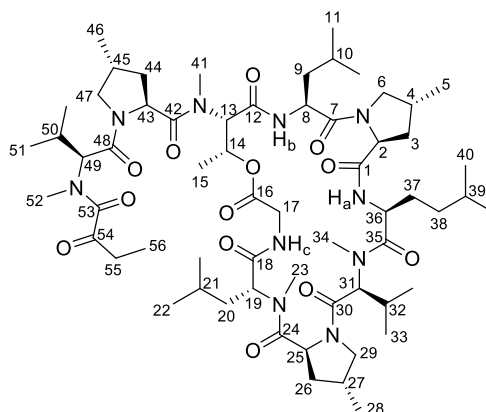
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.0$ (q, C-59), 16.9 (q, C-5), 17.7 (q, C-49), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.6 (q, C-54), 19.1 (q, C-36', C-54'), 21.0 (q, C-11), 22.4 (q, C-22), 22.5 (q, C-43), 23.0 (q, C-43'), 23.6 (q, C-11', C-22'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30'), 27.2 (d, C-53), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.9 (q, C-55), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 32.4 (d, C-48), 33.2 (t, C-3), 33.6 (t, C-58), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.5 (t, C-47), 36.9 (t, C-20), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.2 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.4 (t, C-32), 53.5 (t, C-6), 54.5 (t, C-50), 55.0 (d, C-19), 56.8 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.1 (d, C-52), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.2 (d, C-14), 167.9 (s, C-51), 168.2 (s, C-56), 168.7 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.4 (s, C-45), 173.6 (s, C-7), 174.7 (s, C-38), 201.9 (s, C-57).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{66}\text{H}_{111}\text{N}_{10}\text{O}_{13}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 1251.8345, gefunden: 1251.8327.

Trismethylpropyl-Mycoplanecin A [101]

Gemäß **AAV11** wurden 7.3 mg (6.16 μmol , 1.0 $\text{\AA q.}$) des Alloc-geschützten Amins **98** mit 6.0 mg (38.4 μmol , 5.6 $\text{\AA q.}$) DMBA und 0.4 mg (0.346 μmol , 6 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 0.5 mL abs. DCM für 2 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurde eine Stammlösung des Säurechlorids aus 33.1 mg (324 μmol , 1.0 $\text{\AA q.}$) 2-Oxobuttersäure, 28.4 μL (324 mmol, 1.0 $\text{\AA q.}$, $\rho = 1.450$ g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 2.5 mL abs. DCM hergestellt. Nach 3 h wurden 0.48 mL (10 $\text{\AA q.}$ bezogen auf das freie Amin) der frisch synthetisierten Säurechloridlösung entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 22.0 μL (126 μmol , 20 $\text{\AA q.}$ $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 21.5 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 5:5 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 3.5 mg (2.96 μmol , 48 %) des Mycoplanecin-derivats **101** als farbloses Lyophilisat. (EP746)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{33,32} = 6.7$ Hz, 3 H, 33-H), 0.82–0.94 (m, 21 H, 11-H, 22-H, 22-H', 33-H', 40-H, 40-H', 51-H), 0.96 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.00 (d, $^3J_{51',50} = 6.5$ Hz, 3 H, 51-H'), 1.01 (d, $^3J_{46,45} = 6.7$ Hz, 3 H, 46-H), 1.05 (d, $^3J_{28,27} = 6.5$ Hz, 3 H, 28-H; m, 1 H, 38-H_a), 1.09 (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H), 1.15 (t, $^3J_{56,55} = 7.3$ Hz, 3 H, 56-H), 1.21 (m, 1 H, 38-H_b), 1.30 (m, 1 H, 9-H_a), 1.33–1.48 (m, 4 H, 3-H_a, 20-H_a, 21-H, 37-H_a), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.48–1.55 (m, 2 H, 9-H_b, 39-H), 1.70–1.86 (m, 4 H, 10-H, 20-H_b, 37-H_b, 44-H_a), 2.00 (m, 2 H, 26-H), 2.11 (ddd, $^2J_{44b,44a} = 12.6$ Hz, $^3J_{44b,43/45} = 6.7$ Hz, $^3J_{44b,45/43} = 2.7$ Hz, 1 H, 44-H_b), 2.21–2.28 (m, 2 H, 27-H, 32-H), 2.33 (m, 1 H, 50-H), 2.45 (m, 1 H, 4-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H), 2.64 (m, 1 H, 45-H), 2.77 (m, 2 H, 55-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.97 (s, 3 H, 52-H), 3.09–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 29-H_a), 3.12 (s, 3 H, 41-H), 3.29 (s, 3 H, 34-H; m, 1 H, 47-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{6b,6a} = 9.3$ Hz, $^3J_{6b,4} = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.83 (dd, $^2J_{29b,29a} = 11.8$ Hz, $^3J_{29b,27} = 7.7$ Hz, 1 H, 29-H_b), 3.96 (dd, $^2J_{47b,47a} = 10.1$ Hz, $^3J_{47b,45} = 7.5$ Hz, 1 H, 47-H_b), 4.03 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.1$ Hz, $^3J_{17a,\text{NHc}} = 3.9$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.24 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.1$ Hz, $^3J_{17b,\text{NHc}} = 6.4$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.0$ Hz, $^3J_{8,\text{NHb}} = 7.8$ Hz, $^3J_{8,9b/a} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.78 (d, $^3J_{31,32} = 10.9$ Hz, 1 H, 31-H), 4.80–4.87 (m, 2 H, 25-H, 36-H), 4.93 (d, $^3J_{49,50} = 11.2$ Hz, 1 H, 49-H), 4.96 (m, 1 H, 43-H), 5.16 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 8.1$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 6.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 5.92 (m, 1 H, 14-H), 6.47 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 7.7$ Hz, 1 H, NH_b), 7.88 (d, $^3J_{\text{NHa},36} = 9.4$ Hz, 1 H, NH_a), 8.80 (dd, $^3J_{\text{NHc},17b} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{NHc},17a} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

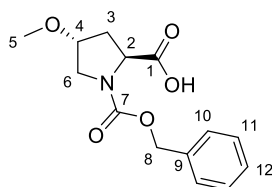
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.0$ (q, C-56), 16.9 (q, C-5), 17.7 (q, C-46), 17.7 (q, C-28), 17.9 (q, C-15), 18.5 (q, C-33), 18.6 (q, C-51), 19.06 (q, C-33'), 19.08 (q, C-51'), 21.0 (q, C-11), 22.5 (q, C-40), 22.6 (q, C-22), 23.0 (q, C-40'), 23.3 (q, C-22'), 23.6 (q, C-11'), 24.8 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 27.2 (d, C-50), 28.2 (d, C-39), 28.4 (d, C-32), 29.7 (d, C-27), 30.6 (q, C-23), 30.88 (q, C-52), 30.90 (t, C-37), 31.0 (q, C-34), 32.4 (d, C-45), 33.3 (t, C-3), 33.6 (t, C-55), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-41), 34.8 (t, C-38), 36.5 (t, C-44), 37.1 (t, C-20), 39.3 (t, C-26), 40.3 (t, C-9), 43.0 (t, C-17), 48.7 (d, C-36), 51.2 (d, C-8), 53.5 (t, C-6), 53.8 (t, C-29), 54.5 (t, C-47), 55.2 (d, C-19), 56.7 (d, C-43), 57.4 (d, C-31), 59.0 (d, C-25), 59.1 (d, C-49), 60.1 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 69.2 (d, C-14), 167.9 (s, C-48), 168.2 (s, C-53), 168.9 (s, C-30), 169.1 (s, C-12), 170.0 (s, C-24), 170.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-16), 171.6 (s, C-18), 173.4 (s, C-42), 173.7 (s, C-7), 174.6 (s, C-35), 201.9 (s, C-54).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{61}\text{H}_{103}\text{N}_{10}\text{O}_{13}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 1183.7701, gefunden: 1183.7722.

Cbz-L-MeOPro-OH [102]

Gemäß **AAV5** wurden 193 mg (728 μmol , 1.0 Äq.) Cbz-Hyp-OH mit 0.23 mL (3.69 mmol, 5.1 Äq., $\rho = 2.280$ g/mL) Methyljodid und 87.3 mg (60 wt% in Mineralöl, 2.18 mmol, 3.0 Äq.) NaH in 3.6 mL abs. THF für 23 h umgesetzt. Entgegen **AAV5**, wurde die wässrige Aufarbeitung wie folgt durchgeführt: Nach Versetzen der Reaktionsmischung mit H_2O wurde mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ auf einen pH-Wert von ca. 1 angesäuert, die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten etherischen Phasen einmal mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{(\text{aq})}$ - und einmal mit ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc/AcOH 100:0:0 $\rightarrow$ 50:50:2) gereinigt. Die isolierte Fraktion wurde dreimal mit Toluol azeotropiert. Insgesamt konnten 203 mg (727 μmol , 99 %) des Prolinderivats **102** als farbloses, viskoses Öl isoliert werden. (EP782)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.38$ (n -Pentan/EtOAc/AcOH 50:50:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 373 K): δ = 2.07 (m, 1 H, 3- H_a), 2.32 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 12.8 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 8.3 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 3.7 Hz, 1 H, 3'-H), 3.25 (s, 3 H, 5-H), 3.54 (m, 2 H, 6-H), 4.01 (m, 1 H, 4-H), 4.26 (t, $^3J_{2,3}$ = 7.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.09 (s, 2 H, 8-H), 7.30 (m, 1 H, 12-H), 7.32–7.39 (m, 4 H, 10-H, 11-H), 12.24 (bs, 1 H, COOH).

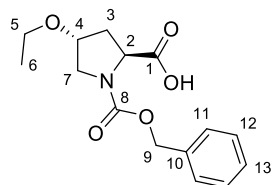
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 373 K): δ = 34.8 (t, C-3*), 51.0 (t, C-6), 55.4 (q, C-5), 57.2 (d, C-2), 65.7 (t, C-8), 77.5 (d, C-4), 126.7 (d, C-10), 127.1 (d, C-12), 127.7 (d, C-11), 136.4 (s, C-9), 153.6 (s, C-7), 172.6 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1179, gefunden: 280.1185.

Cbz-L-EtOPro-OH [103]

Gemäß **AAV5** wurden 116 mg (436 μmol , 1.0 Äq.) Cbz-Hyp-OH mit 0.17 mL (2.10 mmol, 4.8 Äq., ρ = 1.930 g/mL) Ethyliodid und 53.7 mg (60 wt% in Mineralöl, 1.34 mmol, 3.0 Äq.) NaH in 1.5 mL abs. THF für 24 h umgesetzt. Entgegen **AAV5**, wurde die wässrige Aufarbeitung wie folgt durchgeführt: Nach Versetzen der Reaktionsmischung mit H_2O wurde mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ auf einen pH-Wert von ca. 1 angesäuert, die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten etherischen Phasen einmal mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{(\text{aq})}$ - und einmal mit ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc/AcOH 100:0:0 $\rightarrow$ 50:50:2; dann $\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ +0.1 % HCOOH , 9:1 $\rightarrow$ 0:10) gereinigt. Insgesamt konnten 73.3 mg (250 μmol , 57 %) des Prolinderivats **103** als farbloses, viskoses Öl isoliert werden. (EP760)

$[\alpha]_D^{20}$ = -61.4 (c = 1.0, CHCl_3) R_f = 0.46 (*n*-Pentan/EtOAc/AcOH 50:50:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 373 K): δ = 1.11 (t, $^3J_{6,5}$ = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.07 (m, 1 H, 3- H_a), 2.29 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.0 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 8.2 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 4.0 Hz, 1 H, 3'- H_b), 3.40–3.57 (m, 4 H, 5-H, 7-H), 4.11 (quint, $^3J_{4,3} \approx ^3J_{4,7}$ = 4.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.27 (t, $^3J_{2,3}$ = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.09 (s, 2 H, 9-H), 7.30 (m, 1 H, 12-H), 7.32–7.41 (m, 4 H, 11-H, 13-H), 12.23 (bs, 1 H, COOH).

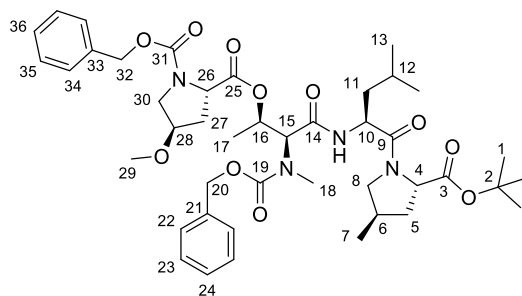
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 373 K): δ = 14.6 (q, C-6), 35.5 (t, C-3), 51.4 (t, C-7), 57.2 (d, C-2), 63.1 (t, C-5), 65.6 (t, C-9), 75.6 (d, C-4), 126.7 (d, C-11), 127.1 (d, C-12), 127.7 (d, C-13), 136.4 (s, C-10), 153.6 (s, C-8), 172.6 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294.1336, gefunden: 294.1332.

Cbz-MeThr(*O*-MeOPro-Cbz)-Leu-MePro-*O**t*-Bu [104]

Gemäß **AAV8** wurden 160 mg (292 μmol , 1.0 Äq.) des Tripeptids **68**, 116 mg (415 μmol , 1.4 Äq.) Cbz-MeOPro-OH (**102**), 60.3 mg (407 μmol , 1.4 Äq.) PPY und 145 mg (421 μmol , 1.4 Äq.) MNBA in 1.9 mL abs. THF für 19 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 217 mg (269 μmol , 92 %) des Dipeptids **104** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP792)

$[\alpha]_D^{20}$ = -98.2 (c = 0.5, CHCl_3)

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (m, 3 H, 13-H), 0.95 (m, 3 H, 13-H'), 1.07 (m, 3 H, 7-H, 17-H), 1.23 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 1.46–1.61 (m, 3 H, 11-H, 12-H), 1.80 (m, 1 H, 5-H_a), 1.95 (m, 1 H, 27-H_a), 2.06 (ddd, $^2J_{5b,5a}$ = 12.9 Hz, $^3J_{5b,4/6}$ = 6.4 Hz, $^3J_{5b,6/4}$ = 3.0 Hz, 1 H, 5-H_b), 2.31 (m, 1 H, 27-H_b), 2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.86 (s, 3 H, 18-H), 3.22 (m, 1 H, 8-H_a), 3.27 (m, 3 H, 29-H), 3.43 (m, 1 H, 30-H_a), 3.54 (m, 1 H, 30-H_b), 3.69 (m, 1 H, 8-H_b), 3.86 (m, 1 H, 28-H), 4.31 (m, 1 H, 26-H), 4.43 (m, 1 H, 4-H), 4.66 (m, 1 H, 10-H), 4.77 (d, $^3J_{15,16}$ = 7.5 Hz, 1 H, 15-H), 5.00–5.22 (m, 4 H, 20-H, 32-H), 5.43 (m, 1 H, 16-H), 6.56 (d, $^3J_{NH,10}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH), 7.19–7.41 (m, 10 H, 22-H, 23-H, 24-H, 34-H, 35-H, 36-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (q, C-17), 17.5 (q, C-7), 21.8 (q, C-13'), 23.5 (q, C-13), 24.9 (d, C-12), 28.1 (q, C-1), 31.0 (q, C-18), 32.6 (d, C-6), 35.0 (t, C-27), 36.8 (t, C-5), 41.7 (t, C-11), 48.9 (d, C-10), 51.8 (t, C-30), 53.6 (t, C-8), 56.8 (q, C-29), 58.0 (d, C-26), 59.8 (d, C-4), 62.1 (C-15), 67.3 (t, C-32), 68.0 (t, C-20), 68.6 (d, C-16), 77.9 (d, C-28), 81.6 (s, C-2), 128.0 (C-35), 128.1 (d, C-23), 128.4 (d, C-36), 128.5 (d, C-24), 128.6 (d, C-22), 128.7 (d, C-34), 136.3 (s, C-33), 136.6 (s, C-21), 154.7 (s, C-31), 157.3 (s, C-19), 167.8 (s, C-14), 170.6 (s, C-9), 171.0 (s, C-3), 171.3 (s, C-25).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 2.68 (s, 3 H, 18-H), 2.74 (s, 3 H, 18-H), 6.59 (d, $^3J_{NH,10}$ = 8.6 Hz, 1 H, NH).

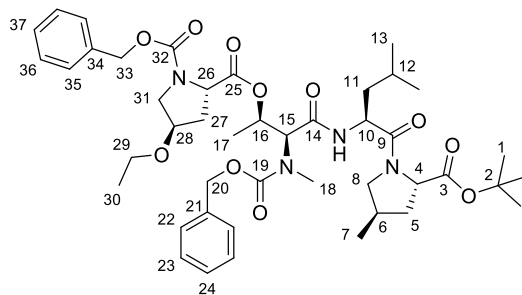
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-17), 28.0 (q, C-1), 30.8 (q, C-18), 31.6 (q, C-18), 36.4 (t, C-27), 41.8 (t, C-11), 51.6 (t, C-30), 58.3 (d, C-26), 62.2 (C-15), 67.2 (t, C-32), 67.9 (t, C-20), 68.2 (d, C-16), 78.8 (d, C-28), 154.5 (s, C-31), 156.1 (s, C-19), 168.0 (s, C-14), 170.5 (s, C-9), 171.4 (s, C-25).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₃H₆₁N₄O₁₁⁺ [M+H]⁺: 809.4331, gefunden: 809.4338.

Cbz-MeThr(*O*-EtOPro-Cbz)-Leu-MePro-*Ot*Bu [105]**

Gemäß **AAV8** wurden 171 mg (312 μ mol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **68**, 125 mg (427 μ mol, 1.4 Äq.) Cbz-L-EtOPro-OH (**103**), 60.3 mg (407 μ mol, 1.4 Äq.) PPY und 145 mg (433 μ mol, 1.4 Äq.) MNBA für 19 h in 1.4 mL abs. THF umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 246 mg (299 μ mol, 96 %) des Depsipeptids **105** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP793)

$[\alpha]_D^{20}$ = –86.8 (c = 0.5, CHCl₃)

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (m, 3 H, 13-H), 0.95 (m, 3 H, 13-H'), 1.07 (m, 3 H, 7-H), 1.16 (m, 3 H, 30-H), 1.23 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.0 Hz, 3 H, 17-H), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 1.47–1.61 (m, 3 H, 11-H, 12-H), 1.80 (m, 1 H, 5-H_a), 1.97 (m, 1 H, 27-H_a), 2.06 (ddd, $^2J_{5b,5a}$ = 12.9 Hz, $^3J_{5b,4/6}$ = 6.4 Hz, $^3J_{5b,6/4}$ = 3.1 Hz, 1 H, 5-H_b), 2.29 (m,

1 H, 27-H_b), 2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.86 (s, 3 H, 18-H), 3.22 (m, 1 H, 8-H_a), 3.35–3.72 (m, 5 H, 8-H_b, 29-H, 31-H), 3.97 (m, 1 H, 28-H), 4.36 (m, 1 H, 26-H), 4.43 (m, 1 H, 4-H), 4.64 (m, 1 H, 10-H), 4.77 (d, $^3J_{15,16} = 7.8$ Hz, 1 H, 15-H), 5.07 (m, 2 H, 33-H), 5.16 (m, 2 H, 20-H), 5.43 (m, 1 H, 16-H), 6.56 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 8.7$ Hz, 1 H, NH), 7.18–7.44 (m, 10 H, 22-H, 23-H, 24-H, 35-H, 36-H, 37-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.4$ (q, C-30), 17.5 (q, C-7), 17.6 (q, C-17), 21.8 (q, C-13'), 23.5 (q, C-13), 24.9 (d, C-12), 28.1 (q, C-1), 31.0 (q, C-18), 32.6 (d, C-6), 35.5 (t, C-27), 36.8 (t, C-5), 41.7 (t, C-11), 48.9 (d, C-10), 52.2 (t, C-31), 53.6 (t, C-8), 58.0 (d, C-26), 59.8 (d, C-4), 62.1 (d, C-15), 64.8 (C-29), 67.3 (t, C-33), 68.0 (t, C-20), 68.6 (d, C-16), 76.1 (d, C-28), 81.6 (s, C-2), 128.1 (d, C-36), 128.1 (d, C-23), 128.4 (d, C-37), 128.5 (d, C-24), 128.6 (d, C-22), 128.7 (d, C-35), 136.3 (s, C-34), 136.7 (s, C-21), 154.8 (s, C-32), 157.3 (s, C-19), 167.8 (s, C-14), 170.6 (s, C-9), 171.0 (s, C-3), 171.4 (s, C-25).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 3 H, 17-H), 2.68 (s, 3 H, 18-H), 2.73 (s, 3 H, 18-H), 6.59 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 8.6$ Hz, 1 H, NH).

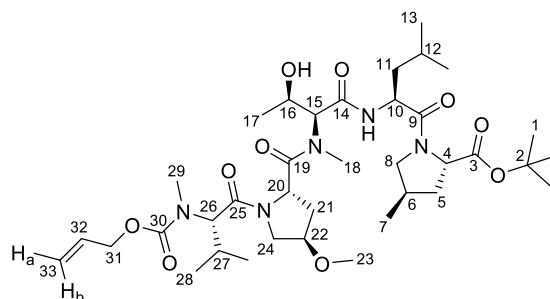
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.2$ (q, C-17), 21.6 (q, C-13'), 28.0 (q, C-1), 30.8 (q, C-18), 41.8 (t, C-11), 51.9 (t, C-31), 58.4 (d, C-26), 62.2 (d, C-15), 67.2 (t, C-33), 67.9 (t, C-20), 68.1 (d, C-16), 154.5 (s, C-32), 157.5 (s, C-19), 168.0 (s, C-14), 170.5 (s, C-9), 171.1 (s, C-3), 171.5 (s, C-25).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{NaO}_{11}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 845.4307, gefunden: 845.4311.

Alloc-MeVal-MeOPro-MeThr-Leu-MePro-O t -Bu [106]

Gemäß **AAV2** wurden 201 mg (249 μmol , 1.0 $\text{\AA q.}$) des Depsipeptids **104** mit 22.2 mg (10 wt%) Pd/C in 2.5 mL MeOH für 5 h umgesetzt. Das so erhaltene Amin wurde dann gemäß **AAV7** mit 135 mg (625 μmol , 2.5 $\text{\AA q.}$) Alloc-MeVal-OH,^[87] 324 mg (621 μmol , 2.5 $\text{\AA q.}$) PyAOP und 95.8 μL (871 μmol , 3.5 $\text{\AA q.}$, $\rho = 0.920$ g/mL) NMM in 1.2 mL abs. DMF für 17 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 1:9 $\rightarrow$ 9:1) und anschließende Lyophilisierung lieferte 141 mg (190 μmol , 76 %) des Pentapeptids **106** als farbloses Lyophilisat. (EP796)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -138.6$ ($c = 0.5$, CHCl_3)



^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): $\delta = 0.84$ (d, $^3J_{28,27} = 6.6$ Hz, 3 H, 28-H), 0.88 (d, $^3J_{28',27} = 6.6$ Hz, 3 H, 28-H'), 0.90 (d, $^3J_{13,12} = 6.6$ Hz, 6 H, 13-H, 13-H'), 1.03 (d, $^3J_{7,6} = 6.7$ Hz, 3 H, 7-H), 1.14 (d, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 3 H, 17-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.51 (m, 1 H, 11-H_a), 1.58 (m, 1 H, 11-H_b), 1.69 (m, 1 H, 12-H), 1.80 (m, 1 H, 5-H_a), 1.96 (m, 1 H, 5-H_b), 2.05 (m, 1 H, 21-H_a), 2.12–2.25 (m, 2 H, 21-H_b, 27-H), 2.43 (m, 1 H, 6-H), 2.75 (s, 3 H, 18-H), 2.87 (s, 3 H, 29-H), 3.23 (s, 3 H, 23-H), 3.29 (m, 1 H, 8-H_a), 3.64–3.74 (m, 2 H, 8-H_b, 24-H_a), 3.93–4.10 (m, 2 H, 16-H, 24-H_b), 4.13 (m, 1 H, 22-H), 4.25 (m, 1 H, 4-H), 4.42 (d, $^3J_{15,16} = 8.4$ Hz, 1 H, 15-H), 4.47 (bs, 1 H, 26-H), 4.55 (m, 1 H, 10-H), 4.58 (d, $^3J_{31,32} = 5.5$ Hz, 2 H, 31-H), 4.74 (bs, 1 H, OH), 4.98 (t, $^3J_{20,21} = 7.7$ Hz, 1 H, 20-H), 5.21 (dd, $^3J_{33a,32} = 10.5$ Hz, $^2J_{33a,33b} = 1.6$ Hz, 1 H, 33-H_a), 5.30 (dd, $^3J_{33b,32} = 17.2$ Hz, $^2J_{33b,33a} = 1.7$ Hz, 1 H, 33-H_b), 5.96 (ddt, $^3J_{32,33b} = 17.2$ Hz, $^3J_{32,33a} = 10.7$ Hz, $^3J_{32,31} = 5.4$ Hz, 1 H, 32-H), 8.29 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 5.1$ Hz, 1 H, NH).

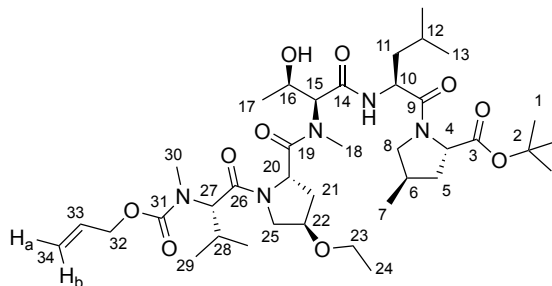
^{13}C -NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): $\delta = 16.8$ (q, C-7), 17.9 (q, C-28), 18.0 (q, C-28'), 19.9 (q, C-17), 20.8 (q, C-13), 22.4 (q, C-13'), 23.5 (d, C-12), 27.0 (d, C-27), 27.1 (q, C-1), 28.5 (q, C-18), 28.7 (q, C-29), 31.6 (d, C-6), 34.7 (t, C-21), 35.6 (t, C-5), 48.2 (d, C-10), 51.6 (t, C-24), 52.7 (t, C-8), 54.1 (d, C-20), 55.1 (q, C-23), 58.9 (d, C-4), 60.6 (d, C-26), 62.4 (d, C-16), 64.8 (d, C-15), 65.1 (t, C-31), 78.5 (d, C-22), 79.7 (s, C-2), 116.5 (t, C-33), 132.8 (d, C-32), 155.8 (s, C-30), 167.9 (s, C-14), 168.3 (s, C-25), 169.4 (s, C-9), 170.2 (s, C-3), 171.9 (s, C-19).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{N}_5\text{NaO}_{10}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 760.4467, gefunden: 760.4454.

Alloc-MeVal-EtOPro-MeThr-Leu-MePro-O β -Bu [107]

Gemäß **AAV2** wurden 229 mg (278 μ mol, 1.0 Äq.) des Depsipeptids **105** mit 23.2 mg (10 wt%) Pd/C in 2.8 mL MeOH für 5 h umgesetzt. Das erhaltene Amin wurde gemäß **AAV7** mit 148 mg (688 μ mol, 2.5 Äq.) Alloc-MeVal-OH,^[87] 360 mg (691 μ mol, 2.5 Äq.) PyAOP und 107 μ L (972 μ mol, 3.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 1.4 mL abs. DMF für 20.5 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 1:9 $\rightarrow$ 9:1) und anschließende Lyophilisierung lieferte 160 mg (213 μ mol, 77 %) des Pentapeptids **107** als farbloses Lyophilisat. (EP797)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -140.2 \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)}$$



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.84 (d, $^3J_{29,28}$ = 6.6 Hz, 3 H, 29-H), 0.87 (d, $^3J_{29',28}$ = 6.7 Hz, 3 H, 29-H'), 0.90 (d, $^3J_{13,12} \approx ^3J_{13',12}$ = 6.7 Hz, 6 H, 13-H, 13-H'), 1.03 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.11 (t, $^3J_{24,23}$ = 6.9 Hz, 3 H, 24-H), 1.14 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.50 (m, 1 H, 11-H_a), 1.58 (m, 1 H, 11-H_b), 1.69 (m, 1 H, 12-H), 1.80 (m, 1 H, 5-H_a), 1.96 (m, 1 H, 5-H_b), 2.08 (m, 1 H, 21-H_a), 2.13–2.24 (m, 2 H, 21-H_b, 28-H), 2.43 (m, 1 H, 6-H), 2.75 (s, 3 H, 18-H), 2.87 (s, 3 H, 30-H), 3.28 (m, 1 H, 8-H_a), 3.44 (q, $^3J_{23,24}$ = 6.9 Hz, 2 H, 23-H), 3.64–4.00 (m, 3 H, 8-H_b, 25-H), 4.02 (m, 1 H, 16-H), 4.16–4.33 (m, 2 H, 4-H, 22-H), 4.42 (d, $^3J_{15,16}$ = 8.1 Hz, 1 H, 15-H), 4.48 (s, 1 H, 27-H), 4.55 (m, 1 H, 10-H), 4.58 (m, 2 H, 32-H), 4.74 (bs, 1 H, OH), 4.99 (t, $^3J_{20,21}$ = 7.6 Hz, 1 H, 20-H), 5.21 (dd, $^3J_{34a,33}$ = 10.5 Hz, $^2J_{34a,34b}$ = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_a), 5.30 (dd, $^3J_{34b,33}$ = 17.2 Hz, $^2J_{34b,34a}$ = 1.7 Hz, 1 H, 34-H_b), 5.96 (ddt, $^3J_{33,34b}$ = 16.1 Hz, $^3J_{33,34a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.4 Hz, 1 H, 33-H), 8.29 (d, $^3J_{\text{NH},10}$ = 5.2 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 14.5 (q, C-24), 16.8 (q, C-7), 17.8 (q, C-29), 18.1 (q, C-29'), 19.9 (q, C-17), 20.8 (q, C-13), 22.4 (q, C-13'), 23.5 (d, C-12), 27.0 (d, C-28), 27.1 (q, C-1), 28.5 (q, C-18), 28.7 (q, C-30), 31.6 (d, C-6), 35.2 (t, C-21), 35.6 (t, C-5), 48.3 (d, C-10), 52.0 (t, C-25), 52.7 (t, C-8), 54.1 (d, C-20), 58.9 (d, C-4), 60.7 (d, C-27), 62.4 (d, C-16), 62.9 (t, C-23), 64.8 (d, C-15), 65.1 (t, C-32), 76.7 (d, C-22), 79.7 (s, C-2), 116.5 (t, C-34), 132.8 (d, C-33), 155.7 (s, C-31*), 167.9 (s, C-14), 168.2 (s, C-26), 169.4 (s, C-9), 170.2 (s, C-3), 171.9 (s, C-19).

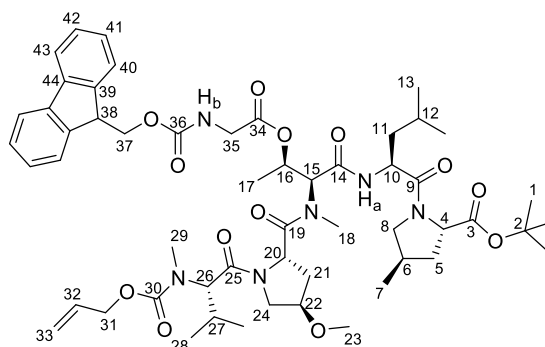
Das Signal von C-11 liegt unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₈H₆₆N₅O₁₀⁺ [M+H]⁺: 752.4804, gefunden: 752.4806.

Alloc-MeVal-MeOPro-MeThr(*O*-Gly-Fmoc)-Leu-MePro-O β -Bu [108]

Gemäß **AAV8** wurden 122 mg (165 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **106** mit 99.2 mg (334 μ mol, 2.0 Äq.) Fmoc-Gly-OH, 32.2 mg (218 μ mol, 1.3 Äq.) PPY und 114 mg (330 μ mol, 2.0 Äq.) MNBA in 1.6 mL abs. THF für 18 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung lieferte 155 mg (153 μ mol, 92 %) des Depsipeptids **108** als farbloses Lyophilisat. (EP799)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -100.8 \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)}$$

**Hauptrotamer:**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 28-H), 0.90–0.96 (m, 6 H, 13-H, 28-H'), 0.97 (d, $^3J_{13,12}$ = 6.3 Hz, 3 H, 13-H'), 1.06 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.8 Hz, 3 H, 7-H), 1.28 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.44 (s, 9 H, 1-H), 1.50 (m, 2 H, 11-H), 1.67 (m, 1 H, 12-H), 1.77 (m, 1 H, 5-H_a), 1.90 (m, 1 H, 21-H_a), 2.04 (m, 1 H, 5-H_b), 2.13–2.30 (m, 2 H, 21-H_b, 27-H), 2.47 (m, 1 H, 6-H), 2.89 (s, 3 H, 29-H), 3.05 (s, 3 H, 18-H), 3.25 (m, 1 H, 8-H_a), 3.29 (s, 3 H, 23-H), 3.62–3.77 (m, 2 H, 8-H_b, 24-H_a), 3.77–4.11 (m, 3 H, 22-H, 35-H), 4.20–4.36 (m, 2 H, 37-H_a, 38-H), 4.36–4.51 (m, 3 H, 4-H, 24-H_b, 37-H_b), 4.53 (d, $^3J_{26,27}$ = 10.9 Hz, 1 H, 26-H), 4.58 (m, 2 H, 31-H), 4.65 (m, 1 H, 10-H), 4.78 (t, $^3J_{20,21}$ = 8.3 Hz, 1 H, 20-H), 4.82 (d, $^3J_{15,16}$ = 9.5 Hz, 1 H, 15-H), 5.25 (m, 2 H, 33-H), 5.55 (m, 1 H, 16-H), 5.92 (m, 1 H, 32-H), 6.43 (d, $^3J_{\text{NH}_a,10}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.65 (m, 1 H, NH_b), 7.32 (m, 2 H, 41-H), 7.39 (m, 2 H, 42-H), 7.60 (m, 2 H, 40-H), 7.75 (m, 2 H, 43-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 17.5 (q, C-7), 18.5 (q, C-17), 18.8 (q, C-28), 18.9 (q, C-28'), 21.3 (q, C-13), 23.6 (q, C-13'), 24.7 (d, C-12), 27.9 (d, C-27), 28.1 (q, C-1), 29.5 (q, C-29), 31.3 (q, C-18), 32.6 (d, C-6), 35.1 (t, C-21), 36.8 (t, C-5), 40.2 (t, C-11), 42.9 (t, C-35), 47.2 (d, C-38), 48.7 (d, C-10), 51.5 (t, C-24), 53.5 (t, C-8), 54.2 (d, C-20), 56.6 (q, C-23), 59.8 (d, C-4), 60.0 (d, C-15), 61.4 (d, C-26), 66.4 (t, C-31), 67.3 (t, C-37), 68.5 (d, C-16), 79.4 (d, C-22), 81.6 (s, C-2), 117.3 (t, C-33), 120.0 (d, C-43), 125.2 (d, C-40), 127.2 (d, C-41), 127.9 (d, C-42), 133.0 (d, C-32), 141.4 (s, C-44), 143.9 (s, C-39), 157.1 (s, C-36), 157.3 (s, C-30), 167.7 (s, C-14), 169.89 (s, C-34), 169.94 (s, C-25), 170.0 (s, C-25), 170.6 (s, C-9), 171.0 (s, C-3), 173.1 (s, C-19).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (d, $^3J_{28,27}$ = 6.7 Hz, 3 H, 28-H), 1.08 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.6 Hz, 3 H, 7-H), 1.34 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.42 (s, 9 H, 1-H), 2.76 (s, 3 H, 18-H), 2.95 (s, 3 H, 29-H), 3.28 (s, 3 H, 23-H), 4.90 (t, $^3J_{20,21}$ = 8.1 Hz, 1 H, 20-H), 8.93 (d, $^3J_{\text{NH}_a,10}$ = 8.1 Hz, 1 H, NH_a).

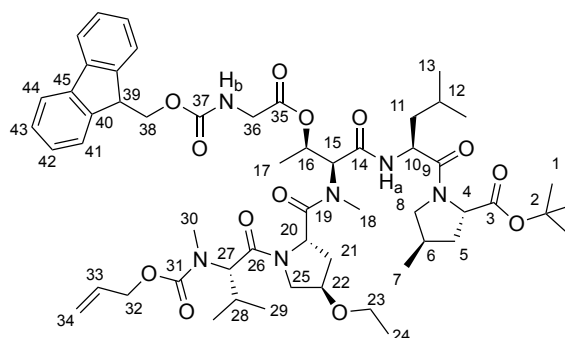
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 17.4 (q, C-7), 17.5 (q, C-17), 19.1 (q, C-28'), 21.7 (q, C-13), 25.0 (d, C-12), 29.9 (q, C-18), 29.9 (q, C-18), 41.7 (t, C-11), 43.3 (t, C-35), 47.3 (d, C-38), 49.3 (d, C-10), 53.6 (t, C-8), 55.8 (d, C-20), 56.3 (q, C-23), 61.6 (d, C-26), 63.6 (d, C-15), 66.5 (t, C-31), 67.4 (t, C-37), 67.0 (d, C-16), 79.6 (d, C-22), 81.1 (s, C-2), 117.5 (t, C-33), 120.1 (d, C-43), 125.3 (d, C-40), 125.4 (d, C-40), 127.3 (d, C-41), 127.8 (d, C-42), 141.3 (s, C-44), 144.1 (s, C-39), 144.2 (s, C-39), 167.1 (s, C-14), 169.0 (s, C-34), 170.3 (s, C-9), 171.5 (s, C-3), 173.0 (s, C-19).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{54}\text{H}_{77}\text{N}_6\text{O}_{13}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1017.5543, gefunden: 1017.5547.

Alloc-MeVal-EtOPro-MeThr(*O*-Gly-Fmoc)-Leu-MePro-*O*-*t*-Bu [109]

Gemäß **AAV8** wurden 139 mg (184 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **107** mit 109 mg (366 μmol , 2.0 Äq.) Fmoc-Gly-OH, 36.8 mg (248 μmol , 1.4 Äq.) PPY und 127 mg (369 μmol , 2.0 Äq.) MNBA in 1.8 mL abs. THF für 18 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung lieferte 157 mg (152 μmol , 83 %) des Depsipeptids **109** als farbloses Lyophilisat. (EP800)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -107.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, $^3J_{29,30}$ = 6.7 Hz, 3 H, 29-H), 0.89–0.99 (m, 9 H, 13-H, 13-H', 29-H'), 1.07 (m, 3 H, 7-H), 1.15 (m, 3 H, 24-H), 1.28 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.44 (s, 9 H, 1-H), 1.50 (m, 1 H, 11-H_a), 1.68 (m, 1 H, 12-H), 1.72–1.84 (m, 2 H, 5-H_a, 11-H_b), 1.89 (ddd, $^2J_{21a,21b}$ = 13.1 Hz, $^3J_{21a,20/22}$ = 8.1 Hz, $^3J_{21a,22/22}$ = 5.2 Hz, 1 H, 21-H_a), 2.04 (m, 1 H, 5-H_b), 2.15–2.28 (m, 2 H, 21-H_b, 28-H), 2.47 (m, 1 H, 6-H), 2.88 (s, 3 H, 30-H), 3.05 (s, 3 H, 18-H), 3.22 (t, $^2J_{8a,8b} \approx ^3J_{8a,6}$ = 8.9 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.37 (m, 1 H, 23-H_a), 3.51 (m, 1 H, 23-H_b), 3.63–3.73 (m, 2 H, 8-H_a, 25-H_a), 3.86 (m, 1 H, 36-H_a), 4.04 (m, 1 H, 36-H_b), 4.14 (m, 1 H, 22-H), 4.24 (m, 1 H, 39-H), 4.29–4.42 (m, 3 H, 25-H_b, 38-H), 4.44 (dd, $^3J_{4,5a/b}$ = 8.9 Hz, $^3J_{4,5b/a}$ = 3.1 Hz, 1 H, 4-H), 4.52 (d, $^3J_{27,28}$ = 11.0 Hz, 1 H, 27-H), 4.58 (m, 2 H, 32-H), 4.65 (m, 1 H, 10-H), 4.85 (m, 1 H, 15-H), 4.93 (t, $^3J_{20,21}$ = 8.2 Hz, 1 H, 20-H), 5.25 (m, 2 H, 34-H), 5.55 (dq, $^3J_{6,15}$ = 9.4 Hz, $^3J_{16,17}$ = 6.1 Hz, 1 H, 16-H), 5.92 (m, 1 H, 33-H), 6.42 (d, $^3J_{NHa,10}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.68 (m, 1 H, NH_b), 7.32 (m, 2 H, 42-H), 7.39 (m, 2 H, 43-H), 7.60 (m, 2 H, 41-H), 7.75 (m, 2 H, 44-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-24), 17.5 (q, C-7), 18.5 (q, C-17), 18.8 (q, C-29), 19.1 (q, C-29'), 21.3 (q, C-13), 23.6 (q, C-13'), 25.0 (d, C-12), 28.0 (d, C-28), 28.1 (q, C-1), 29.5 (q, C-30), 31.3 (q, C-18), 32.6 (d, C-6), 35.4 (t, C-21), 36.8 (t, C-5), 40.2 (t, C-11), 42.9 (t, C-36), 47.2 (d, C-39), 48.7 (d, C-10), 51.9 (t, C-25), 53.5 (t, C-8), 54.2 (d, C-20), 59.8 (d, C-4), 61.4 (d, C-27), 63.6 (d, C-15), 64.4 (t, C-23), 66.4 (t, C-32), 67.0 (d, C-16), 67.2 (t, C-38), 77.5 (d, C-22), 81.6 (s, C-2), 117.3 (t, C-34), 120.0 (d, C-44), 125.2 (d, C-41), 127.2 (d, C-42), 127.9 (d, C-43), 133.0 (d, C-33), 141.4 (s, C-45), 143.9 (s, C-40), 157.1 (s, C-37), 157.2 (s, C-31), 167.7 (s, C-14), 169.9 (s, C-35), 170.0 (s, C-26), 170.3 (s, C-9), 171.0 (s, C-3), 173.2 (s, C-19).

Nebenrotamere (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, $^3J_{29,30}$ = 6.5 Hz, 3 H, 29-H), 1.35 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.0 Hz, 3 H, 17-H), 1.42 (s, 9 H, 1-H), 2.76 (s, 3 H, 18-H), 2.95 (s, 3 H, 30-H), 8.96 (d, $^3J_{NHa,10}$ = 8.2 Hz, 1 H, NH_a).

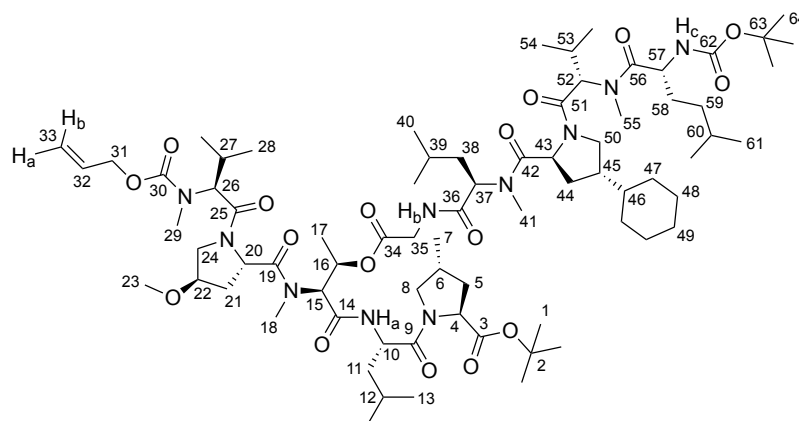
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-24), 17.4 (q, C-7), 17.5 (q, C-17), 19.0 (q, C-29'), 21.7 (q, C-13), 24.7 (d, C-12), 27.8 (d, C-28), 29.9 (q, C-18), 32.8 (d, C-6), 37.1 (t, C-21), 36.7 (t, C-5), 41.7 (t, C-11), 43.3 (t, C-36), 47.3 (d, C-39), 49.3 (d, C-10), 52.1 (t, C-25), 53.6 (t, C-8), 55.9 (d, C-20), 60.0 (d, C-15), 64.5 (t, C-23), 61.6 (d, C-27), 66.5 (t, C-32), 68.5 (d, C-16), 67.4 (t, C-38), 77.8 (d, C-22), 81.1 (s, C-2), 117.5 (t, C-34), 120.1 (d, C-44), 125.3 (d, C-41), 127.3 (d, C-42), 127.8 (d, C-43), 141.3 (s, C-45), 144.1 (s, C-40), 144.2 (s, C-40), 167.1 (s, C-14), 169.1 (s, C-35), 169.9 (s, C-26), 170.7 (s, C-9), 171.5 (s, C-3), 173.0 (s, C-19).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₅H₇₉N₆O₁₃⁺ [M+H]⁺: 1031.5700, gefunden: 1031.5707.

Alloc-MeVal-MeOPro-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeVal-HoLeu-Boc)-Leu-MePro-O*t*-Bu [110]

Gemäß **AAV9** wurden 63.5 mg (62.4 μ mol, 1.0 $\ddot{A}$ q.) des Hexapeptids **108** mit 93.5 μ L (624 μ mol, 10 $\ddot{A}$ q., ρ = 0.976 g/mL) tren in 1.0 mL DCM für 50 min umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene freie Amin gemäß **AAV7** mit 48.5 mg (72.9 μ mol, 1.2 $\ddot{A}$ q.) der Carbonsäure **73**, 34.1 mg (79.6 μ mol, 1.3 $\ddot{A}$ q.) COMU und 17.2 μ L (156 μ mol, 2.5 $\ddot{A}$ q., ρ = 0.920 g/mL) NMM in einem Gemisch aus 1.0 mL abs. DCM und 0.5 mL abs. DMF für 15 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 75.8 mg (52.6 μ mol, 84 %) des Decapeptids **110** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP802)

$[\alpha]_D^{20}$ = -66.6 (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, $^3J_{54,53}$ = 6.8 Hz, 3 H, 54-H), 0.83–1.01 (m, 29 H, 13-H, 13-H', 28-H, 28-H', 40-H, 40-H', 47-H, 54-H', 61-H, 61-H'), 1.07 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.6 Hz, 3 H, 7-H), 1.11–1.26 (m, 5 H, 46-H, 49-H, 59-H), 1.30 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.41 (s, 18 H, 1-H, 1-H, 64-H), 1.43–1.55 (m, 5 H, 11-H_a, 27-H, 39-H, 58-H_a, 60-H), 1.56–1.74 (m, 10 H, 11-H_b, 12-H, 38-H_a, 47-H', 48-H, 48-H', 58-H_b), 1.75–1.83 (m, 2 H, 5-H_a, 44-H_a), 1.87 (m, 1 H, 38-H_b), 1.94 (m, 1 H, 44-H_b), 2.02 (ddd, $^2J_{5b,5a}$ = 12.8 Hz, $^3J_{5b,6}$ = 6.4 Hz, $^3J_{5b,4}$ = 3.0 Hz, 1 H, 5-H_b), 2.06–2.31 (m, 3 H, 21-H, 53-H), 2.37 (m, 1 H, 45-H), 2.47 (m, 1 H, 6-H), 2.74 (s, 3 H, 18-H), 2.95 (s, 3 H, 29-H), 3.01 (s, 3 H, 41-H), 3.02 (s, 3 H, 55-H), 3.28 (s, 3 H, 23-H), 3.29–3.38 (m, 2 H, 8-H_a, 50-H_a), 3.62–3.74 (m, 3 H, 8-H_b, 24-H_a, 35-H_a), 3.97 (dd, $^2J_{50b,50a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{50b,45}$ = 7.7 Hz, 1 H, 50-H_b), 4.00–4.08 (m, 2 H, 22-H, 35-H_b), 4.39 (dd, $^3J_{4,5a}$ = 8.9 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 3.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.43–4.54 (m, 2 H, 24-H_b, 57-H), 4.52 (d, $^3J_{26,27}$ = 10.9 Hz, 1 H, 26-H), 4.58 (dt, $^3J_{31,32}$ = 5.3 Hz, $^4J_{31,33}$ = 1.6 Hz, 2 H, 31-H), 4.64 (ddd, $^3J_{10,9a/b}$ = 11.6 Hz, $^3J_{10,NH_a}$ = 8.3 Hz, $^3J_{10,9b/a}$ = 3.6 Hz, 1 H, 10-H), 4.73 (dd, $^3J_{43,44a/b}$ = 9.0 Hz, $^3J_{43,44b/a}$ = 2.8 Hz, 1 H, 43-H), 4.80 (d, $^3J_{15,16}$ = 9.9 Hz, 1 H, 15-H), 4.91 (t, $^3J_{20,21}$ = 8.2 Hz, 1 H, 20-H), 5.06 (d, $^3J_{52,53}$ = 10.9 Hz, 1 H, 52-H), 5.16 (d, $^3J_{NH_c,57}$ = 9.0 Hz, 1 H, NH_c), 5.19 (dq, $^3J_{33a,32}$ = 10.5 Hz, $^2J_{33a,33b}$ $\approx$ $^4J_{33a,31}$ = 1.5 Hz, 1 H, 33-H_a), 5.24–5.37 (m, 2 H, 33-H_b, 37-H), 5.45 (m, 1 H, 16-H), 5.92 (ddt, $^3J_{32,33b}$ = 17.4 Hz, $^3J_{32,33a}$ = 10.7 Hz, $^3J_{32,31}$ = 5.4 Hz, 1 H, 32-H), 7.49 (t, $^3J_{NH_b,35}$ = 5.8 Hz, 1 H, NH_b), 8.91 (d, $^3J_{NH_a,10}$ = 8.2 Hz, 1 H, NH_a).

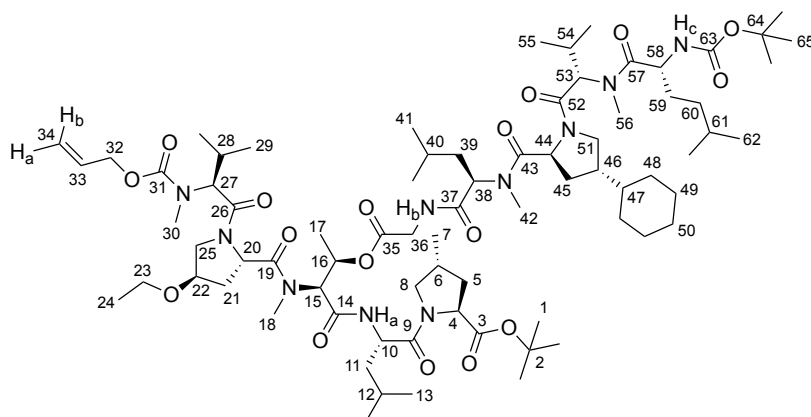
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 (q, C-7), 18.5 (q, C-17, C-54), 18.9 (q, C-28), 19.0 (q, C-28'), 19.1 (q, C-54'), 21.3 (q, C-13), 21.5 (q, C-40), 22.5 (q, C-61), 22.9 (q, C-61'), 23.5 (q, C-13'), 23.6 (q, C-40'), 24.6 (d, C-12), 25.2 (d, C-39), 26.2 (t, C-48, C-49), 26.3 (t, C-48'), 27.4 (d, C-53), 28.0 (d, C-60), 28.1 (q, C-1), 28.2 (d, C-27), 28.4 (q, C-64), 29.5 (q, C-29), 29.6 (q, C-18), 30.4 (q, C-55), 30.8 (t, C-58), 31.0 (q, C-41), 31.2 (t, C-47), 31.7 (t, C-47'), 32.6 (t, C-44), 32.8 (d, C-6), 34.6 (t, C-59), 35.6 (t, C-38), 36.7 (t, C-5), 36.9 (t, C-21), 40.3 (t, C-11), 41.3 (t, C-35), 41.6 (d, C-46), 44.1 (d, C-45), 49.2 (d, C-10), 50.9 (d, C-57), 51.5 (t, C-24), 51.8 (t, C-50), 53.5 (t, C-8), 54.2 (d, C-20), 55.1 (d, C-37), 56.3 (q, C-23), 56.7 (d, C-43), 59.3 (d, C-52), 59.8 (d, C-4), 61.4 (d, C-26), 63.7 (d, C-15), 66.4 (t, C-31), 67.7 (d, C-16), 79.7 (d, C-22), 79.8 (s, C-63), 81.1 (s, C-2), 117.3 (t, C-33), 133.1 (d, C-32), 155.8 (s, C-62), 157.3 (s, C-30), 167.2 (s, C-14), 168.8 (s, C-34), 169.8 (s, C-51), 169.9 (s, C-25), 170.6 (s, C-9), 171.3 (s, C-36), 171.5 (s, C-3), 173.0 (s, C-19), 173.4 (s, C-42), 173.8 (s, C-56).

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₅H₁₂₉N₁₀O₁₇⁺ [M+H]⁺: 1441.9532, gefunden: 1441.9537.

Alloc-MeVal-EtOPro-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeVal-HoLeu-Boc)-Leu-MePro-O*t*-Bu [111]

Gemäß **AAV9** wurden 62.8 mg (60.9 μ mol, 1.0 Äq.) des Hexapeptids **109** mit 95.0 μ L (609 μ mol, 10 Äq., ρ = 0.976 g/mL) tren in 1.0 mL DCM für 50 min umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene freie Amin gemäß **AAV7** mit 48.0 mg (72.2 μ mol, 1.2 Äq.) der Carbonsäure **73**, 30.8 mg (71.9 μ mol, 1.2 Äq.) COMU und 16.7 μ L (152 μ mol, 2.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in einem Gemisch aus 1.0 mL abs. DCM und 0.5 mL abs. DMF für 25 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 76.6 mg (52.6 μ mol, 86 %) des Decapeptids **111** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP803)

$[\alpha]_D^{20}$ = -83.0 (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, $^3J_{55,54}$ = 6.8 Hz, 3 H, 55-H), 0.85–1.02 (m, 29 H, 13-H, 13-H', 29-H, 29-H', 41-H, 41-H', 48-H, 55-H', 62-H, 62-H'), 1.07 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.11 (m, 1 H, 47-H), 1.13–1.27 (m, 4 H, 50-H, 60-H), 1.16 (t, $^3J_{24,23}$ = 7.1 Hz, 3 H, 24-H), 1.31 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.0 Hz, 3 H, 17-H), 1.41 (s, 18 H, 1-H, 65-H), 1.43–1.55 (m, 4 H, 11-H_a, 40-H, 59-H_a, 61-H), 1.57–1.74 (m, 9 H, 12-H, 39-H_a, 48-H', 49-H, 49-H', 59-H_b), 1.75 (m, 1 H, 11-H_b), 1.77–1.84 (m, 2 H, 5-H_a, 45-H_a), 1.88 (m, 1 H, 39-H_b), 1.94 (ddd, $^2J_{45b,45a}$ = 12.6 Hz, $^3J_{45b,46}$ = 6.9 Hz, $^3J_{45b,44}$ = 2.8 Hz, 1 H, 45-H_b), 2.02 (ddd, $^2J_{5b,5a}$ = 12.8 Hz, $^3J_{5b,4/6}$ = 6.4 Hz, $^3J_{5b,6/4}$ = 3.0 Hz, 1 H, 5-H_b), 2.11–2.30 (m, 4 H, 21-H, 28-H, 54-H), 2.36 (m, 1 H, 46-H), 2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.73 (s, 3 H, 18-H), 2.95 (s, 3 H, 30-H), 3.01 (s, 3 H, 42-H), 3.02 (s, 3 H, 56-H), 3.30–3.45 (m, 3 H, 8-H_a, 23-H_a, 51-H_a), 3.53 (m, 1 H, 23-H_b), 3.63–3.78 (m, 3 H, 8_b-H, 25-H_a, 36-H_a), 3.84–4.10 (m, 2 H, 36-H_b, 51-H_b), 4.15 (m, 1 H, 22-H), 4.33–4.47 (m, 2 H, 4-H, 25-H_b), 4.52 (d, $^3J_{27,28}$ = 11.0 Hz, 1 H, 27-H; m, 1 H, 58-H), 4.57 (dt, $^3J_{2,33}$ = 5.9 Hz, $^4J_{32,34}$ = 1.3 Hz, 2 H, 32-H), 4.65 (ddd, $^3J_{10,11a/b}$ = 11.7 Hz, $^3J_{10,NH_a}$ = 7.8 Hz, $^3J_{10,11b/a}$ = 3.4 Hz, 1 H, 10-H), 4.73 (dd, $^3J_{44,45a}$ = 8.9 Hz, $^3J_{44,45b}$ = 2.8 Hz, 1 H, 44-H), 4.81 (d, $^3J_{15,16}$ = 9.9 Hz, 1 H, 15-H), 4.94 (t, $^3J_{20,21}$ = 8.0 Hz, 1 H, 20-H), 5.06 (d, $^3J_{53,54}$ = 10.9 Hz, 1 H, 53-H), 5.16 (d, $^3J_{NH_c,58}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_c), 5.19 (dq, $^3J_{34a,33}$ = 10.4 Hz, $^2J_{34a,34b} \approx ^3J_{34a,32}$ = 1.4 Hz, 1 H, 34-H_a), 5.26–5.37 (m, 2 H, 34-H_b, 38-H), 5.45 (m, 1 H, 16-H), 5.92 (ddt, $^3J_{33,34b}$ = 17.3 Hz, $^3J_{33,34a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.4 Hz, 1 H, 33-H), 7.47 (t, $^3J_{NH_b,36}$ = 5.9 Hz, 1 H, NH_b), 8.94 (d, $^3J_{NH_a,10}$ = 8.1 Hz, 1 H, NH_a).

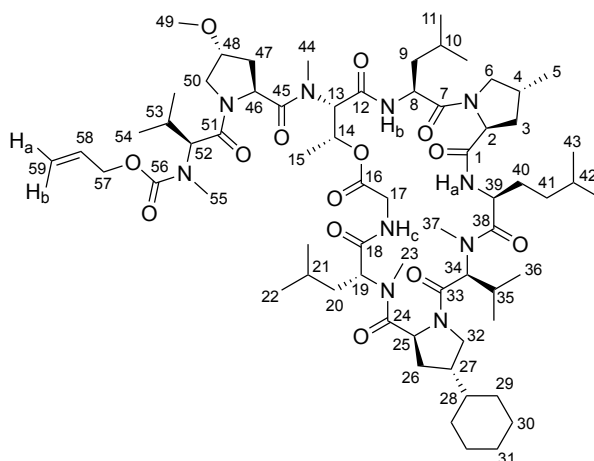
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-24), 17.4 (q, C-7), 18.5 (q, C-17), 18.5 (q, C-55), 18.8 (q, C-29), 19.0 (q, C-29'), 19.1 (q, C-55'), 21.3 (q, C-13), 21.5 (q, C-41), 22.5 (q, C-62), 22.9 (q, C-62'), 23.5 (q, C-13'), 23.6 (q, C-41'), 24.6 (d, C-12), 25.2 (d, C-40), 26.2 (t, C-49, C-50), 26.3 (t, C-49'), 27.4 (d, C-54), 28.0 (d, C-61), 28.05 (q, C-1), 28.10 (d, C-28), 28.4 (q, C-65), 29.5 (q, C-30), 29.6 (q, C-18), 30.4 (q, C-56), 30.8 (t, C-59), 31.0 (q, C-42), 31.2 (t, C-48), 31.7 (t, C-48'), 32.6 (t, C-45), 32.8 (d, C-6), 34.6 (t, C-60), 35.6 (t, C-39), 36.7 (t, C-5), 37.1 (t, C-21), 40.3 (t, C-11), 41.3 (t, C-36), 41.6 (d, C-47), 44.1 (d, C-46), 49.2 (d, C-10), 50.9 (d, C-58), 51.8 (t, C-51), 52.1 (t, C-25), 53.5 (t, C-8), 54.3 (d, C-20), 55.1 (d, C-38), 56.7 (d, C-44), 59.3 (d, C-53), 59.8 (d, C-4), 61.4 (d, C-27), 63.7 (d, C-15), 64.3 (t, C-23), 66.4 (t, C-32), 67.7 (d, C-16), 77.9 (d, C-22), 79.8 (s, C-64), 81.1 (s, C-2), 117.3 (t, C-34), 133.0 (d, C-33), 155.8 (s, C-63), 157.2 (s, C-31), 167.2 (s, C-14), 168.8 (s, C-35), 169.79 (s, C-52), 169.83 (s, C-26), 170.7 (s, C-9), 171.3 (s, C-37), 171.5 (s, C-3), 173.1 (s, C-19), 173.4 (s, C-43), 173.8 (s, C-57).

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₆H₁₃₁N₁₀O₁₇⁺ [M+H]⁺: 1455.9688, gefunden: 1455.9705.

Alloc-MeVal-MeOPro-*cyclo*-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-Pro-MeVal-HoLeu-MePro-Leu) [112]

Gemäß **AAV10** wurden 57.2 mg (39.7 μ mol, 1.0 Äq.) des Decapeptids **110** in 2.0 mL eines 1:1 Gemischs aus DCM/TFA für 2.5 h umgesetzt. Das erhaltene entschützte Peptid wurde entsprechend mit 79.5 mg (207 μ mol, 5.2 Äq.) FDPP und 76.1 μ L (437 μ mol, 11 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in insgesamt 40 mL abs. DMF umgesetzt (Zutropfzeit = 60 min, Nachrührzeit = 15 min). Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN + 0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rohprodukts lieferte nach Lyophilisierung 27.0 mg (21.3 μ mol, 54 %) des Macrocyclus **112** als farbloses Lyophilisat. (EP804)

$[\alpha]_D^{20}$ = -53.4 (c = 0.5, CHCl₃)

**Hauptrotamer:**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.74 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.79–0.94 (m, 26 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 54-H, 54-H'), 0.94 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 1.05 (m, 1 H, 41-H), 1.07 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.4 Hz, 3 H, 5-H), 1.10–1.26 (m, 4 H, 28-H, 31-H, 41-H_b), 1.27–1.34 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.36 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.38–1.57 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.59–1.80 (m, 9 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H, 30-H', 40-H_b), 1.82–1.97 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.05 (m, 1 H, 26-H_b), 2.12 (m, 1 H, 47-H_a), 2.19–2.33 (m, 3 H, 35-H, 47-H_b, 53-H), 2.44 (m, 1 H, 4-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 2.90 (s, 3 H, 55-H), 3.05–3.15 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.16 (s, 3 H, 44-H), 3.26 (s, 3 H, 49-H), 3.27 (s, 3 H, 37-H), 3.50 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4}$ = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.71 (dd, $^2J_{50a,50b}$ = 11.4 Hz, $^3J_{50a,48}$ = 4.1 Hz, 1 H, 50-H_a), 3.88 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.6 Hz, 1 H, 32-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.1 Hz, $^3J_{17a,NHc}$ = 3.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.05 (m, 1 H, 48-H), 4.21 (m, 1 H, 50-H_b), 4.26 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 17.1 Hz, $^3J_{17b,NHc}$ = 6.4 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.37 (m, 1 H, 8-H), 4.54 (d, $^3J_{52,53}$ = 11.0 Hz, 1 H, 52-H), 4.57–4.68 (m, 3 H, 2-H, 57-H), 4.78 (d, $^3J_{34,35}$ = 10.9 Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.99 (t, $^3J_{46,47}$ = 7.8 Hz, 1 H, 46-H), 5.17–5.22 (m, 2 H, 19-H, 59-H_a), 5.28 (dq, $^3J_{59b,58}$ = 17.2 Hz, $^2J_{59b,59a} \approx ^4J_{59b,57}$ = 1.7 Hz, 1 H, 59-H_b), 5.57 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.86–6.00 (m, 2 H, 14-H, 58-H), 6.46 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.89 (d, $^3J_{NHa,39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.72 (dd, $^3J_{NHc,17b}$ = 6.4 Hz, $^3J_{NHc,17a}$ = 3.6 Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 16.9 (q, C-5), 17.8 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.6 (q, C-54), 19.0 (q, C-36', C-54'), 21.0 (q, C-22), 22.35 (q, C-43), 22.44 (q, C-22'), 23.0 (q, C-43'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.3 (t, C-30'), 27.7 (d, C-53), 28.1 (d, C-42), 28.2 (d, C-35), 29.5 (q, C-55), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.4 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.7 (d, C-4), 34.4 (q, C-44), 34.7 (t, C-41), 35.3 (t, C-47), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 40.2 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 51.5 (t, C-50), 53.4 (t, C-6), 54.9 (d, C-46), 55.0 (d, C-19), 56.6 (q, C-49), 57.4 (d, C-34), 59.3 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 61.8 (d, C-52), 66.3 (t, C-57), 69.3 (d, C-14), 79.7 (d, C-48), 117.3 (t, C-59), 133.1 (d, C-58), 157.0 (s, C-56), 168.7 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 169.2 (s, C-51), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 174.1 (s, C-45), 174.6 (s, C-38).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.88 (s, 3 H, 55-H), 3.25 (s, 3 H, 49-H), 5.55 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 6.49 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH_b), 7.87 (d, $^3J_{NHa,39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (q, C-54'), 29.8 (q, C-55), 56.8 (q, C-49), 62.2 (d, C-52), 66.7 (t, C-57), 69.2 (d, C-14), 79.4 (d, C-48), 118.4 (t, C-59), 132.9 (d, C-58), 156.0 (s, C-56).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₆H₁₁₁N₁₀O₁₄⁺ [M+H]⁺: 1267.8276, gefunden: 1267.8280.

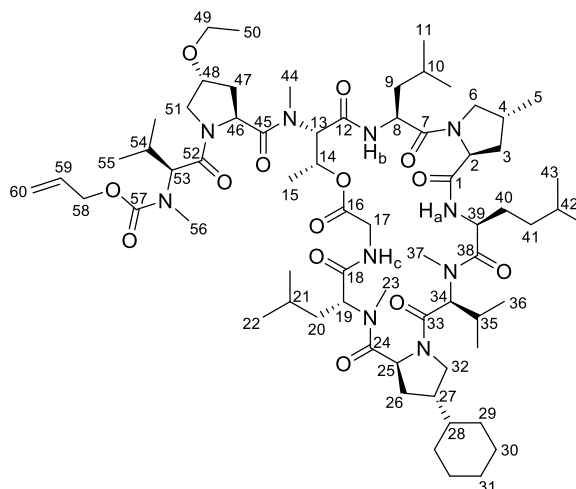
Alloc-MeVal-EtOPro-cyclo-MeThr(O-Gly-D-MeLeu-Pro-MeVal-HoLeu-MePro-Leu) [113]

Gemäß **AAV10** wurden 58.3 mg (40.0 μ mol, 1.0 Äq.) des Decapeptids **111** in 2.0 mL eines 1:1 Gemischs aus DCM/TFA für 3 h umgesetzt. Das erhaltene entschützte Peptid wurde entsprechend mit 79.0 mg (207 μ mol, 5.1 Äq.) FDPP und 76.6 μ L (440 μ mol, 11 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in insgesamt 40 mL abs. DMF umgesetzt (Zutropfzeit = 60 min, Nachrührzeit = 15 min). Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-

5. Experimenteller Teil

SiO₂, H₂O/MeCN +0.1 % HCOOH 9:1 → 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 23.6 mg (18.4 μmol, 46 %) des Macrocyclus' **113** als farbloses Lyophilisat. (EP805)

$[\alpha]_D^{20} = -55.0$ (c = 0.5, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.74 (d, $^3J_{6,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.80–0.96 (m, 26 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 55-H, 55-H'), 0.94 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.05 (m, 1 H, 41-H_a), 1.07 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.10–1.23 (m, 6 H, 28-H, 30-H, 31-H, 41-H_b), 1.13 (t, $^3J_{50,49} = 7.1$ Hz, 3 H, 50-H), 1.23–1.33 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.2$ Hz, 3 H, 15-H), 1.38–1.57 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.58–1.70 (m, 29-H', 30-H'), 1.72–1.79 (m, 3 H, 10-H, 20-H_b, 40-H_b), 1.82–2.02 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.05 (m, 1 H, 26-H_b), 2.13 (m, 1 H, 47-H_a), 2.20–2.32 (m, 3 H, 35-H, 47-H_b, 54-H), 2.44 (m, 1 H, 4-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 2.89 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.17 (s, 3 H, 44-H), 3.27 (s, 3 H, 37-H), 3.32–3.48 (m, 2 H, 49-H), 3.50 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (dd, $^2J_{51a,51b} = 11.3$ Hz, $^3J_{51b,48} = 4.3$ Hz, 1 H, 51-H_b), 3.88 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,48} = 7.6$ Hz, 1 H, 32-H), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.1$ Hz, $^3J_{17a,NHc} = 3.8$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.11 (m, 1 H, 51-H_a), 4.15 (m, 1 H, 48-H), 4.26 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.1$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.37 (m, 1 H, 8-H), 4.54 (d, $^3J_{53,54} = 11.0$ Hz, 1 H, 53-H), 4.56–4.67 (m, 3 H, 2-H, 58-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 11.0$ Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.84 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 5.02 (dd, $^3J_{46,47a/b} = 8.5$ Hz, $^3J_{46,47b/a} = 6.9$ Hz, 1 H, 46-H), 5.16–5.25 (m, 2 H, 19-H, 60-H_a), 5.29 (dq, $^3J_{60b,59} = 17.3$ Hz, $^2J_{60b,60a} \approx ^4J_{60b,58} = 1.7$ Hz, 1 H, 60-H_b), 5.57 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 5.86–6.01 (m, 2 H, 14-H, 59-H), 6.45 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.89 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.4$ Hz, 1 H, NH_a), 8.72 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.5$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.6$ Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.8 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.6 (q, C-55), 19.05 (q, C-36'), 19.11 (q, C-55'), 21.0 (q, C-22), 22.35 (q, C-22'), 22.44 (q, C-43), 23.0 (q, C-43'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.3 (t, C-30'), 27.6 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.2 (d, C-35), 29.5 (q, C-56), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.9 (q, C-37), 31.4 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.7 (d, C-4), 34.4 (q, C-44), 34.7 (t, C-41), 35.5 (t, C-47), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 51.9 (t, C-51), 53.4 (t, C-6), 54.99 (d, C-19), 55.02 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.3 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 61.8 (d, C-53), 64.6 (t, C-49), 66.4 (t, C-58), 69.3 (d, C-14), 77.8 (d, C-48), 117.4 (t, C-60), 133.0 (d, C-59), 157.0 (s, C-57), 168.7 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 169.2 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 174.2 (s, C-45), 174.6 (s, C-38).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.88 (s, 3 H, 56-H), 5.55 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.49 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.87 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.7$ Hz, 1 H, NH_a).

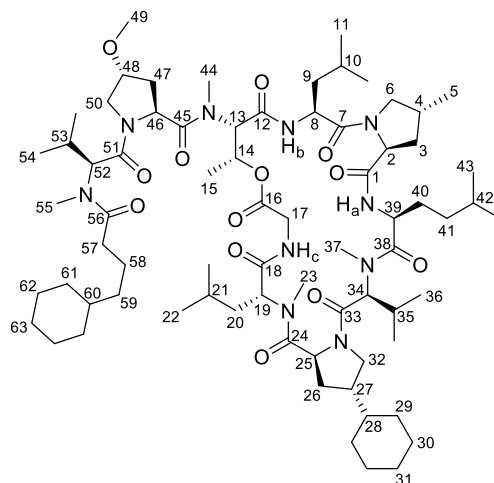
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-50), 18.7 (q, C-55), 19.3 (q, C-55'), 27.7 (d, C-54), 29.8 (q, C-56), 52.0 (t, C-51), 55.2 (d, C-46), 60.2 (d, C-13), 62.2 (d, C-53), 64.9 (t, C-49), 66.6 (t, C-58), 69.2 (d, C-14), 77.6 (d, C-48), 118.4 (t, C-60), 132.9 (d, C-59), 156.0 (s, C-57), 168.8 (s, C-52), 174.1 (s, C-45).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₇H₁₁₃N₁₀O₁₄⁺ [M+H]⁺: 1281.8432, gefunden: 1281.8435.

ω -Cyclohexylbutyryl-Methoxypropyl-Cyclohexylmycoplanecin A [114]

Gemäß **AAV11** wurden 9.4 mg (7.42 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **112** mit 6.6 mg (42.2 μ mol, 5.7 Äq.) DMBA und 0.4 mg (0.346 μ mol, 5 mol%) Pd(PPh₃)₄ in 0.5 mL abs. DCM für 2 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 24.3 mg (143 μ mol, 19 Äq.) 4-Cyclohexylbuttersäure mit 12.3 μ L (141 μ mol, 19 Äq., ρ = 1.450 g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 0.5 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 38.7 μ L (222 μ mol, 30 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 17 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN (+0.1 % HCOOH) 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 5:5 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 8.2 mg (6.14 μ mol, 83 %) des Mycoplanecinderivats **114** als farbloses Lyophilisat. (EP832)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -68.0 (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.82 (d, $^3J_{54,53}$ = 6.7 Hz, 3 H, 54-H), 0.85–0.94 (m, 26 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 54-H', 60-H, 61-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 1.03 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.24 (m, 8 H, 28-H, 31-H, 41-H_b, 59-H, 63-H), 1.27–1.34 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.37 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.39–1.57 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.59–1.73 (m, 14 H, 29-H', 30-H, 30-H', 58-H, 61-H', 62-H, 62-H'), 1.73–1.81 (m, 3 H, 10-H, 20-H_b, 40-H_b), 1.83–1.96 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.10 (ddd, $^2J_{47a,47b}$ = 10.8 Hz, $^3J_{47a,46}$ = 6.5 Hz, $^3J_{47a,46}$ = 4.0 Hz, 1 H, 47-H_a), 2.19–2.35 (m, 5 H, 35-H, 47-H_b, 53-H, 57-H), 2.45 (m, 1 H, 4-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.99 (s, 3 H, 55-H), 3.09 (t, $^2J_{6a,6b}$ $\approx$ $^3J_{6a,4}$ = 9.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.14 (dd, $^2J_{32a,32b}$ = 12.0 Hz, $^3J_{32a,27}$ = 9.5 Hz, 1 H, 32-H_a), 3.17 (s, 3 H, 44-H), 3.27 (s, 3 H, 49-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a}$ $\approx$ $^3J_{6b,4}$ = 9.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.69 (dd, $^2J_{50a,50b}$ = 11.6 Hz, $^3J_{50a,48}$ = 4.0 Hz, 1 H, 50-H_a), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.6 Hz, 1 H, 32-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.0 Hz, $^3J_{17a,NHc}$ = 3.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.03 (m, 1 H, 48-H), 4.24–4.32 (m, 2 H, 17-H_b, 50-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b}$ = 12.1 Hz, $^3J_{8,NHb}$ = 7.8 Hz, $^3J_{8,9b/a}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35}$ = 11.0 Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.98 (t, $^3J_{46,47}$ = 7.9 Hz, 1 H, 46-H), 5.04 (d, $^3J_{52,53}$ = 11.0 Hz, 1 H, 52-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 9.8 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.2 Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.92 (qd, $^3J_{14,15}$ = 6.4 Hz, $^3J_{14,13}$ = 3.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.44 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.73 (dd, $^3J_{NHc,17b}$ = 6.5 Hz, $^3J_{NHc,17a}$ = 3.8 Hz, 1 H, NH_c).

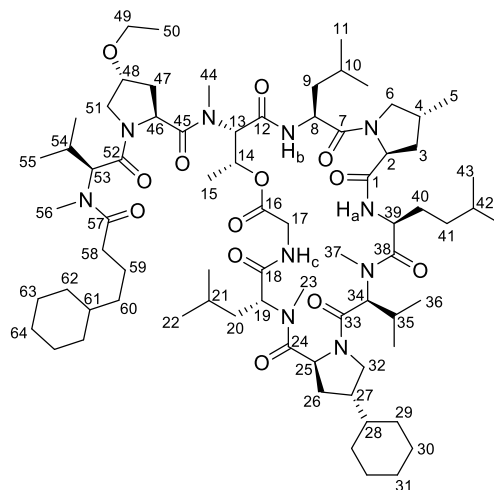
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 6.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.7 (q, C-54), 19.1 (q, C-36', C-54'), 21.0 (q, C-22), 22.4 (q, C-43), 22.5 (q, C-43'), 22.6 (t, C-58), 23.0 (q, C-22'), 23.57 (q, C-11), 23.59 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30'), 26.5 (t, C-62, C-63), 26.8 (t, C-62'), 27.8 (d, C-53), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.76 (t, C-40), 30.81 (q, C-55), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.4 (t, C-61), 33.5 (t, C-61'), 33.8 (d, C-4), 34.2 (t, C-57), 34.4 (q, C-44), 34.7 (t, C-41), 35.3 (t, C-47), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 37.4 (t, C-59), 37.7 (d, C-60), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 51.6 (t, C-50), 53.5 (t, C-6), 54.9 (d, C-46), 55.0 (d, C-19), 56.7 (q, C-49), 57.4 (d, C-34), 59.2 (d, C-52), 59.3 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 79.7 (d, C-48), 168.7 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 169.4 (s, C-51), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 173.9 (s, C-56), 174.1 (s, C-45), 174.6 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₂H₁₂₂N₁₀NaO₁₃⁺ [M+Na]⁺: 1357.9085, gefunden: 1357.9094.

ω -Cyclohexylbutyryl-Ethoxypropyl-Cyclohexylmycoplanecin A [115]

Gemäß **AAV11** wurden 10.4 mg (8.11 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **113** mit 6.9 mg (44.2 μ mol, 5.4 Äq.) DMBA und 0.3 mg (0.260 μ mol, 3 mol%) Pd(PPh₃)₄ in 0.5 mL abs. DCM für 2 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 27.4 mg (161 μ mol, 20 Äq.) 4-Cyclohexylbuttersäure mit 14.0 μ L (160 μ mol, 20 Äq., ρ = 1.450 g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 0.5 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 42.4 μ L (243 μ mol, 30 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 18 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 2:8 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 9.3 mg (6.89 μ mol, 85 %) des Mycoplanecinderivats **115** als farbloses Lyophilisat. (EP833)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -57.6 (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.81 (d, $^3J_{55,54}$ = 6.7 Hz, 3 H, 55-H), 0.84–0.89 (m, 13 H, 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 61-H, 62-H), 0.90–0.94 (m, 13 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H', 55-H'), 0.95 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 1.02 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.24 (m, 8 H, 28-H, 31-H, 41-H_b, 60-H, 64-H), 1.13 (t, $^3J_{50,49}$ = 7.0 Hz, 3 H, 50-H), 1.26–1.35 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.36 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.4 Hz, 3 H, 15-H), 1.39–1.57 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.58–1.81 (m, 17 H, 10-H, 20-H_b, 29-H'', 30-H', 40-H_b, 59-H, 62-H', 63-H'), 1.83–1.96 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.11 (ddd, $^2J_{47a,47b}$ = 13.3 Hz, $^3J_{47a,46}$ = 7.1 Hz, $^3J_{47a,48}$ = 5.1 Hz, 1 H, 47-H_a), 2.19–2.36 (m, 5 H, 35-H, 47-H_b, 54-H, 58-H), 2.44 (m, 1 H, 4-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.98 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.16 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.17 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 49-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.37 (dq, $^2J_{49a,49b}$ = 9.1 Hz, $^3J_{49a,50}$ = 7.0 Hz, 1 H, 49-H_a), 3.46 (dq, $^2J_{49b,49a}$ = 9.1 Hz, $^3J_{49b,50}$ = 6.9 Hz, 1 H, 49-H_b), 3.50 (m, 1 H, 6-H_b), 3.71 (dd, $^2J_{51a,51b}$ = 11.1 Hz, $^3J_{51a,48}$ = 4.0 Hz, 1 H, 51-H_a), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.6 Hz, 1 H, 32-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.0 Hz, $^3J_{17a,NHc}$ = 3.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.11–4.18 (m, 2 H, 48-H, 51-H_b), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 17.0 Hz, $^3J_{17b,NHc}$ = 6.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.37 (ddd, $^3J_{8,9a/b}$ = 12.1 Hz, $^3J_{8,NHb}$ = 7.8 Hz, $^3J_{8,9b/a}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35}$ = 11.0 Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 5.00 (dd, $^3J_{46,47b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{46,47a}$ = 7.1 Hz, 1 H, 46-H), 5.04 (d, $^3J_{53,54}$ = 11.0 Hz, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.3 Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15}$ = 6.3 Hz, $^3J_{14,13}$ = 3.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.43 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.73 (dd, $^3J_{NHc,17b}$ = 6.5 Hz, $^3J_{NHc,17a}$ = 3.9 Hz, 1 H, NH_c).

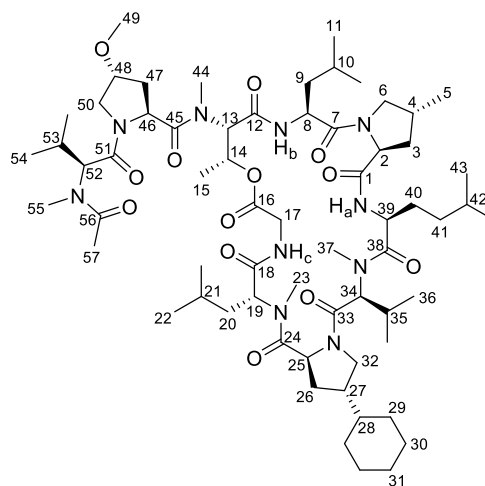
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.7 (q, C-55), 19.08 (q, C-36'), 19.13 (q, C-55'), 21.0 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 22.6 (t, C-59), 23.0 (q, C-43'), 23.57 (q, C-11), 23.59 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.4 (t, C-30'), 26.5 (t, C-63, C-64), 26.8 (t, C-63'), 27.7 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.8 (q, C-56), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.4 (t, C-62), 33.5 (t, C-62'), 33.8 (d, C-4), 34.2 (t, C-58), 34.4 (q, C-44), 34.7 (t, C-41), 35.5 (t, C-47), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 37.4 (t, C-60), 37.7 (d, C-61), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.0 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 54.98 (d, C-46), 55.04 (d, C-19), 57.4 (d, C-34), 59.26 (d, C-53), 59.28 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.4 (d, C-2), 64.6 (t, C-49), 69.3 (d, C-14), 77.8 (d, C-48), 168.7 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 169.3 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 173.7 (s, C-57), 174.2 (s, C-45), 174.6 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{73}H_{124}N_{10}NaO_{13}^+$ $[M+Na]^+$: 1371.9258, gefunden: 1371.9242.

Acetyl-Methoxypropyl-Cyclohexylmycoplanecin A [116]

Gemäß **AAV11** wurden 13.0 mg (10.3 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **112** mit 8.8 mg (56.4 μ mol, 5.5 Äq.) DMBA und 0.3 mg (0.260 μ mol, 3 mol%) $Pd(PPh_3)_4$ in 0.6 mL abs. DCM für 1.5 h umgesetzt. Das so erhaltene freie Amin wurde unter Ar-Atmosphäre in 0.5 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor 13.5 μ L (77.3 μ mol, 7.5 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA dazugegeben wurden. Im Anschluss wurde die Lösung mit 3.67 μ L (51.5 μ mol, 5.0 Äq., ρ = 1.104 g/mL) Acetylchlorid versetzt und dann langsam auf RT erwärmt. Nach 17 h wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $HCl_{(aq)}$, gefolgt von Wasser, ges. $NaHCO_{3(aq)}$ - und ges. $NaCl_{(aq)}$ -Lösung, gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $H_2O/MeCN$ (+0.1 % $HCOOH$) 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($H_2O/MeCN$ (+0.1 % $HCOOH$) 3:7 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 10.1 mg (8.24 μ mol, 80 %) des Mycoplanecinderivats **116** als farbloses Lyophilisat. (EP892)

$[\alpha]_D^{20}$ = -58.5 (c = 1.0, $CHCl_3$)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.74 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.81–0.97 (m, 23 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 54-H'), 0.83 (d, $^3J_{54,53}$ = 6.7 Hz, 3 H, 54-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 1.05 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.24 (m, 4 H, 28-H, 31-H, 41-H_b), 1.28–1.34 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.37 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.38–1.57 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.59–1.82 (m, 9 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H, 30-H', 40-H_b), 1.84–1.96 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.02–2.13 (m, 2 H, 26-H_a, 47-H), 2.10 (s, 3 H, 57-H), 2.20–2.34 (m, 3 H, 35-H, 47-H_b, 53-H), 2.45 (m, 1 H, 4-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 3.00 (s, 3 H, 55-H), 3.07–3.16 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.17 (s, 3 H, 44-H), 3.27 (s, 6 H, 37-H, 49-H), 3.50 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 9.3 Hz, $^3J_{6b,4}$ = 7.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.69 (dd, $^2J_{50a,50b}$ = 11.5 Hz, $^3J_{50a,48}$ = 4.0 Hz, 1 H, 50-H_a), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.6 Hz, 1 H, 32-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.1 Hz, $^3J_{17a,NHc}$ = 3.8 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.03 (m, 1 H, 48-H), 4.22–4.30 (m, 2 H, 17-H_b, 50-H_b), 4.37 (ddd, $^3J_{8,9a/b}$ = 12.1 Hz, $^3J_{8,NHb}$ = 7.8 Hz, $^3J_{8,9b/a}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35}$ = 10.8 Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.86 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.97 (t, $^3J_{46,47}$ = 7.9 Hz, 1 H, 46-H), 5.00 (d, $^3J_{52,53}$ = 10.9 Hz, 1 H, 52-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 9.8 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.2 Hz, 1 H, 19-H), 5.58 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15}$ = 6.3 Hz, $^3J_{14,13}$ = 3.0 Hz, 1 H, 14-H), 6.44 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.73 (dd, $^3J_{NHc,17b}$ = 6.5 Hz, $^3J_{NHc,17a}$ = 3.8 Hz, 1 H, NH_c).

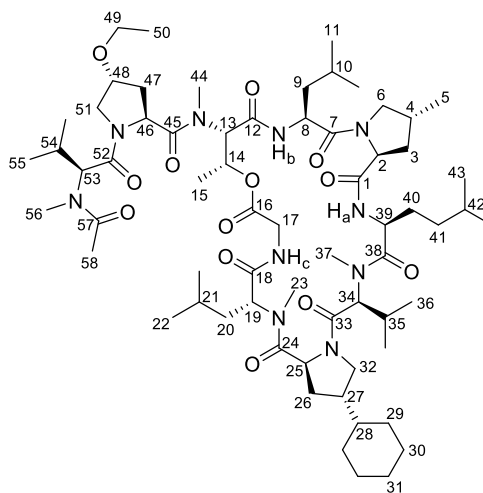
^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.8 (q, C-54), 19.0 (q, C-36'), 19.1 (q, C-54'), 21.0 (q, C-22), 22.2 (q, C-57), 22.4 (q, C-43), 22.5 (q, C-43'), 23.0 (q, C-22'), 23.56 (q, C-11), 23.58 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.3 (t, C-30'), 27.8 (d, C-53), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.6 (q, C-55), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.4 (q, C-44), 34.7 (t, C-41), 35.2 (t, C-47), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 51.6 (t, C-50), 53.5 (t, C-6), 54.9 (d, C-46), 55.0 (d, C-19), 56.7 (q, C-49), 57.4 (d, C-34), 59.2 (d, C-52), 59.3 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 79.7 (d, C-48), 168.8 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 169.3 (s, C-51), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.4 (s, C-56), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 174.1 (s, C-45), 174.6 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{64}H_{108}N_{10}NaO_{13}^+$ $[M+Na]^+$: 1247.7990, gefunden: 1247.7986.

