

Zyklisierungsreaktionen α -Ketoester-modifizierter Aminosäuren und Peptide

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde eines
Doktors der Philosophie

vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Wolfgang Seufert

aus Steinfeld (Deutschland)

Basel, 2006

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität
Basel auf Antrag der Herren

Prof. Dr. Bernd Giese

Prof. Dr. Andreas Pfaltz

Basel, den 14.02.06

Prof. Dr. Hans-Jakob Wirz
(Dekan)

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Bernd Giese in der Zeit von Juli 2002 bis Januar 2006 am Institut für Organische Chemie der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel durchgeführt.

Teile dieser Arbeit wurden bei folgenden Konferenzen vorgestellt:

24. Regio-Symposium, Lucelle, Frankreich, September/Oktober **2004**.

14th European Symposium on Organic Chemistry, Helsinki, Finnland, Juli **2005**.

25. Regio-Symposium, Sornetan, Schweiz, September **2005**.

Teile dieser Arbeit wurden publiziert:

M. Obkircher, W. Seufert, B. Giese „Photochemical Synthesis of *N*-Substituted 3-Hydroxy-2-pyrrolidinones.“ *Synlett* **2005**, 1182-1184.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Bernd Giese danke ich für die Aufnahme in seine Gruppe, für anregende Diskussionen und für die Möglichkeit, selbständig auf diesem interessanten Themengebiet arbeiten zu können.

Herrn Prof. Dr. Andreas Pfaltz danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. Markus Obkircher danke ich für Tipps und neue Ideen.

Herrn Dr. Klaus Kulicke danke ich für die jederzeit gewährte Hilfe bei Fragestellungen hinsichtlich der NMR-Spektroskopie.

Den Herren Dr. Heinz Nadig und Werner Kirsch danke ich für ihre analytischen Messungen.

Den Mitarbeitern des Hauses danke ich für ihre Unterstützung.

Sandro Gabutti danke ich für seine Mithilfe im Rahmen des Praktikums.

Meike Cordes, Lars Giebeler, Dr. Christoph Kressierer und Dr. Philipp Wettstein danke ich für die Durchsicht des Manuskripts.

Allen Mitgliedern der Gruppe Giese und anderer Arbeitsgruppen danke ich für die Hilfe bei Syntheseproblemen und vor allem für die angenehme Atmosphäre in jeder Hinsicht. Die verbrachten Jahre in Basel werde ich in guter Erinnerung behalten.

lucundi acti labores.

Cicero, *De finibus* 2, 105

Inhaltsverzeichnis

Liste der verwendeten Abkürzungen	I
Zusammenfassung	IV

Theoretischer Teil

1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	
2.1 Photozyklisierungen modifizierter Aminosäuren und Peptide	3
2.2 Synthese der α -Ketoesterfunktionalität	7
3 Aufgabenstellung	9
4 Spezieller Teil	
4.1 Mechanistische Untersuchung der reduktiven Photozyklisierung	11
4.1.1 Synthesen verschiedener α -Ketoester	11
4.1.2 Bestrahlung der verschiedenen α -Ketoester	13
4.1.3 Photozyklisierung chiraler α -Ketoester	17
4.1.4 Photozyklisierung von α -Ketoestern mit Stereozentrum in β -Position	18
4.1.5 Zusammenfassung	20
4.2 Zyklisierung α -Ketoester-modifizierter Asparaginsäurepeptide	21
4.2.1 Synthese von Tripeptiden mit α -Ketoestermodifikation	21
4.2.2 Zyklisierung von Asparaginsäuretripeptiden mit α -Ketoestermodifikation	25
4.2.3 Zyklisierung von Asparaginsäuredipeptiden mit α -Ketoestermodifikation	29
4.2.4 Zyklisierungen weiterer Asparaginsäurepeptide mit α -Ketoestermodifikation	32
4.2.5 Änderungen der Zyklisierungsbedingungen	37
4.2.6 Erweiterung auf größere Peptide	41
4.2.7 Zusammenfassung	46

4.3	Glutaminsäurepeptide mit α -Ketoestermodifikation	48
4.3.1	Zyklisierungen von α -Ketoester-modifizierten Glutaminsäurepeptiden	48
4.3.2	Bestrahlung der α -Ketoester-modifizierten Glutaminsäuretripeptide	53
4.3.3	Zusammenfassung	54
4.4	Synthese bizyklischer Verbindungen	55
4.4.1	Bizyklische Lactame mit Tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-Grundgerüst	55
4.4.2	Bizyklische Lactame mit Hexahydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-Grundgerüst	58
4.4.3	Bizyklische Lactame mit Octahydropyrrolo[2,1-c]pyrazin-Grundgerüst	61
4.4.4	Zusammenfassung	62

Experimenteller Teil

5 Vorbemerkungen

5.1	Apparaturen	65
5.2	Chromatographie	65
5.3	Lösungsmittel und Reagenzien	66
5.4	Physikalische Daten	66

6 Allgemeine Arbeitsvorschriften

7 Mechanistische Untersuchung der reduktiven Photozyklisierung

7.1	Synthesen der verschiedenen α -Ketoester	73
7.2	Bestrahlung der verschiedenen α -Ketoester	81
7.3	Photozyklisierung chiraler α -Ketoester	85
7.4	Photozyklisierung von α -Ketoestern mit Stereozentrum in β -Position	91

8 Zyklisierung α -Ketoester-modifizierter Asparaginsäurepeptide

8.1	Synthese von Tripeptiden mit α -Ketoestermodifikation	96
8.2	Zyklisierung von Tripeptiden mit α -Ketoestermodifikation	121
8.3	Zyklisierung von Dipeptiden mit α -Ketoestermodifikation	133
8.4	Zyklisierungen weiterer Peptide mit α -Ketoestermodifikation	155

8.5	Änderungen der Zyklisierungsbedingungen	174
8.6	Erweiterung auf größere Peptide	174
9	Glutaminsäurepeptide mit α-Ketoestermodifikation	
9.1	Zyklisierung von α -Ketoester-modifizierten Glutaminsäurepeptiden	185
9.2	Bestrahlung der α -Ketoester-modifizierten Glutaminsäurepeptide	210
10	Synthese bityklischer Verbindungen	
10.1	Bityklische Lactame mit Tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-Grundgerüst	212
10.2	Bityklische Lactame mit Hexahydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-Grundgerüst	219
10.3	Bityklische Lactame mit Octahydropyrrolo[2,1-c]pyrazin-Grundgerüst	232
11	Literaturverzeichnis	239

Liste der verwendeten Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ala	Alanin
All	Allyl
APT	<i>attached proton test</i> (NMR)
Äq.	Äquivalent(e)
Asp	Asparaginsäure
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat
Bzl	Benzyl
cm	Zentimeter
COSY	<i>correlation spectroscopy</i> (NMR)
δ	chemische Verschiebung (NMR)
Dap	L-2,3-Diaminopropionsäure
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> (NMR)
DIEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin (Hünigs Base)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid-hydrochlorid
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation (MS)
ESI	Elektrosprayionisation (MS)
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
FAB	<i>fast atom bombardment</i> (MS)
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
g	Gramm
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> (NMR)

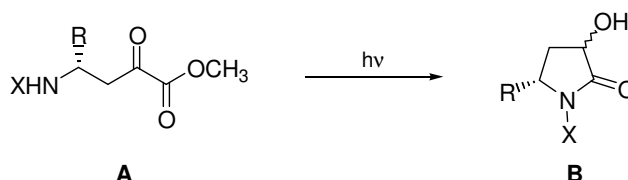
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i> (NMR)
H	Hexan
h	Stunde
h ν	Licht
<i>i</i> Bu	Isobutyl
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
λ	Wellenlänge
Leu	Leucin
m/z	Masse pro Ladung
Me	Methyl
min	Minute
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mod.	modifiziert
μ m	Mikrometer
MS	Massenspektrometrie
nm	Nanometer
NMR	Kernspinresonanz
NOE	<i>nuclear overhauser effect</i> (NMR)
NOESY	<i>nuclear overhauser and exchange spectroscopy</i> (NMR)
Nr.	Nummer
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
ppm	<i>parts per million</i>
Pro	Prolin
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
PyBrOP	Brom-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor (DC)

RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
<i>sek</i>	sekundär
Ser	Serin
Smp.	Schmelzpunkt
t	Zeit
TBTA	2,2,2-Trichloracetimidsäure- <i>tert</i> -butylester
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>tert</i>	tertiär
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
Val	Valin
W	Watt
Xaa	Aminosäure allgemein
Z	Benzyloxycarbonyl

Zusammenfassung

Die Modifizierung von Aminosäuren und Peptiden mit der α -Ketoesterfunktionalität bietet die Möglichkeit, eine Reihe verschiedener zyklischer Verbindungen auf unterschiedliche Art und Weise zu synthetisieren. In der vorliegenden Arbeit wird über die Herstellung, Zyklisierungsmethoden und weiterführende Reaktionen mit der α -Ketoestergruppe modifizierter Peptide sowie über mechanistische Untersuchungen berichtet.

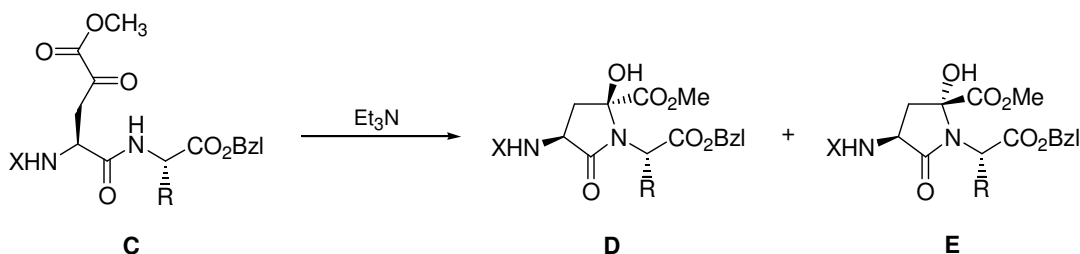
N-substituierte β -Alanine und Asparaginsäuren mit α -Ketoestermodifikation (**A**) bildeten auf photochemischem Weg die 3-Hydroxy-2-pyrrolidinone **B** (*Schema A*).



Schema A: Reduktive Photozyklisierung der α -Ketoester **A**.

Es konnte ein genauerer Einblick in den Mechanismus dieser reduktiven Photozyklisierung gewonnen werden. Das Keton wird mittels eines Wasserstofftransfers von der Alkoholkomponente des Esters reduziert, wobei der Alkohol zum Aldehyd oxidiert und abgespalten wird. Hinweise auf eine diradikalische Zwischenstufe und auf unterschiedliche Reaktionswege konnten ebenfalls erhalten werden.

Modifizierte Asparaginsäurepeptide mit *C*-terminaler Aminosäure (**C**) zyklisierten unter basischen Bedingungen zu den γ -Lactamen **D** und **E** (*Schema B*).



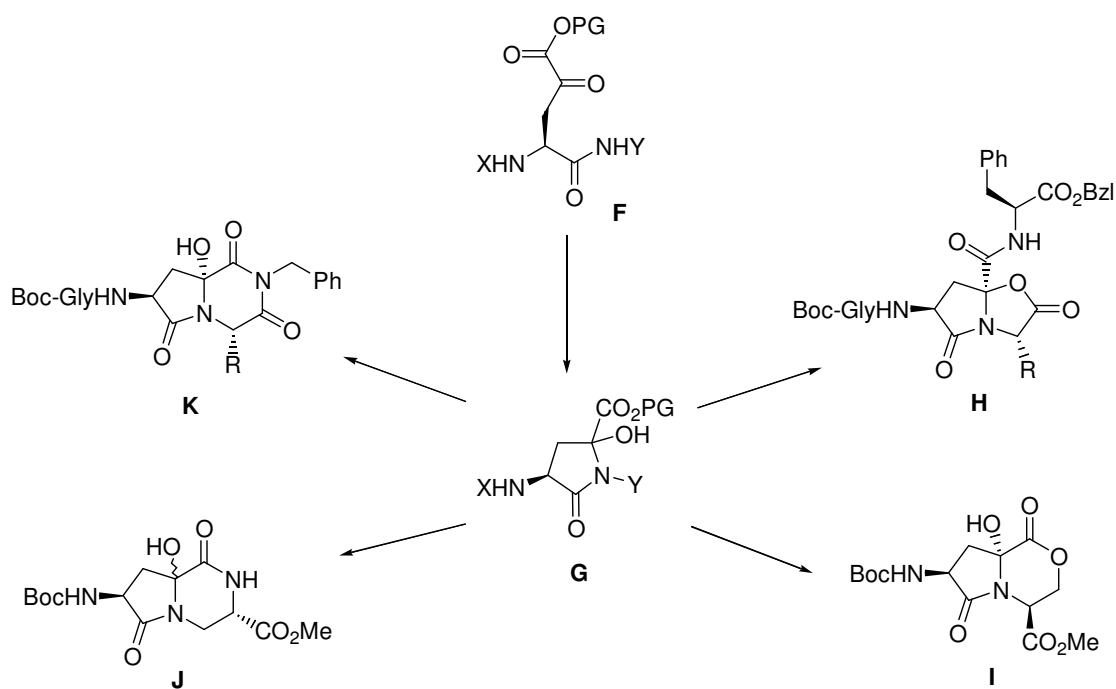
Schema B: Zyklisierung der α -Ketoester **C** unter basischen Bedingungen

Das Verhältnis der gebildeten Diastereomere **D** und **E** hing vom sterischen Anspruch der C-terminalen Aminosäure, sowie vom Vorhandensein einer N-terminalen Aminosäure ab. Die höchste Selektivität mit 19:1 konnte beim modifizierten Tripeptid Gly-Asp*-Val beobachtet werden. Die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe und dem C-terminalen Aminosäureester beim favorisierten Diastereomer **D** erklärt die gefundene Selektivität. Durch Änderungen der Zyklisierungsbedingungen wurde gezeigt, dass das Diastereomer **E** das kinetisch bevorzugte Produkt ist. Dies kann auf unterschiedlich große 1,3-diaxiale Wechselwirkungen und die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke in den Übergangszuständen der Zyklisierung zurückgeführt werden.

Die γ -Lactam-Einheit wurde in größere Peptide eingebaut, wobei modifizierte Asparaginsäure als Aminosäurederivat für Peptidkupplungen verwendet wurde. In zwei Folgeschritten ließ sich schließlich das Zyklisierungsprodukt bilden. Alternativ konnten die γ -Lactame selbst als *building blocks* eingesetzt werden.

Auch Glutaminsäurepeptide, die mit der α -Ketoestergruppe versehen wurden, gingen Zyklisierungsreaktionen ein. Dabei wurden vorwiegend Prolinderivate erhalten, in einigen Fällen auch δ -Lactame. Von der Aminosäuresequenz abhängige Diastereoselektivitäten konnten nicht beobachtet werden. Die photochemische Umsetzung von Glutaminsäuretripeptiden mit α -Ketoestermodifikation lieferte Dehydroalaninpeptide.

Die γ -Lactame **G**, Zyklisierungsprodukte der modifizierten Asparaginsäurepeptide **F**, konnten durch einen zweiten Ringschluss zu den bicyklischen Verbindungen **H** - **K** umgesetzt werden (*Schema C*). Dabei wurden sowohl Fünfringlactone, als auch Sechsringlactone bzw. -lactame mit dem γ -Lactam **G** verbunden. Die erhaltenen bicyklischen Verbindungen könnten Einsatz als Peptidmimetika finden.



Schema C: Übersicht synthetisierter Bicyklen ausgehend von den γ -Lactamen G.

In der hier vorliegenden Arbeit ließ sich das große Potential von Aminosäuren und Peptiden mit α -Ketoestermodifikation für die Synthese verschiedener mono- und bicyklischer Peptidderivate zeigen. Dabei wurde ein vertiefter Einblick in zwei ungewöhnliche Ringschlussreaktionen gewonnen, die reduktive Photozyklisierung und die α -Ketoester-Amid-Zyklisierung.

Theoretischer Teil

1 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche biologisch aktive Peptide isoliert, synthetisiert und charakterisiert. Als Neurotransmitter, Neuromodulatoren und Hormone beeinflussen und kontrollieren sie eine Reihe vitaler Funktionen wie Stoffwechsel, Immunabwehr, Verdauung, Atmung usw. und sind daher von erheblichem medizinischen Interesse. Auf Grund großer Fortschritte in der Organischen Chemie und der Molekularbiologie können biologisch aktive Peptide in ausreichenden Mengen hergestellt werden, um sie für pharmakologische und medizinische Tests einzusetzen. Als nachteilig für einen Einsatz in der Medizin wirkt sich jedoch unter anderem die geringe Stabilität von Peptiden gegenüber körpereigenen Proteasen und die schlechte Bioverfügbarkeit aus.^[1,2]

Die Synthese modifizierter Analoga biologisch aktiver Peptide bietet einen Ausweg. Eine Möglichkeit der Modifizierung ist der Einbau unnatürlicher Aminosäuren, z. B. Aminosäuren, die *N*-Alkyl- oder α,α -Dialkyl-Substituenten besitzen oder die D-konfiguriert sind. Der Austausch der Peptidbindung durch eine isostere Gruppe (Vinyl, Ketomethylen, Sulfinamid, *etc.*) kann ebenso wie der Einbau unnatürlicher Aminosäuren die Proteasestabilität erhöhen, wodurch auch eine höhere biologische Wirksamkeit erreicht wird. Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist es, Analoga herzustellen, bei denen die Flexibilität der Peptidkonformation im Vergleich zum natürlichen Peptid eingeschränkt ist. Imitieren diese Mimetika die rezeptorgebundene Konformation des natürlichen Peptidliganden, so kann die Beständigkeit gegenüber Proteasen und die Selektivität entscheidend verbessert werden.^[1,2]

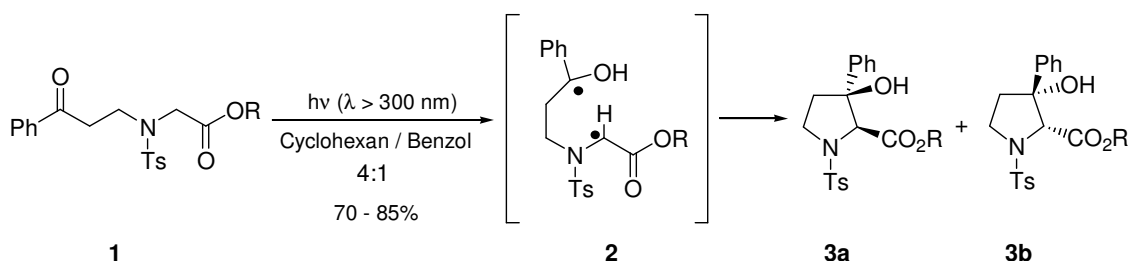
Häufig wird eine verstärkte Rigidität durch die Anwesenheit zyklischer Komponenten erreicht. Beispielsweise konnten Freidinger *et al.* durch den Einbau fünf- bis sieben-gliedriger Lactame die Wirksamkeit biologisch aktiver Peptide gegenüber der natürlichen Form entscheidend erhöhen.^[3] Bicyklische Ringsysteme verringern die Flexibilität der Peptidkonformation zusätzlich und werden daher oft für die Nachahmung bestimmter Peptidstrukturen (z.B. β -turn) verwendet. Die große Zahl von bisher synthetisierten bicyklischen Peptidmimetika mit medizinisch interessanten Eigenschaften verdeutlicht die Bedeutung dieser Klasse von Analoga.^[4,5]

Die Synthesen von Peptidmimetika mit zyklischen Komponenten beginnen in vielen Fällen mit dem Aufbau des Ringsystems. Nachfolgendes Anfügen von Substituenten am Ring und Modifizierungen führen schließlich zum zyklischen Peptidmimetikum. Bei anderen Synthesen wird eine modifizierte Aminosäure in ein Peptid eingebaut und in anschließenden Syntheseschritten eine Zyklisierung durchgeführt. Eine weitere attraktive Herangehensweise ist jedoch die Synthese, die vom natürlichen Peptid ausgeht. In wenigen Stufen sollte dann das Peptid an einer bestimmten Stelle mit einer reaktiven funktionellen Gruppe modifiziert werden, und als letzter Schritt eine selektive Zyklisierung bei milden Bedingungen durchgeführt werden.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Photozyklisierungen modifizierter Aminosäuren und Peptide

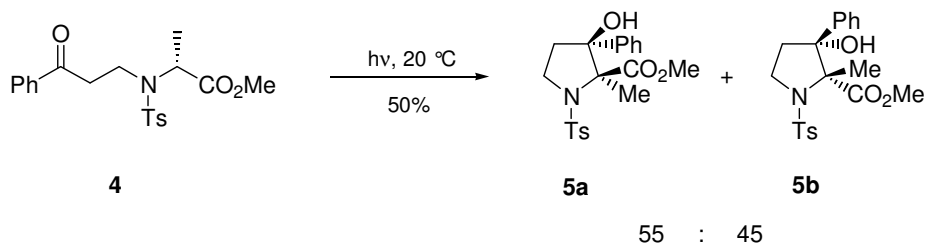
Die Synthese zyklischer Aminosäuren mit Hilfe der Norrish-Yang-Photozyklisierungsreaktion gelang in den achtziger Jahren erstmals Henning *et al.* Das Glycinderivat **1**, modifiziert mit der photochemisch reaktiven β -Benzoyl-Gruppe, bildet durch Bestrahlung mit UV-Licht die Prolinderivate **3a** und **3b**. Als Zwischenstufe lässt sich das Diradikal **2** annehmen, das durch die Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus der δ -Position entsteht (*Schema 1*).^[6]



Schema 1: Norrish-Yang-Photozyklisierung des Glycinderivats **1**.