Acetyl-Ethoxypropyl-Cyclohexylmycoplanecin A [117]

Gemäß **AAV11** wurden 14.8 mg (11.5 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **113** mit 9.0 mg (57.7 μ mol, 5.0 Äq.) DMBA und 0.7 mg (0.606 μ mol, 5 mol%) $Pd(PPh_3)_4$ in 0.6 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Das so erhaltene freie Amin wurde unter Ar-Atmosphäre in 0.6 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor 15.0 μ L (86.3 μ mol, 7.5 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA dazugegeben wurden. Im Anschluss wurde die Lösung mit 4.12 μ L (57.9 μ mol, 5.0 Äq., ρ = 1.104 g/mL) Acetylchlorid versetzt und dann langsam auf RT erwärmt. Nach 18 h wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $HCl_{(aq.)}$ gefolgt von Wasser, ges. $NaHCO_{3(aq.)}$ - und ges. $NaCl_{(aq.)}$ -Lösung, gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $H_2O/MeCN$ (+0.1 % $HCOOH$) 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($H_2O/MeCN$ (+0.1 % $HCOOH$) 3:7 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 4.9 mg (3.95 μ mol, 34 %) des Mycoplanecinderivats **117** als farbloses Lyophilisat. (EP893)

$[\alpha]_D^{20} = -51.0$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.75 (d, $^3J_{6,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.82–0.97 (m, 23 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 55-H'), 0.83 (d, $^3J_{5,54} = 6.7$ Hz, 3 H, 55-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.02 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H), 1.12–1.24 (m, 4 H, 28-H, 31-H, 41-H_b), 1.15 (t, $^3J_{50,49} = 7.0$ Hz, 3 H, 50-H), 1.28–1.35 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.37 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.38–1.43 (m, 1 H, 3-H_a), 1.43–1.57 (m, 4 H, 9-H_a, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.57–1.72 (m, 6 H, 29-H', 30-H, 30-H'), 1.72–1.82 (m, 3 H, 10-H, 20-H_b, 40-H_b), 1.82–1.97 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.10 (s, 3 H, 58-H), 2.13 (m, 1 H, 47-H_a), 2.20–2.31 (m, 3 H, 35-H, 47-H_b, 54-H), 2.45 (m, 1 H, 4-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.99 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.15 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.17 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.39 (dq, $^2J_{49a,49b} = 9.3$ Hz, $^3J_{49a,50} = 6.9$ Hz, 1 H, 49-H_a), 3.48 (m, 1 H, 49-H_b), 3.51 (m, 1 H, 6-H_b), 3.72 (dd, $^2J_{51a,51b} = 11.8$ Hz, $^3J_{51a,48} = 4.7$ Hz, 1 H, 51-H_a), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.6$ Hz, 1 H, 32-H_b), 4.02 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.0$ Hz, $^3J_{17a,NHc} = 3.8$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.12–4.17 (m, 2 H, 48-H, 51-H_b), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (m, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.9$ Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.98–5.04 (m, 2 H, 46-H, 53-H), 5.21 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.8$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.92 (qd, $^3J_{14,15} = 6.5$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.1$ Hz, 1 H, 14-H), 6.43 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.91 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 8.73 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.6$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.8$ Hz, 1 H, NH_c).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.5 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.7 (q, C-55), 19.1 (q, C-36', C-55'), 21.0 (q, C-22), 22.1 (q, C-58), 22.4 (q, C-43), 22.5 (q, C-43'), 23.0 (q, C-22'), 23.58 (q, C-11), 23.59 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30'), 27.7 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.6 (q, C-56), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.4 (q, C-44), 34.7 (t, C-41), 35.5 (t, C-47), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.2 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.1 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-46), 55.0 (d, C-19), 57.4 (d, C-34), 59.2 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 64.6 (t, C-49), 69.3 (d, C-14), 77.8 (d, C-48), 168.8 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 169.2 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.3 (s, C-57), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-7), 174.1 (s, C-45), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{65}H_{111}N_{10}O_{13}^+$ $[M+H]^+$: 1239.8327, gefunden: 1239.8332.

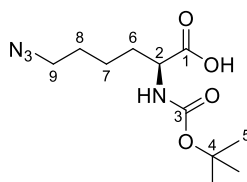
Boc-Lys(N_3)-OH [118]^[105]

Triflylazid: Eine Lösung aus 1.28 g (19.7 mmol, 1.6 Äq.) NaN_3 in 3.1 mL H_2O wurde mit 3.1 mL Toluol versetzt und auf 0 °C abgekühlt, bevor 2.1 mL (12.3 mmol, 1.0 Äq., $\rho = 1.670$ g/mL) Tf_2O zugetropft wurden. Das Zweiphasengemisch wurde zuerst 30 min bei 0 °C und dann 2 h bei 10 °C kräftig gerührt. Anschließend wurde mit ges. $NaHCO_{3(aq.)}$ -Lösung neutralisiert. Danach wurden die Phasen getrennt, wobei das Reaktionsgefäß beim Überführen des Gemischs mit 1.0 mL Toluol nachgespült wurde. Als nächstes wurde die wässrige Phase zweimal mit 2.7 mL Toluol extrahiert, wobei die vereinigten organischen Phasen einer ca. 1.3 M Lösung TfN_3 entsprechen.

Diazotransfer: Zu einer Lösung aus 412 mg (1.67 mmol, 1.0 Äq.) Boc-Lys-OH in 2.0 mL Wasser wurden nacheinander 561 mg (6.68 mmol, 4.0 Äq.) $NaHCO_3$, 18.0 mg (72.1 μ mol, 4 mol%) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 4.0 mL (1.3 M in Toluol, 5.20 mmol, 3.1 Äq.) TfN_3 und 15 mL MeOH gegeben. Nachdem die blaue Suspension kräftig für 17 h gerührt wurde, wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer bei RT(!) entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc/AcOH 100:0:0 $\rightarrow$ 50:50:2; dann C_{18} - SiO_2 , H_2O /MeCN, 9:1 $\rightarrow$ 0:10) gereinigt. Insgesamt wurden 361 mg (1.33 mmol, 79 %) des Lysinderivats **118** als farbloses, hochviskoses Öl erhalten. (EP494)

$[\alpha]_D^{20} = -27.4$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$); Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -1.1$ ($c = 1.0$, MeOH)^[155]

$R_f = 0.65$ (n -Pentan/EtOAc/AcOH 50:50:1)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis: 2:1):

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.45$ (s, 9 H, 5-H), 1.46–1.54 (m, 2 H, 7-H), 1.61 (h, $^2J_{8a,8b} \approx ^3J_{8,7} \approx ^3J_{8,9} = 6.9$ Hz, 2 H, 8-H), 1.70 (m, 1 H, 6- H_a), 1.90 (m, 1 H, 6- H_b), 3.29 (t, $^3J_{9,8} = 6.8$ Hz, 2 H, 9-H), 4.33 (td, $^3J_{2,6a/b} \approx ^3J_{2,NH} = 8.0$ Hz, $^3J_{2,6b/a} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H), 5.04 (d, $^3J_{NH,2} = 8.3$ Hz, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 22.7$ (t, C-7), 28.4 (q, C-5), 28.5 (t, C-8), 32.1 (t, C-6), 51.3 (t, C-9), 53.3 (d, C-2), 80.5 (s, C-4), 155.7 (s, C-3), 177.3 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.16$ (m, 1 H, 2-H), 6.69 (bs, 1 H, NH).

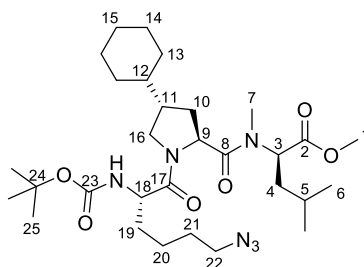
^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 32.3$ (t, C-6), 54.4 (d, C-2), 81.9 (s, C-4), 156.9 (s, C-3), 176.6 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{11}H_{21}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 273.1557, gefunden: 273.1552.

Boc-Lys(N_3)-CyPro-D-MeLeu-OMe [119]

Gemäß **AAV6** wurden 205 mg (466 μ mol, 1.0 Äq.) des Dipeptids **CH**^[73,87] in 1.2 mL (4.0 M in 1,4-Dioxan, 4.80 mmol, 10 Äq.) HCl für 2 h umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene Peptidhydrochlorid gemäß **AAV7** mit 156 mg (574 μ mol, 1.2 Äq.) Boc-Lys(N_3)-OH (**118**), 188 mg (585 μ mol, 1.2 Äq.) TBTU und 203 μ L (1.17 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 1.6 mL abs. DMF für 22 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , H_2O /MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 242 mg (408 μ mol, 88 %) des Tripeptids **119** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (E369)

$[\alpha]_D^{20} = -28.8$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.88 (bs, 3 H, 6-H), 0.91–1.06 (m, 5 H, 6-H', 13-H), 1.12–1.30 (m, 5 H, 12-H, 14-H, 15-H), 1.40 (s, 9 H, 26-H), 1.44 (m, 2 H, 20-H), 1.47–1.78 (m, 11 H, 4-H, 5-H, 13-H', 14-H', 19-H, 21-H), 1.84 (bs, 2 H, 10-H), 2.14 (h, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12} \approx ^3J_{11,16} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 3.01 (s, 3 H, 7-H), 3.26 – 3.37 (m, 3 H, 16-H_a, 22-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 3.70 (dd, $^2J_{16b,16a} = 9.7$ Hz, $^3J_{16b,11} = 8.0$ Hz, 1 H, 16-H_b), 4.21 (td, $^3J_{18,19a/b} \approx ^3J_{18,NH} = 8.4$ Hz, $^3J_{18,19b/a} = 4.9$ Hz, 1 H, 18-H), 4.81 (bs, 1 H, 3-H), 4.88 (t, $^3J_{9,10} = 5.4$ Hz, 1 H, 9-H), 6.30 (bs, 1 H, NH).

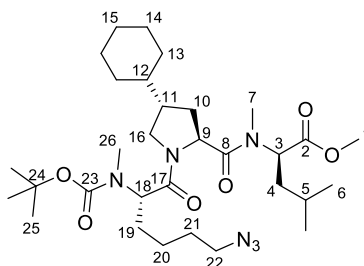
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 20.9 (q, C-6), 21.8 (t, C-20), 22.3 (q, C-6'), 24.1 (d, C-5), 25.0 (t, C-14, C-15), 25.4 (t, C-14'), 27.5 (t, C-21), 27.7 (q, C-26), 30.0 (t, C-13), 30.4 (t, C-19), 30.5 (t, C-13'), 31.4 (t, C-10), 31.7 (q, C-7), 36.9 (t, C-4), 40.1 (d, C-12), 42.4 (d, C-11), 49.7 (t, C-16), 50.4 (t, C-22), 51.0 (q, C-1), 51.3 (d, C-18), 55.2 (d, C-3), 56.4 (d, C-9), 77.6 (s, C-25), 154.6 (s, C-24), 169.3 (s, C-17), 170.9 (s, C-2), 171.2 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₀H₅₂N₆NaO₆⁺ [M+Na]⁺: 615.3841, gefunden: 615.3836.

Boc-MeLys(N₃)-CyPro-D-MeLeu-OMe [120]

In einem mit Aluminiumfolie umwickelten Rundkolben wurden unter Ar-Atmosphäre 223 mg (377 μ mol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **119** in 1.3 mL abs. DMF gelöst und mit 350 mg (1.51 mmol, 4.0 Äq.) Ag₂O, gefolgt von 0.38 mL (6.08 mmol, 16 Äq., $\rho = 2.270$ g/mL) Methyljodid, versetzt. Nach 3 d wurde die schwarze Suspension über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült. Anschließend wurde das Filtrat dreimal mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Zuletzt wurde der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) gereinigt. Nach Lyophilisierung konnten 222 mg (366 μ mol, 97 %) des *N*-methylierten Tripeptids **120** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP517)

$[\alpha]_D^{20} = -39.2$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.85–1.03 (m, 2 H, 13-H), 0.88 (bs, 3 H, 6-H), 0.92 (d, $^3J_{6',5} = 6.6$ Hz, 3 H, 6-H'), 1.12–1.35 (m, 7 H, 12-H, 14-H, 15-H, 20-H), 1.44 (s, 9 H, 26-H), 1.50–1.77 (m, 11 H, 4-H, 5-H, 13-H', 14-H', 19-H, 21-H), 1.83 (m, 2 H, 10-H), 2.13 (m, 1 H, 11-H), 2.68 (s, 3 H, 27-H), 3.00 (s, 3 H, 7-H), 3.12

(t, $^2J_{16a,16b} \approx ^3J_{16a,11} = 9.4$ Hz, 1 H, 16-H_a), 3.31 (t, $^3J_{22,21} = 6.9$ Hz, 2 H, 22-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 3.71 (t, $^2J_{16b,16a} \approx ^3J_{16b,11} = 8.9$ Hz, 1 H, 16-H), 4.72 (bs, 1 H, 3-H), 4.78–4.88 (m, 2 H, 9-H, 18-H).

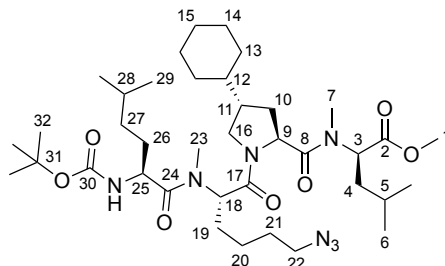
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 20.9 (q, C-6), 22.0 (t, C-20), 22.3 (q, C-6'), 24.1 (d, C-5), 24.9 (t, C-14, C-15), 25.3 (t, C-14'), 27.3 (t, C-21), 27.5 (q, C-26), 28.5 (q, C-27), 30.0 (t, C-13, C-19), 30.5 (t, C-13'), 31.4 (q, C-7; t, C-10), 36.9 (t, C-4), 40.2 (d, C-12), 42.1 (d, C-11), 49.8 (t, C-16), 50.4 (t, C-22), 51.1 (q, C-1), 55.3 (d, C-3), 56.8 (d, C-9), 78.8 (s, C-25), 167.6 (s, C-17), 170.9 (s, C-2), 171.1 (s, C-8).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₁H₅₅N₆O₆⁺ [M+H]⁺: 607.4178, gefunden: 607.4169.

Boc-HoLeu-MeLys(N₃)-CyPro-D-MeLeu-OMe [121]

Gemäß **AAV6** wurden 176 mg (290 μ mol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **120** in 0.73 mL (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2.90 mmol, 10 Äq.) HCl für 2 h umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene Peptidhydrochlorid gemäß **AAV7** mit 85.3 mg (348 μ mol, 1.2 Äq.) Boc-HoLeu-OH, 135 mg (354 μ mol, 1.2 Äq.) HATU und 131 μ L (753 μ mol, 2.6 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 2.0 mL abs. DMF für 17 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) konnten 190 mg (258 μ mol, 89 %) des Tetrapeptids **121** als farbloses Harz isoliert werden. (EP789)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.6$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 0.87$ (d, $^3J_{29,28} = 6.6$ Hz, 3 H, 29-H), 0.88 (d, $^3J_{29',28} = 6.6$ Hz, 3 H, 29-H'), 0.88–1.01 (m, 2 H, 13-H), 0.92 (d, $^3J_{6,5} = 6.4$ Hz, 6 H, 6-H, 6-H'), 1.09–1.35 (m, 9 H, 12-H, 14-H, 15-H, 20-H, 27-H), 1.40 (s, 9 H, 32-H), 1.48–1.70 (m, 13 H, 4-H_a, 5-H, 13-H', 14-H', 19-H, 21-H, 26-H, 28-H), 1.75 (m, 1 H, 4-H_b), 1.82 (m, 2 H, 10-H), 2.11 (m, 1 H, 11-H), 2.92 (s, 3 H, 23-H), 3.00 (s, 3 H, 7-H), 3.06 (m, 1 H, 16-H_a), 3.28 (t, $^3J_{22,21} = 6.9$ Hz, 2 H, 22-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 3.68 (m, 1 H, 16-H_b), 4.35 (bs, 1 H, 25-H), 4.76–4.87 (m, 2 H, 3-H, 9-H), 5.20 (bs, 1 H, 18-H), 6.43 (bs, 1 H, NH).

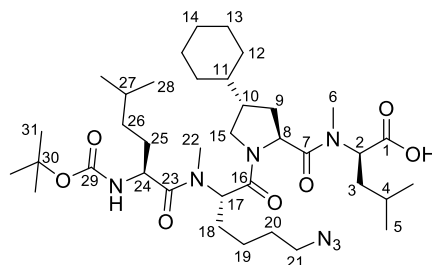
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 20.8$ (q, C-6), 21.6 (q, C-29), 21.7 (t, C-20), 21.8 (q, C-29'), 22.3 (q, C-6'), 24.1 (d, C-5), 25.0 (t, C-14, C-15), 25.3 (t, C-14'), 26.8 (d, C-28), 26.9 (t, C-19), 27.4 (t, C-21), 27.7 (q, C-32), 28.9 (t, C-26), 29.3 (q, C-23), 30.0 (t, C-13), 30.5 (t, C-13'), 31.6 (q, C-7; t, C-10), 34.0 (t, C-27), 36.9 (t, C-4), 40.3 (d, C-12), 42.2 (d, C-11), 49.9 (t, C-16), 50.3 (t, C-22), 50.7 (d, C-25), 51.0 (q, C-1), 53.3 (d, C-18), 55.3 (d, C-3), 56.8 (d, C-9), 77.7 (s, C-31), 154.7 (s, C-30), 167.4 (s, C-17), 170.9 (s, C-2), 171.0 (s, C-8), 172.1 (s, C-24).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₈H₆₇N₇O₇⁺ [M+H]⁺: 734.5175, gefunden: 734.5202.

Boc-HoLeu-MeLys(N₃)-CyPro-D-MeLeu-OH [122]

Gemäß **AAV4** wurden 167 mg (227 μ mol, 1.0 Äq.) des Methylesters **121** mit 284 μ L (1.0 M, 284 μ mol, 1.25 Äq.) LiOH(aq.) in 1.1 mL 1,4-Dioxan für 3 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 90:10 $\rightarrow$ 5:95) und Lyophilisierung lieferten 140 mg (194 μ mol, 86 %) der Carbonsäure **122** als farbloses Lyophilisat. (EP794)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.8$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 0.84$ –1.01 (m, 2 H, 12-H), 0.87 (d, $^3J_{28,27} = 6.6$ Hz, 3 H, 28-H), 0.88 (d, $^3J_{28',27} = 6.7$ Hz, 3 H, 28-H'), 0.92 (d, $^3J_{5,4} = 6.2$ Hz, 6 H, 5-H, 5-H'), 1.10–1.24 (m, 6 H, 11-H, 13-H, 14-H, 26-H_a), 1.24–1.35 (m, 3 H, 19-H, 26-H_b), 1.40 (s, 9 H, 31-H), 1.46–1.70 (m, 12 H, 3-H_a, 4-H, 12-H', 13-H', 18-H_a, 20-H, 25-H, 27-H), 1.70–1.77 (m, 2 H, 3-H_b, 18-H_b), 1.80 (m, 2 H, 9-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.92 (s, 3 H, 22-H), 2.98 (s, 3 H, 6-H), 3.07 (m, 1 H, 15-H_a), 3.28 (t, $^3J_{21,20} = 6.9$ Hz, 2 H, 21-H), 3.68 (t, $^2J_{15b,15a} \approx ^3J_{15b,10} = 9.0$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.35 (m, 1 H, 24-H), 4.78–4.88 (m, 2 H, 2-H, 8-H), 5.21 (bs, 1 H, 17-H), 6.43 (bs, 1 H, NH), 12.20 (bs, 1 H, COOH).

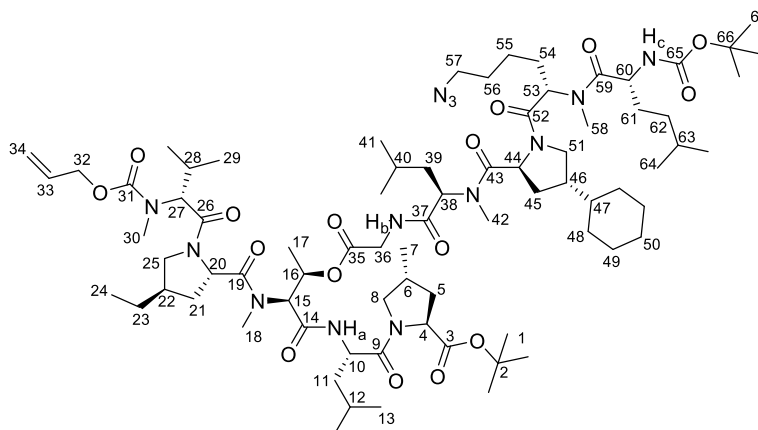
^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 20.8 (q, C-5), 21.6 (q, C-28), 21.7 (t, C-19), 21.8 (q, C-28'), 22.3 (q, C-5'), 24.2 (d, C-4), 25.0 (t, C-13, C-14), 25.3 (t, C-13'), 26.8 (d, C-27), 26.9 (t, C-18), 27.4 (t, C-20), 27.7 (q, C-31), 28.9 (t, C-25), 29.3 (q, C-22), 30.0 (t, C-12'), 30.5 (t, C-12), 31.2 (q, C-6), 31.7 (t, C-9), 34.0 (t, C-26), 37.0 (t, C-3), 40.3 (d, C-11), 42.1 (d, C-10), 49.9 (t, C-15), 50.3 (t, C-21), 50.7 (d, C-24), 53.3 (d, C-17), 54.8 (d, C-2), 56.9 (d, C-8), 77.7 (s, C-30), 154.7 (s, C-29), 167.4 (s, C-16), 170.8 (s, C-7), 171.9 (s, C-1), 172.1 (s, C-23).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{65}\text{N}_7\text{NaO}_7^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 742.4838, gefunden: 742.4836.

Alloc-MeVal-EtPro-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeLys(N_3)-HoLeu-Boc)-Leu-MePro-*O*-*t*-Bu [123]

Gemäß **AAV9** wurden 103 mg (101 μmol , 1.0 Äq.) des Hexapeptids **8** mit 151 μL (1.01 mmol, 10 Äq., ρ = 0.976 g/mL) tren in 1.0 mL DCM für 1.5 h umgesetzt. Anschließend wurde das erhaltene freie Amin gemäß **AAV7** mit 82.2 mg (114 μmol , 1.1 Äq.) der Carbonsäure **122**, 50.2 mg (117 μmol , 1.2 Äq.) COMU und 27.8 μL (253 μmol , 2.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 1.0 mL abs. DCM für 18.5 h umgesetzt. Nach automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) und Lyophilisierung konnten 130 mg (87.2 μmol , 86 %) des Decapeptids **123** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP795)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -61.8 (c = 0.5, CHCl_3)



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.83–1.02 (m, 29 H, 13-H, 13-H', 24-H, 29-H, 29-H', 41-H, 41-H', 48-H, 64-H, 64'-H), 1.08 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.08–1.21 (m, 5 H, 47-H, 49-H, 50-H), 1.22–1.39 (m, 8 H, 23-H, 40-H, 55-H, 56-H_a, 62-H), 1.32 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.42 (s, 9 H, 1-H), 1.43 (s, 9 H, 67-H), 1.44–1.56 (m, 3 H, 11-H_a, 61-H_a, 63-H), 1.57–1.83 (m, 13 H, 5-H_a, 11-H_b, 12-H, 21-H_a, 39-H_a, 45-H_a, 48-H', 49-H', 54-H_a, 56-H_b, 61-H_b), 1.84–1.97 (m, 2 H, 39-H_b, 45-H_b), 2.02 (ddd, $^2J_{5b,5a}$ = 12.7 Hz, $^3J_{5b,4/6}$ = 6.4 Hz, $^3J_{5b,6/4}$ = 3.0 Hz, 1 H, 5-H_b), 2.12 (m, 1 H, 21-H_b), 2.15–2.29 (m, 2 H, 28-H, 54-H_b), 2.38 (m, 1 H, 46-H), 2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.60 (m, 1 H, 22-H), 2.73 (s, 3 H, 18-H), 2.95 (s, 3 H, 30-H), 2.99 (s, 3 H, 58-H), 3.00 (s, 3 H, 42-H), 3.10 (m, 1 H, 51-H_a), 3.25 (t, $^3J_{57,56}$ = 7.0 Hz, 2 H, 57-H), 3.32 (m, 1 H, 8-H_a), 3.64 (dd, $^2J_{25a,25b}$ = 10.3 Hz, $^3J_{25a,22}$ = 6.3 Hz, 1 H, 25-H_a), 3.71 (dd, $^2J_{8b,8a}$ = 9.6 Hz, $^3J_{8b,6}$ = 7.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.77 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 17.8 Hz, $^3J_{36a,\text{NHb}}$ = 5.2 Hz, 1 H, 36-H_b), 3.85–3.95 (m, 2 H, 25-H_b, 51-H_b), 3.98 (dd, $^2J_{36b,36a}$ = 17.6 Hz, $^3J_{36b,\text{NHc}}$ = 6.2 Hz, 1 H, 36-H_b), 4.40 (dd, $^3J_{4,5a/b}$ = 9.0 Hz, $^3J_{4,5b/a}$ = 3.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.51 (td, $^3J_{60,\text{NHc}}$ $\approx$ $^3J_{60,61a/b}$ = 8.7 Hz, $^3J_{60,61b/a}$ = 4.5 Hz, 1 H, 60-H), 4.56–4.67 (m, 4 H, 10-H, 27-H, 32-H), 4.76 (dd, $^3J_{44,45a/b}$ = 9.2 Hz, $^3J_{44,45b/a}$ = 2.0 Hz, 1 H, 44-H), 4.81 (d, $^3J_{15,16}$ = 9.7 Hz, 1 H, 15-H), 4.86 (m, 1 H, 20-H), 5.15–5.22 (m, 2 H, NH_c, 34-H_a), 5.22–5.32 (m, 2 H, 34-H_b, 38-H), 5.35 (m, 1 H, 53-H), 5.44 (m, 1 H, 16-H), 5.93 (ddt, $^3J_{33,34b}$ = 17.2 Hz, $^3J_{33,34a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.4 Hz, 1 H, 33-H), 7.29 (m, 1 H, NH_b), 8.83 (d, $^3J_{\text{NHa},10}$ = 8.1 Hz, 1 H, NH_a).

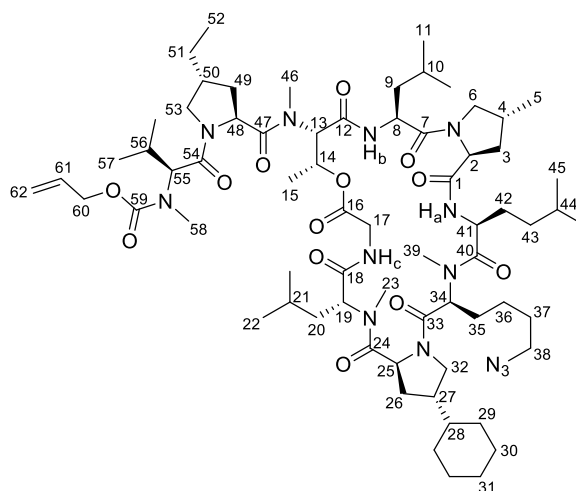
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 12.5 (q, C-24), 17.5 (q, C-7), 18.5 (q, C-17), 18.9 (q, C-29), 19.0 (q, C-29'), 21.3 (q, C-13), 21.6 (q, C-41), 22.5 (q, C-64), 22.7 (t, C-55), 22.9 (q, C-64'), 23.5 (q, C-41'), 23.6 (q, C-13'), 24.7 (d, C-12), 25.2 (d, C-40), 26.2 (t, C-49, C-50), 26.28 (t, C-23), 26.34 (t, C-49'), 27.8 (t, C-54; d, C-63), 28.07 (q, C-1), 28.12 (d, C-28), 28.5 (q, C-67), 28.6 (t, C-56), 29.5 (q, C-18, C-30), 30.6 (q, C-58), 31.0 (q, C-42), 31.1 (t, C-61), 31.3 (t, C-48), 31.9 (t, C-48'), 32.7 (t, C-45), 32.8 (d, C-6), 34.7 (t, C-62), 35.6 (t, C-21), 35.7 (t, C-39), 36.7 (t, C-5), 40.2 (t, C-11; d, C-22), 41.4 (t, C-36), 41.9 (d, C-47), 44.2 (d, C-46), 49.3 (d, C-10), 51.0 (d, C-60), 51.3 (t, C-57), 51.7 (t, C-51), 52.9 (t, C-25), 53.5 (t, C-8), 54.1 (d, C-53), 54.9 (d, C-20), 55.1 (d, C-38), 57.1 (d, C-44), 59.9 (d, C-4), 61.2 (d, C-27), 63.6 (d, C-15), 66.4 (t, C-32), 68.0 (d, C-16), 79.9 (s, C-66), 81.1 (s, C-2), 117.3 (t, C-34), 133.1 (d, C-33), 155.8 (s, C-65), 157.2 (s, C-31), 167.3 (s, C-14), 168.8 (s, C-35), 169.8 (s, C-52), 170.0 (s, C-26), 170.7 (s, C-9), 171.2 (s, C-37), 171.5 (s, C-3), 173.2 (s, C-43), 173.38 (s, C-19), 173.43 (s, C-59).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{77}H_{131}N_{13}NaO_{16}^+$ $[M+Na]^+$: 1516.9729, gefunden: 1516.9798.

Alloc-MeVal-EtPro-*cyclo*-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeLys(N_3)-HoLeu-MePro-Leu) [124]

Gemäß **AAV10** wurden 38.9 mg (26.0 μ mol, 1.0 Äq.) des Decapeptids **123** in 1.0 mL eines 1:1 Gemischs aus DCM/TFA für 2 h umgesetzt. Das erhaltene entschützte Peptid wurde entsprechend mit 102 mg (265 μ mol, 10 Äq.) FDPP und 95.2 μ L (547 μ mol, 21 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in insgesamt 25 mL abs. DMF umgesetzt (Zutropfzeit = 30 min, Nachrührzeit = 40 min). Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rohprodukts lieferte nach Lyophilisierung 22.8 mg (17.3 μ mol, 66 %) des Macrocyclus' **124** als farbloses Lyophilisat. (EP599)

$[\alpha]_D^{20} = -58.7$ ($c = 0.3$, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ – 0.97 (m, 29 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H, 57-H, 57-H'), 1.04 (m, 1 H, 43-H_a), 1.07 – 1.10 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.28 (m, 8 H, 28-H, 30-H, 31-H, 36-H, 43-H_b), 1.29–1.38 (m, 5 H, 9-H_a, 21-H, 35-H_a, 51-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.38–1.60 (m, 7 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 37-H, 42-H_a, 44-H), 1.61–1.82 (m, 9 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H', 35-H_b, 42-H_b, 49-H_a), 1.83–2.01 (m, 2 H, 26-H_b, 27-H), 2.03–2.12 (m, 2 H, 26-H_b, 49-H_b), 2.27 (m, 1 H, 56-H), 2.39–2.51 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 2.92 (s, 3 H, 58-H), 3.07–3.14 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.12 (s, 3 H, 46-H), 3.23 (t, $^3J_{38,37} = 6.7$ Hz, 2 H, 38-H), 3.26 (s, 3 H, 39-H), 3.38 (dd, $^2J_{53a,53b} = 10.2$ Hz, $^3J_{53a,50} = 8.1$ Hz, 1 H, 53-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.9$ Hz, 1 H, 32-H_b), 3.95 (m, 1 H, 53-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.0$ Hz, $^3J_{17a,NHc} = 3.8$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.4$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (m, 1 H, 8-H), 4.44 (d, $^3J_{55,56} = 10.8$ Hz, 1 H, 55-H), 4.56–4.64 (m, 3 H, 2-H, 60-H), 4.77 (m, 1 H, 25-H), 4.82 (m, 1 H, 41-H), 4.95 (m, 1 H, 48-H), 5.13–5.25 (m, 3 H, 19-H, 34-H, 62-H_a), 5.29 (dq, $^3J_{62b,61} = 17.3$ Hz, $^2J_{62b,62a} \approx ^4J_{62b,60} = 1.7$ Hz, 1 H, 62-H_b), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 5.87–5.98 (m, 2 H, 14-H, 61-H), 6.44 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.96 (d, $^3J_{NHa,41} = 9.4$ Hz, 1 H, NH_a), 8.58 (m, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.6$ (q, C-52), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.8 (q, C-57), 19.1 (q, C-57'), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-45), 22.5 (q, C-45'), 22.9 (t, C-36), 23.0 (q, C-22'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.3 (t, C-30', C-51), 26.5 (t, C-51), 27.7 (d, C-56), 28.1 (d, C-44), 28.8 (t, C-37), 29.5 (t, C-35), 29.6 (q, C-58), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-42), 30.9 (q, C-39), 31.4 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-46), 34.6 (t, C-49), 34.7 (t, C-43), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.0 (t, C-17), 48.8 (d, C-41), 50.9 (d, C-34), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-38), 51.5 (t, C-32), 52.8 (t, C-53), 53.5 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 56.4 (d, C-48), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 61.5 (d, C-55), 62.2 (d, C-55), 66.3 (t, C-60), 69.3 (d, C-14), 117.3 (t, C-62), 133.2 (d, C-61), 157.0 (s, C-59), 168.8 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.4 (s, C-54), 170.1 (s, C-24), 170.7 (s, C-16), 170.8 (s, C-1), 171.6 (s, C-18), 173.7 (s, C-7, C-47), 174.3 (s, C-40).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.88 (s, 3 H, 58-H), 5.58 (d, ³J_{13,14} = 3.1 Hz, 1 H, 13-H), 6.49 (d, ³J_{NHb,8} = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.94 (d, ³J_{NHa,41} = 9.5 Hz, 1 H, NH_a).

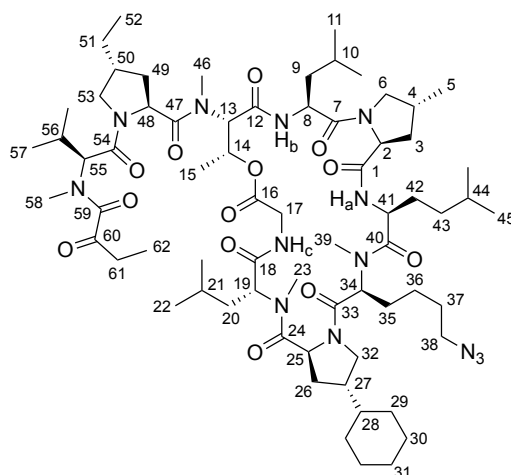
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.6 (q, C-57), 19.4 (q, C-57'), 27.5 (d, C-56), 29.7 (q, C-58), 34.4 (q, C-46), 52.6 (t, C-53), 56.7 (d, C-48), 60.1 (d, C-13), 66.7 (t, C-60), 118.5 (t, C-62), 132.8 (d, C-61), 156.2 (s, C-59), 168.5 (s, C-54).

HRMS (ESI): Berechnet für C₆₈H₁₁₄N₁₃O₁₃⁺ [M+H]⁺: 1320.8654, gefunden: 1320.8668.

ω-Azidolysyl-Cyclohexylmycoplanecin A [125]

Gemäß **AAV11** wurden 22.8 mg (17.3 μmol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **124** mit 14.2 mg (91.0 μmol, 5.3 Äq.) DMBA und 0.5 mg (0.433 μmol, 6 mol%) Pd(PPh₃)₄ in 1.0 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Gemäß **AAV12** wurden zur Herstellung der Säurechlorid-Lösung 42.4 mg (411 μmol, 24 Äq.) 2-Oxobuttersäure mit 30.4 μL (347 mmol, 20 Äq., ρ = 1.450 g/mL) Oxalylchlorid und einem Tropfen abs. DMF in 0.5 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Diese wurde entsprechend mit einer Lösung des zuvor erhaltenen freien Amins und 121 μL (692 μmol, 40 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in 0.5 mL abs. DCM für 16 h umgesetzt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 → 0:10) und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 3:7 → 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 15.4 mg (11.7 μmol, 67 %) des Mycoplanecinderivats **125** als farbloses Lyophilisat. (EP605)

[α]_D²⁰ = -49.7 (c = 0.3, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81–1.01 (m, 23 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H, 57-H), 0.95 (d, ³J_{11',10} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 0.99 (d, ³J_{57',56} = 6.5 Hz, 3 H, 57-H'), 1.01–1.06 (m, 1 H, 43-H_a), 1.08 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.25 (m, 8 H, 28-H, 31-H, 36-H, 43-H_b, 51-H), 1.14 (t, ³J_{62,61} = 7.3 Hz, 3 H, 62-H), 1.26–1.54 (m, 9 H, 3-H_a, 9-H, 20-H_a, 21-H, 30-H, 42-H_a, 44-H), 1.34 (d, ³J_{15,14} = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.57 (m, 2 H, 37-H), 1.60–1.71 (m, 5 H, 29-H', 30-H', 35-H_a), 1.72–1.89 (m, 6 H, 10-H, 20-H_b, 27-H, 35-H_b, 42-H_b, 49-H_a), 1.94 (m, 1 H, 26-H_a), 2.05 (m, 1 H, 26-H_b), 2.11 (ddd, ²J_{49b,49a} = 12.6 Hz, ³J_{49b,48/50} = 6.7 Hz, ³J_{49b,50/48} = 2.6 Hz, 1 H, 49-H_b), 2.32 (m, 1 H, 56-H), 2.40–2.50 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.76 (m, 2 H, 61-H), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 2.96 (s, 3 H, 58-H), 3.07–3.15 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.12 (s, 3 H, 46-H), 3.23 (t, ³J_{38,37} = 6.7 Hz, 2 H, 38-H), 3.26 (s, 3 H, 39-H), 3.34 (dd, ²J_{53a,53b} = 10.2 Hz, ³J_{53a,50} = 8.2 Hz, 1 H, 53-H_a), 3.51 (dd, ²J_{6b,6a} = 9.3 Hz, ³J_{6b,4} = 7.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, ²J_{32b,32a} = 11.9 Hz, ³J_{32b,27} = 7.8 Hz, 1 H, 32-H_b), 3.96 (dd, ²J_{53b,53a} = 10.1 Hz, ³J_{53b,50} = 7.7 Hz, 1 H, 53-H_b), 4.01 (dd, ²J_{17a,17b} = 17.0 Hz, ³J_{17a,NHc} = 3.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.28 (dd, ²J_{17b,17a} = 17.0 Hz, ³J_{17b,NHc} = 6.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, ³J_{8,9a/b} = 12.0 Hz, ³J_{8,NHb} = 7.7 Hz, ³J_{8,9b/a} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.77 (m, 1 H, 25-H), 4.81 (m, 1 H, 41-H), 4.91–4.97 (m, 2 H, 48-H, 55-H), 5.16 (t, ³J_{34,35} = 7.7 Hz, 1 H, 34-H), 5.19 (dd, ³J_{19,20a/b} = 9.6 Hz, ³J_{10,20b/a} = 5.4 Hz, 1 H, 19-H), 5.58 (d, ³J_{13,14} = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, ³J_{14,15} = 6.3 Hz, ³J_{14,13} = 3.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.43 (d, ³J_{NHb,8} = 7.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.95 (d, ³J_{NHa,41} = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.58 (dd, ³J_{NHc,17b} = 6.5 Hz, ³J_{NHc,17a} = 3.9 Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 7.0 (q, C-62), 12.5 (q, C-52), 16.8 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.6 (q, C-57), 19.0 (q, C-57'), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-45), 22.5 (q, C-45'), 22.9 (t, C-36), 23.0 (q, C-22'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.3 (t, C-30', C-51), 27.2 (d, C-56), 28.1 (d, C-44), 28.8 (t, C-37), 29.6 (t, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-42), 30.8 (q, C-58), 30.9 (q, C-39), 31.4 (t, C-29), 31.8 (t,

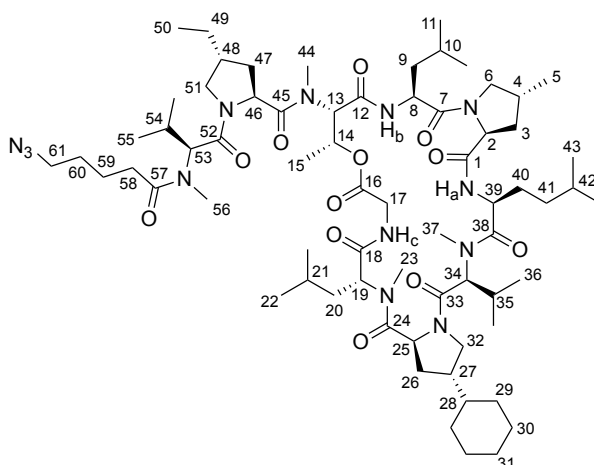
C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.6 (t, C-61), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-46), 34.5 (t, C-49), 34.7 (t, C-43), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.8 (d, C-41), 50.9 (d, C-34), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-38), 51.5 (t, C-32), 52.9 (t, C-53), 53.5 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 56.6 (d, C-48), 59.0 (d, C-55), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.2 (d, C-14), 167.9 (s, C-54), 168.2 (s, C-59), 168.8 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 170.2 (s, C-24), 170.7 (s, C-16), 170.8 (s, C-1), 171.6 (s, C-18), 173.5 (s, C-47), 173.7 (s, C-7), 174.3 (s, C-40), 201.9 (s, C-60).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{68}H_{114}N_{13}O_{13}^+$ $[M+H]^+$: 1320.8654, gefunden: 1320.8703.

ω -Azidovaleroyl-Cyclohexylmycoplanecin A [126]

Gemäß **AAV11** wurden 14.6 mg (11.5 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 10.5 mg (67.2 μ mol, 5.8 Äq.) DMBA und 0.8 mg (0.692 μ mol, 6 mol%) $Pd(PPh_3)_4$ in 1.0 mL abs. DCM für 3 h umgesetzt. Das erhaltene freie Amin und 8.6 mg (60.1 μ mol, 5.2 Äq.) ω -Azidovaleriansäure wurden unter N_2 -Atmosphäre in 0.5 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss wurde die Lösung mit 16.1 mg (58.8 μ mol, 5.1 Äq.) BEP gefolgt von 20.0 μ L (115 μ mol, 10 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA versetzt, bevor langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 3 d wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, H₂O/MeCN +0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 0:10) gereinigt. Lyophilisierung der isolierten Fraktion lieferte 14.5 mg (11.1 μ mol, 97 %) des Mycoplanecinderivats **126** als farbloses Lyophilisat. (EP743)

$[\alpha]_D^{20} = -60.2$ (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, $^3J_{36,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.81–0.99 (m, 23 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 50-H), 0.83 (d, $^3J_{55,54} = 6.6$ Hz, 3 H, 55-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.98 (d, $^3J_{55',54} = 6.5$ Hz, 3 H, 55-H'), 1.03 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H), 1.12–1.24 (m, 6 H, 28-H, 30-H, 31-H, 41-H_b), 1.26–1.43 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_a, 21-H, 49-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.44–1.57 (m, 4 H, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.59–1.82 (m, 12 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H', 40-H_b, 47-H_a, 59-H, 60-H), 1.83–2.00 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H), 2.10 (m, 1 H, 47-H_b), 2.19–2.29 (m, 2 H, 35-H, 54-H), 2.35 (m, 2 H, 58-H), 2.41–2.50 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 3.03 (s, 3 H, 56-H), 3.04–3.17 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.30 (t, $^3J_{61,60} = 6.8$ Hz, 2 H, 61-H), 3.40 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.2$ Hz, $^3J_{51a,48} = 8.1$ Hz, 1 H, 51-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{6b,6a} = 9.3$ Hz, $^3J_{6b,4} = 7.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.6$ Hz, 1 H, 32-H), 3.95–3.98 (dd, $^2J_{51b,51b} = 10.3$ Hz, $^3J_{51b,48} = 7.7$ Hz, 1 H, 51-H_b), 4.00 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.0$ Hz, $^3J_{17a,NHc} = 3.8$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8a/b} = 12.1$ Hz, $^3J_{8,NHb} = 7.7$ Hz, $^3J_{8,9b/a} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.8$ Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.84 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.93 (dd, $^3J_{46,47a/b} = 9.0$ Hz, $^3J_{46,47b/a} = 2.6$ Hz, 1 H, 46-H), 5.09 (d, $^3J_{53,54} = 11.1$ Hz, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.4$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.3$ Hz, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 8.74 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.6$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 19.0 (q, C-55'), 19.1 (q, C-36'), 21.1 (q, C-22), 22.3 (t, C-59), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 23.0 (q, C-43'), 23.57 (q, C-11), 23.59 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30', C-49), 27.9 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 28.7 (t, C-60), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.8 (q, C-56), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t,

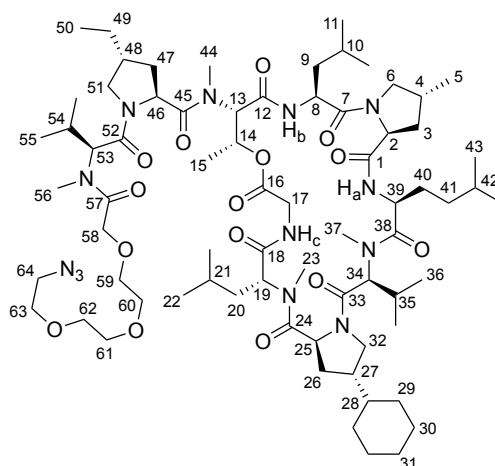
C-29'), 33.2 (t, C-3, C-58), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 51.4 (t, C-61), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.4 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.0 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 168.7 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.6 (s, C-52), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.0 (s, C-57), 173.6 (s, C-7, C-45), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{68}H_{116}N_{13}O_{12}^+ [M+H]^+$: 1306.8861, gefunden: 1306.8890.

2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxyacetyl-Cyclohexylmycoplanecin A [127]

Gemäß **AAV11** wurden 10.1 mg (7.98 μ mol, 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **75** mit 8.1 mg (51.9 μ mol, 6.5 Äq.) DMBA und 0.4 mg (0.346 μ mol, 4 mol%) $Pd(PPh_3)_4$ in 1.0 mL abs. DCM für 3.5 h umgesetzt. Das erhaltene freie Amin und 8.6 mg (60.1 μ mol, 5.2 Äq.) 2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)essigsäure wurden unter N_2 -Atmosphäre in 0.5 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss wurde die Lösung mit 10.9 mg (39.8 μ mol, 5.0 Äq.) BEP gefolgt von 13.9 μ L (79.8 μ mol, 10 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA versetzt, bevor langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 3 d wurde wieder auf 0 °C abgekühlt und das Reaktionsgemisch wurde mit weiteren 19.5 mg (83.6 μ mol, 11 Äq.) 2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)essigsäure, 21.9 mg (80.0 μ mol, 10 Äq.) BEP und 27.8 μ L (160 μ mol, 20 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA versetzt, bevor wieder langsam auf RT erwärmt wurde. Nach einem weiteren Tag wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, H₂O/MeCN +0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 0:10) gereinigt. Lyophilisierung der isolierten Fraktionen lieferte 14.5 mg (11.1 μ mol, 97 %) des Mycoplanecinderivats **127** als farbloses Lyophilisat. (EP744)

$[\alpha]_D^{20} = -51.0$ (c = 0.3, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, $^3J_{36,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.83–1.00 (m, 23 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 50-H), 0.85 (d, $^3J_{55,54} = 6.6$ Hz, 3 H, 55-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.99 (d, $^3J_{55',54} = 6.5$ Hz, 3 H, 55-H'), 1.04 (m, 1 H, 41-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H), 1.10–1.24 (m, 6 H, 28-H, 30-H, 31-H, 41-H_b), 1.25–1.43 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_a, 21-H, 49-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.5$ Hz 3 H, 15-H), 1.43–1.57 (m, 4 H, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H), 1.61–1.71 (m, 4 H, 29-H', 30-H'), 1.72–1.82 (m, 4 H, 10-H, 20-H_b, 40-H_b, 47-H_a), 1.83–1.96 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.06 (m, 1 H, 26-H_b), 2.10 (m, 1 H, 47-H_b), 2.202.30 (m, 2 H, 35-H, 54-H), 2.41–2.50 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 3.00 (s, 3 H, 56-H), 3.07–3.16 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.12 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.38 (t, $^3J_{64,53} = 5.1$ Hz, 2 H, 64-H), 3.43 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.2$ Hz, $^3J_{51a,48} = 8.5$ Hz, 1 H, 51-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{6b,6a} = 9.3$ Hz, $^3J_{6b,4} = 7.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.65–3.75 (m, 10 H, 59-H, 60-H, 61-H, 62-H, 63-H), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.6$ Hz, 1 H, 32-H_b), 3.96–4.03 (m, 2 H, 17-H_a, 51-H_b), 4.21 (d, $^2J_{58a,58b} = 14.6$ Hz, 1 H, 58-H_a), 4.25 (d, $^2J_{58b,58a} = 14.7$ Hz, 1 H, 58-H), 4.27 (m, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.2$ Hz, $^3J_{8,NHb} = 7.8$ Hz, $^3J_{8,9b/a} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 4.58 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 10.8$ Hz, 1 H, 34-H), 4.79–4.85 (m, 2 H, 25-H, 39-H), 4.91 – 4.95 (dd, $^3J_{46,47a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{46,47b/a} = 2.3$ Hz, 1 H, 46-H), 5.04 (d, $^3J_{53,54} = 11.1$ Hz, 1 H, 53-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.8$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.3$ Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.4$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.1$ Hz, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 8.73 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.5$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

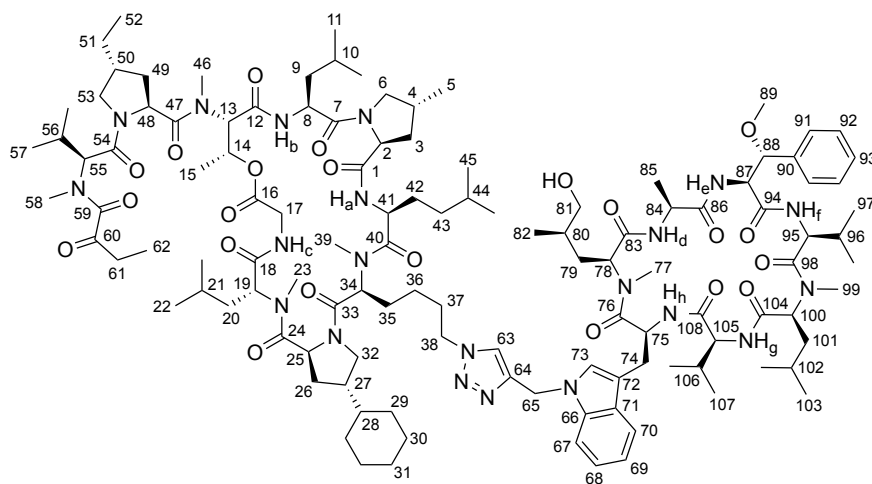
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 12.6 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.9 (q, C-55'), 19.0 (q, C-55), 19.1 (q, C-36'), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 23.0 (q, C-43'), 23.56 (q, C-11), 23.59 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.3 (t, C-30', C-49), 27.7 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 29.7 (q, C-56), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 39.5 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 50.8 (t, C-64), 51.2 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 53.0 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 56.5 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 59.1 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 70.2 (t, C-58, C-63), 70.8 (t, C-59, C-60, C-61, C-62), 168.7 (s, C-33), 169.16 (s, C-12), 169.22 (s, C-52), 170.0 (s, C-57), 170.1 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 171.8 (s, C-18), 173.5 (s, C-45), 173.6 (s, C-7), 174.7 (s, C-38)

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{73}\text{H}_{130}\text{N}_{13}\text{O}_{15}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1418.8997, gefunden: 1418.9051.

Cym6-(ω -Azidolysyl)-Cyclohexylmycoplanecin A [128]

Unter N_2 -Atmosphäre wurden 7.0 mg (5.30 μmol , 1.0 Äq.) des Azids **125** und 5.6 mg (5.95 μmol , 1.1 Äq.) **Cym6** in 1.0 mL eines 1:1:1 Gemischs aus *t*-BuOH, H_2O , abs. MeOH und abs. DMSO gelöst. Anschließend wurde die erhaltene Lösung mit 3.2 μL (1.0 M in H_2O , 3.20 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 5.3 μL (1.0 M in H_2O , 2.30 μmol , 1.0 Äq.) CuSO_4 versetzt. Nach 16 h wurden weitere 3.2 μL (1.0 M in H_2O , 3.20 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat dazugegeben. Nach weiteren 27.5 h wurde die Reaktionslösung nochmals 3.2 μL (1.0 M in H_2O , 3.20 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 5.3 μL (1.0 M in H_2O , 2.30 μmol , 1.0 Äq.) CuSO_4 versetzt, bevor nach 3 d das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rückstands und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 3:7 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 6.5 mg (2.89 μmol , 80 %) des Dimers **128** als farbloses Lyophilisat. (EP610)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3)



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = -0.72 (m, 1 H, 79- H_a), 0.15 (d, $^3J_{82,80} = 6.7$ Hz, 3 H, 82-H), 0.59 (d, $^3J_{107,106} = 6.4$ Hz, 3 H, 107-H), 0.63 (d, $^3J_{107',106} = 6.5$ Hz, 3 H, 107'-H'), 0.70 (m, 1 H, 106-H), 0.80–0.98 (m, 36 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H, 57-H, 80-H, 97-H, 103-H, 103-H'), 0.99 (d, $^3J_{57',56} = 6.5$ Hz, 3 H, 57-H'), 1.00–1.10 (m, 2 H, 43- H_a , 101- H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{97',96} = 6.6$ Hz, 6 H, 5-H, 97-H'), 1.11–1.23 (m, 8 H, 28-H, 30-H, 31-H, 36-H, 43- H_b), 1.14 (t, $^3J_{62,61} = 7.3$ Hz, 3 H, 62-H), 1.17 (d, $^3J_{85,84} = 7.2$ Hz, 3 H, 85-H), 1.26–1.39 (m, 4 H, 9- H_a , 21-H, 51-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.42 (m, 1 H, 3- H_a), 1.44–1.57 (m, 5 H, 9- H_a , 20- H_a , 42- H_a , 44-H, 102-H), 1.58–1.71 (m, 7 H, 29-H', 30-H', 35-H, 79- H_b), 1.71–1.88 (m, 7 H, 10-H, 20- H_b , 27-H, 37-H, 42- H_b , 49- H_a), 1.97 (m, 1 H, 26- H_a), 2.05 (m, 1 H, 26- H_b), 2.10 (ddd, $^2J_{49b,49a} = 12.6$ Hz, $^3J_{49b,48/50} = 6.6$ Hz, $^3J_{49b,50/48} = 2.5$ Hz, 1 H, 49- H_b), 2.24 (m, 1 H, 96-H), 2.28–2.37 (m, 2 H, 56-H, 101- H_b), 2.39–2.48 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.50 (s, 3 H, 77-H), 2.54 (m, 1 H, 3- H_b), 2.72–2.80 (m, 3 H, 61-H, 81- H_a), 2.83 (s, 6 H, 23-H, 99-H), 2.96 (s, 3 H, 58-H), 3.00–3.13 (m, 4 H, 6- H_a , 32- H_a , 74- H_a , 81- H_b), 3.12 (s, 3 H, 46-H), 3.23 (s, 3 H, 39-H), 3.28 (m, 1 H, 74- H_b), 3.33 (m, 1 H, 53- H_a), 3.36 (s, 3 H, 89-H), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,5} = 8.3$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.87 (dd, $^2J_{32b,32a} = 11.9$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.9$ Hz, 1 H, 32- H_b), 3.95–4.02 (m, 3 H, 17- H_a , 53- H_b , 105-H), 4.19–4.30 (m, 3 H, 17- H_b , 38-H), 4.32 (dd, $^3J_{78,79a/b} = 10.9$ Hz, $^3J_{78,79b/a} = 2.9$ Hz, 1 H, 78-H), 4.39 (m, 1 H, 8-H), 4.46 (t, $^3J_{95,\text{NHf}} \approx ^3J_{95,96} = 8.6$ Hz, 1 H, 95-H), 4.60 (m, 1 H, 2-H), 4.67–4.80 (m, 4 H, 25-H, 41-H, 75-H, 84-H), 4.84 (dd, $^3J_{100,101a/b} = 10.5$ Hz, $^3J_{100,101b/a} = 3.5$ Hz, 1 H, 100-H), 4.90 (t, $^3J_{87,\text{NHf}} \approx ^3J_{87,88} = 5.1$ Hz, 1 H, 87-H), 4.92–

4.97 (m, 2 H, 48-H, 55-H), 5.06 (d, $^3J_{88,87} = 5.5$ Hz, 1 H, 88-H), 5.12 (t, $^3J_{34,35} = 7.6$ Hz, 1 H, 34-H), 5.18 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.3$ Hz, 1 H, 19-H), 5.28 (d, $^2J_{65a,65b} = 15.8$ Hz, 1 H, 65-H_a), 5.35 (d, $^2J_{65b,65a} = 15.8$ Hz, 1 H, 65-H_b), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.5$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.2$ Hz, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 6.74 (d, $^3J_{NHh,75} = 4.8$ Hz, 1 H, NH_h), 6.99 (s, 1 H, 73-H), 7.11 (t, $^3J_{69,68} \approx ^3J_{69,70} = 7.5$ Hz, 1 H, 69-H), 7.15–7.19 (m, 3 H, NH_e, 91-H), 7.21 (m, 1 H, 68-H), 7.23–7.25 (m, 3 H, 92-H, 93-H), 7.36 (s, 1 H, 63-H), 7.38 (d, $^3J_{67,68} = 8.3$ Hz, 1 H, 67-H), 7.47 (d, $^3J_{70,69} = 7.9$ Hz, 1 H, 70-H), 7.96 (d, $^3J_{NHa,41} = 9.2$ Hz, 1 H, NH_a), 8.09 (d, $^3J_{NHf,95} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_f), 8.21 (d, $^3J_{NHg,105} = 9.4$ Hz, 1 H, NH_g), 8.40 (d, $^3J_{NHd,84} = 10.3$ Hz, 1 H, NH_d), 8.46 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.5$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

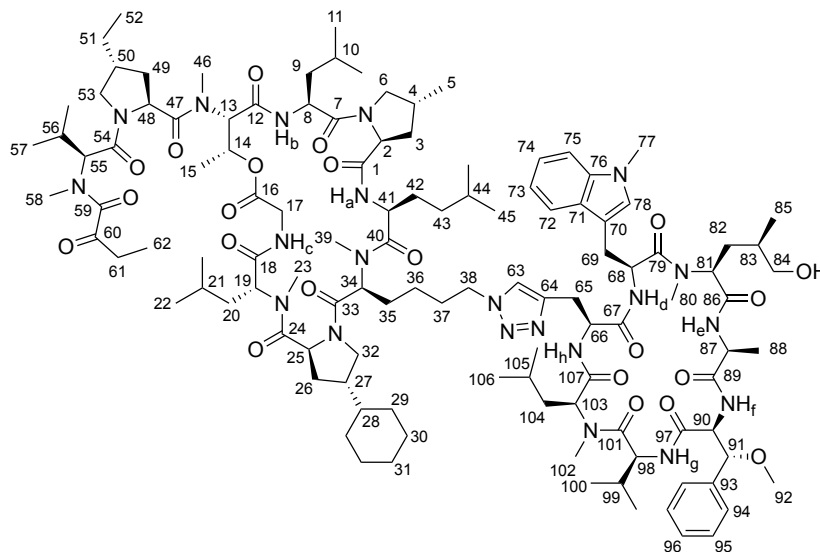
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 7.0 (q, C-62), 12.6 (q, C-52), 16.8 (q, C-5), 16.9 (q, C-82), 17.9 (q, C-15), 18.6 (q, C-57), 18.7 (q, C-107'), 19.0 (q, C-57'), 19.5 (q, C-97'), 20.1 (q, C-97, C-107), 21.0 (q, C-85), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-45), 22.6 (t, C-36), 22.7 (q, C-103), 23.0 (q, C-45'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 23.7 (q, C-103'), 24.6 (d, C-21), 25.4 (d, C-102), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.3 (t, C-30', C-51), 27.2 (d, C-56), 28.1 (d, C-44), 28.4 (t, C-74), 29.2 (q, C-77), 29.3 (t, C-35), 29.7 (q, C-99), 30.1 (t, C-37), 30.5 (t, C-42), 30.6 (q, C-23), 30.8 (q, C-39), 30.9 (q, C-58), 31.0 (d, C-96), 31.5 (t, C-29), 31.7 (t, C-79), 31.8 (t, C-29'; d, C-106), 32.8 (d, C-80), 33.2 (t, C-3), 33.6 (t, C-61), 33.7 (d, C-4), 34.3 (q, C-46), 34.5 (t, C-49), 34.8 (t, C-43), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 39.1 (t, C-101), 39.5 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.6 (d, C-28; t, C-65), 43.1 (t, C-17), 49.0 (d, C-41), 50.0 (t, C-38), 50.4 (d, C-75), 51.0 (d, C-34), 51.1 (d, C-8, C-84), 51.6 (t, C-32), 52.9 (t, C-53), 53.5 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 55.4 (d, C-95), 56.1 (d, C-87), 56.6 (d, C-48), 57.9 (q, C-89), 59.0 (d, C-55), 59.1 (d, C-78, C-100, C-105), 59.4 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.6 (d, C-2), 66.3 (t, C-81), 69.3 (d, C-14), 80.1 (d, C-88), 108.7 (s, C-72), 109.9 (d, C-67), 118.8 (d, C-70), 120.2 (d, C-69), 122.0 (d, C-63), 122.7 (d, C-68), 126.9 (d, C-73), 127.9 (s, C-71), 128.2 (d, C-91), 128.3 (d, C-92), 128.8 (d, C-93), 135.1 (s, C-90), 136.1 (s, C-66), 144.0 (s, C-64), 167.9 (s, C-54), 168.2 (s, C-59), 168.6 (s, C-33), 168.8 (s, C-104), 168.9 (s, C-83), 169.2 (s, C-12), 170.1 (s, C-94), 170.3 (s, C-24), 170.6 (s, C-16), 170.7 (s, C-98), 171.0 (s, C-1), 171.3 (s, C-76), 171.6 (s, C-86), 171.7 (s, C-18), 172.2 (s, C-108), 173.5 (s, C-47), 173.8 (s, C-7), 174.4 (s, C-40), 201.9 (s, C-60).

HRMS (ESI): Berechnet für $^{13}C^{12}C_{118}H_{186}N_{21}O_{22}^+$ [M+H]⁺: 2262.4110, gefunden: 2262.4108.

Cym7-(ω -Azidolysyl)-Cyclohexylmycoplanecin A [129]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 6.0 mg (4.54 μ mol, 1.0 Äq.) des Azids **125** und 4.6 mg (5.04 μ mol, 1.1 Äq.) **Cym7** in einem Gemisch aus 0.25 mL *t*-BuOH und 0.25 mL H₂O gelöst. Anschließend wurde das Gemisch mit 2.7 μ L (1.0 M in H₂O, 2.70 μ mol, 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 2.3 μ L (1.0 M in H₂O, 2.30 μ mol, 0.5 Äq.) CuSO₄ versetzt. Nach 17.5 h wurden 0.25 mL abs. DMSO und weitere 2.7 μ L (1.0 M in H₂O, 2.70 μ mol, 0.6 Äq.) Natriumascorbat zum Gemisch gegeben, bevor nach 20 min 0.25 mL MeOH dazugegeben und für 22 h weitergerührt wurde. Als nächstes wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rückstands und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 3:7 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 8.1 mg (3.63 μ mol, 80 %) des Konjugats **129** als farbloses Lyophilisat. (EP608)

$[\alpha]_D^{20} = -74.3$ (c = 0.3, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = -0.28 (ddd, $^2J_{82a,82b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{82a,81/83}$ = 6.4 Hz, $^2J_{82a,83/81}$ = 2.9 Hz, 1 H, 82-H_a), 0.33 (d, $^3J_{85,83}$ = 6.7 Hz, 3 H, 85-H), 0.77–1.01 (m, 33 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H, 57-H, 83-H, 100-H, 106-H, 106-H'), 0.94 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.5 Hz, 3 H, 11-H'), 0.99 (d, $^3J_{57',56}$ = 6.2 Hz, 3 H, 57-H'), 1.01–1.23 (m, 8 H, 28-H, 30-H, 31-H, 43-H, 104-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{100',99}$ = 6.6 Hz, 6 H, 5-H, 100-H'), 1.15 (t, $^3J_{62,61}$ = 7.3 Hz, 3 H, 62-H), 1.26–1.35 (m, 4 H, 9-H_a, 21-H, 36-H), 1.30 (d, $^3J_{88,87}$ = 7.0 Hz, 3 H, 88-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.4 Hz, 3 H, 15-H), 1.36–1.42 (m, 3 H, 3-H_a, 51-H), 1.43–1.71 (m, 12 H, 9-H_b, 20-H_a, 29-H', 30-H', 35-H, 42-H_a, 44-H, 65-H_a, 105-H), 1.71–1.79 (m, 3 H, 10-H, 20-H_b, 42-H_b), 1.79–1.88 (m, 2 H, 27-H, 49-H_a), 1.89–2.02 (m, 4 H, 26-H_a, 37-H, 82-H_b), 2.04 (m, 1 H, 26-H_b), 2.11 (ddd, $^2J_{49b,49a}$ = 12.6 Hz, $^3J_{49b,48/50}$ = 6.6 Hz, $^3J_{49b,50/48}$ = 2.4 Hz, 1 H, 49-H_b), 2.17 (dd, $^2J_{65b,65a}$ = 14.6 Hz, $^3J_{65b,66}$ = 4.7 Hz, 1 H, 65-H_b), 2.20–2.29 (m, 2 H, 99-H, 104-H_b), 2.33 (m, 1 H, 56-H), 2.39–2.50 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.61 (s, 3 H, 80-H), 2.76 (m, 2 H, 61-H), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 2.88 (s, 3 H, 102-H), 2.97 (s, 3 H, 58-H), 2.99 (m, 1 H, 84-H_a), 3.03 (m, 1 H, 69-H_a), 3.06–3.13 (m, 3 H, 6-H_a, 32-H_a, 84-H_b), 3.12 (s, 3 H, 46-H), 3.22 (m, 1 H, 69-H_b), 3.26 (s, 3 H, 39-H), 3.34 (m, 1 H, 53-H_a), 3.36 (s, 3 H, 92-H), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4}$ = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.71 (s, 3 H, 77-H), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 11.8 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.9 Hz, 1 H, 32-H_b), 3.96 (m, 1 H, 53-H_b), 4.00 (m, 1 H, 17-H_a), 4.27 (m, 1 H, 17-H_b), 4.32 (m, 2 H, 38-H), 4.39 (m, 1 H, 8-H), 4.46–4.53 (m, 2 H, 66-H, 81-H), 4.56 (t, $^3J_{98,NH_8} \approx ^3J_{98,99}$ = 9.1 Hz, 1 H, 98-H), 4.61 (m, 1 H, 2-H), 4.70–4.76 (m, 2 H, 68-H, 103-H), 4.76–4.85 (m, 3 H, 25-H, 41-H, 87-H), 4.91–4.99 (m, 3 H, 48-H, 55-H, 90-H), 5.07 (d, $^3J_{91,90}$ = 5.3 Hz, 1 H, 91-H), 5.14 (t, $^3J_{34,35}$ = 7.7 Hz, 1 H, 34-H), 5.18 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 9.6 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.3 Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.90 (qd, $^3J_{14,15}$ = 6.3 Hz, $^3J_{14,13}$ = 3.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.43 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH_b), 6.84 (s, 1 H, 78-H), 7.04–7.15 (m, 5 H, NH_d, 73-H, 94-H, 95-H), 7.15–7.23 (m, 3 H, 63-H, 74-H, 96-H), 7.26 (m, 1 H, 75-H), 7.36 (d, $^3J_{NHf,90}$ = 4.7 Hz, 1 H, NH_f), 7.43 (d, $^3J_{72,73}$ = 8.0 Hz, 1 H, 72-H), 7.96 (d, $^3J_{NHa,41}$ = 9.2 Hz, 1 H, NH_a), 8.08 (d, $^3J_{NHg,98}$ = 8.6 Hz, 1 H, NH_g), 8.14 (d, $^3J_{NHh,66}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_h), 8.49 (dd, $^3J_{NHc,17b}$ = 6.6 Hz, $^3J_{NHc,17a}$ = 4.1 Hz, 1 H, NH_c), 8.56 (d, $^3J_{NHc,87}$ = 10.0 Hz, 1 H, NH_c).

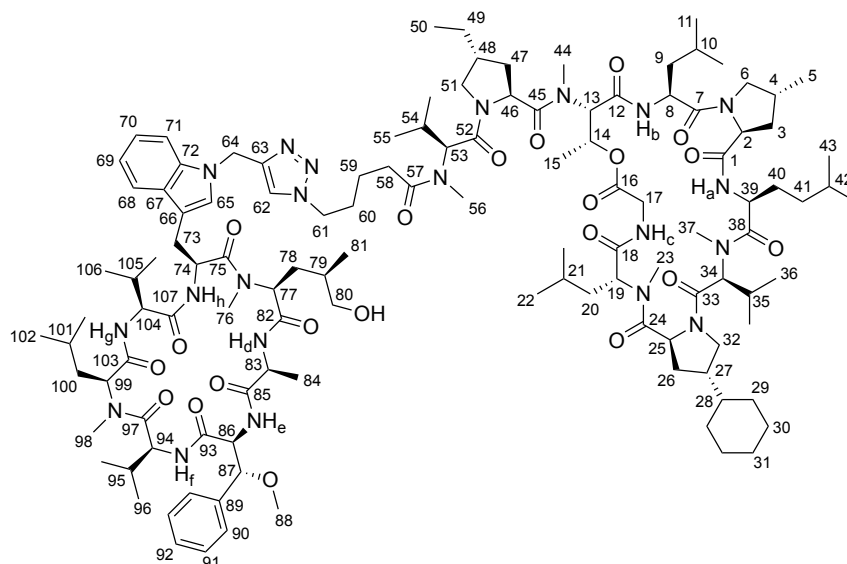
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 7.0 (q, C-62), 12.6 (q, C-52), 16.9 (q, C-5), 17.4 (q, C-85), 17.9 (q, C-15), 18.6 (q, C-57), 19.0 (q, C-57'), 19.4 (q, C-100), 20.0 (q, C-100'), 20.9 (q, C-88), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-45), 22.7 (q, C-106), 23.0 (t, C-36; q, C-45'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 23.7 (q, C-106'), 24.6 (d, C-21), 25.2 (d, C-105), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.3 (t, C-30', C-51), 27.2 (d, C-56), 28.1 (d, C-44), 28.3 (t, C-69), 29.0 (t, C-65), 29.3 (q, C-102), 29.5 (t, C-35), 29.6 (q, C-80), 29.8 (t, C-37), 30.6 (t, C-42), 30.6 (q, C-23), 30.9 (q, C-58), 30.9 (d, C-99), 31.0 (q, C-39), 31.4 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 32.3 (t, C-82), 32.8 (q, C-77), 33.3 (t, C-3; d, C-83), 33.6 (t, C-61), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-46), 34.5 (t, C-49), 34.8 (t, C-43), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 38.9 (t, C-104), 39.5 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 49.0 (d, C-41), 50.2 (t, C-38), 50.7 (d, C-68), 51.08 (d, C-87), 51.13 (d, C-8), 51.2 (d, C-34), 51.8 (t, C-32), 52.4 (d, C-66), 52.9 (t, C-53), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-98), 55.1 (d, C-19), 56.3 (d, C-90), 56.6 (d, C-48), 58.0 (q, C-92), 58.98 (d, C-103), 59.03 (d, C-55), 59.4 (d, C-25), 59.6 (d, C-81), 60.0 (d, C-13), 60.6 (d, C-2), 66.2 (t, C-84), 69.3 (d, C-14), 80.1 (d, C-91), 107.9 (s, C-70), 109.8 (d, C-75), 118.7 (d, C-72), 119.7 (d, C-73), 121.9 (d, C-63), 122.4 (d, C-74), 127.6 (s, C-71), 127.9 (d, C-78), 128.1 (d, C-94), 128.5 (d, C-95), 129.2 (d, C-96), 135.4 (s, C-93), 137.0 (s, C-76), 142.2 (s, C-64), 167.9 (s, C-54), 168.0 (s, C-107), 168.2 (s, C-59), 168.7 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 169.7 (s, C-86), 169.9 (s, C-97), 170.2 (s, C-24), 170.6 (s, C-16), 170.9 (s, C-1, C-101), 171.2 (s, C-67), 171.3 (s, C-79), 171.6 (s, C-18), 172.0 (s, C-89), 173.5 (s, C-47), 173.7 (s, C-7), 174.4 (s, C-40), 201.9 (s, C-60).

HRMS (ESI): Berechnet für $^{13}\text{C}_{117}\text{H}_{182}\text{N}_{21}\text{O}_{22}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 2234.3797, gefunden: 2234.3794.

Cym6- ω -Azidovaleroyl-Cyclohexylmycoplanecin A [130]

Unter Ar-Atmosphäre wurden 4.0 mg (3.06 μmol , 1.0 Äq.) des Azids **126** und 3.4 mg (3.61 μmol , 1.2 Äq.) **Cym6** in 0.75 mL abs. DMF gelöst. Anschließend wurde das Gemisch mit 0.25 mL H₂O, 1.8 μL (1.0 M in H₂O, 1.80 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 1.5 μL (1.0 M in H₂O, 1.50 μmol , 0.5 Äq.) CuSO₄ versetzt und für 24 h gerührt. Danach wurden nochmals 1.8 μL (1.0 M in H₂O, 1.80 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 1.5 μL (1.0 M in H₂O, 1.50 μmol , 0.5 Äq.) CuSO₄ dazugegeben. Nach 6 d wurden 0.25 mL *t*-BuOH und weitere 1.8 μL (1.0 M, 1.80 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat(aq.) und 1.5 μL (1.0 M, 1.50 μmol , 0.5 Äq.) CuSO₄(aq.) zum Gemisch hinzugefügt, bevor nach 1 d mit EtOAc verdünnt wurde. Die organische Phase wurde dreimal mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rückstands und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 4:6 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 4.4 mg (1.96 μmol , 64 %) des Konjugats **130** als farbloses Lyophilisat. (EP749)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85.3$ (c = 0.3, CHCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = -0.61 (ddd, $^2J_{78a,78b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{78a,77/79}$ = 7.0 Hz, $^3J_{78a,79/77}$ = 2.9 Hz, 1 H, 78- H_a), 0.20 (d, $^3J_{81,79}$ = 6.8 Hz, 3 H, 81-H), 0.59 (d, $^3J_{106,105}$ = 6.3 Hz, 3 H, 106-H), 0.63 (d, $^3J_{106',105}$ = 6.5 Hz, 3 H, 106-H'), 0.68 (m, 1 H, 105-H), 0.75 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.79 (d, $^3J_{55,54}$ = 6.6 Hz, 3 H, 55-H), 0.82–0.99 (m, 39 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 50-H, 55-H', 79-H, 96-H, 102-H, 102-H'), 1.00–1.10 (m, 2 H, 41- H_a , 100- H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{96',95}$ = 6.6 Hz, 6 H, 5-H, 96-H'), 1.11–1.23 (m, 5 H, 28-H, 31-H, 41- H_b , 47- H_a), 1.18 (d, $^3J_{84,83}$ = 7.2 Hz, 3 H, 84-H), 1.27–1.36 (m, 4 H, 9- H_b , 21-H, 49-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.40 (m, 1 H, 3- H_a), 1.43–1.56 (m, 5 H, 9- H_b , 20- H_a , 40- H_a , 42-H, 101-H), 1.60–1.82 (m, 13 H, 10-H, 20- H_b , 29-H', 30-H, 30-H', 40- H_b , 47- H_b , 59-H, 78- H_b), 1.83–1.96 (m, 4 H, 26- H_a , 27-H, 60-H), 2.06 (m, 1 H, 26- H_b), 2.10 (m, 1 H, 47- H_b), 2.18–2.28 (m, 3 H, 35-H, 54-H, 95-H), 2.28–2.38 (m, 3 H, 58-H, 100- H_b), 2.40–2.49 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.52 (s, 3 H, 76-H), 2.55 (m, 1 H, 3- H_b), 2.83 (s, 3 H, 98-H; 3 H, 23-H), 2.86 (m, 1 H, 80- H_a), 2.99 (s, 3 H, 56-H), 3.05 (dd, $^2J_{80b,80a}$ = 11.1 Hz, $^3J_{80b,79}$ = 4.1 Hz, 1 H, 80- H_b), 3.07–3.17 (m, 3 H, 6- H_a , 32- H_a , 73- H_a), 3.13 (s, 3 H, 44-H), 3.26–3.37 (m, 2 H, 51- H_a , 73- H_b), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.36 (s, 3 H, 88-H), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4}$ = 8.5 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 11.9 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.5 Hz, 1 H, 32- H_b), 3.95 (m, 1 H, 51- H_b), 3.97–4.03 (m, 2 H, 17- H_a , 104-H), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 16.1 Hz, $^3J_{17b,\text{NHc}}$ = 5.6 Hz, 1 H, 17- H_b), 4.27–4.34 (m, 3 H, 61-H, 77-H), 4.37 (m, 1 H, 8-H), 4.46 (t, $^3J_{94,\text{NHf}} \approx ^3J_{94,95}$ = 8.7 Hz, 1 H, 94-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.70–4.78 (m, 2 H, 74-H, 83-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35}$ = 10.8 Hz, 1 H, 34-H), 4.78–4.86 (m, 3 H, 25-H, 39-H, 99-H), 4.88–4.94 (m, 2 H, 46-H, 86-H), 5.05 (d, $^3J_{53,54}$ = 11.3 Hz, 1 H, 53-H), 5.08 (d, $^3J_{87,86}$ = 5.6 Hz, 1 H, 87-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 9.8 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.2 Hz, 1 H, 19-H), 5.29 (d, $^2J_{64a,64b}$ = 15.8 Hz, 1 H, 64- H_a), 5.35 (d, $^3J_{64b,64a}$ = 15.8 Hz, 1 H, 64- H_b), 5.59 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15}$ = 6.4 Hz, $^3J_{14,13}$ = 3.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.43 (d, $^3J_{\text{NHb},8}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 6.69 (d, $^3J_{\text{NHh},74}$ = 4.8 Hz, 1 H, NH_h), 6.99 (s, 1 H, 65-H), 7.10 (t, $^3J_{69,68} \approx ^3J_{69,70}$ = 7.5 Hz, 1 H, 69-H), 7.15–7.20 (m, 3 H, NH_e , 90-H), 7.21 (m, 1 H, 70-H), 7.22–7.25 (m, 3 H, 91-H, 92-H), 7.38 (d, $^3J_{71,70}$ = 8.2 Hz, 1 H, 71-H), 7.40 (s, 1 H, 62-H), 7.46 (d, $^3J_{68,69}$ = 7.9 Hz, 1 H, 68-H), 7.90 (d, $^3J_{\text{NH}_a,39}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.09 (d, $^3J_{\text{NHf},94}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_f), 8.19 (d, $^3J_{\text{NHg},104}$ = 9.4 Hz, 1 H, NH_g), 8.40 (d, $^3J_{\text{NHd},83}$ = 10.3 Hz, 1 H, NH_d), 8.73 (dd, $^3J_{\text{NHc},17b}$ = 6.5 Hz, $^3J_{\text{NHc},17a}$ = 3.9 Hz, 1 H, NH_c).

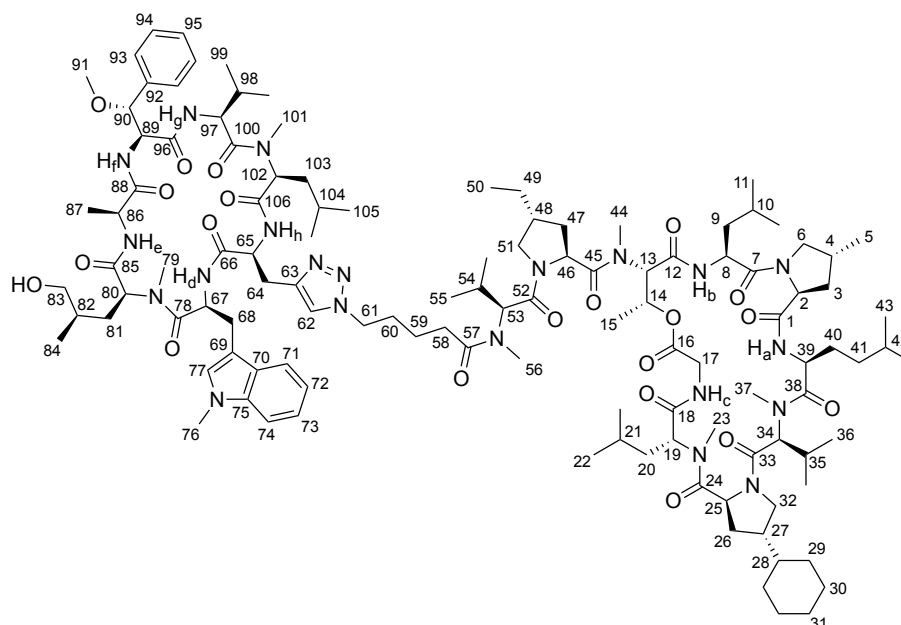
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 12.5 (q, C-50), 16.8 (q, C-5), 16.9 (q, C-81), 17.8 (q, C-15), 18.3 (q, C-36), 18.6 (q, C-106'), 18.8 (q, C-55), 18.9 (q, C-55'), 19.0 (q, C-36'), 19.4 (q, C-96), 20.0 (q, C-96', C-106), 20.8 (q, C-84), 20.9 (q, C-22), 21.8 (t, C-59), 22.2 (q, C-22'), 22.3 (q, C-43), 22.6 (q, C-102), 22.9 (q, C-43'), 23.4 (q, C-11), 23.5 (q, C-11'), 23.6 (q, C-102'), 24.5 (d, C-21), 25.3 (d, C-10), 25.4 (d, C-101), 25.9 (t, C-30, C-31), 26.2 (t, C-30', C-49), 27.8 (d, C-54), 28.0 (d, C-42), 28.1 (d, C-35), 28.3 (t, C-73), 29.1 (q, C-76), 29.6 (q, C-98), 29.8 (t, C-60), 30.5 (q, C-23), 30.6 (t, C-40), 30.7 (q, C-56), 30.8 (q, C-37; d, C-95), 31.3 (t, C-29), 31.6 (t, C-78), 31.7 (t, C-29'; d, C-105), 32.7 (t, C-58; d, C-79), 33.1 (t, C-3), 33.6 (d, C-4), 34.2 (q, C-44), 34.4 (t, C-47), 34.6 (t, C-41), 35.6 (t, C-26), 36.7 (t, C-20), 39.0 (t, C-100), 39.3 (d, C-48), 40.2 (t, C-9), 40.6 (d, C-27), 41.5 (t, C-64), 41.6 (d, C-28), 43.0 (t, C-17), 48.6 (d, C-39), 50.3 (t, C-61; d, C-74), 51.0 (d, C-8, C-83), 51.2 (t, C-32), 52.8 (t, C-51), 53.3 (t, C-6), 54.9 (d, C-19), 55.3 (d, C-94), 56.0 (d, C-86), 56.3 (d, C-46), 57.3 (d, C-34), 57.8 (q, C-88), 58.9 (d, C-53, C-99), 59.0 (d, C-104), 59.1 (d, C-77), 59.2 (d, C-25), 59.9 (d, C-13), 60.3 (d, C-2), 66.1 (t, C-80), 69.1 (d, C-14), 79.9 (d, C-87), 108.6 (s, C-66), 109.8 (d, C-71), 118.7 (d, C-68), 120.0 (d, C-69), 122.0 (d, C-62), 122.6 (d, C-70), 126.8 (d, C-65), 127.7 (s, C-67), 128.07 (d, C-90), 128.14 (d, C-91), 128.7 (d, C-92), 135.0 (s, C-89), 136.0 (s, C-72), 143.7 (s, C-63), 168.61 (s, C-33), 168.64 (s, C-103), 168.8 (s, C-82), 169.0 (s, C-12), 169.3 (s, C-52), 169.9 (s, C-93), 170.0 (s, C-24), 170.5 (s, C-1), 170.55 (s, C-16), 170.59 (s, C-97), 171.1 (s, C-75), 171.5 (s, C-85), 171.7 (s, C-18), 172.0 (s, C-107), 172.7 (s, C-57), 173.48 (s, C-45), 173.50 (s, C-7), 174.5 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{118}\text{H}_{188}\text{N}_{21}\text{O}_{21}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 2248.4317, gefunden: 2248.4319.

Cym7- ω -Azidovaleroyl-Cyclohexylmycoplanecin A [131]

Unter Ar-Atmosphäre wurden 3.9 mg (2.98 μmol , 1.0 Äq.) des Azids **126** und 3.1 mg (3.39 μmol , 1.1 Äq.) **Cym7** in 0.75 mL abs. DMF gelöst. Anschließend wurde das Gemisch mit 0.25 mL H_2O , 1.8 μL (1.0 M in H_2O , 1.80 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 1.5 μL (1.0 M, 1.50 μmol , 0.5 Äq.) $\text{CuSO}_4(\text{aq})$ versetzt und für 24 h gerührt. Danach wurden nochmals 1.8 μL (1.0 M in H_2O , 1.80 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 1.5 μL (1.0 M in H_2O , 1.50 μmol , 0.5 Äq.) CuSO_4 dazugegeben. Nach 6 d wurden 0.25 mL *t*-BuOH und weitere 1.8 μL (1.0 M in H_2O , 1.80 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 1.5 μL (1.0 M in H_2O , 1.50 μmol , 0.5 Äq.) CuSO_4 zum Gemisch hinzugefügt, bevor nach 1 d mit EtOAc verdünnt wurde. Die organische Phase wurde dreimal mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rückstands und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 4:6 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 4.5 mg (2.03 μmol , 68 %) des Konjugats **131** als farbloses Lyophilisat. (EP748)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75.6$ ($c = 0.25$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.26$ (ddd, $^2J_{81a,81b} = 13.7$ Hz, $^3J_{81a,80/82} = 6.3$ Hz, $^3J_{81a,82/80} = 2.9$ Hz, 1 H, 81- H_a), 0.32 (d, $^3J_{84,82} = 6.8$ Hz, 3 H, 84-H), 0.75 (d, $^3J_{36,35} = 6.6$ Hz, 3 H, 36-H), 0.77–1.01 (m, 42 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 50-H, 55-H, 55-H', 82-H, 99-H, 105-H, 105-H'), 1.03 (m, 1 H, 41- H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = ^3J_{99',98} = 6.5$ Hz, 6 H, 5-H, 99-H'), 1.12–1.37 (m, 11 H, 9- H_a , 21-H, 28-H, 30-H, 31-H, 41- H_b , 49-H, 103- H_a), 1.33 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.35 (d, $^3J_{87,86} = 7.1$ Hz, 3 H, 87-H), 1.38–1.57 (m, 6 H, 3- H_a , 9- H_b , 20- H_a , 40- H_a , 42-H, 104-H), 1.58–1.81 (m, 11 H, 10-H, 20- H_b , 29-H', 30-H', 40- H_b , 47- H_a , 59-H, 64- H_a), 1.82–1.96 (m, 3 H, 26- H_a , 27-H, 81- H_b), 1.97–2.10 (m, 4 H, 26- H_b , 47- H_b , 60-H), 2.14 (dd, $^2J_{64b,64a} = 14.5$ Hz, $^3J_{64b,65} = 4.8$ Hz, 1 H, 64-H), 2.17–2.29 (m, 4 H, 35-H, 54-H, 98-H, 103- H_b), 2.31–2.52 (m, 4 H, 4-H, 48-H, 58-H), 2.56 (m, 2 H, 3-H), 2.62 (s, 3 H, 79-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.91 (s, 3 H, 101-H), 2.92–3.03 (m, 2 H, 68- H_a , 83- H_a), 3.05 (s, 3 H, 44-H; s, 3 H, 56-H), 3.06–3.25 (m, 4 H, 6- H_a , 32- H_a , 68- H_b , 83- H_b), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.32 (m, 1 H, 51- H_a), 3.36 (s, 3 H, 91-H), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.5$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.71 (s, 3 H, 76-H), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.6$ Hz, 1 H, 32- H_b), 3.94 (dd, $^2J_{51b,51a} = 10.1$ Hz, $^3J_{51b,48} = 7.6$ Hz, 1 H, 51- H_b), 4.00 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.0$ Hz, $^3J_{17a,\text{NHc}} = 3.8$ Hz, 1 H, 17- H_a), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 16.8$ Hz, $^3J_{17b,\text{NHc}} = 6.3$ Hz, 1 H, 17- H_b), 4.33–4.49 (m, 4 H, 8-H, 61-H, 65-H), 4.57–4.63 (m, 3 H, 2-H, 80-H, 97-H), 4.68–4.77 (m, 2 H, 67-H, 102-H), 4.77–4.85 (m, 5 H, 25-H, 34-H, 39-H, 46-H, 86-H), 4.93 (t, $^3J_{89,\text{NHf}} \approx ^3J_{89,90} = 5.0$ Hz, 1 H, 89-H), 5.06–5.12 (m, 2 H, 53-H, 90-H), 5.21 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.57 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.90 (m, 1 H, 14-H), 6.40 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 8.0$ Hz, 1 H, NH_b), 6.80 (s, 1 H, 77-H), 7.00 (d, $^3J_{\text{NHd},67} = 5.4$ Hz, 1 H, NH_d), 7.03–7.22 (m, 7 H, 72-H, 73-H, 93-H, 94-H, 95-H), 7.21 (s, 1 H, 62-H), 7.25 (m, 1 H, 74-H), 7.39 (d, $^3J_{\text{NHf},89} = 4.8$ Hz, 1 H, NH_f), 7.43 (d, $^3J_{71,72} = 8.0$ Hz, 1 H, 71-H), 7.90 (d, $^3J_{\text{NH}_a,39} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 8.11 (d, $^3J_{\text{NHg},97} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_g), 8.16 (d, $^3J_{\text{NHh},65} = 9.2$ Hz, 1 H, NH_h), 8.58 (d, $^3J_{\text{NH}_e,86} = 9.9$ Hz, 1 H, NH_e), 8.74 (dd, $^3J_{\text{NH}_c,17b} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{NH}_c,17a} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

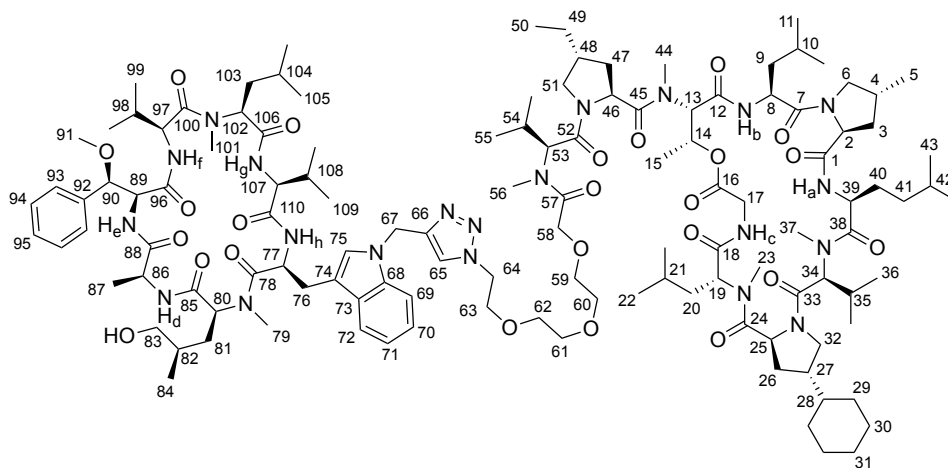
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 12.6 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.5 (q, C-84), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.9 (q, C-55), 19.06 (q, C-55'), 19.09 (q, C-36'), 19.4 (q, C-99'), 20.0 (q, C-99), 20.8 (q, C-87), 21.1 (q, C-22), 22.0 (t, C-59), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 22.8 (q, C-105), 23.0 (q, C-43'), 23.6 (q, C-11, C-11'), 23.7 (q, C-105'), 24.6 (d, C-21), 25.2 (d, C-104), 25.5 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30', C-49), 28.0 (d, C-54), 28.1 (d, C-42; t, C-68), 28.3 (d, C-35), 28.9 (t, C-64), 29.2 (q, C-101), 29.7 (t, C-60; q, C-79), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.9 (q, C-56), 30.97 (q, C-37), 31.00 (d, C-98), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 32.5 (t, C-81), 32.8 (q, C-76), 33.1 (t, C-58), 33.2 (t, C-3), 33.3 (d, C-82), 33.8 (d, C-4), 34.2 (q, C-44), 34.3 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 38.9 (t, C-103), 39.3 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 50.2 (t, C-61), 50.5 (d, C-67), 51.1 (d, C-8, C-86), 51.3 (t, C-32), 52.5 (d, C-65), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 54.9 (d, C-97), 55.0 (d, C-19), 56.3 (d, C-89), 56.4 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 58.0 (q, C-91), 59.0 (d, C-53, C-102), 59.3 (d, C-25), 59.6 (d, C-80), 59.9 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 66.2 (t, C-83), 69.2 (d, C-14), 80.0 (d, C-90), 108.1 (s, C-69), 109.7 (d, C-74), 118.7 (d, C-71), 119.6 (d, C-72), 122.1 (d, C-62), 122.4 (d, C-73), 127.6 (s, C-70), 128.0 (d, C-77), 128.2 (d, C-93), 128.4 (d, C-94), 129.1 (d, C-95), 135.4 (s, C-92), 137.0 (s, C-75), 142.0 (s, C-63), 167.9 (s, C-106), 168.7 (s, C-33), 169.1 (s, C-12), 169.4 (s, C-52), 169.8 (s, C-96), 170.09 (s, C-85), 170.14 (s, C-24), 170.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-16), 170.9 (s, C-100), 171.0 (s, C-66), 171.1 (s, C-78), 171.8 (s, C-18), 172.2 (s, C-88), 173.2 (s, C-57), 173.5 (s, C-45), 173.6 (s, C-7), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{116}\text{H}_{184}\text{N}_{21}\text{O}_{21}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 2220.4004, gefunden: 2220.4005.

Cym6-2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxyacetyl-Cyclohexylmycoplanecin A [132]

Unter N_2 -Atmosphäre wurden 7.2 mg (5.15 μmol , 1.0 Äq.) des Azids **127** und 5.4 mg (5.74 μmol , 1.1 Äq.) **Cym6** in einem Gemisch 0.25 mL *t*-BuOH und 0.25 mL H_2O gelöst. Anschließend wurde das Gemisch mit 3.1 μL (1.0 M in H_2O , 3.10 μmol , 0.6 Äq.) Natriumascorbat und 2.6 μL (1.0 M in H_2O , 2.60 μmol , 0.5 Äq.) CuSO_4 versetzt und für 19 h gerührt. Als nächstes wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rückstands und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 3:7 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 5.9 mg (2.52 μmol , 49 %) des Konjugats **132** als farbloses Lyophilisat. (EP609)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3)



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = -0.66 (m, 1 H, 81- H_a), 0.17 (d, $^3J_{84,82} = 6.7$ Hz, 3 H, 84-H), 0.59 (d, $^3J_{109,108} = 6.3$ Hz, 3 H, 109-H), 0.63 (d, $^3J_{109',108} = 6.5$ Hz, 3 H, 109-H'), 0.70 (m, 1 H, 108- H_a), 0.75 (d, $^3J_{36,35} = 6.7$ Hz, 3 H, 36-H), 0.80–1.00 (m, 36 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 50-H, 82-H, 99-H, 105-H, 105-H'), 0.83 (d, $^3J_{55,54} = 6.6$ Hz, 3 H, 55-H), 0.98 (d, $^3J_{55',54} = 6.5$ Hz, 3 H, 55-H'), 1.00–1.11 (m, 2 H, 41- H_a , 103- H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{99',98} = 6.6$ Hz, 6 H, 5-H, 99-H'), 1.13–1.24 (m, 6 H, 28-H, 30-H, 31-H, 41- H_b), 1.17 (d, $^3J_{87,86} = 7.2$ Hz, 3 H, 87-H), 1.26–1.37 (m, 4 H, 9- H_a , 21-H, 49-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.40 (m, 1 H, 3- H_a), 1.43–1.58 (m, 5 H, 9- H_b , 20- H_a , 40- H_a , 42-H, 104-H), 1.60–1.81 (m, 9 H, 10-H, 20- H_b , 29-H', 30-H', 40- H_b , 47- H_a , 81- H_b), 1.83–1.96 (m, 2 H, 26- H_a , 27-H), 2.03–2.11 (m, 2 H, 26- H_b , 47- H_b), 2.20–2.29 (m, 3 H, 35-H, 54-H, 98-H), 2.32 (m, 1 H, 103- H_b), 2.402.49 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.52 (s, 3 H, 79-H), 2.56 (m, 1 H, 3- H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H; m, 1 H, 83-H; s, 3 H, 122-H), 2.98 (s, 3 H, 56-H), 3.03 (dd, $^2J_{83b,83a} = 10.9$ Hz, $^3J_{83b,82} = 4.2$ Hz, 1 H, 83-H), 3.08–3.17 (m, 3 H, 6- H_a , 32- H_a , 76- H_a), 3.12 (s, 3 H, 44-H), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.29 (m, 1 H, 76- H_b), 3.36 (s, 3 H, 91-H), 3.41 (dd, $^2J_{51a,51b} = 10.2$ Hz, $^3J_{51a,48} = 8.4$ Hz, 1 H, 51- H_a), 3.51 (m,

1 H, 6-H_b), 3.53–3.63 (m, 6 H, 60-H, 61-H, 62-H), 3.66 (m, 2 H, 59-H), 3.82 (t, $^3J_{63,64} = 5.1$ Hz, 2 H, 63-H), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 12.0$ Hz, $^3J_{32b,27} = 7.6$ Hz, 1 H, 32-H_b), 3.95–4.03 (m, 3 H, 17-H_a, 51-H_b, 107-H), 4.17 (d, $^2J_{58a,58b} = 14.6$ Hz, 1 H, 58-H_a), 4.21 (d, $^2J_{58b,58a} = 14.6$ Hz, 1 H, 58-H_b), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.32 (dd, $^3J_{80,81a/b} = 10.8$ Hz, $^3J_{80,81b/a} = 2.9$ Hz, 1 H, 80-H), 4.37 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.1$ Hz, $^3J_{8,NHb} = 7.7$ Hz, $^3J_{8,9b/a} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 4.46 (d, $^3J_{97,98} = 8.2$ Hz, 1 H, 97-H), 4.47–4.51 (m, 2 H, 64-H), 4.58 (m, 1 H, 2-H), 4.70–4.76 (m, 2 H, 77-H, 86-H), 4.77–4.86 (m, 3 H, 25-H, 39-H, 102-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35} = 11.0$ Hz, 1 H, 34-H), 4.88–4.93 (m, 2 H, 46-H, 89-H), 5.03 (d, $^3J_{53,54} = 11.1$ Hz, 1 H, 53-H), 5.07 (d, $^3J_{90,89} = 5.5$ Hz, 1 H, 90-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.8$ Hz, $^3J_{10,20b/a} = 5.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.29 (d, $^2J_{67a,67b} = 15.6$ Hz, 1 H, 67-H_a), 5.35 (d, $^2J_{67b,67a} = 15.6$ Hz, 1 H, 67-H_b), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.4$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.2$ Hz, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 6.82 (d, $^3J_{NHh,77} = 5.0$ Hz, 1 H, NH_h), 7.01 (s, 1 H, 75-H), 7.09 (t, $^3J_{71,70} \approx ^3J_{71,72} = 7.4$ Hz, 1 H, 71-H), 7.16–7.21 (m, 4 H, NH_e, 70-H, 93-H), 7.22–7.25 (m, 3 H, 94-H, 95-H), 7.41 (d, $^3J_{69,70} = 8.3$ Hz, 1 H, 69-H), 7.45 (d, $^3J_{72,71} = 7.9$ Hz, 1 H, 72-H), 7.62 (s, 1 H, 65-H), 7.91 (d, $^3J_{NHa,39} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 8.09 (d, $^3J_{NHf,97} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_f), 8.20 (d, $^3J_{NHg,107} = 9.4$ Hz, 1 H, NH_g), 8.41 (d, $^3J_{NHd,86} = 10.3$ Hz, 1 H, NH_d), 8.73 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.5$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

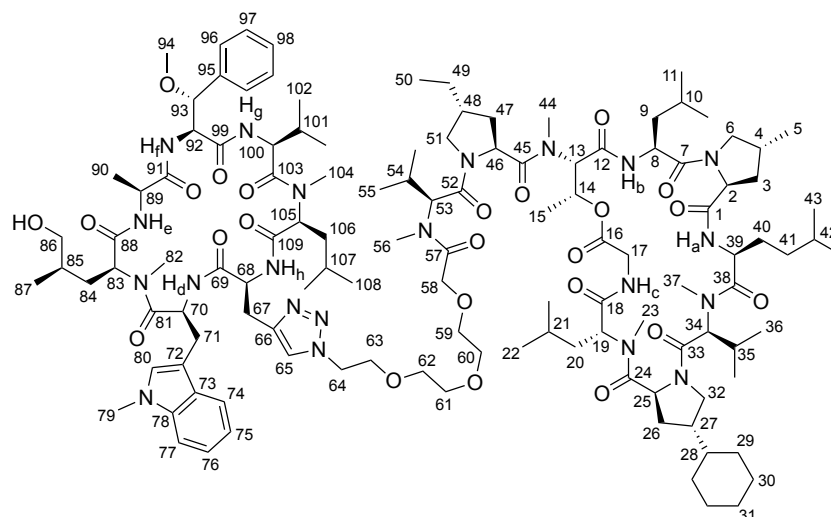
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.6$ (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.0 (q, C-84), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.7 (q, C-109'), 18.9 (q, C-55'), 19.0 (q, C-36'), 19.1 (q, C-55), 19.5 (q, C-99'), 20.12 (q, C-99), 20.13 (q, C-109), 21.0 (q, C-87), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 22.7 (q, C-105), 23.0 (q, C-43'), 23.6 (q, C-11, C-11'), 23.8 (q, C-105'), 24.6 (d, C-21), 25.4 (d, C-104), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.3 (t, C-49), 26.4 (t, C-30'), 27.8 (d, C-54), 28.1 (d, C-42), 28.2 (d, C-35), 28.5 (t, C-76), 29.2 (q, C-79), 29.68 (q, C-56), 29.71 (q, C-101), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 31.0 (q, C-37; d, C-98), 31.5 (t, C-29), 31.6 (t, C-81), 31.8 (t, C-29'), 31.9 (d, C-108), 32.8 (d, C-82), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.5 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.8 (t, C-20), 39.1 (t, C-103), 39.4 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.5 (t, C-67), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.8 (d, C-39), 50.4 (t, C-64), 50.5 (d, C-77), 51.1 (d, C-8, C-86), 51.3 (t, C-32), 53.0 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 55.0 (d, C-19), 55.4 (d, C-97), 56.1 (d, C-89), 56.5 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 57.9 (q, C-91), 59.07 (d, C-102), 59.12 (d, C-53, C-107), 59.2 (d, C-80), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 66.2 (t, C-83), 69.3 (d, C-14), 69.4 (t, C-63), 69.9 (t, C-58), 70.5 (t, C-60, C-61), 70.6 (t, C-62), 70.7 (t, C-59), 80.0 (d, C-90), 108.6 (s, C-74), 110.0 (d, C-69), 118.8 (d, C-72), 120.1 (d, C-71), 122.6 (d, C-70), 123.5 (d, C-65), 126.9 (d, C-75), 127.9 (s, C-73), 128.2 (d, C-93), 128.3 (d, C-94), 128.8 (d, C-95), 135.2 (s, C-92), 136.2 (s, C-68), 143.6 (s, C-66), 168.70 (s, C-106), 168.74 (s, C-33), 169.0 (s, C-85), 169.1 (s, C-12), 169.2 (s, C-52), 169.9 (s, C-57), 170.1 (s, C-96), 170.2 (s, C-24), 170.6 (s, C-16), 170.66 (s, C-1), 170.71 (s, C-100), 171.3 (s, C-78), 171.7 (s, C-88), 171.8 (s, C-18), 172.2 (s, C-150), 173.5 (s, C-45), 173.6 (s, C-7), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $^{13}C^{12}C_{121}H_{194}N_{21}O_{24}^+$ [M+H]⁺: 2338.4634, gefunden: 2338.4634.

Cym7-2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxyacetyl-Cyclohexylmycoplanecin A [133]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 7.2 mg (5.15 μ mol, 1.0 Äq.) des Azids **127** und 5.2 mg (5.69 μ mol, 1.1 Äq.) **Cym7** in 0.25 mL *t*-BuOH und 0.25 mL H₂O gelöst. Anschließend wurde das Gemisch mit 3.1 μ L (1.0 M in H₂O, 3.10 μ mol, 0.6 Äq.) CuSO₄ und 3.6 μ L (1.0 M in H₂O, 3.60 μ mol, 0.7 Äq.) Natriumascorbat versetzt und für 20 h gerührt. Als nächstes wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 0:10) des Rückstands und anschließende Reinigung *via* präparativer HPLC (H₂O/MeCN 3:7 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 4.7 mg (2.03 μ mol, 39 %) des Konjugats **133** als farbloses Lyophilisat. (EP607)

$[\alpha]_D^{20} = -78.0$ (c = 0.25, CHCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = -0.30 (ddd, $^2J_{84a,84b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{84a,83/85}$ = 6.3 Hz, $^3J_{84a,85/83}$ = 2.9 Hz, 1 H, 84-H_a), 0.25 (d, $^3J_{87,86}$ = 6.7 Hz, 3 H, 87-H), 0.75 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 0.81–1.01 (m, 39 H, 11-H, 11-H', 22-H, 22-H', 29-H, 36-H', 43-H, 43-H', 50-H, 55-H', 85-H, 102-H, 108-H, 108-H'), 0.82 (d, $^3J_{55,54}$ = 6.7 Hz, 3 H, 55-H), 1.04 (m, 1 H, 41-H_a), 1.07 (d, $^3J_{102',101}$ = 6.7 Hz, 3 H, 102-H'), 1.08 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.4 Hz, 3 H, 5-H), 1.10–1.22 (m, 7 H, 28-H, 30-H, 31-H, 41-H_b, 106-H_a), 1.26–1.35 (m, 4 H, 9-H_a, 21-H, 49-H), 1.33 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.4 Hz, 3 H, 15-H), 1.38 (m, 1 H, 3-H_a), 1.43 (d, $^3J_{90,89}$ = 7.3 Hz, 3 H, 90-H), 1.44–1.57 (m, 6 H, 9-H_b, 20-H_a, 40-H_a, 42-H, 67-H_a, 107-H), 1.59–1.80 (m, 8 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H', 40-H_b, 47-H_a), 1.83–1.95 (m, 3 H, 26-H_a, 27-H, 84-H_b), 2.02–2.13 (m, 3 H, 26-H_b, 47-H_b, 67-H_b), 2.17–2.33 (m, 4 H, 35-H, 54-H, 101-H, 106-H_b), 2.36–2.49 (m, 2 H, 4-H, 48-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.62 (s, 3 H, 82-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 2.91–3.00 (m, 2 H, 71-H_a, 86-H_a), 2.92 (s, 3 H, 104-H), 2.98 (s, 3 H, 56-H), 3.03–3.10 (m, 2 H, 6-H_a, 86-H_b), 3.11 (s, 3 H, 44-H), 3.14 (m, 1 H, 32-H_a), 3.23 (dd, $^2J_{71b,71a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{71b,70}$ = 10.0 Hz, 1 H, 71-H_b), 3.28 (s, 3 H, 37-H), 3.36 (s, 3 H, 94-H), 3.39 (m, 1 H, 51-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4}$ = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.57–3.76 (m, 8 H, 59-H, 60-H, 61-H, 62-H), 3.69 (s, 3 H, 79-H), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{32b,27}$ = 7.6 Hz, 1 H, 32-H_b), 3.91–3.97 (m, 2 H, 51-H_b, 63-H_a), 4.00 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.0 Hz, $^3J_{17a,NHc}$ = 3.7 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.06 (ddd, $^2J_{63b,63a}$ = 10.9 Hz, $^3J_{63b,64a/b}$ = 7.5 Hz, $^3J_{63b,64b/a}$ = 3.5 Hz, 1 H, 63-H_b), 4.20 (d, $^2J_{58a,58b}$ = 14.8 Hz, 1 H, 58-H_a), 4.26 (m, 1 H, 17-H_b), 4.30 (d, $^2J_{58b,58a}$ = 14.8 Hz, 1 H, 58-H_b), 4.37 (m, 1 H, 8-H), 4.44 (m, 1 H, 68-H), 4.53 (m, 1 H, 64-H_a), 4.56–4.62 (m, 2 H, 2-H, 64-H_b), 4.66 (t, $^3J_{100,NHg} \approx ^3J_{100,101}$ = 9.2 Hz, 1 H, 100-H), 4.67–4.77 (m, 3 H, 70-H, 83-H, 105-H), 4.77–4.86 (m, 3 H, 25-H, 39-H, 89-H), 4.79 (d, $^3J_{34,35}$ = 11.1 Hz, 1 H, 34-H), 4.89 (dd, $^3J_{46,47a/b}$ = 9.0 Hz, $^3J_{46,47b/a}$ = 2.4 Hz, 1 H, 46-H), 4.93 (t, $^3J_{92,NHf} \approx ^3J_{92,93}$ = 4.8 Hz, 1 H, 92-H), 5.04 (d, $^3J_{53,54}$ = 11.3 Hz, 1 H, 53-H), 5.14 (d, $^3J_{93,92}$ = 5.3 Hz, 1 H, 93-H), 5.20 (dd, $^3J_{19,20a/b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{19,20b/a}$ = 5.2 Hz, 1 H, 19-H), 5.58 (d, $^3J_{13,14}$ = 3.4 Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15}$ = 6.3 Hz, $^3J_{14,13}$ = 3.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.41 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.7 Hz, 1 H, NH_b), 6.78 (s, 1 H, 80-H), 6.98–7.15 (m, 6 H, 75-H, 96-H, 97-H, 98-H), 7.18 (t, $^3J_{76,75} \approx ^3J_{76,77}$ = 7.6 Hz, 1 H, 76-H), 7.24 (d, $^3J_{77,76}$ = 8.1 Hz, 1 H, 77-H), 7.32–7.54 (m, 4 H, NH_f, NH_d, 65-H, 74-H), 7.90 (d, $^3J_{NHa,39}$ = 9.4 Hz, 1 H, NH_a), 8.13 (d, $^3J_{NHg,100}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_g), 8.26 (d, $^3J_{NHh,68}$ = 9.2 Hz, 1 H, NH_h), 8.53 (d, $^3J_{NHe,89}$ = 9.8 Hz, 1 H, NH_e), 8.74 (dd, $^3J_{NHc,17b}$ = 6.4 Hz, $^3J_{NHc,17a}$ = 3.9 Hz, 1 H, NH_c).

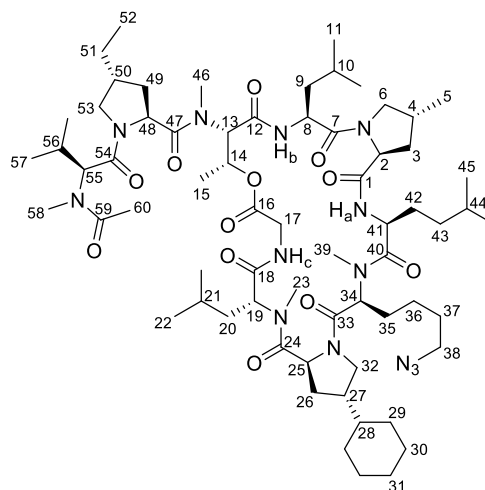
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 12.6 (q, C-50), 16.9 (q, C-5), 17.4 (q, C-87), 17.9 (q, C-15), 18.4 (q, C-36), 18.9 (q, C-55'), 19.0 (q, C-55), 19.1 (q, C-36'), 19.3 (q, C-102'), 19.9 (q, C-102), 20.6 (q, C-90), 21.1 (q, C-22), 22.4 (q, C-22'), 22.5 (q, C-43), 22.8 (q, C-108), 23.0 (q, C-43'), 23.57 (q, C-11), 23.58 (q, C-11'), 23.7 (q, C-108'), 24.6 (d, C-21), 25.2 (d, C-107), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30, C-31), 26.3 (t, C-49), 26.4 (t, C-30'), 27.8 (d, C-54), 27.9 (t, C-71), 28.1 (d, C-42), 28.3 (d, C-35), 28.9 (t, C-67), 29.1 (q, C-104), 29.6 (q, C-56), 29.9 (q, C-82), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-40), 30.97 (q, C-37), 31.03 (d, C-101), 31.5 (t, C-29), 31.8 (t, C-29'), 32.8 (q, C-79), 32.9 (t, C-84), 33.2 (t, C-3), 33.3 (d, C-85), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-44), 34.4 (t, C-47), 34.7 (t, C-41), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.0 (t, C-106), 39.4 (d, C-48), 40.3 (t, C-9), 40.7 (d, C-27), 41.7 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.7 (d, C-39), 50.1 (d, C-70), 50.4 (t, C-64), 51.15 (d, C-89), 51.18 (d, C-8), 51.3 (t, C-32), 52.5 (d, C-68), 52.9 (t, C-51), 53.5 (t, C-6), 54.7 (d, C-100), 55.0 (d, C-19), 56.4 (d, C-92), 56.5 (d, C-46), 57.4 (d, C-34), 58.0 (q, C-94), 59.0 (d, C-105), 59.1 (d, C-53), 59.3 (d, C-25), 59.6 (d, C-83), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 66.2 (t, C-86), 69.2 (d, C-14), 69.4 (t, C-63), 69.8 (t, C-58), 70.4 (t, C-60, C-62), 70.6 (t, C-61), 70.8 (t, C-59), 79.9 (d, C-93), 108.5 (s, C-72), 109.6 (d, C-77), 118.8 (d, C-74), 119.5 (d, C-75), 122.2 (d, C-76), 123.2 (d, C-65), 127.7 (s, C-73), 127.8 (d, C-80), 128.2 (d, C-96), 128.4 (d, C-97), 128.8 (d, C-98), 135.5 (s, C-95), 137.0 (s, C-78), 141.8 (s, C-66), 167.7 (s, C-109), 168.7 (s, C-33), 169.10 (s, C-52), 169.13 (s, C-12), 169.7 (s, C-99), 170.0 (s, C-57), 170.1 (s, C-24), 170.4 (s, C-88), 170.6 (s, C-1), 170.67 (s, C-16), 170.69 (s, C-69), 171.0 (s, C-103), 171.2 (s, C-81), 171.8 (s, C-18), 172.6 (s, C-91), 173.5 (s, C-45), 173.6 (s, C-7), 174.7 (s, C-38).

HRMS (ESI): Berechnet für $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{120}\text{H}_{190}\text{N}_{21}\text{O}_{24}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 2310.4321, gefunden: 2310.4323.

Acetyl-MeVal-EtPro-cyclo-MeThr(*O*-Gly-D-MeLeu-CyPro-MeLys(N₃)-HoLeu-MePro-Leu) [134]

Gemäß **AAV11** wurden 99.9 mg (75.6 μmol , 1.0 Äq.) des Alloc-geschützten Amins **124** mit 59.0 mg (378 μmol , 5.0 Äq.) DMBA und 0.9 mg (7.79 μmol , 1 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 2.5 mL abs. DCM für 50 min umgesetzt. Das so erhaltene freie Amin wurde unter Ar-Atmosphäre in 2.5 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor 98.8 μL (567 μmol , 7.5 Äq., $\rho = 0.742 \text{ g/mL}$) DIPEA dazugegeben wurden. Im Anschluss wurde die Lösung mit 26.9 μL (378 μmol , 5.0 Äq., $\rho = 1.104 \text{ g/mL}$) Acetylchlorid versetzt und dann langsam auf RT erwärmt. Nach 2 h wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ gefolgt von Wasser, ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ - und ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 0:10) lieferte nach Lyophilisierung 85.8 mg (67.1 μmol , 89 %) des cyclischen Peptids **134** als farbloses Lyophilisat. (EP1268)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.4$ ($c = 0.5$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $^3J_{57,56} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 57-H), 0.86–0.94 (m, 20 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 11-H'), 0.98 (d, $^3J_{57',56} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 57-H'), 1.04 (m, 43-H_a), 1.08 (d, $^3J_{5,4} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 5-H), 1.10–1.29 (m, 8 H, 28-H, 31-H, 36-H, 43-H_b, 51-H), 1.29–1.37 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.34 (d, $^3J_{15,14} = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H, 15-H), 1.39–1.59 (m, 7 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 37-H, 42-H_a, 44-H), 1.60–1.72 (m, 8 H, 29-H', 30-H, 30-H', 35-H), 1.72–1.83 (m, 4 H, 10-H, 20-H_b, 42-H_b, 49-H_a), 1.83–1.99 (m, 2 H, 26-H_a, 27-H), 2.04–2.10 (m, 2 H, 26-H_b, 49-H_b), 2.10 (s, 3 H, 60-H), 2.22 (m, 1 H, 56-H), 2.39–2.48 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.83 (s, 3 H, 23-H), 3.03 (s, 3 H, 58-H), 3.08–3.14 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.12 (s, 3 H, 46-H), 3.23 (t, $^3J_{38,37} = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H, 38-H), 3.26 (s, 3 H, 39-H), 3.42 (dd, $^2J_{53a,53b} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{53a,50} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 53-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{6b,6a} = 9.3 \text{ Hz}$, $^3J_{6b,4} = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{32b,32a} = 11.9 \text{ Hz}$, $^3J_{32b,27} = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H_b), 3.97 (dd, $^2J_{53b,53a} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{53b,50} = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H, 53-H_b), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b} = 17.2 \text{ Hz}$, $^3J_{17a,\text{NHc}} = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_a), 4.28 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0 \text{ Hz}$, $^3J_{17b,\text{NHc}} = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, 17-H_b), 4.38 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.1 \text{ Hz}$, $^3J_{8,\text{NHb}} = 7.6 \text{ Hz}$, $^3J_{8,9b/a} = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.77 (m, 1 H, 25-H), 4.81 (dt, $^3J_{41,\text{NHc}} = 9.3 \text{ Hz}$, $^3J_{41,42} = 4.6 \text{ Hz}$, 1 H, 41-H), 4.93 (dd, $^3J_{48,49a/b} = 8.9 \text{ Hz}$, $^3J_{48,49b/a} = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 48-H), 5.07 (d, $^3J_{55,56} = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H, 55-H), 5.16 (t, $^3J_{34,35} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 34-H), 5.18–5.23 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.8 \text{ Hz}$, $^3J_{19,20b/a} = 5.6 \text{ Hz}$, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.3 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.4 \text{ Hz}$, $^3J_{14,13} = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_b), 7.96 (d, $^3J_{\text{NHc},41} = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H, NH_c), 8.58 (dd, $^3J_{\text{NHc},17b} = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{NHc},17a} = 3.9 \text{ Hz}$, 1 H, NH_c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.6$ (q, C-52), 16.8 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.9 (q, C-57, C-57'), 21.1 (q, C-22), 22.3 (q, C-60), 22.4 (q, C-45), 22.5 (q, C-45'), 22.9 (t, C-36), 23.0 (q, C-22'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.3 (t, C-30'), 26.4 (t, C-51), 27.9 (d, C-56), 28.1 (d, C-44), 28.8 (t, C-37), 29.6 (t, C-35), 30.6 (q, C-23), 30.7 (t, C-42), 30.9 (q, C-39), 31.4 (t, C-29), 31.6 (q, C-58), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-46), 34.5 (t, C-49), 34.7 (t, C-43), 35.7 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.4 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 48.8 (d, C-41), 50.9 (d, C-34), 51.1 (d, C-8), 51.3 (t, C-38), 51.5 (t, C-32), 53.0 (t, C-53), 53.5 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 56.4 (d, C-48), 58.9 (d,

5. Experimenteller Teil

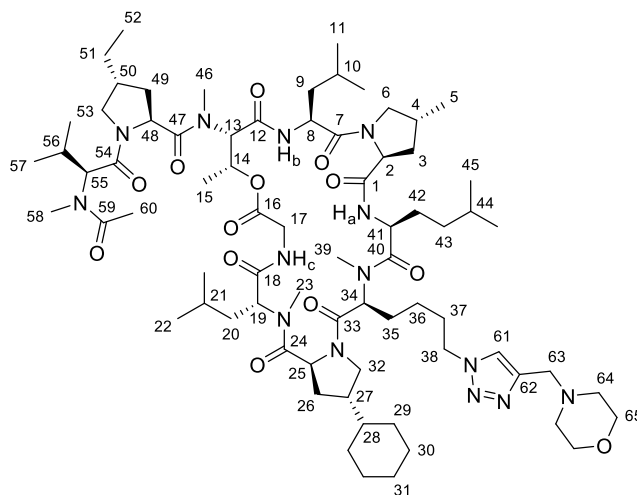
C-55), 59.3 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.5 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 168.8 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.5 (s, C-54), 170.2 (s, C-24), 170.7 (s, C-16), 170.8 (s, C-1), 171.5 (s, C-59), 171.6 (s, C-18), 173.6 (s, C-47), 173.7 (s, C-7), 174.4 (s, C-40).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{66}H_{111}N_{13}NaO_{12}^+$ $[M+Na]^+$: 1300.8367, gefunden: 1300.8364.

Acetyl- ω -[4-(Morpholinomethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-Lysyl-Cyclohexylmycoplanecin A [135]

4.9 mg (3.83 μ mol, 1.0 $\ddot{A}$ q.) des Azids **134** wurden in 0.6 mL eines 1:1 Gemischs aus THF/H₂O gelöst und mit 2.30 μ L (2.30 μ mol, 0.6 $\ddot{A}$ q., 1.0 M in H₂O) einer frisch angesetzten Natriumascorbat-Lösung, 1.90 μ L (1.0 M, 1.90 μ mol, 0.5 $\ddot{A}$ q.) CuSO_{4(aq.)} und 0.57 μ L (4.63 μ mol, 1.2 $\ddot{A}$ q., ρ = 1.002 g/mL) *N*-Propargyl-morpholin bei RT versetzt. Nach 15.5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN (+0.1 % HCOOH) 9:1 $\rightarrow$ 0:10), gefolgt von präparativer HPLC (H₂O/MeCN (+0.1 % HCOOH) 9:1 $\rightarrow$ 0:10), gereinigt. Nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion wurden 3.5 mg (2.49 μ mol, 65 %) des Mycoplanecinderivats **135** als farbloses Lyophilisat erhalten. (EP839)

$[\alpha]_D^{20} = -44.0$ ($c = 0.25$, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, $^3J_{57,56} = 6.6$ Hz, 3 H, 57-H), 0.86–0.94 (m, 20 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H), 0.96 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.98 (d, $^3J_{57',56} = 6.5$ Hz, 3 H, 57-H'), 1.03 (m, 1 H, 43-H_a), 1.09 (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H), 1.11–1.26 (m, 6 H, 28-H, 31-H, 43-H_b, 51-H), 1.27–1.39 (m, 2 H, 9-H_a, 21-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.40–1.57 (m, 5 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 42-H_a, 44-H), 1.57–1.73 (m, 7 H, 29-H', 30-H, 30'-H, 35-H_a), 1.73–1.84 (m, 5 H, 10-H, 20-H_b, 35-H_b, 42-H_b, 49-H_a), 1.85–1.93 (m, 3 H, 27-H, 37-H), 1.97–2.09 (m, 3 H, 26-H, 49-H_b), 2.11 (s, 3 H, 60-H), 2.23 (m, 1 H, 56-H), 2.39–2.49 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.56 (dd, $J = 12.3$ Hz, $\bar{J} = 6.0$ Hz, 2 H, 3-H), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 3.03 (s, 3 H, 58-H), 3.10 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.12 (s, 3 H, 46-H), 3.25 (s, 3 H, 39-H), 3.42 (dd, $^2J_{53a,53b} = 10.3$ Hz, $^3J_{53a,50} = 8.2$ Hz, 1 H, 53-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{6b,6a} = 9.3$ Hz, $^3J_{6b,4} = 7.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.69–4.05 (m, 8 H, 17-H_a, 53-H_b, 63-H, 65-H, 65-H'), 3.88 (dd, $^2J_{32b,32a} = 11.9$ Hz, $^3J_{32b,27} = 8.0$ Hz, 2 H, 32-H), 4.27 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.4$ Hz, 2 H, 17-H_b), 4.31 (m, 2 H, 38-H), 4.39 (ddd, $^3J_{8,9a/b} = 12.2$ Hz, $^3J_{8,NHb} = 7.9$ Hz, $^3J_{8,9b/a} = 2.3$ Hz, 1 H, 8-H), 4.61 (m, 1 H, 2-H), 4.77 (td, $^3J_{41,NHa} \approx ^3J_{41,42a/b} = 9.4$ Hz, $^3J_{41,42b/a} = 4.6$ Hz, 1 H, 41-H), 4.83 (bs, 1 H, 25-H), 4.93 (dd, $^3J_{48,49a/b} = 9.0$ Hz, $^3J_{48,49b/a} = 2.6$ Hz, 1 H, 48-H), 5.08 (d, $^3J_{55,56} = 11.1$ Hz, 1 H, 55-H), 5.13 (t, $^3J_{34,35} = 7.6$ Hz, 1 H, 34-H), 5.19 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.3$ Hz, 1 H, 19-H), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.3$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.2$ Hz, 1 H, 14-H), 6.41 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.96 (d, $^3J_{NHa,41} = 9.1$ Hz, 1 H, NH_a), 8.47 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.5$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

Die Signale von 64-H liegen im Rauschen des Spektrums.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (q, C-52), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 19.0 (q, C-57, C-57'), 21.1 (q, C-22), 22.3 (q, C-60), 22.4 (q, C-45), 22.5 (q, C-45'), 22.6 (t, C-36), 23.0 (q, C-22'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.6 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.4 (t, C-30', C-51), 27.9 (d, C-56), 28.1 (d, C-44), 29.4 (t, C-35), 30.1 (t, C-37), 30.5 (t, C-42), 30.7 (q, C-23), 30.8 (q, C-39), 31.5 (t, C-29), 31.6 (q, C-58), 31.8 (t, C-29'), 33.3 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-46), 34.5 (t, C-49), 34.9 (t, C-43), 35.8 (t, C-26), 36.8 (t,

C-20), 39.5 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 49.0 (d, C-41), 50.2 (t, C-38), 51.0 (d, C-34), 51.1 (d, C-8), 51.6 (t, C-32), 53.0 (t, C-53), 53.5 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 56.4 (d, C-48), 58.9 (d, C-55), 59.4 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.6 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 168.6 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.5 (s, C-54), 170.3 (s, C-24), 170.6 (s, C-16), 171.0 (s, C-1), 171.5 (s, C-59), 171.7 (s, C-18), 173.6 (s, C-47), 173.8 (s, C-7), 174.4 (s, C-40).

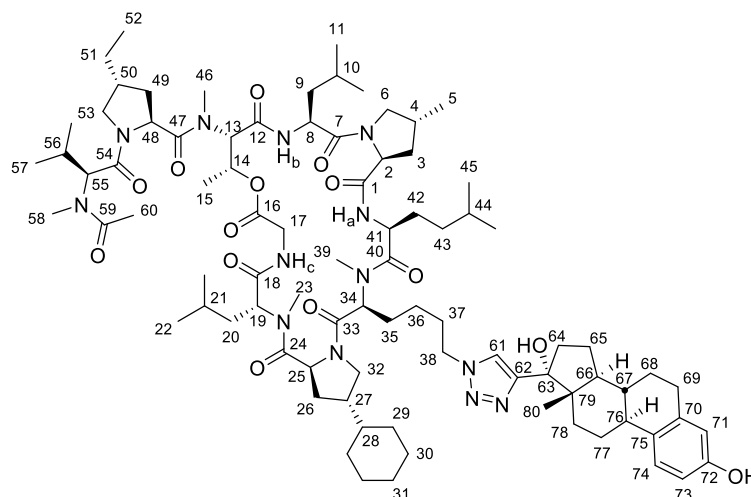
Die Signale von C-61, C-62, C-63, C-64 und C-65 liegen im Rauschen des Spektrums.

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{73}H_{123}N_{14}O_{13}^+$ $[M+H]^+$: 1403.9389, gefunden: 1403.9385.

Acetyl- ω -[4-Ethinylestradiolyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-Lysyl-Cyclohexyl-mycoplanecin A [136]

5.3 mg (4.14 μ mol, 1.0 $\text{\AA}$ q.) des Azids **134** wurden in 0.6 mL eines 1:1 Gemischs aus THF/H₂O gelöst und mit 2.50 μ L (1.0 M in H₂O, 2.50 μ mol, 0.6 $\text{\AA}$ q.) einer frisch angesetzten Natriumascorbat-Lösung, 2.10 μ L (1.0 M, 2.10 μ mol, 0.5 $\text{\AA}$ q.) CuSO_{4(aq.)} und 1.7 mg (5.74 μ mol, 1.4 $\text{\AA}$ q.) Ethinylestradiol bei RT versetzt. Nach 16 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN (+0.1 % HCOOH) 9:1 $\rightarrow$ 0:10), gefolgt von präparativer HPLC (H₂O/MeCN (+0.1 % HCOOH) 7:3 $\rightarrow$ 0:10), gereinigt. Nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion wurden 5.3 mg (3.36 μ mol, 81 %) des Mycoplanecinderivats **136** als farbloses Lyophilisat erhalten. (EP840)

$[\alpha]_D^{20} = -31.6$ (c = 0.25, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.58 (td, $^2J_{78a,78b} \approx ^3J_{78a,77a/b} = 12.8$ Hz, $^3J_{78a,77b/a} = 4.1$ Hz, 1 H, 78-H), 0.85 (d, $^3J_{57,56} = 3.8$ Hz, 3 H, 57-H), 0.86–0.96 (m, 20 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H), 0.95 (d, $^3J_{11',10} = 7.0$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.99 (d, $^3J_{57',56} = 6.4$ Hz, 3 H, 57-H'), 1.03 (s, 3 H, 80-H), 1.06 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.10 (m, 1 H, 43-H_a), 1.12–1.24 (m, 6 H, 28-H, 31-H, 36-H, 43-H_b), 1.25–1.44 (m, 7 H, 3-H_a, 9-H_a, 21-H, 51-H, 66-H, 68-H_a), 1.37 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.44–1.54 (m, 5 H, 9-H_b, 20-H_a, 42-H_a, 44-H, 67-H), 1.55–1.84 (m, 15 H, 10-H, 20-H_b, 29-H', 30-H, 30-H', 42-H_b, 49-H_a, 65-H_a, 68-H_b, 77-H, 78-H_b), 1.83–2.02 (m, 7 H, 27-H, 35-H, 37-H, 65-H_b, 76-H), 2.03–2.12 (m, 3 H, 26-H, 49-H_b), 2.11 (s, 3 H, 60-H), 2.14–2.26 (m, 3 H, 56-H, 64-H), 2.38 (m, 1 H, 4-H), 2.42–2.52 (m, 2 H, 3-H_b, 50-H), 2.80 (m, 2 H, 69-H), 2.81 (s, 3 H, 23-H), 2.97 (s, 3 H, 46-H), 3.03 (s, 3 H, 58-H), 3.04–3.16 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.27 (s, 3 H, 39-H), 3.40–3.53 (m, 2 H, 6-H_b, 53-H_a), 3.89–3.94 (m, 2 H, 17-H_a, 32-H_b), 4.00 (dd, $^2J_{53b,53a} = 10.4$ Hz, $^3J_{53b,50} = 7.8$ Hz, 1 H, 53-H_b), 4.23 (dd, $^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.5$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.30 (m, 1 H, 38-H_a), 4.35–4.42 (m, 2 H, 8-H, 38-H_b), 4.53 (m, 1 H, 2-H), 4.79 (td, $^3J_{41,NHa} \approx ^3J_{41,42a/b} = 9.2$ Hz, $^3J_{41,42b/a} = 4.7$ Hz, 1 H, 41-H), 4.86 (t, $^3J_{25,26} = 4.8$ Hz, 1 H, 25-H), 4.96 (dd, $^3J_{48,49a/b} = 9.0$ Hz, $^3J_{48,49b/a} = 2.3$ Hz, 1 H, 48-H), 5.05–5.10 (m, 2 H, 34-H, 55-H), 5.21 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.7$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.3$ Hz, 1 H, 19-H), 5.59 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 5.90 (qd, $^3J_{14,15} = 6.3$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.4$ Hz, 1 H, 14-H), 6.45 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 6.55 (d, $^4J_{71,73} = 2.6$ Hz, 1 H, 71-H), 6.66 (dd, $^3J_{73,74} = 8.4$ Hz, $^4J_{73,71} = 2.7$ Hz, 1 H, 73-H), 7.04 (d, $^3J_{4,73} = 7.8$ Hz, 1 H, 74-H), 7.34 (s, 1 H, 61-H), 7.94 (d, $^3J_{NHa,41} = 9.1$ Hz, 1 H, NH_a), 8.32 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.4$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 4.1$ Hz, 1 H, NH_c).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 12.6 (q, C-52), 14.3 (q, C-80), 16.8 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 18.9 (q, C-57'), 19.0 (q, C-57), 21.1 (q, C-22), 22.3 (q, C-60), 22.4 (q, C-45), 22.5 (t, C-36; q, C-45'), 23.0 (q, C-22'), 23.4 (t, C-65), 23.6 (q, C-11, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.3 (t, C-30', C-51, C-77), 27.6 (t, C-68), 27.9 (d, C-56), 28.0 (d, C-44), 28.9 (t, C-35), 29.6 (t, C-37), 29.7 (t, C-69), 30.6 (q, C-23; t, C-42), 31.1 (q, C-39), 31.5 (t, C-29), 31.7 (q, C-58), 31.9 (t, C-29'), 33.1 (t, C-3), 33.5 (t, C-78), 33.7 (d, C-4), 34.2 (q, C-46), 34.5 (t, C-49), 34.8 (t, C-43), 35.8 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 38.1 (t, C-64), 39.4 (d, C-50), 39.5 (d, C-67), 40.3 (t, C-9), 40.9 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 43.5 (d, C-76), 47.6 (s, C-79), 49.0 (d, C-41), 49.2 (d, C-66), 49.3 (t, C-38), 51.1 (d, C-8), 51.3 (d, C-34), 51.7 (t, C-32), 53.2 (t, C-53), 53.4 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 56.6 (d, C-48), 59.0 (d, C-55), 59.4 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.6 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 82.2 (s, C-63), 112.9 (d, C-73), 115.5 (d, C-71), 126.2 (d, C-74), 131.5 (s, C-75), 138.1 (s, C-70), 154.5 (s, C-72), 168.8 (s, C-33), 169.3 (s, C-12), 170.3 (s, C-54), 170.5 (s, C-24), 170.7 (s, C-16), 171.1 (s, C-1), 171.7 (s, C-59), 171.8 (s, C-18), 173.6 (s, C-47), 173.8 (s, C-7), 174.4 (s, C-40).

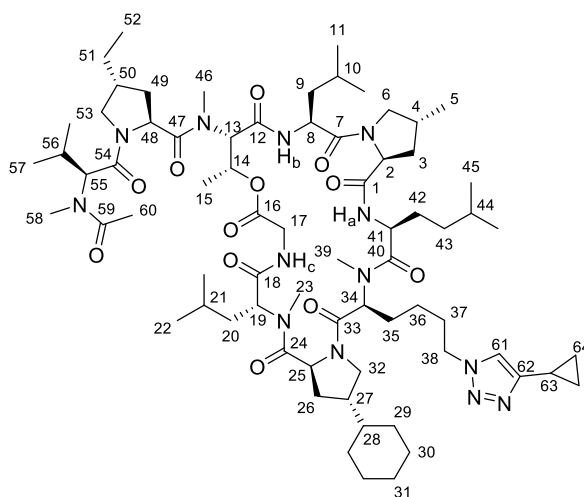
Die Signale von C-61 und C-62 liegt im Rauschen des Spektrums.

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{86}\text{H}_{136}\text{N}_{13}\text{O}_{14}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1575.0324, gefunden: 1575.0326.

Acetyl- ω -[4-Cyclopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-Lysyl-Cyclohexylmycoplanecin A [137]

5.0 mg (3.91 μmol , 1.0 Äq.) des Azids **134** und 0.50 μL (5.92 μmol , 1.5 Äq., ρ = 0.783 g/mL) Cyclopropylacetylen wurden in 0.6 mL eines 1:1 Gemischs aus THF/ H_2O gelöst und mit 2.30 μL (1.0 M in H_2O , 2.30 μmol , 0.6 Äq.) einer frisch angesetzten Natriumascorbat-Lösung und 2.00 μL (1.0 M, 2.00 μmol , 0.5 Äq.) $\text{CuSO}_{4(\text{aq})}$ bei RT versetzt. Nach 17 h wurden weitere 2.30 μL (1.0 M in H_2O , 2.30 μmol , 0.6 Äq.) einer frisch angesetzten Natriumascorbat-Lösung und 1.00 μL (11.8 μmol , 3.0 Äq., ρ = 0.783 g/mL) Cyclopropylacetylen dazugegeben. Nach 15.5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (+0.1 % HCOOH) 9:1 $\rightarrow$ 0:10), gefolgt von präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (+0.1 % HCOOH) 4:6 $\rightarrow$ 0:10), gereinigt. Lyophilisierung der isolierten Fraktion lieferten 3.5 mg (2.60 μmol , 67 %) des Mycoplanecinderivats **137** als farbloses Lyophilisat. (EP841)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.5$ (c = 0.4, CHCl_3)



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.83–1.00 (m, 24 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H, 64-H, 64-H'), 0.85 (d, $^3J_{57,56} = 6.6$ Hz, 3 H, 57-H), 0.96 (d, $^3J_{11,10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.98 (d, $^3J_{57,56} = 6.4$ Hz, 3 H, 57-H'), 1.01–1.13 (m, 2 H, 36-H_a, 43-H_a), 1.09 (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H), 1.15–1.24 (m, 5 H, 28-H, 31-H, 36-H_b, 43-H_b), 1.27–1.40 (m, 4 H, 9-H_a, 21-H, 51-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.41–1.60 (m, 6 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 35-H_a, 42-H_a, 44-H), 1.61–1.73 (m, 6 H, 29-H', 30-H, 30-H'), 1.73–1.91 (m, 8 H, 10-H, 20-H_b, 27-H, 35-H_b, 37-H, 42-H_b, 49-H_a), 1.92–2.02 (m, 2 H, 26-H_a, 63-H), 2.03–2.12 (m, 2 H, 26-H_b, 49-H_b), 2.11 (s, 3 H, 60-H), 2.23 (m, 1 H, 56-H), 2.39–2.49 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.55 (m, 1 H, 3-H_b), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 3.03 (s, 3 H, 58-H), 3.05–3.14 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.12 (s, 3 H, 46-H), 3.25 (s, 3 H, 39-H), 3.42 (dd, $^2J_{53a,53b} = 10.3$ Hz, $^3J_{53a,50} = 8.2$ Hz, 1 H, 53-H_a), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.88 (dd, $^2J_{32b,32a} = 11.9$ Hz, $^3J_{32b,27} = 8.0$ Hz, 1 H, 32-H_b), 3.97 (m, 1 H, 53-H_b), 4.01 (m, 1 H, 17-H_a), 4.20–4.32 (m, 3 H, 17-H_b, 38-H), 4.39 (m, 1 H, 8-H), 4.61 (m, 1 H, 2-H), 4.75 (m, 1 H, 25-H), 4.78 (m, 1 H, 41-H), 4.93 (dd, $^3J_{48,49a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{48,49b/a} = 2.5$ Hz, 1 H, 48-H), 5.08 (d, $^3J_{55,56} = 11.3$ Hz, 1 H, 55-H), 5.11 (t, $^3J_{34,35} = 7.8$ Hz, 1 H, 34-H), 5.19 (dd, $^3J_{19,20a/b}$

= 9.7 Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.3$ Hz, 1 H, 19-H), 5.60 (d, $^3J_{13,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, $^3J_{14,15} = 6.4$ Hz, $^3J_{14,13} = 3.2$ Hz, 1 H, 14-H), 6.41 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.24 (s, 1 H, 61-H), 7.97 (d, $^3J_{NHa,41} = 9.1$ Hz, 1 H, NH_a), 8.47 (dd, $^3J_{NHc,17b} = 6.5$ Hz, $^3J_{NHc,17a} = 3.9$ Hz, 1 H, NH_c).

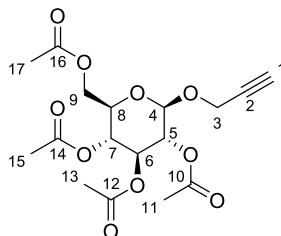
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 6.5 (d, C-63), 8.6 (t, C-64, C-64'), 12.6 (q, C-52), 16.8 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 19.0 (q, C-57, C-57'), 21.1 (q, C-22), 22.3 (q, C-60), 22.4 (t, C-36), 22.5 (q, C-45, C-45'), 23.0 (q, C-22'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.4 (t, C-30', C-51), 27.9 (d, C-56), 28.1 (d, C-44), 29.2 (t, C-35), 29.8 (t, C-37), 30.5 (t, C-42), 30.7 (q, C-23), 30.8 (q, C-39), 31.5 (t, C-29), 31.6 (q, C-58), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-46), 34.5 (t, C-49), 34.9 (t, C-43), 35.8 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 49.0 (d, C-41), 50.5 (t, C-38), 50.9 (d, C-34), 51.1 (d, C-8), 51.7 (t, C-32), 53.0 (t, C-53), 53.5 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 56.4 (d, C-48), 58.9 (d, C-55), 59.4 (d, C-25), 60.0 (d, C-13), 60.6 (d, C-2), 69.3 (d, C-14), 120.6 (d, C-61*), 150.2 (s, C-62*), 168.6 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.5 (s, C-54), 170.3 (s, C-24), 170.6 (s, C-16), 171.0 (s, C-1), 171.5 (s, C-59), 171.7 (s, C-18), 173.7 (s, C-47), 173.8 (s, C-7), 174.3 (s, C-40).

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₁H₁₁₇N₁₃O₁₂⁺ [M+H]⁺: 1344.9017, gefunden: 1344.9015.

1-*O*-Propargyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosid [140]^[108]

Zu einer Lösung aus 203 mg (521 μmol, 1.0 Äq.) β-D-Glucosepentaacetat in 5.0 mL abs. DCM wurden unter N₂-Atmosphäre 99.0 μL (781 μmol, 1.5 Äq., ρ = 1.120 g/mL) BF₃·OEt₂, gefolgt von 45.1 μL (781 μmol, 1.5 Äq., ρ = 0.972 g/mL) Propargylalkohol, bei RT gegeben. Die leicht bräunliche Lösung wurde nach 22 h mit 110 mg (796 μmol, 1.5 Äq.) K₂CO₃ versetzt und für 17.5 h weitergerührt. Danach wurde mit EtOAc verdünnt, dreimal mit H₂O und einmal mit ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen, bevor die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit wurde. Zuletzt wurde der erhaltene Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 → 0:10) gereinigt und die isolierte Fraktion lyophilisiert. Insgesamt konnten 149 mg (385 μmol, 74 %) des Glucosederivats **140** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP846)

[α]_D²⁰ = -43.7 (c = 1.0, CHCl₃); Lit.: [α]_D²⁵ = -42.6 (c = 1.0, CHCl₃)^[156] **R_f** = 0.38 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.00 (s, 3 H, 13-H), 2.02 (s, 3 H, 15-H), 2.05 (s, 3 H, 11-H), 2.08 (s, 3 H, 17-H), 2.47 (t, $^4J_{1,3} = 2.4$ Hz, 1 H, 1-H), 3.72 (ddd, $^3J_{8,7} = 10.0$ Hz, $^3J_{8,9b} = 4.6$ Hz, $^3J_{8,9a} = 2.4$ Hz, 1 H, 8-H), 4.14 (dd, $^2J_{9a,9b} = 12.3$ Hz, $^3J_{9a,8} = 2.4$ Hz, 1 H, 9-H_a), 4.27 (dd, $^2J_{9b,9a} = 12.3$ Hz, $^3J_{9b,8} = 4.6$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.37 (d, $^4J_{3,1} = 2.4$ Hz, 2 H, 3-H), 4.77 (d, $^3J_{4,5} = 7.9$ Hz, 1 H, 4-H), 5.01 (dd, $^3J_{5,6} = 9.6$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.10 (dd, $^3J_{7,8} = 10.0$ Hz, $^3J_{7,6} = 9.4$ Hz, 1 H, 7-H), 5.24 (t, $^3J_{6,5} \approx ^3J_{6,7} = 9.5$ Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (q, C-13), 20.75 (q, C-15), 20.83 (q, C-11), 20.9 (q, C-17), 56.1 (t, C-3), 61.9 (t, C-9), 68.4 (d, C-7), 71.1 (d, C-5), 72.0 (d, C-8), 72.9 (d, C-6), 75.6 (d, C-1), 78.2 (s, C-2), 98.2 (d, C-4), 169.5 (s, C-14), 169.6 (s, C-10), 170.4 (s, C-12), 170.8 (s, C-16).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₇H₂₂NaO₁₀⁺ [M+Na]⁺: 409.1105, gefunden: 409.1103.

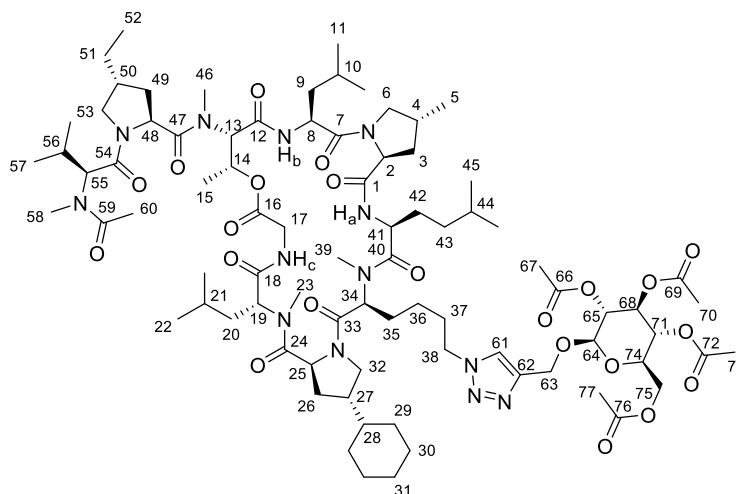
Acetyl-ω-[4-Tetraacetyl-methyl-α-D-glucopyranosidyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-Lysyl-Cyclohexylmycoplanecin A [138]

5.0 mg (3.91 μmol, 1.0 Äq.) des Azids **134** und 2.0 mg (5.18 μmol, 1.3 Äq.) des Glucosederivats **140** wurden in 0.6 mL eines 1:1 Gemischs aus THF/H₂O gelöst und mit 2.30 μL (1.0 M in H₂O, 2.30 μmol, 0.6 Äq.) einer frisch angesetzten Natriumascorbat-Lösung und 2.00 μL (1.0 M in H₂O, 2.00 μmol, 0.5 Äq.) CuSO₄ bei RT versetzt. Nach 20.5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 → 0:10), gefolgt von präparativer HPLC

5. Experimenteller Teil

(H₂O/MeCN 4:6 → 0:10), gereinigt. Nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion wurden 3.9 mg (2.34 μmol, 60 %) des Mycoplanecinderivats **138** als farbloses Lyophilisat erhalten. (EP851)

$[\alpha]_D^{20} = -45.6$ (c = 0.25, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.83–1.00 (m, 11 H, 29-H, 45-H, 45-H', 52-H), 0.85 (d, ³J_{57,56} = 6.6 Hz, 3 H, 57-H), 0.87 (d, ³J_{22,21} = 6.6 Hz, 3 H, 22-H), 0.93 (d, ³J_{22',21} = 6.3 Hz, 3 H, 22-H'), 0.94 (d, ³J_{11,10} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 0.96 (d, ³J_{11',10} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 0.98 (d, ³J_{57',56} = 6.5 Hz, 3 H, 57-H'), 1.05 (m, 1 H, 43-H_a), 1.09 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.10–1.25 (m, 6 H, 28-H, 31-H, 36-H, 43-H_b), 1.25–1.41 (m, 4 H, 9-H_a, 21-H, 51-H), 1.35 (d, ³J_{15,14} = 6.4 Hz, 3 H, 15-H), 1.41–1.56 (m, 6 H, 3-H_a, 9-H_b, 20-H_a, 37-H_a, 42-H_a, 44-H), 1.56–1.73 (m, 7 H, 29-H', 30-H, 30-H', 35-H_a), 1.73–1.83 (m, 5 H, 10-H, 20-H_b, 35-H_b, 42-H_b, 49-H_a), 1.83–1.92 (m, 2 H, 27-H, 37-H_b), 1.96 (m, 1 H, 26-H_a), 2.00 (s, 3 H, 70-H), 2.00 (s, 3 H, 67-H), 2.03 (s, 3 H, 73-H), 2.04–2.12 (m, 2 H, 26-H_b, 49-H_b), 2.09 (s, 3 H, 77-H), 2.11 (s, 3 H, 60-H), 2.23 (m, 1 H, 56-H), 2.38–2.49 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.84 (s, 3 H, 23-H), 3.03 (s, 3 H, 58-H), 3.05–3.14 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.13 (s, 3 H, 46-H), 3.25 (s, 3 H, 39-H), 3.42 (dd, ²J_{53a,53b} = 10.4 Hz, ³J_{53a,50} = 8.1 Hz, 1 H, 53-H_a), 3.51 (t, ²J_{6b,6a} ≈ ³J_{6b,4} = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.74 (ddd, ³J_{4,71} = 10.0 Hz, ³J_{4,75b} = 4.7 Hz, ³J_{4,75a} = 2.4 Hz, 1 H, 74-H), 3.88 (dd, ²J_{32b,32a} = 11.9 Hz, ³J_{32b,27} = 7.9 Hz, 1 H, 32-H_b), 3.95–4.00 (dd, ²J_{53b,53a} = 9.9 Hz, ³J_{53b,50} = 7.3 Hz, 1 H, 53-H_b), 4.01 (dd, ²J_{17a,17b} = 17.0 Hz, ³J_{17a,NHc} = 3.9 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.16 (dd, ²J_{5a,75b} = 12.3 Hz, ³J_{75a,74} = 2.4 Hz, 1 H, 75-H_a), 4.23–4.35 (m, 4 H, 17-H_b, 38-H, 75-H_b), 4.39 (ddd, ³J_{8,9a/b} = 12.1 Hz, ³J_{8,NHb} = 7.6 Hz, ³J_{8,9b/a} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.62 (m, 1 H, 2-H), 4.68 (d, ³J_{64,65} = 7.9 Hz, 1 H, 64-H), 4.73–4.80 (m, 2 H, 25-H, 41-H), 4.80 (d, ²J_{63a,63b} = 12.6 Hz, 1 H, 63-H_b), 4.92 (m, 1 H, 48-H), 4.94 (d, ²J_{63b,63a} = 12.4 Hz, 1 H, 63-H_a), 5.01 (dd, ³J_{65,68} = 9.6 Hz, ³J_{65,54} = 7.9 Hz, 1 H, 65-H), 5.07–5.15 (m, 2 H, 34-H, 71-H), 5.08 (d, ³J_{55,56} = 11.0 Hz, 1 H, 55-H), 5.16–5.23 (m, 2 H, 19-H, 68-H), 5.60 (d, ³J_{13,14} = 3.3 Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (qd, ³J_{14,15} = 6.4 Hz, ³J_{14,13} = 3.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.40 (d, ³J_{NHb,8} = 7.9 Hz, 1 H, NH_b), 7.49 (s, 1 H, 61-H), 7.98 (d, ³J_{NHa,41} = 9.1 Hz, 1 H, NH_a), 8.50 (dd, ³J_{NHc,17b} = 6.5 Hz, ³J_{NHc,17a} = 3.9 Hz, 1 H, NH_c).

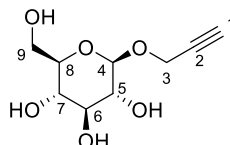
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (q, C-52), 16.9 (q, C-5), 17.9 (q, C-15), 19.0 (q, C-57, C-57'), 20.8 (q, C-70, C-73), 20.9 (q, C-77), 21.0 (q, C-67), 21.1 (q, C-22), 22.2 (q, C-60), 22.4 (q, C-45), 22.5 (q, C-45'), 22.6 (t, C-36), 23.0 (q, C-22'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.1 (t, C-30, C-31), 26.4 (t, C-30', C-51), 27.9 (d, C-56), 28.1 (d, C-44), 29.4 (t, C-35), 30.1 (t, C-37), 30.4 (t, C-42), 30.7 (q, C-23), 30.8 (q, C-39), 31.5 (t, C-29), 31.6 (q, C-58), 31.8 (t, C-29'), 33.2 (t, C-3), 33.8 (d, C-4), 34.3 (q, C-46), 34.5 (t, C-49), 34.9 (t, C-43), 35.8 (t, C-26), 36.9 (t, C-20), 39.5 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 49.0 (d, C-41), 50.4 (t, C-38), 50.9 (d, C-34), 51.1 (d, C-8), 51.6 (t, C-32), 53.0 (t, C-53), 53.5 (t, C-6), 55.1 (d, C-19), 56.5 (d, C-48), 58.9 (d, C-55), 59.4 (d, C-25), 59.9 (d, C-13), 60.6 (d, C-2), 61.9 (t, C-75), 63.1 (t, C-63), 68.4 (d, C-71), 69.3 (d, C-14), 71.3 (d, C-65), 72.1 (d, C-74), 72.8 (d, C-68), 100.4 (d, C-64), 122.7 (d, C-61*), 144.5 (s, C-62*), 168.5 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 169.48 (s, C-54), 169.55 (s, C-66), 169.59 (s, C-72), 170.2 (s, C-24), 170.3 (s, C-69), 170.6 (s, C-16), 170.8 (s, C-76), 171.0 (s, C-1), 171.6 (s, C-59), 171.7 (s, C-18), 173.6 (s, C-47), 173.8 (s, C-7), 174.4 (s, C-40).

HRMS (ESI): Berechnet für C₈₃H₁₃₄N₁₃O₂₂⁺ [M+H]⁺: 1664.9761, gefunden: 1664.9758.

Propargyl-β-D-glucopyranosid [141]^[109]

Zu einer Suspension aus 72.3 mg (187 μmol, 1.0 Äq.) des peracetylierten Zuckers **140** in 0.62 mL MeOH wurden 3.1 mg (57.4 μmol, 0.3 Äq.) NaOMe gegeben. Nach 23 h wurde mit Amberlite IR120 neutralisiert und das Gemisch filtriert, wobei mit MeOH nachgespült wurde. Zuletzt wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und es wurden 40.9 mg (187 μmol, 100 %) des Glucosederivats **141** als farbloses Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. (EP853)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.1$ ($c = 1.0$, MeOH); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -91.9$ ($c = 0.66$, MeOH)^[157] $R_f = 0.03$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.95$ (ddd, $^3J_{5,6} = 9.0$ Hz, $^3J_{5,4} = 7.8$ Hz, $^3J_{5,\text{OH}5} = 5.0$ Hz, 1 H, 5-H), 3.01 (ddd, $^3J_{7,8} = 9.7$ Hz, $^3J_{7,6} = 8.6$ Hz, $^3J_{7,\text{OH}7} = 5.3$ Hz, 1 H, 7-H), 3.08 (ddd, $^3J_{8,7} = 9.6$ Hz, $^3J_{8,9a} = 6.1$ Hz, $^3J_{8,9b} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 3.13 (td, $^3J_{6,5} \approx ^3J_{6,7} = 8.8$ Hz, $^3J_{6,\text{OH}6} = 4.8$ Hz, 1 H, 6-H), 3.41 (m, 1 H, 9-H_a), 3.44 (t, $^4J_{1,3} = 2.4$ Hz, 1 H, 1-H), 3.66 (ddd, $^2J_{9b,9a} = 11.8$ Hz, $^3J_{9b,\text{OH}9} = 6.6$ Hz, $^3J_{9b,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.24 (d, $^3J_{4,5} = 7.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.28 (dd, $^2J_{3a,3b} = 15.7$ Hz, $^4J_{3a,1} = 2.4$ Hz, 1 H, 3-H_a), 4.38 (dd, $^2J_{3b,3a} = 15.6$ Hz, $^4J_{3b,1} = 2.5$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.53 (dd, $^3J_{\text{OH}9,9b} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{OH}9,9a} = 5.5$ Hz, 1 H, OH₉), 4.93 (d, $^3J_{\text{OH}7,7} = 5.4$ Hz, 1 H, OH₇), 4.98 (d, $^3J_{\text{OH}6,6} = 4.9$ Hz, 1 H, OH₆), 5.13 (d, $^3J_{\text{OH}5,5} = 5.1$ Hz, 1 H, OH₅).

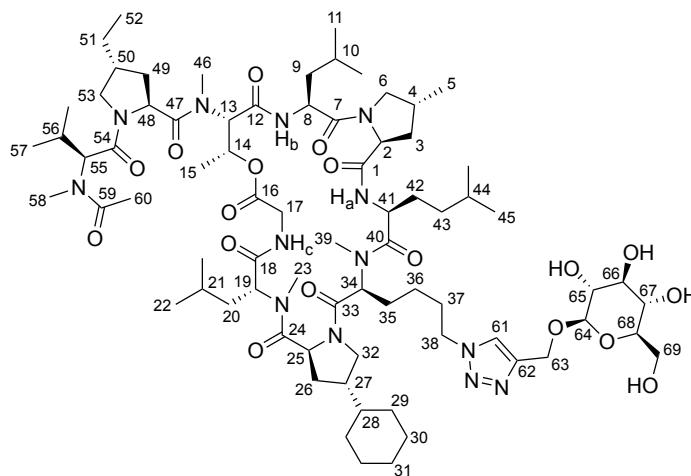
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 54.9$ (t, C-3), 61.1 (t, C-9), 70.1 (d, C-7), 73.2 (d, C-5), 76.7 (d, C-6), 77.0 (d, C-8), 77.3 (d, C-1), 80.0 (s, C-2), 100.8 (d, C-4).

HRMS (ESI): Berechnet für C₉H₁₄NaO₆⁺ [M+Na]⁺: 241.0683, gefunden: 241.0685.

Acetyl-ω-[4-Methyl-β-D-glucopyranosidyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-Lysyl-Cyclohexylmycoplanecin A [139]

8.5 mg (6.65 μmol, 1.0 Äq.) des Azids **134** und 2.1 mg (9.62 μmol, 1.5 Äq.) des Glucopyranosids **141** wurden in 0.6 mL eines 1:1 Gemischs aus THF/H₂O gelöst und mit 4.00 μL (1.0 M in H₂O, 4.00 μmol, 0.6 Äq.) einer frisch angesetzten Natriumascorbat-Lösung und 3.30 μL (1.0 M in H₂O, 3.30 μmol, 0.5 Äq.) CuSO₄ bei RT versetzt. Nach 20.5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 → 0:10), gefolgt von präparativer HPLC (H₂O/MeCN 9:1 → 0:10), gereinigt. Nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion wurden 4.2 mg (2.81 μmol, 42 %) des Mycoplanecinderivats **139** als farbloses Lyophilisat erhalten. (EP858)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.4$ ($c = 0.25$, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.83$ – 0.99 (m, 20 H, 11-H, 22-H, 22-H', 29-H, 45-H, 45-H', 52-H), 0.85 (d, $^3J_{57,56} = 6.6$ Hz, 3 H, 57-H), 0.96 (d, $^3J_{11',10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.97 (d, $^3J_{57,56} = 6.7$ Hz, 3 H, 57-H), 1.00– 1.08 (m, 2 H, 36-H_a, 43-H_a), 1.09 (d, $^3J_{5,4} = 6.3$ Hz, 3 H, 5-H), 1.13– 1.24 (m, 5 H, 28-H, 31-H, 36-H_b, 43-H_b), 1.27– 1.40 (m, 4 H, 9-H_a, 21-H, 51-H), 1.35 (d, $^3J_{15,14} = 6.2$ Hz, 3 H, 15-H), 1.41– 1.48 (m, 2 H, 3-H_a, 42-H_a), 1.48–

1.57 (m, 3 H, 9-H_b, 20-H_a, 44-H), 1.60–1.73 (m, 9 H, 20-H_b, 29-H', 30-H, 30-H', 35-H_a, 42-H_b), 1.73–1.82 (m, 3 H, 10-H, 35-H_b, 49-H_a), 1.82–1.91 (m, 2 H, 27-H, 37-H_a), 1.93 (m, 1 H, 37-H_b), 2.02–2.11 (m, 3 H, 26-H, 49-H_b), 2.12 (s, 3 H, 60-H), 2.21 (m, 1 H, 56-H), 2.39–2.52 (m, 2 H, 4-H, 50-H), 2.56 (m, 1 H, 3-H_b), 2.80 (s, 3 H, 23-H), 3.02 (s, 3 H, 58-H), 3.05–3.16 (m, 2 H, 6-H_a, 32-H_a), 3.12 (s, 3 H, 46-H), 3.27 (s, 3 H, 39-H), 3.34–3.47 (m, 3 H, 53-H_a, 65-H, 68-H), 3.51 (t, $^2J_{6b,6a} \approx ^3J_{6b,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.52–3.62 (m, 2 H, 66-H, 67-H), 3.79–3.95 (m, 3 H, 32-H_b, 63-H), 3.96–4.05 (m, 2 H, 17-H_a, 53-H_b), 4.28 (dd, $^2J_{17b,17a} = 16.9$ Hz, $^3J_{17b,NHc} = 6.1$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.32–4.44 (m, 2 H, 8-H, 38-H_a), 4.44–4.54 (m, 2 H, 38-H_b, 64-H), 4.62 (m, 1 H, 2-H), 4.70–4.88 (m, 3 H, 25-H, 41-H, 69-H_a), 4.97 (dd, $^3J_{48,49a/b} = 8.8$ Hz, $^3J_{48,49b/a} = 2.2$ Hz, 1 H, 48-H), 5.00–5.11 (m, 2 H, 34-H, 69-H_b), 5.07 (d, $^3J_{55,56} = 11.1$ Hz, 1 H, 55-H), 5.21 (dd, $^3J_{19,20a/b} = 9.9$ Hz, $^3J_{19,20b/a} = 5.2$ Hz, 1 H, 19-H), 5.56 (d, $^3J_{13,14} = 2.9$ Hz, 1 H, 13-H), 5.89 (m, 1 H, 14-H), 6.41 (d, $^3J_{NHb,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.93 (d, $^3J_{NHa,41} = 9.0$ Hz, 1 H, NH_a), 8.32 (m, 1 H, NH_c).

Das Signal von 61-H liegt im Rauschen des Spektrums.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.6$ (q, C-52), 16.9 (q, C-5), 18.2 (q, C-15), 18.9 (q, C-57), 19.0 (q, C-57'), 21.1 (q, C-22), 22.3 (t, C-36; q, C-45, C-60), 22.5 (q, C-45'), 22.9 (q, C-22'), 23.5 (q, C-11), 23.6 (q, C-11'), 24.7 (d, C-21), 25.5 (d, C-10), 26.0 (t, C-30), 26.1 (t, C-31), 26.4 (t, C-30', C-51), 27.9 (d, C-56), 28.0 (d, C-44), 28.8 (t, C-35), 29.4 (t, C-37), 30.8 (q, C-23; t, C-42), 31.1 (q, C-39), 31.4 (t, C-29), 31.7 (q, C-58), 31.8 (t, C-29'), 33.3 (t, C-3), 33.7 (d, C-4), 34.56 (q, C-46), 34.62 (t, C-43, C-49), 35.8 (t, C-26), 36.6 (t, C-20), 39.4 (d, C-50), 40.3 (t, C-9), 40.8 (d, C-27), 41.6 (d, C-28), 43.1 (t, C-17), 49.0 (d, C-41), 50.4 (t, C-38), 51.1 (d, C-8, C-34), 51.6 (t, C-32), 53.3 (t, C-53), 53.6 (t, C-6), 54.8 (d, C-19), 56.6 (d, C-48), 59.1 (d, C-55), 59.3 (d, C-25), 60.1 (d, C-13), 60.6 (d, C-2), 61.7 (t, C-69), 62.3 (t, C-63), 69.6 (d, C-14), 70.5 (d, C-67), 73.8 (d, C-68), 76.1 (d, C-65), 102.6 (d, C-64), 169.1 (s, C-33), 169.2 (s, C-12), 170.1 (s, C-54), 170.4 (s, C-24), 170.8 (s, C-16), 171.0 (s, C-1), 171.6 (s, C-59), 172.3 (s, C-18), 173.5 (s, C-47), 173.9 (s, C-7), 174.4 (s, C-40).

Die Signale von C-61 und C-62 liegen im Rauschen des Spektrums.

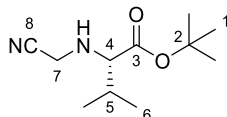
HRMS (ESI): Berechnet für C₇₅H₁₂₆N₁₃O₁₈⁺ [M+H]⁺: 1496.9338, gefunden: 1496.9333.

5.5 Synthese der Bonnevillamide und Streptocinnamide

N-Cyanomethyl-Valin-*tert*-butylester [144]^[110]

Eine Lösung aus 1.02 g (4.89 mmol, 1.0 Äq.) H-Val-O*t*-Bu-HCl und 2.64 mL (15.2 mmol, 3.1 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 16 mL MeCN wurde tropfenweise mit 409 μ L (5.88 mmol, 1.2 Äq., $\rho = 1.722$ g/mL) Bromacetonitril bei RT versetzt und anschließend für 26 h bei 40 °C gerührt. Nachdem auf RT abgekühlt wurde, wurde im Vakuum eingeeengt, der erhaltene Rückstand in DCM aufgenommen und mit ges. NaHCO_{3(aq.)}-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, bevor das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Automatisierte Säulenchromatographie des Rohprodukts (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 7:3) lieferte 922 mg (4.34 mmol, 89 %) des *N*-alkylierten Aminosäureesters **144** als farbloses Öl. (EP817)

$[\alpha]_D^{20} = -16.5$ (c = 1.0, CHCl₃) **R_f** = 0.29 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89$ (d, $^3J_{6,5} = 6.9$ Hz, 3 H, 6-H), 0.97 (d, $^3J_{6',5} = 6.8$ Hz, 3 H, 6-H'), 1.49 (s, 9 H, 1-H), 1.88 (bs, 1 H, NH), 1.98 (septd, $^3J_{5,6} = 6.8$ Hz, $^3J_{5,4} = 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 3.01 (d, $^3J_{4,5} = 4.9$ Hz, 1 H, 4-H), 3.53 (d, $^3J_{7a,7b} = 17.2$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.58 (d, $^3J_{7b,7a} = 17.2$ Hz, 1 H, 7-H_b).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.9$ (q, C-6), 19.3 (q, C-6'), 28.2 (q, C-1), 31.8 (d, C-5), 36.9 (t, C-7), 66.6 (d, C-4), 82.1 (s, C-2), 117.9 (s, C-8), 173.0 (s, C-3).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₁H₂₁N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 213.1598, gefunden: 213.1599.

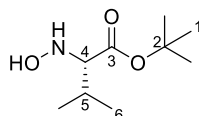
H-hVal-O β -Bu [145]^[110]

Zu einer Lösung aus 3.22 g (15.2 mmol, 1.0 Äq.) des *N*-alkylierten Valinderivats **144** in 74 mL DCM wurden bei 0 °C 8.99 g (36.5 mmol, 2.4 Äq., 70 wt%) *m*CPBA in zwei Portionen über 30 min gegeben. Die erhaltene pinke Suspension wurde für 1.5 h bei RT gerührt, bevor die nun farblose Suspension wieder auf 0 °C abgekühlt und mit jeweils ca. 50 mL ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. Na₂S₂O_{3(aq.)}-Lösung versetzt wurde. Nachdem 5 min weitergerührt wurde, wurde das Gemisch in einen mit einem 1:1 Gemisch aus ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. Na₂S₂O_{3(aq.)}-Lösung befüllten Scheidetrichter überführt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde.

Als nächstes wurde der erhaltene Rückstand in 82 mL MeOH gelöst, mit 5.27 g (5.0 Äq., 75.8 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und für 21 h bei 60 °C gerührt. Nachdem auf RT abgekühlt wurde, wurde das Gemisch im Vakuum eingengt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Danach wurde mit ges. NaHCO_{3(aq.)}-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 5:5) des Rückstands, konnten 2.34 g (12.4 mmol, 82 %) des *N*-hydroxylierten Aminosäureesters **145** als farbloser Feststoff isoliert werden. (EP940)

$[\alpha]_D^{20} = -4.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃) **Schmelzbereich:** 68–69 °C (Lit.: 66–67 °C)^[158]

R_f = 0.41 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (d, $^3J_{6,5} = 6.8$ Hz, 6 H, 6-H, 6-H'), 1.49 (s, 9 H, 1-H), 1.88 (oct, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{5,6} = 6.9$ Hz, 1 H, 5-H), 3.32 (d, $^3J_{4,5} = 6.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.59 (bs, 2 H, NH, OH).

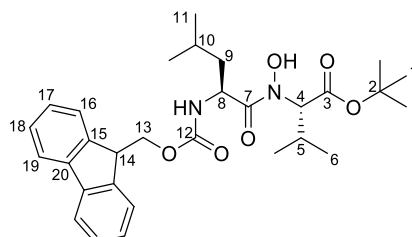
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.36$ (q, C-6), 19.41 (q, C-6'), 28.3 (q, C-1), 29.2 (d, C-5), 71.8 (d, C-4), 81.7 (s, C-2), 172.9 (s, C-3).

HRMS (ESI): Berechnet für C₉H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺: 190.1438, gefunden: 190.1438.

Fmoc-Leu-hVal-O β -Bu [146]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 2.61 g (7.39 mmol, 1.4 Äq.) Fmoc-Leu-OH in 13 mL abs. DCM suspendiert und mit 647 μ L (7.39 mmol, 1.4 Äq., $\rho = 1.450$ g/mL) Oxalylchlorid versetzt. Dazu wurden 7 Tropfen abs. DMF zugetropft, was in einer starken Gasentwicklung resultierte. Die nun klare, gelbe Lösung wurde für 1 h gerührt und dann zu einer Suspension aus 1.01 g (5.37 mmol, 1.0 Äq.) H-hVal-O β -Bu (**145**) und 4.50 g (53.6 mmol, 10 Äq.) NaHCO₃ getropft. Nach 5 h wurde filtriert, das Filtrat mit EtOAc verdünnt und mit 1 M HCl_(aq.), H₂O, ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Dann wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 8:2) des Rohprodukts lieferte 2.76 g (5.26 mmol, 97 %) des Dipeptids **146** als rötlichen Schaum. (EP943)

$[\alpha]_D^{20} = -5.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃) **R_f** = 0.17 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (d, $^3J_{11,10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H), 1.00 (d, $^3J_{11',10} = 6.1$ Hz 3 H, 11-H'), 1.01 (d, $^3J_{6,5} = 6.7$ Hz, 3 H, 6-H), 1.04 (d, $^3J_{6',5} = 6.8$ Hz, 3 H, 6-H'), 1.50 (s, 9 H, 1-H), 1.57 (dd, $^3J_{9a,10} = 8.7$ Hz, $^3J_{9a,8} = 4.5$ Hz, 1 H, 9-H_a), 1.61 (m, 1 H, 9-H_b), 1.73 (m, 1 H, 10-H), 2.37 (oct, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{5,6} = 6.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.22 (t, $^3J_{14,13} = 7.2$ Hz, 1 H, 14-H), 4.37 (d, $^3J_{13,14} = 7.1$ Hz, 2 H, 13-H), 4.88 (d, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz, 1 H, 4-H), 5.05 (td, $^3J_{8,NH}$

5. Experimenteller Teil

$\approx {}^3J_{8,9b} = 9.1$ Hz, ${}^3J_{8,9a} = 4.5$ Hz, 1 H, 8-H), 5.40 (d, ${}^3J_{NH,8} = 9.1$ Hz, 1 H, NH), 7.31 (m, 2 H, 17-H), 7.40 (m, 2 H, 18-H), 7.60 (m, 3 H, 16-H), 7.76 (m, 2 H, 19-H).

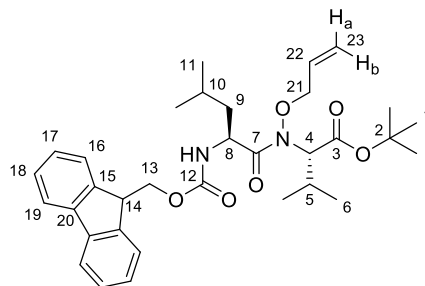
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.57$ (q, C-6), 19.62 (q, C-6'), 22.0 (q, C-11), 23.4 (q, C-11'), 24.9 (d, C-10), 28.1 (q, C-1), 29.2 (d, C-5), 41.8 (t, C-9), 47.3 (d, C-14), 49.4 (d, C-8), 63.2 (d, C-4), 67.2 (t, C-13), 83.4 (s, C-2), 120.1 (d, C-19), 125.3 (d, C-16), 127.2 (d, C-17), 127.8 (d, C-18), 141.4 (s, C-20), 143.9 (s, C-15), 156.5 (s, C-12), 171.6 (s, C-3), 172.8 (s, C-7).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 525.2959, gefunden: 525.2953.