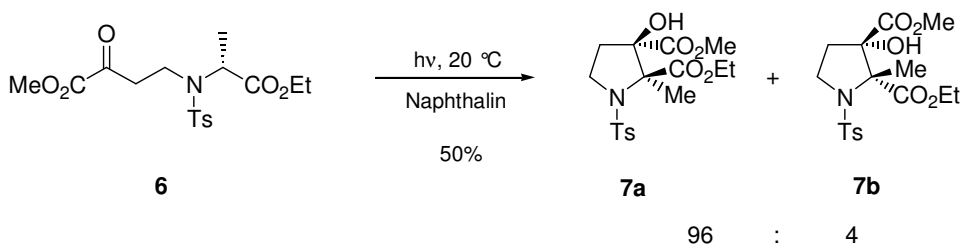
Es wurde nur die Entstehung der *cis*-substituierten Produkte beobachtet, wobei sich die *cis*-Konfiguration auf die relative Position der Hydroxygruppe und des Esters bezieht. Die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Alkohol und der Carbonylgruppe des Esters in der Zwischenstufe **2** erklärt diese Selektivität.

Die Arbeiten von Henning *et al.* dienten ab den neunziger Jahren Giese *et al.* als Basis für die Untersuchung der Stereoselektivität radikalischer C-C-Bindungsknüpfungen. Das Alaninderivat **4** zyclisierte bei Bestrahlung zu einem Gemisch der diastereomeren Prolinderivate **5a** und **5b** im Verhältnis 1:1 (*Schema 2*).^[7]



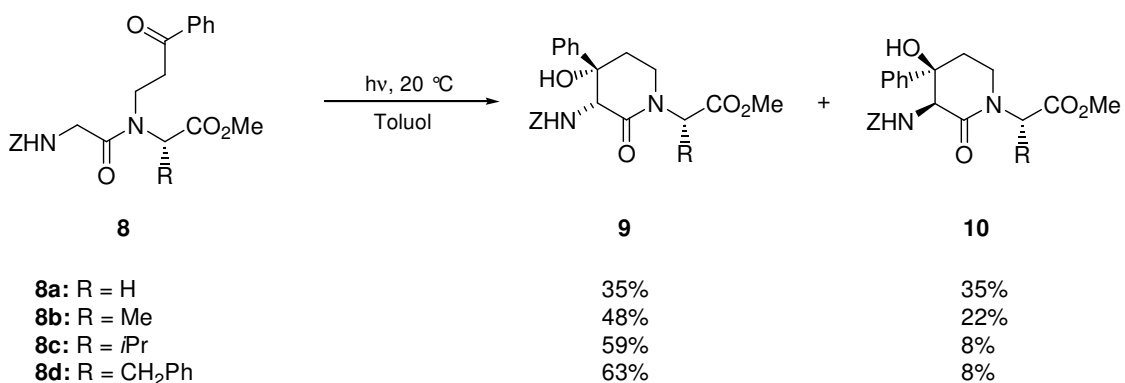
Schema 2: Norrish-Yang-Photozyklisierung des Alaninderivats **4**.

Die lange Lebensdauer des intermediär auftretenden Triplett-Diradikals führt zum Verlust der stereochemischen Information des Alanins. Durch die Verwendung eines α -Ketoesters anstatt eines Phenylketons als photochemisch aktiver Gruppe kann, bei Zusatz eines Triplettlöschers (Naphthalin) oder eines Triplettensensibilisators (Benzophenon), sowohl der Singulett- als auch der Triplettzustand des Diradikals erzeugt werden. Die Bestrahlung des α -Ketoesters **6** in Anwesenheit von Benzophenon bewirkt wie bei Phenylketon **4** einen völligen Verlust der Information des Stereozentrums. Jedoch verläuft in Anwesenheit von Naphthalin die Photozyklisierung mit hoher Retention am chiralen Zentrum des Alanins, was auf die kurze Lebensdauer des Singulett-Diradikals als Zwischenstufe zurückzuführen ist (*Schema 3*).^[7,8]



Schema 3: Photozyklisierung des α -Ketoesters **6**.

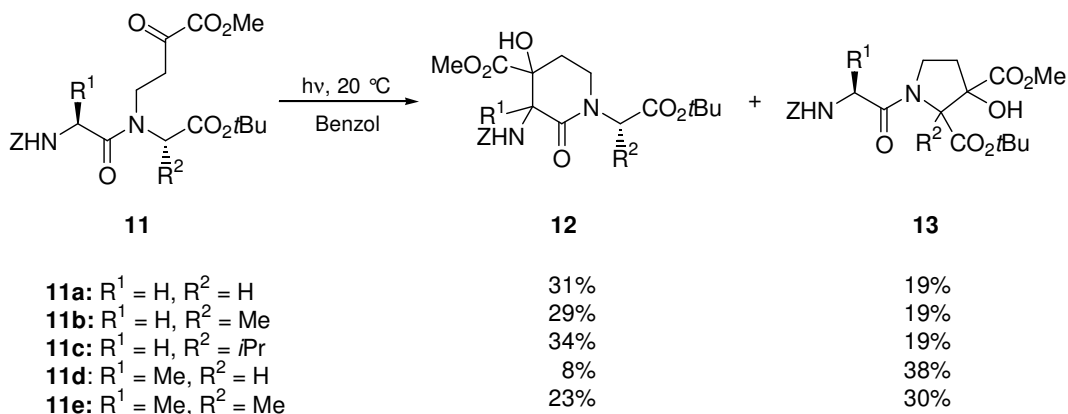
Nach der erfolgreichen Photozyklisierung von Aminosäuren, die mit einem Phenylketon oder einem α -Ketoester modifiziert waren, wurde das System auch auf Peptide ausgeweitet. Es wurden die Dipeptide **8** untersucht, Analoga der modifizierten Aminosäure **1**, wobei die *p*-Toluolsulfonylgruppe durch ein *N*-terminal geschütztes Glycin ersetzt wurde. Bei der Bestrahlung entstanden nicht die Prolinderivate, sondern regioselektiv die δ -Lactame **9** und **10** (*Schema 4*).^[9,10]



Schema 4: Photozyklisierung der Phenylketondipeptide **8**.

Diese Selektivität lässt sich mit der höheren Stabilität der 1,6-Diradikale im Vergleich zu 1,5-Diradikalen erklären, was auch durch *ab initio*-Berechnungen bestätigt wurde.^[9] Neben der Regioselektivität ist die asymmetrische Induktion der Stereozentren von Valin und Phenylalanin bemerkenswert.

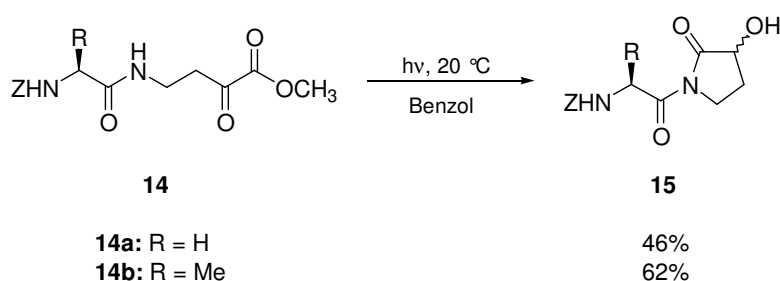
Bei der Bestrahlung der α -Ketoesterdipeptide **11** wurden neben den δ -Lactamen **12** auch die Prolinderivate **13** gebildet (*Schema 5*).^[11]



Schema 5: Photozyklisierung der α -Ketoesterdipeptide **11**.

Es wurden nur geringe Regioselektivitäten beobachtet: Mit Glycin als *N*-terminaler Aminosäure ist die Bildung der δ -Lactame **12** leicht bevorzugt, mit Alanin die der Prolinderivate **13**.

Um die photochemische Bildung der Prolinderivate zu vermeiden, wurde von Obkircher ein einfacheres System gewählt. Dabei wird der α -Ketoester über ein Amid mit der Aminosäure verknüpft. Die Bestrahlung der Amide **14** lieferte nicht die erwarteten δ -Lactame, sondern es wurden als Photoprodukte die 3-Hydroxy-2-pyrrolidinone **15** isoliert; im Fall des Glycinderivats **14a** ein Racemat, im Fall des Alaninderivats **14b** ein 1:1-Gemisch von Diastereomeren (*Schema 6*).^[11,12] Diese Zyklisierung ist insofern überraschend, da während der photochemischen Reaktion eine Reduktion des Ketons zum Alkohol stattfindet. Eine Aufgabe dieser Dissertation war es, einen genaueren Einblick in den Mechanismus dieser Reaktion zu erhalten.

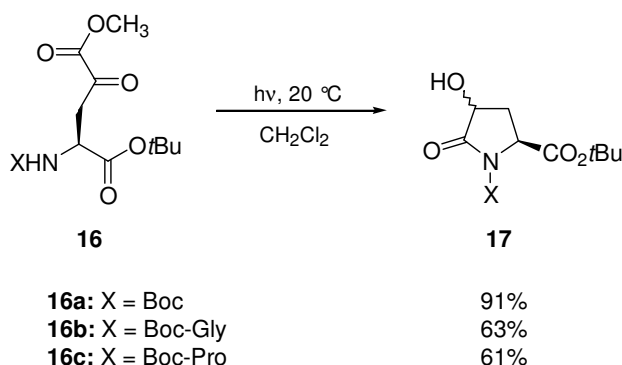


Schema 6: Photozyklisierung der Amide **14**.

Abgesehen von der neuartigen reduktiven Photozyklisierung sind auch die Photoprodukte selbst von Interesse. Hydroxysubstituierte Pyrrolidinone sind Bestandteile vieler Naturstoffe, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.^[13] Beispielsweise besitzen die *N*-substituierten Derivate Bedeutung für die Behandlung von Gehirnerkrankungen oder zur Wahrnehmungssteigerung.^[14] Auf Grund ihrer geringen Toxizität haben sie in der aktuellen pharmazeutischen Forschung große Beachtung gefunden.^[15] Mehrere Synthesen von 3-Hydroxy-2-pyrrolidinonen als Racemat sowie enzymatische und stereokonservative Methoden wurden bisher beschrieben.^[16] Die reduktive Photozyklisierung bietet einen neuen und effizienten Zugang zu *N*-substituierten 3-Hydroxy-2-pyrrolidinonen über Aminosäuren mit α -Ketoestermodifikation, die in zwei Stufen aus den entsprechenden Carbonsäuren hergestellt werden können (siehe *Kapitel 2.2*, S. 7f).

Obkircher untersuchte auch das photochemische Verhalten der α -Ketoester **16**, die ausgehend von Asparaginsäure synthetisiert wurden. Im Vergleich zu den Photoedukten **14** besitzen sie in γ -Position zusätzlich eine Esterfunktion. Nach Bestrahlung

konnten die *N*-substituierten 4-Hydroxypyroglutaminsäuren **17** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten als 1:1-Gemische von Diastereomeren isoliert werden (Schema 7).^[11,12]



Schema 7: Photozyklisierung der α -Ketoester **16**.

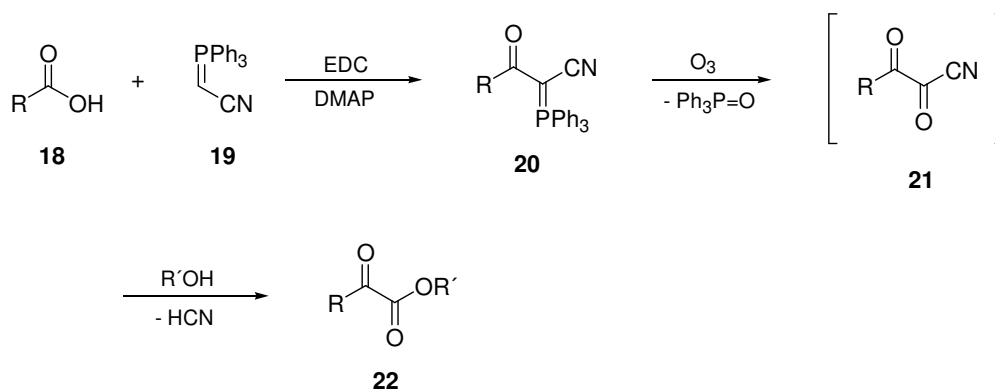
Bislang finden sich in der Literatur nur wenige Syntheserouten zu 4-Hydroxypyroglutaminsäuren. Diese beginnen entweder mit Nitronen^[17] oder mit 4-Hydroxyprolinen.^[18]

2.2 Synthese der α -Ketoesterfunktionalität

α -Ketosäuren und ihre Derivate, wie α -Ketoester oder α -Ketoamide, spielen in biologischen Systemen eine wichtige Rolle, beispielsweise bei Biosynthese und Abbau von Aminosäuren oder im Zitronensäurezyklus.^[19] Darüberhinaus sind sie wichtiger funktioneller Bestandteil der Inhibitoren von Hydrolyseenzymen wie Serin- und Cysteinproteasen.^[20] Daher besteht auch in der organischen Synthesechemie ein großes Interesse an α -Ketosäuren und ihren Derivaten.

In der Literatur finden sich zahlreiche verschiedene Möglichkeiten für die Synthese von α -Ketoestern, wobei die letzte Stufe oft die Oxidation eines α -Hydroxyesters beinhaltet.^[21] Eine effiziente α -Ketoestersynthese, ausgehend von Carbonsäuren, wurde von Wasserman *et al.* beschrieben.^[22,23] Durch Zugabe von EDC und DMAP wird die Carbonsäure **18** mit (Cyanomethylen)triphenylphosphoran **19** zum Cyanoketo-

phosphoran **20** umgesetzt.^[24] Oxidative Spaltung mit Ozon führt zum instabilen α,β -Diketonitril **21**, das *in situ* mit einem Alkohol durch eine Substitutionsreaktion den α -Ketoester **22** bildet (Schema 8). Für die Synthese von α -Ketomethylestern kann Methanol direkt im Gemisch mit Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt werden. Neben Alkoholen können auch Amine als Nucleophile in der Substitutionsreaktion verwendet werden, um α -Ketoamide zu erhalten.^[22]



Schema 8: α -Ketoestersynthese nach Wasserman *et al.*^[22]

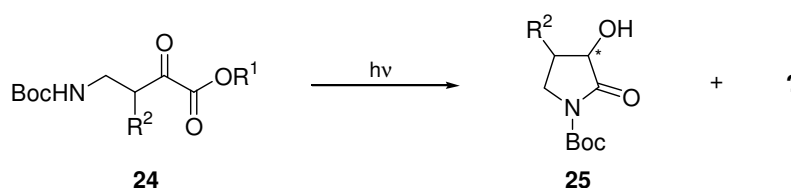
Das Ylid **19** wird durch eine Deprotonierung von (Cyanomethyl)triphenylphosphoniumchlorid **23** mit Triethylamin hergestellt.^[25]

Die α -Ketoestersynthese nach Wasserman *et al.* bot im Rahmen dieser Arbeit eine ideale Möglichkeit, Aminosäuren über die Modifizierung einer Carbonsäure mit dieser reaktiven Funktionalität zu versehen. Wegen der hohen Reaktivität war es von entscheidender Bedeutung, dass der α -Ketoester als letzte Stufe synthetisiert werden konnte.

3 Aufgabenstellung

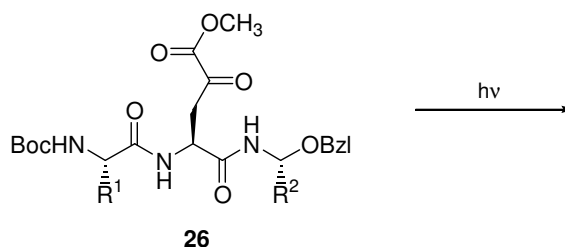
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, aufbauend auf den Ergebnissen von Obkircher^[1] die α -Ketoestermodifizierung von Aminosäuren und Dipeptiden auf größere Peptide zu erweitern und einen genaueren Einblick in den Mechanismus der reduktiven Photozyklisierung zu bekommen.

Gezielte Modifikationen am Modellsystem **24**, wie der Austausch des Methylesters ($R^1 = \text{Me}$) gegen andere Ester oder der Einbau eines Substituenten R^2 in β -Position, sollten Informationen über die einzelnen Schritte der Photozyklisierung zu Hydroxypyrrolidinon **25** liefern. Daneben sollte versucht werden, mit geeigneten Maßnahmen eine asymmetrische Induktion am neu entstandenen Stereozentrum herbeizuführen (*Schema 9*).



Schema 9: Modellsystem für die Untersuchung der reduktiven Photozyklisierung.

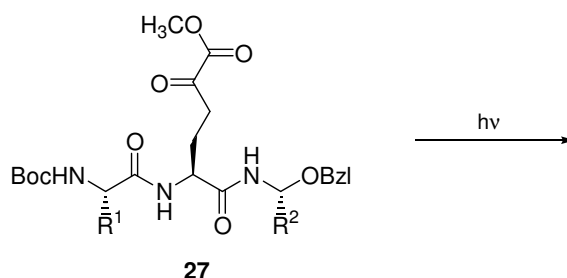
Die Photozyklisierung von Asparaginsäuren und Asparaginsäuredipeptiden, die mit der α -Ketoestergruppe versehen wurden (*Schema 7*, S. 7), sollte sich auch auf größere Peptide anwenden lassen. Mittels Ersatz der Esterfunktion durch eine weitere Aminosäure können die modifizierten Tripeptide **26** mit Asparaginsäure als mittlerer Aminosäure erhalten und photochemisch untersucht werden (*Schema 10*).



Schema 10: Asparaginsäuretripeptide mit α -Ketoestermodifikation.

Der Einfluss der Seitenketten R^1 und R^2 auf die Zyklisierung sollte durch die Verwendung unterschiedlicher Aminosäuren (Glycin, Alanin, Valin, Leucin) am *N*- und *C*-Terminus der Tripeptide **26** analysiert werden. Bei einer erfolgreich verlaufenden Zyklisierung sollte es dann möglich sein, das System auch auf wesentlich größere Peptide zu übertragen.

Wird die Seitenkette der Tripeptide **26** um eine Methyleinheit verlängert, so werden die modifizierten Glutaminsäuretripeptide **27** erhalten. Auch hier sollte der Einfluss der Seitenketten R^1 und R^2 bei einer eventuellen Zyklisierungsreaktion untersucht werden (*Schema 11*).



Schema 11: Glutaminsäuretripeptide mit α -Ketoestermodifikation.

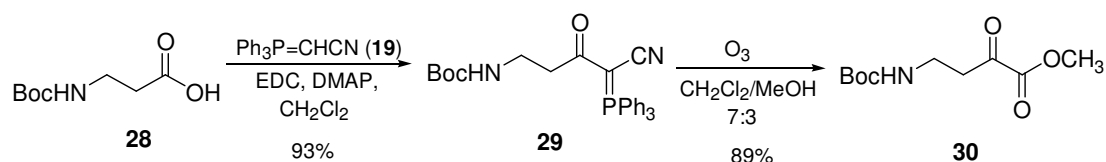
Wie frühere Arbeiten in der Gruppe Giese zeigten,^[9-11] können schon bei kleinen Änderungen an den Photoedukten andere Photoprodukte resultieren. Daher sollten, falls die Bestrahlung kein Zyklisierungsprodukt liefern sollte, auch andere Methoden angewandt werden, um einen Ringschluss zu erreichen. Wenn möglich sollten an den Zyklisierungsprodukten weitere chemische Modifikationen vorgenommen werden. So würde ein zweiter Ringschluss zu bicyklischen Verbindungen führen.

4 Spezieller Teil

4.1 Mechanistische Untersuchung der reduktiven Photozyklisierung

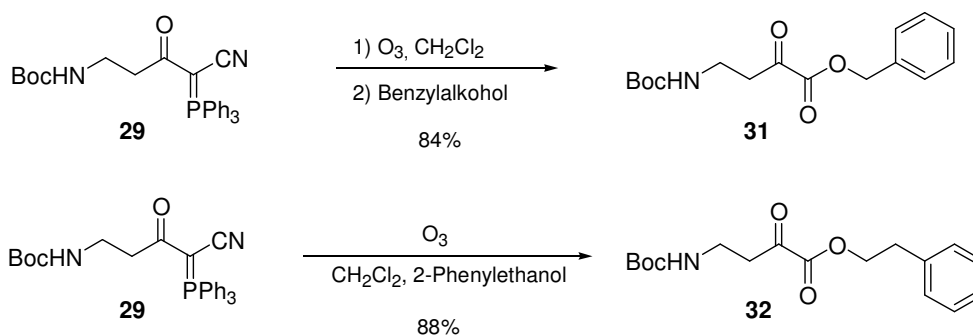
4.1.1 Synthesen verschiedener α -Ketoester

Zur Untersuchung des Mechanismus der reduktiven Photozyklisierung wurde ein einfaches Aminosäurederivat mit α -Ketoestermodifikation gewählt. Ausgehend von Boc-geschütztem β -Alanin **28** wurde gemäß der Vorschrift von Wasserman *et al.*^[22] das Cyanoketophosphoran **29** hergestellt, das in einem 7:3-Gemisch von Dichlormethan und Methanol ozonolysiert wurde. Der α -Ketomethylester **30** wurde so mit einer Gesamtausbeute von 83% erhalten (*Schema 12*).