Fmoc-Leu-hVal(OAllyl)-Ot-Bu [148]

Unter N_2 -Atmosphäre wurden 2.67 g (5.08 mmol, 1.0 Äq.) des Dipeptids **146** und 720 μL (6.10 mmol, 1.2 Äq., $\rho = 1.024$ g/mL) Allylmethylcarbonat in 13 mL abs. MeCN gelöst und mit 58.7 mg (50.8 μmol , 1 mol%) versetzt. Nach 1 h wurde die gelbe Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 *n*-Pentan/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 8:2). Insgesamt wurden 2.43 g (4.31 mmol, 85 %) des *O*-allylierten Dipeptids **148** als farbloser Schaum isoliert. (EP1019)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.41$ (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, ${}^3J_{11,10} = 4.5$ Hz, 3 H, 11-H), 0.97 (d, ${}^3J_{11,10} = 4.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.98 (d, ${}^3J_{6,5} = 7.3$ Hz, 3 H, 6-H), 1.03 (d, ${}^3J_{6',5} = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H'), 1.44 (s, 9 H, 1-H), 1.48 (m, 1 H, 9-H_a), 1.60 (ddd, ${}^2J_{9b,9a} = 13.4$ Hz, ${}^3J_{9b,8/10} = 9.9$ Hz, ${}^3J_{9b,10/8} = 3.4$ Hz, 1 H, 9-H_b), 1.76 (m, 1 H, 10-H), 2.39 (dsept, ${}^3J_{5,4} = 10.3$ Hz, ${}^3J_{5,6} = 6.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.23 (t, ${}^3J_{14,13} = 7.3$ Hz, 1 H, 14-H), 4.36 (d, ${}^3J_{14,13} = 7.7$ Hz, 2 H, 14-H), 4.38 (d, ${}^3J_{4,5} = 10.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.56 (dd, ${}^2J_{21a,21b} = 10.9$ Hz, ${}^3J_{21a,22} = 6.0$ Hz, 1 H, 21-H_a), 4.62 (dd, ${}^2J_{21b,21a} = 10.8$ Hz, ${}^3J_{21b,22} = 6.5$ Hz, 1 H, 21-H_b), 4.83 (td, ${}^3J_{8,9a/b} \approx {}^3J_{8,NH} = 10.2$ Hz, ${}^3J_{8,9b/a} = 3.4$ Hz, 1 H, 8-H), 5.32 (d, ${}^3J_{23a,22} = 10.6$ Hz, 1 H, 23-H_a), 5.37 (d, ${}^3J_{NH,8} = 9.6$ Hz, 1 H, NH), 5.43 (dq, ${}^3J_{23b,22} = 17.3$ Hz, ${}^2J_{23b,23a} \approx {}^4J_{23b,21} = 1.5$ Hz, 1 H, 23-H_b), 5.94 (ddt, ${}^3J_{22,23b} = 16.8$ Hz, ${}^3J_{22,23a} = 10.4$ Hz, ${}^3J_{22,21} = 6.2$ Hz, 1 H, 22-H), 7.31 (tt, ${}^3J_{17,16} \approx {}^3J_{17,18} = 7.4$ Hz, ${}^4J_{17,19} \approx {}^5J_{17,14} = 1.4$ Hz, 2 H, 17-H), 7.40 (tt, ${}^3J_{18,17} \approx {}^3J_{18,19} = 7.5$ Hz, ${}^4J_{18,16} \approx {}^5J_{18,14} = 1.6$ Hz, 2 H, 18-H), 7.60 (m, 2 H, 16-H), 7.76 (d, ${}^3J_{19,18} = 7.7$ Hz, 2 H, 19-H).

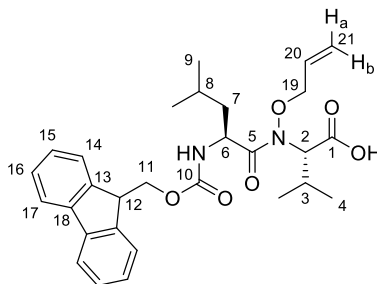
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.4$ (q, C-6), 20.5 (q, C-6'), 21.6 (q, C-11), 23.7 (q, C-11'), 24.8 (d, C-10), 28.1 (q, C-1), 28.4 (d, C-5), 41.5 (t, C-9), 47.3 (d, C-14), 50.3 (d, C-8), 67.1 (t, C-13), 68.0 (d, C-4), 78.1 (t, C-21), 81.9 (s, C-2), 120.1 (d, C-19), 121.0 (t, C-23), 125.3 (d, C-16), 127.2 (d, C-17), 127.8 (d, C-18), 130.7 (d, C-22), 141.4 (s, C-20), 143.9 (s, C-15), 156.4 (s, C-12), 167.2 (s, C-3), 175.1 (s, C-7).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565.3272, gefunden: 565.3265.

Fmoc-Leu-hVal(OAllyl)-OH [147]

2.43 g (4.31 mmol, 1.0 Äq.) des *tert*-Butylesters **148** wurden bei 0 °C in 10.5 mL eines 95:2.5:2.5 Gemisches aus TFA/TESH/DCM gelöst. Danach wurde die gelbe Lösung auf RT erwärmt und nach 1 h im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde dreimal mit CHCl_3 azeotropiert und im Anschluss mittels automatisierter Säulenchromatographie (*c*Hex/EtOAc(+2 % AcOH) 10:0 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Insgesamt wurden nach Lyophilisierung 2.09 g (4.11 mmol, 95 %) des Dipeptids **147** als farbloser Schaum erhalten. (EP1021)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.50$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1 + 1 % AcOH)



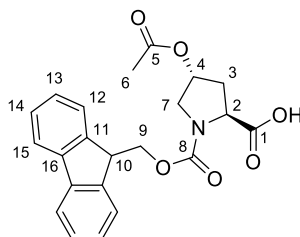
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (d, $^3J_{11,10}$ = 5.8 Hz, 6 H, 9-H, 9-H'), 1.01 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.6 Hz, 3 H, 4-H), 1.07 (d, $^3J_{6',5}$ = 6.6 Hz, 3 H, 4-H'), 1.52 (m, 2 H, 7-H), 1.75 (m, 1 H, 8-H), 2.53 (dsept, $^3J_{5,4}$ = 10.2 Hz, $^3J_{5,6}$ = 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (d, $^3J_{4,5}$ = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.23 (t, $^3J_{14,13}$ = 7.0 Hz, 1 H, 12-H), 4.40 (m, 2 H, 11-H), 4.57 (d, $^3J_{21,22}$ = 6.5 Hz, 2 H, 19-H), 4.84 (td, $^3J_{8,\text{NH}}$ $\approx$ $^3J_{8,9a/b}$ = 9.9 Hz, $^3J_{8,9b/a}$ = 4.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.36 (d, $^3J_{23a,22}$ = 10.3 Hz, 1 H, 21-H_a), 5.40 (d, $^3J_{\text{NH},8}$ = 9.6 Hz, 1 H, NH), 5.45 (d, $^3J_{23b,22}$ = 17.2 Hz, 1 H, 21-H_b), 5.96 (ddt, $^3J_{22,23b}$ = 16.9 Hz, $^3J_{22,23a}$ = 10.3 Hz, $^3J_{22,21}$ = 6.4 Hz, 1 H, 20-H), 7.31 (t, $^3J_{17,16}$ $\approx$ $^3J_{17,18}$ = 7.4 Hz, 2 H, 15-H), 7.40 (t, $^3J_{18,17}$ $\approx$ $^3J_{18,19}$ = 7.5 Hz, 2 H, 16-H), 7.60 (m, 2 H, 14-H), 7.76 (d, $^3J_{19,18}$ = 7.6 Hz, 2 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 19.75 (q, C-6), 19.84 (q, C-6'), 21.3 (q, C-11), 23.5 (q, C-11'), 24.8 (d, C-10), 27.3 (d, C-5), 41.1 (t, C-9), 47.3 (d, C-14), 50.4 (d, C-8), 67.1 (t, C-13), 72.3 (d, C-4), 77.8 (t, C-21), 120.1 (d, C-19), 122.7 (t, C-23), 125.2 (d, C-16), 127.2 (d, C-17), 127.8 (d, C-18), 130.0 (d, C-22), 141.4 (s, C-20), 143.8 (s, C-15), 144.0 (s, C-15), 156.4 (s, C-12), 170.4 (s, C-3), 176.6 (s, C-7).

Fmoc-Hyp(OAc)-OH [149]

Zu einer Suspension aus 2.02 g (5.71 mmol, 1.0 Äq.) Fmoc-Hyp-OH in 18.5 mL DCM wurden 2.98 mL (17.1 mmol, 3.0 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA, gefolgt von 1.08 mL (11.4 mmol, 2.0 Äq., ρ = 1.082 g/mL) Ac_2O und 69.8 mg (571 μmol , 0.1 Äq.) DMAP, gegeben. Die nun farblose Lösung wurde für 20 min gerührt, dann mit DCM verdünnt und mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ gewaschen. Danach wurde die wässrige Phase einmal mit DCM extrahiert und die vereinigten DCM-Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde der erhaltene Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc(+2 % AcOH) 10:0 $\rightarrow$ 5:5) gereinigt. Die isolierte Fraktion wurde dreimal mit Toluol azeotropiert. Insgesamt konnten 1.88 g (4.76 mmol, 83 %) des Prolinderivats **149** als farbloser Schaum isoliert werden. (EP859).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -45.9 (c = 1.0, CHCl_3) R_f = 0.21 (n -Pentan/EtOAc 1:1 + 1 % AcOH)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis: 6:4):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.08 (s, 3 H, 6-H), 2.30 (m, 1 H, 3-H_a), 2.45 (m, 1 H, 3-H_b), 3.73 (m, 2 H, 7-H), 4.25 (t, $^3J_{10,9}$ = 7.1 Hz, 1 H, 10-H), 4.34–4.56 (m, 3 H, 2-H, 9-H), 5.29 (m, 1 H, 4-H), 7.23–7.45 (m, 4 H, 13-H, 14-H), 7.54 (m, 2 H, 12-H), 7.76 (d, $^3J_{15,14}$ = 7.5 Hz, 2 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.2 (q, C-6), 35.3 (t, C-3), 47.2 (t, C-10), 52.3 (t, C-7), 57.3 (d, C-2), 68.2 (t, C-9), 72.5 (t, C-4), 120.2 (d, C-15), 125.1 (d, C-12), 127.2 (d, C-13), 127.9 (d, C-14), 141.4 (s, C-16), 143.7 (s, C-11), 155.6 (s, C-8), 170.6 (s, C-5), 175.7 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.05 (s, 3 H, 6-H), 4.14 (t, $^3J_{10,9}$ = 6.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.70 (d, $^3J_{15,14}$ = 7.5 Hz, 2 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 36.7 (t, C-3), 52.7 (t, C-7), 58.0 (d, C-2), 67.9 (t, C-9), 71.7 (d, C-4), 120.1 (d, C-15), 127.8 (d, C-14), 143.8 (s, C-11), 154.5 (s, C-8), 177.0 (s, C-1).

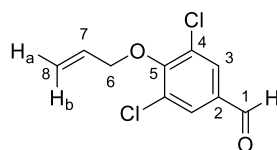
HRMS (ESI): Berechnet für $C_{22}H_{22}NO_6^+$ $[M+H]^+$: 396.1442, gefunden: 396.1446.

4-Allyloxy-3,5-dichlorbenzaldehyd [150]

Eine Lösung aus 1.01 g (5.29 mmol, 1.0 Äq.) 3,5-Dichlor-4-hydroxybenzaldehyd in 17 mL DMF wurde mit 2.20 g (15.9 mmol, 3.0 Äq.) K_2CO_3 und 690 μ L (7.97 mmol, 1.5 Äq., $\rho = 1.398$ g/mL) Allylbromid versetzt. Nach 22 h wurde die orange Suspension mit Et_2O verdünnt und dreimal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zuletzt wurde das Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/ $EtOAc$ 10:0 $\rightarrow$ 9:1) gereinigt, woraufhin 1.13 g (4.87 mmol, 92 %) des Allylethers **150** als blassgelber Feststoff erhalten wurden. (EP816)

$R_f = 0.50$ (n -Pentan/ $EtOAc$ 8:2)

Schmelzbereich: 74–75 °C



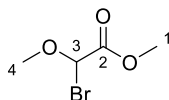
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.67$ (dt, $^3J_{6,7} = 6.0$ Hz, $^3J_{6,8} = 1.3$ Hz, 2 H, 6-H), 5.32 (dq, $^3J_{8a,7} = 10.4$ Hz, $^2J_{8a,8b} \approx ^4J_{8a,6} = 1.2$ Hz, 1 H, 8- H_a), 5.44 (dq, $^3J_{8a,7} = 17.2$ Hz, $^2J_{8b,8a} \approx ^4J_{8b,6} = 1.5$ Hz, 1 H, 8- H_b), 6.14 (ddt, $^3J_{7,8b} = 17.1$ Hz, $^3J_{7,8a} = 10.3$ Hz, $^3J_{7,6} = 6.0$ Hz, 1 H, 7-H), 7.83 (s, 2 H, 3-H), 9.87 (s, 1 H, 1-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 74.9$ (t, C-6), 119.7 (t, C-8), 130.1 (d, C-3), 131.0 (s, C-4), 132.5 (d, C-7), 133.2 (s, C-2), 156.3 (s, C-5), 188.9 (d, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{10}H_9Cl_2O_2^+$ $[M+H]^+$: 230.9974, gefunden: 230.9971.

2-Brom-2-Methoxyessigsäuremethylester [151]^[116]

Zu einer Lösung aus 1.85 mL (18.7 mmol, 1.0 Äq., $\rho = 1.051$ g/mL) α -Methoxyessigsäuremethylester in 9.4 mL CCl_4 wurden 3.32 g (18.7 mmol, 1.0 Äq.) NBS, gefolgt von 9.0 mg (37.4 μ mol, 0.2 mol%) DBPO, gegeben. Das Gemisch wurde langsam zum Rückfluss erwärmt (Ölbadtemperatur: 95 °C, bei knapp 90 °C färbte sich das Reaktionsgemisch rot und refluxierte plötzlich stark). Nach 20 h wurde die nun blasspinke Suspension auf RT abgekühlt, filtriert und der Filterkuchen mit DCM nachgespült, bevor das Filtrat im Vakuum eingedampft wurde. Zuletzt wurde der Rückstand im Vakuum destilliert (4.2 mbar, 56–57 °C), wodurch 2.72 g (14.9 mmol, 80 %) des α -bromierten Esters **151** als farblose Flüssigkeit isoliert werden konnten. (EP811)

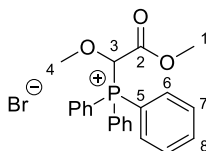


1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.59$ (s, 3 H, 4-H), 3.87 (s, 3 H, 1-H), 6.02 (s, 1 H, 3-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 53.4$ (q, C-1), 58.9 (q, C-4), 83.2 (d, C-3), 166.0 (s, C-2).

2-Methoxy-2-(triphenylphosphonium)essigsäuremethylesterbromid [152]^[116]

Zunächst wurden 1.14 g (6.25 mmol, 1.0 Äq.) des Bromids **151** in 9 mL Toluol gelöst und mit 1.64 g (6.25 mmol, 1.0 Äq.) PPh_3 versetzt. Nach 18.5 h wurde der Feststoff abfiltriert und mit Et_2O gewaschen, bevor im Hochvakuum getrocknet wurde. Insgesamt konnten 1.99 g (4.47 mmol, 72 %) des Wittig-Salzes **152** als farbloser Feststoff isoliert werden. (EP821)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.57 (s, 3 H, 1-H), 3.89 (s, 3 H, 4-H), 7.65 (m, 6 H, 6-H), 7.77 (m, 3 H, 8-H), 7.95 (m, 6 H, 7-H), 8.29 (d, $^2J_{3,P}$ = 13.1 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 53.4 (q, C-1), 62.6 (q, C-4), 62.7 (q, C-4'), 76.3 (d, C-3), 116.6 (s, C-5), 117.3 (s, C-5'), 130.1 (d, C-6), 130.2 (d, C-6'), 134.8 (d, C-7), 134.9 (d, C-7'), 135.2 (d, C-8), 167.08 (s, C-2'), 167.13 (s, C-2').

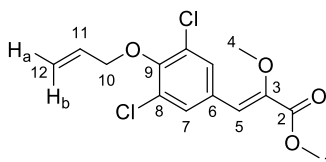
(*Z*)-3-(4-(Allyloxy)-3,5-dichlorophenyl)-2-methoxyacrylsäuremethylester [153]^[115]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 1.22 g (2.74 mmol, 1.5 Äq.) des Wittig-Salzes **152** in 6.0 mL abs. THF suspendiert und dann mit 438 μ L (2.91 mmol, 1.6 Äq., ρ = 1.010 g/mL) DBU versetzt. Nachdem die nun tiefgelbe Suspension für 10 min gerührt wurde, wurden 420 mg (1.82 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **150** dazugegeben und für 16.5 h gerührt.

Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und mit ges. NH₄Cl(aq.), gefolgt von ges. NaCl(aq.)-Lösung, gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, bevor der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt wurde. Insgesamt konnten 474 mg (1.49 mmol, 82 %) des Enolethers **153** als gelber Feststoff isoliert werden. (EP829)

R_f = 0.31 (*n*-Pentan/EtOAc 9:1)

Schmelzbereich: 82–83 °C



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (s, 3 H, 4-H), 3.85 (s, 3 H, 1-H), 4.58 (dt, $^3J_{10,11}$ = 6.0 Hz, $^4J_{10,12}$ = 1.3 Hz, 2 H, 10-H), 5.29 (dq, $^3J_{12a,11}$ = 10.3 Hz, $^2J_{12a,12b} \approx ^4J_{12a,10}$ = 1.2 Hz, 1 H, 12-H_a), 5.43 (dq, $^3J_{12b,11}$ = 17.2 Hz, $^2J_{12b,12a} \approx ^4J_{12b,10}$ = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_b), 6.14 (ddt, $^3J_{11,12b}$ = 17.2 Hz, $^3J_{11,12a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{11,10}$ = 6.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.75 (s, 1 H, 5-H), 7.68 (s, 2 H, 7-H).

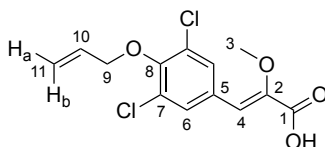
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 52.5 (q, C-1), 59.5 (q, C-4), 74.6 (t, C-10), 119.1 (t, C-12), 120.5 (d, C-5), 129.7 (s, C-8), 130.3 (d, C-7), 131.0 (s, C-6), 133.0 (d, C-11), 146.5 (s, C-3), 151.3 (s, C-9), 164.3 (s, C-2).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₄H₁₅Cl₂O₄⁺ [M+H]⁺: 317.0342, gefunden: 317.0344.

Allylsaccharochlorin B [154]^[117]

Zu einer Lösung aus 761 mg (2.40 mmol, 1.0 Äq.) des Methylesters **153** in 8.0 mL THF wurde 4.0 mL einer 2.0 M NaOH(aq.)-Lösung gegeben. Die farblose Emulsion wurde für 26.5 h kräftig gerührt, bevor mit 1 M HCl(aq.) angesäuert (pH = 1) und mit EtOAc verdünnt wurde. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert. Danach wurden die vereinigten EtOAc-Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt konnten 714 mg (2.35 mmol, 98 %) der Carbonsäure **154** als farbloser Feststoff isoliert werden, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde. (EP957)

Schmelzbereich: 173–176 °C



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.76 (s, 3 H, 3-H), 4.57 (dt, $^3J_{9,10}$ = 5.8 Hz, $^4J_{9,11}$ = 1.3 Hz, 2 H, 9-H), 5.28 (dq, $^3J_{11a,10}$ = 10.4 Hz, $^2J_{11a,11b} \approx ^4J_{11a,10}$ = 1.2 Hz, 1 H, 11-H_a), 5.42 (dq, $^3J_{11b,10}$ = 17.2 Hz, $^2J_{11b,11a} \approx ^4J_{11b,10}$ = 1.6 Hz, 1 H, 11-H_b), 6.10 (ddt, $^3J_{10,11b}$ = 17.2 Hz, $^3J_{10,11a}$ = 10.3 Hz, $^3J_{10,9}$ = 5.8 Hz, 1 H, 10-H), 6.84 (s, 1 H, 4-H), 7.88 (s, 2 H, 6-H).

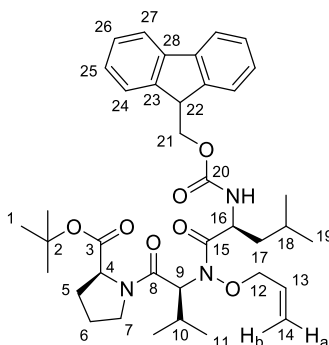
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 58.8 (q, C-3), 74.2 (t, C-9), 118.1 (d, C-4), 118.9 (t, C-11), 128.6 (s, C-7), 129.9 (d, C-6), 131.6 (s, C-5), 133.1 (d, C-10), 147.4 (s, C-2), 150.1 (s, C-8), 164.4 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{13}H_{13}Cl_2O_4^+$ $[M+H]^+$: 303.0185, gefunden: 303.0187.

Fmoc-Leu-hVal(OAll)-Pro-O t -Bu [157]

Zuerst wurden 676 mg (1.33 mmol, 1.1 Äq.) des Dipeptids **147** unter N_2 -Atmosphäre in 4.4 mL abs. DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 189 mg (1.33 mmol, 1.1 Äq.) Oxyma, 258 mg (1.35 mmol, 1.1 Äq.) EDC und 463 μ L (2.66 mmol, 2.2 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA dazugegeben. Die erhaltene gelbe Lösung wurde für 10 min bei 0 °C gerührt, bevor 213 μ L (1.21 mmol, 1.0 Äq., $\rho = 0.971$ g/mL) H-Pro-O t -Bu dazugegeben und langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 3 h wurde die mittlerweile dunkelorange Lösung mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $HCl_{(aq)}$ -, 1 M $LiCl_{(aq)}$ -, ges. $NaHCO_{3(aq)}$ - und ges. $NaCl_{(aq)}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Automatisierte säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 7:3) des Rohprodukts lieferte 555 mg (838 μ mol, 69 %) des Tripeptids **157** als farblosen Schaum. (EP1061)

$[\alpha]_D^{20} = -84.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) $R_f = 0.31$ (n -Pentan/EtOAc 7:3)



1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, 373 K): $\delta = 0.87$ (d, $^3J_{19,18} = 6.6$ Hz, 3 H, 19-H), 0.88 (d, $^3J_{11,10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H), 0.91 (d, $^3J_{19',18} = 6.9$ Hz, 3 H, 11-H'), 0.92 (d, $^3J_{11',10} = 7.3$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.37 (ddd, $^2J_{17a,17b} = 13.3$ Hz, $^3J_{17a,16/18} = 8.7$ Hz, $^3J_{17a,18/16} = 3.4$ Hz, 1 H, 17-Ha), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.57 (m, 1 H, 17-Hb), 1.71 (m, 1 H, 18-H), 1.79–1.88 (m, 2 H, 5-Ha, 6-Ha), 1.96 (m, 1 H, 6-Hb), 2.16 (m, 1 H, 5-Hb), 2.43 (dsept, $^3J_{10,9} = 10.4$ Hz, $^3J_{10,11} = 6.6$ Hz, 1 H, 10-H), 3.51 (m, 2 H, 7-H), 4.17–4.23 (m, 2 H, 4-H, 22-H), 4.29 (dd, $^2J_{21a,21b} = 10.5$ Hz, $^3J_{21a,22} = 6.9$ Hz, 1 H, 21-Ha), 4.35 (m, 1 H, 21-H), 4.42 (dd, $^2J_{12a,12b} = 11.3$ Hz, $^3J_{12a,13} = 6.0$ Hz, 1 H, 12-Ha), 4.61 (bs, 1 H, 12-Hb), 4.72 (bs, 1 H, 16-H), 4.75 (d, $^3J_{9,10} = 10.5$ Hz, 1 H, 9-H), 5.26 (d, $^3J_{14a,13} = 10.5$ Hz, 1 H, 14-Ha), 5.34 (d, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, 1 H, 14-Hb), 5.93 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.6$ Hz, $^3J_{13,14a} = 11.0$ Hz, $^3J_{13,12} = 5.9$ Hz, 1 H, 13-H), 7.09 (bs, 1 H, NH), 7.31 (tdd, $^3J_{25,24} \approx ^3J_{25,26} = 7.4$ Hz, $^4J_{25,27} = 3.0$ Hz, $^5J_{25,22} = 1.2$ Hz, 2 H, 25-H), 7.41 (t, $^3J_{26,25} \approx ^3J_{26,27} = 7.5$ Hz, 2 H, 26-H), 7.68 (d, $^3J_{24,25} = 7.5$ Hz, 2 H, 24-H), 7.85 (d, $^3J_{27,26} = 7.6$ Hz, 2 H, 27-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$, 373 K): $\delta = 18.2$ (q, C-11), 18.9 (q, C-11'), 20.7 (q, C-19), 22.5 (q, C-19'), 23.8 (t, C-6; d, C-18), 27.2 (q, C-1), 27.3 (d, C-10), 28.2 (t, C-5), 46.0 (t, C-7), 46.5 (d, C-22), 49.3 (d, C-16), 59.3 (d, C-4), 63.3 (d, C-9), 65.3 (t, C-21), 76.7 (t, C-12), 79.9 (s, C-2), 119.0 (t, C-14), 119.4 (d, C-27), 124.6 (d, C-24), 126.4 (d, C-25), 127.0 (d, C-26), 131.2 (d, C-13), 140.3 (s, C-28), 143.4 (s, C-23), 155.3 (s, C-20), 165.9 (s, C-15), 170.2 (s, C-3), 174.3 (s, C-8).

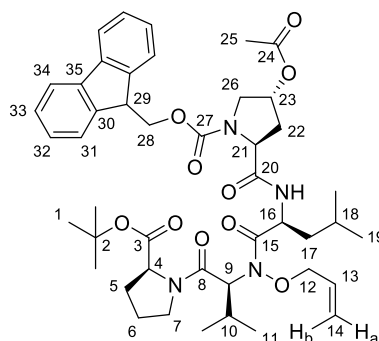
Das Signal von C-17 liegt unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{38}H_{52}N_3O_7^+$ $[M+H]^+$: 662.3800, gefunden: 662.3801.

Fmoc-Hyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-O t -Bu [158]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 486 mg (735 μ mol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **157** in 2.5 mL MeCN mit 1.52 mL Et_2NH (14.7 mmol, 20 Äq., $\rho = 0.707$ g/mL) für 60 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 350 mg (886 μ mol, 1.2 Äq.) Fmoc-Hyp(OAc)-OH (**149**), 126 mg (887 μ mol, 1.2 Äq.) Oxyma, 170 mg (887 μ mol, 1.2 Äq.) EDC und 202 μ L (1.83 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 0.920$ g/mL) NMM in 2.6 mL DCM für 4 h umgesetzt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) wurden 505 mg (618 μ mol, 84 %) des Tetrapeptids **158** als rötlicher Schaum isoliert. (EP950)

$[\alpha]_D^{20} = -102.4$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) $R_f = 0.16$ (n -Pentan/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 0.75–0.88 (m, 6 H, 19-H, 19-H'), 0.85 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 0.91 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.4 Hz, 3 H, 11-H'), 1.38 (m, 1 H, 17-H_a), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.53 (ddd, $^2J_{17b,17a}$ = 14.8 Hz, $^3J_{17b,16}$ = 10.3 Hz, $^3J_{17b,18}$ = 4.8 Hz, 1 H, 17-H_b), 1.68 (m, 1 H, 18-H), 1.79–1.87 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.96 (m, 1 H, 6-H_b), 2.03 (s, 3 H, 25-H), 2.09–2.19 (m, 2 H, 5-H_b, 22-H_a), 2.29 (bs, 1 H, 22-H_b), 2.43 (dsept, $^3J_{10,9}$ = 10.5 Hz, $^3J_{10,11}$ = 6.6 Hz, 1 H, 10-H), 3.42–3.56 (m, 3 H, 7-H, 26-H_a), 3.70 (dd, $^2J_{26b,26a}$ = 11.8 Hz, $^3J_{26b,23}$ = 5.0 Hz, 1 H, 26-H_b), 4.17–4.25 (m, 2 H, 4-H, 29-H), 4.29 (m, 2 H, 28-H), 4.42 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 11.1 Hz, $^3J_{12a,13}$ = 6.0 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.52 (bs, 1 H, 21-H), 4.66 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 10.8 Hz, $^3J_{12b,13}$ = 5.9 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.73 (d, $^3J_{9,10}$ = 10.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.01 (td, $^3J_{16,17}$ = 9.7 Hz, $^3J_{16,NH}$ = 4.1 Hz, 1 H, 16-H), 5.18 (m, 1 H, 23-H), 5.25 (d, $^3J_{14a,13}$ = 10.5 Hz, 1 H, 14-H_a), 5.34 (d, $^3J_{14b,13}$ = 17.3 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.93 (ddt, $^3J_{13,14b}$ = 16.7 Hz, $^3J_{13,14a}$ = 11.6 Hz, $^3J_{13,12}$ = 5.9 Hz, 1 H, 13-H), 7.33 (t, $^3J_{32,31}$ $\approx$ $^3J_{32,33}$ = 7.5 Hz, 2 H, 32-H), 7.42 (t, $^3J_{33,31}$ $\approx$ $^3J_{33,32}$ = 7.5 Hz, 2 H, 33-H), 7.64 (m, 2 H, 31-H), 7.86 (d, $^3J_{34,33}$ = 7.5 Hz, 2 H, 34-H), 7.95 (bs, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 18.1 (q, C-11), 18.9 (q, C-11'), 20.1 (q, C-25), 20.8 (q, C-19), 22.4 (q, C-19'), 23.7 (d, C-18), 23.8 (t, C-6), 27.2 (q, C-1), 27.3 (d, C-10), 28.1 (t, C-5), 28.4 (t, C-22), 46.0 (t, C-7), 46.4 (d, C-29), 47.0 (d, C-16), 51.7 (t, C-26), 57.6 (d, C-21), 59.3 (d, C-4), 63.2 (d, C-9), 66.4 (t, C-28), 71.5 (d, C-23), 76.6 (t, C-12), 79.9 (s, C-2), 119.0 (t, C-14), 119.4 (d, C-34), 124.4 (d, C-31), 126.5 (d, C-32), 127.1 (d, C-33), 131.2 (d, C-13), 140.2 (s, C-35), 143.4 (s, C-30), 153.5 (s, C-27), 165.8 (s, C-15), 169.2 (s, C-24), 170.2 (s, C-3), 170.5 (s, C-20), 173.9 (s, C-8).

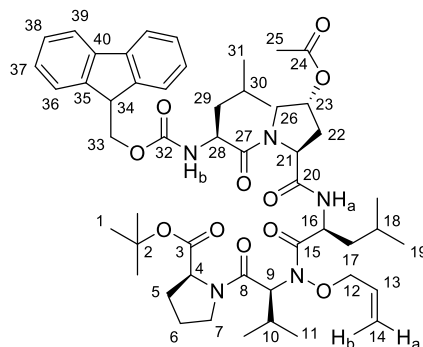
Das Signal von C-17 liegt unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₅H₆₁N₄O₁₀⁺ [M+H]⁺: 817.4382, gefunden: 817.4379.

Fmoc-Leu-Hyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-O^tBu [159]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 526 mg (644 μmol , 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **158** in 2.1 mL MeCN mit 1.33 mL Et₂NH (12.9 mmol, 20 Äq., ρ = 0.707 g/mL) für 40 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 273 mg (773 μmol , 1.2 Äq.) Fmoc-Leu-OH, 112 mg (788 μmol , 1.2 Äq.) Oxyma, 151 mg (790 μmol , 1.2 Äq.) EDC und 170 μL (1.55 mmol, 2.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 2.1 mL DCM für 4 h umgesetzt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) wurden 549 mg (590 μmol , 92 %) des Pentapeptids **159** als gelber Schaum isoliert. (EP1081)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –89.5 (c = 1.0, CHCl₃) **R_f** = 0.30 (n-Pentan/EtOAc 4:6)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 0.84–0.95 (m, 18 H, 11-H, 19-H, 31-H), 1.37–1.56 (m, 4 H, 17-H, 29-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.65–1.78 (m, 2 H, 18-H, 30-H), 1.79–1.89 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.94 (bs, 4 H, 6-H_b, 25-H), 2.09–2.21 (m, 3 H, 5-H_b, 22-H), 2.43 (m, 1 H, 10-H), 3.50 (m, 2 H, 7-H), 3.76 (bs, 2 H, 26-H), 4.18–4.27 (m, 3 H, 4-H, 28-H, 34-H), 4.31 (m, 2 H, 33-H), 4.42 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 11.2 Hz, $^3J_{12a,13}$ = 6.0 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.58

5. Experimenteller Teil

(t, $^3J_{21,22} = 7.4$ Hz, 1 H, 21-H), 4.64 (dd, $^2J_{12b,12a} = 11.2$ Hz, $^3J_{12b,13} = 6.1$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.73 (d, $^3J_{9,10} = 10.4$ Hz, 1 H, 9-H), 5.00 (m, 1 H, 16-H), 5.23 (bs, 1 H, 23-H), 5.26 (d, $^3J_{14a,13} = 10.6$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.35 (d, $^3J_{14b,13} = 17.2$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.93 (m, 1 H, 13-H), 7.13 (bs, 1 H, NH_b), 7.32 (tdd, $^3J_{37,36} \approx ^3J_{37,38} = 7.5$ Hz, $^4J_{37,39} = 2.8$ Hz, $^5J_{37,34} = 1.1$ Hz, 2 H, 37-H), 7.41 (t, $^3J_{38,37} \approx ^3J_{38,39} = 7.4$ Hz, 2 H, 38-H), 7.68 (d, $^3J_{36,37} = 7.5$ Hz, 2 H, 36-H), 7.77 (d, $^3J_{NHa,16} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_a), 7.85 (d, $^3J_{39,38} = 7.5$ Hz, 2 H, 39-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 18.1 (q, C-11), 18.9 (q, C-11'), 20.0 (q, C-25), 20.9 (q, C-19), 21.1 (q, C-31), 22.3 (q, C-19'), 22.6 (q, C-31'), 23.6 (d, C-18, C-30), 23.8 (t, C-6), 27.2 (q, C-1), 27.3 (d, C-10), 28.1 (t, C-5), 33.5 (t, C-22), 46.0 (t, C-7), 46.5 (d, C-34), 46.8 (d, C-16), 50.6 (d, C-28), 51.4 (t, C-26), 57.4 (d, C-21), 59.3 (d, C-4), 63.2 (d, C-9), 65.4 (t, C-33), 72.2 (d, C-23), 76.7 (t, C-12), 79.9 (s, C-2), 119.0 (t, C-14), 119.4 (d, C-39), 124.6 (d, C-36), 126.4 (d, C-37), 127.0 (d, C-38), 131.2 (d, C-13), 140.3 (s, C-40), 143.4 (s, C-35), 165.9 (s, C-15), 169.2 (s, C-24), 169.9 (s, C-27), 170.2 (s, C-3), 170.5 (s, C-20), 173.9 (s, C-8).

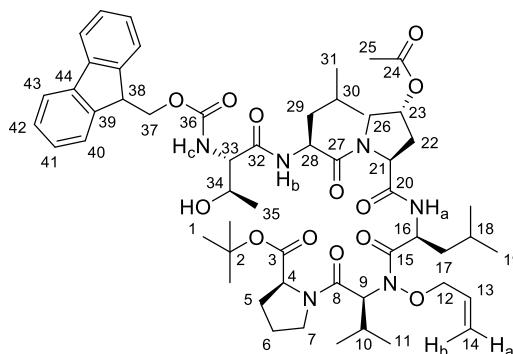
Die Signale von C-17 und C-29 liegen unter dem Lösemittelpeak und das Signal von C-32 im Rauschen des Spektrums.

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₁H₇₂N₅O₁₁⁺ [M+H]⁺: 930.5223, gefunden: 930.5228.

Fmoc-Thr-Leu-Hyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-O^tBu [156]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 523 mg (562 μ mol, 1.0 Äq.) des Pentapeptids **159** in 2.0 mL MeCN mit 1.22 mL Et₂NH (11.8 mmol, 20 Äq., $\rho = 0.707$ g/mL) für 50 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 250 mg (733 μ mol, 1.3 Äq.) Fmoc-Thr-OH, 104 mg (734 μ mol, 1.2 Äq.) Oxyma, 141 mg (736 μ mol, 1.2 Äq.) EDC und 155 μ L (1.41 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 0.920$ g/mL) NMM in 2.5 mL DCM für 3 h umgesetzt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 2:8) wurden 488 mg (473 μ mol, 84 %) des Hexapeptids **156** als farbloser Schaum isoliert. (EP956)

$[\alpha]_D^{20} = -89.5$ (c = 0.5, CHCl₃) **R_f** = 0.11 (*n*-Pentan/EtOAc 3:7)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.85–0.91 (m, 15 H, 11-H, 19-H, 19-H', 31-H, 31-H'), 0.92 (d, $^3J_{11',10} = 6.8$ Hz, 3 H, 11'-H), 1.07 (d, $^3J_{35,34} = 6.3$ Hz, 3 H, 35-H), 1.36–1.58 (m, 4 H, 17-H, 29-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.65–1.77 (m, 2 H, 18-H, 30-H), 1.80–1.88 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.95 (m, 1 H, 6-H_b), 1.99 (s, 3 H, 25-H), 2.10–2.20 (m, 3 H, 5-H_b, 22-H), 2.43 (dsept, $^3J_{10,9} = 10.3$ Hz, $^3J_{10,11} = 6.6$ Hz, 1 H, 10-H), 3.51 (m, 2 H, 7-H), 3.81 (m, 2 H, 26-H), 3.96 (m, 1 H, 34-H), 4.01 (dd, $^3J_{33,34/NHc} = 8.5$ Hz, $^3J_{33,NHc/34} = 4.4$ Hz, 1 H, 33-H), 4.20 (bs, 1 H, 4-H), 4.24 (t, $^3J_{38,37} = 7.0$ Hz, 1 H, 38-H), 4.31 (dd, $^2J_{37a,37b} = 10.5$ Hz, $^3J_{37a,38} = 6.7$ Hz, 1 H, 37-H), 4.35 (dd, $^2J_{37b,37a} = 10.6$ Hz, $^3J_{37b,38} = 7.2$ Hz, 1 H, 37-H), 4.42 (dd, $^2J_{12a,12b} = 11.1$ Hz, $^3J_{12a,13} = 6.1$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.46 (d, $^3J_{OH,34} = 5.2$ Hz, 1 H, OH), 4.53–4.60 (m, 2 H, 21-H, 28-H), 4.64 (dd, $^2J_{12b,12a} = 11.3$ Hz, $^3J_{12b,13} = 6.1$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.73 (d, $^3J_{9,10} = 10.5$ Hz, 1 H, 9-H), 5.00 (m, 1 H, 16-H), 5.21–5.28 (m, 2 H, 14-H_a, 23-H), 5.35 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, $^2J_{14b,14a} \approx ^4J_{14b,12} = 1.7$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.94 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.7$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, $^3J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1 H, 13-H), 6.61 (bs, 1 H, NH_c), 7.33 (t, $^3J_{41,40} \approx ^3J_{41,42} = 7.5$ Hz, 2 H, 41-H), 7.41 (t, $^3J_{42,21} \approx ^3J_{42,43} = 7.5$ Hz, 2 H, 42-H), 7.67–7.71 (m, 3 H, NH_b, 40-H), 7.76 (d, $^3J_{NHa,16} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_a), 7.86 (d, $^3J_{43,42} = 7.5$ Hz, 2 H, 43-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 18.1 (q, C-11), 18.9 (q, C-11'), 19.2 (q, C-35), 20.1 (q, C-25), 20.9 (q, C-19), 21.4 (q, C-31), 22.3 (q, C-19'), 22.6 (q, C-31'), 23.5 (d, C-30), 23.6 (d, C-18), 23.8 (t, C-6), 27.2 (q, C-1), 27.3 (d, C-10), 28.2 (t, C-5), 33.6 (t, C-22), 46.0 (t, C-7), 46.5 (d, C-38), 46.8 (d, C-16), 48.1 (d, C-28), 51.6 (t, C-26), 57.4 (d, C-21), 59.3 (d, C-4), 59.9 (d, C-33), 63.2 (d, C-9), 65.6 (t, C-37), 66.3 (d, C-34), 72.2 (d, C-23), 76.7 (t, C-12), 79.9 (s, C-2), 119.1 (t, C-14), 120.7 (d, C-43), 124.6 (d, C-40), 126.7 (d, C-41), 128.3 (d, C-42),

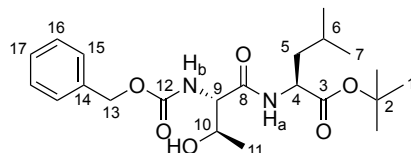
131.2 (d, C-13), 140.3 (s, C-44), 143.4 (s, C-39), 155.4 (s, C-36), 165.9 (s, C-8), 169.2 (s, C-24), 169.9 (s, C-27), 170.2 (s, C-20), 170.3 (s, C-3), 172.7 (s, C-32), 173.9 (s, C-15).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{55}H_{79}N_6O_{13}^+$ $[M+H]^+$: 1031.5700, gefunden: 1031.5704.

Cbz-Thr-Leu-O t -Bu [160]

Zu einer Lösung aus 226 mg (1.01 mmol, 1.0 Äq.) H-Leu-O t -Bu-HCl und 281 mg (1.11 mmol, 1.1 Äq.) Cbz-Thr-OH in 3.2 mL abs. DMF wurden unter N_2 -Atmosphäre bei 0 °C 172 mg (1.12 mmol, 1.1 Äq.) HOBt, 215 mg (1.12 mmol, 1.1 Äq.) EDC und 278 μ L (2.53 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 0.920$ g/mL) NMM gegeben. Im Anschluss wurde die blassgelbe Lösung langsam auf RT erwärmt. Nach 15.5 h wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $KHSO_4(aq.)^-$, 1 M $LiCl(aq.)^-$, ges. $NaHCO_3(aq.)^-$ und ges. $NaCl(aq.)^-$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Zuletzt wurde der erhaltene Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) gereinigt, woraufhin 392 mg (927 μ mol, 92 %) des Dipeptids **160** als farbloses Harz erhalten wurden. (EP852)

$[\alpha]_D^{20} = -25.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) $R_f = 0.39$ (n -Pentan/EtOAc 1:1)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (d, $^3J_{7,6} = 6.2$ Hz, 3 H, 7-H), 0.92 (d, $^3J_{7',6} = 6.3$ Hz, 3 H, 7-H'), 1.18 (d, $^3J_{11,10} = 6.4$ Hz, 3 H, 11-H), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 1.51 (m, 1 H, 5-H_a), 1.56–1.66 (m, 2 H, 5-H_b, 6-H), 4.19 (dd, $^3J_{9,NHb} = 7.9$ Hz, $^3J_{9,10} = 2.6$ Hz, 1 H, 9-H), 4.32 (qd, $^3J_{10,11} = 6.4$ Hz, $^3J_{10,9} = 2.5$ Hz, 1 H, 10-H), 4.46 (td, $^3J_{4,NH_a} \approx ^3J_{4,5a/b} = 8.9$ Hz, $^3J_{4,5b/a} = 4.9$ Hz, 1 H, 4-H), 5.10 (d, $^2J_{13a,13b} = 12.3$ Hz, 1 H, 13-H_a), 5.14 (d, $^2J_{13b,13a} = 12.2$ Hz, 1 H, 13-H_b), 5.77 (d, $^3J_{NHb,9} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b), 6.74 (d, $^3J_{NH_a,4} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_a), 7.30–7.38 (m, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H).

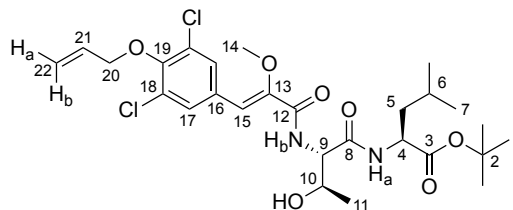
^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.0$ (q, C-11), 22.0 (q, C-7), 23.0 (q, C-7'), 25.1 (d, C-6), 28.1 (q, C-1), 41.3 (t, C-5), 51.8 (d, C-4), 58.3 (d, C-9), 67.1 (d, C-10), 67.3 (t, C-13), 82.4 (s, C-2), 128.2 (d, C-15), 128.4 (d, C-17), 128.7 (d, C-16), 136.2 (s, C-14), 156.8 (s, C-12), 170.8 (s, C-8), 172.1 (s, C-3).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{22}H_{35}N_2O_6^+$ $[M+H]^+$: 423.2490, gefunden: 423.2491.

SacCl(OAll)-Thr-Leu-O t -Bu [161]

Gemäß **AAV3** wurden 74.4 mg (176 μ mol, 1.0 Äq.) des Dipeptids **160** mit 18.7 mg (10 wt%) Pd/C unter Zusatz von 44.0 μ L (4.0 M in 1,4-Dioxan, 176 μ mol, 1.0 Äq.) HCl in 1.7 mL MeOH für 1.5 h umgesetzt. Das erhaltene Amin wurde dann gemäß **AAV7** mit 58.7 mg (194 μ mol, 1.1 Äq.) Carbonsäure **154**, 32.6 mg (213 μ mol, 1.2 Äq.) HOBt, 38.2 mg (199 μ mol, 1.1 Äq.) EDC und 61.3 μ L (440 μ mol, 2.5 Äq., $\rho = 0.726$ g/mL) Et_3N in 0.88 mL abs. DMF für 19 h umgesetzt und entsprechend aufgearbeitet. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) des Rohprodukts lieferte 95.4 mg (166 μ mol, 95 %) des acylierten Dipeptids **161** als farblosen Schaum. (EP857)

$[\alpha]_D^{20} = -28.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) $R_f = 0.39$ (n -Pentan/EtOAc 1:1)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (d, $^3J_{7,6} = 6.0$ Hz, 3 H, 7-H), 0.92 (d, $^3J_{7',6} = 6.2$ Hz, 3 H, 7-H'), 1.21 (d, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H), 1.47 (s, 9 H, 1-H), 1.53 (m, 1 H, 5-H_a), 1.59–1.66 (m, 2 H, 5-H_b, 6-H), 3.69 (s, 3 H, 14-H), 4.41 (qd, $^3J_{10,11} = 6.4$ Hz, $^3J_{10,9} = 2.6$ Hz, 1 H, 10-H), 4.46 (ddd, $^3J_{4,5a/b} = 9.0$ Hz, $^3J_{4,NH_a} = 8.2$ Hz, $^3J_{4,5b/a} = 4.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.53 (dd, $^3J_{9,NHb} = 7.9$ Hz, $^3J_{9,10} = 2.6$ Hz, 1 H, 9-H), 4.59 (dt, $^3J_{20,21} = 6.0$ Hz, $^4J_{20,22} =$

1.3 Hz, 2 H, 20-H), 5.30 (dq, $^3J_{22a,21} = 10.3$ Hz, $^2J_{22a,22b} \approx ^4J_{22a,20} = 1.2$ Hz, 1 H, 22-H_a), 5.43 (dq, $^3J_{22b,21} = 17.1$ Hz, $^2J_{22b,22a} \approx ^4J_{22b,20} = 1.5$ Hz, 1 H, 22-H_b), 6.15 (ddt, $^3J_{21,22b} = 17.2$ Hz, $^3J_{21,22a} = 10.3$ Hz, $^3J_{21,20} = 6.0$ Hz, 1 H, 21-H), 6.89 (s, 1 H, 15-H), 6.97 (d, $^3J_{NHa,4} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_a), 7.52 (d, $^3J_{NHb,9} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.62 (s, 2 H, 17-H).

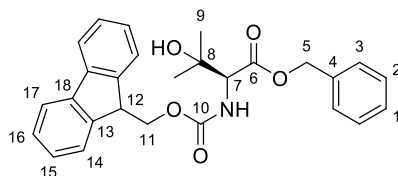
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.1$ (q, C-11), 22.0 (q, C-7), 23.0 (q, C-7'), 25.1 (d, C-6), 28.1 (q, C-1), 41.2 (t, C-5), 51.8 (d, C-4), 56.8 (d, C-9), 60.0 (q, C-14), 66.8 (d, C-10), 74.6 (t, C-20), 82.4 (s, C-2), 118.0 (d, C-15), 119.2 (t, C-22), 129.9 (s, C-18), 130.1 (d, C-17), 130.7 (d, C-16), 132.9 (d, C-21), 149.3 (s, C-13), 151.3 (s, C-19), 164.2 (s, C-12), 170.6 (s, C-8), 172.1 (s, C-3).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₇H₃₉Cl₂N₂O₇⁺ [M+H]⁺: 573.2129, gefunden: 573.2122.

Fmoc- β OH-Val-OBn [163]^[121]

420 mg (1.18 mmol, 1.0 Äq.) Fmoc- β OH-Val-OH wurden in 6.0 mL DMF gelöst, mit 378 mg (3.56 mmol, 3.0 Äq.) Na₂CO₃ versetzt und dann auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 281 μ L (2.37 mmol, 2.0 Äq., $\rho = 1.438$ g/mL) BnBr zugetropft und die Suspension auf RT erwärmt. Nach 17 h wurde das Gemisch mit ges. NH₄Cl(aq.)-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen zweimal mit ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen. Als nächstes wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) des Rückstands lieferte 482 mg (1.08 mmol, 92 %) des Benzylesters **163** als farbloses Harz. (EP927)

$[\alpha]_D^{20} = -15.2$ (c = 1.0, CHCl₃) (Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -2.4$ (c = 1.0, CHCl₃))^[121] **R_f** = 0.28 (n-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (s, 3 H, 9-H), 1.24 (s, 3 H, 9-H'), 2.46 (s, 1 H, OH), 4.21 (t, $^3J_{12,11} = 7.1$ Hz, 1 H, 12-H), 4.32 (d, $^3J_{7,NH} = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 4.41 (m, 2 H, 11-H), 5.17 (d, $^2J_{5a,5b} = 12.1$ Hz, 1 H, 5-H_a), 5.25 (d, $^2J_{5b,5a} = 12.2$ Hz, 1 H, 5-H_b), 5.70 (d, $^3J_{NH,7} = 9.2$ Hz, 1 H, NH), 7.30 (m, 2 H, 15-H), 7.32–7.38 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.40 (t, $^3J_{16,15} \approx ^3J_{16,17} = 7.5$ Hz, 2 H, 16-H), 7.59 (d, $^3J_{14,15} = 7.5$ Hz, 2 H, 14-H), 7.76 (d, $^3J_{17,16} = 7.5$ Hz, 2 H, 17-H).

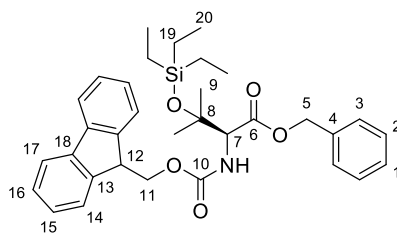
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.5$ (q, C-9), 27.0 (q, C-9'), 47.3 (d, C-12), 61.7 (d, C-7), 67.4 (t, C-11), 67.5 (t, C-5), 72.1 (s, C-8), 120.1 (d, C-17), 125.2 (d, C-14), 127.2 (d, C-15), 127.9 (d, C-16), 128.6 (d, C-3), 128.8 (d, C-1), 128.8 (d, C-2), 135.0 (s, C-4), 141.4 (s, C-18), 143.8 (s, C-13), 143.9 (s, C-13'), 156.5 (s, C-10), 171.7 (s, C-6).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₇H₂₈NO₅⁺ [M+H]⁺: 446.1962, gefunden: 446.1969.

Fmoc- β OTES-Val-OBn [164]^[121]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 480 mg (1.08 mmol, 1.0 Äq.) des tertiären Alkohols **163** in 6.0 mL abs. DCM gelöst und auf –82 °C (EtOAc/N₂(l)) abgekühlt. Dann wurden 499 μ L (4.31 mmol, 4.0 Äq., $\rho = 0.925$ g/mL) 2,6-Lutidin dazugegeben, gefolgt von tropfweiser Zugabe von 487 μ L (2.16 mmol, 2.0 Äq., $\rho = 1.169$ g/mL) TESOTf. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 min bei –82 °C und dann für 1 h bei 0 °C weitergerührt. Im Anschluss wurde mit DCM verdünnt und mit ges. NaHCO₃(aq.)-Lösung gewaschen, wobei die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert wurde. Die vereinigten DCM-Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 6:4) des Rohprodukts lieferte 605 mg (1.08 mmol, 100 %) des TES-Ethers als farbloses, hochviskoses Öl. (EP930)

$[\alpha]_D^{20} = -1.9$ (c = 1.0, CHCl₃) (Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -14.9$ (c = 1.0, CHCl₃))^[121] **R_f** = 0.66 (n-Pentan/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.56 (q, $^3J_{19,20}$ = 7.9 Hz, 6 H, 19-H), 0.94 (t, $^3J_{20,19}$ = 8.0 Hz, 9 H, 20-H), 1.29 (s, 3 H, 9-H), 1.35 (s, 3 H, 9-H'), 4.20–4.25 (m, 2 H, 7-H, 12-H), 4.37 (m, 2 H, 11-H), 5.14 (d, $^3J_{5a,5b}$ = 12.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.20 (d, $^3J_{5b,5a}$ = 12.3 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.64 (d, $^3J_{\text{NH},7}$ = 9.4 Hz, 1 H, NH), 7.27–7.37 (m, 7 H, 1-H, 2-H, 3-H, 15-H), 7.40 (td, $^3J_{16,15} \approx ^3J_{16,17}$ = 7.6 Hz, $^4J_{16,14}$ = 2.4 Hz, 2 H, 16-H), 7.59 (m, 2 H, 14-H), 7.76 (d, $^3J_{17,16}$ = 7.6 Hz, 2 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 6.6 (t, C-19), 7.1 (q, C-20), 27.9 (q, C-9), 28.2 (q, C-9'), 47.3 (d, C-12), 63.4 (d, C-7), 67.1 (t, C-5), 67.2 (t, C-11), 74.9 (s, C-8), 120.1 (d, C-17), 125.3 (d, C-14), 125.3 (d, C-14), 127.2 (d, C-15), 127.8 (d, C-16), 128.5 (d, C-1), 128.6 (d, C-2), 128.7 (d, C-3), 135.5 (s, C-4), 141.4 (s, C-18), 141.5 (s, C-18'), 143.9 (s, C-13), 144.2 (s, C-13'), 156.3 (s, C-10), 170.4 (s, C-6).

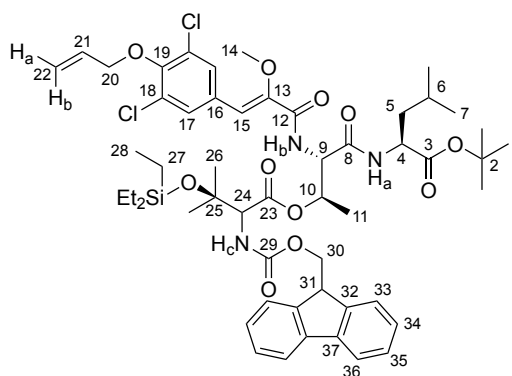
HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{NO}_5\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 560.2827, gefunden: 560.2828.

SacCl(OAll)-Thr(*O*- β OTES-Val-Fmoc)-Leu-*O**t*-Bu [165]^[121]

Benzylesterspaltung: Zu einer Lösung aus 24.9 mg (44.4 μmol , 2.5 Äq.) Benzylester **164** in 1.0 mL EtOAc wurden 6.0 mg (10 wt%) Pd/C gegeben. Die erhaltene schwarze Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) für 1 h gerührt, bevor über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült wurde. Zuletzt wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.¹⁷

Veresterung: Die zuvor erhaltene Carbonsäure wurde gemeinsam mit 10.3 mg (18.0 μmol , 1.0 Äq.) des sekundären Alkohols **161** unter N_2 -Atmosphäre in 0.6 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 8.6 mg (44.9 μmol , 2.5 Äq.) EDC und 8.4 mg (56.7 μmol , 3.2 Äq.) PPY dazugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und nach 17.5 h mit EtOAc verdünnt. Danach wurde mit Wasser, ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ - und ges. $\text{NaCl}(\text{aq.})$ -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 7:3) des Rohprodukts lieferte 15.1 mg (14.8 μmol , 82 %) des Depsipeptids **165** als farblosen Schaum. (EP909)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.63 (q, $^3J_{27,28}$ = 7.8 Hz, 6 H, 27-H), 0.84 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.8 Hz, 3 H, 7-H), 0.86 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.7 Hz, 3 H, 7-H'), 0.98 (t, $^3J_{28,27}$ = 7.9 Hz, 9 H, 28-H), 1.29 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.5 Hz, 3 H, 11-H), 1.37 (s, 3 H, 26-H), 1.38 (s, 3 H, 26-H'), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 1.55 (t, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{5,6}$ = 7.2 Hz, 2 H, 5-H), 1.62 (m, 1 H, 6-H), 3.65 (s, 3 H, 14-H), 4.17 (d, $^3J_{24,\text{NHc}}$ = 7.4 Hz, 1 H, 24-H), 4.23 (t, $^3J_{31,30}$ = 7.5 Hz, 1 H, 31-H), 4.30 (dd, $^2J_{30a,30b}$ = 10.5 Hz, $^3J_{30a,31}$ = 7.0 Hz, 1 H, 30-H_a), 4.35 (dd, $^2J_{30b,30a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{30b,31}$ = 7.8 Hz, 1 H, 30-H_b), 4.47 (m, 1 H, 4-H), 4.57 (dt, $^3J_{20,21}$ = 6.0 Hz, $^4J_{20,22}$ = 1.3 Hz, 2 H, 20-H), 4.72 (m, 1 H, 9-H), 5.29 (dq, $^3J_{22a,21}$ = 10.4 Hz,

¹⁷ Es ist empfehlenswert die Carbonsäure zeitnah umzusetzen, da der TES-Ether sich nach Spaltung des Benzylesters beginnt zu zersetzen.

$^2J_{22a,22b} \approx ^4J_{22a,20} = 1.3$ Hz, 1 H, 22-H_a), 5.39–5.46 (m, 2 H, 10-H, 22-H_b), 5.73 (d, $^3J_{NHc,24} = 7.4$ Hz, 1 H, NH_c), 6.14 (ddt, $^3J_{21,22b} = 17.1$ Hz, $^3J_{21,22a} = 10.3$ Hz, $^3J_{21,20} = 5.9$ Hz, 1 H, 21-H), 6.86 (s, 1 H, 15-H), 7.19 (d, $^3J_{NHa,4} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_a), 7.31 (m, 2 H, 34-H), 7.39 (m, 2 H, 35-H), 7.51 (d, $^3J_{NHb,9} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_b), 7.57 (m, 2 H, 33-H), 7.59 (s, 2 H, 17-H), 7.77 (m, 2 H, 36-H).

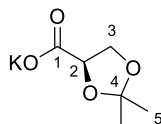
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.7$ (t, C-27), 7.2 (q, C-28), 15.3 (q, C-11), 22.0 (q, C-7), 22.9 (q, C-7'), 24.9 (d, C-6), 27.3 (q, C-26'), 28.1 (q, C-1), 28.5 (q, C-26), 41.0 (t, C-5), 47.2 (d, C-31), 52.0 (d, C-4), 55.3 (d, C-9), 59.9 (q, C-14), 63.7 (d, C-24), 67.5 (t, C-30), 69.5 (d, C-10), 73.9 (s, C-25), 74.6 (t, C-20), 81.6 (s, C-2), 117.7 (d, C-15), 119.1 (t, C-22), 120.1 (d, C-36), 125.3 (d, C-33), 127.2 (d, C-34), 127.9 (d, C-35), 129.8 (s, C-18), 130.0 (d, C-17), 130.9 (s, C-16), 133.0 (d, C-21), 141.4 (s, C-37), 143.7 (s, C-32), 149.5 (s, C-13), 151.2 (s, C-19), 156.9 (s, C-29), 163.1 (s, C-12), 167.7 (s, C-8), 169.6 (s, C-23), 171.7 (s, C-3).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{53}\text{H}_{72}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 1024.4308, gefunden: 1024.4303.

Kalium-(*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxalan-4-carboxylat **[166]**^[122]

Eine Lösung aus 90.4 μL (624 μmol , 1.0 Äq., $\rho = 1.106$ g/mL) (*R*)-Methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat in 1.5 mL MeOH wurde mit 312 μL (2.0 M in H_2O , 624 μmol , 1.0 Äq.) KOH versetzt. Nach 70 min wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 115 mg (624 μmol , 100 %) des Kaliumsalzes **166** als farbloser Feststoff erhalten, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde. (EP885)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.9$ ($c = 1.0$, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.35$ (s, 3 H, 5-H), 1.43 (s, 3 H, 5-H'), 3.87 (t, $^2J_{3a,3b} \approx ^3J_{3a,2} = 7.6$ Hz, 1 H, 3-H_a), 4.21 (t, $^2J_{3b,3a} \approx ^3J_{3b,2} = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.41 (t, $^3J_{2,3a} \approx ^3J_{2,3b} = 7.3$ Hz, 1 H, 2-H).

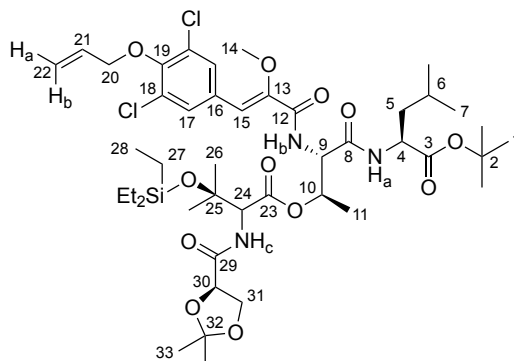
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, MeOD): $\delta = 26.1$ (q, C-5), 26.3 (q, C-5'), 69.0 (t, C-3), 77.4 (d, C-2), 111.1 (s, C-4), 178.4 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NaO}_4^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 169.0471, gefunden: 169.0467.

SacCl(*O*AlI)-Thr(*O*- β OTES-Val-D-Glycerinsäureacetonid)-Leu-*O**t*-Bu **[167]**

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 117 mg (114 μmol , 1.0 Äq.) des Depsipeptids **165** in 1.0 mL MeCN mit 235 μL Et_2NH (2.27 mmol, 20 Äq., $\rho = 0.707$ g/mL) für 45 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 32.3 mg (175 μmol , 1.5 Äq.) des Kaliumcarboxylats **166**, 27.8 mg (182 μmol , 1.6 Äq.) HOBt, 33.4 mg (174 μmol , 1.5 Äq.) EDC und 39.6 μL (284 μmol , 2.5 Äq., $\rho = 0.726$ g/mL) Et_3N in 2.0 mL abs. DMF für 19.5 h umgesetzt (im Gegensatz zu **AAV13** wurde anstelle von DCM abs. DMF und anstelle von NMM Et_3N verwendet). Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) wurden 82.0 mg (88.1 μmol , 78 %) des Depsipeptids **167** als farbloses Harz isoliert. (EP921)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.61 (q, $^3J_{27,28}$ = 7.9 Hz, 6 H, 27-H), 0.90 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.5 Hz, 3 H, 7-H), 0.92 (d, $^3J_{7',6}$ = 6.6 Hz, 3 H, 7-H'), 0.96 (t, $^3J_{28,27}$ = 7.9 Hz, 9 H, 28-H), 1.28 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 1.34 (s, 3 H, 26-H), 1.37 (s, 3 H, 26-H'), 1.42 (s, 3 H, 33-H), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 1.54 (s, 3 H, 33-H'), 1.57 (dd, $^3J_{5,4/6}$ = 7.8 Hz, $^3J_{5,6/4}$ = 6.3 Hz, 2 H, 5-H), 1.68 (m, 1 H, 6-H), 3.66 (s, 3 H, 14-H), 4.07 (dd, $^2J_{31a,31b}$ = 8.7 Hz, $^3J_{31a,30}$ = 6.0 Hz, 1 H, 31-H_a), 4.26 (dd, $^2J_{31b,31a}$ = 8.7 Hz, $^3J_{31b,30}$ = 7.6 Hz, 1 H, 31-H_b), 4.28 (s, 1 H, 24-H), 4.43–4.46 (m, 1 H, 4-H), 4.47 (dd, $^3J_{30,31b}$ = 7.6 Hz, $^3J_{30,31a}$ = 6.1 Hz, 1 H, 30-H), 4.58 (dt, $^3J_{20,21}$ = 6.0 Hz, $^4J_{20,22}$ = 1.3 Hz, 2 H, 20-H), 4.71 (dd, $^3J_{9,NHb}$ = 7.4 Hz, $^3J_{9,10}$ = 5.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.29 (dq, $^3J_{22a,21}$ = 10.3 Hz, $^2J_{22a,22b} \approx ^4J_{22a,20}$ = 1.2 Hz, 1 H, 22-H_a), 5.37 (qd, $^3J_{10,11}$ = 6.5 Hz, $^3J_{10,9}$ = 5.0 Hz, 1 H, 10-H), 5.43 (dq, $^3J_{22b,21}$ = 17.1 Hz, $^2J_{22b,22a} \approx ^4J_{22b,20}$ = 1.5 Hz, 1 H, 22-H_b), 6.15 (ddt, $^3J_{21,22b}$ = 17.2 Hz, $^3J_{21,22a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{21,20}$ = 6.0 Hz, 1 H, 21-H), 6.86 (s, 1 H, 15-H), 7.43 (d, $^3J_{NHa,4}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH_a), 7.47 (d, $^3J_{NHc,24}$ = 6.6 Hz, 1 H, NH_c), 7.51 (d, $^3J_{NHb,9}$ = 7.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.60 (s, 2 H, 17-H).

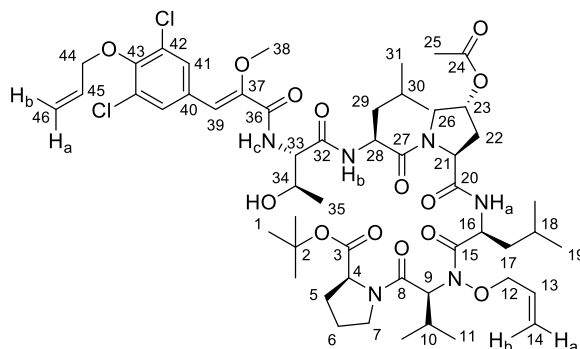
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 6.7 (t, C-27), 7.2 (q, C-28), 15.3 (q, C-11), 22.0 (q, C-7), 22.9 (q, C-7'), 24.9 (d, C-6), 27.3 (q, C-26'), 28.1 (q, C-1), 28.5 (q, C-26), 41.0 (t, C-5), 47.2 (d, C-31), 52.0 (d, C-4), 55.3 (d, C-9), 59.9 (q, C-14), 63.7 (d, C-24), 67.5 (t, C-30), 69.5 (d, C-10), 73.9 (s, C-25), 74.6 (t, C-20), 81.6 (s, C-2), 117.7 (d, C-15), 119.1 (t, C-22), 120.1 (d, C-36), 125.3 (d, C-33), 127.2 (d, C-34), 127.9 (d, C-35), 129.8 (s, C-18), 130.0 (d, C-17), 130.9 (s, C-16), 133.0 (d, C-21), 141.4 (s, C-37), 143.7 (s, C-32), 149.5 (s, C-13), 151.2 (s, C-19), 156.9 (s, C-29), 163.1 (s, C-12), 167.7 (s, C-8), 169.6 (s, C-23), 171.7 (s, C-3).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₄H₇₀Cl₂N₃O₁₂Si⁺ [M+H]⁺: 930.4100, gefunden: 930.4100.

SacCl(OAll)-Thr-Leu-Hyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-O^tBu [168]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 249 mg (242 μ mol, 1.0 $\ddot{A}$ q.) des Hexapeptids **156** in 1.0 mL MeCN mit 500 μ L Et₂NH (4.84 mmol, 20 $\ddot{A}$ q., ρ = 0.707 g/mL) für 50 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 88.5 mg (292 μ mol, 1.2 $\ddot{A}$ q.) der Carbonsäure **154**, 43.4 mg (299 μ mol, 1.2 $\ddot{A}$ q.) Oxyma, 57.8 mg (295 μ mol, 1.2 $\ddot{A}$ q.) EDC und 57.3 μ L (1.41 mmol, 2.5 $\ddot{A}$ q., ρ = 0.756 g/mL) Et₃N in 1.2 mL DCM für 4.5 h umgesetzt (im Gegensatz zu **AAV13** wurde die Reaktion bei RT und mit Et₃N anstelle von NMM durchgeführt). Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 1:9) wurden 488 mg (473 μ mol, 84 %) des Hexapeptids **168** als blassgelber Schaum isoliert. (EP976)

$[\alpha]_D^{20}$ = -77.4 (c = 0.5, CHCl₃) R_f = 0.25 (n-Pentan/EtOAc 1:9)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.86 (d, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{19,18}$ = 6.6 Hz, 6 H, 11-H, 19-H), 0.88–0.91 (m, 12 H, 11-H', 19-H', 31-H, 31-H'), 1.12 (d, $^3J_{35,34}$ = 6.3 Hz, 3 H, 35-H), 1.38–1.56 (m, 4 H, 17-H, 29-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.66–1.76 (m, 2 H, 18-H, 30-H), 1.80–1.87 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.95 (m, 1 H, 6-H_b), 2.01 (s, 3 H, 25-H), 2.10–2.18 (m, 3 H, 5-H_b, 22-H), 2.43 (dsept, $^3J_{10,9}$ = 10.5 Hz, $^3J_{10,11}$ = 6.6 Hz, 1 H, 10-H), 3.52 (m, 2 H, 7-H), 3.72 (s, 3 H, 38-H), 3.83 (s, 2 H, 26-H), 4.07 (qd, $^3J_{34,35}$ = 6.4 Hz, $^3J_{34,33}$ = 4.6 Hz, 1 H, 34-H), 4.21 (m, 1 H, 4-H), 4.35 (dd, $^3J_{33,NHc}$ = 8.4 Hz, $^3J_{33,34}$ = 4.5 Hz, 1 H, 33-H), 4.35 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 11.0 Hz, $^3J_{12a,13}$ = 6.2 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.52–4.59 (m, 2 H, 21-H, 28-H), 4.61 (dt, $^3J_{44,45}$ = 5.8 Hz, $^4J_{44,46}$ = 1.4 Hz, 2 H, 44-H), 4.65 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 11.2 Hz, $^3J_{12b,13}$ = 6.1 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.73 (d, $^3J_{9,10}$ = 10.5 Hz, 1 H, 9-H), 5.00 (m, 1 H, 16-H), 5.23–5.27 (m, 2 H, 14-H_a, 23-H), 5.29 (dq, $^3J_{46a,45}$ = 10.6 Hz, $^2J_{46a,46b} \approx ^4J_{46a,44}$ = 1.4 Hz, 1 H, 46-H_a), 5.35 (dq, $^3J_{14b,13}$ = 17.4 Hz, $^2J_{14b,14a} \approx ^4J_{14b,12}$ = 1.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.43 (dq, $^3J_{46b,45}$ = 17.2 Hz, $^2J_{46b,46a} \approx ^4J_{46b,44}$ = 1.6 Hz, 1 H, 46-H_b), 5.94 (ddt, $^3J_{13,14b}$ = 16.6 Hz, $^3J_{13,14a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{13,12}$ = 6.0 Hz, 1 H, 13-H), 6.12 (ddt, $^3J_{45,46b}$ = 17.3 Hz, $^3J_{45,46a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{45,44}$ = 5.9 Hz, 1 H, 45-H), 6.59 (s, 1 H, 39-H), 7.61 (d, $^3J_{NHc,33}$ = 8.4 Hz, 1 H, NH_c), 7.74 (s, 2 H, 41-H), 7.77 (d, $^3J_{NHa,16}$ = 8.2 Hz, 1 H, NH_a), 7.81 (d, $^3J_{NHb,28}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 18.1 (q, C-11), 18.9 (q, C-11'), 19.4 (q, C-35), 20.1 (q, C-25), 20.9 (q, C-19), 21.4 (q, C-31), 22.3 (q, C-19'), 22.6 (q, C-31'), 23.6 (d, C-18, C-30), 23.8 (t, C-6), 27.2 (q, C-1), 27.3 (d, C-10), 28.2 (t, C-5), 33.6 (t, C-22), 46.0 (t, C-7), 46.8 (d, C-16), 48.6 (d, C-28), 57.4 (d, C-21), 58.2 (d, C-33), 58.5 (q, C-38), 59.3 (d, C-4), 63.2 (d, C-9), 66.1 (d, C-34), 72.1 (d, C-23), 73.6 (t, C-44), 76.7 (t, C-12), 79.9 (s, C-2), 113.1 (d, C-39), 118.1 (t, C-46), 119.1 (t, C-14), 128.1 (s, C-42), 129.0 (d, C-41), 131.1 (s, C-40), 131.2 (d, C-13), 132.6 (d, C-45), 149.4 (s, C-43), 150.4 (s, C-37), 162.2 (s, C-36), 165.9 (s, C-15), 169.0 (s, C-32), 169.3 (s, C-24), 169.9 (s, C-20), 170.0 (s, C-27), 170.2 (s, C-3), 173.9 (s, C-8).

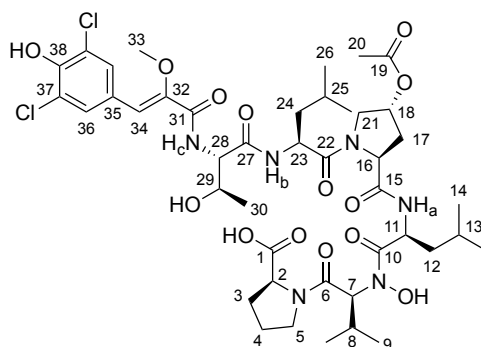
Die Signale von C-17 und C-29 liegen unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_{14}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1093.5026, gefunden: 1093.5016.

Norbonnevillamid C [143]

Unter N_2 -Atmosphäre wurden 8.3 mg (7.59 μmol , 1.0 Äq.) des Hexapeptids **168** in 0.5 mL abs. DCM gelöst und mit 7.8 mg (50.0 μmol , 6.6 Äq.) DMBA, gefolgt von 0.7 mg (0.61 μmol , 8 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, versetzt. Nach 1.5 h wurden zur orangen Lösung 0.5 mL TFA dazugegeben und die nun gelbe Lösung wurde für 40 min weitergerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde dreimal mit CHCl_3 azeotropiert und mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ + 0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 1:9), gefolgt von präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ + 0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 1:9), gereinigt. Insgesamt wurden nach Lyophilisierung 5.4 mg (5.64 μmol , 74 %) Norbonnevillamid C (**143**) als farbloses Lyophilisat isoliert. (EP960)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.4$ ($c = 0.5$, MeOH)



^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.78 (d, $^3J_{9,8} = 6.7$ Hz, 3 H, 9-H), 0.83 (d, $^3J_{14,13} = 6.5$ Hz, 3 H, 14-H), 0.86 (m, 12 H, 9-H', 14-H', 26-H, 26-H'), 1.07 (d, $^3J_{30,29} = 6.4$ Hz, 3 H, 30-H), 1.35 (ddd, $^2J_{12a,12b} = 13.4$ Hz, $^3J_{12a,11/13} = 10.9$ Hz, $^3J_{12a,13/11} = 4.4$ Hz, 1 H, 12-Ha), 1.42 (m, 2 H, 24-H), 1.49 (ddd, $^2J_{12b,12a} = 12.9$ Hz, $^3J_{12b,13} = 9.5$ Hz, $^3J_{12b,11} = 3.3$ Hz, 1 H, 12-Hb), 1.59–1.72 (m, 2 H, 13-H, 25-H), 1.77–1.86 (m, 2 H, 3-Ha, 4-Ha), 1.90 (m, 1 H, 4-Hb), 2.02 (s, 3 H, 20-H), 2.03 (m, 1 H, 17-Ha), 2.08–2.20 (m, 2 H, 3-Hb, 17-Hb), 2.32 (m, 1 H, 8-H), 3.49 (m, 2 H, 5-H), 3.66 (s, 3 H, 33-H), 3.76 (dd, $^2J_{21a,21b} = 11.3$ Hz, $^3J_{21a,18} = 4.6$ Hz, 1 H, 21-Ha), 3.83 (d, $^2J_{21b,18} = 11.9$ Hz, 1 H, 21-Hb), 4.00 (m, 1 H, 29-H), 4.20 (dd, $^3J_{2,3a/b} = 8.5$ Hz, $^3J_{2,3b/a} = 4.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.28 (dd, $^3J_{28,\text{NHc}} = 8.7$ Hz, $^3J_{28,29} = 4.5$ Hz, 1 H, 28-H), 4.47 (t, $^3J_{16,17} = 7.8$ Hz, 1 H, 16-H), 4.52 (m, 1 H, 23-H), 4.69 (d, $^3J_{7,8} = 10.4$ Hz, 1 H, 7-H), 4.91 (d, $^3J_{\text{OH},29} = 4.5$ Hz, 1 H, OH), 4.94 (m, 1 H, 11-H), 5.21 (m, 1 H, 18-H), 6.66 (s, 1 H, 34-H), 7.64 (d, $^3J_{\text{NHc},28} = 8.8$ Hz, 1 H, NHc), 7.70 (s, 2 H, 36-H), 7.93 (d, $^3J_{\text{NHa},11} = 8.6$ Hz, 1 H, NHa), 8.15 (d, $^3J_{\text{NHb},23} = 8.0$ Hz, 1 H, NHb), 9.53 (s, 1 H, NOH), 12.37 (bs, 1 H, COOH).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ = 18.6 (q, C-9), 19.0 (q, C-9'), 20.3 (q, C-30), 20.9 (q, C-20), 21.0 (q, C-14), 21.7 (q, C-26), 23.0 (q, C-14'), 23.3 (q, C-26'), 23.9 (d, C-25), 24.2 (d, C-13), 24.5 (t, C-4), 26.3 (d, C-8), 28.7 (t, C-3), 34.4 (t, C-17), 40.3 (t, C-12), 40.4 (t, C-24), 46.4 (t, C-5), 47.5 (d, C-11), 48.6 (d, C-23), 52.2 (t, C-21), 57.8 (d, C-16), 58.5 (d, C-28), 58.7 (d, C-2), 58.9 (q, C-33), 62.0 (d, C-7), 66.8 (d, C-29), 72.8 (d, C-18), 116.0 (d, C-34), 122.4 (s, C-37), 129.3 (s, C-35; d, C-36), 148.3 (s, C-32)*, 150.2 (s, C-38)*, 162.8 (s, C-31), 166.9 (s, C-10), 169.6 (s, C-27), 170.1 (s, C-19), 170.2 (s, C-22), 170.4 (s, C-15), 173.0 (s, C-6), 173.2 (s, C-1).

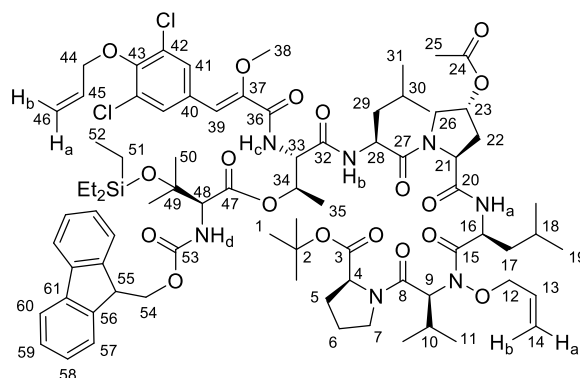
HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_{14}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 957.3774, gefunden: 957.3771.

SacCl(OAll)-Thr(*O*- β OTES-Val)-Leu-Hyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-*Ot*-Bu [169]^[121]**

Benzylesterspaltung:¹⁸ Zu einer Lösung aus 382 mg (683 μ mol, 3.0 Äq.) Benzylester **164** in 6.8 mL EtOAc wurden 78.7 mg (10 wt%) Pd/C gegeben. Die erhaltene schwarze Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) für 50 min gerührt, bevor über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült wurde. Zuletzt wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Veresterung: Die zuvor erhaltene Carbonsäure wurde gemeinsam mit 252 mg (226 μ mol, 1.0 Äq.) des sekundären Alkohols **168** unter Ar-Atmosphäre in 2.8 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 132 mg (691 μ mol, 3.0 Äq.) EDC und 68.6 mg (463 μ mol, 2.0 Äq.) PPY dazugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und nach 5 h Rühren mit EtOAc verdünnt. Danach wurde mit Wasser, ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) des Rohprodukts lieferte 310 mg (201 μ mol, 89 %) des Depsipeptids **169** als farblosen Schaum. (EP979)

$[\alpha]_D^{20} = -42.8$ (c = 0.5, CHCl₃) **R_f** = 0.25 (*n*-Pentan/EtOAc 1:9)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.59 (q, $^3J_{51,52} = 8.0$ Hz, 6 H, 51-H), 0.85–0.96 (m, 18 H, 11-H, 11'-H, 19-H, 19'-H, 31-H, 31'-H), 0.94 (t, $^3J_{52,53} = 7.9$ Hz, 9 H, 52-H), 1.28 (d, $^3J_{35,34} = 6.3$ Hz, 3 H, 35-H), 1.30 (s, 3 H, 50-H), 1.31 (s, 3 H, 50'-H), 1.42 (s, 9 H, 1-H, 17-H; m, 1 H, 17-H_a), 1.47–1.57 (m, 3 H, 17-H_b, 29-H), 1.64–1.77 (m, 2 H, 18-H, 30-H), 1.81–1.89 (m, 2 H, 5-H, 6-H_a), 1.96 (m, 1 H, 6-H_b), 2.01 (s, 3 H, 25-H), 2.11–2.20 (m, 3 H, 5-H, 22-H), 2.44 (m, 1 H, 10-H), 3.50 (m, 2 H, 7-H), 3.66 (s, 3 H, 38-H), 3.82 (m, 2 H, 26-H), 4.16 (d, $^3J_{48,NHd} = 9.2$ Hz, 1 H, 48-H), 4.18–4.27 (m, 3 H, 4-H, 54-H_a, 55-H), 4.37 (dd, $^2J_{54b,54a} = 10.3$ Hz, $^3J_{54b,55} = 6.7$ Hz, 1 H, 54-H_b), 4.43 (dd, $^2J_{12a,12b} = 11.2$ Hz, $^3J_{12a,13} = 6.0$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.51–4.59 (m, 4 H, 21-H, 28-H, 44-H), 4.65 (m, 2 H, 12-H_b, 33-H), 4.74 (d, $^3J_{9,10} = 10.5$ Hz, 1 H, 9-H), 5.00 (m, 1 H, 16-H), 5.21 (quint, $^3J_{34,33} \approx ^3J_{34,35} = 6.4$ Hz, 1 H, 34-H), 5.25–5.30 (m, 3 H, 14-H_a, 23-H, 46-H_a), 5.36 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, $^2J_{14b,12} \approx ^4J_{14b,14a} = 1.5$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.41 (dq, $^3J_{46b,45} = 17.1$ Hz, $^2J_{46b,44} \approx ^4J_{46b,46a} = 1.6$ Hz, 1 H, 46-H_b), 5.95 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.7$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, $^3J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1 H, 13-H), 6.05–6.15 (ddt, $^3J_{45,46b} = 17.4$ Hz, $^3J_{45,46a} = 10.4$ Hz, $^3J_{45,44} = 5.9$ Hz, 1 H, 45-H), 6.50 (s, 1 H, 39-H), 6.56 (d, $^3J_{NHd,48} = 9.2$ Hz, 1 H, NH_d), 7.30 (td, $^3J_{58,57} \approx ^3J_{58,56} = 7.5$ Hz, $^4J_{58,60} = 1.1$ Hz, 2 H, 58-H), 7.40 (t, $^3J_{59,58} \approx ^3J_{59,60} = 7.5$ Hz, 2 H, 59-H), 7.63 (m, 2 H, 57-H), 7.70 (s, 2 H, 41-H), 7.74 (m, 1 H, NH_a), 7.84 (dd, $^3J_{60,59} = 7.7$ Hz, $^4J_{60,58} = 1.0$ Hz, 2 H, 60-H), 7.89 (d, $^3J_{NHc,33} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_c), 8.08 (d, $^3J_{NHb,28} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.7 (t, C-51), 7.1 (q, C-52), 17.2 (q, C-35), 19.1 (q, C-11), 19.9 (q, C-11'), 21.0 (q, C-25), 21.9 (q, C-19), 22.2 (q, C-31), 23.2 (q, C-19'), 23.5 (q, C-31'), 24.6 (d, C-18, C-30), 24.8 (t, C-6), 27.6 (q, C-50), 27.8 (q, C-50'), 28.2 (q, C-1), 28.3 (d, C-10), 29.1 (t, C-5), 34.6 (t, C-22), 47.0 (t, C-7), 47.4 (d, C-55), 47.8 (d, C-16), 49.7 (d, C-28), 52.6 (t, C-26), 57.3 (d, C-33), 58.4 (d, C-21), 59.3 (q, C-38), 60.3 (d, C-4), 63.9 (d, C-48), 64.2 (d, C-9), 66.7 (t, C-54), 71.4 (d, C-34), 73.1 (d, C-23), 74.6 (t, C-44), 75.0 (s, C-49), 77.6 (t, C-12), 80.9 (s, C-2), 114.0 (d, C-39), 119.0 (t, C-46), 120.0 (t, C-14), 120.4 (d, C-60), 125.4 (d, C-57), 127.4 (d, C-58), 128.0 (d, C-59), 129.0 (s, C-42), 129.9 (s, C-40; d, C-41), 132.2 (d, C-13), 133.6 (d, C-45), 141.3 (s, C-61), 144.3 (s, C-56), 150.4 (s, C-43), 151.1 (s, C-37), 156.2 (s, C-53), 163.3 (s, C-36), 166.9 (s, C-8), 168.5 (s, C-32), 169.8 (s, C-47), 170.2 (s, C-24), 170.8 (s, C-20, C-27), 171.2 (s, C-3), 174.9 (s, C-15).

Die Signale von C-17 und C-29 liegen unter dem Lösemittelpeak.

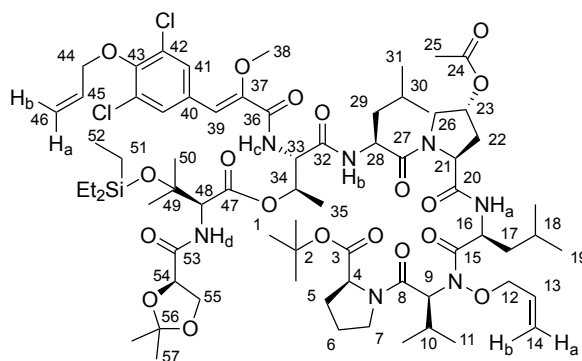
¹⁸ Es ist empfehlenswert die Carbonsäure zeitnah umzusetzen, da der TES-Ether sich nach Spaltung des Benzylesters beginnt zu zersetzen.

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{79}H_{112}Cl_2N_7O_{18}Si^+$ $[M+H]^+$: 1544.7205, gefunden: 1544.7193.