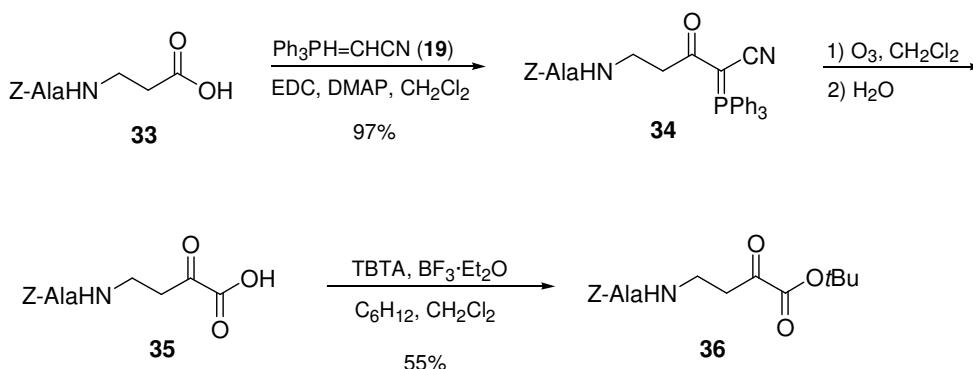
Schema 12: Synthese des α -Ketomethylesters **30**.

Um herauszufinden, was bei der Photolyse des α -Ketoesters mit der Alkoholgruppe des Esters vonstatten geht, wurden die Benzylester **31**, Phenethylester **32** und *tert*-Butylester **36** synthetisiert. Benzylester **31** wurde durch Ozonolyse von Phosphoran **29** in Dichlormethan und anschließende Zugabe von Benzylalkohol mit einer Ausbeute von 84% erhalten. Phenethylester **32** wurde durch Ozonolyse von Phosphoran **29** in einem Lösungsmittelgemisch von Dichlormethan und 2-Phenylethanol mit 88% Ausbeute synthetisiert (*Schema 13*).



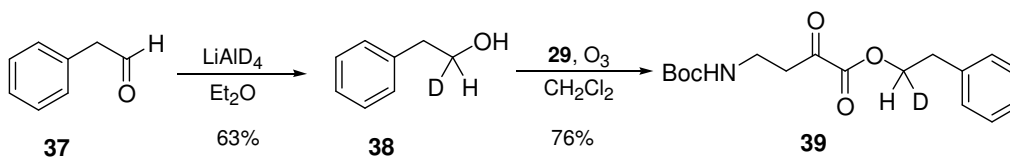
Schema 13: Synthese des α -Ketobenzylesters **31** und des α -Ketophenethylesters **32**.

Die Modifikation mit dem α -Keto-*tert*-butylester wurde am Dipeptid Z-Ala- β -Ala-OH (**33**) vorgenommen. Nach Kupplung mit Ylid **19** wurde das Cyanoketophosphoran **34** isoliert. Die direkte Veresterung nach Ozonolyse in Anwesenheit von *tert*-Butanol führte zu keiner Produktbildung. Daher wurde das Phosphoran **34** in Dichlormethan ozonolysiert und mit Wasser zur freien α -Ketosäure **35** umgesetzt. Nach Veresterung mit 2,2,2-Trichloracetimid-säure-*tert*-butylester (TBTA) und Bortrifluorid-diethyletherat wurde der α -Keto-*tert*-butylester **36** mit einer Gesamtausbeute von 53% erhalten (Schema 14).^[26]



Schema 14: Synthese des α -Keto-*tert*-butylesters **36**.

Zur Bestimmung des kinetischen Isotopeneffekts wurde der monodeuterierte α -Keto-phenethylester **39** mit einer Ausbeute von 76% hergestellt, indem Phosphoran **29** in Anwesenheit des monodeuterierten Alkohols **38** ozonolysiert wurde (Schema 15). Dieser wurde durch Reduktion von Phenylacetaldehyd (**37**) mit Lithiumaluminiumdeuterid gewonnen (Ausbeute: 63%).^[27]



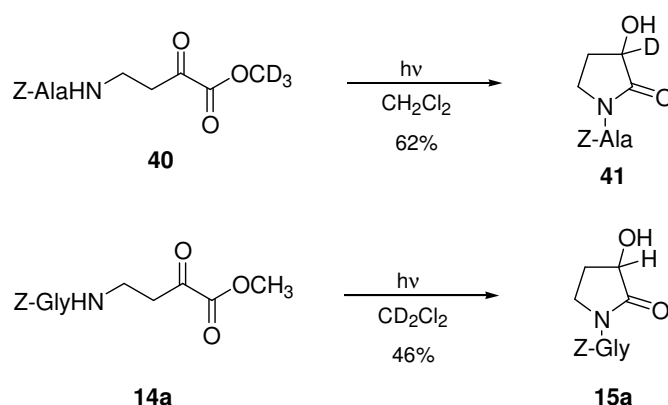
Schema 15: Synthese des monodeuterierten α -Ketophenethylesters **39**.

4.1.2 Bestrahlung der verschiedenen α -Ketoester

Die reduktive Photozyklisierung der Aminosäuren, die mit der α -Ketoestergruppe versehen wurden, zu 3-Hydroxy-2-pyrrolidinonen beinhaltet folgende chemische Reaktionen:

- 1) Durch einen Wasserstofftransfer wird das Keton zum Alkohol reduziert.
- 2) Die Alkoholkomponente des Esters wird abgespalten.

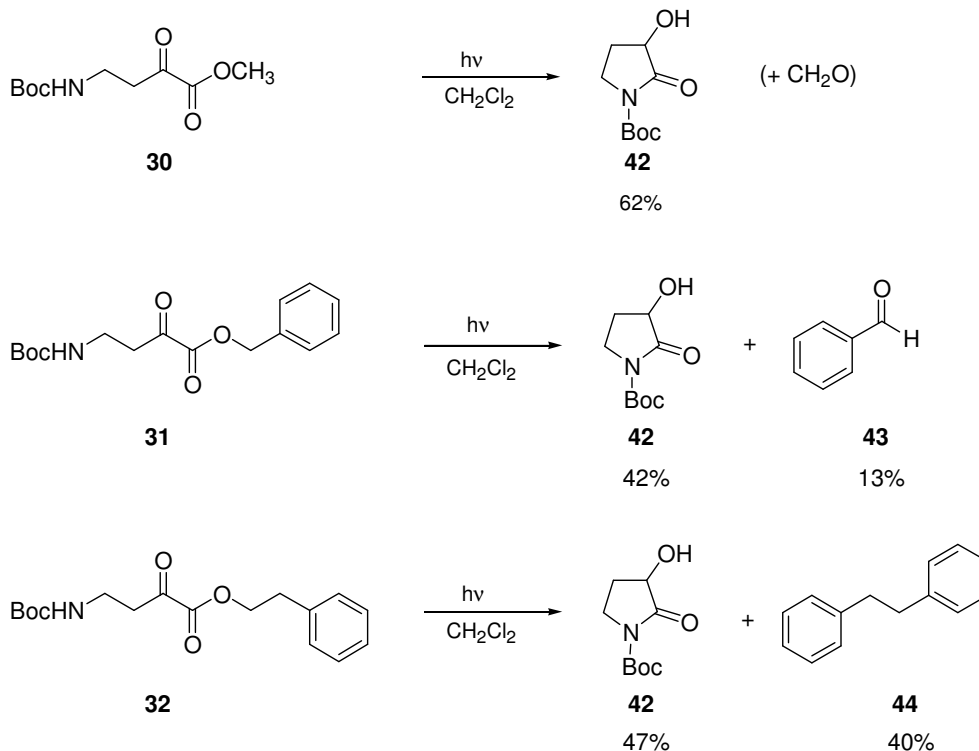
Um herauszufinden, woher der übertragene Wasserstoff stammt, wurden zwei erste Experimente von Obkircher durchgeführt.^[11] Er synthetisierte den Ketoester **40**, dessen Methoxygruppe perdeuteriert ist. Bei der Photozyklisierung wurde das Hydroxypyrrolidinon **41** gebildet, mit Deuterium am C-3 des Heterozyklus. Diese Bestrahlung wurde in CH_2Cl_2 durchgeführt. Das analoge Experiment mit dem nichtdeuterierten α -Ketoester **14a** in CD_2Cl_2 führte zum nichtdeuterierten Photoprodukt **15a** (Schema 16).



Schema 16: Bestrahlung des deuterierten α -Ketoesters **40** in CH_2Cl_2 und des α -Ketoesters **14a** in CD_2Cl_2 .^[11]

Wie diese Experimente zeigten, wird der Wasserstoff, der das Keton zum Alkohol reduziert, von der Alkoholkomponente des Esters übertragen. Daher ist anzunehmen, dass bei der Photozyklisierung dieser Esteralkohol als Aldehyd abgespalten wird. Da Formaldehyd bei der Bestrahlung des α -Ketomethylesters **30** nicht nachgewiesen werden konnte, wurden α -Ketobenzylester **31** und α -Ketophenethylester **32** synthetisiert. Nach der Photozyklisierung des α -Ketobenzylesters **31** wurde neben dem Hydroxypyrrolidinon **42** (42%) auch Benzaldehyd (**43**) mit einer Ausbeute von 13% erhalten. Das analoge Experiment mit α -Ketophenethylester **32** resultierte in

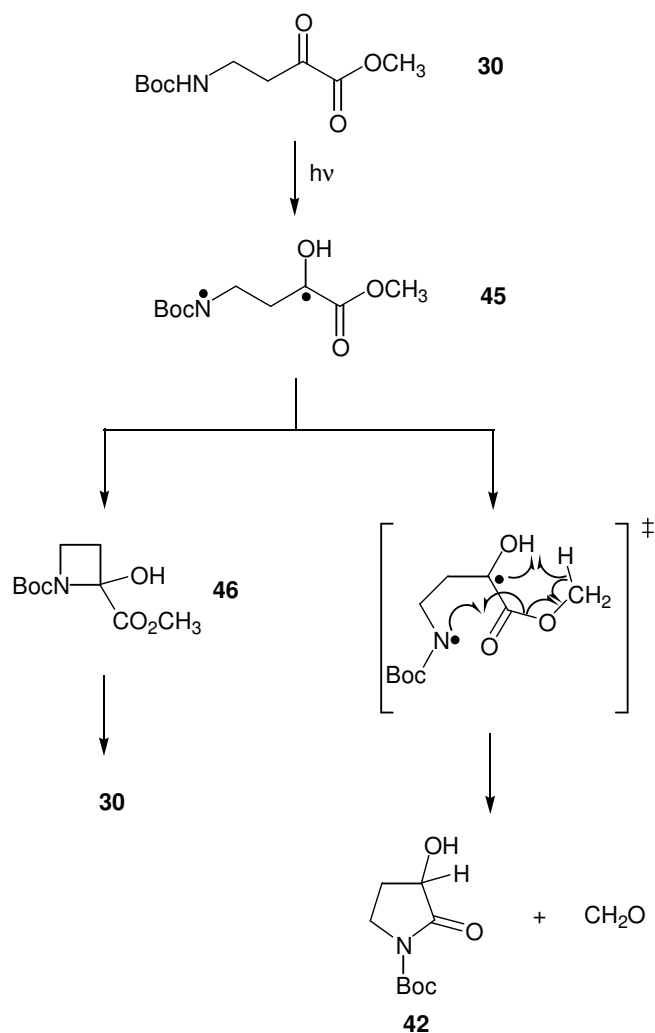
Pyrrolidinon **42** und Bibenzyl (**44**) mit 47% bzw. 40% Ausbeute als Photoprodukte (Schema 17).



Schema 17: Bestrahlung der α -Ketoester **30** - **32**.

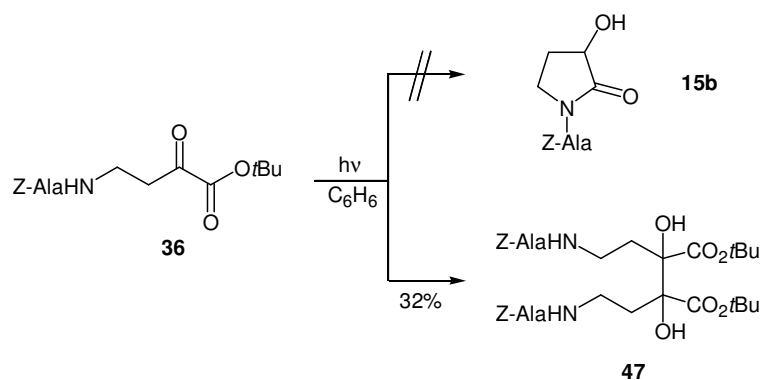
In einem nachfolgenden Bestrahlungsexperiment wurde nachgewiesen, dass Bibenzyl (**44**) photochemisch aus Phenylacetaldehyd (**37**) mit einer Ausbeute von 95% gebildet wird. Der bei der Photozyklisierung des α -Ketophenethylesters **32** entstehende Phenylacetaldehyd (**37**) konnte daher nicht isoliert werden, da er sofort unter Decarbonylierung und Radikaldimerisierung zu Bibenzyl (**44**) weiterreagierte.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich ein möglicher Mechanismus der reduktiven Photozyklisierung postulieren. Die photochemische Anregung der Ketogruppe des α -Ketoesters **30** führt zu einer intramolekularen Wasserstoffabstraktion und zur Entstehung des Diradikals **45** als reaktive Zwischenstufe (analog der *Norrish-Typ-II-Reaktion*). Dieses kann nun entweder über das gespannte zyklische Halbaminol **46** zurück zur Ausgangsverbindung **30** reagieren oder durch Zyklisierung und einen weiteren intramolekularen Wasserstofftransfer das Pyrrolidinon **42** sowie Formaldehyd bilden (Schema 18).



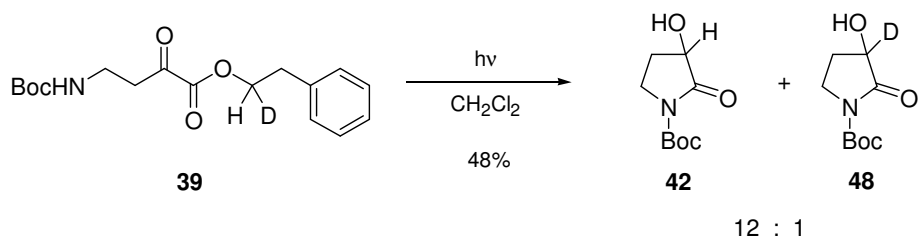
Schema 18: Möglicher Mechanismus der reduktiven Photozyklisierung von **30**.

Gemäß diesem Reaktionsmechanismus sollte ein *tert*-Butylester nicht zum Hydroxypyrrolidinon führen. Tatsächlich lieferte die Bestrahlung des α -Ketoesters **36** nicht das Zyklisierungsprodukt **15b**, sondern es wurde das Dimer **47** mit einer Ausbeute von 32% gebildet (*Schema 19*). Dieses Dimer ist im Einklang mit der Annahme eines Diradikals **45**, welches dimerisiert, wenn die Zyklisierung mit Wasserstofftransfer nicht möglich ist.



Schema 19: Bestrahlung des α -Keto-*tert*-butylesters **36**.

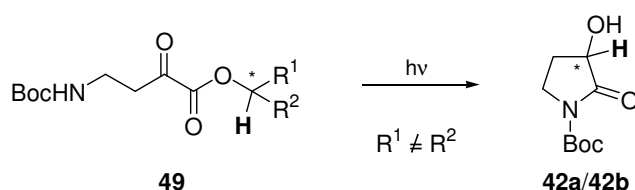
Eine weitere Bestätigung für den mutmaßlichen Reaktionsmechanismus der Photozyklisierung lieferte die Bestrahlung des monodeuterierten α -Ketoesters **39**. Auf Grund des Verhältnisses von nichtdeuteriertem zu deuteriertem Photoprodukt (**42** bzw. **48**) ließ sich ein kinetischer Isotopeneffekt $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 12$ bestimmen (*Schema 20*). Dieser ungewöhnlich hohe Wert unterstützt die Vermutung, dass Diradikal **45** zwei verschiedene Reaktionsmöglichkeiten besitzt, zurück zur Ausgangsverbindung oder hin zum Zyklisierungsprodukt.



Schema 20: Bestrahlung des monodeuterierten α -Ketophenylesters **39**.

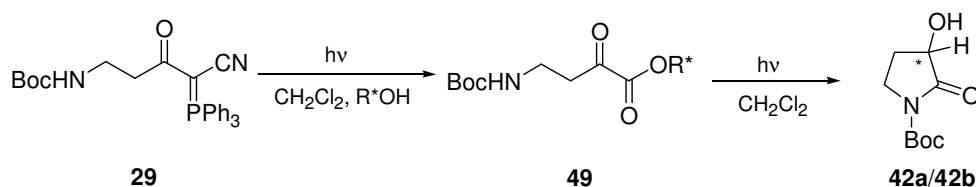
4.1.3 Photozyklisierung chiraler α -Ketoester

Wie in den vorab beschriebenen Experimenten gezeigt, findet bei der Photozyklisierung formal ein Wasserstofftransfer von der Alkoholkomponente des Esters zum Keton statt. Dabei entsteht ein neues Stereozentrum am reduzierten Kohlenstoff. Würde der übertragene Wasserstoff selbst von einem chiralen Zentrum des α -Ketoesters **49** stammen, könnte möglicherweise eines der beiden enantiomeren Pyrrolidinone **42a** bzw. **42b** bevorzugt gebildet werden (*Schema 21*).



Schema 21: Versuchsansatz für die Photozyklisierung chiraler α -Ketoester.

Die chiralen α -Ketoester **49** wurden analog α -Ketophenethylester **32** synthetisiert, indem Phosphoran **29** bei Anwesenheit des jeweiligen chiralen Alkohols ozonolytisch wurde. Bestrahlung in Dichlormethan lieferte das Hydroxypyrrolidinon als Gemisch der beiden Enantiomere **42a** und **42b** (*Schema 22*).



Schema 22: Synthese und Bestrahlung der chiralen α -Ketoester **49**.

Es wurden die fünf chiralen Ester **50** - **54** hergestellt. Die jeweiligen Ausbeuten und das Verhältnis der beiden Enantiomere **42a** und **42b** sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Die Enantiomerenverhältnisse wurden durch Umsetzung der Hydroxypyrrolidinone zu den Mosher-Estern und durch Vergleich der integrierten Signale im ^{19}F -NMR-Spektrum bestimmt.^[28,29]

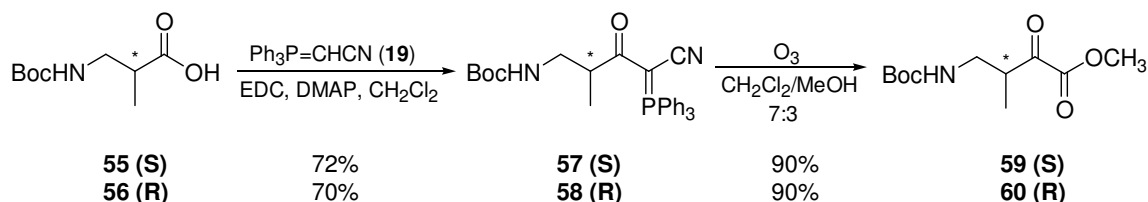
Tabelle 1: Ausbeuten und Enantiomerenverhältnisse für die Synthese und Bestrahlung der chiralen α -Ketoester **50** - **54**.

<i>Nr.</i>	<i>R*OH</i>	<i>Ausbeute (2 Stufen)</i>	<i>42a : 42b</i>
50	(R)-2-Butanol	28%	1 : 1
51	(S)-2-Butanol	23%	1 : 1
52	(S)-Milchsäureethylester	4%	1 : 1
53	(S)-Milchsäurebutylester	35%	1 : 1
54	(-)-Menthol	10%	1 : 1

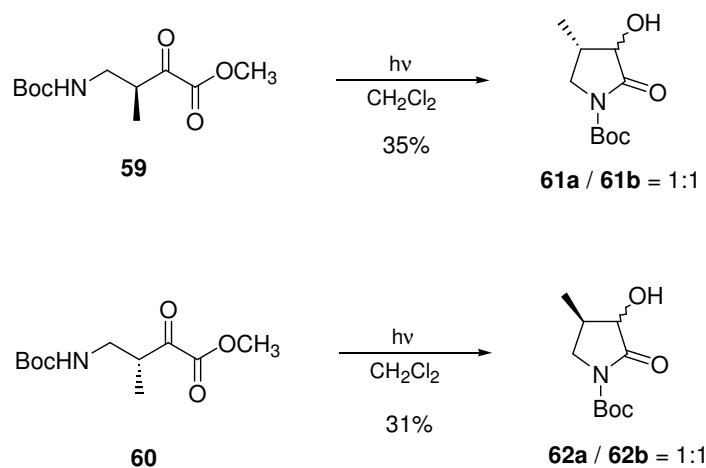
Bei allen fünf chiralen α -Ketoestern wurde nach der Photozyklisierung das racemische Pyrrolidinon **42** erhalten. Die chirale Information des Esters ließ sich also nicht auf das Stereozentrum am C-3 des Photoprodukts übertragen.

4.1.4 Photozyklisierung von α -Ketoestern mit Stereozentrum in β -Position

Eine zweite Möglichkeit, Einfluss auf das Enantiomerenverhältnis bei der reduktiven Photozyklisierung zu nehmen, besteht darin, ein chirales Zentrum benachbart zum Keton einzubauen. Dafür wurden beide Enantiomere von in β -Position methylierten α -Ketoestern verwendet. Ausgehend von den kommerziell erhältlichen Carbonsäuren **55** bzw. **56** wurden die Phosphorane **57** bzw. **58** synthetisiert, die zu den α -Ketoestern **59** bzw. **60** umgesetzt wurden (*Schema 23*). Nach der Bestrahlung von **59** wurden die diastereomeren Pyrrolidinone **61a** und **61b** im Verhältnis 1:1 mit 35% Ausbeute isoliert (*Schema 24*). Das analoge Ergebnis wurde mit der Photozyklisierung von **60** mit 31% Ausbeute erhalten. (**62a** / **62b** = 1:1).



Schema 23: Synthese der α -Keto- β -methylester **59** und **60**.



Schema 24: Photozyklisierung der α -Keto- β -methylester **59** und **60**.

Auch das Vorhandensein einer chiralen Methylgruppe in β -Position zum Keton führte bei der reduktiven Photozyklisierung nicht zu einer Stereoselektivität am C-3 des Pyrrolidinons. Sterisch anspruchsvollere Substituenten in der β -Position der α -Ketoester oder Substituenten, die eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zur Hydroxygruppe ausbilden, könnten möglicherweise eher zu einer Selektivität führen. Allerdings sind die enantiomerenreinen Carbonsäuren, die die Vorstufen dieser α -Ketoester wären, nur in mehrstufigen Synthesen zugänglich.^[30] Daher ist es möglicherweise einfacher, enantiomerenreine Hydroxypyrrolidinone durch Veresterung mit einer chiralen Säure und Trennung der Diastereomere zu gewinnen.^[31]

4.1.5 Zusammenfassung

Die reduktive Photozyklisierung von α -Ketoestern ist ein wichtiger Reaktionsschritt in der Synthese *N*-substituierter 3-Hydroxy-2-pyrrolidinone, Verbindungen von großem pharmazeutischem Interesse.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte durch verschiedene Experimente ein genauerer Einblick in den Mechanismus dieses neuartigen Reaktionstyps erhalten werden. Von Obkircher durchgeführte Arbeiten mit deuterierten Derivaten ließen eine Übertragung des Wasserstoffs von der Alkoholkomponente des Esters zum Keton vermuten.^[11] Dabei wird dieser Alkohol zum Aldehyd oxidiert und abgespalten, wie direkt bei der Bestrahlung des α -Ketobenzylesters **31** und indirekt bei der Photozyklisierung des α -Ketophenethylesters **32** gezeigt werden konnte. Die photochemische Dimerisierung des α -Keto-*tert*-butylesters **36** gab einen Hinweis auf Diradikal **45** als Zwischenstufe. Schließlich unterstützt der ungewöhnlich hohe kinetische Isotopeneffekt dieser Zyklisierung die Annahme, dass Diradikal **45** nicht nur zum Pyrrolidinon **42** reagieren kann, sondern auch über einen anderen Reaktionspfad wieder die Ausgangsverbindung **30** bildet.

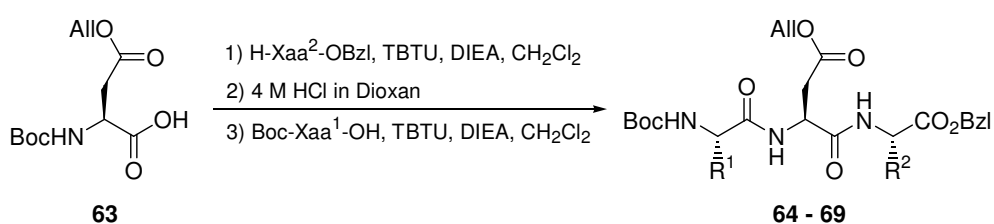
Das während der Photozyklisierung neu gebildete chirale Zentrum konnte nicht stereoselektiv erzeugt werden. Die Bestrahlungen von α -Ketoestern mit chiraler Alkoholkomponente führten jeweils zum racemischen Photoprodukt. Eine chirale Methylgruppe in β -Position des α -Ketoesters bewirkte ebenfalls nicht die Anreicherung eines Enantiomeren beim Aufbau des neuen Stereozentrums.

4.2 Zyklisierung α -Ketoester-modifizierter Asparaginsäurepeptide

4.2.1 Synthese von Tripeptiden mit α -Ketoestermodifikation

Wie von Obkircher^[11] beschrieben, können auch Asparaginsäuren, die mit der α -Ketoesterfunktionalität versehen sind, die reduktive Photozyklisierung eingehen. Dabei werden *N*-substituierte 4-Hydroxypyroglutaminsäureester erhalten. Modifizierte Asparaginsäuren mit einer zusätzlichen Aminosäure am *N*-Terminus reagieren in gleicher Weise (Schema 7, S. 7). Dieses System sollte auf Tripeptide mit Asparaginsäure in mittlerer Position erweitert werden.

Dafür wurden insgesamt acht verschiedene Asparaginsäuretripeptide hergestellt, die mit der α -Ketoestergruppe modifiziert wurden. Als *N*- und *C*-terminale Aminosäuren wurden Kombinationen von Glycin, Alanin, Valin und Leucin verwendet, um den Einfluss der benachbarten Aminosäuren zu studieren. Beginnend mit *N*-tert-Butyloxycarbonyl-asparaginsäure-4-allylester (**63**) wurden die sechs Tripeptide **64** - **69** hergestellt, deren Carbonsäurefunktion in der Asparaginsäureseitenkette als Allylester geschützt war. Die Peptidkupplungen wurden mit der jeweiligen Boc- bzw. Benzylester-geschützten Aminosäure sowie mit TBTU und DIEA in Dichlormethan durchgeführt. Die Boc-Schutzgruppe wurde mit Chlorwasserstoff in Dioxan abgespalten (Schema 25).^[32,33] Die Gesamtausbeuten der Tripeptide sind in Tabelle 2 aufgeführt.



Schema 25: Synthese der Tripeptide **64** - **69**.

Tabelle 2: Gesamtausbeute der synthetisierten Tripeptide **64** - **69**.

<i>Tripeptid</i>	R^1	R^2	<i>Ausbeute</i>
Boc-Gly-Asp(OAll)-Ala-OBzl (64)	H	Me	98%
Boc-Gly-Asp(OAll)-Leu-OBzl (65)	H	<i>t</i> Bu	92%
Boc-Gly-Asp(OAll)-Val-OBzl (66)	H	<i>i</i> Pr	97%
Boc-Ala-Asp(OAll)-Gly-OBzl (67)	Me	H	85%
Boc-Ala-Asp(OAll)-Ala-OBzl (68)	Me	Me	92%
Boc-Ala-Asp(OAll)-Val-OBzl (69)	Me	<i>i</i> Pr	95%

Der Allylester der Tripeptide **64** - **69** wurde mit Hilfe von Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium(0) und Natrium-*p*-toluolsulfonat abgespalten.^[34] Die entstandene Carbonsäure wurde mit Ylid **19**, EDC und DMAP zu den Cyanoketophosphoranen **70** - **75** umgesetzt. Ozonolyse in Dichlormethan und Methanol führte schließlich zu den α -Ketoestern **76** - **81** (Schema 26).^[22] Die jeweiligen Ausbeuten sind in *Tabelle 3* zusammengefasst.

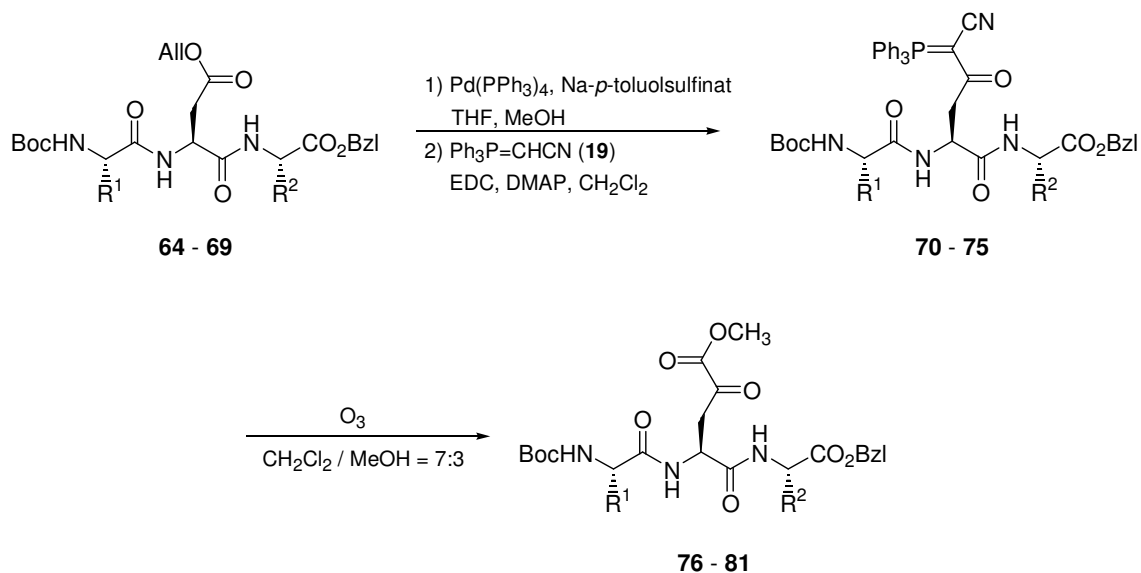
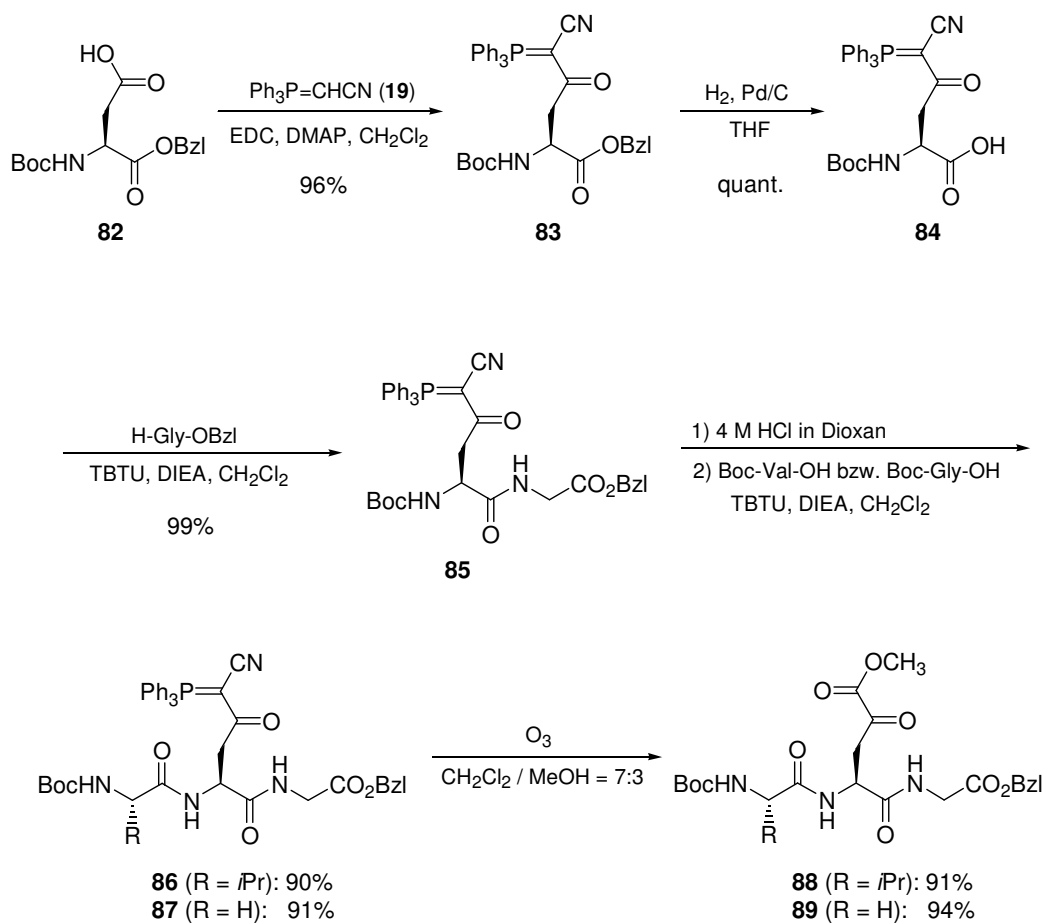
**Schema 26:** Synthese der Phosphorane **70** - **75** und der α -Ketoester **76** - **81**.

Tabelle 3: Ausbeuten der Phosphorane **70** - **75** und der α -Ketoester **76** - **81**.

<i>Tripeptid</i>	<i>R¹</i>	<i>R²</i>	<i>Phosphoran</i>	<i>α-Ketoester</i>
64	H	Me	70 (82%)	76 (85%)
65	H	<i>i</i> Bu	71 (71%)	77 (97%)
66	H	<i>i</i> Pr	72 (72%)	78 (96%)
67	Me	H	73 (44%)	79 (66%)
68	Me	Me	74 (77%)	80 (97%)
69	Me	<i>i</i> Pr	75 (70%)	81 (91%)

Für die Herstellung der α -Ketoestertripeptide **88** und **89** wurde ein anderer Syntheseweg gewählt, da während der Allylesterabspaltung mit Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium(0) der Benzylester teilweise durch einen Methyllester ersetzt wurde. Als erster Schritt wurde *N-tert*-Butyloxycarbonyl-asparaginsäure-benzylester (**82**) mit dem Ylid **19**, EDC und DMAP zum Phosphoran **83** umgesetzt.^[22] Nach hydrogenolytischer Abspaltung des Benzylesters wurde die Carbonsäure **84** erhalten.^[35] Diese reagierte mit Glycin-benzylester, TBTU und DIEA zum Dipeptid **85**.^[32] Durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Dioxan und Kupplung mit Boc-Val-OH bzw. Boc-Gly-OH, TBTU und DIEA wurden die Tripeptide **86** und **87** erhalten.^[32,33] Ozonolytische Spaltung in Dichlormethan und Methanol resultierte schließlich in den α -Ketoestern **88** und **89** (*Schema 27*).^[22] Alle Reaktionsschritte konnten mit ausgezeichneten Ausbeuten von 90% und höher durchgeführt werden.

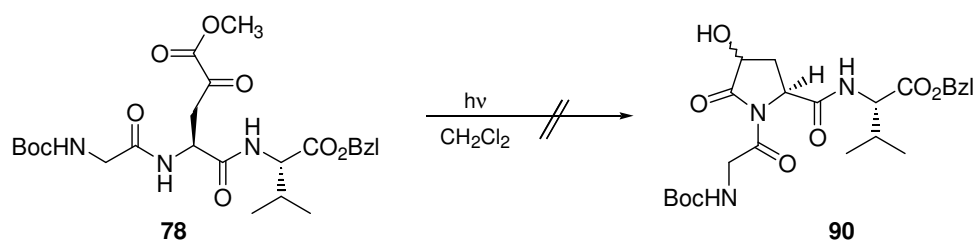


Schema 27: Synthese der α -Ketoester **88** und **89** (alternative Route).

Über beide Syntheserouten können Asparaginsäuretripeptide mit α -Ketoestermodifikation effizient und in hohen Ausbeuten hergestellt werden. Die alternative Route bietet den Vorteil, ohne den Allylester als zusätzliche Schutzgruppe arbeiten zu können. Die zuerst vorgestellte Route entspricht jedoch dem gewünschten Ziel, die Modifikationen erst als letzte Syntheseschritte am natürlichen Peptid vorzunehmen. Dieser Syntheseweg sollte sich von Tripeptiden auch auf größere Peptide übertragen lassen.

4.2.2 Zyklisierung von Asparaginsäuretripeptiden mit α -Ketoestermodifikation

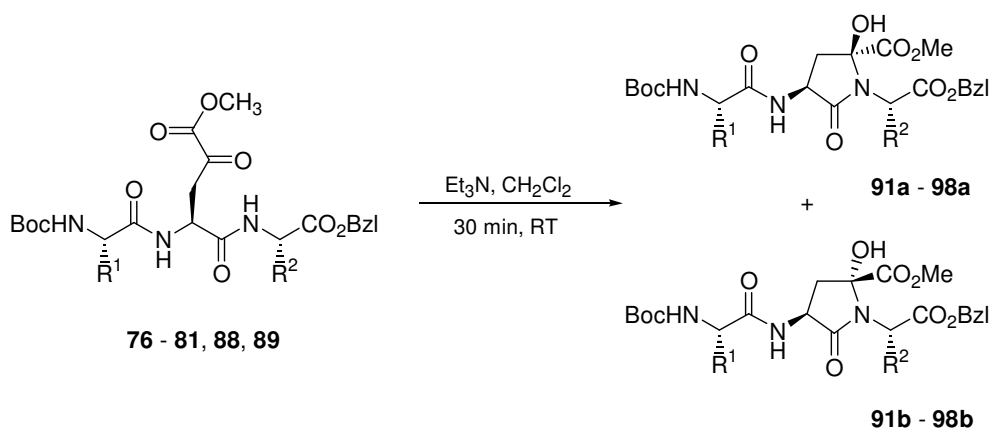
Nach erfolgreicher Synthese der modifizierten Tripeptide mit Asparaginsäure in mittlerer Position wurde nun deren photochemisches Verhalten untersucht. Die Bestrahlung des α -Ketoesters **78** resultierte jedoch nicht in der Bildung des erwarteten Zyklisierungsprodukts **90** (*Schema 28*). Stattdessen wurde ein Gemisch verschiedener photochemischer Spaltprodukte isoliert.



Schema 28: Versuch der Photozyklisierung von **78**.

Auch die Bestrahlung anderer α -Ketoestertripeptide oder ein Wechsel des Lösungsmittels zu Benzol oder Toluol führte nicht zum Hydroxypyrrolidinon. Dieser Befund kann dadurch erklärt werden, dass die Substitution des Asparaginsäureesters durch das Amid einer Aminosäure zu einer geringeren Flexibilität des Peptids führt, weil eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Keton und dem Amid der C-terminalen Aminosäure ausgebildet werden kann. Demzufolge ist die Ketogruppe von der N-terminalen Amidfunktion der Asparaginsäure abgewandt. Das photochemisch angeregte Keton kann nun nicht mehr wie bei den Asparaginsäureestern **16** (*Schema 7*, S. 7) ein Wasserstoff des Amids abstrahieren und das zu **45** analoge Diradikal bilden (vgl. *Schema 18*, S. 15), welches zum Pyrrolidinon **90** zyklisieren würde.

Eine thermische Zyklisierung der modifizierten Asparaginsäuretripeptide ist jedoch unter basischen Bedingungen durchführbar. Die Zugabe von Triethylamin zu einer Lösung der α -Ketoester **76** - **81**, **88**, **89** in Dichlormethan führte zur Bildung der diastereomeren γ -Lactame **91a** - **98a** bzw. **91b** - **98b** (*Schema 29*).



Schema 29: Baseninduzierte Zyklisierung der α -Ketoester **76 - 81, 88, 89**.

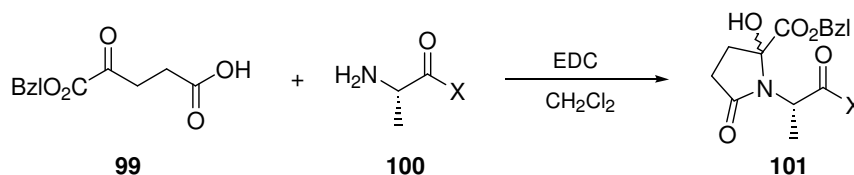
Die Ausbeuten und die Verhältnisse der Diastereomere sind in *Tabelle 4* dargestellt. Die Anordnung der Substituenten am neuentstandenen Stereozentrum konnte über NOE-Signale bestimmt werden.

Tabelle 4: Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der γ -Lactame **91 - 98**.

α -Ketoester	γ -Lactam	R^1	R^2	Ausbeute	a : b
Gly-Asp*-Gly (89)	91	H	H	89%	1 : 1
Gly-Asp*-Ala (76)	92	H	Me	81%	8 : 1
Gly-Asp*-Leu (77)	93	H	<i>t</i> Bu	79%	15 : 1
Gly-Asp*-Val (78)	94	H	<i>i</i> Pr	82%	19 : 1
Ala-Asp*-Gly (79)	95	Me	H	82%	1 : 1
Ala-Asp*-Val (81)	96	Me	<i>i</i> Pr	85%	8 : 1
Ala-Asp*-Ala (80)	97	Me	Me	76%	11 : 1
Val-Asp*-Gly (88)	98	<i>i</i> Pr	H	94%	1 : 1

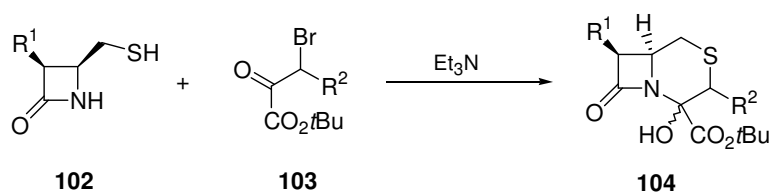
Die Zyklisierung der α -Ketoester zu γ -Lactamen unter basischen Bedingungen kann analog der Halbaminalbildung betrachtet werden, wobei jedoch nicht ein Amin sondern ein Amid mit dem Keton reagiert. Dies ist relativ ungewöhnlich, lässt sich aber mit der hohen Reaktivität des Ketons durch die benachbarte Estergruppe und dem intramolekularen Reaktionsverlauf erklären.

In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele für eine Reaktion zwischen einem α -Ketoester und einem Amid. Zur Synthese des Naturstoffs Vibrioferin wurde von Takeuchi *et al.* 1-Benzyl-2-oxoglutarinsäure (**99**) mit dem Amin **100** umgesetzt, wodurch das zyklische Produkt **101** als ein 1:1-Gemisch von Diastereomeren gewonnen wurde. Es wurde jedoch nicht erwähnt, ob die Zyklisierung während der Kupplung oder erst bei der Aufarbeitung in 10%iger Salzsäure stattfand (*Schema 30*).^[36]



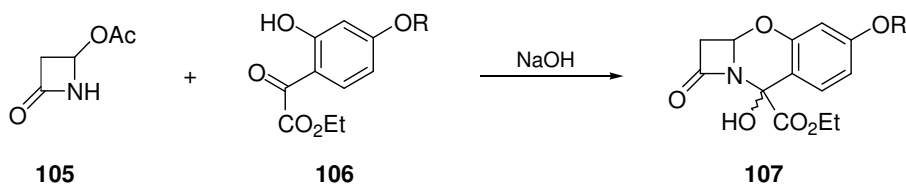
Schema 30: Zyklisierungsschritt in der Vibrioferinsynthese von Takeuchi *et al.*

Beim Aufbau des Ringsystems von Isocephemen wurde das Thiomethyl- β -lactam **102** mit dem β -Brompyruvat **103** zur bicyklischen Verbindung **104** umgesetzt. Dabei wurde zuerst das Thiol alkyliert, bevor das Amid des β -Lactams mit dem Keton des Pyruvats reagierte (*Schema 31*). Das erhaltene Diastereomergemisch wurde anschließend einer Dehydratisierung unterworfen.^[37]



Schema 31: Zyklisierungsschritt bei der Synthese von Isocephemen.