SacCl(*O*All)-Thr(*O*- β OTES-Val-D-Glycerinsäureacetonid)-Leu-Hyp(*O*Ac)-Leu-hVal(*O*All)-Pro-*O**t*-Bu [170]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 128 mg (83.0 μ mol, 1.0 Äq.) des Dipeptids **169** in 0.33 mL MeCN mit 172 μ L Et₂NH (1.66 mmol, 20 Äq., ρ = 0.707 g/mL) für 60 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 30.8 mg (167 μ mol, 2.0 Äq.) des Kaliumcarboxylats **166**, 24.7 mg (174 μ mol, 2.1 Äq.) Oxyma, 33.0 mg (172 μ mol, 2.0 Äq.) EDC und 36.1 μ L (208 μ mol, 2.5 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA in 1.3 mL abs. DMF für 5.5 h umgesetzt (im Gegensatz zu **AAV13** wurde anstelle von DCM abs. DMF und anstelle von NMM DIPEA verwendet). Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 2:8) wurden 113 mg (78.0 μ mol, 94 %) des Heptapeptids **170** als farbloser Schaum isoliert. (EP981)

$[\alpha]_D^{20}$ = -39.2 (c = 0.5, CHCl₃) R_f = 0.24 (n-Pentan/EtOAc 4:6)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.55 (q, $^3J_{51,52}$ = 7.6 Hz, 6 H, 51-H), 0.79 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 0.81 (d, $^3J_{19,18}$ = 6.5 Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (d, $^3J_{31,30}$ = 6.6 Hz, 3 H, 31-H), 0.86 (d, $^3J_{31',30}$ = 6.6 Hz, 3 H, 31-H'), 0.87–0.92 (m, 6 H, 11-H', 19-H'), 0.90 (q, $^3J_{52,51}$ = 7.6 Hz, 9 H, 52-H), 1.22 (s, 3 H, 50-H), 1.23 (d, $^3J_{35,34}$ = 6.4 Hz, 3 H, 35-H), 1.29 (m, 1 H, 17-H_a), 1.32 (s, 3 H, 57-H), 1.34 (s, 3 H, 50'-H), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.44 (m, 2 H, 29-H), 1.46 (s, 3 H, 57-H'), 1.51 (m, 1 H, 17-H_b), 1.63 (m, 1 H, 30-H), 1.71 (m, 1 H, 18-H), 1.75–1.85 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.91 (m, 1 H, 6-H), 1.97 (m, 1 H, 22-H_a), 2.01 (s, 3 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 22-H_b), 2.16 (m, 1 H, 5-H_b), 2.37 (m, 1 H, 10-H), 3.41 (m, 1 H, 7-H_a), 3.52 (m, 1 H, 7-H_b), 3.63 (s, 3 H, 38-H), 3.77 (dd, $^2J_{26a,26b}$ = 11.3 Hz, $^3J_{26a,23}$ = 4.6 Hz, 1 H, 26-H_a), 3.82 (m, 1 H, 26-H_b), 3.88 (dd, $^2J_{55a,55b}$ = 8.5 Hz, $^3J_{55a,54}$ = 4.6 Hz, 1 H, 55-H_a), 4.12–4.20 (m, 2 H, 4-H, 55-H_b), 4.26 (d, $^3J_{48,NHc}$ = 9.2 Hz, 1 H, 48-H), 4.38 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 11.0 Hz, $^3J_{12a,13}$ = 6.1 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.42–4.50 (m, 2 H, 21-H, 28-H), 4.54 (dd, $^3J_{54,55b}$ = 7.4 Hz, $^3J_{54,55a}$ = 4.6 Hz, 1 H, 54-H), 4.56–4.63 (m, 4 H, 12-H_b, 33-H, 44-H), 4.70 (d, $^3J_{9,10}$ = 10.7 Hz, 1 H, 9-H), 4.94 (ddd, $^3J_{16,17a/b}$ = 11.3 Hz, $^3J_{16,NHa}$ = 8.6 Hz, $^3J_{16,17b/a}$ = 3.8 Hz, 1 H, 16-H), 5.11 (m, 1 H, 34-H), 5.21 (m, 1 H, 23-H), 5.24–5.30 (m, 2 H, 14-H_a, 46-H_a), 5.34 (dq, $^3J_{14b,13}$ = 17.4 Hz, $^2J_{14b,14a} \approx ^4J_{14b,12}$ = 1.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.42 (dq, $^3J_{46b,45}$ = 17.2 Hz, $^2J_{46b,46a} \approx ^4J_{46b,44}$ = 1.7 Hz, 1 H, 46-H_b), 5.90 (ddt, $^3J_{13,14b}$ = 16.7 Hz, $^3J_{13,14a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{13b,12}$ = 6.1 Hz, 1 H, 13-H), 6.10 (ddt, $^3J_{45,46b}$ = 17.3 Hz, $^3J_{45,46a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{45,44}$ = 5.8 Hz, 1 H, 45-H), 6.54 (s, 1 H, 39-H), 7.39 (d, $^3J_{NHd,48}$ = 9.2 Hz, 1 H, NH_d), 7.81 (s, 2 H, 41-H), 8.17 (d, $^3J_{NHa,16}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_a), 8.27 (d, $^3J_{NHc,33}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_c), 8.44 (d, $^3J_{NHb,28}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.0 (q, C-51), 6.8 (q, C-52), 16.7 (q, C-35), 18.6 (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 20.8 (q, C-25), 21.2 (q, C-19), 21.6 (q, C-31), 22.9 (q, C-19'), 23.3 (q, C-31'), 23.9 (d, C-18), 24.0 (d, C-30), 24.4 (t, C-6), 25.0 (q, C-57), 25.8 (q, C-57'), 27.4 (q, C-50'), 27.5 (q, C-1), 27.6 (d, C-10), 27.8 (q, C-50), 28.7 (t, C-5), 34.3 (t, C-22), 46.5 (t, C-7), 46.8 (d, C-16), 48.8 (d, C-28), 52.2 (t, C-26), 56.8 (d, C-33), 57.7 (d, C-21), 58.8 (q, C-38), 59.7 (d, C-4), 60.1 (d, C-48), 63.1 (d, C-9), 66.9 (t, C-55), 71.0 (d, C-34), 72.8 (d, C-23), 74.1 (t, C-44), 74.3 (d, C-54), 74.4 (s, C-49), 77.3 (t, C-12), 80.3 (s, C-2), 110.3 (s, C-56), 113.7 (d, C-39), 118.9 (t, C-46), 120.0 (t, C-14), 128.6 (s, C-42), 129.5 (d, C-41), 131.6 (d, C-13), 131.7 (s, C-40), 133.0 (d, C-45), 149.7 (s, C-43), 150.5 (s, C-37), 162.6 (s, C-36), 166.3 (s, C-8), 168.0 (s, C-32), 168.7 (s, C-47), 169.8 (s, C-27), 170.0 (s, C-24), 170.4 (s, C-53), 170.5 (s, C-20), 170.8 (s, C-3), 174.5 (s, C-15).

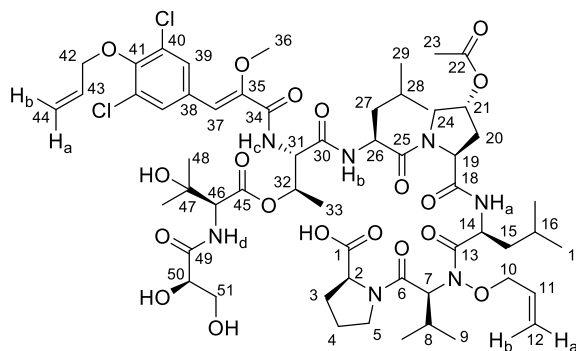
Die Signale von C-17 und C-29 liegen unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{70}H_{110}Cl_2N_7O_{19}Si^+$ $[M+H]^+$: 1450.6997, gefunden: 1450.6971.

SacCl(OAll)-Thr(*O*- β OH-Val-D-Glycerat)-Leu-Hyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-OH [171]

Eine Lösung aus 156 mg (107 μ mol, 1.0 Äq.) Heptapeptid **170** und 53.6 μ L TESH in 0.48 mL DCM wurde bei 0 °C mit 536 μ L TFA versetzt (DCM/TFA/TESH 50:45:5). Anschließend wurde die Lösung auf RT erwärmt und für 4 h gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde dreimal mit CHCl_3 azeotropiert und dann mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 1:9) gereinigt. Zuletzt wurde die isolierte Fraktion lyophilisiert, wodurch 81.9 mg (66.0 μ mol, 62 %) des offenkettigen Peptids **171** als farbloses Lyophilisat isoliert wurden. (EP1011)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.2 \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)}$$



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.79 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.7 Hz, 3 H, 9-H), 0.82 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.5 Hz, 3 H, 17-H), 0.84 (d, $^3J_{29,28}$ = 6.6 Hz, 3 H, 29-H), 0.86–0.90 (m, 9 H, 9-H', 17-H', 29-H'), 1.13 (s, 3 H, 48-H), 1.17 (s, 3 H, 48-H'), 1.18 (d, $^3J_{33,32}$ = 6.2 Hz, 3 H, 33-H), 1.32 (ddd, $^2J_{15a,15b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{15a,16}$ = 9.5 Hz, $^3J_{14,15a}$ = 3.9 Hz, 1 H, 15-H_a), 1.44 (t, $^3J_{27,26} \approx ^3J_{27,28}$ = 7.0 Hz, 2 H, 27-H), 1.51 (ddd, $^2J_{15b,15a}$ = 13.4 Hz, $^3J_{15b,14}$ = 10.9 Hz, $^3J_{15b,16}$ = 4.4 Hz, 1 H, 15-H_b), 1.62 (m, 1 H, 28-H), 1.71 (m, 1 H, 16-H), 1.79–1.86 (m, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.90 (m, 1 H, 4-H_b), 1.97 (m, 1 H, 20-H_a), 2.02 (s, 3 H, 23-H), 2.09–2.20 (m, 2 H, 3-H_b, 20-H_b), 2.35 (m, 1 H, 8-H), 3.39 (dd, $^2J_{51a,51b}$ = 11.1 Hz, $^3J_{51a,50}$ = 6.9 Hz, 1 H, 51-H_a), 3.43 (m, 1 H, 5-H_a), 3.53 (m, 1 H, 5-H_b), 3.59 (dd, $^2J_{51b,51a}$ = 11.1 Hz, $^3J_{51b,50}$ = 3.4 Hz, 1 H, 51-H_b), 3.66 (s, 3 H, 36-H), 3.79 (m, 2 H, 24-H), 3.96 (dd, $^2J_{50,51a}$ = 6.8 Hz, $^3J_{50,51b}$ = 3.4 Hz, 1 H, 50-H), 4.18 (d, $^3J_{46,\text{NHd}}$ = 8.4 Hz, 1 H, 46-H), 4.20 (m, 1 H, 2-H), 4.38 (dd, $^2J_{10a,10b}$ = 11.1 Hz, $^3J_{10a,11}$ = 6.2 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.43–4.52 (m, 2 H, 19-H, 26-H), 4.57 (dt, $^3J_{42,43}$ = 5.8 Hz, $^4J_{42,44}$ = 1.4 Hz, 2 H, 42-H), 4.60 (dd, $^3J_{31,\text{NHc}}$ = 8.7 Hz, $^3J_{31,32}$ = 6.1 Hz, 1 H, 31-H), 4.62 (dd, $^2J_{10b,10a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{10b,11}$ = 6.3 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.70 (d, $^3J_{7,8}$ = 10.7 Hz, 1 H, 7-H), 4.95 (ddd, $^3J_{14,15b}$ = 11.1 Hz, $^3J_{14,\text{NHa}}$ = 8.6 Hz, $^3J_{14,15a}$ = 3.7 Hz, 1 H, 14-H), 5.11 (quint, $^3J_{32,31} \approx ^3J_{32,33}$ = 6.4 Hz, 1 H, 32-H), 5.21 (m, 1 H, 21-H), 5.25–5.30 (m, 2 H, 12-H_a, 44-H_a), 5.34 (dq, $^3J_{12b,11}$ = 17.3 Hz, $^2J_{12b,12a} \approx ^4J_{12b,10}$ = 1.6 Hz, 1 H, 12-H_b), 5.42 (dq, $^3J_{44b,43}$ = 17.1 Hz, $^2J_{44b,44a} \approx ^4J_{44b,42}$ = 1.5 Hz, 1 H, 44-H_b), 5.80 (bs, 1 H, $\text{OH}_D\text{-Glyc}$), 5.90 (ddt, $^3J_{11,12b}$ = 16.7 Hz, $^3J_{11,12a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{11,10}$ = 6.1 Hz, 1 H, 11-H), 6.10 (ddt, $^3J_{43,44b}$ = 17.2 Hz, $^3J_{43,44a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{43,42}$ = 5.8 Hz, 1 H, 43-H), 6.59 (s, 1 H, 37-H), 7.67 (d, $^3J_{\text{NHd},46}$ = 8.4 Hz, 1 H, NH_d), 7.83 (s, 2 H, 39-H), 8.11 (d, $^3J_{\text{NHc},31}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_c), 8.18 (d, $^3J_{\text{NHa},14}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_a), 8.49 (d, $^3J_{\text{NHb},26}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 12.47 (bs, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 16.7 (q, C-33), 18.6 (q, C-9), 19.3 (q, C-9'), 20.8 (q, C-23), 21.3 (q, C-17), 21.6 (q, C-29), 23.0 (q, C-17'), 23.3 (q, C-29'), 24.0 (d, C-16, C-28), 24.5 (t, C-4), 26.6 (q, C-48), 27.3 (q, C-48'), 27.7 (d, C-8), 28.8 (t, C-3), 34.4 (t, C-20), 40.2 (t, C-15), 46.5 (t, C-5), 46.8 (d, C-14), 48.8 (d, C-26), 52.2 (t, C-24), 56.3 (d, C-31), 57.7 (d, C-19), 58.9 (d, C-2), 59.0 (q, C-36), 60.3 (d, C-46), 63.2 (d, C-7), 63.9 (t, C-51), 70.2 (s, C-47), 70.7 (d, C-32), 72.8 (d, C-21), 72.9 (d, C-50), 74.2 (t, C-42), 77.2 (t, C-10), 114.0 (d, C-37), 118.9 (t, C-44), 120.0 (t, C-12), 128.6 (s, C-40), 129.5 (d, C-39), 131.7 (d, C-11; s, C-38), 133.1 (d, C-43), 149.8 (d, C-41), 150.4 (s, C-35), 162.7 (s, C-34), 166.4 (s, C-6), 168.3 (s, C-30), 169.0 (s, C-45), 169.8 (s, C-25), 170.0 (s, C-22), 170.5 (s, C-18), 172.0 (s, C-49), 173.1 (s, C-1), 174.5 (s, C-13).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{57}\text{H}_{84}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_{119}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1240.5206, gefunden: 1240.5194.

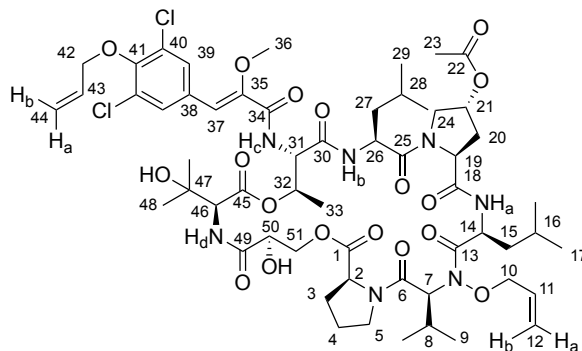
Bisallyldeschlorostreptocinnamid B [172]^[123]

Aktivester: Unter Ar-Atmosphäre wurden 53.0 mg (42.7 μ mol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **171** und 13.4 mg (64.0 μ mol, 1.5 Äq.) MYTsA in einem HPLC-Vial in 0.2 mL abs. DCM gelöst und für 16 h bei 50 °C (Alublock) gerührt. Die nun blassgelbe Lösung wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 1:9) gereinigt, woraufhin nach Gefriertrocknung 53.7 mg (37.0 μ mol, 87 %) des Aktivesters als farbloses Lyophilisat isoliert wurden.

5. Experimenteller Teil

Macrolactonisierung: 16.6 mg (11.4 μmol , 1.0 Äq.) des zuvor isolierten Aktivesters wurden unter Ar-Atmosphäre in 11.5 mL abs. DCM gelöst, mit 1.1 mg (1.72 μmol , 0.15 Äq.) $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ versetzt und für 45 min gerührt. Anschließend wurde die farblose Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 1:9) gereinigt. Insgesamt konnten nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 9.6 mg (7.85 μmol , 69 % bzw. 60 % über zwei Stufen) des Macrocyclus **172** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP1031)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $^3J_{9,8} = 6.7$ Hz, 3 H, 9-H), $0.89\text{--}0.91$ (m, 9 H, 17-H, 17-H', 29-H), 0.94 (d, $^3J_{29',28} = 6.2$ Hz, 3 H, 29-H'), 1.02 (d, $^3J_{9',8} = 6.4$ Hz, 3 H, 9-H'), 1.13 (d, $^3J_{33,32} = 6.6$ Hz, 3 H, 33-H), 1.27 (s, 3 H, 48-H), 1.34 (m, 1 H, 15-H_a), 1.45 (s, 3 H, 48-H'), $1.45\text{--}1.53$ (m, 2 H, 15-H_b, 27-H_a), $1.53\text{--}1.63$ (m, 3 H, 16-H, 27-H_b, 28-H), 1.97 (m, 2 H, 4-H), 2.06 (m, 1 H, 20-H_a), 2.11 (s, 3 H, 23-H), $2.14\text{--}2.24$ (m, 2 H, 3-H), 2.48 (dsept, $^3J_{8,7} = 11.0$ Hz, $^3J_{8,9} = 6.7$ Hz, 1 H, 8-H), 2.97 (dt, $^2J_{20b,20a} = 13.9$ Hz, $^3J_{20b,19} \approx ^3J_{20b,21} = 5.7$ Hz, 1 H, 20-H_b), 3.61 (m, 1 H, 5-H_a), 3.67 (s, 3 H, 36-H), 3.70 (td, $^2J_{5b,5a} \approx ^3J_{5b,4a/b} = 9.0$ Hz, $^3J_{5b,4b/a} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.79 (dd, $^2J_{24a,24b} = 11.5$ Hz, $^3J_{24a,21} = 5.3$ Hz, 1 H, 24-H_a), 3.96 (dd, $^2J_{51a,51b} = 11.5$ Hz, $^3J_{51a,50} = 9.8$ Hz, 1 H, 51-H_a), 4.14 (s, 1 H, OH_{tert.}), 4.19 (dd, $^2J_{24b,24a} = 11.6$ Hz, $^3J_{24b,21} = 3.8$ Hz, 1 H, 24-H_b), 4.34 (ddt, $^2J_{10a,10b} = 11.3$ Hz, $^3J_{10a,11} = 6.0$ Hz, $^4J_{10a,12} = 1.4$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.59 (dt, $^3J_{42,43} = 6.0$ Hz, $^4J_{42,44} = 1.3$ Hz, 2 H, 42-H), 4.67 (dd, $^3J_{31,\text{NHc}} = 7.2$ Hz, $^3J_{31,32} = 4.2$ Hz, 1 H, 31-H), 4.77 (d, $^3J_{7,8} = 10.7$ Hz, 1 H, 7-H), $4.79\text{--}4.86$ (m, 3 H, 19-H, 26-H, 50-H), $4.86\text{--}4.91$ (m, 2 H, 2-H, 51-H_b), 4.95 (d, $^3J_{46,\text{NHd}} = 9.5$ Hz, 1 H, 46-H), 5.01 (m, 1 H, 14-H), $5.22\text{--}5.27$ (m, 1 H, 10-H_b), $5.27\text{--}5.32$ (m, 3 H, 12-H_a, 21-H, 44-H_a), $5.36\text{--}5.48$ (m, 3 H, 12-H_b, 32-H, 44-H_b), 5.93 (ddt, $^3J_{11,12b} = 16.7$ Hz, $^3J_{11,12a} = 10.5$ Hz, $^3J_{11,10} = 5.9$ Hz, 1 H, 11-H), 6.15 (ddt, $^3J_{43,44b} = 16.6$ Hz, $^3J_{43,44a} = 10.4$ Hz, $^3J_{43,42} = 6.0$ Hz, 1 H, 43-H), 6.40 (bs, 1 H, OH_{sec.}), 6.91 (s, 1 H, 37-H), 7.41 (d, $^3J_{\text{NHc},31} = 7.2$ Hz, 1 H, NH_c), 7.59 (s, 2 H, 39-H), 7.99 (d, $^3J_{\text{NHb},26} = 9.1$ Hz, 1 H, NH_b), 8.11 (d, $^3J_{\text{NHd},46} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_d), 8.15 (d, $^3J_{\text{NHa},14} = 7.7$ Hz, 1 H, NH_a).

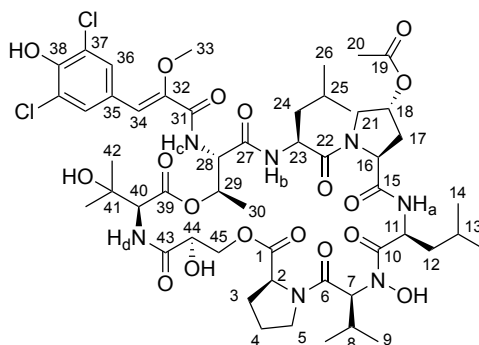
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (q, C-33), 18.8 (q, C-9), 19.7 (q, C-9'), 20.9 (q, C-23), 21.0 (q, C-17), 21.3 (t, C-4), 22.1 (q, C-29), 22.7 (q, C-29'), 23.6 (q, C-17'), 24.8 (d, C-28), 25.3 (d, C-16), 25.7 (q, C-48'), 27.6 (d, C-8), 28.2 (q, C-48), 30.7 (t, C-20), 31.3 (t, C-3), 39.9 (t, C-27), 40.9 (t, C-15), 46.1 (t, C-5), 48.5 (d, C-14), 49.0 (d, C-26), 52.9 (t, C-24), 54.0 (d, C-31), 58.5 (d, C-19), 59.7 (q, C-36), 60.0 (d, C-2), 60.5 (d, C-46), 65.5 (d, C-7), 67.9 (d, C-50), 68.4 (d, C-32), 68.8 (t, C-51), 71.7 (d, C-21), 73.7 (s, C-47), 74.4 (t, C-42), 78.6 (t, C-10), 117.8 (d, C-37), 118.9 (t, C-44), 119.7 (t, C-12), 129.7 (s, C-40), 129.8 (d, C-39), 130.5 (s, C-38), 130.8 (d, C-11), 132.7 (d, C-43), 149.0 (s, C-35), 151.1 (s, C-41), 162.4 (s, C-34), 166.2 (s, C-45), 167.7 (s, C-30), 168.0 (s, C-6), 169.0 (s, C-18), 170.3 (s, C-49), 170.6 (s, C-22), 171.7 (s, C-1), 175.0 (s, C-25), 176.7 (s, C-13).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{57}\text{H}_{82}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_{18}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1222.5088, gefunden: 1222.5090.

Deschlorostreptocinnamid B [142]

Unter N_2 -Atmosphäre wurde eine Lösung aus 10.4 mg (8.50 μmol , 1.0 Äq.) Bisallylether **172** in 0.6 mL abs. DCM mit 4.61 μL (42.5 μmol , 5.0 Äq., $\rho = 0.989$ g/mL) *N*-Methylanilin und 0.5 mg (0.43 μmol , 5 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ versetzt. Die anfänglich gelbe Lösung wurde für 1.5 h gerührt, bevor die nun tiefrote Lösung im Vakuum eingengt wurde. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ +0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 2:8) und anschließende Reinigung mittels präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 90:10 $\rightarrow$ 5:95) lieferte nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 8.2 mg (7.17 μmol , 84 %) Deschlorostreptocinnamid B (**142**) als farbloses Lyophilisat. (EP1046)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3); -42.0 ($c = 0.5$, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, $^3J_{14,13}$ = 6.6 Hz, 3 H, 14-H), 0.88–0.90 (m, 6 H, 14-H', 26-H), 0.90 (d, $^3J_{9,8}$ = 4.9 Hz, 3 H, 9-H), 0.93 (d, $^3J_{26',25}$ = 6.2 Hz, 3 H, 26'-H), 1.01 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.6 Hz, 3 H, 9'-H), 1.14 (d, $^3J_{30,29}$ = 6.7 Hz, 3 H, 30-H), 1.20 (m, 1 H, 12-H_a), 1.27 (s, 3 H, 42-H), 1.45 (s, 3 H, 42-H'), 1.46 (m, 1 H, 24-H_a), 1.52–1.63 (m, 3 H, 13-H, 24-H_b, 25-H), 1.72 (ddd, $^2J_{12b,12a}$ = 13.4 Hz, $^3J_{12b,13}$ = 9.7 Hz, $^3J_{12b,11}$ = 2.7 Hz, 1 H, 12-H_b), 1.93 (m, 1 H, 4-H_a), 1.98–2.09 (m, 2 H, 4-H_b, 17-H_a), 2.11 (s, 3 H, 20-H), 2.21 (m, 2 H, 3-H), 2.47 (m, 1 H, 8-H), 2.96 (dt, $^3J_{17b,17a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{17b,16} \approx ^3J_{17b,18}$ = 5.8 Hz, 1 H, 17-H_b), 3.50 (dt, $^3J_{5a,5b}$ = 12.5 Hz, $^3J_{5a,4}$ = 8.5 Hz, 1 H, 5-H_a), 3.65 (s, 3 H, 33-H), 3.73–3.85 (m, 2 H, 5-H_b, 21-H_a), 4.07 (s, 1 H, OH_{tert.}), 4.10 (dd, $^2J_{45a,45b}$ = 11.7 Hz, $^3J_{45a,44}$ = 9.4 Hz, 1 H, 45-H_a), 4.18 (dd, $^2J_{21b,21a}$ = 11.4 Hz, $^3J_{21b,18}$ = 3.7 Hz, 1 H, 21-H_b), 4.67 (dd, $^3J_{28,NHc}$ = 7.2 Hz, $^3J_{28,29}$ = 4.0 Hz, 1 H, 28-H), 4.74 (ddd, $^3J_{44,45a}$ = 9.3 Hz, $^3J_{44,OHsec.}$ = 4.8 Hz, $^3J_{44,45b}$ = 2.5 Hz, 1 H, 44-H), 4.76–4.80 (m, 2 H, 2-H, 23-H), 4.80–4.86 (m, 2 H, 16-H, 45-H_b), 4.90 (d, $^3J_{40,NHd}$ = 9.5 Hz, 1 H, 40-H), 4.92 (d, $^3J_{7,8}$ = 10.7 Hz, 1 H, 7-H), 4.99 (ddd, $^3J_{11,12a}$ = 11.1 Hz, $^3J_{11,NHa}$ = 8.2 Hz, $^3J_{11,12b}$ = 2.8 Hz, 1 H, 11-H), 5.30 (quint, $^3J_{18,17} \approx ^3J_{18,21}$ = 5.0 Hz, 1 H, 18-H), 5.43 (qd, $^3J_{29,30}$ = 6.6 Hz, $^3J_{29,28}$ = 4.0 Hz, 1 H, 29-H), 6.17 (bs, 1 H, OH_{Ar}), 6.39–6.47 (d, $^3J_{OHsec.,44}$ = 4.5 Hz 1 H, OH_{sec.}), 6.90 (s, 1 H, 34-H), 7.42 (d, $^3J_{NHc,28}$ = 7.1 Hz, 1 H, NH_c), 7.58 (s, 2 H, 36-H), 7.98 (d, $^3J_{NHa,11}$ = 8.2 Hz, 1 H, NH_a), 8.02 (d, $^3J_{NHb,23}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_b), 8.21 (d, $^3J_{NHd,40}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_d), 8.96 (s, 1 H, NOH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-30), 18.5 (q, C-9), 19.0 (q, C-9'), 21.1 (q, C-20), 21.3 (q, C-14'), 21.8 (t, C-4), 22.3 (q, C-26), 22.9 (q, C-26'), 23.7 (q, C-14), 25.0 (d, C-25), 25.6 (d, C-13), 26.2 (q, C-42'), 27.8 (d, C-8), 28.4 (q, C-42), 31.1 (t, C-17), 31.4 (t, C-3), 39.9 (t, C-24), 40.0 (t, C-12), 46.4 (t, C-5), 49.3 (d, C-11), 49.5 (d, C-23), 53.2 (t, C-21), 54.2 (d, C-28), 58.8 (d, C-16), 59.8 (q, C-33), 60.3 (d, C-2), 61.0 (d, C-40), 61.5 (d, C-7), 68.9 (d, C-29), 69.0 (d, C-44), 70.2 (t, C-45), 72.1 (d, C-18), 74.0 (s, C-41), 118.4 (d, C-34), 121.5 (s, C-37), 127.0 (s, C-35), 129.7 (d, C-36), 148.2 (s, C-38), 148.4 (s, C-32), 162.8 (s, C-31), 166.3 (s, C-39), 168.1 (s, C-27), 169.5 (s, C-15), 170.1 (s, C-6), 170.7 (s, C-43), 170.9 (s, C-19), 171.6 (s, C-1), 173.6 (s, C-10), 175.2 (s, C-22).

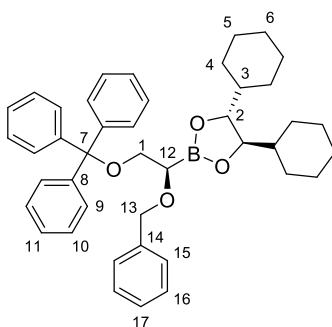
HRMS (ESI): Berechnet für C₅₁H₇₄Cl₂N₇O₁₈⁺ [M+H]⁺: 1142.4462, gefunden: 1142.4462.

(4*R*,5*R*)-2-[(*R*)-1-(benzyloxy)-2-(trityloxy)ethyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan [180]^[159]

Herstellung des Nukleophils: Unter N₂-Atmosphäre wurden 90.8 mg (60 wt% in Mineralöl, 2.27 mmol, 2.3 Äq.) NaH in 1.1 mL abs. THF suspendiert und mit 3.4 mL abs. DMSO versetzt. Anschließend wurden 259 µL (2.50 mmol, 2.5 Äq., ρ = 1.040 g/mL) BnOH zugetropft (Gasentwicklung). Die farblose Suspension wurde nach Zugabe für 3 h gerührt, wobei nach der Rührzeit eine gelbe Lösung vorlag.

Homologisierung: Gemäß **AAV1a** wurden 499 mg (982 µmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **13** mit 0.20 ml (3.11 mmol, 3.2 Äq., ρ = 1.320 g/mL) abs. DCM, 0.47 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 1.17 mmol, 1.2 Äq.) *n*-BuLi und 414 mg (3.04 mmol, 3.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach 3 h wurde auf 0 °C abgekühlt und das zuvor hergestellte Nukleophil zugetropft, bevor nach Zugabe auf RT erwärmt wurde. Im Anschluss wurde nach 17 h entsprechend aufgearbeitet. Automatisierte säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 9:1) lieferte 524 mg (833 µmol, 85 %) des Boronsäureesters **180** als farbloses Harz. (EP965)

$[\alpha]_D^{20}$ = +21.9 (c = 1.0, CHCl₃), Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +23.9 (c = 1.0, CHCl₃)^[160] **R_f** = 0.37 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



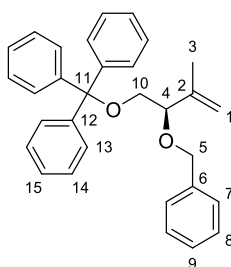
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (m, 2 H, 4-H), 1.05 (m, 2 H, 4-H'), 1.11–1.26 (m, 6 H, 5-H, 5-H', 6-H), 1.34 (m, 2 H, 3-H), 1.58 (m, 2 H, 4-H''), 1.65 (m, 2 H, 6-H'), 1.69–1.80 (m, 6 H, 4-H''', 5-H'', 5-H'''), 3.33 (dd, $^2J_{1a,1b}$ = 9.9 Hz, $^3J_{1a,12}$ = 5.5 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.39 (dd, $^2J_{1b,1a}$ = 9.9 Hz, $^3J_{1b,12}$ = 3.7 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.54 (dd, $^3J_{12,1a}$ = 5.5 Hz, $^3J_{12,1b}$ = 3.7 Hz, 1 H, 12-H), 3.91 (m, 2 H, 2-H), 4.56 (d, $^2J_{13a,13b}$ = 12.3 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.66 (d, $^2J_{13b,13a}$ = 12.4 Hz, 1 H, 13-H_b), 7.21 (m, 3 H, 11-H), 7.23–7.31 (m, 9 H, 9-H, 15-H, 17-H), 7.33 (m, 2 H, 16-H), 7.49 (m, 6 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 26.0 (t, C-5), 26.1 (t, C-5'), 26.5 (t, C-6), 27.5 (t, C-4), 28.4 (t, C-4'), 42.9 (d, C-3), 64.6 (t, C-1), 72.4 (t, C-13), 84.0 (d, C-2), 86.6 (s, C-7), 126.9 (d, C-11), 127.4 (d, C-17), 127.8 (d, C-10), 127.9 (d, C-15), 128.3 (d, C-16), 129.0 (d, C-9), 139.2 (s, C-14), 144.4 (s, C-8).

(*R*)-4-Trityloxy-3-benzyloxy-2-methylbut-1-en [181]^[127]

Unter N_2 -Atmosphäre wurden 425 mg (677 μmol , 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **180** in einem Gemisch aus 2.2 mL abs. THF und 4.4 mL abs. DMSO gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Als nächstes wurden 6.5 mL (0.26 M in THF, 1.69 mmol, 2.5 Äq.) Isopropenylmagnesiumbromid zugetropft, wobei nach beendeter Zugabe 30 min bei RT gerührt wurde. Danach wurde wieder auf 0 °C abgekühlt und 0.70 mL (3.0 M in MeOH, 2.1 mmol, 3.1 Äq.) einer NaOMe-Suspension dazugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von 1.64 mL (0.5 M in MeOH, 821 μmol , 1.2 Äq.) Iod, bevor 50 min bei 0 °C weitergerührt wurde. Zur Aufarbeitung wurde ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq.})$ -Lösung dazugegeben und mit Et_2O und Wasser verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten Et_2O -Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/ EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 8:2, dann $\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 7:3 $\rightarrow$ 0:10) des Rückstands lieferte 210 mg (484 μmol , 72 %) des Olefins **181** als farbloses Harz. (EP970)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +1.5 (c = 1.0, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.58 (t, $^4J_{3,1}$ = 1.2 Hz, 3 H, 3-H), 3.06 (dd, $^2J_{10a,10b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{10a,4}$ = 5.1 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.35 (dd, $^2J_{10b,10a}$ = 9.6 Hz, $^3J_{10b,4}$ = 6.7 Hz, 1 H, 10-H_b), 3.94 (dd, $^3J_{4,10b}$ = 6.7 Hz, $^3J_{4,10a}$ = 5.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.37 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 12.1 Hz, 1 H, 5-H_a), 4.59 (d, $^3J_{5b,5a}$ = 12.1 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.99 (m, 1 H, 1-H_a), 5.01 (m, 1 H, 1-H_b), 7.21 (m, 3 H, 15-H), 7.24–7.29 (m, 7 H, 9-H, 13-H), 7.33 (m, 2 H, 8-H), 7.38 (m, 2 H, 7-H), 7.45 (m, 6 H, 14-H).

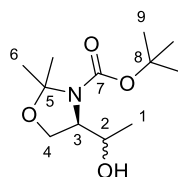
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (q, C-3), 65.8 (t, C-10), 70.3 (t, C-5), 82.4 (d, C-4), 86.7 (s, C-11), 114.7 (t, C-1), 127.0 (d, C-15), 127.5 (d, C-9), 127.8 (d, C-7), 127.9 (d, C-13), 128.4 (d, C-8), 128.9 (d, C-14), 138.9 (s, C-6), 142.9 (s, C-2), 144.3 (s, C-12).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NaO}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457.2144, gefunden: 457.2138.

(4*R*)-4-(1-hydroxyethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carbonsäure-*tert*-butylester [186]^[128]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 2.88 g (12.5 mmol, 1.0 Äq.) (*R*)-Garner-Aldehyd in 42 mL abs. THF gelöst und auf –82 °C (EtOAc/N₂(l)) abgekühlt. Anschließend wurden 5.0 mL (3.0 M in THF, 15.0 mmol, 1.2 Äq.) MeMgCl zugetropft und es wurde 20 min bei –82 °C und dann 4.5 h bei RT weitergerührt. Als nächstes wurde die blassgelbe Lösung mit Wasser versetzt, mit EtOAc verdünnt und einmal mit ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde das Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 5:5) gereinigt. Insgesamt wurden 2.85 g (11.6 mmol, 93 %) des Alkohols **186** als farbloses Öl isoliert. (EP1058)

R_f = 0.19 (*n*-Pentan/EtOAc 7:3)



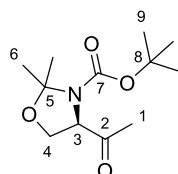
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (m, 3 H, 1-H), 1.49 (s, 12 H, 6-H, 9-H), 1.6 (s, 3 H, 6-H'), 3.73–4.14 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₂H₂₄NO₄⁺ [M+H]⁺: 246.1700, gefunden: 246.1701.

(*R*)-4-Acetyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester [187]^[128]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 0.47 mL (5.37 mmol, 1.15 Äq., ρ = 1.450 g/mL) Oxalylchlorid in 18 mL abs. DCM in einem 100 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer vorgelegt und auf –82 °C (EtOAc/N₂(l)) abgekühlt. Dazu wurden 0.80 mL (11.3 mmol, 2.4 Äq., ρ = 1.101 g/mL) abs. DMSO getropft. Nach 5 min wurde eine Lösung aus 1.15 g (4.67 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **186** in 6.0 mL abs. DCM so zugetropft, dass die Innentemperatur unter –65 °C blieb. Nach beendeter Zugabe wurde für 30 min bei –82 °C weitergerührt, bevor 3.2 mL (23.0 mmol, 4.9 Äq., ρ = 0.726 g/mL) Et₃N zur Reaktionsmischung gegeben wurden. Nachdem 5 min bei –82 °C weitergerührt wurde, wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch über eine Stunde auf RT erwärmt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und die Phasen getrennt, wobei die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert wurde. Die vereinigten DCM-Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 6:4) des Rohprodukts lieferte 1.09 g (4.46 mmol, 95 %) des Ketons **187** als gelbes Öl. (EP1028)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54.2$ (c = 1.0, CHCl₃), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +48.0$ (c = 1.0, CHCl₃)^[161] **R_f** = 0.20 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis: 6:4):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H, 9-H), 1.52 (s, 3 H, 6-H), 1.70 (s, 3 H, 6-H'), 2.18 (s, 3 H, 1-H), 3.92 (dd, ²J_{4a,4b} = 9.5 Hz, ²J_{4a,3} = 3.0 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.15 (m, 1 H, 4-H_b), 4.26 (dd, ³J_{3,4b} = 7.7 Hz, ³J_{3,4a} = 3.0 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 (q, C-6), 25.6 (q, C-6'), 26.1 (q, C-1), 28.4 (q, C-9), 65.7 (t, C-4), 65.8 (d, C-3), 80.9 (s, C-8), 95.3 (s, C-5), 151.5 (s, C-7), 207.2 (s, C-2).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 12 H, 6-H, 9-H), 1.64 (s, 3 H, 6-H'), 2.20 (s, 3 H, 1-H), 3.97 (dd, ²J_{4a,4b} = 9.4 Hz, ²J_{4a,3} = 2.9 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.11 (m, 1 H, 4-H_b), 4.40 (dd, ³J_{3,4b} = 7.4 Hz, ³J_{3,4a} = 3.0 Hz, 1 H, 3-H).

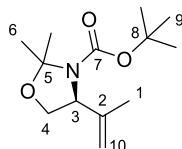
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.9 (q, C-6), 26.5 (q, C-6'), 26.7 (q, C-1), 28.5 (q, C-9), 65.3 (t, C-4), 65.7 (d, C-3), 81.2 (s, C-8), 94.6 (s, C-5), 152.6 (s, C-7), 206.7 (s, C-2).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₂H₂₂NO₄⁺ [M+H]⁺: 244.1543, gefunden: 244.1539.

(S)-2,2-Dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester
[185]^[128]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 3.38 g (9.45 mmol, 1.5 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 20 mL abs. THF suspendiert, auf 0 °C abgekühlt und mit 1.06 g (9.45 mmol, 1.5 Äq.) KO^t-Bu versetzt. Die erhaltene gelbe Suspension wurde für 10 min bei RT gerührt, bevor eine Lösung aus 1.53 g (6.30 mmol, 1.0 Äq.) Keton **187** in 10 mL abs. THF dazugegeben wurde. Nach 45 min wurde die nun beige Suspension mit ges. NaCl(aq.)-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase einmal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 7:3) gereinigt. Insgesamt wurden 1.30 g (5.40 mmol, 86 %) des Olefins **185** als farblose Flüssigkeit isoliert. (EP1063)

[α]_D²⁰ = +1.8 (c = 1.0, CHCl₃), Lit.: [α]_D²⁰ = +9.2 (c = 3.2, CHCl₃)^[128] **R_f** = 0.48 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis: 6:4):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9 H, 9-H), 1.50 (s, 3 H, 6-H), 1.61 (s, 3 H, 6-H'), 1.71 (s, 3 H, 1-H), 3.73 (dd, ³J_{4a,4b} = 9.0 Hz, ³J_{4a,3} = 3.0 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.07 (dd, ³J_{4b,4a} = 8.9 Hz, ³J_{4b,3} = 7.0 Hz, 1 H, 4-H_b), 4.24 (bs, 1 H, 3-H), 4.84 (s, 1 H, 10-H_a), 4.91 (m, 1 H, 10-H_b).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (q, C-1), 23.5 (q, C-6), 25.9 (q, C-6'), 28.45 (q, C-9), 62.7 (d, C-3), 67.9 (t, C-4), 79.7 (s, C-8), 94.0 (s, C-5), 111.5 (t, C-10), 143.5 (s, C-2), 152.4 (s, C-7).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 12 H, 6-H, 9-H), 1.66 (s, 3 H, 6-H'), 1.73 (s, 3 H, 1-H), 4.36 (bs, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.9 (q, C-1), 24.8 (q, C-6), 26.7 (q, C-6'), 28.54 (q, C-9), 67.5 (t, C-4), 80.4 (s, 8), 94.4 (s, C-5), 111.6 (t, C-10), 144.4 (s, C-2).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₃H₂₄NO₃⁺ [M+H]⁺: 242.1751, gefunden: 242.1753.

***tert*-butyl (*R*)-2,2-dimethyl-4-((*R*)-2-methyloxiran-2-yl)oxazolidin-3-carboxylat**
[188-*dia1*] und ***tert*-butyl (*R*)-2,2-dimethyl-4-((*S*)-2-methyloxiran-2-yl)oxazolidin-3-carboxylat** [188-*dia2*]

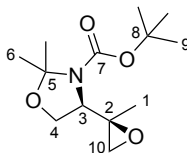
Über Prileschajew-Epoxidierung:^[162] Eine Lösung aus 1.30 g (5.40 mmol, 1.0 Äq.) Alken **185** in 27 mL DCM wurde mit 725 mg (8.63 mmol, 1.6 Äq.) NaHCO₃ versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden portionsweise 1.73 g (70 wt%, 7.03 mmol, 1.3 Äq.) *m*CPBA dazugegeben, bevor langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 16.5 h wurde das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter, befüllt mit ges. Na₂S₂O₃(aq.)-Lösung, gegossen und mit Et₂O verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Et₂O extrahiert. Danach wurden die vereinigten Et₂O-Phasen einmal mit ges. NaHCO₃(aq.)- und einmal mit ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene Rückstand wurde mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 8:2) gereinigt. Insgesamt wurden 705 mg (2.74 mmol, 51 %) des (*R,R*)-Epoxids **188-dia1** als farbloser Feststoff und 594 mg (2.31 mmol, 43 %) des (*R,S*)-Epoxids **188-dia2** als farbloses Öl isoliert. (EP1064)

Über Corey-Chaykovsky-Reaktion:^[163] Unter N₂-Atmosphäre wurden 38.2 mg (60 wt% in Mineralöl, 955 μmol, 2.2 Äq.) NaH in ein Gemisch aus 1.4 mL abs. THF und 2.0 mL abs. DMSO gegeben und

anschließend mit 197 mg (967 μmol , 2.2 Äq.) Trimethylsulfoniumiodid versetzt. Die erhaltene graue Suspension wurde 30 min gerührt, bevor eine Lösung des Ketons **187** in 1.0 mL abs. THF zugetropft wurde. Nach 20.5 h wurde die nun gelbe Suspension mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung versetzt und mit Et_2O verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten Et_2O -Phasen je einmal mit ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$ -, Wasser und ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zuletzt wurde der erhaltene Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , n -Pentan/ EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 7:3) gereinigt. Insgesamt wurden 67.4 mg (262 μmol , 59 %) des (*R,R*)-Epoxids **188-dia1** als farbloser Feststoff und 9.5 mg (36.9 μmol , 8 %) des (*R,S*)-Epoxids **188-dia2** als farbloses Öl isoliert. (EP1045)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{188-dia1}) = -1.4 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

$$R_f(\text{188-dia1}) = 0.35 \text{ (n-Pentan/EtOAc 8:2)}$$

**188-dia1**

Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis: 6:4):

$^1\text{H-NMR}$ (188-dia1, 500 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (s, 3 H, 1-H), 1.46 (s, 12 H, 6-H, 9-H), 1.65 (s, 3 H, 6-H'), 2.70 (m, 1 H, 10-H_a), 2.78 (d, $^2J_{10b,10a}$ = 5.0 Hz, 1 H, 10-H_b), 3.35 (m, 1 H, 3-H), 4.01–4.06 (m, 1 H, 4-H_a), 4.11 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 9.6 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 2.3 Hz, 1 H, 4-H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (188-dia1, 126 MHz, CDCl_3): δ = 16.9 (q, C-1), 23.0 (q, C-6), 26.0 (q, C-6'), 28.6 (q, C-9), 56.8 (t, C-10), 57.8 (s, C-2), 61.3 (d, C-3), 66.2 (t, C-4), 80.4 (s, C-8), 95.3 (s, C-5), 152.4 (s, C-7).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

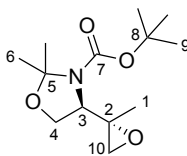
$^1\text{H-NMR}$ (188-dia1, 500 MHz, CDCl_3): δ = 1.48 (2 s, 12 H, 6-H, 9-H), 1.60 (s, 3 H, 6-H'), 2.94 (d, $^2J_{10b,10a}$ = 4.9 Hz, 1 H, 10-H_b), 3.45 (m, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (188-dia1, 126 MHz, CDCl_3): δ = 16.7 (q, C-1), 24.3 (q, C-6), 26.9 (q, C-6'), 28.5 (q, C-9), 57.2 (s, C-2), 62.0 (d, C-3), 65.6 (t, C-4), 80.6 (s, C-8), 94.6 (s, C-5), 152.8 (s, C-7).

HRMS (188-dia1, ESI): Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.1700, gefunden: 258.1705.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{188-dia2}) = +2.8 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

$$R_f(\text{188-dia2}) = 0.25 \text{ (n-Pentan/EtOAc 8:2)}$$

**188-dia2**

Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis: 6:4):

$^1\text{H-NMR}$ (188-dia2, 500 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (s, 3 H, 1-H), 1.48 (s, 12 H, 6-H, 9-H), 1.52 (s, 3 H, 6-H'), 2.57 (d, $^2J_{10a,10b}$ = 4.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.64 (bs, 1 H, 10-H_b), 3.85 (bs, 1 H, 3-H), 3.97 (m, 2 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (188-dia2, 126 MHz, CDCl_3): δ = 19.7 (q, C-1), 24.6 (q, C-6), 26.0 (q, C-6'), 26.6 (q, C-6'), 28.5 (q, C-9), 51.8 (t, C-10), 57.2 (s, C-2), 59.8 (d, C-3), 64.6 (t, C-4), 80.6 (s, C-8), 94.3 (s, C-5), 153.0 (s, C-7).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (188-dia2, 500 MHz, CDCl_3): δ = 1.57 (s, 3 H, 6-H'), 4.08 (m, 1 H, 3-H).

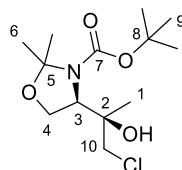
$^{13}\text{C-NMR}$ (188-dia2, 126 MHz, CDCl_3): δ = 19.6 (q, C-1), 23.3 (q, C-6), 51.5 (t, C-10), 57.9 (s, C-2), 60.4 (d, C-3), 65.4 (t, C-4), 80.3 (s, C-8), 94.8 (s, C-5), 152.3 (s, C-7).

HRMS (188-dia2, ESI): Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.1700, gefunden: 258.1700.

(*R*)-4-((*R*)-1-Chlor-2-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester [192-*dia1*]^[161]

Zu einer Lösung aus 496 mg (1.93 mmol, 1.0 Äq.) Epoxid **188-*dia1*** in 6.4 mL abs. NMP wurden 406 mg (9.58 mmol, 5.0 Äq.) LiCl, gefolgt von 533 mg (2.12 mmol, 1.1 Äq.) PPTS, gegeben. Nach 8.5 h wurde die farblose Lösung mit ges. NaHCO_{3(aq.)}-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen mit 1 M LiCl(aq.)- und ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen, bevor über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 7:3) gereinigt, wobei 534 mg (1.82 mmol, 94 %) des Halohydrins **192-*dia1*** als farblose Nadeln isoliert wurden. (EP1077)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃) **Schmelzbereich:** 80–83 °C **R_f** = 0.23 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 3 H, 1-H), 1.49 (s, 12 H, 6-H, 9-H), 1.59 (s, 3 H, 6-H'), 3.53 (d, $^2J_{10a,10b} = 11.3$ Hz, 1 H, 10-H_a), 3.63 (d, $^2J_{10b,10a} = 11.3$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.02 (m, 2 H, 4-H), 4.12 (m, 1 H, 3-H), 4.75 (bs, 1 H, OH).

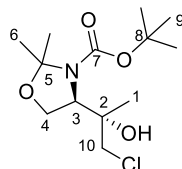
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 23.0 (q, C-1), 24.1 (q, C-6), 26.5 (q, C-6'), 28.4 (q, C-9), 52.2 (t, C-10), 64.7 (d, C-3; t, C-4), 74.5 (d, C-2), 82.0 (s, C-8), 95.0 (s, C-5), 155.6 (s, C-7).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₃H₂₅ClNO₄⁺ [M+H]⁺: 294.1467, gefunden: 294.1469.

(*R*)-4-((*S*)-1-Chlor-2-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester [192-*dia2*]^[161]

Zu einer Lösung aus 594 mg (2.31 mmol, 1.0 Äq.) Epoxid **188-*dia2*** in 8.0 mL abs. NMP wurden 485 mg (11.4 mmol, 5.0 Äq.) LiCl, gefolgt von 639 mg (2.54 mmol, 1.1 Äq.) PPTS, gegeben. Nach 9 h wurde die farblose Lösung mit ges. NaHCO_{3(aq.)}-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen mit 1 M LiCl(aq.)- und ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen, bevor über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 7:3) gereinigt, wobei 659 mg (2.24 mmol, 97 %) des Halohydrins **192-*dia2*** als farblose Nadeln isoliert wurden. (EP1078)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃) **Schmelzbereich:** 58–60 °C **R_f** = 0.24 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, 3 H, 1-H), 1.51 (s, 9 H, 9-H), 1.51 (s, 3 H, 6-H), 1.61 (s, 3 H, 6-H'), 3.51 (d, $^2J_{10a,10b} = 11.8$ Hz, 1 H, 10-H_b), 3.61 (d, $^2J_{10b,10a} = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 3.85 (d, $^2J_{4a,4b} = 10.2$ Hz, 1 H, 4-H_a), 4.05 (dd, $^2J_{4b,4a} = 10.1$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.0$ Hz, 1 H, 4-H_b), 4.37 (d, $^3J_{3,4b} = 6.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.34 (s, 1 H, OH).

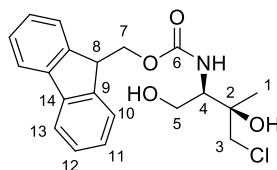
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (q, C-1), 24.1 (q, C-6), 26.4 (q, C-6'), 28.5 (q, C-9), 63.0 (d, C-3), 64.8 (t, C-4), 74.6 (s, C-2), 82.1 (s, C-8), 94.8 (s, C-5), 156.1 (s, C-7).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₃H₂₅ClNO₄⁺ [M+H]⁺: 294.1467, gefunden: 294.1469.

(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-((2*R*,3*R*)-4-chlor-1,3-dihydroxy-3-methylbutan-2-yl)-carbamate [194-*dia1*]^[133]

Zu einer Lösung aus 529 mg (1.80 mmol, 1.0 Äq.) des *N,O*-Acetals **192-*dia1*** in 6.0 mL MeOH wurden bei 0 °C 4.6 mL (4.0 M in 1,4-Dioxan, 18.4 mmol, 10 Äq.) HCl langsam zugetropft. Anschließend wurde auf RT erwärmt und die farblose Lösung 2 h gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wurde. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und nochmals im Vakuum eingeengt. Als nächstes wurde der Rückstand in einem Gemisch aus 12 mL THF und 6.0 mL H₂O gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu jener Lösung wurden 614 mg (2.37 mmol, 1.3 Äq.) FmocCl, gefolgt von 365 mg (4.35 mmol, 2.4 Äq.) NaHCO₃, gegeben. Das blassgelbe, zweiphasige Gemisch wurde dann auf RT erwärmt und für 2 h kräftig gerührt, bevor mit EtOAc verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl_(aq)-Lösung gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zuletzt wurde das Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 4:6) gereinigt, wodurch 666 mg (1.77 mmol, 98 %) des Fmoc-geschützten Amins **194-*dia1*** als farbloses Harz isoliert wurden. (EP1082)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.18$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (s, 3 H, 1-H), 2.59 (bs, 2 H, OH_{prim.}, OH_{tert.}), 3.58 (s, 2 H, 3-H), 3.79–3.87 (m, 2 H, 4-H, 5-H_a), 4.03 (dd, $^2J_{5b,5a} = 11.9$ Hz, $^3J_{5b,4} = 3.2$ Hz, 1 H, 5-H_b), 4.22 (t, $^3J_{8,7} = 6.5$ Hz, 1 H, 8-H), 4.44 (dd, $^2J_{7a,7b} = 10.8$ Hz, $^3J_{7a,8} = 6.7$ Hz, 1 H, 7-H_a), 4.52 (dd, $^2J_{7b,7a} = 10.8$ Hz, $^3J_{7b,8} = 6.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 5.54 (d, $^3J_{NH,4} = 8.2$ Hz, 1 H, NH), 7.32 (t, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12} = 7.5$ Hz, 2 H, 11-H), 7.40 (t, $^3J_{12,11} \approx ^3J_{12,13} = 7.5$ Hz, 2 H, 12-H), 7.60 (d, $^3J_{10,11} = 7.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.76 (d, $^3J_{13,12} = 7.6$ Hz, 2 H, 13-H).

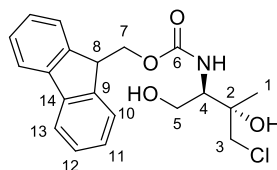
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.8$ (q, C-1), 47.5 (d, C-8), 50.6 (t, C-3), 55.0 (d, C-4), 63.1 (t, C-5), 66.8 (t, C-7), 75.6 (s, C-2), 120.2 (d, C-13), 125.1 (d, C-10), 127.2 (d, C-11), 127.9 (d, C-12), 141.5 (s, C-14), 143.9 (s, C-9), 156.7 (s, C-6).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₀H₂₃ClNO₄⁺ [M+H]⁺: 376.1310, gefunden: 376.1312.

(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-((2*R*,3*S*)-4-chlor-1,3-dihydroxy-3-methylbutan-2-yl)-carbamate [194-*dia2*]^[133]

Zu einer Lösung aus 657 mg (2.24 mmol, 1.0 Äq.) des *N,O*-Acetals **192-*dia2*** in 7.4 mL MeOH wurden bei 0 °C 5.6 mL (4.0 M in 1,4-Dioxan, 22.4 mmol, 10 Äq.) HCl langsam zugetropft. Anschließend wurde auf RT erwärmt und die farblose Lösung 2 h gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wurde. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und nochmals im Vakuum eingeengt. Als nächstes wurde der Rückstand in einem Gemisch aus 15 mL THF und 7.5 mL H₂O gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu jener Lösung wurden 752 mg (2.91 mmol, 1.3 Äq.) FmocCl, gefolgt von 453 mg (5.39 mmol, 2.4 Äq.) NaHCO₃, gegeben. Das blassgelbe, zweiphasige Gemisch wurde dann auf RT erwärmt und für 2 h kräftig gerührt, bevor mit EtOAc verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl_(aq)-Lösung gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zuletzt wurde das Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂; cHex/EtOAc 10:0 → 4:6) gereinigt, wodurch 813 mg (2.16 mmol, 97 %) des Fmoc-geschützten Amins **194-*dia2*** als farbloses Harz isoliert werden konnten. (EP1083)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.16$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis: 8:2):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 3 H, 1-H), 2.62 (bs, 1 H, OH_{prim.}), 3.25 (s, 1 H, OH_{tert.}), 3.49 (s, 3 H, 3-H), 3.72 (m, ³J_{4,NH} = 9.2 Hz, ³J_{4,5} = 3.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.81 (m, 1 H, 5-H_a), 4.03 (dd, ²J_{5b,5a} = 11.6 Hz, ³J_{5b,4} = 3.5 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.21 (t, ³J_{8,7} = 6.6 Hz, 1 H, 8-H), 4.44 (dd, ²J_{a7b} = 10.8 Hz, ³J_{a,8} = 6.5 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.51 (m, 1 H, 7-H_b), 5.62 (d, ³J_{NH,4} = 9.1 Hz, 1 H, NH), 7.32 (t, ³J_{11,10} ≈ ³J_{11,12} = 7.4 Hz, 2 H, 11-H), 7.40 (t, ³J_{12,11} ≈ ³J_{12,13} = 7.5 Hz, 2 H, 12-H), 7.59 (d, ³J_{10,11} = 7.3 Hz, 2 H, 10-H), 7.77 (d, ³J_{13,12} = 7.6 Hz, 2 H, 13-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 23.4 (q, C-1), 47.4 (d, C-8), 51.3 (t, C-3), 55.6 (d, C-4), 63.0 (t, C-5), 66.9 (t, C-7), 75.3 (s, C-2), 120.1 (d, C-13), 125.1 (d, C-10), 127.2 (d, C-11), 127.9 (d, C-12), 141.5 (s, C-14), 143.9 (s, C-9), 156.9 (s, C-6).

Nebenrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (s, 3 H, 1-H), 3.57 (s, 3 H, 3-H), 5.59 (d, ³J_{NH,4} = 8.7 Hz, 1 H, NH).

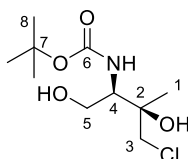
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 50.6 (t, C-3), 55.0 (d, C-4).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₀H₂₃ClNO₄⁺ [M+H]⁺: 376.1310, gefunden: 376.1313.

***tert*-Butyl-((2*R*,3*R*)-4-chlor-1,3-dihydroxy-3-methylbutan-2-yl)-carbamat [191-*dia1*]^[131]**

Eine Lösung aus 335 mg (1.14 mmol, 1.0 Äq.) des *N,O*-Acetals **192-*dia1*** in 3.8 mL MeOH wurde mit 63.2 mg (332 µmol, 0.3 Äq.) TsOH versetzt und für 1 h gerührt. Danach wurde die farblose Lösung mit ges. NaHCO₃(aq.)-Lösung versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 4:6) des Rückstands lieferte 280 mg (1.10 mmol, 97 %) des Diols **191-*dia1*** als farbloses, hochviskoses Öl. (EP1054)

[α]_D²⁰ = -1.1 (c = 1.0, CHCl₃) R_f = 0.16 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 3 H, 1-H), 1.45 (s, 9 H, 8-H), 2.66 (bs, 1 H, OH_{prim.}), 3.45 (s, 1 H, OH_{tert.}), 3.60 (s, 2 H, 3-H), 3.80 (m, 1 H, 4-H), 3.86 (m, 1 H, 5-H_a), 4.03 (m, 1 H, 5-H_b), 5.35 (d, ³J_{NH,4} = 9.3 Hz, 1 H, NH).

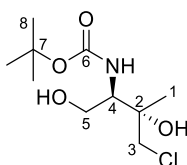
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 22.8 (q, C-1), 28.5 (q, C-8), 50.8 (t, C-3), 54.6 (d, C-4), 63.4 (t, C-5), 75.8 (s, C-2), 80.1 (s, C-7), 156.2 (s, C-6).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₀H₂₁ClNO₄⁺ [M+H]⁺: 254.1154, gefunden: 254.1155.

***tert*-Butyl-((2*R*,3*S*)-4-chlor-1,3-dihydroxy-3-methylbutan-2-yl)-carbamate [191-*dia2*]^[131]**

Eine Lösung aus 150 mg (512 µmol, 1.0 Äq.) des *N,O*-Acetals **192-*dia2*** in 1.7 mL MeOH wurde mit 29.2 mg TsOH (154 µmol, 0.3 Äq.) versetzt und für 1 h gerührt. Danach wurde die farblose Lösung mit ges. NaHCO₃(aq.)-Lösung versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 5:5) des Rückstands lieferte 105 mg (415 µmol, 81 %) des Diols **191-*dia2*** als farbloses, hochviskoses Öl. (EP1116)

[α]_D²⁰ = +2.8 (c = 0.5, CHCl₃) R_f = 0.17 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 3 H, 1-H), 1.45 (s, 9 H, 8-H), 2.61 (bs, 2 H, $\text{OH}_{\text{prim.}}$, $\text{OH}_{\text{tert.}}$), 3.55 (d, $^2J_{3a,3b}$ = 11.1 Hz, 1 H, 3- H_a), 3.62 (d, $^2J_{3b,3a}$ = 11.5 Hz, 1 H, 3- H_b), 3.67 (m, 1 H, 4-H), 3.82 (dd, $^2J_{5a,5b}$ = 11.5 Hz, $^3J_{5a,4}$ = 3.5 Hz, 1 H, 5- H_a), 4.06 (dd, $^2J_{5b,5a}$ = 11.5 Hz, $^3J_{5b,4}$ = 3.7 Hz, 1 H, 5- H_b), 5.37 (bs, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 23.4 (q, C-1), 28.5 (q, C-8), 51.8 (t, C-3), 55.5 (d, C-4), 63.2 (t, C-5), 75.4 (s, C-2), 80.2 (s, C-7), 156.4 (s, C-6).

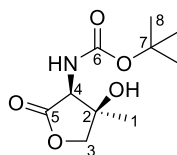
HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254.1154, gefunden: 254.1151.

***tert*-Butyl-((3*S*,4*R*)-4-hydroxy-4-methyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-carbamate [193-*dia1*]**

Oxidation: Zunächst wurden 167 mg (657 μmol , 1.0 Äq.) des Diols **191-*dia1*** in einem Gemisch aus 1.5 mL MeCN und 1.9 mL Phosphatpuffer (pH = 6.4) gelöst und mit 21.4 mg (66.3 μmol , 0.1 Äq.) Diacetoxyiodbenzol und 21.9 mg (140 μmol , 0.2 Äq.) TEMPO versetzt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und es wurden 247 mg (80 wt%, 2.19 mmol, 3.3 Äq.) NaClO_2 dazugegeben, bevor wieder auf RT erwärmt wurde. Nach 23.5 h wurde die tiefrote Suspension mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung versetzt und fünfmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden mit 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ - und ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit.

Lactonisierung: Der zuvor erhaltene Rückstand wurde in 2.2 mL DMF gelöst und mit 206 mg (1.94 mmol, 3.0 Äq.) Na_2CO_3 versetzt. Nach 21 h wurde zur farblosen Suspension ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung gegeben und es mit EtOAc verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen zweimal mit ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde nochmals in EtOAc gelöst und dreimal mit 1 M $\text{LiCl}_{(\text{aq.})}$ gewaschen, bevor wieder über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Insgesamt wurden 141 mg (608 μmol , 93 %) des Lactons **193-*dia1*** als farblores Harz erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. (EP1118)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +2.0 (c = 1.0, CHCl_3) R_f = 0.34 (n -Pentan/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (s, 3 H, 1-H), 1.48 (s, 9 H, 8-H), 2.41 (s, 1 H, OH), 4.18 (d, $^2J_{3a,3b}$ = 10.0 Hz, 1 H, 3- H_a), 4.30 (d, $^2J_{3b,3a}$ = 10.0 Hz, 1 H, 3- H_b), 4.35 – 4.41 (d, $^3J_{4,\text{NH}}$ = 7.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.09 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 6.4 Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 22.6 (q, C-1), 28.3 (q, C-8), 58.9 (d, C-4), 75.5 (s, C-2), 76.4 (t, C-3), 81.4 (s, C-7), 156.2 (s, C-6), 174.2 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.1179, gefunden: 232.1181.

***tert*-Butyl-((3*S*,4*S*)-4-hydroxy-4-methyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-carbamate [193-*dia2*]**

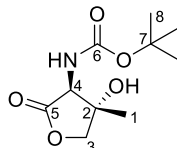
Oxidation:^[132] Zunächst wurden 89.3 mg (352 μmol , 1.0 Äq.) des Diols **191-*dia2*** in einem Gemisch aus 0.78 mL MeCN und 0.98 mL Phosphatpuffer (pH = 6.4) gelöst und mit 11.6 mg (35.9 μmol , 0.1 Äq.) Diacetoxyiodbenzol und 11.3 mg (72.6 μmol , 0.2 Äq.) TEMPO versetzt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und es wurden 131 mg (80 wt%, 1.16 mmol, 3.3 Äq.) NaClO_2 dazugegeben, bevor wieder auf RT erwärmt wurde. Nach 21 h wurde die tiefrote Suspension mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ -Lösung versetzt und fünfmal

5. Experimenteller Teil

mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden mit 1 M HCl_(aq.)- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit.

Lactonisierung: Der zuvor erhaltene Rückstand wurde in 1.2 mL DMF gelöst und mit 112 mg (1.06 mmol, 3.0 Äq.) Na₂CO₃ versetzt. Nach 18 h wurde zur farblosen Suspension ges. NH₄Cl_(aq.)-Lösung gegeben und es wurde mit EtOAc verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen wurden zweimal mit ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 80.6 mg (349 µmol, 99 %) des Lactons **193-dia2** als farbloses Harz erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. (EP1119)

$[\alpha]_D^{20} = +10.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.41$ (n -Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (s, 3 H, 1-H), 1.48 (s, 9 H, 8-H), 4.18 (d, $^2J_{3a,3b} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H_a), 4.21 (d, $^2J_{3b,3a} = 9.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.36 (d, $^3J_{4,NH} = 2.3$ Hz, 1 H, 4-H), 5.15 (s, 1 H, NH), 5.27 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.6$ (q, C-1), 28.3 (q, C-8), 58.9 (d, C-4), 75.5 (s, C-2), 76.4 (t, C-3), 81.4 (s, C-7), 156.2 (s, C-6), 174.2 (s, C-5).

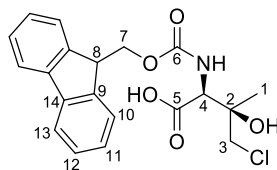
HRMS (ESI): Berechnet für C₁₀H₁₈NO₅⁺ [M+H]⁺: 232.1179, gefunden: 232.1180.

(2*S*,3*R*)-Fmoc-γClβOH-Val-OH [**195-dia1**]^[134]

Herstellung der H₅IO₆/CrO₃-Lösung (0.44 M): 1.50 g (6.58 mmol, 1.0 Äq.) Periodsäure wurden in 15 mL nassem MeCN (0.75 vol% H₂O) vorgelegt und mit 8.1 mg (1 mol%, 81.0 µmol) CrO₃ versetzt. Das Gemisch wurde gerührt, bis eine klare Lösung vorlag (ca. 1 h).

Oxidation: Eine Lösung aus 635 mg (1.69 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **194-dia1** in 8.5 mL nassem MeCN (0.75 vol% H₂O) wurde bei 0 °C tropfenweise mit 9.6 mL (0.44 M, 4.22 mmol, 2.5 Äq.) der zuvor hergestellten H₅IO₆/CrO₃-Lösung versetzt. Die erhaltene gelbe Suspension wurde 35 min bei 0 °C weitergerührt, bevor Phosphatpuffer (pH = 5.5) dazugegeben und mit EtOAc verdünnt wurde. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die organische Phase mit ges. NaCl_(aq.)-, ges. NaHSO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc(+2 % AcOH) 10:0 → 6:4) des Rückstands lieferte 604 mg (1.55 mmol, 92 %) der Carbonsäure **195-dia1** als farbloser Schaum. (EP1087)

$[\alpha]_D^{20} = +4.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.47$ (n -Pentan/EtOAc 1:1 + 1 % AcOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.24$ (s, 3 H, 1-H), 3.61 (d, $^2J_{3a,3b} = 11.0$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.73 (d, $^2J_{3b,3a} = 11.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.23 (t, $^3J_{8,7} = 7.1$ Hz, 1 H, 8-H), 4.25–4.36 (m, 3 H, 4-H, 7-H), 5.25 (s, 1 H, OH), 7.33 (t, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12} = 7.4$ Hz, 2 H, 11-H), 7.42 (t, $^3J_{12,11} \approx ^3J_{12,13} = 7.5$ Hz, 2 H, 12-H), 7.46 (d, $^3J_{NH,4} = 9.5$ Hz, 1 H, NH), 7.75 (d, $^3J_{10,11} = 7.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.90 (d, $^3J_{13,12} = 7.5$ Hz, 2 H, 13-H), 12.78 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 22.2$ (q, C-1), 46.6 (d, C-8), 51.1 (t, C-3), 59.4 (d, C-4), 65.9 (t, C-7), 72.8 (s, C-2), 120.1 (d, C-13), 125.3 (d, C-10), 127.1 (d, C-11), 127.7 (d, C-12), 140.7 (s, C-14), 143.7 (s, C-9), 156.2 (s, C-6), 171.5 (s, C-5).

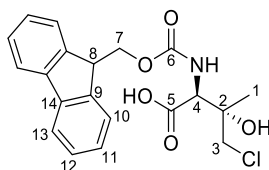
HRMS (ESI): Berechnet für C₂₀H₂₁ClNO₅⁺ [M+H]⁺: 390.1103, gefunden: 390.1101.

(2*S*,3*S*)-Fmoc- γ Cl β OH-Val-OH [195-*dia2*]^[134]

Herstellung der H₅IO₆/CrO₃-Lösung (0.44 M): 1.50 g (6.58 mmol, 1.0 Äq.) Periodsäure wurden in 15 mL nassem MeCN (0.75 vol% H₂O) vorgelegt und mit 8.1 mg (1 mol%, 81.0 μ mol) CrO₃ versetzt. Das Gemisch wurde gerührt, bis eine klare Lösung vorlag (ca. 1 h).

Oxidation: Eine Lösung aus 571 mg (1.52 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **194-*dia2*** in 7.7 mL nassem MeCN (0.75 vol% H₂O) wurde bei 0 °C tropfenweise mit 8.6 mL (0.44 M, 3.78 mmol, 2.5 Äq.) der zuvor hergestellten H₅IO₆/CrO₃-Lösung versetzt. Die erhaltene gelbe Suspension wurde 1 h bei 0 °C weitergerührt, bevor Phosphatpuffer (pH = 5.5) dazugegeben und mit EtOAc verdünnt wurde. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die organische Phase mit ges. NaCl_(aq.)-, ges. NaHSO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc(+2 % AcOH) 10:0 $\rightarrow$ 6:4) des Rückstands lieferte 604 mg (1.49 mmol, 98 %) der Carbonsäure **195-*dia2*** als farblosen Schaum. (EP1152)

$[\alpha]_D^{20} = +5.3$ (c = 1.0, CHCl₃) **R_f** = 0.32 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1 + 1 % AcOH)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 3 H, 1-H), 3.56 (d, $^2J_{3a,3b}$ = 11.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.64 (d, $^2J_{3b,3a}$ = 11.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.21 (t, $^3J_{8,7}$ = 6.7 Hz, 1 H, 8-H), 4.44 (m, 2 H, 7-H), 4.59 (d, $^3J_{4,NH}$ = 8.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.80 (d, $^3J_{NH,4}$ = 9.0 Hz, 1 H, NH), 7.30 (t, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12}$ = 7.5 Hz, 2 H, 11-H), 7.39 (t, $^3J_{12,11} \approx ^3J_{12,13}$ = 7.5 Hz, 2 H, 12-H), 7.57 (d, $^3J_{10,11}$ = 7.6 Hz, 2 H, 10-H), 7.75 (d, $^3J_{13,12}$ = 7.5 Hz, 2 H, 13-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 22.7 (q, C-1), 47.2 (d, C-8), 50.7 (t, C-3), 58.7 (d, C-4), 67.7 (t, C-7), 73.9 (s, C-2), 120.2 (d, C-13), 125.1 (d, C-10), 127.3 (d, C-11), 128.0 (d, C-12), 141.5 (s, C-14), 143.7 (s, C-9), 157.0 (s, C-6), 174.1 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₀H₂₁ClNO₅⁺ [M+H]⁺: 390.1103, gefunden: 390.1103.

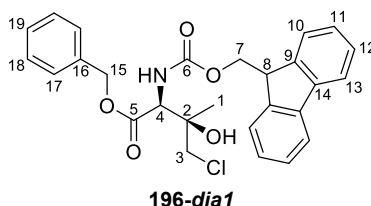
(2*S*,3*R*)-Fmoc-ClOH-Val-OBn [196-*dia1*]^[121]

Unter Ar-Atmosphäre wurden 201 mg (515 μ mol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **195-*dia1*** in 1.7 mL abs. DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 123 μ L (1.03 mmol, 2.0 Äq., ρ = 1.438 g/mL) Benzylbromid zugetropft und 164 mg (1.54 mmol, 3.0 Äq.) Na₂CO₃ dazugegeben. Die farblose Suspension wurde langsam auf RT erwärmt, nach 16 h mit ges. NH₄Cl_(aq.)-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen zweimal mit ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, bevor über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Zuletzt wurde das Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) gereinigt, woraufhin 181 mg (377 μ mol, 73 %) des Benzylesters **196-*dia1*** als farbloser Feststoff sowie 17.3 mg (49.0 μ mol, 10 %) des Lactons **197-*dia1*** als farbloses Harz isoliert werden konnten. (EP1075)

$[\alpha]_D^{20}$ (**196-*dia1***) = +4.4 (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich (196-*dia1*): 115–117 °C

R_f(196-*dia1*) = 0.55 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (**196-*dia1***, 500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (s, 3 H, 1-H), 2.87 (bs, 1 H, OH), 3.45 (d, $^2J_{3a,3b}$ = 11.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.57 (d, $^2J_{3b,3a}$ = 11.5 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.19 (t, $^3J_{8,7}$ = 6.7 Hz, 1 H, 8-H), 4.41 (m, 1 H, 7-H_a), 4.46 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{7b,8}$ = 6.9 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.57 (d, $^3J_{4,NH}$ = 9.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.17 (d, $^2J_{15a,15b}$ = 12.2 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.22 (d, $^2J_{15b,15a}$ = 12.2 Hz, 1 H, 15-H_b), 5.53 (d, $^3J_{NH,4}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH), 7.29 (m, 2 H, 11-H), 7.31–

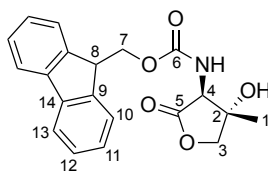
7.36 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.39 (m, 2 H, 12-H), 7.56 (d, $^3J_{10,11} = 7.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.75 (d, $^3J_{13,12} = 7.5$ Hz, 2 H, 13-H).

^{13}C -NMR (**196-dia1**, 126 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2$ (q, C-1), 47.3 (d, C-8), 51.0 (t, C-3), 58.7 (d, C-4), 67.4 (t, C-7), 67.9 (t, C-15), 74.2 (s, C-2), 120.2 (d, C-13), 125.1 (d, C-10), 127.2 (d, C-11), 127.9 (d, C-12), 128.5 (d, C-17), 128.8 (d, C-19), 128.8 (d, C-18), 134.9 (s, C-16), 141.5 (s, C-14), 143.7 (s, C-9), 156.2 (s, C-6), 170.6 (s, C-5).

HRMS (**196-dia1**, ESI): Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.1572, gefunden: 480.1569.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (**197-dia1**) = +9.6 ($c = 1.0$, CHCl_3)

R_f (**197-dia1**) = 0.19 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



197-dia1

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (s, 3 H, 1-H), 2.59 (bs, 1 H, OH), 4.16 (d, $^2J_{3a,3b} = 10.2$ Hz, 1 H, 3-H_a), 4.22 (t, $^3J_{8,7} = 6.7$ Hz, 1 H, 8-H), 4.27 (d, $^2J_{3b,3a} = 9.9$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.40–4.45 (m, 3 H, 4-H, 7-H), 5.46–5.56 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 7.30 (td, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12} = 7.5$ Hz, $^4J_{11,13} = 1.2$ Hz, 2 H, 11-H), 7.39 (m, 2 H, 12-H), 7.59 (m, 2 H, 10-H), 7.75 (d, $^3J_{13,12} = 7.6$ Hz, 2 H, 13-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2$ (q, C-1), 47.2 (d, C-8), 59.0 (d, C-4), 67.7 (t, C-7), 75.4 (s, C-2), 76.5 (t, C-3), 120.1 (d, C-13), 125.2 (d, C-10), 127.3 (d, C-11), 127.9 (d, C-12), 141.5 (s, C-14), 143.6 (s, C-9), 157.0 (s, C-6), 174.0 (s, C-5).

HRMS (**197-dia1**, ESI): Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354.1336, gefunden: 354.1336.

(2*S*,3*S*)-Fmoc-ClOH-Val-OBn [**196-dia2**]

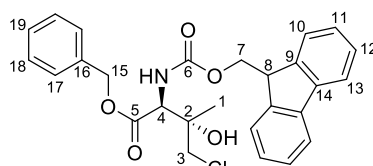
Mit Benzylbromid:^[121] Unter Ar-Atmosphäre wurden 703 mg (1.80 mmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **195-dia2** in 6.0 mL abs. DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 609 mg (5.74 mmol, 3.2 Äq.) Na_2CO_3 dazugegeben und 536 μL (4.51 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 1.438$ g/mL) Benzylbromid zugetropft. Die farblose Suspension wurde langsam auf RT erwärmt, nach 25 h mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ -Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen zweimal mit ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen, bevor über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Zuletzt wurde das Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) gereinigt, woraufhin 417 mg (870 μmol , 48 %) des Benzylesters **196-dia2** als farbloser Feststoff sowie 311 mg (879 μmol , 49 %) des Lactons **197-dia2** als farbloser Schaum isoliert werden konnten. (EP1091)

Mit BnTCA:^[136] Unter Ar-Atmosphäre wurden 532 mg (1.36 mmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **195-dia2** in 6.5 mL abs. Toluol gelöst, mit 569 μL (3.41 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 1.512$ g/mL) Benzyltrichloracetimidat versetzt und auf 110 °C (Ölbad) erwärmt. Nachdem 4 h bei 110 °C gerührt wurde, wurde die orange Lösung auf RT abgekühlt und im Vakuum eingedunstet. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 7:3) des erhaltenen Rückstands lieferte 496 mg (1.03 mmol, 76 %) des Benzylesters **196-dia2** als farblosen Feststoff. (EP1160)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (**196-dia2**) = −0.3 ($c = 1.0$, CHCl_3)

Schmelzbereich(**196-dia2**): 124–126 °C

R_f(**196-dia2**) = 0.54 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



196-dia2

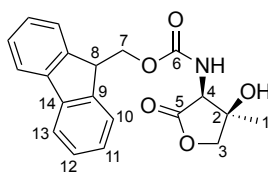
¹H-NMR (196-*dia2*, 400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (s, 3 H, 1-H), 3.51 (d, $^2J_{3a,3b}$ = 11.3 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.59 (d, $^2J_{3b,3a}$ = 11.3 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.21 (t, $^3J_{8,7}$ = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.43 (d, $^3J_{7,8}$ = 7.0 Hz, 2 H, 7-H), 4.63 (d, $^3J_{4,NH}$ = 8.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.18 (d, $^2J_{15a,15b}$ = 12.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.27 (d, $^2J_{15b,15a}$ = 12.1 Hz, 1 H, 15-H_b), 5.68 (d, $^3J_{NH,4}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH), 7.31 (t, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12}$ = 7.2 Hz, 2 H, 11-H), 7.33–7.38 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.40 (t, $^3J_{12,11} \approx ^3J_{12,13}$ = 7.5 Hz, 2 H, 12-H), 7.58 (d, $^3J_{10,11}$ = 7.5 Hz, 2 H, 10-H), 7.76 (d, $^3J_{13,12}$ = 7.6 Hz, 2 H, 13-H).

¹³C-NMR (196-*dia2*, 126 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (q, C-1), 47.2 (d, C-8), 50.8 (t, C-3), 58.7 (d, C-4), 67.5 (t, C-7), 67.9 (t, C-15), 73.9 (s, C-2), 120.2 (d, C-13), 125.2 (d, C-10), 127.2 (d, C-11), 127.9 (d, C-12), 128.7 (d, C-17), 128.86 (d, C-18), 128.89 (d, C-19), 134.8 (s, C-16), 141.5 (s, C-14), 143.7 (s, C-9), 156.6 (s, C-6), 170.3 (s, C-5).

HRMS (196-*dia2*, ESI): Berechnet für C₂₇H₂₇ClNO₅⁺ [M+H]⁺: 480.1572, gefunden: 480.1569.

$[\alpha]_D^{20}$ (197-*dia2*) = +0.7 (c = 1.0, CHCl₃)

R_f (197-*dia2*) = 0.27 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



197-*dia2*

¹H-NMR (197-*dia2*, 500 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (s, 3 H, 1-H), 4.17–4.27 (m, 3 H, 3-H, 8-H), 4.40 (d, $^3J_{4,NH}$ = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.46 (dd, $^2J_{7a,7b}$ = 10.7 Hz, $^3J_{7a,8}$ = 6.6 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.57 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 10.7 Hz, $^3J_{7b,8}$ = 6.8 Hz, 1 H, 7-H_b), 5.48 (bs, 1 H, NH), 7.34 (m, 2 H, 11-H), 7.42 (m, 2 H, 12-H), 7.59 (m, 2 H, 10-H), 7.79 (m, 2 H, 13-H).

¹³C-NMR (197-*dia2*, 126 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (q, C-1), 47.1 (d, C-8), 61.7 (d, C-4), 67.9 (t, C-7), 75.9 (t, C-3), 76.5 (s, C-2), 120.3 (d, C-13), 125.0 (d, C-10), 127.3 (d, C-11), 128.1 (d, C-12), 141.5 (s, C-14), 143.3 (s, C-9), 157.9 (s, C-6), 172.3 (s, C-5).

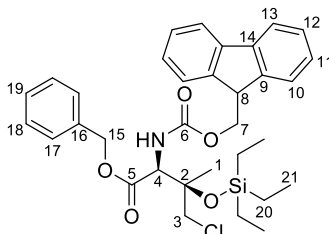
HRMS (197-*dia2*, ESI): Berechnet für C₂₀H₂₀NO₅⁺ [M+H]⁺: 354.1336, gefunden: 354.1337.

(2*S*,3*R*)-Fmoc- γ Cl β OTES-Val-OBn [198-*dia1*]^[121]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 513 mg (1.07 mmol, 1.0 Äq.) des tertiären Alkohols **196-*dia1*** in 5.2 mL abs. DCM vorgelegt und auf –82 °C (EtOAc/N₂(l)) abgekühlt. Zu jener Lösung wurden 495 μ L (4.27 mmol, 4.0 Äq., ρ = 0.925 g/mL) 2,6-Lutidin dazugegeben, bevor tropfenweise 483 μ L (2.14 mmol, 2.0 Äq., ρ = 1.169 g/mL) TESOTf hinzugefügt wurden. Nachdem 5 min bei –82 °C gerührt wurde, wurde für 1 h bei 0 °C weitergerührt, bevor mit DCM verdünnt wurde. Anschließend wurde mit ges. NaHCO₃(aq.)-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 85:15) des Rohprodukts lieferte 578 mg (973 μ mol, 91 %) des TES-Ethers **198-*dia1*** als farbloses, hochviskoses Öl. (EP1097)

$[\alpha]_D^{20}$ = +4.2 (c = 1.0, CHCl₃)

R_f = 0.42 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.57 (q, $^3J_{20,21}$ = 8.0 Hz, 6 H, 20-H), 0.92 (t, $^3J_{21,20}$ = 8.0 Hz, 9 H, 21-H), 1.36 (s, 3 H, 1-H), 3.42 (d, $^2J_{3a,3b}$ = 11.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.69 (d, $^2J_{3b,3a}$ = 11.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.23 (t, $^3J_{8,7}$ = 7.0 Hz, 1 H, 8-H), 4.39 (dd, $^2J_{7a,7b}$ = 10.7 Hz, $^3J_{7a,8}$ = 6.7 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.48 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{7b,8}$ = 7.3 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.69 (d, $^3J_{4,NH}$ = 9.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.15 (d, $^2J_{15a,15b}$ = 12.3 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.23 (d, $^2J_{15b,15a}$ = 12.3 Hz, 1 H, 15-H_b), 5.51 (d, $^3J_{NH,4}$ = 9.7 Hz, 1 H, NH), 7.30 (m, 2 H, 11-H), 7.32–7.37 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.40 (m, 2 H, 12-H), 7.59 (m, 2 H, 10-H), 7.77 (d, $^3J_{13,12}$ = 6.6 Hz, 2 H, 13-H).

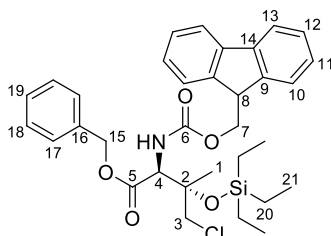
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 6.7 (t, C-20), 7.0 (q, C-21), 23.5 (q, C-1), 47.4 (d, C-8), 50.0 (t, C-3), 59.8 (d, C-4), 67.1 (t, C-7), 67.4 (t, C-15), 78.1 (s, C-2), 120.1 (d, C-13), 125.2 (d, C-10), 127.2 (d, C-11), 127.9 (d, C-12), 128.5 (d, C-17), 128.6 (d, C-19), 128.7 (d, C-18), 135.2 (s, C-16), 141.5 (s, C-14), 143.7 (s, C-9), 156.1 (s, C-6), 169.5 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₃H₄₁ClNO₅Si⁺ [M+H]⁺: 594.2437, gefunden: 594.2431.