Ein drittes Beispiel für die Reaktion zwischen einem α -Ketoester und einem Amid wird von Merlini *et al.* bei der Synthese von 2,3-Benzo-1-oxaoctemen beschrieben. Acetoxy- β -lactam **105** reagiert mit dem aromatischen Hydroxy- α -ketoester **106** unter stark basischen Bedingungen zur Verbindung **107** (*Schema 32*).^[38]



Schema 32: Zyklisierungsschritt bei der Synthese von 2,3-Benzo-1-oxaoctemen.

Allen drei vorgestellten Beispielen ist gemeinsam, dass die Reaktion des α -Ketoesters mit dem Amid zu einer Ringbildung führt, wie auch bei den modifizierten Asparaginsäuretripeptiden unter basischen Bedingungen. Ein Unterschied besteht jedoch im Verhältnis der beiden diastereomeren Zyklisierungsprodukte. In den Literaturbeispielen wird jeweils ein äquimolares Diastereomerengemisch isoliert, wogegen bei der Zyklisierung der α -Ketoestertripeptide eine Stereoselektivität in Abhängigkeit von der Aminosäuresequenz beobachtet werden kann.

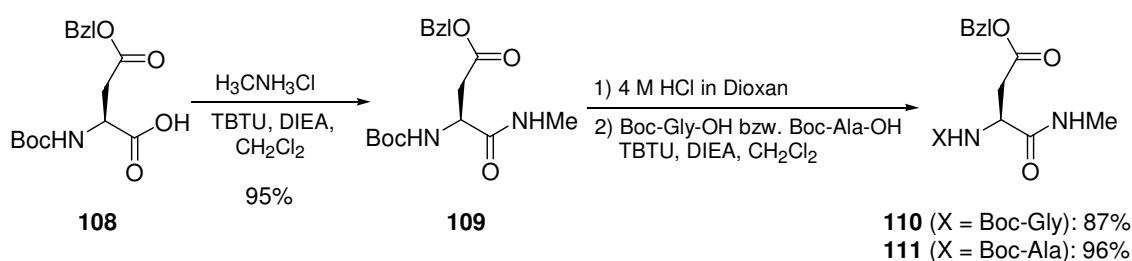
Werden die vier Zyklisierungsprodukte **91** - **94** mit Glycin als *N*-terminaler Aminosäure betrachtet (*Tabelle 4*), so lässt sich in Abhängigkeit der Größe der *C*-terminalen Seitenkette ein deutlicher Trend feststellen. Glycin als *C*-terminale Aminosäure führte zu einem äquimolaren Verhältnis der Diastereomere **91a** und **91b**. Mit zunehmendem sterischem Anspruch der Seitenkette von Methyl (**92**) über Isobutyl (**93**) zu Isopropyl (**94**) werden die Diastereomere **92a** - **94a** stärker bevorzugt. Im Falle des modifizierten Tripeptids Gly-Asp*-Val wurde eine Selektivität von 19:1 (**94a** : **94b**) beobachtet. Eine Erklärung für diese Beobachtungen wird in *Kapitel 4.2.4* (S. 35f) gegeben.

Bei den γ -Lactamen **95** - **97** mit Alanin als *N*-terminaler Aminosäure zeigte sich ein ähnliches Bild (*Tabelle 4*). Keine Selektivität trat bei Glycin als *C*-terminaler Aminosäure (**95**) auf, bei Valin und Alanin wurden bevorzugt die Diastereomere **96a** bzw. **97a** gebildet. Hierbei führte jedoch der größere sterische Anspruch der Isopropylgruppe im Vergleich zur Methylgruppe nicht zu einer höheren Selektivität.

Ein Austausch der *N*-terminalen Aminosäure (Glycin, Alanin oder Valin) bewirkt keine Änderung an der Diastereomerenselektivität, wie an den γ -Lactamen **91**, **95** und **98** (Glycin als *C*-terminale Aminosäure) zu beobachten ist (*Tabelle 4*).

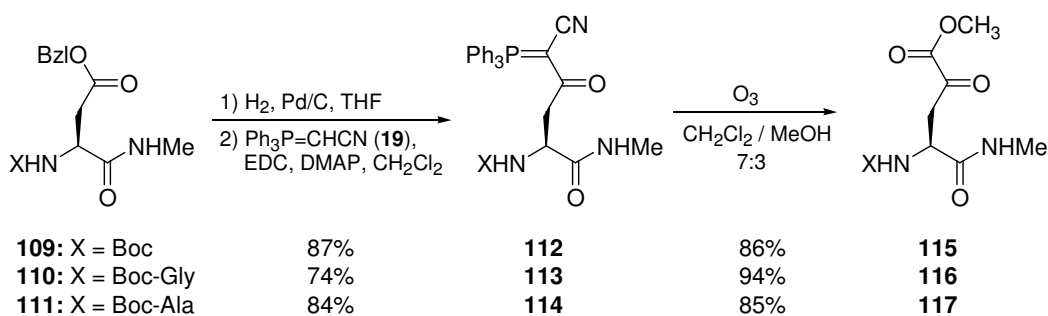
4.2.3 Zyklisierung von Asparaginsäuredipeptiden mit α -Ketoestermodifikation

Um den Einfluss der *N*-terminalen und *C*-terminalen Aminosäuren auf die Selektivität der baseninduzierten Zyklisierung getrennt voneinander bestimmen zu können, wurden zwei verschiedene Reihen von modifizierten Asparaginsäuredipeptiden synthetisiert. Bei der ersten Reihe wurde die *C*-terminale Aminosäure durch ein Methylamid ersetzt. Durch Kupplung des Asparaginsäurederivats **108** mit Methylaminhydrochlorid, TBTU und DIEA wurde das Methylamid **109** hergestellt.^[39] Entfernen der Boc-Schutzgruppe und Umsetzung des freien Amins mit Boc-Gly-OH bzw. Boc-Ala-OH mittels Standardmethoden resultierte in den Dipeptiden **110** und **111** (Schema 33).^[32,33]



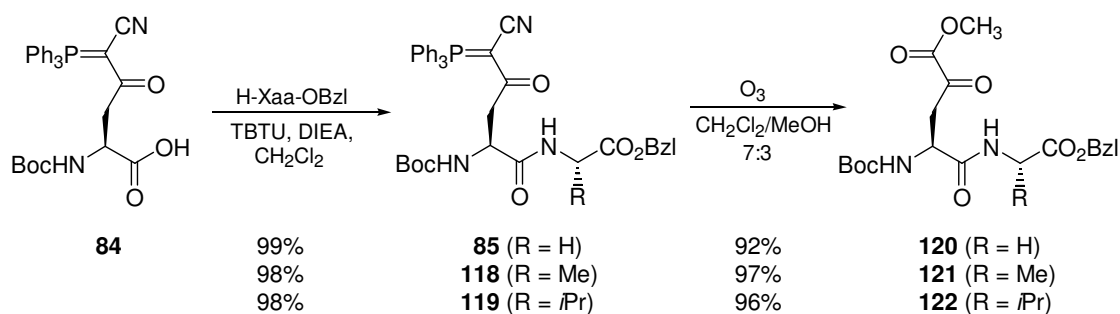
Schema 33: Synthese der Methylamiddipeptide **110** und **111**.

Beide Dipeptide, sowie das Asparaginsäuremethylamid **109** wurden anschließend zu den α -Ketoesterderivaten umgesetzt. Auf die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylester folgte die Synthese der Cyanoketophosphorane **112** - **114** und die ozonolytische Spaltung, die zu den α -Ketoestern **115** - **117** führte (Schema 34).^[22,35]



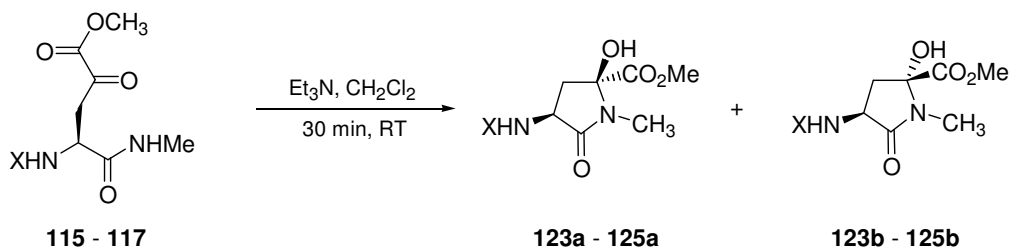
Schema 34: Synthese der α -Ketoester **115** - **117**.

Neben den Methylamiden wurden modifizierte Asparaginsäuredipeptide ohne *N*-terminale Aminosäure hergestellt. Carbonsäure **84** wurde mit der jeweiligen Benzylester-geschützten Aminosäure zu den Dipeptiden **85**, **118** und **119** gekuppelt. Nach Ozonolyse in Anwesenheit von Methanol wurden die α -Ketoester **120** - **122** erhalten (Schema 35).^[22,32]



Schema 35: Synthese der α -Ketoesterdipeptide **120** - **122**.

Unter basischen Bedingungen zyklisierten das modifizierte Asparaginsäurederivat **115** sowie die Dipeptidmethylamide **116** und **117** zu den diastereomeren γ -Lactamen **123a** - **125a** bzw. **123b** - **125b** (Schema 36, Tabelle 5).



Schema 36: Zyklisierung der α -Ketoester **115** - **117**.

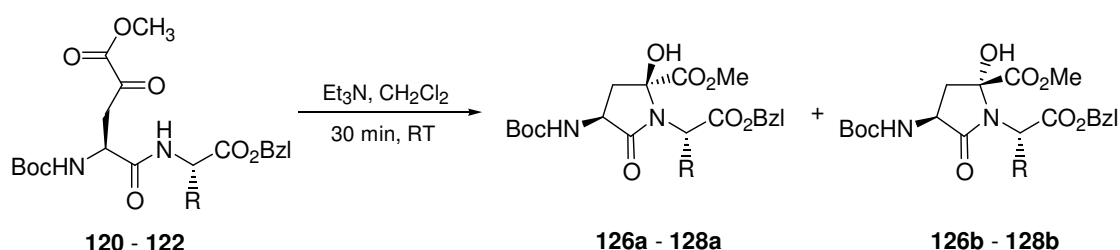
Tabelle 5: Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der γ -Lactame **123** - **125**.

α -Ketoester	γ -Lactam	X	Ausbeute	a : b
115	123	Boc	78%	1 : 2
116	124	Boc-Gly	77%	1 : 2
117	125	Boc-Ala	88%	1 : 2

Wie Tabelle 5 zeigt, geht bei einem Austausch der C-terminalen Aminosäure durch ein Methylamid die Stereoselektivität, die bei den Tripeptiden beobachtet wurde (siehe

Tabelle 4, S. 26), verloren. Nun ist sogar die Bildung des anderen Diastereomers (**123b** - **125b**) leicht bevorzugt, was durch den Einfluss des Stereozentrums der Asparaginsäure verursacht sein könnte. Das Vorhandensein oder die Seitenkettengröße einer *N*-terminalen Aminosäure spielte bei diesen Zyklisierungen keine Rolle.

Die modifizierten Asparaginsäuredipeptide mit verschiedenen *C*-terminalen Aminosäuren **120** - **122** cyclisierten ebenfalls unter basischen Bedingungen zu den diastereomeren γ -Lactamen **126a** - **128a** bzw. **126b** - **128b** (*Schema 37*). Die Ausbeuten und ermittelten Diastereoselektivitäten sind in *Tabelle 6* angegeben.



Schema 37: Zyklisierung der α -Ketoesterdipeptide **120** - **122**.

Tabelle 6: Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der γ -Lactame **126** - **128**.

<i>α-Ketoester</i>	<i>γ-Lactam</i>	<i>R</i>	<i>Ausbeute</i>	<i>a : b</i>
Asp*-Gly (120)	126	H	92%	1 : 1
Asp*-Ala (121)	127	Me	97%	5 : 1
Asp*-Val (122)	128	<i>i</i> Pr	94%	8 : 1

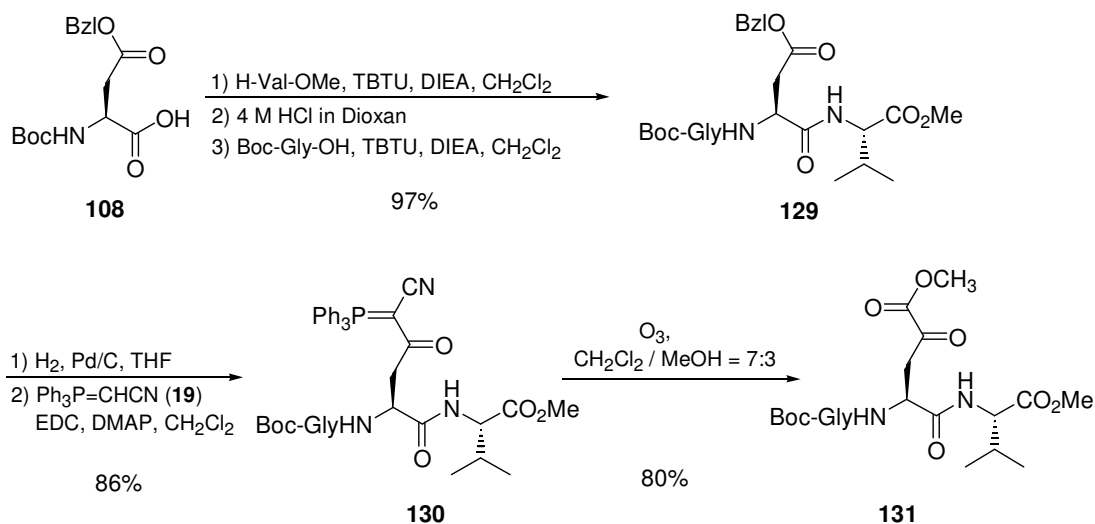
Wie bei den cyclisierten modifizierten Tripeptiden **91** - **98** (*Tabelle 4*, S. 26) ist auch bei den Dipeptiden **126** - **128** (*Tabelle 6*) die Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom sterischen Anspruch der Aminosäureseitenkette erkennbar. Jedoch werden die Diastereomere **126a** - **128a** etwas weniger bevorzugt gebildet. So sinkt die Selektivität von 19:1 beim Tripeptid- γ -lactam **94** auf 8:1 beim Dipeptid- γ -lactam **128**. Ein Grund dafür dürfte sein, dass durch das Vorhandensein einer *N*-terminalen Aminosäure die Flexibilität des Peptidrückgrats abnimmt. Die Größe der Seitenkette dieser Aminosäure spielt für die Diastereoselektivität nur eine geringe Rolle.

4.2.4 Zyklisierungen weiterer Asparaginsäurepeptide mit α -Ketoestermodifikation

Zur genaueren Untersuchung der Diastereoselektivität bei der Zyklisierung von Asparaginsäurepeptiden mit α -Ketoestermodifikation wurden weitere Derivate synthetisiert. So wurden am modifizierten Tripeptid Gly-Asp*-Val **78** folgende Änderungen vorgenommen:

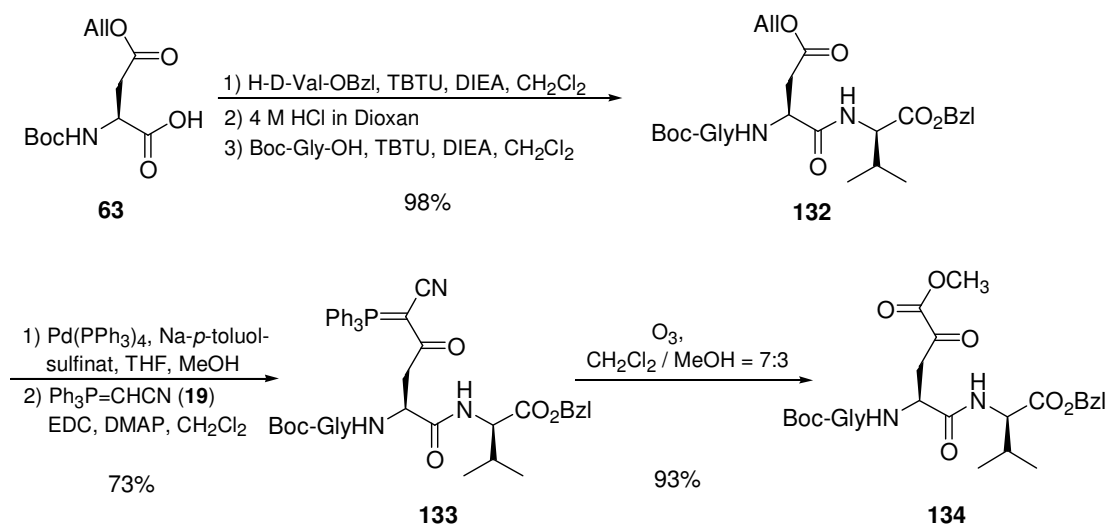
- Austausch des Benzylesters durch einen Methyl ester
- Einbau von D-Valin an Stelle von L-Valin
- Verlängerung des Peptids durch eine zusätzliche Aminosäure am C-Terminus
- Ersatz des Benzylesters durch ein Benzylamid

Der modifizierte Tripeptidmethyl ester **131** wurde nach *Schema 38* hergestellt. Dabei wurde nach der Synthese des Tripeptids **129** der Benzylester hydrogenolytisch abgespalten und die freie Carbonsäure nach der Vorschrift von Wasserman *et al.* zum α -Ketoester **131** umgesetzt.^[22,32,33,35]

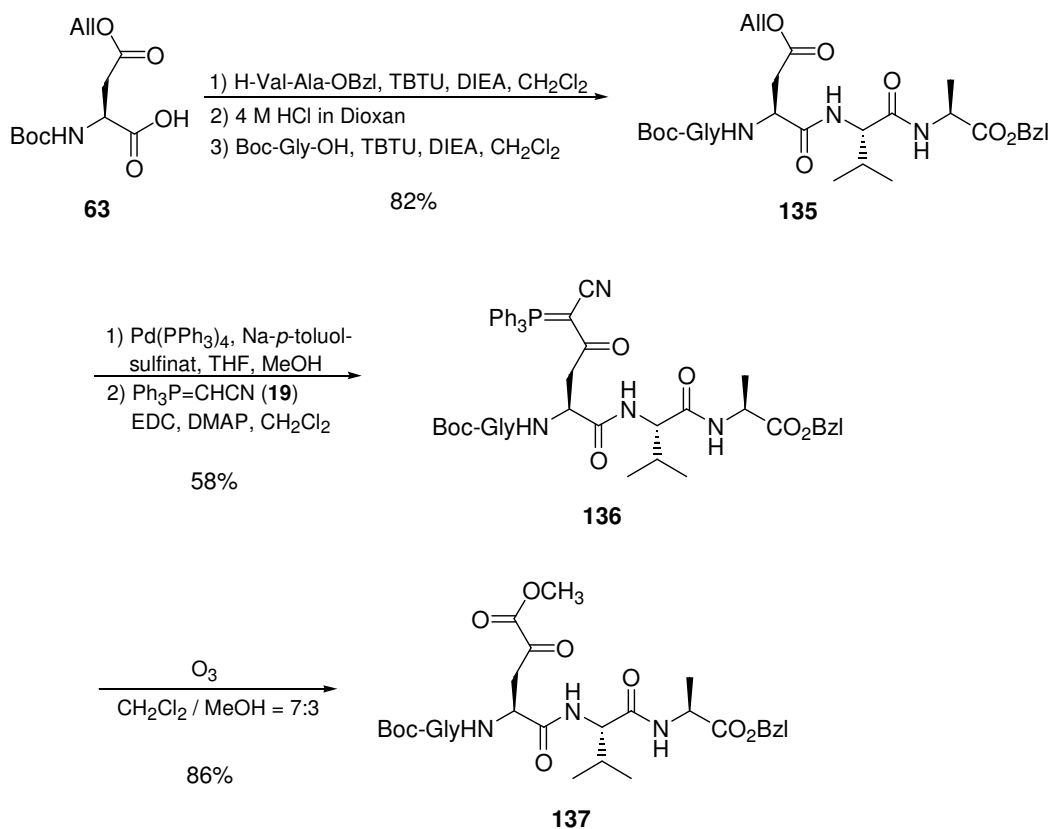


Schema 38: Synthese des modifizierten Tripeptidmethyl esters **131**.

Das modifizierte D-Valintripeptid **134** wurde analog α -Ketoester **78** synthetisiert (*Schema 39*), ebenso das Tetrapeptid mit α -Ketoestermodifikation **137** (*Schema 40*).

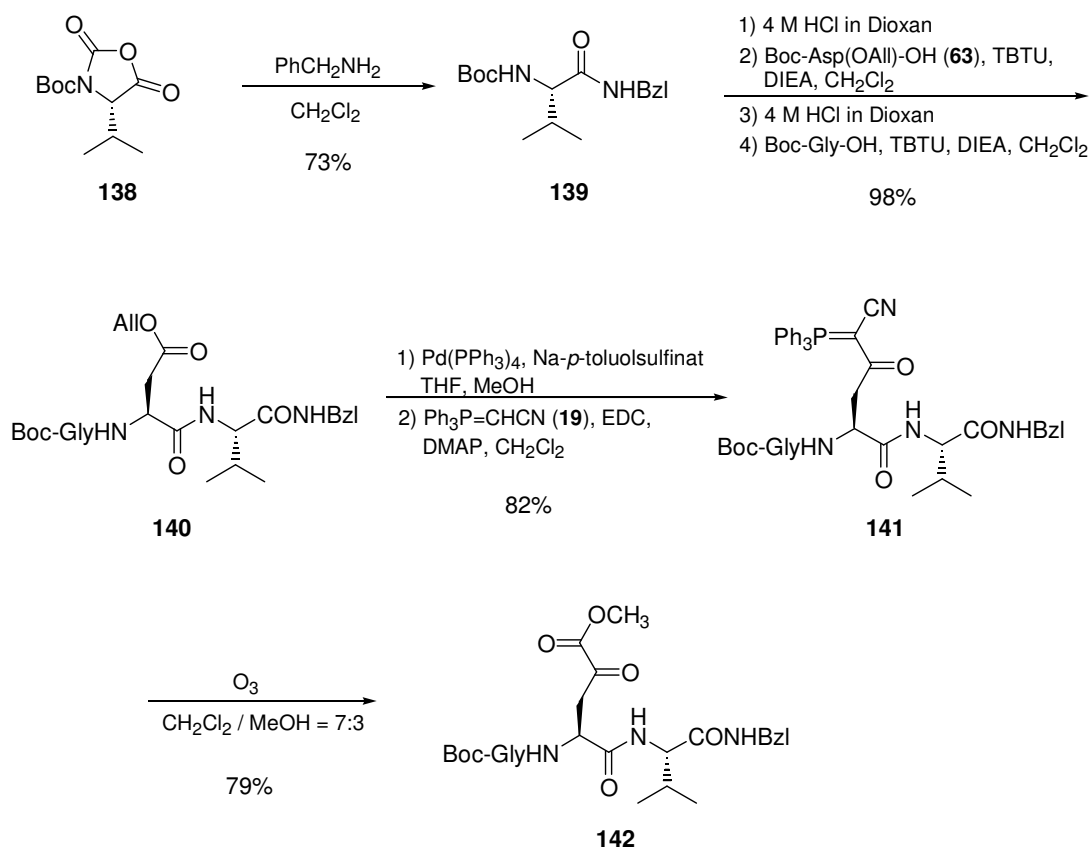


Schema 39: Synthese des modifizierten D-Valinotripeptids **134**.



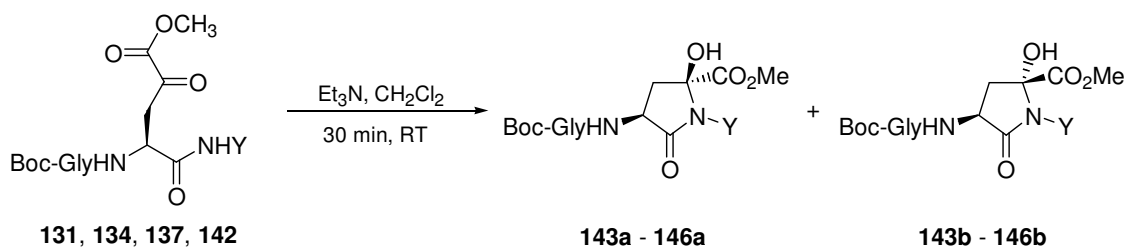
Schema 40: Synthese des modifizierten Tetrapeptids **137**.

Die Synthese des modifizierten Tripeptidbenzylamids begann mit dem *N*-Carbonsäureanhydrid von Boc-Valin (**138**). Dieses reagierte mit Benzylamin zum Benzylamid **139**, welches weiter zum Tripeptid **140** umgesetzt wurde.^[32,33,40] Abspaltung des Allylesters, Kupplung mit Ylid **19** und Ozonolyse in Anwesenheit von Methanol resultierte in α -Ketoester **142** (Schema 41).^[22,34]



Schema 41: Synthese des modifizierten Tripeptidbenzylamids **142**.

Die modifizierten Asparaginsäurepeptide **131**, **134**, **137** und **142** cyclisierten unter basischen Bedingungen zu den diastereomeren γ -Lactamen **143a** - **146a** bzw. **143b** - **146b** (Schema 42). Die Ausbeuten und ermittelten Diastereoselektivitäten sind in Tabelle 7 angegeben.



Schema 42: Zyklisierung der modifizierten Asparaginsäurepeptide **131**, **134**, **137** und **142**.

Tabelle 7: Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der γ -Lactame **94** und **143** - **146**.

α -Ketoester	γ -Lactam	Y	Ausbeute	a : b
Boc-Gly-Asp*-Val-OBzl (78)	94		82%	19 : 1
Boc-Gly-Asp*-Val-OMe (131)	143		79%	6 : 1
Boc-Gly-Asp*-D-Val-OBzl (134)	144		77%	1 : 3
Boc-Gly-Asp*-Val-Ala-OBzl (137)	145		82%	5 : 1
Boc-Gly-Asp*-Val-NHBzl (142)	146		79%	8 : 1

Der Austausch des Benzylesters durch einen Methylester führt zu einer geringeren Diastereoselektivität bei der Zyklisierung zu den γ -Lactamen **143** (6:1 gegenüber 19:1 bei **94**). Der größere sterische Anspruch der Benzylgruppe im Vergleich zur Methylgruppe dürfte dafür die Ursache sein.

Der Einbau des D-konfigurierten Valins an Stelle von L-Valin führt zu einer entgegengesetzten Selektivität. Wie in *Tabelle 7* ersichtlich, wird bei der Zyklisierung des α -Ketoesters **78** das Diastereomer **94a** (19:1) favorisiert, bei α -Ketoester **134** ist es

jedoch das Diastereomer **144b** (3:1). Unter Berücksichtigung der A^{1,3}- oder Allylspannung^[41] lassen sich die in *Abbildung 1* dargestellten bevorzugten Konformationen der beiden Diastereomere von **94** und **144** annehmen. Dabei liegt der Substituent mit der geringsten sterischen Wechselwirkung, der α -Wasserstoff der C-terminalen Aminosäure, in der Ebene der Amidbindung. Die sterisch anspruchsvollen Benzylester- und Isopropylsubstituenten sind vom Amid abgewandt. Bei den begünstigten Konformationen von **94a** und **144b** kann so eine Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe und dem Benzylester ausgebildet werden, bei **94b** und **144a** dagegen nicht. Die γ -Lactame **94a** bzw. **144b** sind somit energetisch günstiger als ihre zugehörigen Diastereomere **94b** bzw. **144a**. Dies könnte die bei der Zyklisierung gefundene Selektivität erklären.

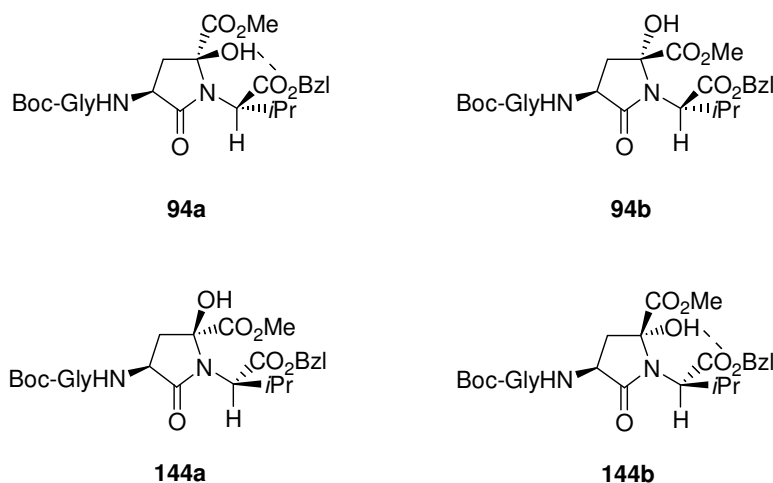


Abbildung 1: Bevorzugte Konformationen der diastereomeren γ -Lactame **94** und **144**.

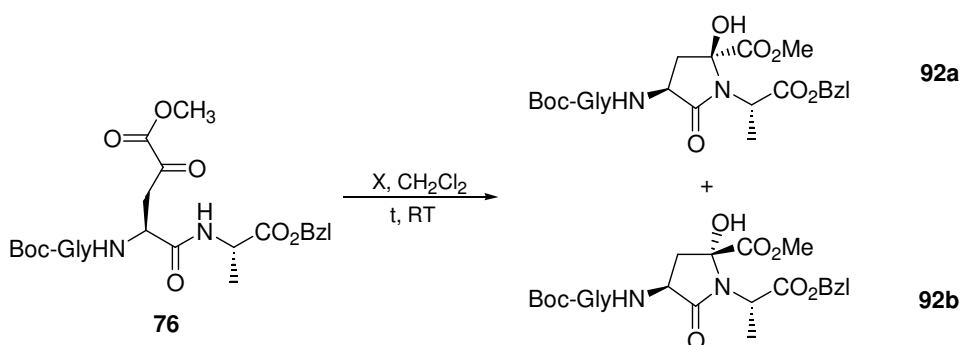
Carbonsäureamide sind bekannt dafür, stärkere Wasserstoffbrückenbindungen als Ester ausbilden zu können. Daher war zu erwarten, dass bei Austausch des Benzylesters durch ein Benzylamid am α -Ketoester **78** eine größere Selektivität erreicht werden kann. Das Diastereomer **146a** wurde jedoch nur mit einer Selektivität von 8:1 favorisiert (*Tabelle 7*). Das Diastereomer **94a** des Benzylesters dagegen wurde um den Faktor 19 bevorzugt gebildet. Die Annahme einer Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe und dem sp³-hybridisierten Sauerstoff (nicht dem Carbonylsauerstoff) des Benzylesters könnte diese Beobachtung erklären. Vorläufige Ergebnisse der Modellrechnungen für das γ -Lactam **94a** geben Anlass zu dieser Vermutung.^[42] Der

Austausch des Benzoxysauerstoffs durch Stickstoff würde in diesem Fall die Stärke der Wasserstoffbrücke verringern, wodurch die Selektivität vermindert wird.

Wird das Benzylamid durch eine weitere Aminosäure, z. B. Alanin, ersetzt, so wird ein Verhältnis der Zyklisierungsprodukte **145a** und **145b** von 5:1 erhalten, d.h. die Selektivität nimmt noch weiter ab (*Tabelle 7*).

4.2.5 Änderungen der Zyklisierungsbedingungen

In den *Kapiteln 4.2.2 bis 4.2.4* wurde über die Zyklisierung verschiedener Asparaginsäurepeptide mit α -Ketoestermodifikation und die Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom Substrat berichtet. Die Bildung der diastereomeren γ -Lactame erfolgte jeweils durch Zugabe von Triethylamin zu den gelösten α -Ketoestern, bei einer Reaktionsdauer von einer halben Stunde. Durch Änderungen der Reaktionsbedingungen wurde nun deren Einfluss auf die Zyklisierung und das Verhältnis der diastereomeren Produkte untersucht. Neben einer Verlängerung der Reaktionszeit wurde das Zyklisierungspotential anderer Basen betrachtet. Darüber hinaus wurde die Bildung der γ -Lactame unter sauren Bedingungen analysiert. Als Modellsystem für die Zyklisierungen bei verschiedenen Reaktionsbedingungen wurde α -Ketoester **76** verwendet (*Schema 43*). Eine Auswahl der untersuchten Basen und Säuren, die Reaktionszeiten sowie die erhaltenen Diastereomerenverhältnisse sind in *Tabelle 8* dargestellt.



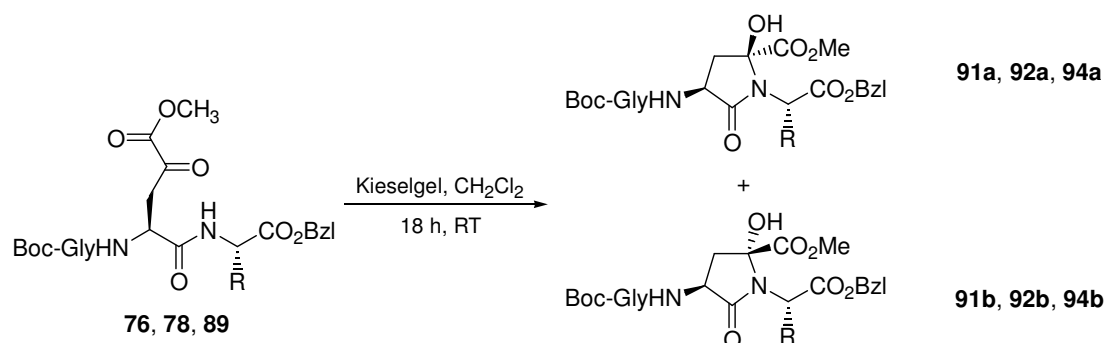
Schema 43: Zyklisierung des α -Ketoesters **76**.

Tabelle 8: Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Zyklisierung des α -Ketoesters **76**.

<i>X</i>	<i>t</i>	92a : 92b
Triethylamin	0.5 h	8 : 1
Triethylamin	18 h	8 : 1
Imidazol	0.5 h	1 : 1
Imidazol	18 h	5 : 1
Essigsäure	1 h	2 : 3
Essigsäure	18 h	2 : 1
Kieselgel	2 h	1 : 4
Kieselgel	18 h	1 : 4

Wurde die Zyklisierung mit Triethylamin durchgeführt, so blieb das Produktverhältnis der diastereomeren γ -Lactame **92a** und **92b**, das sich nach einer halben Stunde einstellte, auch nach 18 h konstant bei 8:1. Gleiches Verhalten zeigten Basen wie Piperidin oder Dimethylamin. Wurde der α -Ketoester **76** mit Imidazol versetzt, so resultierte nach einer halben Stunde ein 1:1-Verhältnis der Zyklisierungsprodukte bei vollständigem Umsatz, nach 18 h wurde eine Selektivität von 5:1 erreicht. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Diisopropylethylamin oder *N*-Methylmorpholin erzielt. Unter sauren Bedingungen gelang die Zyklisierung nur auf zwei Arten. Nach Zugabe von Essigsäure zum α -Ketoester **76** wurde nach einer Stunde ein 2:3-Verhältnis der γ -Lactame **92a** und **92b** erhalten, das sich nach 18 h auf 2:1 veränderte. Die Zyklisierung mittels Kieselgel lieferte nach zwei Stunden ein 1:4-Diastereomerenverhältnis, das auch nach 18 h unverändert war. Zusätzlich wurde festgestellt, dass alle unterschiedlichen Verhältnisse jeweils durch Zugabe von Triethylamin auf 8:1 gebracht werden konnten.

Die Zyklisierung durch Kieselgel wurde neben **76** auch bei den zwei α -Ketoestertripeptiden **78** und **89** untersucht (*Schema 44*). In *Tabelle 9* sind die Diastereomerenverhältnisse der Zyklisierungsprodukte **91**, **92** und **94** im Vergleich zum Ringschluss mittels Triethylamin (Werte aus *Tabelle 4*, S. 26) dargestellt.



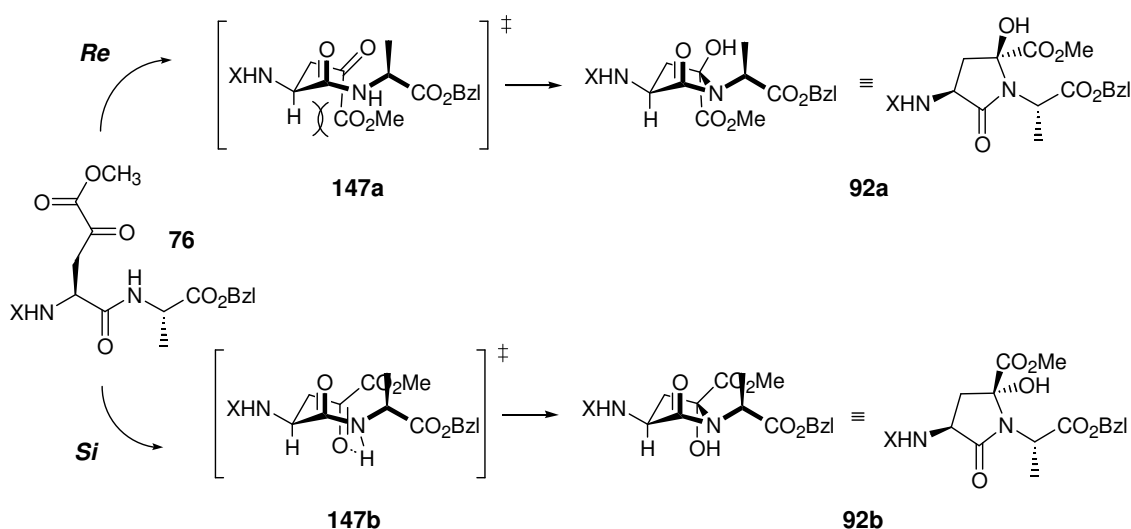
Schema 44: Zyklisierung der α -Ketoester **76**, **78** und **89** mittels Kieselgel.

Tabelle 9: Diastereomerenverhältnisse der γ -Lactame **91**, **92** und **94**;
Zyklisierung durch Kieselgel bzw. Triethylamin.

α -Ketoester	γ -Lactam	R	Kieselgel (a : b)	Et ₃ N (a : b)
Gly-Asp*-Gly (89)	91	H	1 : 4	1 : 1
Gly-Asp*-Ala (76)	92	Me	1 : 4	8 : 1
Gly-Asp*-Val (78)	94	iPr	1 : 2	19 : 1

Die in *Tabelle 8* und *Tabelle 9* gezeigten Ergebnisse könnten dadurch erklärt werden, dass das γ -Lactam-Diastereomer **92a** (bzw. **91a** und **94a**) das thermodynamisch bevorzugte Zyklisierungsprodukt ist, Diastereomer **92b** (bzw. **91b** und **94b**) dagegen das kinetisch begünstigte Produkt. Bei Basen mit einem pK_s -Wert von ungefähr 11 und keinem großen sterischen Anspruch (Triethylamin, Piperidin, Dimethylamin) stellt sich schnell das thermodynamische Gleichgewicht ein. Weisen Basen dagegen einen niedrigeren pK_s -Wert auf (z. B. 7.0 für Imidazol oder 7.4 für *N*-Methylmorpholin) oder sind sie sterisch anspruchsvoll (z. B. DIEA), so wird für die Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts mehr Zeit benötigt. Gleiches würde für die mit Essigsäure durchgeführte Zyklisierung von α -Ketoestern gelten. Die Bildung der γ -Lactame mittels Kieselgel könnte ein Spezialfall sein, da sich die Diastereomere unter dieser Bedingung möglicherweise nicht ineinander umwandeln können. Mit Kieselgel würde daher das kinetisch kontrollierte Verhältnis der Diastereomere resultieren.

Bei Additionsreaktionen an Carbonylverbindungen nähert sich nach Bürgi und Dunitz ein Stickstoffnucleophil dem Keton in einem Winkel von ungefähr 107° .^[43] Dabei erfolgt der Angriff entweder an die *Re*-Seite oder an die *Si*-Seite des Ketons. Die Übergangszustände der beiden Reaktionsvarianten **147a** und **147b** sowie die resultierenden Zyklisierungsprodukte **92a** und **92b** sind in *Schema 45* dargestellt. Sowohl beim *Re*- wie auch beim *Si*-Seitenangriff treten in den Übergangszuständen 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen dem α -Wasserstoff der Asparaginsäure und dem Methylester (**147a**) bzw. dem Carbonylsauerstoff (**147b**) auf. Diese Wechselwirkungen sind zwischen Wasserstoff und Methylester etwas größer als zwischen Wasserstoff und Carbonylsauerstoff.



Schema 45: *Re*- und *Si*-Seitenangriff bei der Zyklisierung des α -Ketoesters **76**.

Außerdem zeigen im Übergangszustand **147b** die beiden Carbonylgruppen in entgegengesetzte Richtungen und verringern somit das Dipolmoment. Auch kann bei **147b** das Proton vom Stickstoff zum Sauerstoff durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke (vgl. S. 25) besser übertragen werden als bei **147a**. Übergangszustand **147b** (*Si*-Seitenangriff) ist somit energetisch günstiger als Übergangszustand **147a** (*Re*-Seitenangriff). Dies könnte die kinetisch bevorzugte Bildung des Diastereomers **92b** bei der Zyklisierung erklären.

Wie in *Tabelle 9* zu erkennen ist, ist das Verhältnis der diastereomeren Zyklisierungsprodukte unter kinetisch kontrollierten Bedingungen (Kieselgel) nicht von der Größe der C-terminalen Aminosäureseitenkette abhängig. Diese Beobachtung stützt die Annahme von **147a** und **147b** als mögliche Übergangszustände der Zyklisierungsreaktion (*Schema 45*). Bei beiden Übergangszuständen ist der C-terminale Aminosäurerest vom Reaktionszentrum abgewandt und übt keinen Einfluss auf das Reaktionsgeschehen aus. Somit ist zu vermuten, dass vor allem 1,3-diaxiale Wechselwirkungen, das verringerte Dipolmoment und die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke bei der Zyklisierung für das kinetisch kontrollierte Produktverhältnis verantwortlich sind.

Hat der Ringschluss zu den γ -Lactamen **92a** und **92b** stattgefunden, können sich die Diastereomere unter basischen Bedingungen ineinander umwandeln. Je nach Zyklisierungsbedingung stellt sich dabei mit unterschiedlicher Geschwindigkeit das Gleichgewicht ein. Das kinetisch nicht begünstigte Diastereomer **92a** ist das thermodynamisch favorisierte Zyklisierungsprodukt. Die energetische Begünstigung von **92a** wird durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe und dem Benzylester hervorgerufen (vgl. *Abbildung 1*, S. 36).