(2*S*,3*S*)-Fmoc-γClβOTES-Val-OBn [198-*dia2*]^[121]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 388 mg (807 μmol, 1.0 Äq.) des tertiären Alkohols **196-*dia2*** in 4.0 mL abs. DCM vorgelegt und auf -82 °C (EtOAc/N₂(l)) abgekühlt. Zu jener Lösung wurden 374 μL (3.23 mmol, 4.0 Äq., ρ = 0.925 g/mL) 2,6-Lutidin dazugegeben, bevor tropfenweise 365 μL (1.62 mmol, 2.0 Äq., ρ = 1.169 g/mL) TESOTf hinzugefügt wurden. Nachdem 5 min bei -82 °C gerührt wurde, wurde für 1 h bei 0 °C weitergerührt, bevor mit DCM verdünnt wurde. Anschließend wurde mit ges. NaHCO_{3(aq.)}-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 100:0 → 85:15) des Rohprodukts lieferte 435 mg (973 μmol, 91 %) des TES-Ethers **198-*dia2*** als farbloses, hochviskoses Öl. (EP1182)

[α]_D²⁰ = 0.0 (c = 1.0, CHCl₃) R_f = 0.40 (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.57 (q, ³J_{20,21} = 7.9 Hz, 6 H, 20-H), 0.93 (t, ³J_{21,20} = 7.9 Hz, 9 H, 21-H), 1.43 (s, 3 H, 1-H), 3.29 (d, ³J_{3a,3b} = 10.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.57 (d, ³J_{3b,3a} = 10.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.23 (t, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.36 (dd, ²J_{7a,7b} = 10.7 Hz, ³J_{7a,8} = 7.4 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.41 (dd, ²J_{7b,7a} = 10.6 Hz, ³J_{7b,8} = 7.1 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.60 (d, ³J_{4,NH} = 9.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.12 (d, ²J_{15a,15b} = 12.2 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.24 (d, ²J_{15b,15a} = 12.2 Hz, 1 H, 15-H_b), 5.56 (d, ³J_{NH,4} = 9.9 Hz, 1 H, NH), 7.29 (m, 2 H, 11-H), 7.31–7.37 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.40 (t, ³J_{12,11} ≈ ³J_{12,13} = 7.5 Hz, 2 H, 12-H), 7.58 (d, ³J_{10,11} = 7.6 Hz, 2 H, 10-H), 7.76 (d, ³J_{13,12} = 7.6 Hz, 2 H, 13-H).

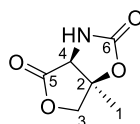
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 6.7 (t, C-20), 7.1 (q, C-21), 23.6 (q, C-1), 47.3 (d, C-8), 49.8 (t, C-3), 59.2 (d, C-4), 67.3 (t, C-7), 67.4 (t, C-15), 77.0 (s, C-2), 120.1 (d, C-13), 125.2 (d, C-10), 127.2 (d, C-11), 127.8 (d, C-12), 128.6 (d, C-19), 128.7 (d, C-18), 128.8 (d, C-17), 135.2 (s, C-16), 141.4 (s, C-14), 143.8 (s, C-9), 156.2 (s, C-6), 170.2 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₃H₄₁ClNO₅Si⁺ [M+H]⁺: 594.2437, gefunden: 594.2437.

(3*aS*,6*aR*)-6*a*-Methyltetrahydrofuro[3,4-*d*]oxazol-2,4-dion [203]

110 mg (474 μmol, 1.0 Äq.) des Boc-geschützten Amins **193-*dia1*** wurden in 2.4 mL (4.0 M, 9.60 mmol, 20 Äq.) einer HCl in 1,4-Dioxan-Lösung gelöst und für 2 h gerührt, wobei sich nach wenigen Minuten eine farblose Suspension bildete. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurden 11.0 mg (65.6 μmol, 1.0 Äq.) des erhaltenen Hydrochlorids unter Ar-Atmosphäre in 1.3 mL abs. DCM gelöst und mit 32.0 μL (230 μmol, 3.5 Äq., ρ = 0.726 g/mL) Et₃N, gefolgt von 23.7 mg (79.9 μmol, 1.2 Äq.) Triphosgen, versetzt. Nach 2.5 d wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M KHSO_{4(aq.)}-, Wasser und ges. NaHCO_{3(aq.)}-Lösung gewaschen, bevor über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Insgesamt wurden 7.7 mg (49.0 μmol, 75 %) des Bicyclus' **203** als farbloses Harz erhalten. (EP1125)

[α]_D²⁰ = -3.2 (c = 0.5, MeOH + Spuren DMSO)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 3 H, 1-H), 4.26 (d, ³J_{4,NH} = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.34 (d, ²J_{3a,3b} = 10.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 4.49 (d, ²J_{3b,3a} = 10.7 Hz, 1 H, 3-H_b), 8.86 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (q, C-1), 58.0 (d, C-4), 75.4 (t, C-3), 84.2 (s, C-2), 156.4 (s, C-6), 174.3 (s, C-5).

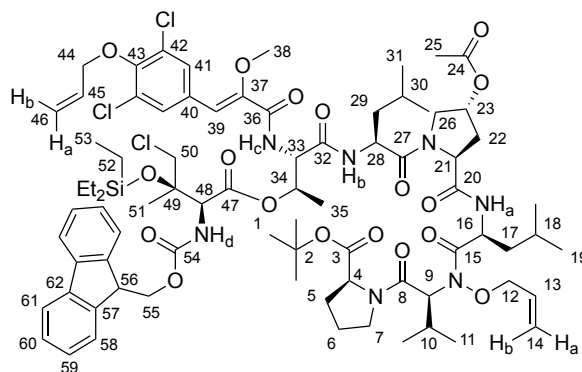
HRMS (ESI): Berechnet für C₆H₇NO₄⁺ [M+H]⁺: 180.0267, gefunden: 180.0268.

SacCl(*O*All)-Thr(*O*-(2*S*,3*R*)-γClβOTES-Val-Fmoc)-Leu-Hyp(*O*Ac)-Leu-hVal(*O*All)-Pro-*O*-t-Bu [204-*dia*1]

Benzylesterspaltung: Zu einer Lösung aus 149 mg (251 μmol, 2.5 Äq.) Benzylester **198-*dia*1** wurden 32.0 mg (10 wt%) Pd/C gegeben. Die erhaltene schwarze Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) für 50 min gerührt, bevor über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült wurde. Zuletzt wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.¹⁹

Veresterung: Die zuvor erhaltene Carbonsäure wurde gemeinsam mit 109 mg (99.6 μmol, 1.0 Äq.) des sekundären Alkohols **168** unter N₂-Atmosphäre in 1.0 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 85.8 mg (249 μmol, 2.5 Äq.) MNBA, 18.3 mg (150 μmol, 1.5 Äq.) DMAP und 43.4 μL (249 μmol, 2.5 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA dazugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und nach 16 h wurde die nun blassgelbe Lösung mit EtOAc verdünnt. Danach wurde mit 1 M KHSO₄(aq)-, Wasser, ges. NaHCO₃(aq)- und ges. NaCl(aq)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 1:8) des Rohprodukts lieferte 139 mg (88.0 μmol, 88 %) des Depsipeptids **204-*dia*1** als blassgelben Schaum. (EP1104)

[α]_D²⁰ = -45.8 (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.58 (q, ³J_{52,53} = 7.9 Hz, 6 H, 52-H), 0.79 (d, ³J_{11,10} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 0.81 (d, ³J_{19,18} = 6.5 Hz, 3 H, 19-H), 0.83 (d, ³J_{31,30} = 6.6 Hz, 3 H, 31-H), 0.84–0.90 (m, 9 H, 11-H', 19-H', 31-H'), 0.89 (t, ³J_{53,52} = 7.9 Hz, 9 H, 53-H), 1.22 (d, ³J_{35,34} = 6.3 Hz, 3 H, 35-H), 1.30 (m, 1 H, 17-H_a), 1.35 (s, 3 H, 51-H), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.44 (m, 2 H, 29-H), 1.51 (m, 1 H, 17-H_b), 1.64 (m, 1 H, 30-H), 1.71 (m, 1 H, 18-H), 1.74–1.85 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.91 (m, 1 H, 6-H_b), 1.97 (m, 1 H, 22-H_a), 2.00 (s, 3 H, 25-H), 2.10 (m, 1 H, 22-H_b), 2.17 (m, 1 H, 5-H_b), 2.37 (m, 1 H, 10-H), 3.40 (m, 1 H, 7-H_a), 3.51 (m, 1 H, 7-H_b), 3.56 (m, 1 H, 50-H_a), 3.58 (s, 3 H, 38-H), 3.71 (d, ²J_{50b,50a} = 11.8 Hz, 1 H, 50-H_b), 3.77 (m, 1 H, 26-H_a), 3.82 (m, 1 H, 26-H), 4.12–4.20 (m, 3 H, 4-H, 55-H_a, 56-H), 4.30–4.39 (m, 2 H, 12-H_a, 55-H_b), 4.40–4.47 (m, 3 H, 21-H, 28-H, 48-H), 4.49 (dt, ³J_{44,45} = 5.8 Hz, ⁴J_{44,46} = 1.4 Hz, 2 H, 44-H), 4.57–4.64 (m, 2 H, 12-H_b, 33-H), 4.69 (d, ³J_{9,10} = 10.7 Hz, 1 H, 9-H), 4.94 (m, 1 H, 16-H), 5.14 (m, 1 H, 34-H), 5.20 (m, 1 H, 23-H), 5.22–5.30 (m, 2 H, 14-H_a, 46-H_a), 5.34 (dq, ³J_{14b,13} = 17.4 Hz, ²J_{14b,14a} ≈ ³J_{14b,12} = 1.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.38 (m, 1 H, 46-H_b), 5.89 (ddt, ³J_{13,14b} = 16.7 Hz, ³J_{13,14a} = 10.4 Hz, ³J_{14b,12} = 6.1 Hz, 1 H, 13-H), 6.06 (ddt, ³J_{45,45b} = 16.1 Hz, ³J_{45,45a} = 10.2 Hz, ³J_{45,43} = 5.7 Hz, 1 H, 45-H), 6.51 (s, 1 H, 39-H), 7.29 (t, ³J_{59,58} ≈ ³J_{59,60} = 7.5 Hz, 2 H, 59-H), 7.39 (t, ³J_{60,59} ≈ ³J_{60,61} = 7.1 Hz, 2 H, 60-H), 7.55 (d, ³J_{NHd,48} = 9.4 Hz, 1 H, NH_d), 7.62 (d, ³J_{58,59} = 7.4 Hz, 2 H, 58-H), 7.75 (s, 2 H, 41-H), 7.86 (d, ³J_{61,60} = 7.6 Hz, 2 H, 61-H), 8.17 (d, ³J_{NHa,16} = 8.6 Hz, 1 H, NH_a), 8.23 (d, ³J_{NHc,33} = 8.8 Hz, 1 H, NH_c), 8.44 (d, ³J_{NHb,28} = 7.7 Hz, 1 H, NH_b).

¹⁹ Es ist empfehlenswert die Carbonsäure zeitnah umzusetzen, da der TES-Ether sich nach Spaltung des Benzylesters beginnt zu zersetzen.

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.9 (t, C-52), 6.9 (q, C-53), 16.8 (q, C-35), 18.6 (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 20.8 (q, C-25), 21.2 (q, C-19), 21.6 (q, C-31), 22.6 (q, C-51), 22.9 (q, C-31'), 23.3 (q, C-19'), 23.9 (d, C-18), 24.0 (d, C-30), 24.4 (t, C-6), 27.55 (q, C-1), 27.59 (d, C-10), 28.7 (t, C-5), 34.3 (t, C-22), 46.5 (t, C-7), 46.6 (d, C-56), 46.8 (d, C-16), 49.0 (d, C-28), 50.8 (t, C-50), 52.1 (t, C-26), 56.5 (d, C-33), 57.7 (d, C-21), 58.7 (q, C-38), 59.7 (d, C-4), 60.2 (d, C-48), 63.1 (d, C-9), 65.9 (t, C-55), 71.0 (d, C-34), 72.8 (d, C-23), 74.1 (t, C-44), 76.0 (s, C-49), 77.3 (t, C-12), 80.3 (s, C-2), 113.7 (d, C-39), 118.8 (t, C-46), 120.0 (d, C-61), 120.1 (t, C-14), 125.1 (d, C-58), 127.0 (d, C-59), 127.6 (d, C-60), 128.6 (s, C-42), 129.4 (s, C-40; d, C-41), 131.6 (d, C-13), 133.0 (d, C-45), 140.7 (s, C-62), 143.5 (s, C-57), 149.6 (s, C-43), 150.5 (s, C-37), 155.9 (s, C-54), 162.7 (s, C-36), 166.3 (s, C-8), 168.2 (s, C-32), 169.0 (s, C-47), 169.9 (s, C-27), 170.0 (s, C-24), 170.5 (s, C-20), 170.8 (s, C-3), 174.5 (s, C-15).

Die Signale von C-17 und C-29 liegen unter dem Lösemittelpeak.

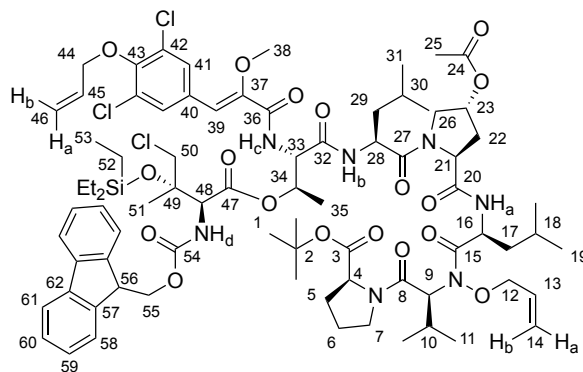
HRMS (ESI): Berechnet für C₇₉H₁₁₁Cl₃N₇O₁₈Si⁺ [M+H]⁺: 1578.6820, gefunden: 1578.6815.

SacCl(*O*All)-Thr(*O*-(2*S*,3*S*)- γ Cl β OTES-Val-Fmoc)-Leu-Hyp(*O*Ac)-Leu-hVal(*O*All)-Pro-*O*-t-Bu [204-*dia*2]

Benzylesterspaltung: Zu einer Lösung aus 67.2 mg (113 μ mol, 2.6 Äq.) Benzylester **198-*dia*2** wurden 31.4 mg (10 wt%) Pd/C gegeben. Die erhaltene schwarze Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) für 45 min gerührt, bevor über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült wurde. Zuletzt wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.²⁰

Veresterung: Die zuvor erhaltene Carbonsäure wurde gemeinsam mit 47.6 mg (43.5 μ mol, 1.0 Äq.) des sekundären Alkohols **168** unter N₂-Atmosphäre in 1.0 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 39.3 mg (114 μ mol, 2.5 Äq.) MNBA, 10.4 mg (85.1 μ mol, 2.0 Äq.) DMAP und 19.7 μ L (113 μ mol, 2.6 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA dazugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und nach 5 h Rühren wurde die blassgelbe Lösung mit EtOAc verdünnt. Danach wurde mit 1 M KHSO_{4(aq.)}-, Wasser, ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 1:8) des Rohprodukts lieferte nach Lyophilisierung der isolierten Fraktionen 58.4 mg (37.0 μ mol, 85 %, 94 % brsm) des Depsipeptids **204-*dia*2** und 4.3 mg (3.93 μ mol, 9 %) des sekundären Alkohols **168** als farbloses Lyophilisat. (EP1124)

$[\alpha]_D^{20}$ = -45.8 (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.58 (m, 6 H, 52-H), 0.79 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 0.81 (d, $^3J_{19,18}$ = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 0.83 (d, $^3J_{31,30}$ = 6.5 Hz, 3 H, 31-H), 0.85–0.93 (m, 18 H, 11-H', 19-H', 31'-H, 53-H), 1.22 (d, $^3J_{35,34}$ = 6.3 Hz, 3 H, 35-H), 1.29 (s, 3 H, 51-H), 1.33 (m, 1 H, 17-H_a), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.44 (m, 2 H, 29-H), 1.50 (m, 1 H, 17-H_b), 1.64 (m, 1 H, 30-H), 1.71 (m, 1 H, 18-H), 1.74–1.86 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.90 (m, 1 H, 6-H_b), 1.95 (m, 1 H, 22-H_a), 2.00 (s, 3 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 22-H_b), 2.16 (m, 1 H, 5-H_b), 2.37 (m, 1 H, 10-H), 3.41 (m, 1 H, 7-H_a), 3.52 (m, 1 H, 7-H_b), 3.59 (s, 3 H, 38-H), 3.66 (m, 1 H, 50-H_a), 3.74–3.79 (m, 2 H, 26-H_a, 50-H_b), 3.82 (m, 1 H, 26-H_b), 4.12–4.31 (m, 3 H, 4-H, 55-H_a, 56-H), 4.34 (m, 1 H, 55-H_b), 4.38 (m, 1 H, 12-H_a), 4.40–4.48 (m, 3 H, 21-H, 28-H, 48-H), 4.49 (dt, $^3J_{44,45}$ = 5.8 Hz, $^4J_{44,46}$ = 1.4 Hz, 2 H, 44-H), 4.58–4.66 (m, 2 H, 12-H_b, 33-H), 4.70 (d, $^3J_{9,10}$ = 10.7 Hz, 1 H, 9-H), 4.95 (m, 1 H, 16-H), 5.14 (quint, $^3J_{34,33}$ $\approx$ $^3J_{34,35}$ = 6.4 Hz, 1 H, 34-H), 5.21 (m, 1 H, 23-H), 5.24–5.29 (m, 2 H, 14-H_a, 46-H_a), 5.34 (m, 1 H, 14-H_b), 5.40 (m, 1 H, 46-H_b), 5.89

²⁰ Es ist empfehlenswert die Carbonsäure zeitnah umzusetzen, da der TES-Ether sich nach Spaltung des Benzylesters beginnt zu zersetzen.

(ddt, $^3J_{13,14b} = 16.6$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, $^3J_{13,12} = 6.1$ Hz, 1 H, 13-H), 6.06 (ddt, $^3J_{45,46b} = 16.4$ Hz, $^3J_{45,46a} = 10.4$ Hz, $^3J_{45,44} = 5.8$ Hz, 1 H, 45-H), 6.49 (s, 1 H, 39-H), 7.29 (t, $^3J_{59,58} \approx ^3J_{59,60} = 7.5$ Hz, 2 H, 59-H), 7.40 (t, $^3J_{60,59} \approx ^3J_{60,61} = 7.6$ Hz, 2 H, 60-H), 7.57 (d, $^3J_{NHd,48} = 9.9$ Hz, 1 H, NH_d), 7.64 (d, $^3J_{58,59} = 7.5$ Hz, 2 H, 58-H), 7.75 (s, 2 H, 41-H), 7.87 (d, $^3J_{61,60} = 7.6$ Hz, 2 H, 61-H), 8.18 (d, $^3J_{NHa,16} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_a), 8.33 (d, $^3J_{NHc,33} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_c), 8.45 (d, $^3J_{NHb,28} = 7.7$ Hz, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.0$ (t, C-52), 6.9 (q, C-53), 16.7 (q, C-35), 18.6 (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 20.8 (q, C-25), 21.2 (q, C-19), 21.6 (q, C-31), 22.5 (q, C-51), 22.9 (q, C-31'), 23.3 (q, C-19'), 23.9 (d, C-18, C-30), 24.4 (t, C-6), 27.5 (q, C-1), 27.6 (d, C-10), 28.7 (t, C-5), 34.3 (t, C-22), 46.5 (t, C-7), 46.6 (d, C-56), 46.8 (d, C-16), 49.0 (d, C-28), 51.4 (t, C-50), 52.1 (t, C-26), 56.5 (d, C-33), 57.7 (d, C-21), 58.6 (q, C-38), 59.7 (d, C-4), 60.7 (d, C-48), 63.1 (d, C-9), 66.0 (t, C-55), 71.1 (d, C-34), 72.8 (d, C-23), 74.1 (t, C-44), 76.1 (s, C-49), 77.3 (t, C-12), 80.3 (s, C-2), 113.5 (d, C-39), 118.8 (t, C-46), 120.0 (d, C-61), 120.1 (t, C-14), 125.2 (d, C-58), 127.0 (d, C-59), 127.6 (d, C-60), 128.6 (s, C-42), 129.3 (s, C-40; d, C-41), 131.6 (d, C-13), 133.0 (d, C-45), 140.7 (s, C-62), 143.5 (s, C-57), 149.6 (s, C-43), 150.5 (s, C-37), 156.0 (s, C-54), 162.7 (s, C-36), 166.3 (s, C-8), 168.2 (s, C-32), 168.9 (s, C-47), 169.9 (s, C-27), 170.0 (s, C-24), 170.5 (s, C-20), 170.8 (s, C-3), 174.5 (s, C-15).

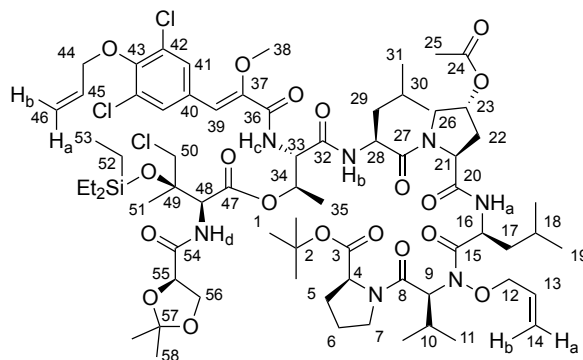
Die Signale von C-17 und C-29 liegen unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{79}\text{H}_{111}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_{18}\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1578.6815, gefunden: 1578.6789.

SacCl(*O*AlI)-Thr(*O*-(2*S*,3*R*)- γ Cl β OTES-Val-D-Glycerinsäureacetonid)-Leu-Hyp(*O*Ac)-Leu-hVal(*O*AlI)-Pro-*O**t*-Bu [205-*dia*1]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 136 mg (87.7 μmol , 1.0 Äq.) des Dipeptids **204-*dia*1** in 0.30 mL MeCN mit 181 μL Et₂NH (1.75 mmol, 20 Äq., $\rho = 0.707$ g/mL) für 45 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 32.8 mg (178 μmol , 2.0 Äq.) des Kaliumcarboxylats **166**, 25.3 mg (178 μmol , 2.0 Äq.) Oxyma, 34.2 mg (178 μmol , 2.0 Äq.) EDC und 38.2 μL (219 μmol , 2.5 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 1.8 mL abs. DMF für 15 h umgesetzt (im Gegensatz zu **AAV13** wurde anstelle von DCM abs. DMF und anstelle von NMM DIPEA verwendet). Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 3:7) und Lyophilisierung wurden 118 mg (79.3 μmol , 91 %) des Heptapeptids **205-*dia*1** als blassgelbes Lyophilisat isoliert. (EP1105)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.0$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.58$ (q, $^3J_{52,53} = 7.8$ Hz, 6 H, 52-H), 0.79 (d, $^3J_{11,10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H), 0.81 (d, $^3J_{19,18} = 6.5$ Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (d, $^3J_{31,30} = 6.5$ Hz, 3 H, 31-H), 0.85–0.93 (m, 9 H, 11-H', 19-H', 31-H'), 0.89 (q, $^3J_{53,52} = 7.9$ Hz, 9 H, 53-H), 1.25 (d, $^3J_{35,36} = 6.2$ Hz, 3 H, 35-H), 1.28 (m, 1 H, 17-H_a), 1.30 (s, 3 H, 51-H), 1.32 (s, 3 H, 58-H), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.43 (m, 2 H, 29-H), 1.46 (s, 3 H, 58-H'), 1.51 (m, 1 H, 17-H_b), 1.64 (m, 1 H, 30-H), 1.70 (m, 1 H, 18-H), 1.78 (m, 1 H, 5-H_a), 1.82 (m, 1 H, 6-H_a), 1.87–1.99 (m, 2 H, 6-H_b, 22-H_a), 2.01 (s, 3 H, 25-H), 2.12 (m, 1 H, 22-H_b), 2.17 (m, 1 H, 5-H_b), 2.36 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H, 7-H_a), 3.52 (m, 1 H, 7-H_b), 3.64 (s, 3 H, 38-H), 3.68 (d, $^3J_{50a,50b} = 11.1$ Hz, 1 H, 50-H_a), 3.73–3.85 (m, 3 H, 26-H, 50-H_b), 3.89 (dd, $^2J_{56a,56b} = 8.6$ Hz, $^3J_{56a,55} = 4.5$ Hz, 1 H, 56-H_a), 4.14 (dd, $^3J_{4,5a/b} = 8.6$ Hz, $^3J_{4,5b/a} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.18 (dd, $^2J_{56b,56a} = 8.7$ Hz, $^3J_{56b,55} = 7.5$ Hz, 1 H, 56-H_b), 4.37 (dd, $^2J_{12a,12b} = 11.1$ Hz, $^3J_{12a,13} = 6.2$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.41–4.50 (m, 2 H, 21-H, 28-H), 4.57 (dt, $^3J_{44,45} = 5.8$ Hz, $^4J_{44,46} = 1.4$ Hz, 2 H, 44-H), 4.58 (m, 1 H, 55-H), 4.59–4.64 (m, 2 H, 12-H_b, 33-H), 4.68 (d, $^3J_{48,NHd} = 9.5$ Hz, 1 H, 48-H), 4.70 (d, $^3J_{9,10} = 10.7$ Hz, 1 H, 9-H), 4.94 (m, 1 H, 16-H), 5.14 (m, 1 H, 34-H), 5.21 (m, 1 H, 23-H), 5.24–5.30 (m, 2 H, 14-H_a, 46-H_b), 5.34 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, $^2J_{14b,14a} \approx ^4J_{14b,12} = 1.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.42 (dq, $^3J_{46b,45} = 17.2$ Hz, $^2J_{46b,46a} \approx ^4J_{46b,44} = 1.6$ Hz, 1 H, 46-H_b), 5.90 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.7$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.4$ Hz, $^3J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1 H, 13-H), 6.10 (ddt, $^3J_{45,46b} = 17.3$ Hz, $^3J_{45,46a} = 10.4$ Hz, $^3J_{45,44} = 5.8$ Hz, 1 H, 45-H), 6.54 (s, 1 H, 39-H), 7.45 (d, $^3J_{NHd,48} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_d),

5. Experimenteller Teil

7.80 (s, 2 H, 41-H), 8.18 (d, $^3J_{\text{NH}_a,16} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_a), 8.29 (d, $^3J_{\text{NH}_c,33} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_c), 8.48 (d, $^3J_{\text{NH}_b,28} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_b).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 5.9$ (t, C-52), 6.7 (q, C-53), 16.7 (q, C-35), 18.5 (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 20.8 (q, C-25), 21.2 (q, C-19), 21.5 (q, C-31), 22.9 (q, C-31'), 23.1 (q, C-51), 23.2 (q, C-19'), 23.9 (d, C-18), 24.0 (d, C-30), 24.4 (t, C-6), 24.9 (q, C-58), 25.8 (q, C-58'), 27.5 (q, C-1), 27.6 (d, C-10), 28.7 (t, C-5), 34.3 (t, C-22), 46.5 (t, C-7), 46.8 (d, C-16), 49.0 (d, C-28), 50.4 (t, C-50), 52.1 (t, C-26), 56.6 (d, C-33), 57.0 (d, C-48), 57.7 (d, C-21), 58.8 (q, C-38), 59.7 (d, C-4), 63.1 (d, C-9), 66.9 (t, C-56), 71.6 (d, C-34), 72.8 (d, C-23), 74.1 (t, C-44), 74.3 (d, C-55), 77.0 (s, C-49), 77.3 (t, C-12), 80.3 (s, C-2), 110.4 (s, C-57), 113.8 (d, C-39), 118.9 (t, C-46), 120.0 (t, C-14), 128.6 (s, C-42), 129.5 (d, C-41), 131.6 (d, C-13), 131.7 (s, C-40), 133.0 (d, C-45), 149.7 (s, C-43), 150.5 (s, C-37), 162.7 (s, C-36), 166.3 (s, C-8), 168.0 (s, C-32), 168.1 (s, C-47), 169.8 (s, C-27), 170.0 (s, C-24), 170.4 (s, C-54), 170.5 (s, C-20), 170.8 (s, C-3), 174.5 (s, C-15).

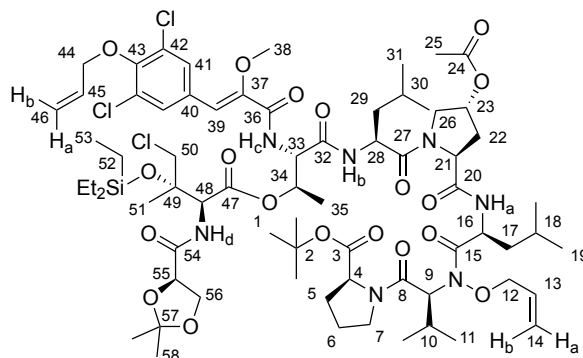
Die Signale von C-17 und C-29 liegen unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₀H₁₀₉Cl₃N₇O₁₉Si⁺ [M+H]⁺: 1484.6608, gefunden: 1484.6587.

SacCl(*O*AlI)-Thr(*O*-(2*S*,3*S*)- γ Cl β OTES-Val-D-Glycerinsäureacetonid)-Leu-Hyp(*O*Ac)-Leu-hVal(*O*AlI)-Pro-*O**t*-Bu [205-*dia*2]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 136 mg (79.9 μmol , 1.0 Äq.) des Depsipeptids **204-*dia*2** in 0.27 mL MeCN mit 165 μL Et₂NH (1.60 mmol, 20 Äq., $\rho = 0.707$ g/mL) für 45 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 36.4 mg (198 μmol , 2.5 Äq.) des Kaliumcarboxylats **166**, 28.9 mg (203 μmol , 2.5 Äq.) Oxyma, 38.7 mg (202 μmol , 2.5 Äq.) EDC und 48.7 μL (280 μmol , 3.5 Äq., $\rho = 0.742$ g/mL) DIPEA in 1.8 mL abs. DMF für 3 h umgesetzt (im Gegensatz zu **AAV13** wurde anstelle von DCM abs. DMF und anstelle von NMM DIPEA verwendet). Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 3:7) wurden 95.7 mg (64.4 μmol , 81 %) des Heptapeptids **205-*dia*2** als farbloser Schaum isoliert. (EP1127)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.8$ ($c = 0.5$, CHCl₃)



^1H -NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.54$ – 0.64 (m, 6 H, 52-H), 0.79 (d, $^3J_{11,10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H), 0.81 (d, $^3J_{19,18} = 6.5$ Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (d, $^3J_{31,30} = 6.6$ Hz, 3 H, 31-H), 0.85– 0.93 (m, 9 H, 11-H', 19-H', 31-H'), 0.90 (q, $^3J_{53,52} = 7.9$ Hz, 53-H), 1.26 (d, $^3J_{35,34} = 6.2$ Hz, 3 H, 35-H), 1.32 (s, 3 H, 58-H), 1.33 (m, 1 H, 17-H_a), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.41 (s, 3 H, 51-H), 1.43 (m, 2 H, 29-H), 1.45 (s, 3 H, 58-H'), 1.51 (m, 1 H, 17-H_b), 1.64 (m, 1 H, 30-H), 1.71 (m, 1 H, 18-H), 1.75– 1.86 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_b), 1.86– 1.98 (m, 2 H, 6-H_b, 22-H_a), 2.01 (s, 3 H, 25-H), 2.12 (m, 1 H, 22-H_b), 2.16 (m, 1 H, 5-H_b), 2.37 (m, 1 H, 10-H), 3.40 (m, 1 H, 7-H_a), 3.50 (d, $^2J_{50a,50b} = 11.3$ Hz, 1 H, 50-H_a), 3.52 (m, 1 H, 7-H_b), 3.60 (d, $^2J_{50b,50a} = 11.0$ Hz, 1 H, 50-H_b), 3.64 (s, 3 H, 38-H), 3.79 (m, 2 H, 26-H), 3.89 (dd, $^2J_{56a,56b} = 8.6$ Hz, $^3J_{56a,55} = 4.7$ Hz, 1 H, 56-H_a), 4.11– 4.22 (m, 2 H, 4-H, 56-H_b), 4.38 (dd, $^2J_{12a,12b} = 11.1$ Hz, $^3J_{12a,13} = 6.2$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.42– 4.48 (m, 2 H, 21-H, 28-H), 4.53 (m, 1 H, 55-H), 4.57 (m, 2 H, 44-H), 4.58– 4.65 (m, 3 H, 12-H, 33-H, 48-H), 4.70 (d, $^3J_{9,10} = 10.8$ Hz, 1 H, 9-H), 4.95 (m, 1 H, 16-H), 5.13 (m, 1 H, 34-H), 5.21 (m, 1 H, 23-H), 5.24– 5.30 (m, 2 H, 14-H_a, 46-H_a), 5.34 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.5$ Hz, $^2J_{14b,14a} \approx ^4J_{14b,12} = 1.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.42 (dq, $^3J_{46b,45} = 17.1$ Hz, $^2J_{46b,46a} \approx ^4J_{46b,44} = 1.6$ Hz, 1 H, 46-H_b), 5.90 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.7$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.3$ Hz, $^3J_{13,12} = 6.1$ Hz, 1 H, 13-H), 6.10 (ddt, $^3J_{45,46b} = 17.3$ Hz, $^3J_{45,46a} = 10.4$ Hz, $^3J_{45,44} = 5.8$ Hz, 1 H, 45-H), 6.51 (s, 1 H, 39-H), 7.40 (d, $^3J_{\text{NH}_d,48} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_d), 7.82 (s, 2 H, 41-H), 8.18 (t, $^3J_{\text{NH}_a,16} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a), 8.35 (d, $^3J_{\text{NH}_c,33} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_c), 8.46 (d, $^3J_{\text{NH}_b,28} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_b).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 5.9$ (t, C-52), 6.8 (q, C-53), 16.7 (q, C-35), 18.6 (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 20.8 (q, C-25), 21.2 (q, C-19), 21.6 (q, C-31), 22.9 (q, C-31'), 23.1 (q, C-51), 23.3 (q, C-19'), 23.9 (d, C-18), 24.0

(d, C-30), 24.4 (t, C-6), 25.0 (q, C-58), 25.7 (q, C-58'), 27.5 (q, C-1), 27.6 (d, C-10), 28.7 (t, C-5), 34.3 (t, C-22), 46.5 (t, C-7), 46.8 (d, C-16), 48.9 (d, C-28), 50.1 (t, C-50), 52.2 (t, C-26), 56.3 (d, C-48), 56.8 (d, C-33), 57.7 (d, C-21), 58.7 (q, C-38), 59.7 (d, C-4), 63.1 (d, C-9), 66.7 (t, C-56), 71.5 (d, C-34), 72.8 (d, C-23), 74.1 (t, C-44), 74.4 (d, C-55), 76.3 (s, C-49), 77.3 (t, C-12), 80.3 (s, C-2), 110.3 (s, C-57), 113.5 (d, C-39), 118.9 (t, C-46), 120.0 (t, C-14), 128.6 (s, C-42), 129.4 (s, C-40; d, C-41), 131.6 (d, C-13), 133.0 (d, C-45), 149.7 (s, C-43), 150.5 (s, C-37), 162.7 (s, C-36), 166.3 (s, C-8), 168.0 (s, C-32), 168.6 (s, C-47), 169.8 (s, C-27), 170.0 (s, C-24), 170.5 (s, C-20, C-54), 170.8 (s, C-3), 174.5 (s, C-15).

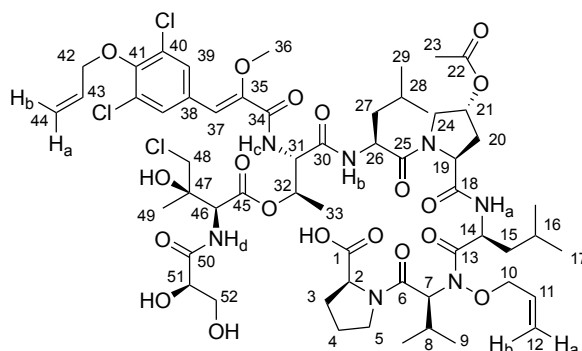
Die Signale von C-17 und C-29 liegen unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{70}H_{109}Cl_3N_7O_{19}Si^+$ $[M+H]^+$: 1484.6608, gefunden: 1484.6584.

SacCl(*O*All)-Thr(*O*-(2*S*,3*R*)- γ Cl β OH-Val-D-Glycerat-OH)-Leu-Hyp(*O*Ac)-Leu-hVal(*O*All)-Pro-OH [206-*dia*1]

Eine Lösung aus 98.6 mg (66.3 μ mol, 1.0 Äq.) Heptapeptid **205-*dia*1** und 66.0 μ L TESH in 0.59 mL DCM wurde bei 0 °C mit 660 μ L TFA versetzt (TFA/DCM/TESH 50:45:5). Anschließend wurde die gelbe Lösung auf RT erwärmt und für 5 h gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde dreimal mit $CHCl_3$ azeotropiert und dann mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 $\rightarrow$ 1:9) gereinigt. Zuletzt wurde die isolierte Fraktion lyophilisiert, wodurch 44.0 mg (66.0 μ mol, 52 %) der Carbonsäure **206-*dia*1** als farbloses Lyophilisat isoliert wurden. (EP1110)

$[\alpha]_D^{20} = -39.4$ (c = 0.5, $CHCl_3$)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.79 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.7 Hz, 3 H, 9-H), 0.82 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 0.84 (d, $^3J_{29,28}$ = 6.6 Hz, 3 H, 29-H), 0.85–0.88 (m, 6 H, 17-H', 29-H'), 0.89 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.7 Hz, 3 H, 9-H'), 1.19 (d, $^3J_{33,32}$ = 6.3 Hz, 3 H, 33-H), 1.20 (s, 3 H, 49-H), 1.31 (m, 1 H, 15-H_a), 1.44 (t, $^3J_{27,26} \approx ^3J_{27,28} = 7.0$ Hz, 2 H, 27-H), 1.51 (m, 1 H, 15-H_b), 1.64 (m, 1 H, 28-H), 1.71 (m, 1 H, 16-H), 1.78–1.86 (m, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.89–2.00 (m, 2 H, 4-H_b, 20-H_a), 2.02 (s, 3 H, 23-H), 2.15 (m, 2 H, 3-H_b, 20-H_b), 2.36 (m, 1 H, 8-H), 3.37–3.45 (m, 2 H, 5-H_a, 52-H_a), 3.52 (m, 1 H, 5-H_b), 3.57 (m, 1 H, 52-H_b), 3.59 (d, $^2J_{48a,48b} = 11.0$ Hz, 1 H, 48-H_a), 3.66 (s, 3 H, 36-H), 3.69 (d, $^3J_{48b,48a} = 11.1$ Hz, 1 H, 48-H_b), 3.79 (m, 2 H, 24-H), 3.98 (m, 1 H, 51-H), 4.20 (dd, $^3J_{2,3a/b} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,3b/a} = 4.8$ Hz, 1 H, 2-H), 4.38 (dd, $^2J_{10a,10b} = 11.0$ Hz, $^3J_{10a,11} = 6.1$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.44–4.49 (m, 2 H, 19-H, 26-H), 4.56 (m, 2 H, 42-H), 4.58–4.65 (m, 2 H, 10-H_b, 31-H), 4.68–4.73 (m, 2 H, 7-H, 46-H), 4.95 (m, 1 H, 14-H), 5.13 (quint, $^3J_{32,31} \approx ^3J_{32,33} = 6.4$ Hz, 1 H, 32-H), 5.21 (m, 1 H, 21-H), 5.24–5.31 (m, 2 H, 12-H_a, 44-H_a), 5.34 (dq, $^3J_{12b,11} = 17.2$ Hz, $^2J_{12b,12a} \approx ^4J_{12b,10} = 1.6$ Hz, 1 H, 12-H_b), 5.42 (dq, $^3J_{44b,43} = 17.2$ Hz, $^2J_{44b,44a} \approx ^4J_{44b,45} = 1.6$ Hz, 1 H, 44-H_b), 5.51 (s, 1 H, OH_{tert.}), 5.74 (d, $^3J_{OHsec.,51} = 5.3$ Hz, 1 H, OH_{sec.}), 5.90 (ddt, $^3J_{11,12b} = 16.6$ Hz, $^3J_{11,12a} = 10.4$ Hz, $^3J_{11,10} = 6.0$ Hz, 1 H, 11-H), 6.10 (ddt, $^3J_{43,44b} = 17.2$ Hz, $^3J_{43,44a} = 10.4$ Hz, $^3J_{43,42} = 5.8$ Hz, 1 H, 43-H), 6.56 (s, 1 H, 37-H), 7.77 (d, $^3J_{NHd,46} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_d), 7.82 (s, 2 H, 39-H), 8.15–8.21 (m, 2 H, NH_a, NH_c), 8.46 (d, $^3J_{NHb,26} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 12.45 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 16.8 (q, C-33), 18.7 (q, C-9), 19.5 (q, C-9'), 20.8 (q, C-23), 21.3 (q, C-17), 21.6 (q, C-29), 22.3 (q, C-49), 23.0 (q, C-29'), 23.3 (q, C-17'), 24.0 (d, C-16, C-28), 24.3 (t, C-4), 27.8 (d, C-8), 29.0 (t, C-3), 34.3 (t, C-20), 46.3 (t, C-5), 46.7 (d, C-14), 48.9 (d, C-26), 50.7 (t, C-48), 52.1 (t, C-24), 56.0 (d, C-31), 57.7 (d, C-19), 58.9 (d, C-2; q, C-36), 63.3 (d, C-7), 63.8 (t, C-52), 71.1 (d, C-32), 71.5 (s, C-47), 72.7 (d, C-21), 72.9 (d, C-51), 74.2 (t, C-42), 77.2 (t, C-10), 114.1 (d, C-37), 118.9 (t, C-44), 119.9 (t, C-12), 128.6 (s, C-40), 129.5 (s, C-38; d, C-39), 131.7 (d, C-11), 133.1 (d, C-43), 149.8 (s, C-41), 150.4 (s, C-35), 162.8 (s, C-34), 165.8 (s, C-6), 168.1 (s, C-30), 168.3 (s, C-45), 169.8 (s, C-25), 170.0 (s, C-22), 170.5 (s, C-18), 172.1 (s, C-50), 173.6 (s, C-1), 174.4 (s, C-13).

5. Experimenteller Teil

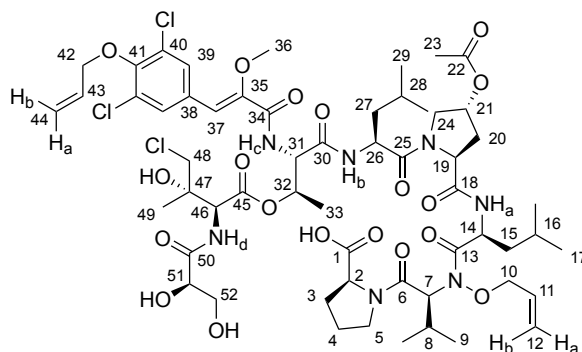
Die Signale von C-15 und C-27 liegen unter dem Lösemittelpeak.

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{57}H_{83}Cl_3N_7O_{19}^+$ $[M+H]^+$: 1274.4804, gefunden: 1274.4809.

SacCl(*O*All)-Thr(*O*-(2*S*,3*S*)- γ C β OH-Val-D-Glycerat)-Leu-Hyp(*O*Ac)-Leu-hVal(*O*All)-Pro-OH [206-*dia*2]

Eine Lösung aus 96.7 mg (65.1 μ mol, 1.0 Äq.) Heptapeptid **205-*dia*2** und 33.3 μ L TESH in 0.30 mL DCM wurde bei 0 °C mit 333 μ L TFA versetzt (TFA/DCM/TESH 50:45:5). Anschließend wurde die gelbe Lösung auf RT erwärmt und für 4.5 h gerührt, bevor im Vakuum eingengt wurde. Der Rückstand wurde dreimal mit $CHCl_3$ azeotropiert und dann mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $H_2O/MeCN$ +0.1 % $HCOOH$ 9:1 $\rightarrow$ 2:8) gereinigt. Zuletzt wurde die isolierte Fraktion lyophilisiert, wodurch 41.3 mg (65.1 μ mol, 50 %) der Carbonsäure **206-*dia*2** als farbloses Lyophilisat isoliert wurden. (EP1129)

$[\alpha]_D^{20} = -51.2$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)



1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 0.79$ (d, $^3J_{9,8} = 6.7$ Hz, 3 H, 9-H), 0.82 (d, $^3J_{17,16} = 6.5$ Hz, 3 H, 17-H), 0.85 (d, $^3J_{29,28} = 6.4$ Hz, 3 H, 29-H), 0.86–0.91 (m, 9 H, 9-H', 17-H', 29-H'), 1.19 (d, $^3J_{33,32} = 6.0$ Hz, 3 H, 33-H), 1.27 (s, 3 H, 49-H), 1.31 (m, 1 H, 15- H_a), 1.44 (t, $^3J_{27,26} \approx ^3J_{27,28} = 7.1$ Hz, 2 H, 27-H), 1.51 (m, 1 H, 15- H_b), 1.63 (m, 1 H, 28-H), 1.72 (m, 1 H, 16-H), 1.79–1.87 (m, 2 H, 3- H_a , 4- H_a), 1.87–2.00 (m, 2 H, 4- H_b , 20- H_a), 2.02 (s, 3 H, 23-H), 2.12 (m, 1 H, 20- H_b), 2.18 (m, 1 H, 3- H_b), 2.36 (m, 1 H, 8-H), 3.37–3.44 (m, 2 H, 5- H_a , 52- H_a), 3.47 (d, $^3J_{48a,48b} = 10.8$ Hz, 1 H, 48- H_a), 3.52 (m, 1 H, 5- H_b), 3.58 (m, 1 H, 52- H_b), 3.59 (d, $^3J_{48b,48a} = 10.8$ Hz, 1 H, 48- H_b), 3.66 (s, 3 H, 36-H), 3.79 (m, 2 H, 24-H), 3.96 (m, 1 H, 51-H), 4.20 (dd, $^3J_{2,3a/b} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,3b/a} = 4.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.38 (dd, $^2J_{10a,10b} = 11.2$ Hz, $^3J_{10a,11} = 6.1$ Hz, 1 H, 10- H_a), 4.41–4.51 (m, 2 H, 19-H, 26-H), 4.45 (d, $^3J_{46,NHd} = 8.9$ Hz, 1 H), 4.57 (dt, $^3J_{42,43} = 5.9$ Hz, $^4J_{42,44} = 1.4$ Hz, 2 H, 42-H), 4.59–4.66 (m, 2 H, 10- H_b , 31-H), 4.66–4.75 (m, 2 H, $OH_{prim.}$, 7-H), 4.95 (ddd, $^3J_{14,15a/b} = 11.0$ Hz, $^3J_{14,NHa} = 8.7$ Hz, $^3J_{14,15b/a} = 3.6$ Hz, 1 H, 14-H), 5.14 (quint, $^3J_{32,31} \approx ^3J_{32,33} = 6.2$ Hz, 1 H, 32-H), 5.20 (m, 1 H, 21-H), 5.24–5.31 (m, 2 H, 12- H_a , 44- H_a), 5.34 (dq, $^3J_{12b,11} = 17.3$ Hz, $^2J_{12b,12a} \approx ^4J_{12b,10} = 1.6$ Hz, 1 H, 12- H_b), 5.42 (dq, $^3J_{44b,43} = 17.2$ Hz, $^2J_{44b,44a} \approx ^4J_{44b,42} = 1.6$ Hz, 1 H, 44- H_b), 5.52 (s, 1 H, $OH_{tert.}$), 5.78 (d, $^3J_{OHsec,51} = 5.1$ Hz, 1 H, $OH_{sec.}$), 5.90 (ddt, $^3J_{11,12b} = 16.7$ Hz, $^3J_{11,12a} = 10.3$ Hz, $^3J_{11,10} = 6.1$ Hz, 1 H, 11-H), 6.10 (ddt, $^3J_{43,44b} = 16.5$ Hz, $^3J_{43,44a} = 10.3$ Hz, $^3J_{43,42} = 5.8$ Hz, 1 H, 43-H), 6.58 (s, 1 H, 37-H), 7.75 (d, $^3J_{NHd,46} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_d), 7.83 (s, 2 H, 39-H), 8.14 (d, $^3J_{NHc,31} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_c), 8.19 (d, $^3J_{NHa,14} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_a), 8.49 (d, $^3J_{NHb,26} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 12.43 (bs, 1 H, COOH).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 16.8$ (q, C-33), 18.6 (q, C-9), 19.3 (q, C-9'), 20.8 (q, C-23), 21.3 (q, C-17), 21.6 (q, C-29), 22.4 (q, C-49), 23.0 (q, C-29'), 23.3 (q, C-17'), 24.0 (d, C-16, C-28), 24.5 (t, C-4), 27.7 (d, C-8), 28.7 (t, C-3), 34.3 (t, C-20), 46.5 (t, C-5), 46.8 (d, C-14), 48.9 (d, C-26), 50.3 (t, C-48), 52.1 (t, C-24), 56.3 (d, C-31), 56.9 (d, C-46), 57.7 (d, C-19), 58.8 (d, C-2), 58.9 (q, C-36), 63.2 (d, C-7), 63.8 (t, C-52), 71.1 (d, C-32), 72.2 (s, C-47), 72.7 (d, C-21), 73.0 (d, C-51), 74.2 (t, C-42), 77.3 (t, C-10), 113.9 (d, C-37), 118.9 (t, C-44), 120.0 (t, C-12), 128.6 (s, C-40), 129.5 (s, C-38; d, C-39), 131.6 (d, C-11), 133.1 (d, C-43), 149.7 (s, C-41), 150.4 (s, C-35), 162.7 (s, C-34), 166.4 (s, C-6), 168.3 (s, C-30), 168.5 (s, C-45), 169.8 (s, C-25), 170.0 (s, C-22), 170.5 (s, C-18), 172.3 (s, C-50), 173.1 (s, C-1), 174.5 (s, C-13).

Die Signale von C-15 und C-27 liegen unter dem Lösemittelpeak.

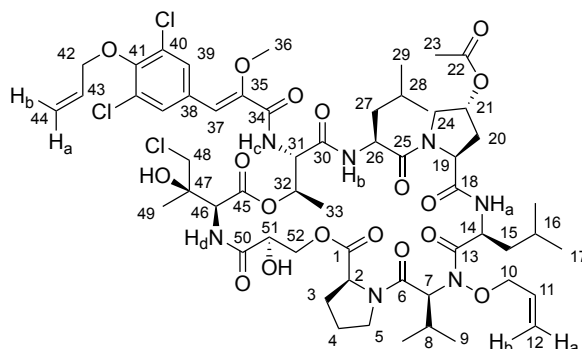
HRMS (ESI): Berechnet für $C_{57}H_{83}Cl_3N_7O_{19}^+$ $[M+H]^+$: 1274.4804, gefunden: 1274.4805.

***epi*-Bisallylstreptocinnamid B [207-*dia1*]^[123]**

Aktivester: Unter Ar-Atmosphäre wurden 42.0 mg (32.9 µmol, 1.0 Äq.) des offenkettigen Peptids **206-*dia1*** und 10.8 mg (64.0 µmol, 1.6 Äq.) MYTsA in einem HPLC-Vial in 0.3 mL abs. DCM gelöst und für 16 h bei 50 °C (Alublock) gerührt. Die nun blassgelbe Lösung wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 90:10 → 5:95) gereinigt, woraufhin nach Gefriertrocknung 39.6 mg (26.7 µmol, 81 %) des Aktivesters als farbloses Lyophilisat isoliert wurden.

Macrolactonisierung: Der zuvor isolierte Aktivester (39.6 mg, 26.7 µmol, 1.0 Äq.) wurde unter Ar-Atmosphäre in 27 mL abs. DCM gelöst, mit 2.8 mg (4.27 µmol, 0.15 Äq.) Bi(OTf)₃ versetzt und für 45 min gerührt. Anschließend wurde die farblose Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 9:1 → 1:9) gereinigt. Insgesamt konnten nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 19.3 mg (15.3 µmol, 58 % bzw. 46 % über zwei Stufen) des Macrocyclus **207-*dia1*** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP1117)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.0 \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)}$$



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81–0.99 (m, 12 H, 9-H, 17-H, 17-H', 29-H), 0.93 (d, ³J_{29',28} = 6.4 Hz, 3 H, 29-H'), 1.01 (d, ³J_{9,8} = 6.5 Hz, 3 H, 9-H'), 1.15 (d, ³J_{33,32} = 6.6 Hz, 3 H, 33-H), 1.30 (m, 1 H, 15-H_a), 1.37 (s, 3 H, 49-H), 1.38–1.51 (m, 2 H, 15-H_b, 27-H_a), 1.51–1.64 (m, 3 H, 16-H, 27-H_b, 28-H), 1.96 (m, 2 H, 4-H), 2.06 (m, 1 H, 20-H_a), 2.11 (s, 3 H, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 3-H), 2.47 (m, 1 H, 8-H), 2.96 (dt, ²J_{20b,20a} = 13.7 Hz, ³J_{20b,19} ≈ ³J_{20b,21} = 5.7 Hz, 1 H, 20-H_b), 3.61 (m, 1 H, 5-H_a), 3.66 (s, 3 H, 36-H), 3.69 (m, 1 H, 5-H_b), 3.77 (d, ²J_{48a,48b} = 11.3 Hz, 1 H, 48-H_a), 3.78 (m, 1 H, 24-H_a), 3.97 (dd, ²J_{52a,52b} = 11.5 Hz, ³J_{52a,51} = 9.9 Hz, 1 H, 52-H_a), 4.00 (d, ²J_{48b,48a} = 11.6 Hz, 1 H, 48-H_b), 4.17 (m, 1 H, 24-H_b), 4.33 (m, 1 H, 10-H_a), 4.59 (dt, ³J_{42,43} = 6.0 Hz, ⁴J_{42,44} = 1.3 Hz, 2 H, 42-H), 4.74 (dd, ³J_{31,NHc} = 7.2 Hz, ³J_{31,32} = 4.1 Hz, 1 H, 31-H), 4.75–4.80 (m, 2 H, 7-H, 26-H), 4.82 (m, 1 H, 51-H), 4.83 (dd, ³J_{19,20a} = 8.5 Hz, ³J_{19,20b} = 5.2 Hz, 1 H, 19-H), 4.86–4.92 (m, 2 H, 2-H, 52-H_b), 5.05 (ddd, ³J_{14,15a/b} = 11.1 Hz, ³J_{14,NHa} = 7.9 Hz, ³J_{14,15b/a} = 2.6 Hz, 1 H, 14-H), 5.13 (d, ³J_{46,NHd} = 9.6 Hz, 1 H, 46-H), 5.23 (m, 1 H, 10-H_b), 5.27–5.33 (m, 3 H, 12-H_a, 21-H, 44-H_a), 5.37–5.46 (m, 3 H, 12-H_b, 32-H, 44-H_b), 5.93 (ddt, ³J_{11,12b} = 16.6 Hz, ³J_{11,12a} = 10.4 Hz, ³J_{11,10} = 6.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.14 (ddt, ³J_{43,44b} = 16.5 Hz, ³J_{43,44a} = 10.3 Hz, ³J_{43,44b} = 6.0 Hz, 1 H, 43-H), 6.43 (bs, 1 H, OH_{sec}), 6.91 (s, 1 H, 37-H), 7.41 (d, ³J_{NHc,31} = 7.2 Hz, 1 H, NH_c), 7.59 (s, 2 H, 39-H), 7.68 (d, ³J_{NHb,26} = 8.8 Hz, 1 H, NH_b), 8.08 (d, ³J_{NHa,14} = 8.1 Hz, 1 H, NH_a), 8.36 (d, ³J_{NHd,46} = 9.6 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-33), 19.1 (q, C-9), 20.0 (q, C-9'), 21.1 (q, C-23), 21.2 (q, C-17), 21.6 (t, C-4), 22.2 (q, C-29), 23.0 (q, C-29'), 23.5 (q, C-49), 23.8 (q, C-17'), 24.9 (d), 25.5 (d), 27.8 (d, C-8), 30.9 (t, C-20), 31.6 (t, C-3), 40.2 (t), 41.0 (t, C-15), 46.3 (t, C-5), 48.4 (d, C-14), 49.4 (d, C-26), 50.5 (t, C-48), 53.0 (t, C-24), 53.7 (d, C-31), 58.0 (d), 58.6 (d, C-19), 60.0 (q, C-36), 60.3 (d, C-2), 65.6 (d, C-7), 68.2 (d, C-51), 69.0 (t, C-52), 69.4 (d, C-32), 72.0 (d, C-21), 74.6 (t, C-42), 76.3 (s, C-47), 78.9 (t, C-10), 118.1 (d, C-37), 119.2 (t, C-12), 120.0 (t, C-44), 129.9 (s, C-40), 130.1 (d, C-39), 130.7 (s, C-38), 131.0 (d, C-11), 132.9 (d, C-43), 149.1 (s, C-35), 151.4 (s, C-41), 162.7 (s, C-34), 166.2 (s, C-45), 168.0 (s, C-30), 168.2 (s, C-6), 169.4 (s, C-18), 170.7 (s, C-50), 170.8 (s, C-22), 172.0 (s, C-1), 175.0 (s, C-25), 177.0 (s, C-13).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₇H₈₁Cl₃N₇O₁₈⁺ [M+H]⁺: 1256.4698, gefunden: 1256.4696.

Bisallylstreptocinnamid B [207-*dia2*]^[123]

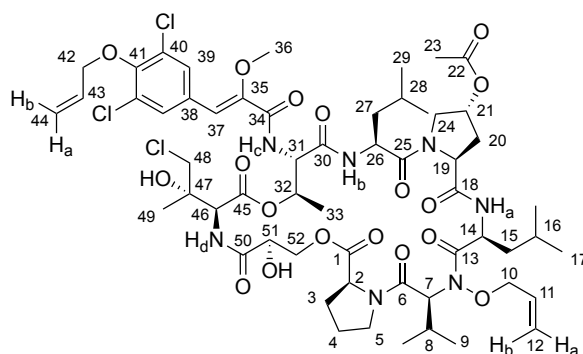
Aktivester: Unter Ar-Atmosphäre wurden 28.1 mg (22.0 µmol, 1.0 Äq.) des offenkettigen Peptids **206-*dia2*** und 6.1 mg (29.2 µmol, 1.3 Äq.) MYTsA in einem HPLC-Vial in 0.22 mL abs. DCM gelöst und für 17.5 h bei 50 °C (Alublock) gerührt. Die nun blassgelbe Lösung wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand

5. Experimenteller Teil

mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 90:10 → 5:95) gereinigt, woraufhin nach Gefriertrocknung 26.7 mg (18.0 µmol, 82 %) des Aktivesters als farbloses Lyophilisat isoliert wurden.

Macrolactonisierung: Der zuvor isolierte Aktivester (26.7 mg, 18.0 µmol, 1.0 Äq.) wurde unter Ar-Atmosphäre in 18 mL abs. DCM gelöst, mit 1.7 mg (2.59 µmol, 0.14 Äq.) Bi(OTf)₃ versetzt und für 45 min gerührt. Anschließend wurde die farblose Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 90:10 → 5:95) gereinigt. Insgesamt konnten nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 13.0 mg (10.3 µmol, 58 % bzw. 47 % über zwei Stufen) des Macrocyclus **207-dia2** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP1132)

$[\alpha]_D^{20} = +3.8$ (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, ³J_{9,8} = 6.6 Hz, 3 H, 9-H), 0.89–0.98 (m, 9 H, 17-H, 17-H', 29-H), 0.94 (d, ³J_{29',28} = 6.2 Hz, 3 H, 29-H'), 0.99 (d, ³J_{9',8} = 6.5 Hz, 3 H, 9-H'), 1.14 (d, ³J_{33,32} = 6.7 Hz, 3 H, 33-H), 1.29 (m, 1 H, 15-H_a), 1.40–1.51 (m, 2 H, 15-H_b, 27-H_a), 1.53 (s, 3 H, 49-H), 1.51–1.64 (m, 3 H, 16-H, 27-H_b, 28-H), 1.96 (m, 2 H, 4-H), 2.05 (m, 1 H, 20-H_a), 2.11 (s, 3 H, 23-H), 2.18 (m, 2 H, 3-H), 2.48 (m, 1 H, 8-H), 2.96 (dt, ²J_{20b,20a} = 13.8 Hz, ³J_{20b,19} ≈ ³J_{20b,21} = 5.7 Hz, 1 H, 20-H_b), 3.58 (2 s, 1 H, 48-H_a, 48-H_b), 3.62 (m, 1 H, 5-H_a), 3.67 (s, 3 H, 36-H), 3.70 (m, 1 H, 5-H_b), 3.78 (dd, ²J_{24a,24b} = 11.4 Hz, ³J_{24a,21} = 5.4 Hz, 1 H, 24-H_a), 3.97 (dd, ²J_{52a,52b} = 12.1 Hz, ³J_{52a,51} = 10.2 Hz, 1 H, 52-H_a), 4.11 (dd, ²J_{24b,24a} = 12.1 Hz, ³J_{24b,21} = 3.8 Hz, 1 H, 24-H_b), 4.34 (ddt, ²J_{10a,10b} = 11.3 Hz, ³J_{10a,11} = 6.1 Hz, ⁴J_{10a,12} = 1.4 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.59 (dt, ³J_{42,43} = 6.0 Hz, ⁴J_{42,44} = 1.4 Hz, 2 H, 42-H), 4.68 (dd, ³J_{31,NHc} = 7.2 Hz, ³J_{31,32} = 4.1 Hz, 1 H, 31-H), 4.75 (d, ³J_{7,8} = 10.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.76–4.81 (m, 3 H, 26-H, 51-H, 52-H_b), 4.82 (dd, ³J_{19,20a} = 8.8 Hz, ³J_{19,20b} = 4.8 Hz, 1 H, 19-H), 4.87 (dd, ³J_{2,3a/b} = 7.0 Hz, ³J_{2,3b/a} = 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.05 (m, 1 H, 14-H), 5.12 (d, ³J_{46,NHd} = 8.6 Hz, 1 H, 46-H), 5.20 (m, 1 H, 10-H_b), 5.26–5.33 (m, 3 H, 12-H_a, 21-H, 44-H_a), 5.36–5.46 (m, 2 H, 12-H_b, 44-H_b), 5.47 (dq, ³J_{32,33} = 6.6 Hz, ³J_{32,31} = 4.2 Hz, 1 H, 32-H), 5.87 – 6.01 (m, ³J_{11,12b} = 17.3 Hz, ³J_{11,12a} = 10.6 Hz, ³J_{11,10} = 5.9 Hz, 1 H, 11-H), 6.14 (ddt, ³J_{43,44b} = 17.3 Hz, ³J_{43,44a} = 10.3 Hz, ³J_{43,42} = 6.0 Hz, 1 H, 43-H), 6.90 (s, 1 H, 37-H), 7.45 (d, ³J_{NHc,31} = 7.0 Hz, 1 H, NH_c), 7.59 (s, 2 H, 39-H), 7.87 (d, ³J_{NHb,26} = 8.9 Hz, 1 H, NH_b), 8.06 (d, ³J_{NHa,14} = 8.3 Hz, 1 H, NH_a), 8.13 (d, ³J_{NHd,46} = 8.1 Hz, 1 H, NH_d).

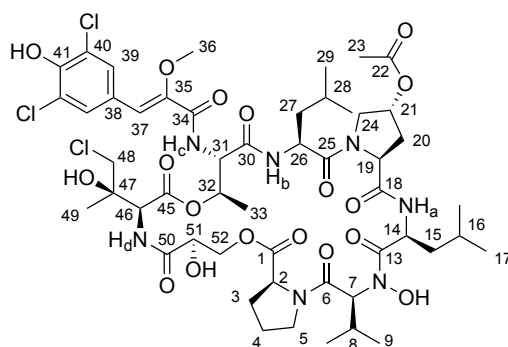
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-33), 19.1 (q, C-9), 19.8 (q, C-9'), 21.1 (q, C-23), 21.3 (q, C-17), 21.6 (t, C-4), 22.1 (q, C-29), 23.0 (q, C-49), 23.1 (q, C-29'), 23.9 (q, C-17'), 24.9 (d), 25.5 (d, C-16), 27.8 (d, C-8), 30.8 (t, C-20), 31.6 (t, C-3), 40.3 (t, C-27), 41.4 (t), 46.3 (t, C-5), 48.3 (d, C-14), 49.3 (d, C-26), 51.8 (t, C-48), 52.8 (t, C-24), 54.2 (d, C-31), 58.5 (d, C-19), 58.9 (d, C-46), 60.0 (q, C-36), 60.2 (d, C-2), 65.3 (d, C-7), 68.1 (d, C-51), 68.6 (t, C-52), 69.0 (d, C-32), 72.1 (d, C-21), 74.4 (s, C-47), 74.6 (t, C-42), 78.8 (t, C-10), 118.1 (d, C-37), 119.2 (t, C-12), 120.0 (t, C-44), 129.9 (s, C-40), 130.1 (d, C-39), 130.7 (s, C-38), 131.0 (d, C-11), 132.9 (d, C-43), 149.1 (s, C-35), 151.4 (s, C-41), 162.7 (s, C-34), 165.7 (s, C-45), 167.9 (s, C-30), 168.1 (s, C-6), 169.4 (s, C-18), 170.8 (s, C-22), 171.3 (s, C-50), 171.9 (s, C-1), 174.8 (s, C-25), 176.9 (s, C-13).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₇H₈₁Cl₃N₇O₁₈⁺ [M+H]⁺: 1256.4698, gefunden: 1256.4703.

epi-Streptocinnamid B [*epi*-3]

Unter N₂-Atmosphäre wurde eine Lösung aus 11.2 mg (8.91 µmol, 1.0 Äq.) Bisallylethers **207-dia1** in 0.6 mL abs. DCM mit 4.82 µL (44.5 µmol, 5.0 Äq., ρ = 0.989 g/mL) *N*-Methylanilin und 0.4 mg (0.35 µmol, 4 mol%) Pd(PPh₃)₄ versetzt. Die anfänglich gelbe Lösung wurde für 50 min gerührt, bevor die nun tiefrote Lösung im Vakuum eingedampft wurde. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN +0.1 % HCOOH 9:1 → 2:8) und anschließende Reinigung mittels präparativer HPLC (H₂O/MeCN 9:1 → 2:8) lieferte nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 8.5 mg (7.22 µmol, 81 %) *epi*-Streptocinnamid B (*epi*-3) als farbloses Lyophilisat. (EP1123)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.0$ ($c = 0.5$, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, $^3J_{17,16} = 6.5$ Hz, 3 H, 17-H), 0.90 (d, $^3J_{17',16} = 6.0$ Hz, 3 H, 17-H'), 0.92 (d, $^3J_{29,28} = 6.2$ Hz, 3 H, 29-H), 0.93 (d, $^3J_{9,8} = 6.6$ Hz, 6 H, 9-H, 29-H'), 1.01 (d, $^3J_{9',8} = 6.5$ Hz, 3 H, 9-H'), 1.17 (d, $^3J_{33,32} = 6.7$ Hz, 3 H, 33-H), 1.23 (m, 1 H, 15-H_a), 1.37 (s, 3 H, 49-H), 1.41 (m, 1 H, 27-H_a), 1.50–1.66 (m, 4 H, 15-H_b, 16-H, 27-H_b, 28-H), 1.99 (m, 2 H, 4'-H), 2.07 (m, 1 H, 20-H_a), 2.12 (s, 3 H, 23-H), 2.22 (m, 2 H, 3-H), 2.49 (m, 1 H, 8-H), 2.94 (dt, $^2J_{20b,20a} = 13.9$ Hz, $^3J_{20b,19} \approx ^3J_{20b,21} = 5.7$ Hz, 1 H, 20-H_b), 3.54 (m, 1 H, 5-H_a), 3.66 (s, 3 H, 36-H), 3.74 (m, 1 H, 5-H_b), 3.77 (d, $^2J_{48a,48b} = 11.3$ Hz, 1 H, 48-H_a), 3.78 (m, 1 H, 24-H_a), 4.02 (d, $^2J_{48b,48a} = 11.6$ Hz, 1 H, 48-H_b), 4.15 (dd, $^2J_{24b,24a} = 11.2$ Hz, $^3J_{24b,21} = 3.7$ Hz, 1 H, 24-H_b), 4.19 (m, 1 H, 52-H_a), 4.63–4.72 (m, 2 H, 26-H, 51-H), 4.73–4.77 (m, 2 H, 2-H, 31-H), 4.81 (dd, $^3J_{52b,52a} = 11.8$ Hz, $^3J_{52b,51} = 2.3$ Hz, 1 H, 52''-H), 4.85 (dd, $^3J_{19,20a} = 8.5$ Hz, $^3J_{10,20b} = 5.3$ Hz, 1 H, 19-H), 4.94 (d, $^3J_{7,8} = 10.6$ Hz, 1 H, 7-H), 5.03 (m, 1 H, 14-H), 5.05 (d, $^3J_{46,\text{NHd}} = 9.7$ Hz, 1 H, 46-H), 5.30 (quint, $^3J_{21,20} \approx ^3J_{21,24} = 5.0$ Hz, 1 H, 21-H), 5.37 (qd, $^3J_{32,33} = 6.3$ Hz, $^3J_{32,31} = 4.2$ Hz, 1 H, 32-H), 6.90 (s, 1 H, 37-H), 7.44 (d, $^3J_{\text{NHc},31} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_c), 7.59 (s, 2 H, 39-H), 7.70 (d, $^3J_{\text{NHb},26} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_b), 7.94 (d, $^3J_{\text{NHa},14} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_a), 8.44 (d, $^3J_{\text{NHd},46} = 9.4$ Hz, 1 H, NH_d), 8.62 (bs, 1 H, NOH).

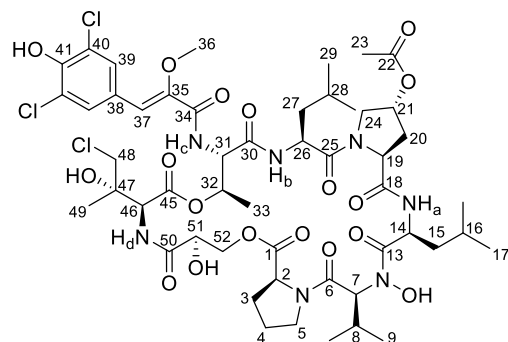
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (q, C-33), 18.5 (q, C-9), 19.2 (q, C-9'), 21.1 (q, C-23), 21.4 (q, C-29), 21.8 (t, C-4), 22.0 (q, C-17'), 23.1 (q, C-29'), 23.2 (q, C-49), 23.7 (q, C-17), 24.9 (d, C-28), 25.5 (d, C-16), 28.1 (d, C-8), 31.0 (t), 31.4 (t, C-3), 40.2 (t, C-27), 40.4 (t, C-15), 46.2 (t, C-5), 48.9 (d, C-14), 49.7 (d, C-26), 50.7 (t, C-48), 52.9 (t, C-24), 53.7 (d, C-31), 58.3 (d, C-46), 58.6 (d, C-19), 59.8 (q, C-36), 60.3 (d, C-2), 61.4 (d, C-7), 69.3 (d, C-51), 69.7 (d, C-32), 70.3 (t, C-52), 72.2 (d, C-21), 76.4 (s, C-47), 118.6 (d, C-37), 121.5 (s, C-40), 127.0 (s, C-38), 129.7 (d, C-39), 148.2 (s, C-41), 148.3 (s, C-35), 162.9 (s, C-34), 166.1 (s, C-45), 168.1 (s, C-30), 169.8 (s, C-18), 170.7 (s, C-6), 170.86 (s, C-50), 170.92 (s, C-22), 171.6 (s, C-1), 173.4 (s, C-13), 174.9 (s, C-25).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{51}\text{H}_{72}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{NaO}_{18}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 1198.3892, gefunden: 1198.3899.

Streptocinnamid B [3]

Unter N_2 -Atmosphäre wurde eine Lösung aus 10.7 mg (8.51 μmol , 1.0 Äq.) des Bisallylethers **207-dia2** in 0.6 mL abs. DCM mit 4.61 μL (42.5 μmol , 5.0 Äq., $\rho = 0.989$ g/mL) *N*-Methylanilin und 0.4 mg (0.35 μmol , 4 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ versetzt. Die anfänglich gelbe Lösung wurde für 1.5 h gerührt, bevor die nun tiefrote Lösung im Vakuum eingengt wurde. Automatisierte Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} + 0.1\%$ HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 2:8) und anschließende Reinigung mittels präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} + 0.1\%$ HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 2:8) lieferte nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 9.1 mg (7.73 μmol , 91 %) Streptocinnamid B (3) als farbloses Lyophilisat. (EP1136)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.4$ ($c = 0.5$, MeOH) (Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.5$ ($c = 0.15$, MeOH))^[3]



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 0.90 (d, $^3J_{17',16}$ = 6.7 Hz, 3 H, 17-H'), 0.91 (d, $^3J_{29,28}$ = 6.4 Hz, 3 H, 29-H), 0.92 (d, $^3J_{29',28}$ = 6.4 Hz, 3 H, 29-H'), 0.94 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.3 Hz, 3 H, 9-H), 1.00 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.5 Hz, 3 H, 9-H'), 1.16 (d, $^3J_{33,32}$ = 6.6 Hz, 3 H, 33-H), 1.22 (m, 1 H, 15-H_a), 1.44 (m, 1 H, 27-H_a), 1.52 (m, 1 H, 16-H), 1.56 (s, 3 H, 49-H), 1.57–1.69 (m, 3 H, 15-H_b, 27-H_b, 28-H), 1.99 (m, 2 H, 4-H), 2.06 (m, 1 H, 20-H_a), 2.11 (s, 3 H, 23-H), 2.22 (m, 2 H, 3-H), 2.48 (dhept, $^3J_{8,7}$ = 10.3 Hz, $^3J_{8,9}$ = 6.5 Hz, 1 H, 8-H), 2.95 (dt, $^2J_{20b,20a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{20b,19} \approx ^3J_{20b,21}$ = 5.7 Hz, 1 H, 20-H_b), 3.49–3.61 (m, 3 H, 5-H_a, 48-H), 3.66 (s, 3 H, 36-H), 3.72–3.81 (m, 2 H, 5-H_b, 24-H_a), 4.10–4.18 (m, 2 H, 24-H_b, 52-H_a), 4.64–4.71 (m, 2 H, 31-H, 51-H), 4.71–4.81 (m, 3 H, 2-H, 26-H, 52-H_b), 4.84 (dd, $^3J_{19,20a}$ = 8.6 Hz, $^3J_{19,20b}$ = 5.1 Hz, 1 H, 19-H), 4.91 (d, $^3J_{7,8}$ = 10.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.03 (d, $^3J_{46,NHd}$ = 9.0 Hz, 1 H, 46-H), 5.04 (m, 1 H, 14-H), 5.30 (quint, $^3J_{21,20} \approx ^3J_{21,24}$ = 5.2 Hz, 1 H, 21-H), 5.46 (qd, $^3J_{32,33}$ = 6.6 Hz, $^3J_{32,31}$ = 3.9 Hz, 1 H, 32-H), 6.90 (s, 1 H, 37-H), 7.46 (d, $^3J_{NHc,31}$ = 7.1 Hz, 1 H, NH_c), 7.59 (s, 2 H, 39-H), 7.87 (d, $^3J_{NHb,26}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_b), 7.91 (d, $^3J_{NHa,14}$ = 8.6 Hz, 1 H, NH_a), 8.30 (d, $^3J_{NHd,46}$ = 9.1 Hz, 1 H, NH_d), 8.80 (bs, 1 H, NOH).

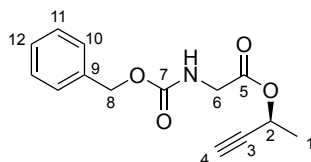
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-33), 18.5 (q, C-9), 19.1 (q, C-9'), 21.1 (q, C-23), 21.3 (q, C-29), 21.8 (t, C-4), 22.1 (q, C-17), 23.1 (q, C-29'), 23.2 (q, C-49), 23.8 (q, C-17'), 25.0 (d, C-28), 25.6 (d, C-16), 27.9 (d, C-8), 31.0 (t, C-20), 31.4 (t, C-3), 40.2 (t, C-27), 40.2 (t, C-15), 46.3 (t, C-5), 49.0 (d, C-14), 49.6 (d, C-26), 51.8 (t, C-48), 52.9 (t, C-24), 54.3 (d, C-31), 58.6 (d, C-19), 59.1 (d, C-46), 59.8 (q, C-36), 60.3 (d, C-2), 61.4 (d, C-7), 69.1 (d, C-32), 69.2 (d, C-51), 70.1 (t, C-52), 72.2 (d, C-21), 74.8 (s, C-47), 118.5 (d, C-37), 121.5 (s, C-40), 127.0 (s, C-38), 129.7 (d, C-39), 148.2 (s, C-41), 148.3 (s, C-35), 162.9 (s, C-34), 165.4 (s, C-45), 168.1 (s, C-30), 169.7 (s, C-18), 170.4 (s, C-6), 170.9 (s, C-22), 171.3 (s, C-50), 171.6 (s, C-1), 173.6 (s, C-13), 174.8 (s, C-25).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₁H₇₃Cl₃N₇O₁₈⁺ [M+H]⁺: 1176.4072, gefunden: 1176.4074.

(S)-3-Butin-2-yl-((benzyloxy)carbonyl)glycinat [208]

Eine Lösung aus 687 μ L (8.74 mmol, 1.0 Äq., ρ = 0.891 g/mL) (S)-3-Butin-2-ol und 2.01 g (9.61 mmol, 1.1 Äq.) Cbz-Gly-OH in einem Gemisch aus 18 mL abs. DCM und 6.0 mL abs. DMF wurde mit 1.91 g (9.95 mmol, 1.1 Äq.) EDC, gefolgt von 112 mg (914 μ mol, 0.1 Äq.) DMAP, versetzt. Die farblose Lösung wurde für 19 h gerührt, bevor die mittlerweile blassgelbe Lösung mit EtOAc verdünnt wurde. Anschließend wurde mit 1 M KHSO_{4(aq.)}⁻, 1 M LiCl_(aq.)⁻, ges. NaHCO_{3(aq.)}⁻ und ges. NaCl_(aq.)⁻-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 7:3) lieferte 1.94 g (7.43 mmol, 85 %) des Esters **208** als farbloses Öl. (EP1167)

$[\alpha]_D^{20}$ = +8.4 (c = 1.0, CHCl₃) R_f = 0.28 (*n*-Pentan/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.7 Hz, 3 H, 1-H), 2.48 (d, $^4J_{4,2}$ = 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.98 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 18.3 Hz, $^3J_{6a,NH}$ = 5.5 Hz, 1 H, 6-H), 4.03 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 18.3 Hz, $^3J_{6b,NH}$ = 5.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.13 (s, 2 H, 8-H), 5.29 (m, 1 H, NH), 5.48 (qd, $^3J_{2,1}$ = 6.7 Hz, $^4J_{2,4}$ = 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.29–7.39 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.3 (q, C-1), 42.9 (d, C-6), 61.4 (d, C-2), 67.3 (t, C-8), 73.7 (d, C-4), 81.5 (s, C-3), 128.2 (d, C-10), 128.3 (d, C-12), 128.7 (d, C-11), 136.3 (s, C-9), 156.3 (s, C-7), 169.1 (s, C-5).

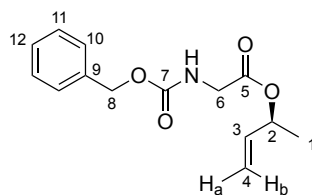
HRMS (ESI): Berechnet für C₁₄H₁₆NO₄⁺ [M+H]⁺: 262.1074, gefunden: 262.1074.

(S)-3-Buten-2-yl-((benzyloxycarbonyl)glycinat [29]

Zu Beginn wurden 2.00 g (7.65 mmol, 1.0 Äq.) des Alkins **208** in 19 mL EtOAc gelöst und mit 454 μ L (3.83 mmol, 0.5 Äq., ρ = 1.090 g/mL) Chinolin und 162 mg Lindlar Katalysator versetzt. Die leichtgräuliche Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) für 1.5 h gerührt, bevor über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült wurde. Danach wurde zweimal mit 1 M HCl_(aq.)⁻ und einmal mit ges. NaCl_(aq.)⁻-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zuletzt wurde der

Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 100:0 → 75:25) gereinigt. Insgesamt wurden 1.77 g (6.72 mmol, 88 %) des Alkens **29** als farbloses Öl isoliert. (EP1168)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.33$ (*n*-Pentan/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ (d, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 3 H, 1-H), 3.97 (m, 2 H, 6-H), 5.12 (s, 2 H, 8-H), 5.16 (d, $^3J_{4a,3} = 10.5$ Hz, 1 H, 4-H_a), 5.25 (d, $^3J_{4b,3} = 17.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 5.30 (m, 1 H, NH), 5.40 (quint, $^3J_{2,1} \approx ^3J_{2,3} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 5.82 (ddd, $^3J_{3,4b} = 16.9$ Hz, $^3J_{3,4a} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.1$ Hz, 1 H, 3-H), 7.29–7.39 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.0$ (q, C-1), 43.1 (t, C-6), 67.2 (t, C-8), 72.6 (d, C-2), 116.6 (t, C-4), 128.2 (d, C-10), 128.3 (d, C-12), 128.6 (d, C-11), 136.3 (s, C-9), 137.1 (d, C-3), 156.3 (s, C-7), 169.4 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₄H₁₈NO₄⁺ [M+H]⁺: 264.1230, gefunden: 264.1231.

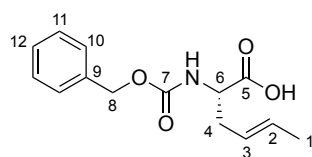
(*S,E*)-2-((Benzyloxycarbonyl)amino)-hex-4-ensäure **[28]**^[45]

LDA-Lösung: Unter N₂-Atmosphäre wurden 2.20 mL (15.6 mmol, 3.1 Äq., $\rho = 0.717$ g/mL) DIPA in 16 mL abs. THF gelöst und auf -82 °C (EtOAc/N₂(l)) abgekühlt. Anschließend wurden 6.0 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 15.0 mmol, 3.0 Äq.) *n*-BuLi zugetropft, bevor das Gemisch für 15 min gerührt bei RT gerührt wurde.

Claisen-Umlagerung: Eine Lösung aus 1.32 g (5.02 mmol, 1.0 Äq.) des Allylesters **29** in 16 mL abs. THF wurde unter N₂-Atmosphäre zu einer Suspension aus 832 mg (6.10 mmol, 1.2 Äq.) im Hochvakuum ausgeheiztem ZnCl₂ in 16 mL abs. THF gegeben und auf -82 °C (EtOAc/N₂(l)) abgekühlt. Die zuvor hergestellte LDA-Lösung wurde langsam über die Kolbeninnenwand herunterlaufen gelassen, bevor langsam auf RT erwärmt wurde.

Aufarbeitung: Nach 18 h wurde die gelbe Lösung mit 1 M KHSO_{4(aq.)} versetzt und mit EtOAc verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc(+ 2 % AcOH) 10:0 → 5:5) des Rückstands lieferte 1.23 g (4.68 mmol, 93 %) der Carbonsäure **28** als blassgelbes, hochviskoses Öl. (EP1151)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.41$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.66$ (d, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 3 H, 1-H), 2.53 (m, 2 H, 4-H), 4.43 (dt, $^3J_{6,\text{NH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{6,4} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H), 5.12 (m, 2 H, 8-H), 5.25 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 8.1$ Hz, 1 H, NH), 5.32 (m, 1 H, 3-H), 5.58 (dq, $^3J_{2,3} = 13.1$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 7.28–7.42 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.1$ (q, C-1), 35.2 (t, C-4), 53.4 (d, C-6), 67.3 (t, C-8), 124.1 (d, C-3), 128.3 (d, C-12), 128.4 (d, C-10), 128.7 (d, C-11), 130.9 (d, C-2), 136.2 (s, C-9), 156.1 (s, C-7), 176.8 (s, C-5).

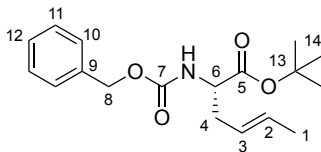
HRMS (ESI): Berechnet für C₁₄H₁₈NO₄⁺ [M+H]⁺: 264.1230, gefunden: 264.1228.

(*S,E*)-2-((Benzyloxycarbonyl)amino)-hex-4-ensäure-*tert*-butylester **[209]**^[93]

Zunächst wurden 1.46 g (5.53 mmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **28** in 55 mL *t*-BuOH gelöst und mit 2.54 mL (11.1 mmol, 2.0 Äq., $\rho = 0.950$ g/mL) Boc₂O und 201 mg (1.64 mmol, 0.3 Äq.) DMAP versetzt. Nachdem 70 min gerührt wurde, wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels automatisierter

Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 8:2) gereinigt. Insgesamt wurden 1.36 g (4.26 mmol, 77 %) des *tert*-Butylesters **209** als farbloses, viskoses Öl isoliert. (EP1171)

$[\alpha]_D^{20} = +17.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.48$ (*n*-Pentan/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45$ (s, 9 H, 14-H), 1.64 (d, $^3J_{1,2} = 6.2$ Hz, 3 H, 1-H), 2.44 (m, 2 H, 4-H), 4.28 (dt, $^3J_{6,NH} = 8.3$ Hz, $^3J_{6,4} = 5.5$ Hz, 1 H, 6-H), 5.10 (m, 2 H, 8-H), 5.23–5.34 (m, 2 H, NH, 3-H), 5.52 (dq, $^3J_{2,3} = 13.0$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 1 H, 2-H), 7.28–7.41 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

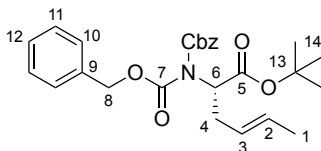
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.1$ (q, C-1), 28.2 (q, C-14), 35.9 (t, C-4), 54.1 (d, C-6), 66.9 (t, C-8), 82.1 (s, C-13), 124.6 (d, C-3), 128.3 (d, C-10), 128.6 (d, C-11, C-12), 130.0 (d, C-2), 136.5 (s, C-9), 155.8 (s, C-7), 171.1 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₈H₂₆NO₄⁺ [M+H]⁺: 320.1856, gefunden: 320.1859.

(*S,E*)-2-((Bisbenzyloxycarbonyl)amino)-hex-4-ensäure-*tert*-butylester [**211**]^[143]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 386 mg (1.21 mmol, 1.0 Äq.) des Cbz-geschützten Amins **209** in einem Gemisch aus 20 mL abs. THF und 4.0 mL abs. DMPU gelöst und auf –82 °C (EtOAc/N₂(l)) abgekühlt. Anschließend wurden 1.7 mL (1.0 M in THF, 1.70 mmol, 1.4 Äq.) LiHMDS langsam zugetropft und die nun gelbe Lösung wurde für 15 min bei –82 °C weitergerührt, bevor 276 µL (1.93 mmol, 1.6 Äq., $\rho = 1.195$ g/mL) CbzCl langsam zugetropft wurden. Nachdem für 45 min bei –82 °C weitergerührt wurde, wurde das Gemisch mit ges. NH₄Cl(aq.)-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 8:2; dann C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN 90:10 → 5:95) des Rückstands lieferte 447 mg (986 µmol, 82 %) des bisgeschützten Amins **211** als farbloses Öl. (EP1162)

$[\alpha]_D^{20} = -24.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.41$ (*n*-Pentan/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.34$ (s, 9 H, 14-H), 1.53 (m, 3 H, 1-H), 2.57 (m, 1 H, 4-H_a), 2.71 (m, 1 H, 4-H_b), 4.91 (dd, $^3J_{6,4a/b} = 10.4$ Hz, $^3J_{6,4b/a} = 5.1$ Hz, 1 H, 6-H), 5.21 (d, $^2J_{8a,8b} = 12.3$ Hz, 2 H, 8-H_a), 5.24–5.37 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 5.27 (d, $^3J_{8b,8a} = 12.3$ Hz, 2 H, 8-H_b), 7.29–7.38 (m, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0$ (q, C-1), 27.9 (q, C-14), 32.9 (t, C-4), 59.4 (d, C-6), 69.0 (t, C-8), 81.9 (s, C-13), 126.3 (d, C-3), 128.3 (d, C-10), 128.5 (d, C-11), 128.7 (d, C-12), 129.0 (d, C-2), 135.3 (s, C-9), 153.5 (s, C-7), 168.9 (s, C-5).