4.2.6 Erweiterung auf größere Peptide

Durch den Einbau von Lactamen kann eine bestimmte Konformation von Peptiden stabilisiert und dadurch die biologische Wirksamkeit erhöht werden. Freidinger *et al.* konnten zeigen, dass das γ -Lactam-Analogon **148** des Polypeptidhormons LH-RH (*luteinizing hormone - releasing hormone*) im Vergleich zum natürlichen Hormon eine deutlich höhere biologische Aktivität aufwies (*Abbildung 2*). δ - und ϵ -Lactame wurden ebenfalls für die Konformationsfixierung eingesetzt.^[3]

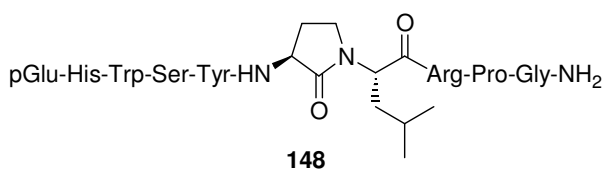


Abbildung 2: γ -Lactam-Analogon **148** des Hormons LH-RH.

Aufbauend auf den Arbeiten von Freidinger *et al.* wurde eine Vielzahl verschiedener Synthesewege und Einsatzmöglichkeiten für γ -Lactam-Peptidmimetika beschrieben, was die Bedeutung dieser Modifizierung unterstreicht.^[44] Auch natürlich vorkommende Peptide können Lactame enthalten, z. B. findet sich ein γ -Lactam im Naturstoff Argadin (**149**), der aus Pilzen gewonnen wurde (*Abbildung 3*).^[45] δ -Lactame sind Bestandteil der Depsipeptide Dolastatin 13^[46], Symplostatin 2^[47] sowie Somamid A und B^[48].

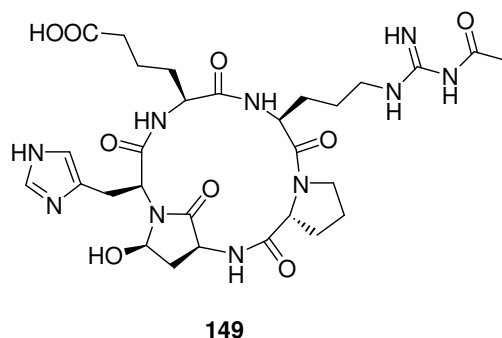


Abbildung 3: Struktur des Naturstoffs Argadin (**149**).

Wie in den *Kapiteln 4.2.2 bis 4.2.4* beschrieben, können γ -Lactame durch basen-induzierte Zyklisierung von Asparaginsäurepeptiden mit α -Ketoestermodifizierung in guten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten werden. Dieses System sollte sich von den untersuchten Tripeptiden auch auf größere Peptide erweitern lassen. Als Modellpeptid wurde dafür zunächst das Heptapeptid **150** ausgewählt (*Abbildung 4*).

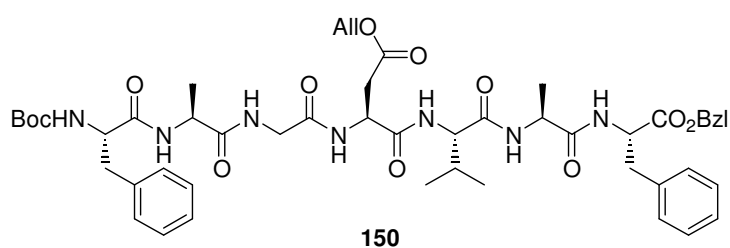
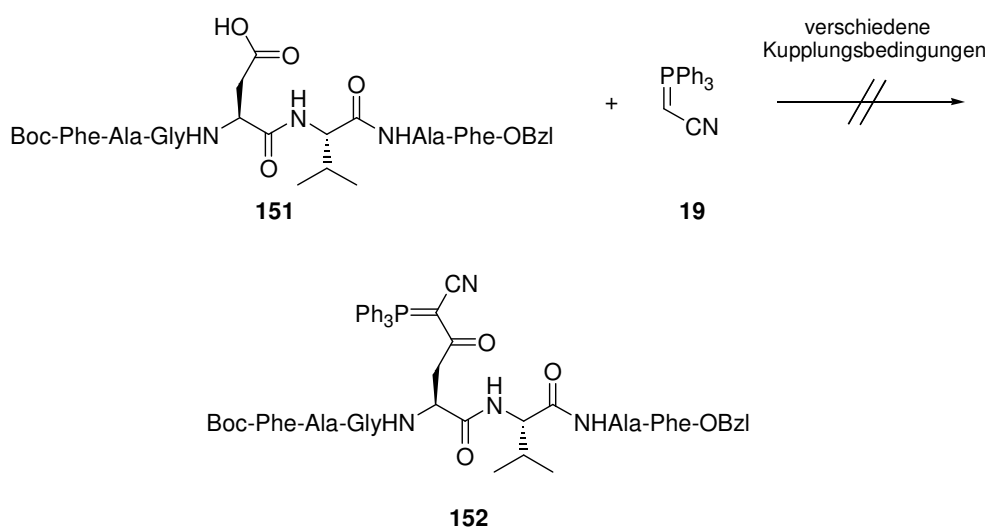


Abbildung 4: Heptapeptid **150**.

Es enthält die Aminosäuresequenz Gly-Asp-Val, da diese bei den Tripeptidexperimenten die beste Diastereoselektivität zeigte. Als weitere Aminosäuren wurden Alanin, das sich problemlos in Peptide einbauen lässt, und Phenylalanin verwendet, bekannt

dafür, die Löslichkeit von Peptiden in organischen Lösungsmitteln zu erhöhen. Die Synthese des Peptids erfolgte nach Standardmethoden in Lösung.^[32,33,35]

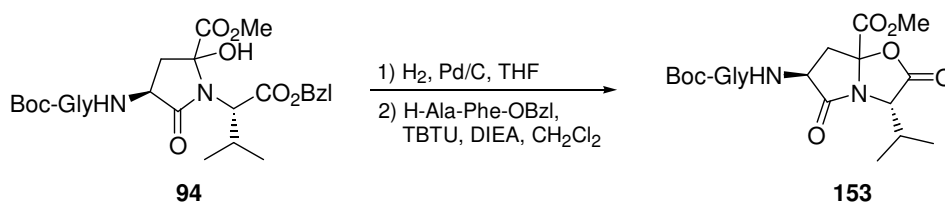
Nach Entfernen der Allylesterschutzgruppe mit Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium(0) wurde die freie Säure **151** nach der Vorschrift von Wasserman *et al.* mit dem Ylid **19** umgesetzt,^[22,34] das Phosphoran **152** konnte jedoch nicht isoliert werden. Änderungen beim Lösungsmittel (DMF, DMSO, TFE/CHCl₃ = 3:1) oder bei den Kupplungsreagenzien (TBTU, BOP, PyBOP, PyBrOP) sowie ein bis zu fünffacher Überschuss des Ylids **19** führten ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt (*Schema 46*). Eine Ursache dafür dürfte die geringe Löslichkeit der Peptide **150** und **151** in vielen organischen Lösungsmitteln sein, unter anderem in Dichlormethan, dem am besten geeigneten Lösungsmittel für die Synthese von Cyanoketophosphoranen. Außerdem könnte der beträchtliche sterische Anspruch des (Cyanomethylen)triphenylphosphorans **19** bei größeren Peptiden eine Rolle spielen.



Schema 46: Versuch der Synthese des Phosphorans **152**.

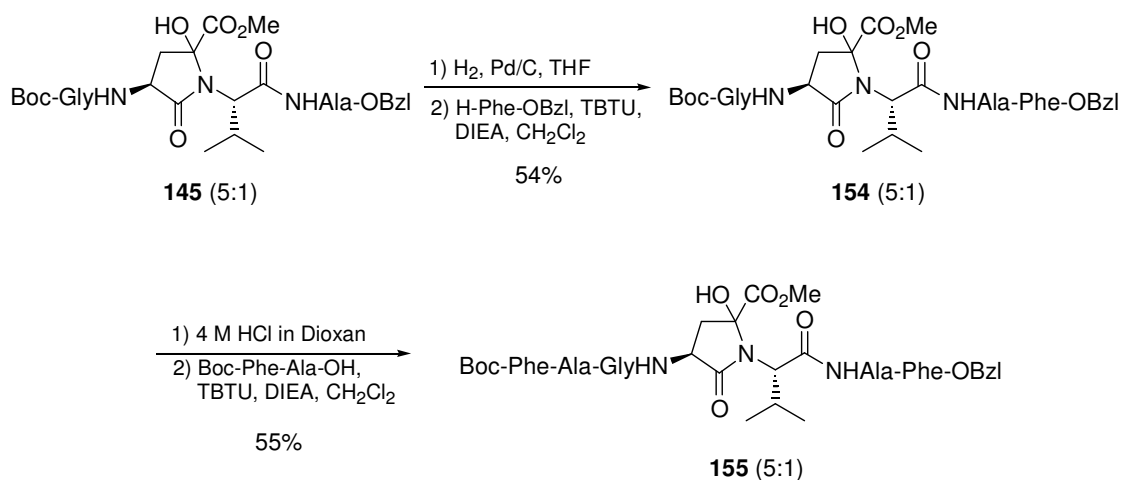
Auf Grund dieser Ergebnisse wurde daher versucht, das Peptid erst nach der Zyklisierung zum γ -Lactam zu verlängern. Nach hydrogenolytischer Spaltung des Benzylesters am γ -Lactam **94** wurde die erhaltene Carbonsäure mit H-Ala-Phe-OBzl, TBTU und DIEA umgesetzt.^[32,35] Es wurde jedoch nicht das gewünschte γ -Lactam-Pentapeptid erhalten, sondern es fand eine Lactonisierung mit der Hydroxygruppe zur

bizyklischen Verbindung **153** statt (*Schema 47*). Über die Bildung von bizyklischen γ -Lactamen wird in *Kapitel 4.4* genauer berichtet werden.



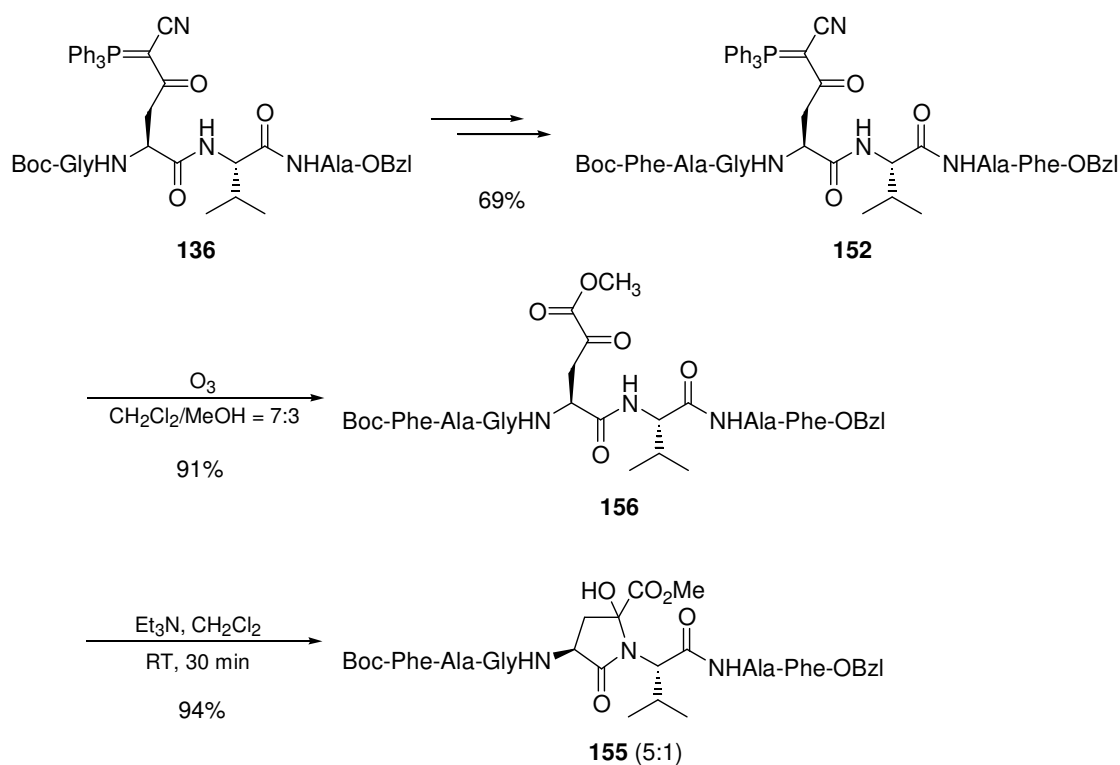
Schema 47: Lactonisierung des γ -Lactams **94**.

Das γ -Lactam-Tetrapeptid **145** dagegen konnte am *C*-Terminus mit Phenylalaninbenzylester zum Pentapeptid **154** verlängert werden. Nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe und Kupplung mit dem Dipeptid Boc-Phe-Ala-OH wurde schließlich das γ -Lactam-Heptapeptid **155** isoliert (*Schema 48*).^[32,33] Das Diastereomenverhältnis blieb bei der Verlängerung des Peptids unverändert.



Schema 48: Synthese des γ -Lactam-Heptapeptids **155**.

Ein anderer Syntheseweg zum γ -Lactam-Heptapeptid **155** führte über das Tetrapeptidphosphoran **136**. Kupplung am *C*-Terminus mit H-Phe-OBzl sowie am *N*-Terminus mit Boc-Phe-Ala-OH resultierte im Heptapeptidphosphoran **152**, das mittels Ozonolyse in Anwesenheit von Methanol zum α -Ketoester **156** umgesetzt wurde.^[22,32] Triethylamin bewirkte die Zyklisierung zu den diastereomeren γ -Lactamen **155** im Verhältnis 5:1 (*Schema 49*).



Schema 49: Alternative Syntheseroute zum γ -Lactam-Heptapeptid **155**.

Auf beiden Wegen kann die γ -Lactameinheit in größere Peptide eingebaut werden, beide Wege entsprechen jedoch nicht dem ursprünglichen Ziel, die Modifikation und die Zyklisierung erst am fertig synthetisierten Peptid vorzunehmen. Dennoch bietet vor allem der zweite vorgestellte Syntheseweg die Möglichkeit, ein γ -Lactam in ein beliebiges Peptid einzufügen, indem die modifizierten Asparaginsäuren **84** und **158** als Aminosäurebausteine eingesetzt werden (*Abbildung 5*).

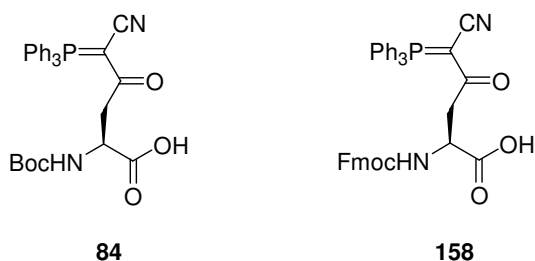


Abbildung 5: Modifizierte Aminosäuren **84** und **158**.

Die Phosphorane sind stabil gegenüber den Bedingungen der Peptidkupplung, sowie in saurer oder basischer Umgebung. Boc- und Fmoc-Schutzgruppen können daher abgespalten werden, ohne dass die Phosphorane eine Reaktion eingehen. Auch bei der Hydrogenolyse eines Benzylesters bleiben die Phosphorane unverändert. **84** kann daher für die Peptidsynthese in Lösung (Boc-/Bzl-Strategie), **158** für die Peptidsynthese an fester Phase (Fmoc-Strategie) verwendet werden. Das fertig synthetisierte phosphoranmodifizierte Peptid braucht anschließend nur noch mittels Ozonolyse in Anwesenheit von Methanol zum α -Ketoester umgesetzt zu werden, der unter basischen Bedingungen zum γ -Lactam zyklisiert.

4.2.7 Zusammenfassung

Asparaginsäuren mit α -Ketoestermodifikation in der Mittelposition eines Tripeptides führten bei Bestrahlung nicht zu 4-Hydroxypyroglutaminsäure-Derivaten. Die Substitution des Asparaginsäureesters durch das Amid einer Aminosäure bewirkte eine Konformationsänderung, wodurch die in *Kapitel 4.1* beschriebene Photozyklisierung nicht mehr stattfinden konnte.

Unter basischen Bedingungen erfolgte jedoch γ -Lactambildung, indem das Amid der C-terminalen Aminosäure mit dem Keton des α -Ketoesters reagierte. Auf Grund des neuentstandenen Stereozentrums entstanden zwei diastereomere Zyklisierungsprodukte. In der Literatur sind nur wenige Reaktionen dieses Typs beschrieben.^[36-38] Es wurde zum ersten Mal eine Diastereoselektivität beobachtet, die abhängig von der jeweiligen Aminosäuresequenz ist. Durch die Synthese und Zyklisierung verschiedener Asparaginsäurepeptide mit α -Ketoestermodifikation konnte gezeigt werden, dass eine höhere Selektivität bei einem größeren sterischen Anspruch der C-terminalen Aminosäureseitenkette entstand. Das Vorhandensein einer N-terminalen Aminosäure trug zu einer höheren Diastereoselektivität bei. Die Größe ihrer Seitenkette war jedoch unerheblich. Die beste Selektivität wurde beim modifizierten Tripeptid Gly-Asp*-Val (**94**) mit 19:1 beobachtet.

Die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe und dem C-terminalen Aminosäureester beim favorisierten Diastereomer erklärt die gefundene Selektivität. Dies wurde durch Experimente mit unterschiedlichen Estern und anderer Stereokonfiguration der C-terminalen Aminosäure bestätigt.

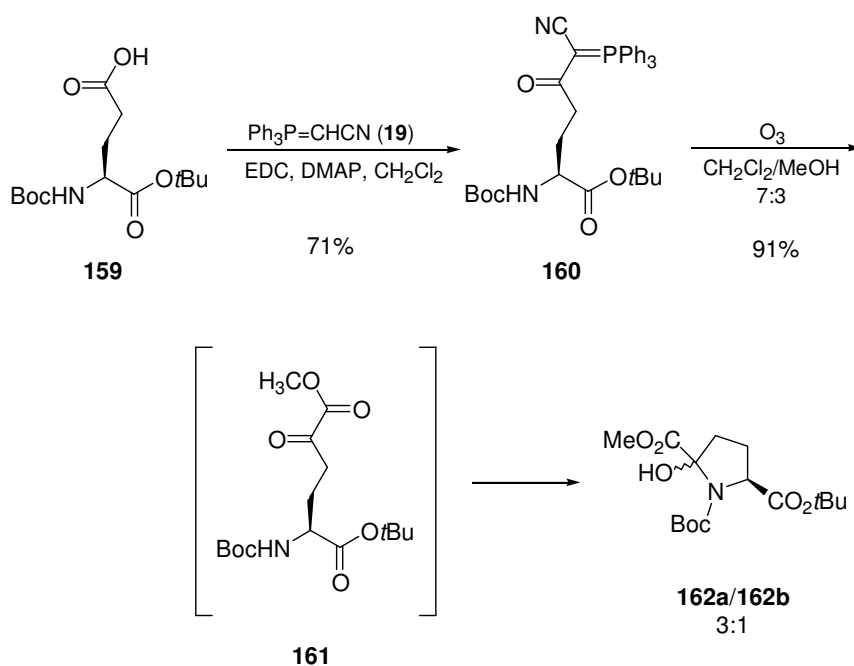
Neben den thermodynamisch kontrollierten Selektivitäten konnte durch Änderung der Zyklisierungsbedingungen auch ein kinetisch kontrolliertes Produktverhältnis beobachtet werden. Der Übergangszustand des *Si*-Seitenangriffs ist auf Grund geringerer 1,3-diaxialer Wechselwirkungen und der Ausbildung einer Wasserstoffbrücke energetisch begünstigt. Dadurch wird ein γ -Lactam-Diastereomer kinetisch bevorzugt gebildet. Nach erfolgter Zyklisierung wandeln sich die γ -Lactame je nach Bedingung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ineinander zum thermodynamisch kontrollierten Verhältnis um.

Die Modifizierung der Asparaginsäureseitenkette mit der α -Ketoesterfunktionalität konnte bei größeren Peptiden nicht mit Erfolg durchgeführt werden. Die γ -Lactameinheit ließ sich jedoch in größere Peptide eingebauen, indem phosphoranmodifizierte Asparaginsäure als Aminosäurederivat für Peptidkupplungen verwendet wird. Als abschließende Syntheseschritte kann das jeweilige Phosphoran ozonolytisch zum α -Ketoester und nachfolgend unter basischen Bedingungen zum γ -Lactam umgesetzt werden.

4.3 Glutaminsäurepeptide mit α -Ketoestermodifikation

4.3.1 Zyklisierungen von α -Ketoester-modifizierten Glutaminsäurepeptiden

In *Kapitel 4.2* wurde die Zyklisierung von modifizierten Asparaginsäurepeptiden beschrieben. Analog dazu wurde im Rahmen dieser Arbeit auch die Modifizierung von Glutaminsäurepeptiden mit der α -Ketoesterfunktionalität untersucht. Als ein erstes Beispiel wurde das Glutaminsäurederivat Boc-Glu(OH)-OtBu (**159**) mittels der Methode von Wasserman *et al.* zum Phosphoran **160** umgesetzt, das anschließend in Anwesenheit von Methanol ozonolysiert wurde.^[22] Es konnte jedoch nicht der α -Ketoester **161** isoliert werden, sondern es wurden die diastereomeren Prolinderivate **162a** und **162b** im Verhältnis 3:1 erhalten (*Schema 50*).