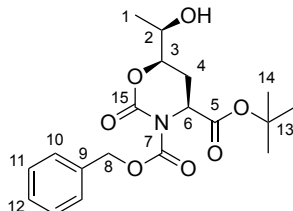
HRMS (ESI): Berechnet für C₂₆H₃₂NO₆⁺ [M+H]⁺: 454.2224, gefunden: 454.2219.

3-Benzyl-4-(*tert*-butyl) (4*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-hydroxyethyl)-2-oxo-1,3-oxazinan-3,4-dicarboxylat [**212**]

Zu einer Lösung aus 184 mg (405 µmol, 1.0 Äq.) des Alkens **211** in 2.0 mL *t*-BuOH wurden nacheinander 2.0 mL H₂O, 3.8 mg (4.43 µmol, 1 mol%) (DHQD)₂AQN, 169 mg (1.22 mmol, 3.0 Äq.) K₂CO₃, 401 mg (1.22 mmol, 3.0 Äq.) K₃[Fe(CN)₆] und 40.4 mg (424 µmol, 1.05 Äq.) Methansulfonamid gegeben und kräftig gerührt. Als nächstes wurde das Gemisch auf 0 °C (Dewar mit Eiswasser) abgekühlt und mit 0.8 mg (0.5 mol%, 2.17 µmol) K₂[OsO₂(OH)₄] versetzt, bevor langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 15.5 h wurden 622 mg (3.27 mmol, 8.0 Äq.) Na₂S₂O₅ dazugegeben (Gasentwicklung) und es wurde mit Wasser und EtOAc

verdünnt. Danach wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen mit ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 → 5:5) gereinigt. Insgesamt wurden 88.0 mg (232 µmol, 57 %) des cyclischen Carbamats **212** als farbloses Öl isoliert. (EP1165)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.7$ (c = 1.0, CHCl₃) $R_f = 0.17$ (n-Pentan/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (d, $^3J_{1,2} = 6.2$ Hz, 3 H, 1-H), 1.48 (s, 9 H, 14-H), 2.17 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 14.5$ Hz, $^3J_{4a,3/6} = 8.5$ Hz, $^3J_{4a,6/3} = 5.9$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.30 (dt, $^2J_{4b,4a} = 14.5$ Hz, $^3J_{4b,3} \approx ^3J_{4b,6} = 4.6$ Hz, 1 H, 4-H_b), 4.28–4.36 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 4.42 (m, 1 H, 2-H), 5.11 (m, 2 H, 8-H), 5.64 (d, $^3J_{\text{OH},2} = 6.6$ Hz, 1 H, OH), 7.30–7.41 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

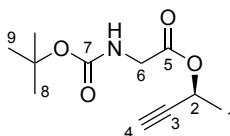
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (q, C-1), 28.0 (q, C-14), 36.0 (t, C-4), 51.4 (d, C-6), 67.3 (t, C-8), 78.2 (d, C-2), 79.5 (d, C-3), 83.8 (s, C-13), 128.2 (d, C-10), 128.5 (d, C-12), 128.7 (d, C-11), 136.1 (s, C-9), 154.0 (s, C-15), 155.9 (s, C-7), 169.7 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₉H₂₆NO₇⁺ [M+H]⁺: 380.1704, gefunden: 380.1709.

(*S*)-3-Butin-2-yl-(*tert*-butoxycarbonyl)-glycinat [**213**]

Eine Lösung aus 836 µL (11.7 mmol, 1.0 Äq., $\rho = 0.891$ g/mL) (*S*)-3-Butin-2-ol und 2.05 g (10.6 mmol, 1.1 Äq.) Boc-Gly-OH in 29 mL abs. DCM wurde unter N₂-Atmosphäre bei 0 °C mit 2.26 g (11.8 mmol, 1.1 Äq.) EDC, gefolgt von 131 mg (1.07 mmol, 0.1 Äq.) DMAP, versetzt. Anschließend wurde langsam auf RT erwärmt und die farblose Lösung wurde 19 h gerührt, bevor die nun blassgelbe Lösung mit EtOAc verdünnt wurde. Anschließend wurde mit 1 M HCl_(aq.)-, Wasser, ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Automatisierte säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, n-Pentan/EtOAc 10:0 → 7:3) des Rohprodukts lieferte 1.93 g (8.48 mmol, 80 %) des Esters **213** als farbloses Öl. (EP1189)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -95.2$ (c = 1.0, CHCl₃) $R_f = 0.34$ (n-Pentan/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9 H, 9-H), 1.52 (d, $^3J_{1,2} = 6.7$ Hz, 3 H, 1-H), 2.47 (d, $^4J_{4,2} = 2.1$ Hz, 1 H, 4-H), 3.90 (dd, $^2J_{6a,6b} = 18.4$ Hz, $^3J_{6a,\text{NH}} = 5.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.96 (dd, $^2J_{6b,6a} = 18.4$ Hz, $^3J_{6b,\text{NH}} = 5.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.00 (bs, 1 H, NH), 5.48 (qd, $^3J_{2,1} = 6.7$ Hz, $^4J_{2,4} = 2.1$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.3 (q, C-1), 28.4 (q, C-9), 42.6 (t, C-6), 61.2 (d, C-2), 73.6 (d, C-4), 80.2 (s, C-8), 81.6 (s, C-3), 155.8 (s, C-7), 169.5 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₁H₁₈NO₄⁺ [M+H]⁺: 228.1230, gefunden: 228.1231.

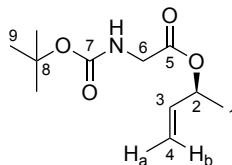
(*S*)-3-Buten-2-yl-(*tert*-butoxycarbonyl)-glycinat [**214**]

Zu Beginn wurden 1.90 g (8.38 mmol, 1.0 Äq.) des Alkins **213** in 22 mL EtOAc gelöst und mit 497 µL (4.19 mmol, 0.5 Äq., $\rho = 1.090$ g/mL) Chinolin und 178 mg Lindlar Katalysator versetzt. Die leichtgräuliche Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) für 70 min gerührt, bevor über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült wurde. Danach wurde zweimal mit 1 M HCl_(aq.)- und einmal mit ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zuletzt wurde der

5. Experimenteller Teil

Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 8:2) gereinigt. Insgesamt wurden 1.71 g (7.46 mmol, 89 %) des Alkens **214** als farbloses Öl isoliert. (EP1194)

$[\alpha]_D^{20} = -27.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.40$ (*n*-Pentan/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ (d, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 3 H, 1-H), 1.44 (s, 9 H, 9-H), 3.89 (m, 2 H, 6-H), 5.01 (bs, 1 H, NH), 5.15 (dt, $^3J_{4a,3} = 10.5$ Hz, $^2J_{4a,4b} \approx ^4J_{4a,2} = 1.2$ Hz, 1 H, 4-H_a), 5.25 (dt, $^3J_{4b,3} = 17.2$ Hz, $^2J_{4b,4a} \approx ^4J_{4b,2} = 11.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 5.40 (quint, $^3J_{2,1} \approx ^3J_{2,3} = 6.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.82 (m, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.0$ (q, C-1), 28.4 (q, C-9), 42.8 (t, C-6), 72.4 (d, C-2), 80.1 (s, C-8), 116.5 (t, C-4), 137.2 (d, C-3), 155.8 (s, C-7), 169.8 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₁H₂₀NO₄⁺ [M+H]⁺: 230.1387, gefunden: 230.1386.

(*S,E*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-hex-4-ensäurebenzylester [**215**]

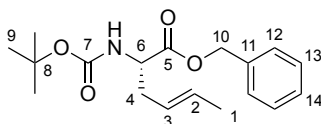
LDA-Lösung:^[45] Unter N₂-Atmosphäre wurden 3.40 mL (24.1 mmol, 3.2 Äq., $\rho = 0.717$ g/mL) DIPA in 24 mL abs. THF gelöst und auf -82°C (EtOAc/N_{2(l)}) abgekühlt. Anschließend wurden 6.0 mL (2.5 M in *n*-Hexan, 22.5 mmol, 3.0 Äq.) *n*-BuLi zugetropft, bevor das Gemisch auf RT erwärmt und für 20 min gerührt wurde.

Claisen-Umlagerung:^[45] Eine Lösung aus 1.75 g (7.62 mmol, 1.0 Äq.) des Allylesters **214** in 24 mL abs. THF wurde unter N₂-Atmosphäre zu einer Suspension aus 1.27 g (9.32 mmol, 1.2 Äq.) im Hochvakuum ausgeheiztem ZnCl₂ in 24 mL abs. THF gegeben und auf -82°C (EtOAc/N_{2(l)}) abgekühlt. Die zuvor hergestellte LDA-Lösung wurde langsam über die Kolbeninnenwand herunterlaufen gelassen, bevor langsam auf RT erwärmt wurde.

Aufarbeitung:^[45] Nach 6 h wurde die gelbe, leichttrübe Lösung mit 1 M KHSO_{4(aq.)}-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Veresterung:^[121] Unter Ar-Atmosphäre wurde der zuvor erhaltene Rückstand in 24 mL abs. DMF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden 2.42 g (22.9 mmol, 3.0 Äq.) Na₂CO₃ dazugegeben und 1.81 mL (15.2 mmol, 2.0 Äq., $\rho = 1.438$ g/mL) BnBr zugetropft. Danach wurde die blassgelbe Suspension auf RT erwärmt und für 5 h gerührt, bevor diese mit ges. NH₄Cl_(aq.)-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt wurde. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen. Als nächstes wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 8:2) des Rückstands lieferte 2.17 g (6.79 mmol, 89 %) des Benzylesters **215** als farbloses Öl. (EP1195)

$[\alpha]_D^{20} = -26.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.63$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.44$ (s, 9 H, 9-H), 1.61 (d, $^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 3 H, 1-H), 2.44 (m, 2 H, 4-H), 4.36 (dt, $^3J_{6,\text{NH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{6,4} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H), 5.01 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 8.3$ Hz, 1 H, NH), 5.11 (d, $^2J_{10a,10b} = 12.3$ Hz, 1 H, 10-H_a), 5.22 (d, $^2J_{10b,10a} = 11.8$ Hz, 1 H, 10-H_b), 5.26 (m, 1 H, 3-H), 5.48 (dq, $^3J_{2,3} = 13.2$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 7.29–7.41 (m, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H).

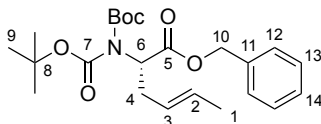
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.1$ (q, C-1), 28.5 (q, C-9), 35.7 (t, C-4), 53.4 (d, C-6), 67.1 (t, C-10), 80.0 (s, C-8), 124.6 (d, C-3), 128.48 (d, C-12), 128.52 (d, C-14), 128.7 (d, C-13), 130.2 (d, C-2), 135.6 (s, C-11), 155.4 (s, C-7), 172.3 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{18}H_{26}NO_4^+$ $[M+H]^+$: 320.1856, gefunden: 320.1859.

(*S,E*)-2-(bis(*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-hex-4-ensäurebenzylester [216]^[146]

Unter Ar-Atmosphäre wurden 2.17 g (6.78 mmol, 1.0 Äq.) des Boc-geschützten Amins **215** in 23 mL abs. MeCN gelöst und mit 1.76 mL (7.68 mmol, 1.1 Äq., $\rho = 0.950$ g/mL) Boc_2O , gefolgt von 196 mg (1.60 mmol, 0.2 Äq.) DMAP, versetzt. Nach 7 h wurde die mittlerweile rote Lösung mit weiteren 1.60 mL (6.96 mmol, 1.0 Äq.) Boc_2O versetzt, bevor nach 16.5 h das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 9:1) des Rückstands lieferte 2.48 g (5.91 mmol, 87 %) des bisgeschützten Amins **216** als farbloses Öl. (EP1200)

$[\alpha]_D^{20} = -32.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) $R_f = 0.27$ (*n*-Pentan/EtOAc 9:1)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.44$ (s, 18 H, 9-H), 1.63 (m, 3 H, 1-H), 2.62 (m, 1 H, 4- H_a), 2.79 (m, 1 H, 4- H_b), 4.94 (dd, $^3J_{6,4a/b} = 10.1$ Hz, $^3J_{6,4b/a} = 5.1$ Hz, 1 H, 6-H), 5.13 (d, $^2J_{10a,10b} = 12.5$ Hz, 1 H, 10- H_a), 5.17 (d, $^2J_{10b,10a} = 12.5$ Hz, 1 H, 10- H_b), 5.38 (m, 1 H, 3-H), 5.50 (m, 1 H, 2-H), 7.27–7.38 (m, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H).

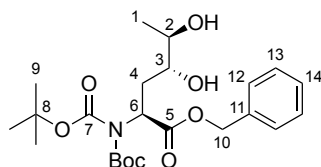
^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.2$ (q, C-1), 28.1 (q, C-9), 33.2 (t, C-4), 58.2 (d, C-6), 66.9 (t, C-10), 83.0 (s, C-8), 126.5 (d, C-3), 128.2 (d, C-12), 128.3 (d, C-14), 128.6 (d, C-13), 128.8 (d, C-2), 135.8 (s, C-11), 152.2 (s, C-7), 170.6 (s, C-5).

HRMS (ESI): Berechnet für $C_{23}H_{34}NO_6^+$ $[M+H]^+$: 420.2384, gefunden: 420.2381.

(2*S*,4*R*,5*R*)-2-(Bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4,5-dihydroxyhexansäurebenzylester [217]

Zu einer Lösung aus 581 mg (1.51 mmol, 1.0 Äq.) Alken **216** in 7.6 mL *t*-BuOH wurden nacheinander 7.6 mL H_2O , 12.0 mg (15.4 μ mol, 1 mol%) $(DHQD)_2PHAL$, 1.49 g (4.53 mmol, 3.0 Äq.) $K_3[Fe(CN)_6]$, 146 mg (1.53 mmol, 1.0 Äq.) Methansulfonamid, 384 mg (4.57 mmol, 3.0 Äq.) $NaHCO_3$ und 625 mg (4.53 mmol, 3.0 Äq.) K_2CO_3 gegeben und kräftig gerührt. Als nächstes wurde das Gemisch auf 0 °C (Dewar mit Eiswasser) abgekühlt und mit 2.6 mg (0.5 mol%, 7.06 μ mol) $K_2[OsO_2(OH)_4]$ versetzt, bevor langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 16 h wurden vorsichtig 2.29 g (12.0 mmol, 8.0 Äq.) $Na_2S_2O_5$ dazugegeben (Gasentwicklung) und es wurde mit Wasser und EtOAc verdünnt. Danach wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten EtOAc-Phasen mit ges. $NaCl_{(aq)}$ -Lösung gewaschen. Anschließend wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , *c*Hex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 5:5) gereinigt. Insgesamt wurden 583 mg (1.29 mmol, 85 %) des Diols **217** als farbloses Öl isoliert. (EP1188)

$[\alpha]_D^{20} = -22.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) $R_f = 0.20$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.22$ (d, $^3J_{1,2} = 6.0$ Hz, 3 H, 1-H), 1.45 (s, 18 H, 9-H), 1.78 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 14.6$ Hz, $^3J_{4a} = 8.6$ Hz, $^3J_{4a} = 5.0$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.56 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 14.4$ Hz, $^3J_{4b} = 7.3$ Hz, $^3J_{4b} = 3.2$ Hz, 1 H, 4- H_b), 3.58–3.67 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 5.12 (m, 1 H, 6-H), 5.16 (m, 2 H, 10-H), 7.28–7.39 (m, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.6$ (q, C-1), 28.1 (q, C-9), 35.2 (t, C-4), 55.8 (d, C-6), 67.2 (t, C-10), 70.4 (d, C-2), 74.2 (d, C-3), 83.6 (s, C-8), 128.2 (d, C-12), 128.4 (d, C-14), 128.6 (d, C-13), 135.6 (s, C-11), 152.4 (s, C-7), 171.2 (s, C-5).

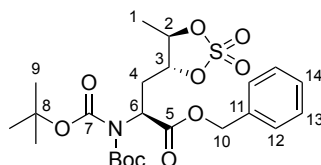
HRMS (ESI): Berechnet für $C_{23}H_{36}NO_8^+$ $[M+H]^+$: 454.2436, gefunden: 454.2435.

(S)-2-(Bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((4*R*,5*R*)-5-methyl-2,2-dioxido-1,3,2-dioxathiolan-4-yl)propansäurebenzylester [218]^[147]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 1.16 g (2.57 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **217** in 24 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu jener Lösung wurden 642 µL (7.95 mmol, 3.1 Äq., $\rho = 0.980$ g/mL) Pyridin gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von 317 µL (3.85 mmol, 1.5 Äq., $\rho = 1.638$ g/mL) Thionylchlorid. Nachdem für 15 min bei 0 °C weitergerührt wurde, wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten DCM-Phasen über MgSO₄ getrocknet, bevor sie im Vakuum vom Lösemittel befreit wurden.

Der erhaltene Rückstand wurde in einem Gemisch aus 11 mL MeCN und 13 mL H₂O gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser wurden 828 mg (3.87 mmol, 1.5 Äq.) NaIO₄ und 13.6 mg RuCl₃·xH₂O gegeben, wobei nach Zugabe das braune Reaktionsgemisch kräftig gerührt und langsam auf RT erwärmt wurde. Nach 3.5 h wurde mit EtOAc verdünnt, über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült. Danach wurde das Filtrat mit Wasser, ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 7:3) des Rohprodukts lieferte 1.29 g (2.50 mmol, 97 %) des cyclischen Sulfats **218** als farbloses Öl.²¹ (EP1271)

$[\alpha]_D^{20} = +0.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.55$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.40$ (s, 18 H, 9-H), 1.50 (d, $^3J_{1,2} = 6.2$ Hz, 3 H, 1-H), 2.35 (dt, $^2J_{4a,4b} = 15.7$ Hz, $^3J_{4a,3} \approx ^3J_{4a,6} = 9.6$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.59 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 15.7$ Hz, $^3J_{4b,6} = 4.5$ Hz, $^3J_{4b,3} = 1.7$ Hz, 1 H, 4-H_b), 4.87 (ddd, $^3J_{3,4a} = 10.0$ Hz, $^3J_{3,2} = 8.2$ Hz, $^3J_{3,4b} = 1.7$ Hz, 1 H, 3-H), 5.10 (dq, $^2J_{2,3} = 8.1$ Hz, $^3J_{2,1} = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.15 (m, 2 H, 10-H), 5.26 (dd, $^3J_{6,4a} = 9.2$ Hz, $^3J_{6,4b} = 4.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.31–7.39 (m, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 21.7$ (q, C-1), 32.7 (q, C-9), 36.3 (t, C-4), 61.0 (d, C-6), 71.7 (t, C-10), 88.2 (s, C-8), 90.0 (d, C-2), 93.2 (d, C-3), 133.0 (d, C-12), 133.3 (d, C-14), 133.6 (d, C-13), 140.8 (s, C-11), 156.6 (s, C-7), 174.4 (s, C-5).

HRMS (ESI): Zersetzung.

Fmoc-MeHyp-OBn [219]

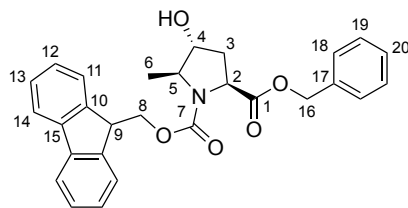
Boc-Spaltung:^[149] Eine Lösung aus 529 mg (1.03 mmol, 1.0 Äq.) Sulfat **218** in einem Gemisch aus 10 mL MeCN und 0.5 mL H₂O wurde mit 138 mg (204 µmol, 0.2 Äq.) Bi(OTf)₃ versetzt, auf 60 °C (Ölbad) erwärmt und für 1.5 h gerührt.

Fmoc-Schützung: Die nun farblose Suspension wurde auf RT abgekühlt und mit 9.5 mL H₂O verdünnt, bevor auf 0 °C abgekühlt wurde. Anschließend wurden 260 mg (3.09 mmol, 3.0 Äq.) NaHCO₃ und 292 mg (1.13 mmol, 1.1 Äq.) FmocCl dazugegeben. Dann wurde die farblose Suspension wieder auf RT erwärmt und nach 1.5 h im Vakuum eingeeengt.

Schwefelsäureesterspaltung:^[147] Der erhaltene Rückstand wurde in 42 mL Et₂O suspendiert, mit 8.4 mL 20 vol% H₂SO_{4(aq.)} versetzt und für 21 h kräftig gerührt. Im Anschluss wurde mit Et₂O verdünnt und die Phasen wurden getrennt, wobei die wässrige Phase einmal mit Et₂O extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_{3(aq.)}- und ges. NaCl_(aq.)-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 → 4:6) gereinigt, woraufhin 267 mg (583 µmol, 57 %) des Prolinderivats **219** als farbloser Schaum isoliert wurden. (EP1238)

$[\alpha]_D^{20} = -60.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃) $R_f = 0.21$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)

²¹ Es wird empfohlen das cyclische Sulfat direkt weiter umzusetzen oder im Tiefkühler unter Schutzgas kurzfristig zu lagern. In CDCl₃ wurde zudem eine schnelle Zersetzung beobachtet.



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 1.08 (bs, 3 H, 6-H), 2.06 (m, 1 H, 3-H_a), 2.15 (m, 1 H, 3-H_b), 3.70 (bs, 1 H, 5-H), 3.90 (m, 1 H, 4-H), 4.19 (bs, 1 H, 9-H), 4.35 (m, 2 H, 8-H), 4.41 (t, $^3J_{2,3}$ = 8.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.87 (bs, 1 H, OH), 5.12 (s, 2 H, 16-H), 7.26–7.35 (m, 7 H, 12-H, 18-H, 19-H, 20-H), 7.40 (t, $^3J_{13,12} \approx ^3J_{13,14}$ = 7.5 Hz, 2 H, 13-H), 7.62 (m, 2 H, 11-H), 7.85 (d, $^3J_{14,13}$ = 7.6 Hz, 2 H, 14-H).

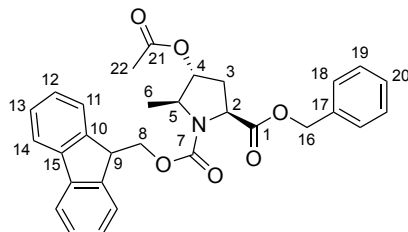
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 17.4 (q, C-6), 35.9 (t, C-3), 46.4 (d, C-9), 58.0 (d, C-2), 62.1 (d, C-5), 65.5 (t, C-16), 66.1 (t, C-8), 74.2 (d, C-4), 119.4 (d, C-14), 124.3 (d, C-11), 126.5 (d, C-12), 127.0 (d, C-13), 127.1 (d, C-18), 127.4 (d, C-20), 127.8 (d, C-19), 135.5 (s, C-17), 140.4 (s, C-15), 143.5 (s, C-10), 153.6 (s, C-7), 171.6 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₈H₂₈NO₅⁺ [M+H]⁺: 458.1966, gefunden: 458.1962.

Fmoc-MeHyp(OAc)-OBn [220]

Zunächst wurden 298 mg (651 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **219** in 6.5 mL DCM gelöst und mit 123 μ L (1.30 mmol, 2.0 Äq., ρ = 1.080 g/mL) Ac₂O, 277 μ L (1.63 mmol, 2.5 Äq., ρ = 0.742 g/mL) DIPEA und 8.1 mg (66.3 μ mol, 0.1 Äq.) DMAP versetzt. Nachdem 20 min gerührt wurde, wurde mit Et₂O verdünnt und mit 1 M HCl_(aq.)-, Wasser und ges. NaHCO_{3(aq.)}-Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Automatisierte Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 6:4) des Rohprodukts lieferte 276 mg (553 μ mol, 85 %) des Acetats **220** als farblosen Schaum. (EP1242)

$[\alpha]_D^{20}$ = –54.6 (c = 1.0, CHCl₃) **R_f** = 0.54 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)



Hauptrotamer (Rotamerenverhältnis 1:1):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 2.04 (s, 3 H, 22-H), 2.20 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.2 Hz, $^3J_{3a,2/4}$ = 9.9 Hz, $^3J_{3a,4/2}$ = 4.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.91 (m, 1 H, 5-H), 3.96 (t, $^3J_{9,8}$ = 7.0 Hz, 1 H, 9-H), 4.22 (dd, $^2J_{8a,8b}$ = 10.6 Hz, $^3J_{8a,9}$ = 7.8 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.35 (dd, $^2J_{8b,8a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{8b,9}$ = 6.2 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.51 (m, 1 H, 2-H), 4.92 (m, 1 H, 4-H), 5.07 (d, $^2J_{16a,16b}$ = 12.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 5.13 (d, $^2J_{16b,16a}$ = 12.2 Hz, 1 H, 16-H_b), 7.22–7.36 (m, 7 H, 12-H, 18-H, 19-H, 20-H), 7.39 (m, 2 H, 13-H), 7.55 (m, 2 H, 11-H), 7.76 (m, 2 H, 14-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.0 (q, C-6), 21.3 (q, C-22), 33.6 (t, C-3), 47.2 (d, C-9), 58.7 (d, C-2), 60.4 (d, C-5), 67.2 (t, C-16), 67.6 (t, C-8), 77.5 (d, C-4), 120.1 (d, C-14), 125.0 (d, C-11), 127.1 (d, C-12), 127.8 (d, C-13), 127.9 (d, C-13), 128.2 (d, C-18), 128.6 (d, C-20), 128.7 (d, C-19), 135.4 (s, C-17), 141.3 (s, C-15), 143.6 (s, C-10), 154.2 (s, C-7), 170.5 (s, C-21), 172.1 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 2.06 (s, 3 H, 22-H), 2.29 (ddd, $^2J_{3a,3a} = 14.3$ Hz, $^3J_{3a,2/4} = 9.7$ Hz, $^3J_{3a,4/2} = 4.7$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.44 (m, 1 H, 3-H_b), 4.14 (m, 1 H, 5-H), 4.28 (t, $^3J_{9,8} = 6.6$ Hz, 1 H, 9-H), 4.95 (m, 1 H, 4-H), 5.17 (d, $^2J_{16a,16b} = 12.4$ Hz, 1 H, 16-H_a), 5.22 (d, $^2J_{16b,16a} = 12.4$ Hz, 1 H, 16-H_b).

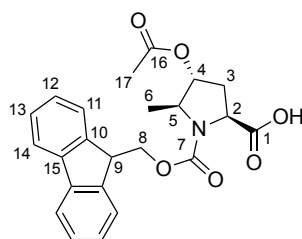
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 18.4 (q, C-6), 35.0 (t, C-3), 47.3 (d, C-9), 58.4 (d, C-2), 61.1 (d, C-5), 67.8 (t, C-8), 78.4 (d, C-4), 125.4 (d, C-11), 127.2 (d, C-12), 128.5 (d, C-18), 135.6 (s, C-17), 141.4 (s, C-15), 144.0 (s, C-10), 154.8 (s, C-7), 172.3 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NO}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.2068, gefunden: 500.2069.

Fmoc-MeHyp(OAc)-OH [26]

Eine Lösung aus 463 mg (926 μmol , 1.0 Äq.) des Benzylesters **220** in 9.0 mL EtOAc wurde mit 52.3 mg (10 wt%) Pd/C versetzt. Die erhaltene schwarze Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) für 70 min kräftig gerührt, bevor über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült wurde. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (SiO_2 , n -Pentan/EtOAc(+2 % AcOH) 10:0 $\rightarrow$ 5:5) gereinigt, wobei die isolierte Fraktion dreimal mit Toluol azeotropiert wurde. Insgesamt wurden 349 mg (852 μmol , 92 %) der Carbonsäure **26** als farbloser Schaum isoliert. (EP1275).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.22$ (n -Pentan/EtOAc 1:1 + 1 % AcOH)



^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): δ = 1.13 (bs, 3 H, 6-H), 2.02 (s, 3 H, 17-H), 2.26 (m, 1 H, 3-H), 2.33 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (bs, 1 H, 2-H), 4.26 (t, $^3J_{9,8} = 6.5$ Hz, 1 H, 9-H), 4.30 (m, 1 H, 5-H), 4.38 (bs, 2 H, 8-H), 4.88 (bs, 1 H, 4-H), 7.33 (t, $^3J_{12,11} \approx ^3J_{12,13} = 7.4$ Hz, 2 H, 12-H), 7.41 (t, $^3J_{13,12} \approx ^3J_{13,14} = 7.5$ Hz, 2 H, 13-H), 7.64 (d, $^3J_{11,12} = 7.4$ Hz, 2 H, 11-H), 7.85 (d, $^3J_{14,13} = 7.6$ Hz, 2 H, 14-H), 12.26 (bs, 1 H, COOH).

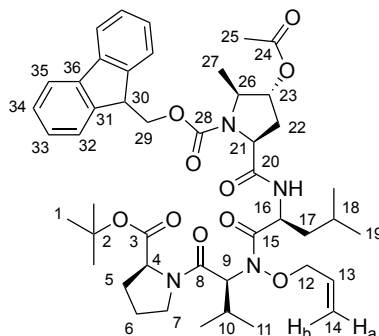
^{13}C -NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): δ = 18.2 (q, C-6), 21.2 (q, C-17), 34.1 (t, C-3), 47.5 (d, C-9), 58.6 (d, C-5), 60.5 (d, C-2), 67.2 (t, C-8), 78.3 (d, C-4), 120.4 (d, C-14), 125.3 (d, C-11), 127.5 (d, C-12), 128.0 (d, C-13), 141.3 (s, C-15), 144.4 (s, C-10), 154.3 (s, C-7), 170.1 (s, C-16), 173.3 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410.1598, gefunden: 410.1598.

Fmoc-MeHyp(OAc)-Leu-hVal(OAlI)-Pro-O t -Bu [221]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 420 mg (635 μmol , 1.0 Äq.) des Tripeptids **157** in 2.1 mL MeCN mit 1.31 mL Et_2NH (12.7 mmol, 20 Äq., $\rho = 0.707$ g/mL) für 60 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 280 mg (684 μmol , 1.1 Äq.) Fmoc-MeHyp(OAc)-OH (**26**), 101 mg (711 μmol , 1.2 Äq.) Oxyma, 170 mg (708 μmol , 1.1 Äq.) EDC und 173 μL (1.55 mmol, 2.5 Äq., $\rho = 0.920$ g/mL) NMM in 6.2 mL DCM für 3 h umgesetzt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:0 $\rightarrow$ 4:6) wurden 419 mg (504 μmol , 81 %) des Tetrapeptids **221** als blasspinker Schaum isoliert. (EP1276)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -111.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $R_f = 0.23$ (n -Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.79 (d, $^3J_{19,18}$ = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 0.82 (d, $^3J_{19',18}$ = 6.6 Hz, 3 H, 19-H'), 0.86 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 0.92 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.5 Hz, 3 H, 11-H'), 1.13 (bs, 3 H, 27-H), 1.40 (m, 1 H, 17-H_a), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.52 (ddd, $^2J_{17b,17a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{17b,16/18}$ = 10.2 Hz, $^3J_{17b,18/16}$ = 4.9 Hz, 1 H, 17-H_b), 1.68 (m, 1 H, 18-H), 1.79–1.88 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_b), 1.93 (m, 1 H, 6-H_b), 2.02 (s, 3 H, 25-H), 2.09–2.19 (m, 2 H, 5-H_b, 22-H_a), 2.24 (bs, 1 H, 22-H_b), 2.44 (dsept, $^3J_{10,9}$ = 10.4 Hz, $^3J_{10,11}$ = 6.6 Hz, 1 H, 10-H), 3.48 (m, 2 H, 7-H), 3.81 (bs, 1 H, 26-H), 4.22 (bs, 1 H, 4-H), 4.24 (t, $^3J_{30,29}$ = 6.4 Hz, 1 H, 30-H), 4.30 (m, 1 H, 29-H_a), 4.34 (bs, 1 H, 29-H_b), 4.43 (ddt, $^2J_{12a,12b}$ = 11.2 Hz, $^3J_{12a,13}$ = 6.0 Hz, $^4J_{12a,14}$ = 1.3 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.48 (bs, 1 H, 21-H), 4.66 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 11.2 Hz, $^3J_{12b,13}$ = 6.0 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.73 (d, $^3J_{9,10}$ = 10.4 Hz, 1 H, 9-H), 4.83 (m, 1 H, 23-H), 5.01 (td, $^3J_{16,NH}$ $\approx$ $^3J_{16,17a/b}$ = 9.3 Hz, $^3J_{16,17b/a}$ = 4.0 Hz, 1 H, 16-H), 5.25 (dq, $^3J_{14a,13}$ = 10.4 Hz, $^2J_{14a,14b}$ $\approx$ $^4J_{14a,12}$ = 1.2 Hz, 1 H, 14-H_a), 5.35 (dq, $^3J_{14b,13}$ = 17.3 Hz, $^2J_{14b,14a}$ $\approx$ $^4J_{14b,12}$ = 1.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.93 (ddt, $^3J_{13,14b}$ = 16.6 Hz, $^3J_{13,14a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{13,12}$ = 6.0 Hz, 1 H, 13-H), 7.32 (td, $^3J_{33,32}$ $\approx$ $^3J_{33,34}$ = 7.5 Hz, $^4J_{33,32}$ = 1.2 Hz, 2 H, 33-H), 7.41 (t, $^3J_{34,33}$ $\approx$ $^3J_{34,35}$ = 7.4 Hz, 2 H, 34-H), 7.63 (d, $^3J_{32,33}$ = 7.4 Hz, 2 H, 32-H), 7.83 (bs, 1 H, NH), 7.85 (d, $^3J_{35,34}$ = 7.5 Hz, 2 H, 35-H).

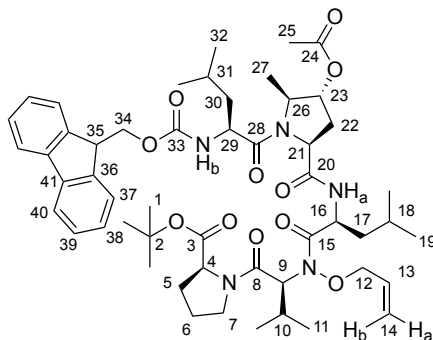
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 17.1 (q, C-27), 18.1 (q, C-11), 18.9 (q, C-11'), 20.2 (q, C-25), 20.9 (q, C-19), 22.4 (q, C-19'), 23.7 (d, C-18), 23.8 (t, C-6), 27.2 (q, C-1), 27.3 (d, C-10), 28.1 (t, C-5), 33.4 (t, C-22), 46.0 (t, C-7), 46.5 (d, C-30), 47.1 (d, C-16), 58.2 (d, C-21), 59.3 (d, C-4), 59.6 (d, C-26), 63.2 (d, C-9), 66.3 (t, C-29), 76.6 (t, C-12), 77.4 (d, C-23), 79.9 (s, C-2), 119.0 (t, C-14), 119.4 (d, C-35), 124.4 (d, C-32), 126.5 (d, C-33), 127.0 (d, C-34), 131.2 (d, C-13), 140.3 (s, C-36), 143.5 (s, C-31), 153.4 (s, C-28), 165.8 (s, C-8), 169.1 (s, C-24), 170.2 (s, C-3), 170.4 (s, C-20), 173.9 (s, C-15).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₆H₆₃N₄O₁₀⁺ [M+H]⁺: 831.4539, gefunden: 831.4539.

Fmoc-Leu-MeHyp(OAc)-Leu-hVal(OAlI)-Pro-O^t-Bu [222]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 423 mg (509 μ mol, 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **221** in 2.0 mL MeCN mit 1.05 mL Et₂NH (10.2 mmol, 20 Äq., ρ = 0.707 g/mL) für 45 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 219 mg (621 μ mol, 1.2 Äq.) Fmoc-Leu-OH, 235 mg (618 μ mol, 1.2 Äq.) HATU (anstelle von Oxyma und EDC) und 141 μ L (1.27 mmol, 2.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 5.1 mL DCM für 4 h umgesetzt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) wurden 469 mg (497 μ mol, 98 %) des Pentapeptids **222** als farbloser Schaum isoliert. (EP1277)

$[\alpha]_D^{20}$ = -108.7 (c = 1.0, CHCl₃) R_f = 0.23 (n-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.86 (d, $^3J_{19,18}$ = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 0.87 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.6 Hz, 6 H, 11-H, 32-H), 0.90 (d, $^3J_{19',18}$ = 6.6 Hz, 3 H, 19-H'), 0.92 (d, $^3J_{32',31}$ = 6.6 Hz, 3 H, 32-H'), -0.93 (m, 3 H, 32'-H), 0.93 (d, $^3J_{11',11}$ = 6.5 Hz, 3 H, 11'-H), 1.19 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.9 Hz, 3 H, 27-H), 1.33–1.44 (m, 2 H, 17-H_a, 30-H_a), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.52 (m, 1 H, 17-H_b), 1.62 (bs, 1 H, 30-H_b), 1.66–1.75 (m, 2 H, 18-H, 31-H), 1.79–1.86 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.88 (s, 3 H, 25-H), 1.95 (m, 1 H, 6-H_b), 2.09–2.19 (m, 2 H, 5-H_b, 22-H_a), 2.30 (m, 1 H, 22-H_b), 2.44 (m, 1 H, 10-H), 3.51 (bs, 2 H, 7-H), 4.17–4.28 (m, 4 H, 4-H, 29-H, 34-H_a, 35-H), 4.34 (dd, $^2J_{34b,34a}$ = 10.3 Hz, $^3J_{34b,35}$ = 7.1 Hz, 1 H, 34-H_b), 4.39 (m, 1 H, 26-H), 4.42 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 11.2 Hz, $^3J_{12a,13}$ = 6.1 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.59 (m, 1 H, 21-H), 4.64 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 11.5 Hz, $^3J_{12b,13}$ = 6.4 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.74 (d, $^3J_{9,10}$ = 10.4 Hz, 1 H, 9-H), 4.88 (bs, 1 H, 23-H), 5.01 (bs, 1 H, 16-H), 5.26 (d, $^3J_{14a,13}$ = 10.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 5.35 (d, $^3J_{14b,13}$ = 17.1 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.94 (m, 1 H, 13-H), 7.32 (tdd, $^3J_{38,37}$ $\approx$ $^3J_{38,39}$ = 7.5 Hz, $^4J_{38,40}$ = 3.0 Hz, $^5J_{38,35}$ = 1.2 Hz, 2 H, 38-H), 7.41 (td, $^3J_{39,38}$ $\approx$ $^3J_{39,40}$ = 7.5 Hz, $^4J_{39,37}$ = 1.1 Hz, 2 H, 39-H), 7.68 (d, $^3J_{37,38}$ = 7.5 Hz, 2 H, 37-H), 7.85 (d, $^3J_{40,39}$ = 7.6 Hz, 2 H, 40-H).

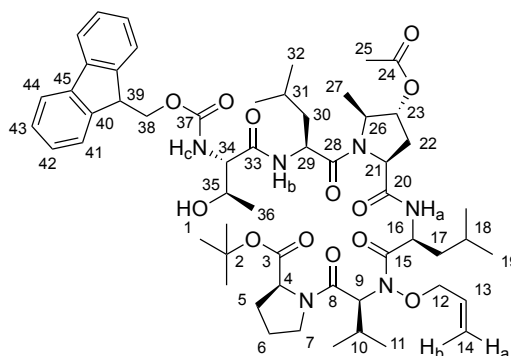
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 18.0 (q, C-27), 18.1 (q, C-11), 18.9 (q), 20.0 (q, C-25), 20.8 (q, C-19), 21.0 (q, C-32), 22.4 (q, C-19'), 22.6 (q, C-32'), 23.6 (d, C-31), 23.7 (d, C-18), 23.8 (t, C-6), 27.2 (q, C-1), 27.3 (d, C-10), 28.1 (t, C-5), 30.8 (t, C-22), 40.4 (t, C-17, C-30), 46.0 (t, C-7), 46.5 (d, C-35), 46.9 (d, C-16), 50.2 (d, C-29), 57.6 (d, C-21), 59.1 (d), 59.3 (d, C-4), 63.2 (d, C-9), 65.4 (t, C-34), 76.7 (t, C-12), 77.8 (d, C-23), 79.9 (s, C-2), 119.1 (t, C-14), 119.4 (d, C-40), 124.6 (d, C-37), 126.4 (d, C-38), 127.0 (d, C-39), 131.2 (d, C-13), 140.3 (s, C-41), 143.4 (s, C-36), 155.3 (s, C-33), 165.9 (s, C-8), 169.2 (s, C-24), 169.8 (s, C-28), 170.2 (s, C-3), 171.1 (s, C-20), 173.9 (s, C-15).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₂H₇₄N₅O₁₁⁺ [M+H]⁺: 944.5379, gefunden: 944.5379.

Fmoc-Thr-Leu-MeHyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-O^t-Bu [223]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 469 mg (497 μ mol, 1.0 Äq.) des Pentapeptids **222** in 2.0 mL MeCN mit 1.03 mL Et₂NH (9.94 mmol, 20 Äq., ρ = 0.707 g/mL) für 50 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 208 mg (609 μ mol, 1.2 Äq.) Fmoc-Thr-OH, 85.8 mg (604 μ mol, 1.2 Äq.) Oxyma, 116 mg (605 μ mol, 1.2 Äq.) EDC und 138 μ L (1.24 mmol, 2.5 Äq., ρ = 0.920 g/mL) NMM in 5.0 mL DCM für 3 h umgesetzt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 2:8) wurden 432 mg (414 μ mol, 83 %) des Hexapeptids **223** als pinker Schaum isoliert. (EP1278)

$[\alpha]_D^{20}$ = -112.4 (c = 1.0, CHCl₃) R_f = 0.33 (*n*-Pentan/EtOAc 2:8)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.80 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 0.82–0.84 (m, 6 H, 19-H, 32-H), 0.86–0.90 (m, 9 H, 11-H', 19-H', 32-H'), 0.98 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.3 Hz, 3 H, 36-H), 1.19 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.9 Hz, 3 H, 27-H), 1.23–1.36 (m, 2 H, 17-H_a, 30-H_a), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.51 (m, 1 H, 17-H_b), 1.55–1.69 (m, 2 H, 30-H_b, 31-H), 1.73 (m, 1 H, 18-H), 1.76–1.86 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.92 (m, 1 H, 6-H), 1.96 (s, 3 H, 25-H), 2.10 (m, 2 H, 22-H), 2.16 (m, 1 H, 5-H_b), 2.37 (m, 1 H, 10-H), 3.41 (dt, $^2J_{a,7b}$ = 10.0 Hz, $^3J_{7a,6}$ = 6.7 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.52 (dt, $^2J_{7b,7a}$ = 10.1 Hz, $^3J_{7b,6}$ = 6.7 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.82 (m, 1 H, 35-H), 3.91 (dd, $^3J_{34,NHc}$ = 8.9 Hz, $^3J_{34,35}$ = 5.1 Hz, 1 H, 34-H), 4.15 (dd, $^3J_{4,5a/b}$ = 8.6 Hz, $^3J_{4,5b/a}$ = 4.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.19–4.29 (m, 2 H, 38-H, 39-H), 4.34 (dd, $^2J_{38a,38b}$ = 9.9 Hz, $^3J_{38a,39}$ = 6.8 Hz, 1 H, 38-H), 4.39 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 11.1 Hz, $^3J_{12a,13}$ = 6.3 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.43–4.53 (m, 3 H, 21-H, 26-H, 29-H), 4.60 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 11.0 Hz, $^3J_{12b,13}$ = 6.0 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.71 (d, $^3J_{9,10}$ = 10.7 Hz, 1 H, 9-H), 4.73 (d, $^3J_{OH,35}$ = 5.8 Hz, 1 H, OH), 4.87 (m, 1 H, 23-H), 4.96 (ddd, $^3J_{16,17a/b}$ = 11.4 Hz, $^3J_{16,NHa}$ = 8.5 Hz, $^3J_{16,17b/a}$ = 3.6 Hz, 1 H, 16-H), 5.27 (dq, $^3J_{14a,13}$ = 10.4 Hz, $^2J_{14a,14b} \approx ^4J_{14a,12}$ = 1.4 Hz, 1 H, 14-H_a), 5.34 (dq, $^3J_{14b,13}$ = 17.4 Hz, $^2J_{14b,14a} \approx ^4J_{14b,12}$ = 1.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.91 (ddt, $^3J_{13,14b}$ = 16.7 Hz, $^3J_{13,14a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{13,12}$ = 6.1 Hz, 1 H, 13-H), 7.08 (d, $^3J_{NHc,34}$ = 8.9 Hz, 1 H, NH_c), 7.33 (t, $^3J_{42,41} \approx ^3J_{42,43}$ = 7.5 Hz, 2 H, 42-H), 7.42 (t, $^3J_{43,42} \approx ^3J_{43,44}$ = 7.5 Hz, 2 H, 43-H), 7.73 (m, 2 H, 41-H), 7.89 (d, $^3J_{44,43}$ = 7.5 Hz, 2 H, 44-H), 8.08 (d, $^3J_{NHb,29}$ = 8.1 Hz, 1 H, NH_b), 8.10 (d, $^3J_{NHa,16}$ = 8.6 Hz, 1 H, NH_a).

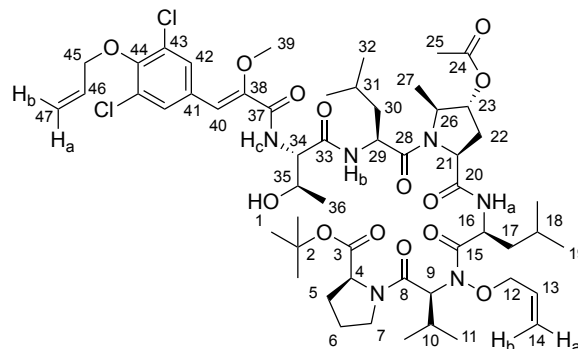
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18.5 (q, C-11), 18.7 (q, C-27), 19.4 (q, C-11'), 19.9 (q, C-36), 20.8 (q, C-25), 21.2 (q, C-19), 21.6 (q, C-32), 23.3 (q, C-19'), 23.4 (q, C-32'), 23.8 (d, C-31), 23.9 (d, C-18), 24.4 (t, C-6), 27.6 (q, C-1), 28.7 (t, C-5), 31.9 (t, C-22), 40.3 (t, C-17), 40.8 (t, C-30), 46.5 (t, C-7), 46.7 (d, C-39), 46.9 (d, C-16), 48.0 (d, C-29), 57.9 (d, C-21), 59.6 (d, C-26), 59.7 (d, C-4), 60.5 (d, C-34), 63.1 (d, C-9), 65.7 (t, C-38), 66.8 (d, C-35), 77.3 (t, C-12), 78.0 (d, C-23), 80.3 (s, C-2), 120.0 (t, C-14), 120.1 (d, C-44), 125.3 (d, C-41), 127.1 (d, C-42), 127.6 (d, C-43), 131.6 (d, C-13), 140.7 (s, C-45), 143.8 (s, C-40), 155.9 (s, C-37), 166.3 (s, C-8), 170.0 (s, C-24), 170.1 (s, C-33), 170.5 (s, C-28), 170.6 (s, C-20), 170.8 (s, C-3), 174.5 (s, C-15).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₆H₈₁N₆O₁₃⁺ [M+H]⁺: 1045.5856, gefunden: 1045.5855.

SacCl(OAll)-Thr-Leu-MeHyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-O^tBu [224]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 77.9 mg (74.5 μ mol, 1.0 Äq.) des Hexapeptids **223** in 0.3 mL MeCN mit 154 μ L Et₂NH (1.49 mmol, 20 Äq., ρ = 0.707 g/mL) für 50 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 44.8 mg (148 μ mol, 2.0 Äq.) der Carbonsäure **154**, 21.5 mg (151 μ mol, 2.0 Äq.) Oxyma, 32.6 mg (170 μ mol, 2.3 Äq.) EDC und 29.0 μ L (261 μ mol, 3.5 Äq., ρ = 0.910 g/mL) NMM in 0.75 mL DCM für 3 h umgesetzt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 1:9) wurden 68.1 mg (61.5 μ mol, 82 %) des Hexapeptids **224** als blassgelber Schaum isoliert. (EP1296)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 0.85–0.96 (m, 12 H, 19-H, 19-H', 32-H, 32-H'), 0.87 (d, $^3J_{11,10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H), 0.93 (d, $^3J_{11',10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.11 (d, $^3J_{36,35} = 6.3$ Hz, 3 H, 36-H), 1.24 (d, $^3J_{27,26} = 6.8$ Hz, 3 H, 27-H), 1.38–1.46 (m, 2 H, 17-H_a, 30-H_a), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.52 (m, 1 H, 17-H_b), 1.63 (m, 1 H, 30-H_b), 1.67–1.76 (m, 2 H, 18-H, 31-H), 1.79–1.89 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.97 (m, 1 H, 6-H_b), 1.99 (s, 3 H, 25-H), 2.10–2.20 (m, 2 H, 5-H_b, 22-H_a), 2.28 (m, 1 H, 22-H_b), 2.44 (dsept, $^3J_{10,9} = 10.4$ Hz, $^3J_{10,11} = 6.6$ Hz, 1 H, 10-H), 3.51 (m, 2 H, 7-H), 3.72 (s, 3 H, 39-H), 4.04 (bs, 1 H, 35-H), 4.21 (bs, 1 H, 4-H), 4.34 (dd, $^3J_{34,\text{NHc}} = 8.4$ Hz, $^3J_{34,35} = 4.7$ Hz, 1 H, 34-H), 4.40–4.48 (m, 2 H, 12-H_a, 26-H), 4.54–4.60 (m, 2 H, 21-H, 29-H), 4.61 (dt, $^3J_{45,46} = 5.8$ Hz, $^4J_{45,47} = 1.4$ Hz, 2 H, 45-H), 4.64 (m, 1 H, 12-H_b), 4.74 (d, $^3J_{9,10} = 10.5$ Hz, 1 H, 9-H), 4.91 (bs, 1 H, 23-H), 5.02 (m, 1 H, 16-H), 5.27 (m, 1 H, 14-H_a), 5.29 (dq, $^3J_{47a,46} = 10.5$ Hz, $^2J_{47a,47b} \approx ^4J_{47a,45} = 1.3$ Hz, 1 H, 47-H_a), 5.36 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.4$ Hz, $^2J_{14b,14a} \approx ^4J_{14b,12} = 1.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.43 (dq, $^3J_{47b,46} = 17.1$ Hz, $^2J_{47b,47a} \approx ^4J_{47b,45} = 1.6$ Hz, 1 H, 47-H_b), 5.94 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.8$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, $^3J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1 H, 13-H), 6.12 (ddt, $^3J_{46,47b} = 17.2$ Hz, $^3J_{46,47a} = 10.4$ Hz, $^3J_{46,45} = 5.9$ Hz, 1 H, 46-H), 6.58 (s, 1 H, 40-H), 7.60 (d, $^3J_{\text{NHc},34} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_c), 7.67 (d, $^3J_{\text{NHa},16} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a), 7.74 (s, 2 H, 42-H), 7.89 (d, $^3J_{\text{NHb},29} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_b).

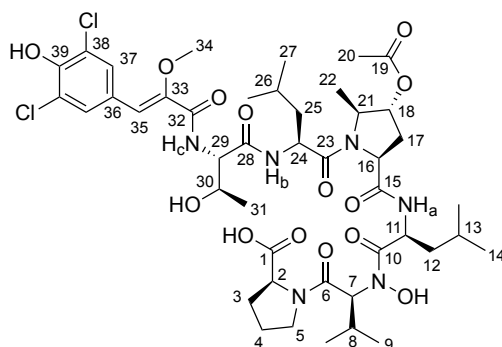
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 18.1 (q, C-11), 18.2 (q, C-27), 18.9 (q, C-11'), 19.3 (q, C-36), 20.1 (q, C-25), 20.9 (q, C-19), 21.2 (q, C-32), 22.5 (q, C-19'), 22.6 (q, C-32'), 23.6 (d, C-18, C-31), 23.8 (t, C-6), 27.2 (q, C-1), 27.3 (d, C-10), 28.1 (t, C-5), 31.1 (t, C-22), 40.4 (t, C-17), 40.8 (t, C-30), 46.0 (t, C-7), 46.9 (d, C-16), 48.0 (d, C-29), 57.6 (d, C-21), 58.2 (d, C-34), 58.5 (q, C-39), 59.2 (d, C-26), 59.3 (d, C-4), 63.2 (d, C-9), 66.1 (d, C-35), 73.6 (t, C-45), 76.7 (t, C-12), 77.7 (d, C-23), 79.9 (s, C-2), 113.0 (d, C-40), 118.1 (t, C-47), 119.1 (t, C-14), 128.1 (s, C-43), 128.9 (d, C-42), 131.1 (d, C-13), 131.2 (s, C-41), 132.6 (d, C-46), 149.4 (s, C-44), 150.4 (s, C-38), 162.2 (s, C-37), 165.9 (s, C-8), 169.0 (s, C-33), 169.2 (s, C-24), 169.7 (s, C-28), 170.2 (s, C-3), 170.6 (s, C-20), 173.9 (s, C-15).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₄H₈₁Cl₂N₆O₁₄⁺ [M+H]⁺: 1107.5182, gefunden: 1107.5181.

Bonnevillamid C [6]

Unter N₂-Atmosphäre wurden 29.8 mg (26.9 μ mol, 1.0 Äq.) des Hexapeptids **224** in 1.0 mL abs. DCM gelöst und mit 22.1 mg (142 μ mol, 6.6 Äq.) DMBA und 0.7 mg (0.61 μ mol, 2 mol%) Pd(PPh₃)₄ versetzt. Nach 4 h wurde die nun orange Lösung mit EtOAc verdünnt und dreimal mit ges. NaHCO₃(aq.)-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene Rückstand wurde in 0.5 mL DCM gelöst und mit 50 μ L TESH, gefolgt von 450 μ L TFA, versetzt und für 1 h gerührt. Das nun braune Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wurde dreimal mit CHCl₃ azeotropiert. Zuletzt wurde das Rohprodukt mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN +0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 1:9) gereinigt. Insgesamt wurden nach Lyophilisierung 13.5 mg (13.9 μ mol, 52 %) Bonnevillamid C (**6**) als farbloses Lyophilisat isoliert. (EP1299)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.1$ ($c = 0.5$, CHCl_3), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40$ ($c = 0.1$, CHCl_3)^[10]



¹H-NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 0.79$ (d, $^3J_{9,8} = 6.7$ Hz, 3 H, 9-H), $0.82\text{--}0.84$ (m, 6 H, 14-H, 27-H), 0.85 (d, $^3J_{14',13} = 5.8$ Hz, 3 H, 14-H'), 0.87 (d, $^3J_{9',8} = 6.7$ Hz, 3 H, 9-H'), 0.90 (d, $^3J_{27',26} = 6.4$ Hz, 3 H, 27-H'), 1.05 (d, $^3J_{31,30} = 6.2$ Hz, 3 H, 31-H), 1.18 (d, $^3J_{22,21} = 6.8$ Hz, 3 H, 22-H), $1.27\text{--}1.37$ (m, 2 H, 12-H_a, 25-H_a), 1.49 (ddd, $^3J_{12b,12a} = 13.2$ Hz, $^3J_{12b,13} = 9.6$ Hz, $^3J_{12b,11} = 3.5$ Hz, 1 H, 12-H_b), $1.57\text{--}1.10$ (m, 3 H, 13-H, 25-H_b, 26-H), $1.78\text{--}1.86$ (m, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.90 (m, 1 H, 4-H_b), 1.99 (s, 3 H, 20-H), 2.16 (m, 3 H, 3-H_b, 17-H), 2.32 (m, 1 H, 8-H), 3.49 (m, 2 H, 5-H), 3.66 (s, 3 H, 34-H), 3.95 (h, $^3J_{30,29} \approx ^3J_{30,31} \approx ^3J_{30,\text{OHsec}} = 5.9$ Hz, 1 H, 30-H), 4.20 (dd, $^3J_{2,3a/b} = 8.6$ Hz, $^3J_{2,3b/a} = 4.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.26 (dd, $^3J_{29,\text{NHc}} = 8.6$ Hz, $^3J_{29,30} = 4.9$ Hz, 1 H, 29-H), $4.42\text{--}4.49$ (m, 2 H, 21-H, 24-H), 4.51 (t, $^3J_{16,17} = 8.8$ Hz, 1 H, 16-H), 4.69 (d, $^3J_{7,8} = 10.4$ Hz, 1 H, 7-H), 4.88 (m, 1 H, 18-H), 4.92 (d, $^3J_{\text{OHsec},30} = 5.7$ Hz, 1 H, OH), 4.96 (ddd, $^3J_{11,12a} = 11.5$ Hz, $^3J_{11,\text{NH}_a} = 8.6$ Hz, $^3J_{11,12b} = 3.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.66 (s, 1 H, 35-H), 7.65 (d, $^3J_{\text{NHc},29} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_c), 7.71 (s, 2 H, 37-H), 7.82 (d, $^3J_{\text{NH}_a,11} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_a), 8.26 (d, $^3J_{\text{NHb},24} = 8.0$ Hz, 1 H, NH_b), 9.55 (s, 1 H, NOH), 10.51 (bs, 1 H, OH_{Ar}), 12.36 (bs, 1 H, COOH).

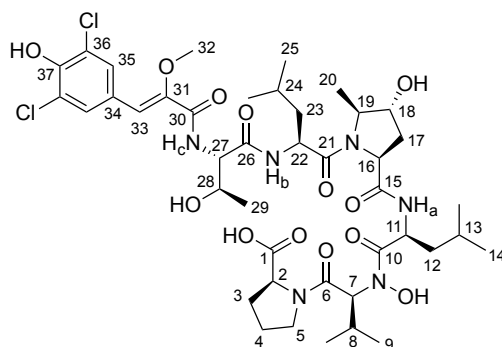
¹³C-NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 18.6$ (q, C-9), 18.7 (q, C-22), 19.0 (q, C-9'), 20.3 (q, C-31), 20.9 (q, C-20), 21.0 (q, C-14), 21.6 (q, C-27), 23.2 (q, C-27'), 23.4 (q, C-14'), 23.9 (d, C-26), 24.2 (d, C-13), 24.5 (t, C-4), 26.3 (d, C-8), 28.7 (t, C-3), 31.7 (t, C-17), 40.4 (t, C-12), 40.8 (t, C-25), 46.5 (t, C-5), 47.6 (d, C-11), 48.1 (d, C-24), 57.9 (d, C-16), 58.6 (d, C-29), 58.7 (d, C-2), 58.9 (q, C-34), 59.6 (d, C-21), 62.0 (d, C-7), 66.7 (d, C-30), 78.0 (d, C-18), 115.8 (d, C-35), 122.3 (s, C-38), 129.3 (s, C-36; d, C-37), 148.7 (s, C-33)*, 149.9 (s, C-39)*, 162.7 (s, C-32), 166.9 (s, C-6), 169.7 (s, C-28), 170.1 (s, C-19), 170.2 (s, C-15), 170.8 (s, C-23), 172.9 (s, C-10), 173.2 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_{14}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 971.3930, gefunden: 971.3930.

Bonnevillamid B [5]

Eine Lösung aus 7.2 mg (7.41 μmol , 1.0 Äq.) Bonnevillamid C (6) in 0.7 mL MeOH wurde mit 4.2 mg (30.4 μmol , 4.1 Äq.) K_2CO_3 versetzt und für 5 h gerührt. Anschließend wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M $\text{KHSO}_4(\text{aq})$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit wurden. Zuletzt wurde der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} + 0.1\%$ HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 4:6), gefolgt von präparativer HPLC ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} + 0.1\%$ HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 4:6), gereinigt. Nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion wurden 4.2 mg (4.52 μmol , 61 %) Bonnevillamid B (5) als farbloses Lyophilisat erhalten. (EP1302)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25$ ($c = 0.1$, CHCl_3)^[10]



10-H), 3.50 (m, 2 H, 7-H), 3.60 (d, $^2J_{51a,51b} = 11.4$ Hz, 1 H, 51-H_a), 3.64 (s, 3 H, 39-H), 3.74 (d, $^2J_{51b,51a} = 11.3$ Hz, 1 H, 51-H_b), 4.16–4.23 (m, 2 H, 4-H, 57-H), 4.25 (m, 1 H, 56-H_a), 4.35 (m, 1 H, 56-H_b), 4.39–4.44 (m, 2 H, 12-H_a, 21-H), 4.46 (d, $^3J_{49,NHd} = 9.6$ Hz, 1 H, 49-H), 4.51–4.60 (m, 4 H, 26-H, 29-H, 45-H), 4.61–4.67 (m, 2 H, 12-H_b, 34-H), 4.73 (d, $^3J_{9,10} = 10.5$ Hz, 1 H, 9-H), 4.91 (bs, 1 H, 23-H), 5.01 (bs, 1 H, 16-H), 5.19 (m, 1 H, 35-H), 5.24–5.30 (m, 2 H, 14-H_a, 47-H_a), 5.35 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.2$ Hz, $^2J_{14b,14a} \approx ^4J_{14b,12} = 1.5$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.40 (dq, $^3J_{47b,46} = 17.2$ Hz, $^2J_{47b,47a} \approx ^4J_{47b,45} = 1.7$ Hz, 1 H, 47-H_b), 5.94 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.7$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, $^3J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1 H, 13-H), 6.09 (ddt, $^3J_{46,47b} = 16.2$ Hz, $^3J_{46,47a} = 10.4$ Hz, $^3J_{46,45} = 5.8$ Hz, 1 H, 46-H), 6.47 (s, 1 H, 40-H), 6.76 (d, $^3J_{NHd,49} = 9.1$ Hz, 1 H, NHd), 7.29 (t, $^3J_{60,59} \approx ^3J_{60,61} = 7.5$ Hz, 2 H, 60-H), 7.40 (t, $^3J_{61,60} \approx ^3J_{61,62} = 7.4$ Hz, 2 H, 61-H), 7.60–7.65 (m, 3 H, NH_a, 59-H), 7.68 (s, 2 H, 42-H), 7.83 (d, $^3J_{62,61} = 7.5$ Hz, 2 H, 62-H), 7.90 (d, $^3J_{NHc,34} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_c), 8.20 (d, $^3J_{NHb} = 8.1$ Hz, 1 H, NH_b).

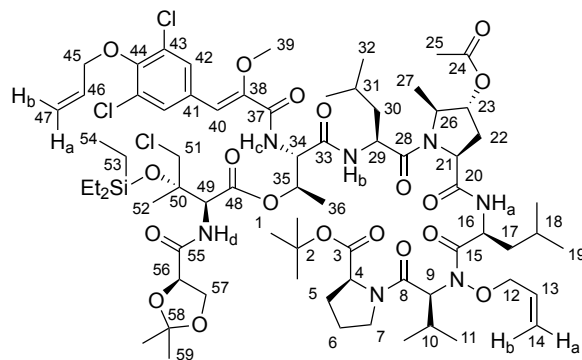
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 5.7$ (t, C-53), 6.0 (q, C-54), 16.2 (q, C-36), 18.1 (q, C-11, C-27), 18.9 (q, C-11'), 20.0 (q, C-25), 20.9 (q, C-19), 21.1 (q, C-32), 22.3 (q, C-52), 22.4 (q, C-19'), 22.6 (q, C-32'), 23.6 (d, C-18, C-31), 23.8 (t, C-6), 27.2 (q, C-1; d, C-10), 28.1 (t, C-5), 31.1 (t, C-22), 40.4 (t, C-30), 40.5 (t, C-17), 46.0 (t, C-7), 46.4 (d, C-57), 46.9 (d, C-16), 48.2 (d, C-29), 50.6 (t, C-51), 56.3 (d, C-34), 57.6 (d, C-26), 58.2 (q, C-39), 59.3 (d, C-4, C-21), 60.1 (d, C-49), 63.2 (d, C-9), 65.8 (t, C-56), 70.7 (d, C-35), 73.6 (t, C-45), 75.8 (s, C-50), 76.7 (t, C-12), 77.8 (d, C-23), 79.9 (s, C-2), 112.9 (d, C-40), 118.0 (t, C-47), 119.1 (t, C-14), 119.4 (d, C-62), 124.4 (d, C-59), 126.4 (d, C-60), 127.0 (d, C-61), 128.0 (s, C-41), 128.9 (d, C-42), 131.1 (s, C-43), 131.2 (d, C-13), 132.6 (d, C-46), 140.3 (s, C-63), 143.1 (s, C-58), 143.3 (s, C-58), 149.4 (s, C-44), 150.1 (s, C-38), 155.2 (s, C-55), 162.3 (s, C-37), 165.9 (s, C-8), 167.6 (s, C-33), 168.5 (s, C-48), 169.2 (s, C-24), 169.5 (s, C-28), 170.2 (s, C-20), 170.4 (s, C-3), 173.9 (s, C-15).

HRMS (ESI): Berechnet für C₈₀H₁₁₃³⁵Cl₂³⁷ClN₇O₁₈Si⁺ [M+H]⁺: 1594.6942, gefunden: 1594.6945.

SacCl(OAll)-Thr *O*-(2*S*,3*S*)- γ Cl β OTES-Val-D-Glycerinsäureacetonid)-Leu-MeHyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-O*t*-Bu [226]

Zur Fmoc-Spaltung wurden gemäß **AAV13** 454 mg (285 μ mol, 1.0 Äq.) des Depsipeptids **225** in 1.2 mL MeCN mit 589 μ L Et₂NH (5.70 mmol, 20 Äq., $\rho = 0.707$ g/mL) für 40 min umgesetzt. Zur Knüpfung wurde das erhaltene freie Amin mit 110 mg (595 μ mol, 2.1 Äq.) des Kaliumcarboxylats **166**, 83.3 mg (586 μ mol, 2.0 Äq.) Oxyma, 111 mg (202 μ mol, 2.0 Äq.) EDC und 79.2 μ L (712 μ mol, 2.5 Äq., $\rho = 0.910$ g/mL) NMM in 2.8 mL abs. DMF für 3.5 h umgesetzt (im Gegensatz zu **AAV13** wurde anstelle von DCM abs. DMF verwendet). Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, cHex/EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 4:6) wurden 409 mg (273 μ mol, 96 %) des Heptapeptids **226** als farbloser Schaum isoliert. (EP1281)

$[\alpha]_D^{20} = -64.2$ (c = 1.0, CHCl₃) $R_f = 0.25$ (n-Pentan/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 0.64$ (m, 6 H, 53-H), 0.85–0.97 (m, 27 H, 11-H, 11-H', 19-H, 19-H', 32-H, 32-H', 54-H), 1.24 (d, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 3 H, 27-H), 1.27 (d, $^3J_{36,35} = 6.1$ Hz, 3 H, 36-H), 1.35 (s, 3 H, 59-H), 1.39–1.46 (m, 2 H, 17-H_a, 30-H_a), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.45 (s, 3 H, 52-H), 1.47 (s, 3 H, 59-H'), 1.51 (m, 1 H, 17-H_b), 1.60–1.73 (m, 3 H, 18-H, 30-H_b, 31-H), 1.80–1.90 (m, 2 H, 5-H_a, 6-H_a), 1.95 (m, 1 H, 6-H_b), 2.00 (s, 3 H, 25-H), 2.09–2.20 (m, 2 H, 5-H_b, 22-H_a), 2.28 (m, 1 H, 22-H_b), 2.44 (dsept, $^3J_{10,9} = 10.4$ Hz, $^3J_{10,11} = 6.6$ Hz, 1 H, 10-H), 3.51 (m, 2 H, 7-H), 3.53 (d, $^2J_{51a,51b} = 11.2$ Hz, 1 H, 51-H_a), 3.62 (d, $^2J_{51b,51a} = 11.2$ Hz, 1 H, 51-H_b), 3.67 (s, 3 H, 39-H), 3.89 (dd, $^2J_{57a,57b} = 8.4$ Hz, $^3J_{57a,56} = 5.3$ Hz, 1 H, 57-H_a), 4.17 (dd, $^2J_{57b,57a} = 8.5$ Hz, $^3J_{57b,56} = 7.4$ Hz, 1 H, 57-H_b), 4.20 (m, 1 H, 4-H), 4.40–4.48 (m, 2 H, 12-H_a, 21-H), 4.51–4.58 (m, 3 H, 26-H, 29-H, 56-H), 4.61 (dt, $^3J_{45,46} = 5.8$ Hz, $^4J_{45,47} = 1.4$ Hz, 2 H, 45-H), 4.61–4.70 (m, 2 H, 12-H_b, 34-H), 4.62 (d, $^3J_{49,NHd} = 9.2$ Hz, 1 H, 49-H), 4.73 (d, $^3J_{9,10} = 10.5$ Hz, 1 H, 9-H), 4.91 (bs, 1 H, 23-H), 5.01 (m, 1 H, 16-H), 5.18 (quint, $^3J_{35,34} \approx ^3J_{35,36} = 6.4$ Hz, 1 H, 35-H), 5.23–5.30 (m, 2 H, 14-H_a, 47-H_a), 5.35 (dq, $^3J_{14b,13} = 17.4$ Hz, $^2J_{14b,14a}$

$\approx {}^4J_{14b,12} = 1.5$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.42 (dq, ${}^3J_{47b,46} = 17.2$ Hz, ${}^2J_{47b,47a} \approx {}^4J_{47b,45} = 1.6$ Hz, 1 H, 47-H_b), 5.94 (ddt, ${}^3J_{13,14b} = 16.8$ Hz, ${}^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, ${}^3J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1 H, 13-H), 6.12 (ddt, ${}^3J_{46,47b} = 17.2$ Hz, ${}^3J_{46,47a} = 10.4$ Hz, ${}^3J_{46,45} = 5.8$ Hz, 1 H, 46-H), 6.51 (s, 1 H, 40-H), 7.29 (d, ${}^3J_{NHd,49} = 9.2$ Hz, 1 H, NH_d), 7.64 (d, ${}^3J_{NHa,16} = 9.2$ Hz, 1 H, NH_a), 7.73 (s, 2 H, 42-H), 7.92 (d, ${}^3J_{NHc,34} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_c), 8.23 (d, ${}^3J_{NHb,29} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b).

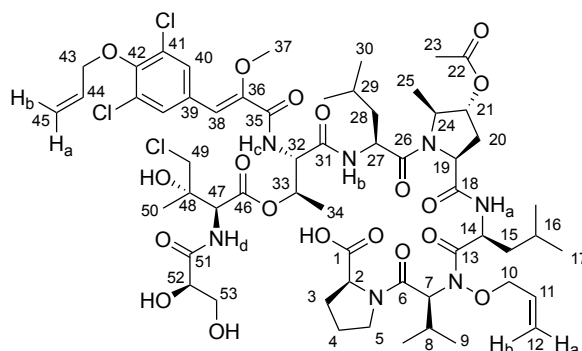
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): $\delta = 5.7$ (t, C-53), 6.0 (q, C-54), 16.1 (q, C-36), 18.1 (q, C-11), 18.2 (q, C-27), 18.9 (q, C-11'), 20.1 (q, C-25), 20.9 (q, C-19), 21.1 (q, C-32), 22.5 (q, C-19'), 22.6 (q, C-32'), 22.7 (q, C-52), 23.7 (d, C-18, C-31), 23.8 (t, C-6), 24.6 (q, C-59), 25.2 (q, C-59'), 27.18 (q, C-1), 27.24 (d, C-10), 28.1 (t, C-5), 31.2 (t, C-22), 40.4 (t, C-17), 40.5 (t, C-30), 46.0 (t, C-7), 46.9 (d, C-16), 48.2 (d, C-29), 50.0 (t, C-51), 56.4 (d, C-34), 56.6 (d, C-49), 57.6 (d, C-26), 58.3 (q, C-39), 59.27 (d, C-21), 59.32 (d, C-4), 63.2 (d, C-9), 66.3 (t, C-57), 71.1 (d, C-35), 73.6 (t, C-45), 74.1 (d, C-56), 75.8 (s, C-50), 76.7 (t, C-12), 77.8 (d, C-23), 79.9 (s, C-2), 109.9 (s, C-58), 113.0 (d, C-40), 118.1 (t, C-47), 119.1 (t, C-14), 128.1 (s, C-41), 128.9 (d, C-42), 131.1 (d, C-13), 131.2 (s, C-43), 132.6 (d, C-46), 149.4 (s, C-44), 150.1 (s, C-38), 162.2 (s, C-37), 165.9 (s, C-8), 167.5 (s, C-33), 168.0 (s, C-48), 169.2 (s, C-24), 169.7 (s, C-20), 169.9 (s, C-55), 170.2 (s, C-28), 170.4 (s, C-3), 173.8 (s, C-15).

HRMS (ESI): Berechnet für C₇₁H₁₁₁³⁵Cl₂³⁷ClN₇O₁₉Si⁺ [M+H]⁺: 1500.6735, gefunden: 1500.6730.

SacCl(OAll)-Thr[O-(2*S*,3*S*)-γClβOH-Val-D-Glycerat]-Leu-MeHyp(OAc)-Leu-hVal(OAll)-Pro-OH [227]

Eine Lösung aus 162 mg (108 μmol, 1.0 Äq.) Heptapeptid **226** und 100 μL TESH in 1.0 mL DCM wurde bei 0 °C mit 900 μL TFA versetzt (DCM/TFA/TESH 50:45:5). Anschließend wurde die gelbe Lösung langsam auf RT erwärmt und für 5 h gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde dreimal mit CHCl₃ azeotropiert und dann mittels automatisierter Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN +0.1 % HCOOH 9:1 → 2:8) gereinigt. Zuletzt wurde die isolierte Fraktion lyophilisiert, wodurch 89.1 mg (69.1 μmol, 64 %) der Carbonsäure **227** als farbloses Lyophilisat isoliert wurden. (EP1283)

$[\alpha]_D^{20} = -76.6$ (c = 0.5, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.80$ (d, ${}^3J_{9,8} = 6.6$ Hz, 3 H, 9-H), 0.83 (d, ${}^3J_{17,16} = 6.5$ Hz, 3 H, 17-H), 0.84 (d, ${}^3J_{30,29} = 6.3$ Hz, 3 H, 30-H), 0.87 (d, ${}^3J_{9',10} = 7.1$ Hz, 3 H, 9'-H), 0.88 (d, ${}^3J_{17',16} = 7.0$ Hz, 3 H, 17'-H), 0.90 (d, ${}^3J_{30',29} = 6.5$ Hz, 3 H, 30'-H), 1.15 (d, ${}^3J_{34,33} = 6.3$ Hz, 3 H, 34-H), 1.19 (d, ${}^3J_{25,24} = 7.1$ Hz, 3 H, 25-H), 1.29 (s, 3 H, 50-H), 1.30–1.36 (m, 2 H, 15-H_a, 28-H_a), 1.51 (ddd, ${}^2J_{15b,15a} = 14.7$ Hz, ${}^3J_{15b,14/16} = 11.1$ Hz, ${}^3J_{15b,16/14} = 4.2$ Hz, 1 H, 15-H_b), 1.56–1.68 (m, 2 H, 28-H_b, 29-H), 1.73 (m, 1 H, 16-H), 1.79–1.87 (m, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.92 (m, 1 H, 4-H_b), 2.01 (s, 3 H, 23-H), 2.05–2.21 (m, 3 H, 3-H_b, 20-H), 2.36 (m, 1 H, 8-H), 3.37–3.45 (m, 2 H, 5-H_a, 53-H_a), 3.47 (d, ${}^2J_{49a,49b} = 11.0$ Hz, 1 H, 49-H_a), 3.53 (m, 1 H, 5-H_b), 3.57 (m, 1 H, 53-H_b), 3.59 (d, ${}^2J = 11.1$ Hz, 1 H, 49-H_b), 3.64 (s, 3 H, 37-H), 3.97 (bs, 1 H, 52-H), 4.20 (dd, ${}^3J_{2,3a/b} = 8.7$ Hz, ${}^3J_{2,3b/a} = 4.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.39 (dd, ${}^2J_{10a,10b} = 11.3$ Hz, ${}^3J_{10a,11} = 5.9$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.40–4.47 (m, 2 H, 24-H, 27-H), 4.46 (d, ${}^3J_{47,NHd} = 8.8$ Hz, 1 H, 47-H), 4.48 (m, 1 H, 19-H), 4.57 (dt, ${}^3J_{43,44} = 5.8$ Hz, ${}^4J_{43,45} = 1.4$ Hz, 2 H, 43-H), 4.59 (m, 1 H, 32-H), 4.62 (dd, ${}^2J_{10b,10a} = 11.0$ Hz, ${}^3J_{10b,11} = 6.0$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.68 (m, 1 H, OH_{prim.}), 4.71 (d, ${}^3J_{7,8} = 10.7$ Hz, 1 H, 7-H), 4.87 (m, 1 H, 21-H), 4.95 (ddd, ${}^3J_{14,15b/a} = 11.5$ Hz, ${}^3J_{14,NHa} = 8.6$ Hz, ${}^3J_{14,15a/b} = 3.7$ Hz, 1 H, 14-H), 5.11 (m, 1 H, 33-H), 5.24–5.30 (m, 2 H, 12-H_a, 45-H_a), 5.34 (dq, ${}^3J_{12b,11} = 17.3$ Hz, ${}^2J_{12b,12a} \approx {}^4J_{12b,10} = 1.6$ Hz, 1 H, 12-H_b), 5.42 (dq, ${}^3J_{45b,44} = 17.2$ Hz, ${}^2J_{45b,45a} \approx {}^4J_{45b,43} = 1.5$ Hz, 1 H, 45-H_b), 5.58 (s, 1 H, OH_{tert.}), 5.79 (bs, 1 H, OH_{sec.}), 5.91 (ddt, ${}^3J_{11,12b} = 16.7$ Hz, ${}^3J_{11,12a} = 10.5$ Hz, ${}^3J_{11,10} = 6.1$ Hz, 1 H, 11-H), 6.10 (ddt, ${}^3J_{44,45b} = 17.3$ Hz, ${}^3J_{44,45a} = 10.4$ Hz, ${}^3J_{44,45b} = 5.8$ Hz, 1 H, 44-H), 6.54 (s, 1 H, 38-H), 7.75 (d, ${}^3J_{NHd,47} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_d), 7.82 (s, 2 H, 40-H), 8.07 (d, ${}^3J_{NHa,14} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_a), 8.22 (d, ${}^3J_{NHc,32} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_c), 8.57 (d, ${}^3J_{NHb,27} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 12.46 (bs, 1 H, COOH).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ = 16.7 (q, C-34), 18.6 (q, C-9), 18.7 (q, C-25), 19.3 (q, C-9'), 20.9 (q, C-23), 21.2 (s, C-17), 21.5 (q, C-30), 22.5 (q, C-50), 23.2 (q, C-17'), 23.3 (q, C-30'), 23.9 (d, C-16), 24.0 (d, C-29), 24.5 (t, C-4), 27.7 (d, C-8), 28.7 (t, C-3), 32.0 (t, C-20), 40.3 (t, C-15), 40.6 (t, C-28), 46.5 (t, C-5), 46.9 (d, C-14), 48.3 (d, C-27), 50.4 (t, C-49), 56.5 (d, C-32), 56.9 (d, C-47), 58.0 (d, C-19), 58.8 (d, C-2; q, C-37), 59.6 (d, C-24), 63.2 (d, C-7), 63.9 (t, C-53), 70.9 (d, C-33), 72.3 (s, C-48), 73.0 (d, C-52), 74.2 (t, C-43), 77.3 (t, C-10), 78.1 (d, C-21), 113.6 (d, C-38), 118.9 (t, C-45), 120.0 (t, C-12), 128.6 (s, C-41), 129.5 (d, C-40), 131.7 (d, C-11), 131.8 (s, C-39), 133.1 (d, C-44), 149.7 (s, C-42), 150.5 (s, C-36), 162.7 (s, C-35), 166.4 (s, C-6), 168.3 (s, C-31), 168.6 (s, C-46), 170.0 (s, C-22), 170.3 (s, C-26), 170.4 (s, C-18), 172.2 (s, C-51), 173.1 (s, C-1), 174.4 (s, C-13).

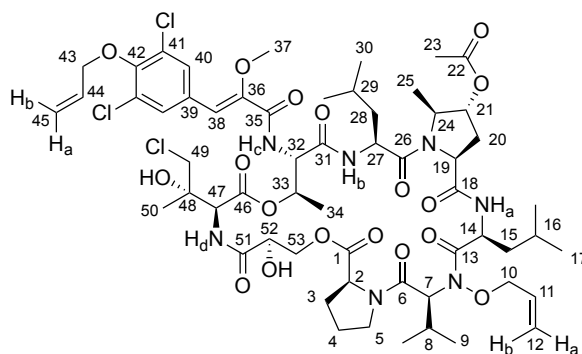
HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{85}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_{19}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1288.4960, gefunden: 1288.4965.

Bisallylstreptocinnamid A [228]^[123]

Aktivester: Unter Ar-Atmosphäre wurden 68.4 mg (53.0 μmol , 1.0 Äq.) des offenkettigen Peptids **227** und 15.4 mg (73.6 μmol , 1.3 Äq.) MYTsA in einem HPLC-Vial in 0.53 mL abs. DCM gelöst und für 6 h bei 50 °C (Alublock) gerührt. Die nun blassgelbe Lösung wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 1:9) gereinigt, woraufhin nach Gefriertrocknung 68.6 mg (45.8 μmol , 86 %) des Aktivesters als farbloses Lyophilisat isoliert wurden.

Macrolactonisierung: Der zuvor isolierte Aktivester (68.6 mg, 45.8 μmol , 1.0 Äq.) wurde unter N_2 -Atmosphäre in 46 mL abs. DCM gelöst, mit 4.6 mg (7.01 μmol , 0.15 Äq.) $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ versetzt und für 45 min gerührt. Anschließend wurde die farblose Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 90:10 $\rightarrow$ 5:95), gefolgt von präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 90:10 $\rightarrow$ 5:95), gereinigt. Insgesamt konnten nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 43.3 mg (34.1 μmol , 74 % bzw. 64 % über zwei Stufen) des Macrocyclus **228** als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP1284)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3)



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (d, $^3J_{17,16} = 6.4$ Hz, 3 H, 17-H), 0.88 (d, $^3J_{9,8} = 6.6$ Hz, 3 H, 9-H), 0.91 (d, $^3J_{17',16'} \approx ^3J_{30,39} = 6.5$ Hz, 6 H, 17-H', 30-H), 0.95 (d, $^3J_{30',29} = 6.7$ Hz, 3 H, 30-H'), 1.01 (d, $^3J_{9',8} = 6.4$ Hz, 3 H, 9'-H), 1.11 (d, $^3J_{34,33} = 6.6$ Hz, 3 H, 34-H), 1.20 (d, $^3J_{25,24} = 7.0$ Hz, 3 H, 25-H), 1.24 (m, 1 H, 28-H), 1.35 (m, 1 H, 15- H_a), 1.49 (m, 1 H, 15- H_b), 1.55 (s, 3 H, 50-H), 1.58 (m, 1 H, 16-H), 1.68 (m, 1 H, 29-H), 1.80 (m, 1 H, 28-H), 1.98 (m, 2 H, 4-H), 2.08 (m, 1 H, 20- H_a), 2.12 (s, 3 H, 23-H), 2.17 (m, 2 H, 3-H), 2.48 (m, 1 H, 8-H), 3.15 (ddd, $^2J_{20b,20a} = 15.2$ Hz, $^3J_{20b,27/29} = 7.9$ Hz, $^3J_{20b,29/27} = 5.7$ Hz, 1 H, 20- H_b), 3.57 (s, 1 H, 49- H_a), 3.57 (s, 1 H, 49- H_b), 3.61 (m, 1 H, 5- H_a), 3.66 (s, 3 H, 37-H), 3.69 (m, 1 H, 5- H_b), 3.97 (ddd, $^2J_{53a,53b} = 11.4$ Hz, $^3J_{53a,52} = 9.7$ Hz, 1 H, 53- H_a), 4.34 (ddt, $^2J_{10a,10b} = 11.4$ Hz, $^3J_{10a,11} = 6.0$ Hz, $^4J_{10a,12} = 1.4$ Hz, 1 H, 10-H), 4.59 (dt, $^3J_{43,44} = 6.0$ Hz, $^4J_{43,45} = 1.3$ Hz, 2 H, 43-H), 4.65 (dd, $^3J_{32,\text{NHc}} = 7.0$ Hz, $^3J_{32,33} = 4.1$ Hz, 1 H, 32-H), 4.70 (m, 1 H, 24-H), 4.76 (d, $^3J_{7,8} = 10.8$ Hz, 1 H, 7-H), 4.78–4.90 (m, 5 H, 2-H, 19-H, 27-H, 52-H, 53- H_b), 4.99 (m, 1 H, 21-H), 5.07 (m, 1 H, 14-H), 5.11 (d, $^3J_{47,\text{NHd}} = 9.3$ Hz, 1 H, 47-H), 5.25 (m, 1 H, 10- H_b), 5.27–5.31 (m, 2 H, 12- H_a , 45- H_a), 5.37–5.45 (m, 2 H, 12- H_b , 45- H_b), 5.48 (qd, $^3J_{33,34} = 6.6$ Hz, $^3J_{33,32} = 4.2$ Hz, 1 H, 33-H), 5.94 (ddt, $^3J_{11,12b} = 16.6$ Hz, $^3J_{11,12a} = 10.5$ Hz, $^3J_{11,10} = 5.9$ Hz, 1 H, 11-H), 6.14 (ddt, $^3J_{44,45b} = 17.3$ Hz, $^3J_{44,45a} = 10.4$ Hz, $^3J_{44,43} = 6.0$ Hz, 1 H, 44-H), 6.91 (s, 1 H, 38-H), 7.45 (d, $^3J_{\text{NHc},32} = 7.0$ Hz, 1 H, NHc), 7.59 (s, 2 H, 40-H), 7.89 (d, $^3J_{\text{NHb},27} = 8.9$ Hz, 1 H, NHb), 8.20 (d, $^3J_{\text{NHa},14} = 8.0$ Hz, 1 H, NHa), 8.23 (d, $^3J_{\text{NHd},47} = 9.3$ Hz, 1 H, NHd).

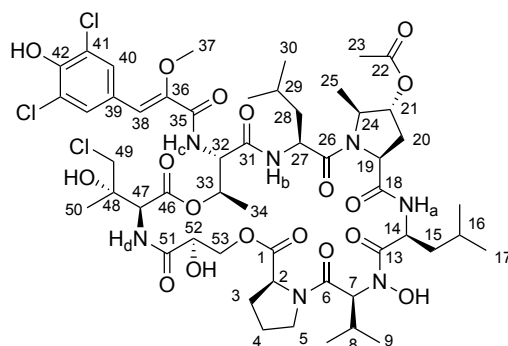
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-34), 18.8 (q, C-25), 19.0 (q, C-9), 20.0 (q, C-9'), 21.1 (q, C-17), 21.3 (q, C-23), 21.6 (t, C-4), 21.7 (q, C-30), 23.2 (q, C-50), 23.5 (q, C-30'), 23.7 (q, C-17'), 24.8 (d), 25.6 (d), 27.8 (d, C-8), 29.0 (t), 31.6 (t, C-3), 40.8 (t), 40.9 (t), 46.3 (t, C-5), 48.5 (d, C-14), 49.2 (d, C-27), 51.8 (t, C-49), 54.2 (d, C-32), 58.2 (d, C-19), 58.8 (d, C-47), 60.0 (q, C-37), 60.2 (d, C-2), 62.1 (d, C-24), 65.7 (d, C-7), 68.3 (d, C-52), 68.9 (d, C-33; t, C-53), 74.6 (s, C-48), 74.7 (t, C-43), 77.6 (d, C-21), 79.0 (t, C-10), 118.1 (d, C-38), 119.2 (t, C-45), 120.0 (t, C-12), 130.0 (s, C-41), 130.1 (d, C-40), 130.6 (s, C-39), 131.0 (d, C-11), 132.9 (d, C-44), 149.1 (s, C-36), 151.4 (s, C-42), 162.7 (s, C-35), 165.5 (s, C-46), 168.0 (s, C-31), 168.2 (s, C-6), 169.9 (s, C-18), 170.9 (s, C-22), 171.3 (s, C-51), 172.0 (s, C-1), 174.8 (s, C-26), 177.1 (s, C-13).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₈H₈₃Cl₃N₇O₁₈⁺ [M+H]⁺: 1270.4855, gefunden: 1270.4852.

Streptocinnamid A [2]

Unter N₂-Atmosphäre wurde eine Lösung aus 22.0 mg (17.3 μ mol, 1.0 Äq.) Bisallylether **228** in 1.0 mL abs. DCM mit 9.36 μ L (86.5 μ mol, 5.0 Äq., ρ = 0.989 g/mL) *N*-Methylanilin und 0.4 mg (0.35 μ mol, 2 mol%) Pd(PPh₃)₄ versetzt. Die anfänglich gelbe Lösung wurde für 2.5 h gerührt, bevor die nun tiefrote Lösung im Vakuum eingengt wurde. Automatisierte Säulenchromatographie (C₁₈-SiO₂, H₂O/MeCN +0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 2:8) und anschließende Reinigung mittels präparativer HPLC (H₂O/MeCN +0.1 % HCOOH 9:1 $\rightarrow$ 3:7) lieferte nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 17.6 mg (14.8 μ mol, 85 %) Streptocinnamid A (**2**) als farbloses Lyophilisat. (EP1288)

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.8 (c = 0.5, MeOH), Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = -13.6 (c = 0.15, MeOH)^[3]



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 0.89 (d, $^3J_{17,16} \approx ^3J_{30,29}$ = 6.7 Hz, 6 H, 17-H', 30-H), 0.90 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.7 Hz, 3 H, 9-H), 0.95 (d, $^3J_{30',29}$ = 6.7 Hz, 3 H, 30-H'), 1.01 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.5 Hz, 3 H, 9-H'), 1.12 (d, $^3J_{34,33}$ = 6.7 Hz, 3 H, 34-H), 1.21 (d, $^3J_{25,24}$ = 7.1 Hz, 3 H, 25-H), 1.20–1.28 (m, 2 H, 15_a-H, 28-H_a), 1.56 (s, 3 H, 50-H; m 1 H, 16-H), 1.64–1.72 (m, 2 H, 15-H_b, 29-H), 1.80 (m, 1 H, 28-H_b), 1.95 (m, 1 H, 4-H_a), 2.02 (m, 1 H, 4-H_b), 2.10 (m, 1 H, 20-H_a), 2.13 (s, 3 H, 23-H), 2.22 (m, 2 H, 3-H), 2.48 (m, 1 H, 8-H), 3.14 (ddd, $^2J_{20b,20a}$ = 15.2 Hz, $^3J_{20b,19/21}$ = 8.1 Hz, $^3J_{20b,21/19}$ = 5.6 Hz, 1 H, 20-H_b), 3.52 (m, 1 H, 5-H_a), 3.57 (s, 2 H, 49-H), 3.65 (s, 3 H, 37-H), 3.76 (m, 1 H, 5-H_b), 4.06 (s, 1 H, OH_{tert.}), 4.13 (dd, $^2J_{53a,53b}$ = 11.7 Hz, $^3J_{53a,52}$ = 9.3 Hz, 1 H, 53-H_a), 4.64 (dd, $^3J_{32,NHc}$ = 6.9 Hz, $^3J_{32,33}$ = 4.0 Hz, 1 H, 32-H), 4.70 (m, 1 H, 24-H), 4.71–4.76 (m, 2 H, 27-H, 52-H), 4.77 (m, 1 H, 2-H), 4.82 (dd, $^2J_{53b,53a}$ = 11.7 Hz, $^3J_{53b,52}$ = 2.5 Hz, 1 H, 53-H_b), 4.86 (t, $^3J_{19,20}$ = 8.5 Hz, 1 H, 19-H), 4.91 (d, $^3J_{7,8}$ = 10.5 Hz, 1 H, 7-H), 4.98 (m, 1 H, 21-H), 5.05 (d, $^3J_{47,NHd}$ = 9.4 Hz, 1 H, 47-H; m, 1 H, 14-H), 5.47 (qd, $^3J_{33,34}$ = 6.6 Hz, $^3J_{33,32}$ = 4.0 Hz, 1 H, 33-H), 6.17 (s, 1 H, OH_{Ar}), 6.39 (d, $^3J_{OHsec.,52}$ = 4.8 Hz, 1 H, OH_{sec.}), 6.90 (s, 1 H, 38-H), 7.46 (d, $^3J_{NHc,32}$ = 7.0 Hz, 1 H, NH_c), 7.58 (s, 2 H, 40-H), 7.89 (d, $^3J_{NHb,27}$ = 8.6 Hz, 1 H, NH_b), 8.08 (d, $^3J_{NHa,14}$ = 8.6 Hz, 1 H, NH_a), 8.31 (d, $^3J_{NHd,47}$ = 9.2 Hz, 1 H, NH_d), 8.87 (s, 1 H, NOH).

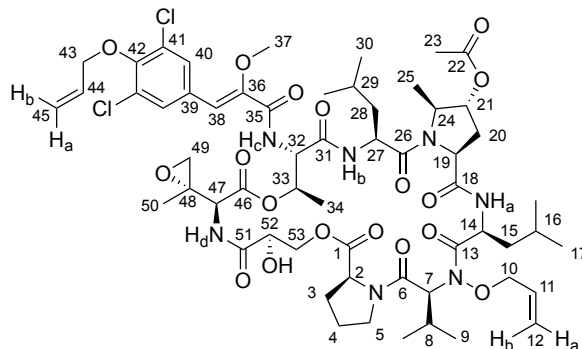
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-34), 18.5 (q, C-9), 18.7 (q, C-25), 19.1 (q, C-9'), 21.27 (q, C-30), 21.33 (q, C-23), 21.6 (q, C-17), 21.8 (t, C-4), 23.3 (q, C-50), 23.5 (q, C-30'), 23.7 (q, C-17'), 24.9 (d, C-29), 25.7 (d, C-16), 27.9 (d, C-8), 29.1 (t, C-20), 31.5 (t, C-3), 40.0 (t), 40.8 (t), 46.4 (t, C-5), 49.1 (d, C-14), 49.5 (d, C-27), 51.8 (t, C-49), 54.2 (d, C-32), 58.2 (d, C-19), 59.0 (d, C-47), 59.8 (q, C-37), 60.2 (d, C-2), 61.5 (d, C-7), 62.0 (d, C-24), 69.2 (d, C-33; t, C-52), 70.2 (t, C-53), 74.8 (s, C-48), 77.7 (d, C-21), 118.5 (d, C-38), 121.5 (s, C-41), 127.0 (s, C-39), 129.7 (d, C-40), 148.2 (s, C-42), 148.3 (s, C-36), 162.8 (s, C-35), 165.4 (s, C-46), 168.1 (s, C-31), 170.2 (s, C-18), 170.3 (s, C-6), 171.0 (s, C-22), 171.3 (s, C-51), 171.6 (s, C-1), 173.8 (s, C-13), 174.9 (s, C-26).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₂H₇₅Cl₃N₇O₁₈⁺ [M+H]⁺: 1190.4229, gefunden: 1190.4235.

Bisallylstreptocinnamid C [229]^[151]

Zu einer Lösung aus 19.8 mg (15.6 μmol , 1.0 Äq.) Bisallylstreptocinnamid A (**228**) in 0.2 mL abs. DCM wurden bei 0 °C 2.44 μL (16.4 μmol , 1.05 Äq., $\rho = 1.018 \text{ g/mL}$) DBU gegeben. Nachdem 2.5 h bei 0 °C weitergerührt wurde, wurden weitere 0.23 μL (1.54 μmol , 0.1 Äq., $\rho = 1.018 \text{ g/mL}$) DBU dazugegeben. Anschließend wurde die farblose Lösung für 0.5 h bei 0 °C weitergerührt, bevor im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels automatisierter Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O/MeCN}$ 90:10 $\rightarrow$ 5:95), gefolgt von präparativer HPLC ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O/MeCN}$ 30:70 $\rightarrow$ 5:95), gereinigt wurde. Nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion konnten 11.2 mg (9.07 μmol , 58 %) Bisallylstreptocinnamid C (**229**) als farbloses Lyophilisat isoliert werden. (EP1301)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, $^3J_{17,16} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 17-H), 0.88 (d, $^3J_{9,8} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 9-H), 0.91 (d, $^3J_{17',16} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 17-H'), 0.92 (d, $^3J_{30,29} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 30-H), 0.93 (d, $^3J_{30',29} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 30-H'), 1.00 (d, $^3J_{9',8} = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H, 9-H'), 1.09 (d, $^3J_{34,33} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 34-H), 1.14 (m, 1 H, 28-H_a), 1.19 (d, $^3J_{25,24} = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H, 25-H), 1.35 (m, 1 H, 15-H_a), 1.44 (m, 1 H, 15-H_b), 1.54 (m, 1 H, 16-H), 1.65 (s, 3 H, 50-H), 1.82 (m, 1 H, 29-H), 1.89 (m, 1 H, 28'-H), 1.93 – 2.02 (m, 2 H, 4-H), 2.07 (m, 1 H, 20-H_a), 2.11 (s, 3 H, 23-H), 2.17 (m, 2 H, 3-H), 2.49 (m, 1 H, 8-H), 2.66 (d, $^3J_{49a,49b} = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H, 49-H_a), 2.90 (d, $^3J_{49b,49a} = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H, 49-H_b), 3.09 (ddd, $^2J_{20b,20a} = 15.1 \text{ Hz}$, $^3J_{20b,19/21} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{20b,21/19} = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, 20-H_b), 3.61 (m, 1 H, 5-H_a), 3.66 (s, 3 H, 37-H), 3.69 (m, 1 H, 5-H_b), 3.97 (dd, $^2J_{53a,53b} = 11.6 \text{ Hz}$, $^3J_{53a,52} = 10.2 \text{ Hz}$, 1 H, 53-H_a), 4.35 (ddt, $^2J_{10a,10b} = 11.3 \text{ Hz}$, $^3J_{10a,11} = 6.0 \text{ Hz}$, $^4J_{10a,12} = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, 10-H_a), 4.59 (dt, $^3J_{43,44} = 6.1 \text{ Hz}$, $^4J_{43,45} = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 43-H), 4.66 (t, $^3J_{19,20} = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, 19-H), 4.69 (dd, $^3J_{32,\text{NHc}} = 6.6 \text{ Hz}$, $^3J_{32,33} = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H), 4.73 (ddd, $^3J_{27,28a/b} = 11.7 \text{ Hz}$, $^3J_{27,\text{NHb}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{27,28b/a} = 3.0 \text{ Hz}$, 1 H, 27-H), 4.76–4.91 (m, 5 H, 2-H, 7-H, 52-H, 53-H_b), 4.98 (m, 1 H, 21-H), 5.14 (d, $^3J_{47,\text{NHd}} = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H, 47-H), 5.17 (m, 1 H, 14-H), 5.24 (ddt, $^2J_{10b,10a} = 11.3 \text{ Hz}$, $^3J_{10b,11} = 5.8 \text{ Hz}$, $^4J_{10b,12} = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, 10-H_b), 5.27–5.31 (m, 2 H, 12-H_a, 45-H_a), 5.40 (m, 1 H, 12-H_b), 5.43 (m, 1 H, 33-H), 5.45 (m, 1 H, 45-H_b), 5.95 (ddt, $^3J_{11,12b} = 16.5 \text{ Hz}$, $^3J_{11,12a} = 10.5 \text{ Hz}$, $^3J_{11,10} = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, 11-H), 6.15 (ddt, $^3J_{44,45b} = 17.2 \text{ Hz}$, $^3J_{44,45a} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{44,43} = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, 44-H), 6.37 (d, $^3J_{\text{OH},52} = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 6.91 (s, 1 H, 38-H), 7.54 (d, $^3J_{\text{NHc},32} = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, NH_c), 7.59 (s, 2 H, 40-H), 7.85 (d, $^3J_{\text{NHb},27} = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, NH_b), 8.14 (d, $^3J_{\text{NHa},14} = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_a), 8.18 (d, $^3J_{\text{NHd},47} = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (q, C-34), 18.6 (q, C-25), 19.1 (q, C-9), 20.0 (q, C-9'), 20.3 (q, C-50), 20.8 (q, C-17), 21.28 (q, C-23), 21.31 (q, C-30), 21.6 (t, C-4), 23.8 (q, C-30'), 23.9 (q, C-17'), 24.7 (d), 25.1 (d), 27.7 (d, C-8), 28.9 (t, C-20), 31.7 (t, C-3), 40.7 (t, C-15), 41.5 (t, C-28), 46.3 (t, C-5), 47.6 (d, C-14), 49.5 (d, C-27), 51.9 (t, C-49), 54.3 (d, C-32), 55.0 (d, C-47), 57.7 (d), 59.7 (s, C-48), 60.0 (q, C-37), 60.3 (d, C-2), 61.7 (d, C-24), 65.3 (d, C-7), 68.3 (d, C-52), 69.2 (d, C-33), 69.3 (t, C-53), 74.7 (t, C-43), 77.7 (d, C-21), 79.0 (t, C-10), 118.0 (d, C-38), 119.2 (t, C-45), 120.0 (t, C-12), 130.0 (s, C-41), 130.1 (d, C-40), 130.7 (s, C-39), 131.1 (d, C-11), 133.0 (d, C-44), 149.2 (s, C-36), 151.4 (s, C-42), 162.7 (s, C-35), 165.4 (s, C-46), 167.9 (s, C-31), 168.3 (s, C-6), 170.4 (s, C-18), 171.0 (s, C-51), 171.1 (s, C-22), 172.2 (s, C-1), 174.6 (s, C-26), 177.1 (s, C-13).

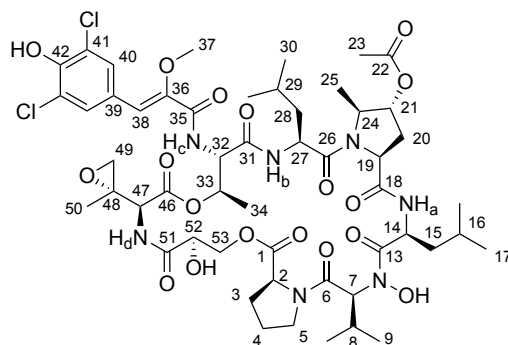
HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{81}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{NaO}_{18}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1256.4907, gefunden: 1256.4909.

Streptocinnamid C [4]

Unter N_2 -Atmosphäre wurde eine Lösung aus 11.8 mg (9.55 μmol , 1.0 Äq.) des Bisallylethers **229** in 1.0 mL abs. DCM mit 4.20 μL (38.8 μmol , 4.0 Äq., $\rho = 0.989 \text{ g/mL}$) *N*-Methylanilin und 0.4 mg (0.35 μmol , 4 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ versetzt. Die anfänglich gelbe Lösung wurde für 40 min gerührt, bevor die nun tiefrote Lösung im Vakuum eingengt wurde. Automatisierte Säulenchromatographie ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, $\text{H}_2\text{O/MeCN}$ 90:10 $\rightarrow$ 55:95) und anschließende Reinigung mittels präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O/MeCN}$ 9:1 $\rightarrow$ 3:7) lieferte

nach Lyophilisierung der isolierten Fraktion 7.0 mg (6.06 μmol , 63 %) Streptocinnamid C (**4**) als farbloses Lyophilisat. (EP1304)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.7$ ($c = 0.3$, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 0.76$ (d, $^3J_{9,8} = 6.7$ Hz, 3 H, 9-H), 0.80 (d, $^3J_{17,16} = 6.2$ Hz, 3 H, 17-H), 0.81 (d, $^3J_{9',8} = 6.1$ Hz, 3 H, 9-H'), 0.82 (d, $^3J_{17',16} = 5.9$ Hz, 3 H, 17-H'), 0.85 (d, $^3J_{30,29} = 6.4$ Hz, 3 H, 30-H), 0.91 (d, $^3J_{30',29} = 6.5$ Hz, 3 H, 30-H'), 1.13 (m, 1 H, 28-H_a), 1.17 (d, $^3J_{25,24} = 6.9$ Hz, 3 H, 25-H), 1.22 (d, $^3J_{34,33} = 6.3$ Hz, 3 H, 34-H), 1.24 (m, 1 H, 15-H_a), 1.33 (s, 3 H, 50-H), 1.51 (m, 1 H, 29-H), 1.55–1.56 (m, 2 H, 15-H_b, 28-H_b), 1.68–1.78 (m, 2 H, 4-H_a, 16-H), 1.87 (m, 1 H, 4-H_b), 1.98 (m, 1 H, 20-H_a), 2.05 (m, 1 H, 3-H_a), 2.10 (s, 3 H, 23-H), 2.24 (m, 1 H, 3-H_b), 2.32 (m, 1 H, 8-H), 2.53 (m, 1 H, 20-H_b), 2.75 (d, $^2J_{49a,49b} = 4.9$ Hz, 1 H, 49-H_a), 2.77 (d, $^2J_{49b,49a} = 5.1$ Hz, 1 H, 49-H_b), 3.44 (m, 2 H, 5-H), 3.68 (s, 3 H, 37-H), 3.84 (dd, $^2J_{53a,53b} = 11.0$ Hz, $^3J_{53b,53a} = 7.7$ Hz, 1 H, 53-H_a), 4.24 (m, 1 H, 27-H), 4.43 (ddd, $^3J_{52,53a} = 7.6$ Hz, $^3J_{52,\text{OHsec.}} = 5.5$ Hz, $^3J_{52,53b} = 2.0$ Hz, 1 H, 52-H), 4.47–4.53 (m, 3 H, 24-H, 47-H, 53-H_b), 4.66 (dd, $^3J_{\text{NHc},32} = 8.7$ Hz, $^3J_{32,33} = 2.4$ Hz, 1 H, 32-H), 4.77 (d, $^3J_{7,8} = 10.5$ Hz, 1 H, 7-H), 4.80–4.91 (m, 4 H, 2-H, 14-H, 19-H, 21-H), 5.30 (m, 1 H, 33-H), 6.28 (d, $^3J_{\text{OHsec.},52} = 5.3$ Hz, 1 H, OH_{sec.}), 6.82 (s, 1 H, 38-H), 7.39 (d, $^3J_{\text{NHc},32} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_c), 7.61 (d, $^3J_{\text{NHa},14} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_a), 7.75 (s, 2 H, 40-H), 8.09 (d, $^3J_{\text{NHd},47} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_d), 8.41 (d, $^3J_{\text{NHb},27} = 6.1$ Hz, 1 H, NH_b), 9.41 (s, 1 H, NOH), 10.58 (bs, 1 H, OH_{Ar}).

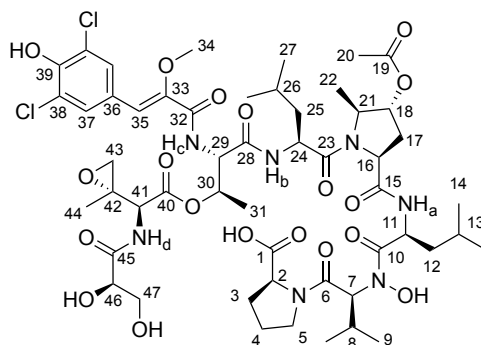
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 16.0$ (q, C-34), 18.3 (q, C-50), 18.5 (q, C-9'), 18.5 (q, C-25), 18.6 (q, C-9), 20.4 (q, C-17'), 20.97 (q, C-30), 21.01 (q, C-23), 21.6 (t, C-4), 23.4 (q, C-30'), 23.9 (d, C-29), 23.98 (q, C-17), 24.05 (d, C-16), 26.3 (d, C-8), 30.3 (t, C-20), 33.4 (t), 40.3 (t, C-28), 41.1 (t, C-15), 45.9 (t, C-5), 48.3 (d, C-14), 49.4 (d, C-27), 52.6 (t, C-49), 54.1 (d, C-32), 56.3 (d, C-47), 56.5 (s, C-48), 57.9 (d, C-19), 58.9 (d, C-2), 59.4 (q, C-37), 60.0 (d, C-24), 60.4 (d, C-7), 69.6 (t, C-53), 71.2 (d, C-52), 73.1 (d, C-33), 78.4 (d, C-21), 117.2 (d, C-38), 122.3 (s, C-41), 129.5 (s, C-39), 129.6 (d, C-40), 148.1 (s, C-36, C-42), 162.7 (s, C-35), 167.0 (s, C-6), 167.3 (s, C-46), 168.0 (s, C-31), 169.9 (s, C-18), 170.4 (s, C-22), 171.5 (s, C-51), 171.7 (s, C-13, C-26), 171.8 (s, C-1).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_{18}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1154.4462, gefunden: 1154.4459.

SacCl-Thr(*O*-(2*S*,3*S*)- β,γ -Epoxy-Val-D-Glycerat]-Leu-MeHyp(*O*Ac)-Leu-hVal-Pro-OH [**230**]

Eine Lösung aus 11.5 mg (8.92 μmol , 1.0 Äq.) **227** in 1.0 mL abs. DCM wurde unter N_2 -Atmosphäre mit 2.8 μL (18.7 μmol , 2.1 Äq., $\rho = 1.020$ g/mL) DBU versetzt und für 50 min bei RT gerührt. Im Anschluss wurden 4.8 μL (44.6 μmol , 5.0 Äq., $\rho = 0.990$ g/mL) *N*-Methylanilin, gefolgt von 0.2 mg (0.173 μmol , 2 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach 45 min wurde die gelbe Lösung im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels automatisierter Säulenchromatographie (C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 0:10 $\rightarrow$ 5:5), gefolgt von präparativer HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ +0.1 % HCOOH 1:9 $\rightarrow$ 5:5), gereinigt. Lyophilisierung der isolierten Fraktion lieferte 2.6 mg (2.22 μmol , 25 %) des Epoxids **230** als farbloses Lyophilisat. (EP1303)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.7$ ($c = 0.3$, CHCl_3)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.78 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.8 Hz, 3 H, 9-H), 0.80–0.91 (m, 12 H, 14-H, 14-H', 27-H, 27-H'), 0.87 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.8 Hz, 3 H, 9-H'), 1.17 (d, $^3J_{31,30}$ = 6.2 Hz, 3 H, 31-H), 1.19 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.5 Hz, 3 H, 22-H), 1.26–1.38 (m, 2 H, 12-H_a, 25-H_a), 1.31 (s, 3 H, 44-H), 1.48 (ddd, $^2J_{12b,12a}$ = 13.5 Hz, $^3J_{12b,11/13}$ = 9.7 Hz, $^3J_{12b,13/11}$ = 3.6 Hz, 1 H, 12-H), 1.54–1.72 (m, 3 H, 13-H, 25-H_b, 26-H), 1.77–1.84 (m, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.89 (m, 1 H, 4-H_b), 2.01 (s, 3 H, 20-H), 2.09–2.23 (m, 3 H, 3-H_b, 17-H), 2.32 (m, 1 H, 8-H), 2.63 (d, $^2J_{43a,43b}$ = 4.5 Hz, 1 H, 43-H_b), 2.79 (d, $^2J_{43b,43a}$ = 4.8 Hz, 1 H, 43-H_a), 3.56 (m, 1 H, 47-H_b), 3.60 (s, 3 H, 34-H), 3.99 (m, 1 H, 46-H), 4.20 (dd, $^3J_{2,3a/b}$ = 8.6 Hz, $^3J_{2,3b/a}$ = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.40–4.47 (m, 3 H, 21-H, 24-H, 41-H), 4.50 (t, $^3J_{16,17}$ = 8.7 Hz, 1 H, 16-H), 4.61 (dd, $^3J_{29,NHc}$ = 8.9 Hz, $^3J_{29,30}$ = 5.8 Hz, 1 H, 29-H), 4.69 (d, $^3J_{7,8}$ = 10.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.88 (bs, 1 H, 18-H), 4.95 (m, 1 H, 11-H), 5.16 (quint, $^3J_{30,29} \approx ^3J_{30,31}$ = 6.1 Hz, 1 H, 30-H), 6.61 (s, 1 H, 35-H), 7.60 (s, 2 H, 37-H), 7.80 (d, $^3J_{NHa,11}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_a), 7.82 (d, $^3J_{NHd,41}$ = 8.4 Hz, 1 H, NH_d), 7.90 (d, $^3J_{NHc,29}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_c), 8.54 (d, $^3J_{NHb,24}$ = 7.6 Hz, 1 H, NH_b), 9.58 (s, 1 H, NOH).

Die Signale von 5-H und 47-H_a liegen unter dem H₂O-Peak.

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 16.5 (q, C-31), 18.4 (q, C-44), 18.6 (q, C-9), 18.7 (q, C-22), 19.1 (q, C-9'), 20.9 (q, C-20), 21.1 (q, C-14), 21.4 (q, C-27), 23.2 (q, C-27'), 23.4 (q, C-14'), 24.1 (d, C-13), 24.2 (d, C-26), 24.5 (t, C-4), 26.4 (d, C-8), 28.8 (t, C-3), 31.8 (t, C-17), 40.6 (t, C-25), 46.5 (t, C-5), 47.6 (d, C-11), 48.5 (d, C-24), 51.7 (t, C-43), 56.0 (d, C-29, C-41), 56.6 (s, C-42), 58.0 (d, C-16), 58.7 (q, C-34), 58.8 (d, C-2), 59.8 (d, C-21), 62.0 (d, C-7), 63.8 (t, C-47), 71.7 (d, C-30), 72.7 (d, C-46), 78.2 (d, C-18), 117.8 (d, C-35*), 122.9 (s, C-38), 129.5 (s, C-36; d, C-37), 146.0 (s, C-33*), 163.3 (s, C-32), 166.9 (s, C-6), 168.1 (s, C-40), 168.4 (s, C-28), 170.2 (s, C-19), 170.3 (s, C-15), 170.7 (s, C-23), 172.2 (s, C-45), 172.9 (s, C-10), 173.3 (s, C-1).

Das Signal von C-39 liegt im Rauschen des Spektrums.

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₂H₇₅Cl₂N₇O₁₉⁺ [M+H]⁺: 1172.4568, gefunden: 1172.4567.

6. Literaturverzeichnis

- [1] M. Nakajima, A. Torikata, H. Tamaoki, T. Haneishi, A. Mamoru, T. Kinoshita, H. Kuwano, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 967–975.
- [2] C. Fu, Y. Liu, C. Walt, S. Rasheed, C. D. Bader, P. Lukat, M. Neuber, F. P. J. Haeckl, W. Blankenfeldt, O. V. Kalinina, R. Müller, *Nat. Commun.* **2024**, 15, 791.
- [3] T. N. Makarieva, L. A. Romanenko, K. S. Mineev, L. K. Shubina, E. B. Guglya, N. I. Kalinovskaya, N. V. Ivanchina, A. G. Guzii, O. A. Belozerova, S. I. Kovalchuk, R. S. Popov, V. A. Denisenko, V. V. Mikhailov, V. V. Babenko, E. N. Ilina, M. V. Malakhova, S. S. Terekhov, A. M. Kudzhaev, P. S. Dmitrenok, I. V. Yampolsky, V. A. Stonik, *Org. Lett.* **2022**, 24, 4892–4895.
- [4] T. N. Makarieva, L. A. Romanenko, K. S. Mineev, L. K. Shubina, E. B. Guglya, N. I. Kalinovskaya, N. V. Ivanchina, A. G. Guzii, O. A. Belozerova, R. S. Popov, V. V. Mikhaylov, A. S. Shcheglov, P. S. Dmitrenok, I. V. Yampolskii, V. A. Stonik, *Streptomyces Strain KMM 9044 Producing Depsipeptide Compounds Having Antibacterial Activity*, **2022**, RU2784815 C1.
- [5] T. N. Makarieva, L. A. Romanenko, K. S. Mineev, L. K. Shubina, E. B. Guglya, N. I. Kalinovskaya, N. V. Ivanchina, A. G. Guzii, O. A. Belozerova, R. S. Popov, V. V. Mikhaylov, A. S. Shcheglov, P. S. Dmitrenok, I. V. Yampolskii, V. A. Stonik, *New Depsipeptide Compounds with Antibacterial Activity*, **2023**, RU2795449 C1.
- [6] A. Kling, P. Lukat, D. V. Almeida, A. Bauer, E. Fontaine, S. Sordello, N. Zaburannyi, J. Herrmann, S. C. Wenzel, C. König, N. C. Ammerman, M. B. Barrio, K. Borchers, F. Bordon-Pallier, M. Brönstrup, G. Courtemanche, M. Gerlitz, M. Geslin, P. Hammann, D. W. Heinz, H. Hoffmann, S. Klieber, M. Kohlmann, M. Kurz, C. Lair, H. Matter, E. Nuernberger, S. Tyagi, L. Fraisse, J. H. Grosset, S. Lagrange, R. Müller, *Science* **2015**, 348, 1106–1112.
- [7] F. E. Morreale, S. Kleine, J. Leodolter, S. Junker, D. M. Hoi, S. Ovchinnikov, A. Okun, J. Kley, R. Kurzbauer, L. Junk, S. Guha, D. Podlesainski, U. Kazmaier, G. Boehmelt, H. Weinstabl, K. Rumpel, V. M. Schmiedel, M. Hartl, D. Haselbach, A. Meinhardt, M. Kaiser, T. Clausen, *Cell* **2022**, 185, 2338–2353.
- [8] D. M. Hoi, S. Junker, L. Junk, K. Schwechel, K. Fischel, D. Podlesainski, P. M. E. Hawkins, L. van Geelen, F. Kaschani, J. Leodolter, F. E. Morreale, S. Kleine, S. Guha, K. Rumpel, V. M. Schmiedel, H. Weinstabl, A. Meinhardt, R. J. Payne, M. Kaiser, M. Hartl, G. Boehmelt, U. Kazmaier, R. Kalscheuer, T. Clausen, *Cell* **2023**, 186, 2176–2192.
- [9] L. Junk, V. M. Schmiedel, S. Guha, K. Fischel, P. Greb, K. Vill, V. Krisilia, L. van Geelen, K. Rumpel, P. Kaur, R. V. Krishnamurthy, S. Narayanan, R. K. Shandil, M. Singh, C. Kofink, A. Mantoulidis, P. Biber, G. Gmaschitz, U. Kazmaier, A. Meinhardt, J. Leodolter, D. Hoi, S. Junker, F. E. Morreale, T. Clausen, R. Kalscheuer, H. Weinstabl, G. Boehmelt, *Nat. Commun.* **2024**, 15, 2005.
- [10] G. Wu, J. R. Nielson, R. T. Peterson, J. M. Winter, *Mar. Drugs* **2017**, 15, 195.
- [11] Y. H. Shin, Y. H. Ban, J. Shin, I. W. Park, S. Yoon, K. Ko, J. Shin, S. J. Nam, J. M. Winter, Y. Kim, Y. J. Yoon, D. C. Oh, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 11149–11159.
- [12] A. Döfert, *Organische Synthesemethoden*, Springer Spektrum, Ludwigshafen, **2023**.
- [13] G. Klebe, *Wirkstoffdesign*, 3. Auflage, Springer Spektrum, Marburg, **2023**.
- [14] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 770–803.
- [15] World Health Organization, *Global Tuberculosis Report 2025*, Genf, **2025**.

- [16] World Health Organization, *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care*, Genf, **2025**.
- [17] B. B. Shaik, R. Karpoomath, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2024**, *109*, 129846.
- [18] Global Alliance for TB Drug Development, *Tuberculosis* **2008**, *88*, 85–170.
- [19] A. N. Unissa, S. Subbian, L. E. Hanna, N. Selvakumar, *Infect. Genet. Evol.* **2016**, *45*, 474–492.
- [20] L. Deng, K. Mikusová, K. G. Robuck, M. Scherman, P. J. Brennan, M. R. McNeil, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 694–701.
- [21] R. E. Stanley, G. Blaha, R. L. Grodzicki, M. D. Strickler, T. A. Steitz, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2010**, *17*, 289–293.
- [22] A. K. Kakkar, N. Dahiya, *Tuberculosis* **2014**, *94*, 357–362.
- [23] R. M. Raju, A. L. Goldberg, E. J. Rubin, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 777–789.
- [24] H. Lee, J.-W. Suh, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *43*, 205–212.
- [25] D. Vasudevan, S. P. S. Rao, C. G. Noble, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 30883–30891.
- [26] W. A. M. Elgaher, U. Hapko, S. Rasheed, R. Müller, A. K. H. Hirsch, *Annu. Rep. Med. Chem.*, Elsevier, **2023**, 163–195.
- [27] T. Akio, E. Ryuzou, O. Takao, N. Mutsuo, I. Seigo, H. Tatsuo, A. Mamoru, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 957–960.
- [28] M. Arai, T. Haneishi, M. Nakajima, A. Torikata, R. Enokita, *Mycoplanecin derivates, their preparation and pharmaceutical compositions containing them*, **1981**, EP0037736 A1.
- [29] M. Arai, T. Akio, E. Ryuzou, H. Tatsuo, N. Mutsuo, *Antibiotisch wirkende Substanz*, **1979**, DE2921085 A1.
- [30] M. Nakajima, A. Torikata, Y. Ichikawa, T. Katayama, A. Shiraishi, T. Haneishi, A. Mamoru, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 961–966.
- [31] M. Arai, T. Haneishi, M. Nakajima, *Antibiotisch wirksames Macrolid*, **1981**, DE3041130 A1.
- [32] T. Haneishi, M. Nakajima, A. Shiraishi, T. Katayama, A. Torikata, Y. Kawahara, K. Kurihara, M. Arai, T. Arai, T. Aoyagi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 110–116.
- [33] B. Terlain, J. P. Thomas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *6*, 2349–2356.
- [34] M. Toyohara, *Ann. Inst. Pasteur Microbiol.* **1987**, *138*, 737–744.
- [35] T. C. Le, N. Katila, S. Park, J. Lee, I. Yang, H. Choi, D.-Y. Choi, S.-J. Nam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127145.
- [36] J. Venkatesan, D. Murugan, L. Rangasamy, J. Venkatesan, D. Murugan, L. Rangasamy, *Antibiotics* **2022**, *11*, 1717.
- [37] D. N. Sarwan, P. B. Khedekar, R. P. Bhole, R. V. Chikhale, *Npj Antimicrob. Resist.* **2025**, *3*, 94.
- [38] D. Preti, V. Albanese, P. C. R. Marconi, *Nat. Chem. Biol.* **2024**, *20*, 668–670.
- [39] Generiert mit *Nano Banana* (Gemini, Google), **2025**.
- [40] D. B. Trentini, M. J. Suskiewicz, A. Heuck, R. Kurzbauer, L. Deszcz, K. Mechtler, T. Clausen, *Nature* **2016**, *539*, 48–53.
- [41] K. H. Lim, H. Huang, A. Pralle, S. Park, *Biotechnol. Bioeng.* **2013**, *110*, 1, 57–67.

- [42] E. K. Schmitt, M. Riwanto, V. Sambandamurthy, S. Roggo, C. Miault, C. Zwingelstein, P. Krastel, C. Noble, D. Beer, S. P. S. Rao, M. Au, P. Niyomrattanakit, V. Lim, J. Zheng, D. Jeffery, K. Pethe, L. R. Camacho, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6011–6013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5889–5891.
- [43] G. E. Winter, D. L. Buckley, J. Paulk, J. M. Roberts, A. Souza, S. Dhe-Paganon, J. E. Bradner, *Science* **2015**, *348*, 6241, 1376–1381.
- [44] M. Zengerle, K.-H. Chan, A. Ciulli, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1770–1777.
- [45] A. Kiefer, C. D. Bader, J. Held, A. Esser, J. Rybniker, M. Empting, R. Müller, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8894–8902.
- [46] P. M. E. Hawkins, D. M. Hoi, C.-Y. Cheung, T. Wang, D. Quan, V. M. Sasi, D. Y. Liu, R. G. Linington, C. J. Jackson, S. H. Oehlers, G. M. Cook, W. J. Britton, T. Clausen, R. J. Payne, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 4893–4908.
- [47] W. Gao, J.-Y. Kim, J. R. Anderson, T. Akopian, S. Hong, Y.-Y. Jin, O. Kandror, J.-W. Kim, I.-A. Lee, S.-Y. Lee, J. B. McAlpine, S. Mulugeta, S. Sunoqrot, Y. Wang, S.-H. Yang, T.-M. Yoon, A. L. Goldberg, G. F. Pauli, J.-W. Suh, S. G. Franzblau, S. Cho, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 880–889.
- [48] G. Taylor, Y. Frommherz, P. Katikaridis, D. Layer, I. Sinning, M. Carroni, E. Weber-Ban, A. Mogk, *J. Biol. Chem.* **2022**, *298*, 8, 102202.
- [49] M. Maurer, D. Linder, K. B. Franke, J. Jäger, G. Taylor, F. Gloge, S. Gremer, L. L. Breton, M. P. Mayer, E. Weber-Ban, M. Carroni, B. Bukau, A. Mogk, *Cell Chem. Biol.* **2019**, *26*, 1169–1179.
- [50] S. Kirupakaran, H.-G. Korth, C. Hirschhäuser, *Synthesis* **2018**, *50*, 2307–2322.
- [51] M. W. Rathke, E. Chao, G. Wu, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *122*, 145–149.
- [52] P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis* **1990**, *3*, 200–206.
- [53] R. Priester, U. Kazmaier, *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2025**, *651*, e202500160.
- [54] O. Andler, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4866–4870.
- [55] D. S. Matteson, J. J. Yang, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3855–3861.
- [56] D. S. Matteson, E. C. Beedle, E. Christenson, M. A. Dewey, M. L. Peterson, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1988**, *25*, 675–683.
- [57] D. S. Matteson, *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 233–246.
- [58] D. S. Matteson, R. P. Singh, C. H. Sutton, J. D. Verheyden, J. Lu, *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 487–494.
- [59] J. Shi, M. Lei, W. Wu, H. Feng, J. Wang, S. Chen, Y. Zhu, S. Hu, Z. Liu, C. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1958–1962.
- [60] A. S. Gorovoy, O. Gozhina, J.-S. Svendsen, G. V. Tetz, A. Domorad, V. V. Tetz, T. Lejon, *J. Pept. Sci.* **2013**, *19*, 613–618.
- [61] D. S. Matteson, K. Mathew. Sadhu, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810–819.
- [62] D. S. Matteson, E. C. Beedle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4499–4502.
- [63] D. S. Treitler, S. Leung, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11293–11295.
- [64] S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355–6366.
- [65] A. Horn, U. Kazmaier, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5213–5218.

- [66] A. Horn, U. Kzmaier, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7072–7076.
- [67] O. Andler, U. Kzmaier, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 148–152.
- [68] E. Bickel, U. Kzmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 8811–8816.
- [69] S. N. Mlynarski, A. S. Karns, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449–16451.
- [70] M. Kohr, U. Kzmaier, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10869–10880.
- [71] M. Kohr, N. Papenkordt, M. Jung, U. Kzmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4382–4387.
- [72] T. Kinsinger, U. Kzmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202201345.
- [73] E. Papadopoulos, *Studien Zur Totalsynthese von Mycoplanecin A*, Masterarbeit, Universität des Saarlandes, **2022**.
- [74] O. C. Ho, R. Soundararajan, J. Lu, D. S. Matteson, Z. Wang, X. Chen, M. Wei, R. D. Willett, *Organometallics* **1995**, *14*, 6, 2855–2860.
- [75] F. Brackmann, H. Schill, A. De Meijere, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6593–6600.
- [76] G. Franck, K. Brödner, G. Helmchen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3886–3889.
- [77] K. Sun, C. Tao, B. Long, X. Zeng, Z. Wu, R. Zhang, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 32017–32020.
- [78] N. Kurokawa, Y. Ohfuné, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195–6222.
- [79] S. T. Cheung, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 906–910.
- [80] A. T. Khan, E. Mondal, *Synlett* **2003**, *5*, 694–698.
- [81] L. M. Wingen, M. Rausch, T. Schneider, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15, 10206–10215.
- [82] S. Kondaparla, A. Soni, A. Manhas, K. Srivastava, S. K. Puri, S. B. Katti, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 107, 105676–105689.
- [83] Y. Otake, Y. Shibata, Y. Hayashi, S. Kawauchi, H. Nakamura, S. Fuse, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 13025–13030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12925–12930.
- [84] J. Greve, A. Mogk, U. Kzmaier, *Mar. Drugs* **2022**, *20*, 632.
- [85] W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8315–8316.
- [86] A. Horn, E. Papadopoulos, T. Kinsinger, J. Greve, E. Bickel, S. Pachoula, U. Kzmaier, *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2024**, *650*, e202400113.
- [87] E. Papadopoulos, L. Junk, U. Kzmaier, *Org. Lett.* **2025**, *27*, 9061–9065.
- [88] M. K. Sadhu, D. S. Matteson, *Organometallics* **1985**, *4*, 1687–1689.
- [89] J. Qiu, C. Wang, L. Zhou, Y. Lou, K. Yang, Q. Song, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2446–2451.
- [90] D. S. Matteson, J. T. Michnick, *Synlett* **1991**, *9*, 631–632.
- [91] R. H. Wallace, K. K. Zong, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6941–6944.
- [92] P. Barbie, U. Kzmaier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204–207.
- [93] K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayanagi, Y. Harigaya, *Synthesis* **1994**, *1994*, 1063–1066.
- [94] S. C. Bergmeier, K. M. Arason, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5799–5802.
- [95] H. Imagawa, T. Tsuchihashi, R. K. Singh, H. Yamamoto, T. Sugihara, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 153–155.
- [96] V. Gembus, F. Marsais, V. Levacher, *Synlett* **2008**, *10*, 1463–1466.

- [97] G. Sabitha, E. V. Reddy, R. Swapna, N. M. Reddy, J. S. Yadav, *Synlett* **2004**, 7, 1276–1278.
- [98] P. G. M. Wuts, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 5. Auflage, Wiley, New Jersey, **2014**.
- [99] M. Miyazaki, H. Naito, Y. Sugimoto, K. Yoshida, H. Kawato, T. Okayama, H. Shimizu, M. Miyazaki, M. Kitagawa, T. Seki, S. Fukutake, Y. Shiose, M. Aonuma, T. Soga, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4319–4331.
- [100] F. Gille, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 564–570.
- [101] L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae, M. Beyermann, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1673–1675.
- [102] C. Unverzagt, H. Kunz, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 1189–1201.
- [103] R. Andres, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2022**, 134, e202201788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202201788.
- [104] E. Smith, I. Collins, *Future Med. Chem.* **2015**, 7, 159–183.
- [105] A. Titz, Z. Radic, O. Schwardt, B. Ernst, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2383–2385.
- [106] F. Titgemeyer, J. Amon, S. Parche, M. Mahfoud, J. Bail, M. Schlicht, N. Rehm, D. Hillmann, J. Stephan, B. Walter, A. Burkovski, M. Niederweis, *J. Bacteriol.* **2007**, 189, 5903–5915.
- [107] J. Marrero, C. Trujillo, K. Y. Rhee, S. Ehrt, *PLOS Pathog.* **2013**, 9, e1003116.
- [108] O. Rasheed, A. Lawrence, P. Quayle, P. Bailey, *Synlett* **2015**, 27, 905–911.
- [109] K. Jiang, D. Fan, Y. Belabassi, G. Akkaraju, J.-L. Montchamp, J. L. Coffey, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, 1, 266–269.
- [110] M. P. Sarnowski, J. R. Del Valle, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 3690–3696.
- [111] H. C. J. Ottenheijm, J. D. M. Herscheid, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 697–707.
- [112] P. Maire, V. Blandin, M. Lopez, Y. Vallée, *Synlett* **2003**, 5, 671–674.
- [113] D. W. Lin, T. Masuda, M. B. Biskup, J. D. Nelson, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1013–1030.
- [114] H. Miyabe, K. Yoshida, A. Matsumura, M. Yamauchi, Y. Takemoto, *Synlett* **2003**, 4, 0567–0569.
- [115] P. Seneci, I. Leger, M. Souchet, G. Nadler, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17097–17114.
- [116] S. Gagliardi, G. Nadler, E. Consolandi, C. Parini, M. Morvan, M.-N. Legave, P. Belfiore, A. Zocchetti, G. D. Clarke, I. James, P. Nambi, M. Gowen, C. Farina, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1568–1573.
- [117] A. Fürstner, M. M. Domostoj, B. Scheiper, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11620–11621.
- [118] P. Palladino, D. A. Stetsenko, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6346–6349.
- [119] B. Henkel, L. Zhang, C. Goldammer, E. Bayer, *Z. Naturforsch. B* **1996**, 51, 1339–1346.
- [120] N. R. Luis, K. K. Chung, M. R. Hickey, Z. Lin, G. L. Beutner, D. A. Vosburg, *Org. Lett.* **2024**, 26, 2745–2750.
- [121] C. Poock, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4536–4539.
- [122] M. Kienle, P. Eisenring, B. Stoessel, O. P. Horlacher, S. Hasler, G. Van Colen, R. C. Hartkoorn, A. Vocat, S. T. Cole, K.-H. Altmann, *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 1105–1131.
- [123] M. Yang, X. Wang, J. Zhao, *ACS Catal.* **2020**, 10, 5230–5235.

- [124] H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [125] R. P. Singh, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7560–7560.
- [126] A. S. Carlson, J. J. Topczewski, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4406–4429.
- [127] R. J. Armstrong, W. Niwetmarin, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2017**, 2762–2765.
- [128] X. E. Hu, N. K. Kim, B. Ledoussal, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4499–4502.
- [129] Y. Yonezawa, K. Shimizu, K. Yoon, C. Shin, *Synthesis* **2000**, 5, 634–636.
- [130] E. A. Couladouros, V. P. Vidali, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3822–3835.
- [131] A. Bandyopadhyay, P. Mitra, S. K. Chattopadhyay, *Synthesis* **2013**, 45, 536–544.
- [132] T. Wakimoto, T. Asakawa, S. Akahoshi, T. Suzuki, K. Nagai, H. Kawagishi, T. Kann, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1200–1202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1168–1170.
- [133] X. Zhang, W. A. van der Donk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2212–2213.
- [134] M. Zhao, J. Li, Z. Song, R. Desmond, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5323–5326.
- [135] L. J. Gooßen, A. Döhring, *Synlett* **2004**, 2004, 0263–0266.
- [136] N. S. Mahajani, R. I. L. Meador, T. J. Smith, S. E. Canarelli, A. A. Adhikari, J. P. Shah, C. M. Russo, D. R. Wallach, K. T. Howard, A. M. Millimaci, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 7871–7882.
- [137] A. R. Burns, G. D. McAllister, S. E. Shanahan, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5706–5709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5574–5577.
- [138] K. Iizuka, T. Kamijo, H. Harada, K. Akahane, T. Kubota, H. Umeyama, T. Ishida, Y. Kiso, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2707–2714.
- [139] S. Zhang, L. Li, Y. Hu, Y. Li, Y. Yang, Z. Zha, Z. Wang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5036–5039.
- [140] U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1046–1047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 998–999.
- [141] U. Kazmaier, *Liebigs Ann.* **1997**, 1997, 285–295.
- [142] P. J. Walsh, Y. L. Bennani, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5545–5548.
- [143] J. N. Hernández, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3590–3592.
- [144] T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4185–4188.
- [145] M. Hatano, K. Nishikawa, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 8424–8427.
- [146] M. Biel, P. Deck, A. Giannis, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4121–4143.
- [147] C. Xiong, W. Wang, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3514–3517.
- [148] A. Nakayama, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5554–5557.
- [149] R. S. Navath, K. B. Pabbisetty, L. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 389–393.
- [150] A. J. Zhang, D. H. Russell, J. Zhu, K. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7439–7442.
- [151] J. Tanaka, S. Suzuki, E. Tokunaga, G. Haufe, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2016**, 128, 9581–9586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9432–9436.
- [152] P. Chevallet, P. Garrouste, B. Malawska, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7409–7412.
- [153] Z. M. Wang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8302–8303.

- [154] M. S. Scott, A. C. Lucas, C. A. Luckhurst, J. C. Prodger, D. J. Dixon, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1313–1327.
- [155] A. Le Chevalier Isaad, F. Barbetti, P. Rovero, A. M. D’Ursi, M. Chelli, M. Chorev, A. M. Papini, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 31, 5308–5314.
- [156] W. Ma, J. Bi, C. Zhao, Y. Gao, G. Zhang, *Carbohydr. Res.* **2020**, 491, 107977.
- [157] W.-Y. Lu, X.-W. Sun, C. Zhu, J.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Tetrahedron* **2010**, 66, 750–757.
- [158] A. K. Sanki, R. S. Talan, S. J. Sucheck, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1886–1896.
- [159] D. S. Matteson, R. Soundararajan, O. C. Ho, W. Gatzweiler, *Organometallics* **1996**, 15, 152–163.
- [160] M. Kohr, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 10869–10880.
- [161] H. Konno, Y. Takebayashi, K. Nosaka, K. Akaji, *Heterocycles* **2010**, 81, 79–89.
- [162] H.-P. Guan, M. B. Ksebati, E. R. Kern, J. Zemlicka, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5177–5184.
- [163] D. J. Vyas, E. Larionov, C. Besnard, L. Guénée, C. Mazet, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6177–6183.

7. Anhang

7.1 NMR-Vergleich Mycoplanecin A [1]

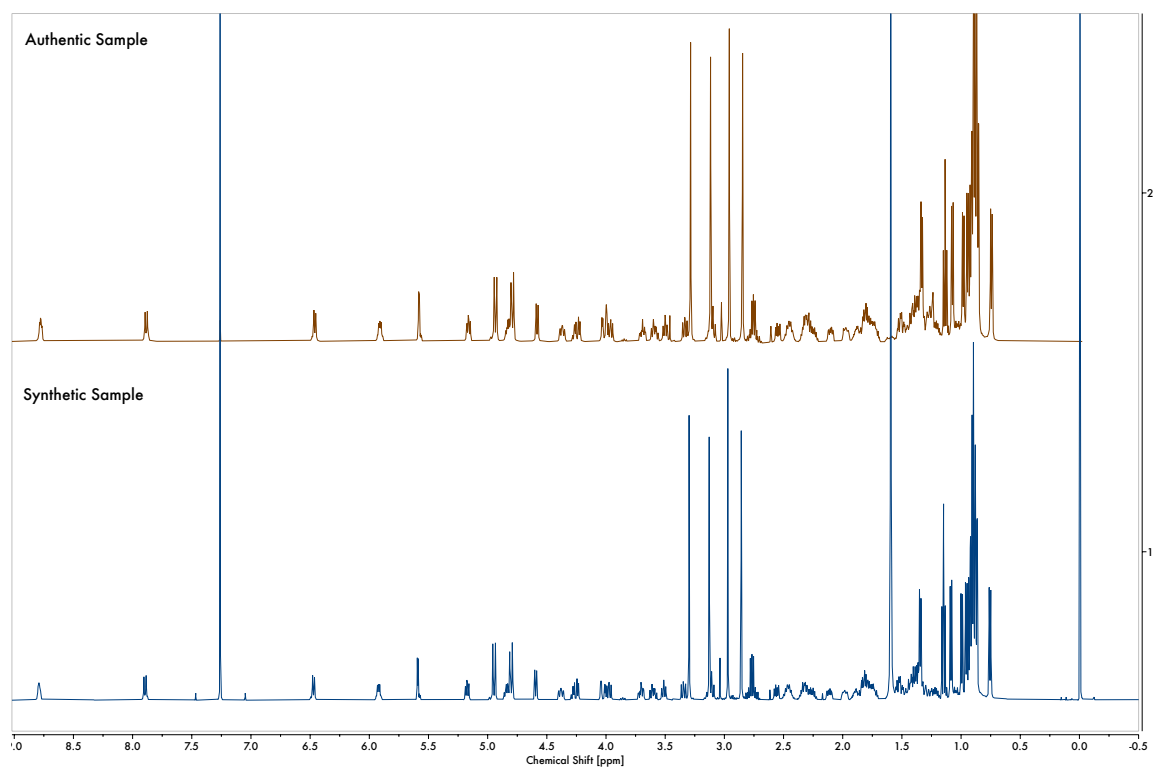


Abbildung 35: ^1H -NMR-Spektren (500 MHz, CDCl_3) von isoliertem²³ und synthetisiertem MyA (1).

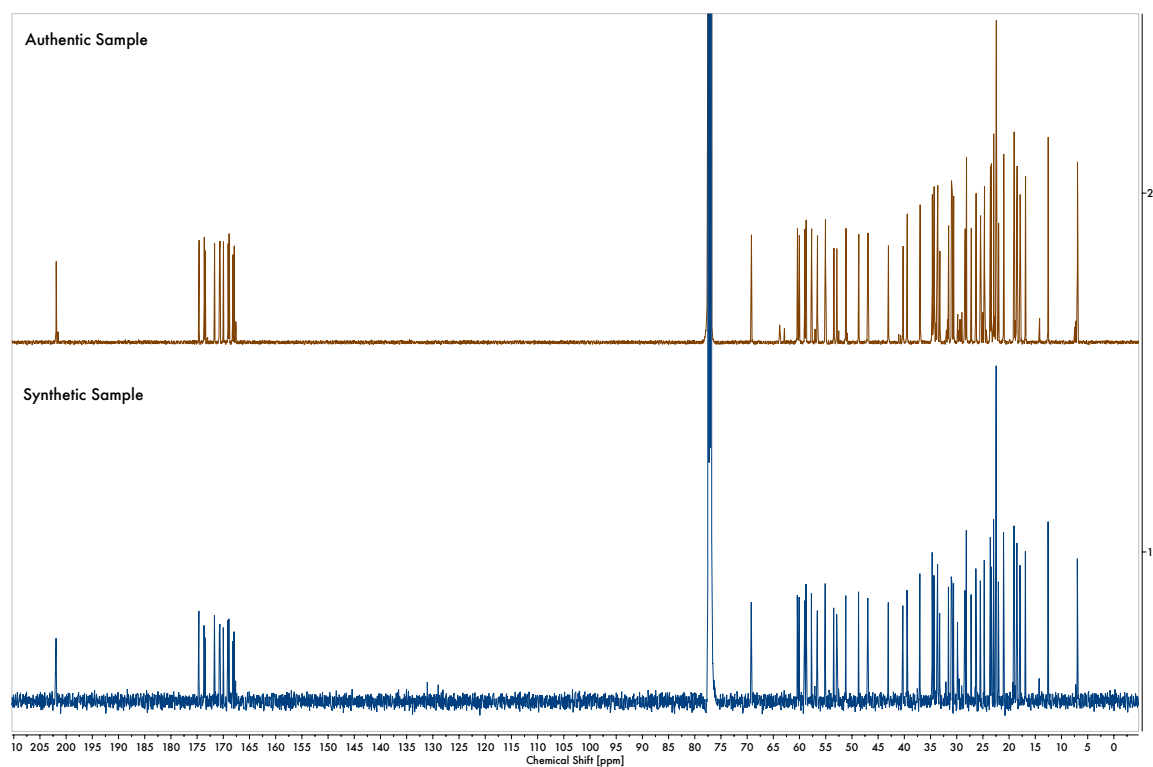


Abbildung 36: ^{13}C -NMR-Spektren (126 MHz, CDCl_3) von isoliertem und synthetisiertem MyA (1).

²³ Isoliert und charakterisiert von C. Walt (HIPS).

7.2 NMR-Vergleich Streptocinnamid C [4]

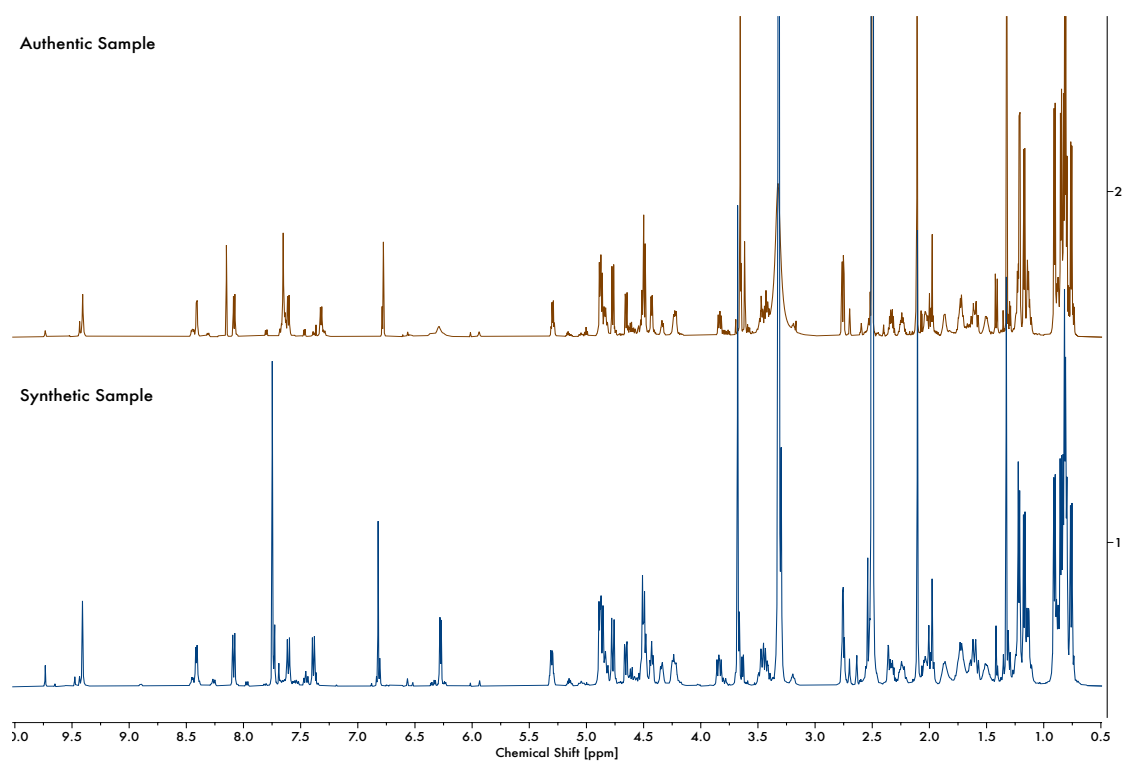


Abbildung 37: ^1H -NMR-Spektren von isoliertem²⁴ ($\text{DMSO}-d_6$, 700 MHz) und synthetisiertem ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) Streptocinnamid C (4).

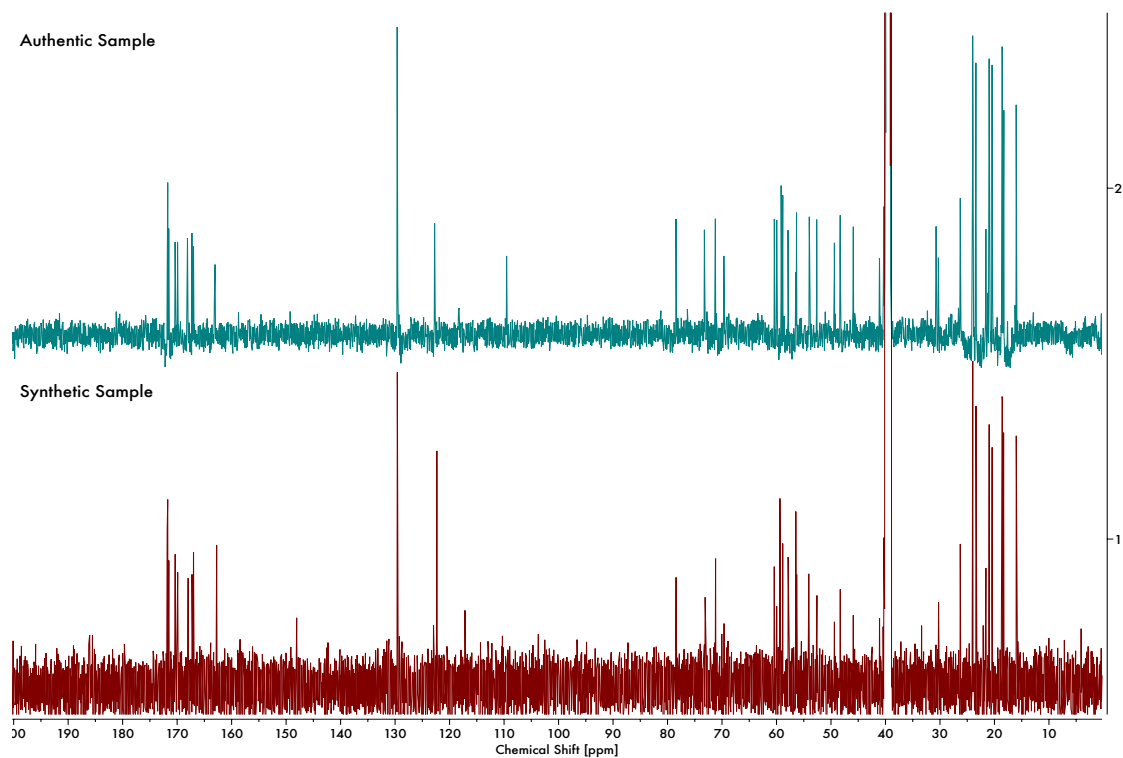
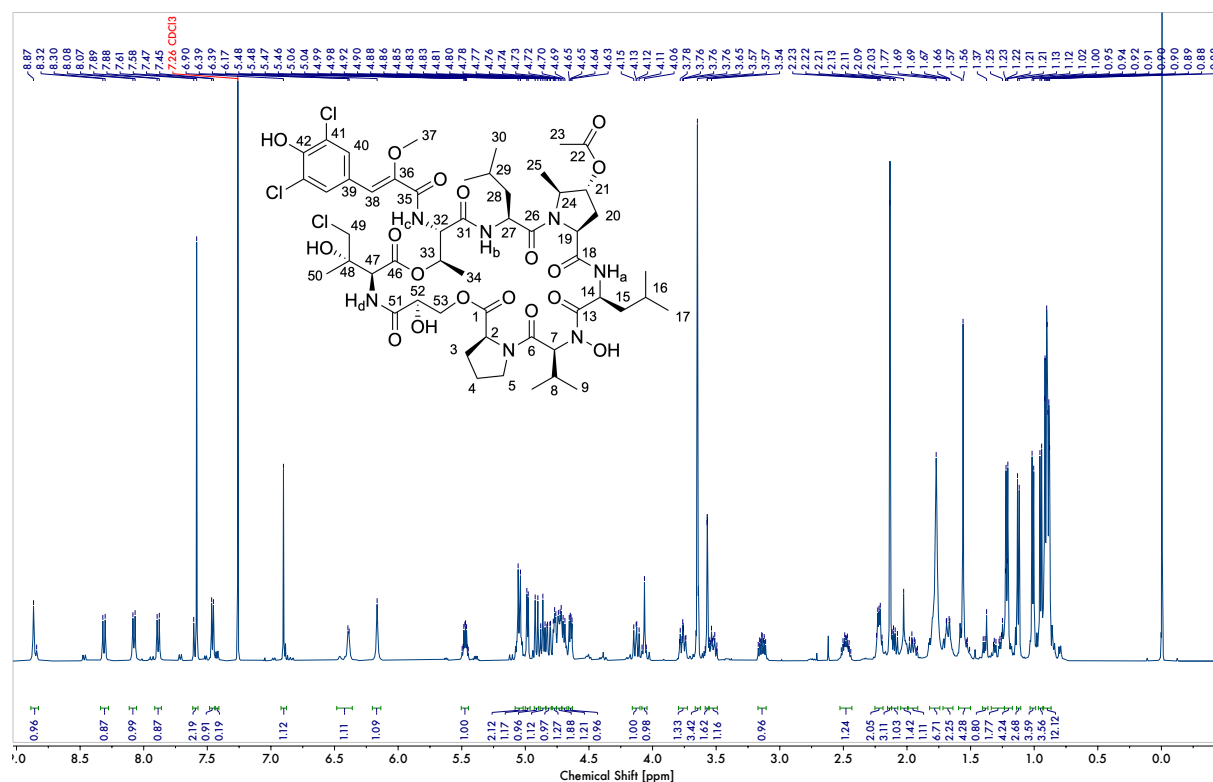
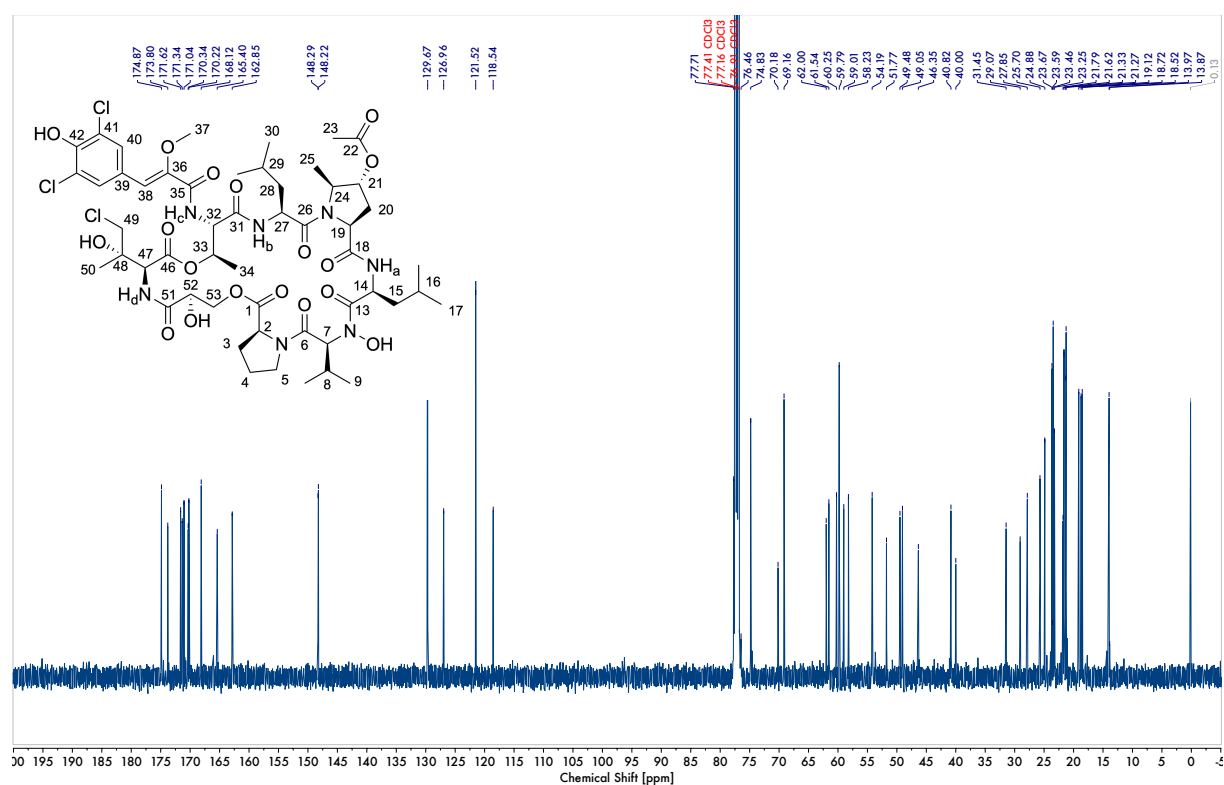
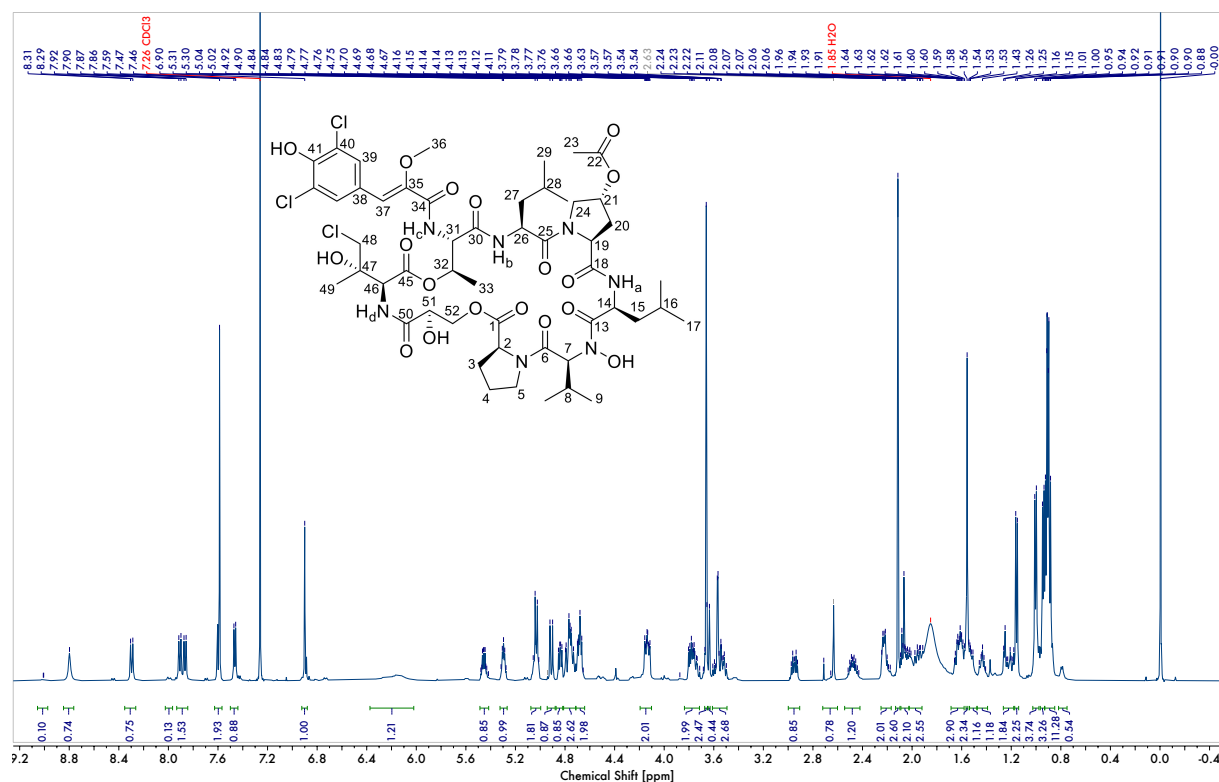
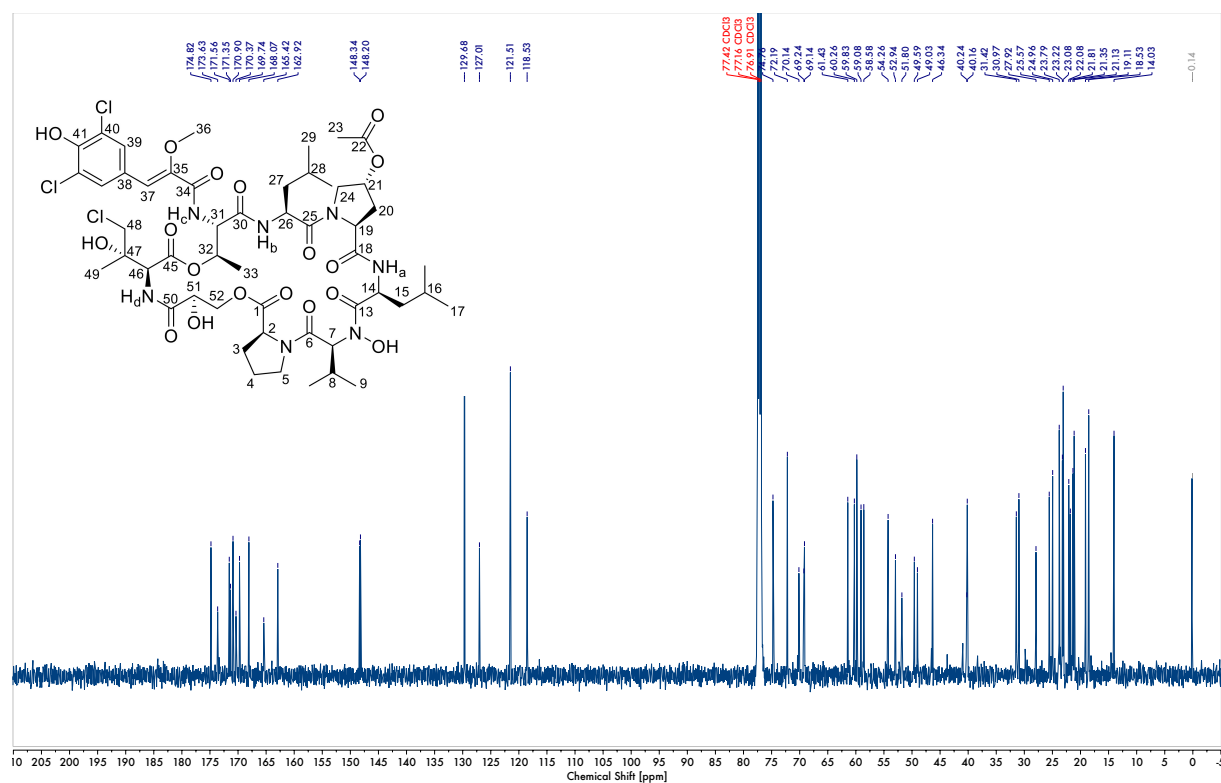
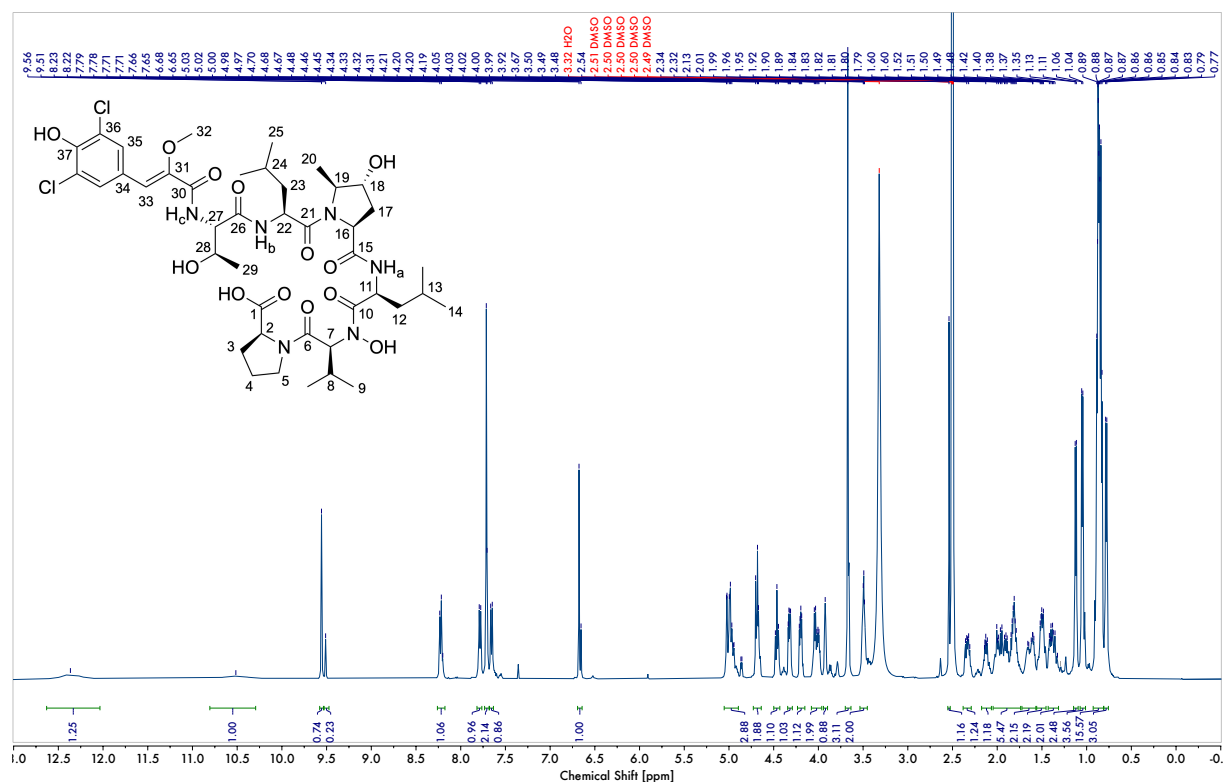


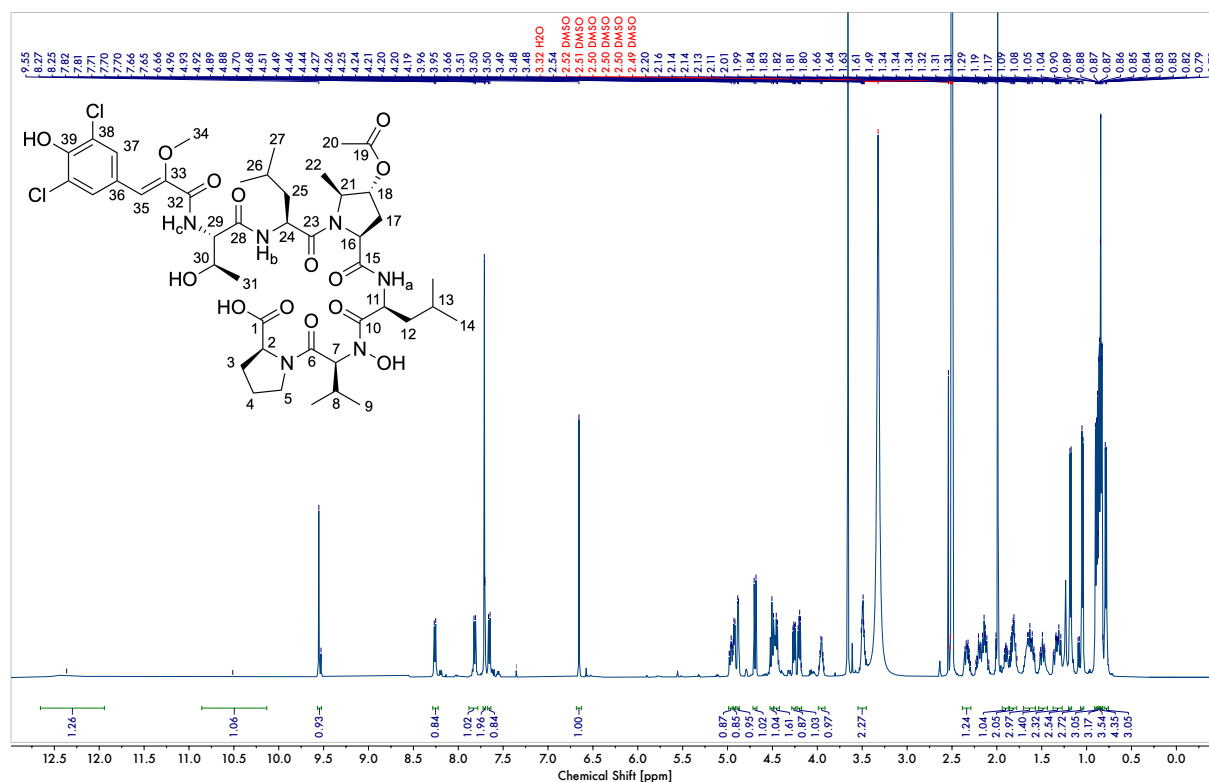
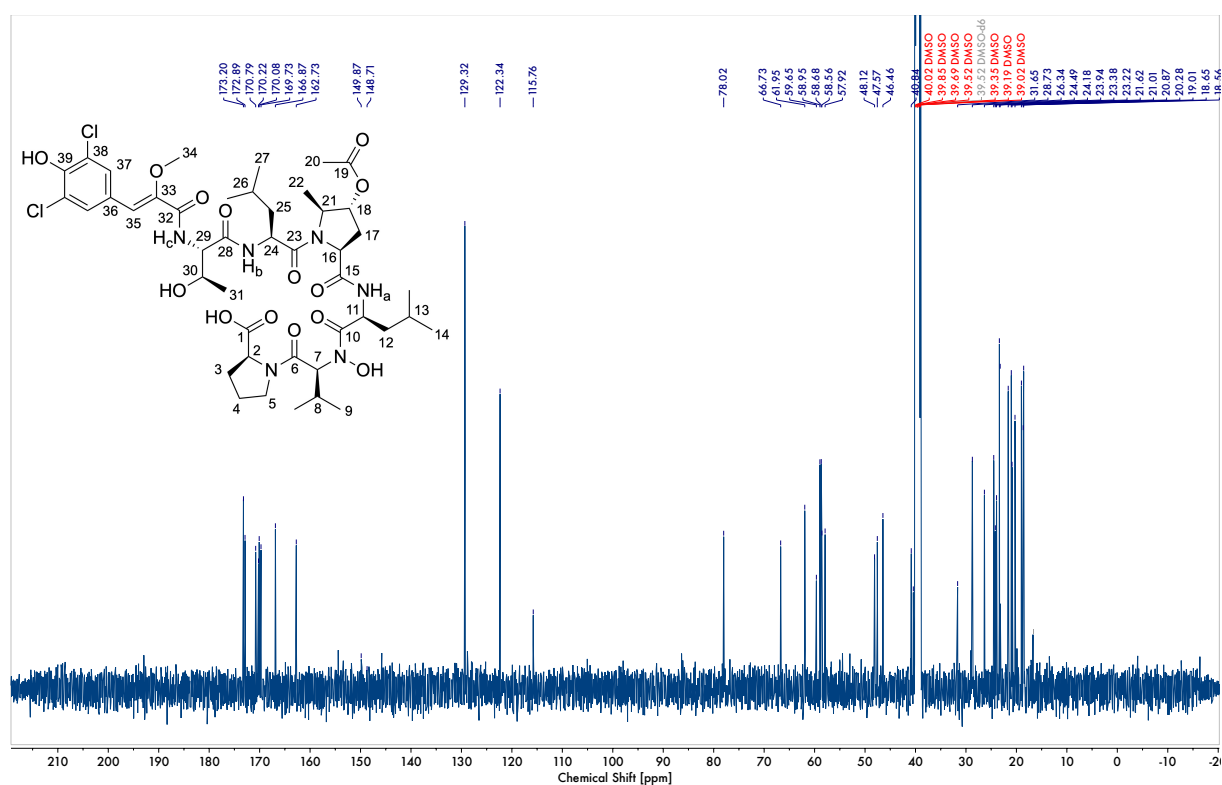
Abbildung 38: ^{13}C -NMR-Spektren von isoliertem²⁴ ($\text{DMSO}-d_6$, 176 MHz) und synthetisiertem ($\text{DMSO}-d_6$, 126 MHz) Streptocinnamid C (4).

²⁴ Isoliert und gemessen von Yuhao Ren (HIPS)

7.3 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von Streptocinnamid A [2]Abbildung 39: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 500 MHz) von Streptocinnamid A (2).Abbildung 40: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 126 MHz) von Streptocinnamid A (2).

7.4 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von Streptocinnamid B [3]Abbildung 41: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 500 MHz) von Streptocinnamid B (3).

7.5 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von Bonnevillamid B [5]

7.6 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von Bonnevillamid C [6]Abbildung 45: ^1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 , 500 MHz) von Bonnevillamid C (6).Abbildung 46: ^{13}C -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 , 126 MHz) von Bonnevillamid C (6).

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Uli Kazmaier und Prof. Dr. Rolf Müller für die interessante Themenstellung meiner Promotion bedanken. Bei Prof. Dr. Uli Kazmaier möchte ich mich gesondert für die hervorragende Betreuung und für den großen Freiraum zur Bearbeitung der Themenstellung bedanken.

Prof. Dr. Andreas Speicher danke ich für das Erstellen des Zweitgutachtens.

Darüber hinaus bedanke ich mich beim gesamten Arbeitskreis für das angenehme Arbeitsklima, ich habe mich bei euch allen stets wohl und willkommen gefühlt. Besonders danken möchte ich hierbei meinem ehemaligen Mentor Lukas für die Betreuung in den Anfängen meiner Promotion. Natürlich danke ich auch meinen beiden anderen Laborkollegen Michael und Somraj sowie Jenny und Etienne für die angenehme Zeit im Labor. Bei Aaron, Andi, Kevin, Markus, Max, Merlin, Michael, Oli und Ronja möchte ich mich nochmals gesondert für die fachlichen Diskussionen und deren Expertise bedanken.

Ein Dank gilt auch Rolf, Sari, Jenni, Yuhao und Andreas K. für die schöne Zusammenarbeit am HIPS, wodurch ich viel über die organische Synthesechemie hinaus lernen durfte.

Für das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit möchte ich Oli und Lukas danken.

Rudi danke ich für das Messen der hochaufgelösten Massenspektren.

Außerdem möchte ich mich noch bei meinen Kommilitonen bedanken, ohne die das Studium nicht ansatzweise halb so schön gewesen wäre. Danke an Elias, Kati, Lena, Max, Moritz, Sebastian, Soeren, Yan und Yannic!

Meiner ganzen Familie möchte ich selbstverständlich auch noch danken. Der größte Dank gilt allerdings meiner besseren Hälfte Lena, die mich durch mein gesamtes Studium stets begleitet hat. Ohne sie wäre ich vielleicht nie dort angekommen, wo ich heute bin.

Als letztes möchte ich mich noch bei meinen ganzen Freunden bedanken, auf die ich während meines gesamten Studiums immer zählen konnte. Danke an Cedric, Chris, Christian, Christopher P., Clara, Fabi, Florian, Horn, Jan, Jannik, Jonas, Julian, Lars, Lena D., Lena K., Lizzie, Luca, Marvin, Maxi, Maxime, Moritz, Nico, Nike, Olli, Ophelia, Schmeyer, Simon, Sophie, Theobald, Tobi, Robin und Wolli!