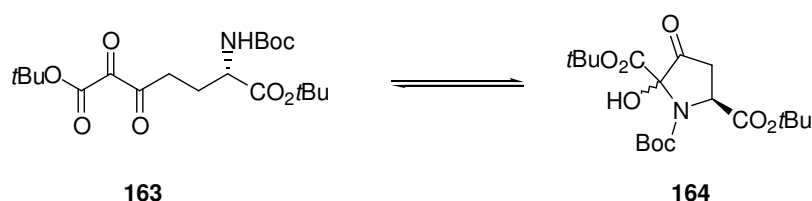


Schema 50: Synthese und Zyklisierung der modifizierten Glutaminsäure **161**.

Vergleichbar der Zyklisierung der Asparaginsäurepeptide mit α -Ketoestermodifikation findet auch beim Glutaminsäurederivat eine analoge Halbaminbildung statt. Es greift jedoch nicht der Stickstoff einer C-terminalen Aminosäure das Keton an, sondern der Stickstoff der Glutaminsäure. Dadurch wird anstatt eines γ -Lactams ein Prolinderivat

erhalten. Ein weiterer Unterschied zu den Asparaginsäurepeptiden ist, dass die Zyklisierung ohne Zugabe einer Säure oder einer Base stattfindet. Die Konfiguration der Diastereomeren am Stereozentrum konnte bei den Prolinderivaten **162** über NOE-Signale nicht bestimmt werden.

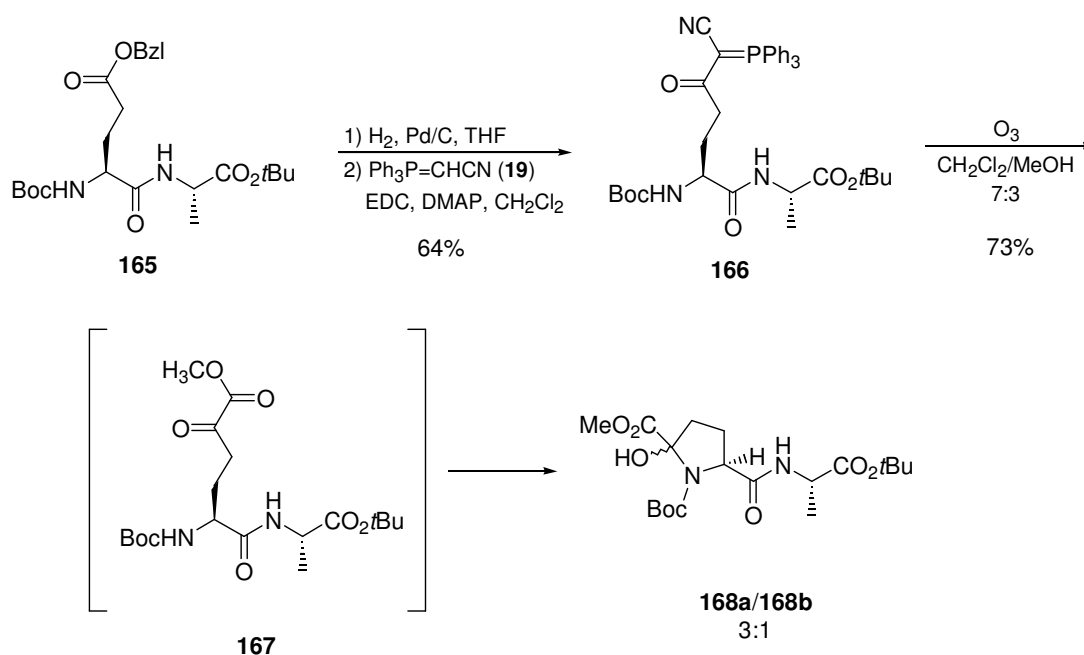
In der Gruppe Baldwin wurde eine ähnliche Zyklisierung beobachtet. Die Tricarbonylverbindung **163**, Zwischenstufe für die Synthese heterozyklischer Aminosäuren, lag in einem Gleichgewicht mit dem Prolinderivat **164** vor (Schema 51).^[49] Ein genaues Verhältnis von Tricarbonylverbindung und Zyklisierungsprodukt sowie der beiden Diastereomeren von **164** wurde nicht angegeben.



Schema 51: Tricarbonylverbindung **163** und Zyklisierungsprodukt **164** im Gleichgewicht.

Die Zyklisierungsreaktion mit der geschützten α -Aminogruppe ist nicht sehr erstaunlich, da die mittlere Carbonylfunktion von Tricarbonylverbindungen eine hohe Elektrophilie am Kohlenstoff besitzt. Dies zeigt sich unter anderem dadurch, dass diese Carbonylfunktion häufig assoziiert mit einem Molekül Wasser als geminales Diol vorliegt.^[24] Ungewöhnlich ist eher der Ringschluss der Dicarbonylverbindung **161**, die noch dazu nicht in einem Gleichgewicht mit dem Prolinderivat **162** vorliegt, sondern vollständig zyklisiert.

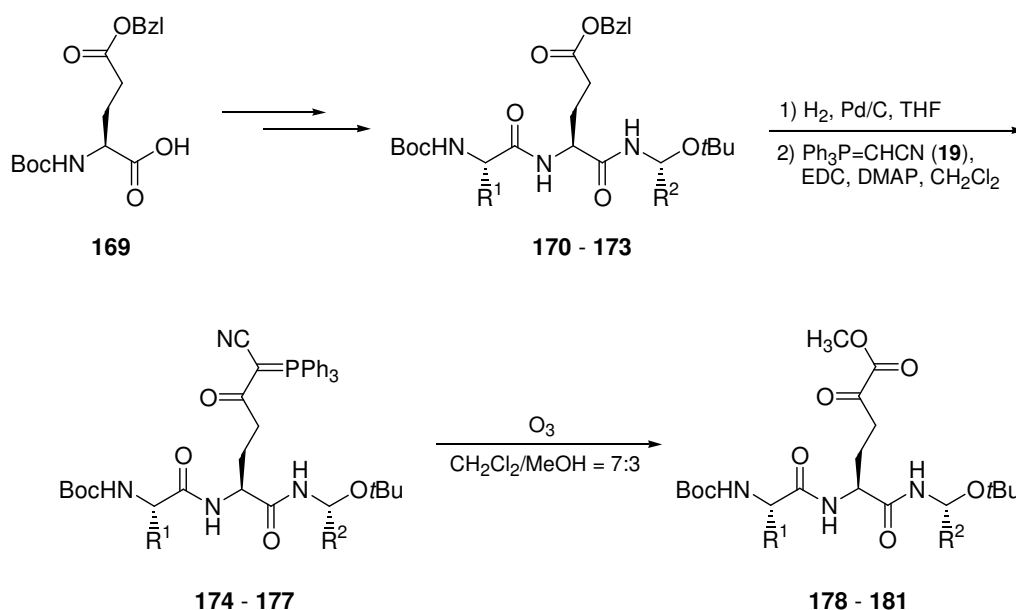
Die α -Ketoestermodifizierung eines Glutaminsäuredipeptids mit C-terminaler Aminosäure sollte zeigen, ob dabei ebenfalls eine Zyklisierung „nach links“, d. h. zum Prolinderivat stattfindet, oder ob durch eine Zyklisierung „nach rechts“ ein δ -Lactam gebildet wird. Die Synthese begann mit Dipeptid **165**, dessen Benzylester hydrolytisch gespalten und die erhaltene Carbonsäure zum Phosphoran **166** umgesetzt wurde.^[22,35] Nach Ozonolyse in Anwesenheit von Methanol konnte ebenfalls nicht der α -Ketoester **167** isoliert werden, sondern es entstanden ausschließlich die Zyklisierungsprodukte **168a** und **168b** im Verhältnis 3:1 (Schema 52).



Schema 52: Synthese und Zyklisierung des modifizierten Glutaminsäuredipeptids **167**.

Im Falle des modifizierten Glutaminsäuredipeptids **167** ist der zu den Asparaginsäurepeptiden analoge Ringschluss nicht möglich. Die Bildung des fünfgliedrigen Ringes des Prolins ist gegenüber dem sechsgliedrigen Ring des δ -Lactams stark bevorzugt.

Um genauere Aussagen über die Bevorzugung der Zyklisierung „nach links“ gegenüber der Bildung der δ -Lactame treffen zu können, wurde eine Reihe von Tripeptiden mit α -ketoestermodifizierter Glutaminsäure als zentraler Aminosäure synthetisiert. Verschiedene Seitenketten der *N*- und *C*-terminalen Aminosäuren sollten deren Einfluss auf den Ringschluss bestimmen. Ausgehend von Boc-Glu(OBzl)-OH (**169**) wurden die Tripeptide **170** - **173** nach Standardmethoden hergestellt.^[32,33] Nach hydrogenolytischer Spaltung des Benzylesters wurde die erhaltene Carbonsäure zu den Cyano-ketophosphoranen **174** - **177** umgesetzt. Die nachfolgende Ozonolyse in Anwesenheit von Methanol lieferte schließlich die α -Ketoester **178** - **181**.^[22,35] Zyklisierte Produkte wurden nicht isoliert (*Schema 53*). Die jeweiligen Ausbeuten sind in *Tabelle 10* zusammengefasst.

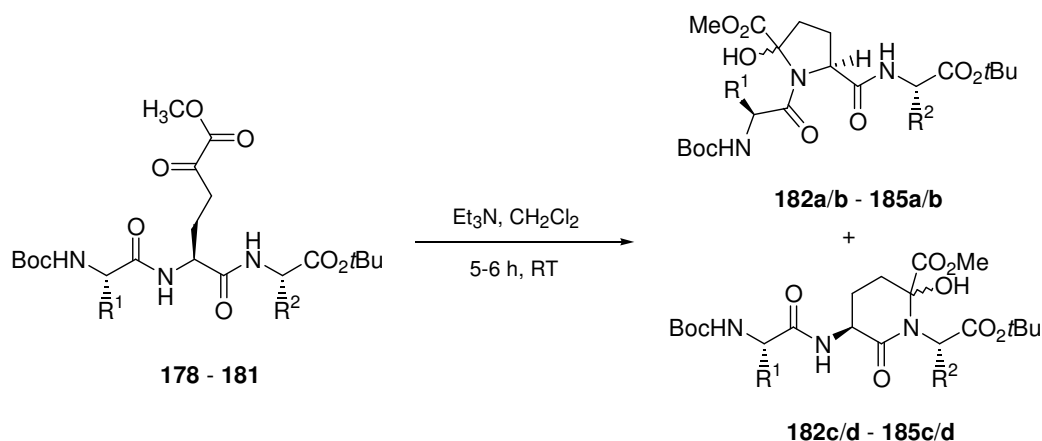


Schema 53: Synthese der modifizierten Glutaminsäuretripeptide **178 - 181**.

Tabelle 10: Ausbeuten der Tripeptide **170 - 173**, der Phosphorane **174 - 177** und der α -Ketoester **178 - 181**.

<i>mod. Tripeptid</i>	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	<i>Tripeptid</i>	<i>Phosphoran</i>	<i>α-Ketoester</i>
Gly-Glu*-Val	H	<i>i</i> Pr	170 (72%)	174 (66%)	178 (86%)
Gly-Glu*-Ala	H	Me	171 (59%)	175 (72%)	179 (82%)
Val-Glu*-Gly	<i>i</i> Pr	H	172 (57%)	176 (65%)	180 (92%)
Ala-Glu*-Gly	Me	H	173 (62%)	177 (87%)	181 (87%)

Wird die Boc-Schutzgruppe am *N*-Terminus der Glutaminsäure durch eine Aminosäure substituiert, findet eine spontane Zyklisierung des α -Ketoesters nicht mehr statt. Wie bei den analogen Asparaginsäurepeptiden kommt es jedoch unter basischen Bedingungen zum Ringschluss, allerdings erst nach längeren Reaktionszeiten (*Schema 54*). *Tabelle 11* zeigt, dass bei Glycin als *N*-terminaler Aminosäure ausschließlich die Prolinderivate **182a/b** und **183a/b** erhalten wurden. Die Substitution des *N*-terminalen Glycins durch eine andere Aminosäure bewirkte die Zyklisierung sowohl zu den Prolinderivaten **184a/b** und **185a/b** als auch zu den δ -Lactamen **184c/d** und **185c/d**.



Schema 54: Zyklisierung der modifizierten Glutaminsäuretripeptide **178 - 181**.

Tabelle 11: Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse der Zyklisierungsprodukte **182 - 185**.

α -Ketoester	Produkt	R^1	R^2	Prolin (a : b)	δ -Lactam (c : d)
Gly-Glu*-Val (178)	182	H	<i>i</i> Pr	62% (4 : 1)	-
Gly-Glu*-Ala (179)	183	H	Me	78% (3 : 1)	-
Val-Glu*-Gly (180)	184	<i>i</i> Pr	H	16% (3 : 1)	44% (1 : 1)
Ala-Glu*-Gly (181)	185	Me	H	47% (3 : 1)	44% (1 : 1)

Wie beim Glutaminsäuredipeptid **167** (siehe S. 50) ist bei den Tripeptiden **178 - 181** die Zyklisierung zum Prolinderivat bevorzugt, wenn Glycin als *N*-terminale Aminosäure vorliegt. Bei anderen Aminosäuren als Glycin können zusätzlich δ -Lactame gebildet werden. Im Falle des modifizierten Tripeptids Val-Glu*-Gly (**180**) sind die δ -Lactame sogar die favorisierten Zyklisierungsprodukte. Analoge Diastereoselektivitäten wie bei den Asparaginsäuretripeptiden konnten nicht beobachtet werden. Die δ -Lactame entstanden als 1:1-Gemisch von Diastereomeren, die Prolinderivate in der Regel im Verhältnis 3:1 (gleich wie **162** und **168**). Die NOE-Signale der Diastereomeren erlaubten keine Rückschlüsse auf die Konfiguration am Stereozentrum.

Dehydroalanine kommen in einer Vielzahl biologischer Polypeptide und Naturstoffe vor.^[50] Neben ihren interessanten biologischen Eigenschaften sind sie in der Synthese wichtige Ausgangsverbindungen für unnatürliche Aminosäuren.^[51] Daher sind in der Literatur bereits eine Reihe verschiedener Syntheserouten zu Dehydroalaninen und Peptiden mit dieser Aminosäure beschrieben.^[52]

Der hier vorgestellte Zugang zu Dehydroalaninpeptiden über Glutaminsäurepeptide, die mit der α -Ketoestergruppe versehen sind, bietet trotz der mäßigen Ausbeuten eine interessante Synthesealternative. Auf Grund der Reaktivität von Dehydroaminosäuren ist es demzufolge von großem Vorteil, mittels dieser Methode Dehydroalanin selektiv und als letzten Syntheseschritt generieren zu können.

4.3.3 Zusammenfassung

Wie die Asparaginsäurepeptide gingen auch Glutaminsäure und Glutaminsäurederivate mit α -Ketoestermodifikation Zyklisierungsreaktionen ein. Dabei wurden Prolinderivate erhalten, die durch Reaktion der geschützten Aminogruppe der Glutaminsäure mit dem Keton des α -Ketoesters entstanden. Der Ringschluss erfolgte spontan, ohne dass saure oder basische Bedingungen nötig waren. Bei den Glutaminsäuretripeptiden mit α -Ketoestermodifikation wurden unter basischen Bedingungen ebenfalls Zyklisierungsprodukte beobachtet. Mit Glycin als *N*-terminaler Aminosäure wurden nur die Prolinderivate erhalten, mit anderen Aminosäuren an dieser Position wurden daneben auch δ -Lactame gebildet, die den γ -Lactamen der Asparaginsäurepeptide analogen Produkte. Ist der sterische Anspruch der *N*-terminalen Aminosäureseitenkette groß, sind die δ -Lactame gegenüber den Prolinderivaten die bevorzugten Zyklisierungsprodukte. Von der Aminosäuresequenz abhängige Diastereoselektivitäten konnten nicht beobachtet werden.

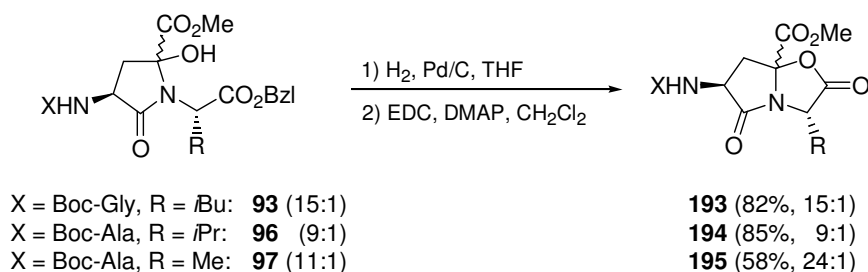
Die modifizierten Glutaminsäuretripeptide konnten neben den basisch induzierten Zyklisierungen auch photochemisch umgesetzt werden. Dabei wurden in einer *Norrish-Typ-II-Reaktion* Dehydroalaninpeptide als Photoprodukte erhalten.

4.4 Synthese bizyklischer Verbindungen

4.4.1 Bizyklische Lactame mit Tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-Grundgerüst

Die baseninduzierte Zyklisierung von Asparaginsäurepeptiden mit α -Ketoestermodifikation führte zu γ -Lactamen, deren funktionelle Gruppen (Ester, Alkohol) einen interessanten Ausgangspunkt für weiterführende chemische Reaktionen bieten. Durch einen zusätzlichen Ringschluss und durch Kupplung mit weiteren Aminosäuren oder Peptiden könnten eventuell bizyklische Peptidmimetika erhalten werden.

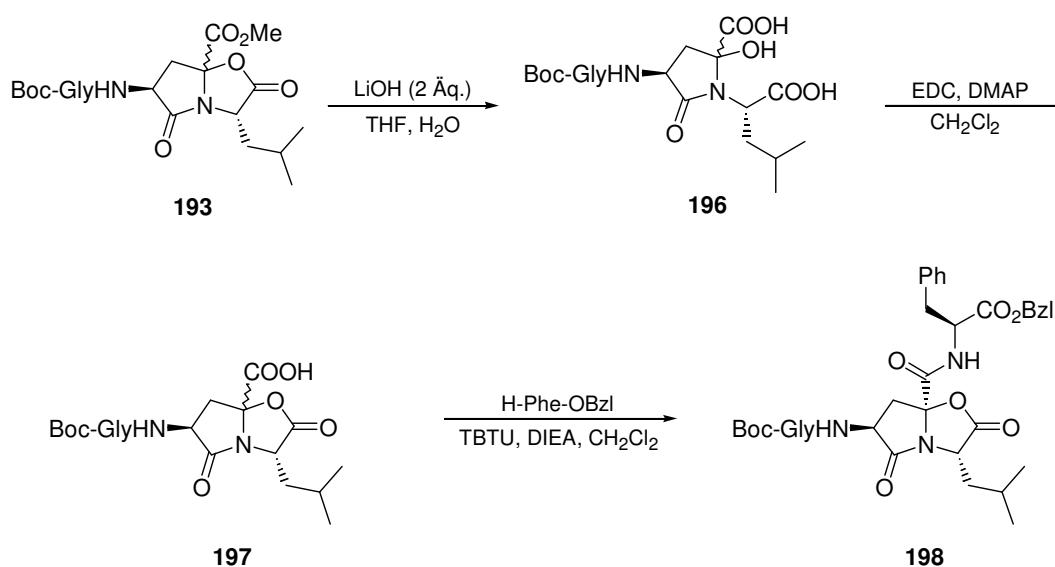
In *Kapitel 4.2.6* (S. 43f) wurde berichtet, dass das γ -Lactamtripeptid **94** nach Abspaltung des C-terminalen Benzylesters mit einem weiteren Peptid gekuppelt werden sollte. Stattdessen wurde jedoch eine Lactonisierung zur bizyklischen Verbindung **153** beobachtet (*Schema 47*). Dieser zweite Ringschluss wurde bei weiteren γ -Lactamen (**93**, **96**, **97**) untersucht. Der Benzylester wurde hydrogenolytisch entfernt und die erhaltene Carbonsäure wurde mit Hilfe von EDC und DMAP intramolekular verestert.^[35,53,54] In guten Ausbeuten wurden die bizyklischen Verbindungen **193** - **195** isoliert (*Schema 57*).



Schema 57: Synthese der bizyklischen Verbindungen **193** - **195**.

Beide diastereomere γ -Lactame gingen eine Lactonisierung ein. Die Diastereomerenverhältnisse von **193** und **194** entsprachen denen der Ausgangsverbindungen **93** bzw. **96**. Nur bei γ -Lactam **97** änderte sich nach der Lactonisierung das Verhältnis, gleichwohl bei einer vergleichsweise geringeren Ausbeute. Dies wurde jedoch noch nicht auf Reproduzierbarkeit überprüft.

Das Grundgerüst der Tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole **193** - **195** bietet eine gute Grundlage für den Aufbau bizyklischer Peptidmimetika, indem der Methylester durch das Amid einer Aminosäure oder eines größeren Peptids ersetzt wird. Die Verseifung des Methylesters mit einem Äquivalent Lithiumhydroxid führte jedoch zu einer teilweisen hydrolytischen Spaltung des Lactons. Der Wechsel zu anderen Basen oder anderen Lösungsmitteln brachte ebenfalls keinen Erfolg. Aus diesem Grund wurde der Bizyklus **193** mit zwei Äquivalenten Lithiumhydroxid umgesetzt, wodurch das Lacton gespalten und der Methylester verseift wurde.^[55] Verbindung **196** reagierte daraufhin mit EDC und DMAP zum Lacton **197**, das schließlich mit Phenylalaninbenzylester zu Verbindung **198** umgesetzt wurde (*Schema 58*).^[32,54] Alle drei Reaktionsschritte wurden nacheinander ohne zwischenzeitliche Aufreinigung durchgeführt, die Gesamtausbeute betrug 27%.

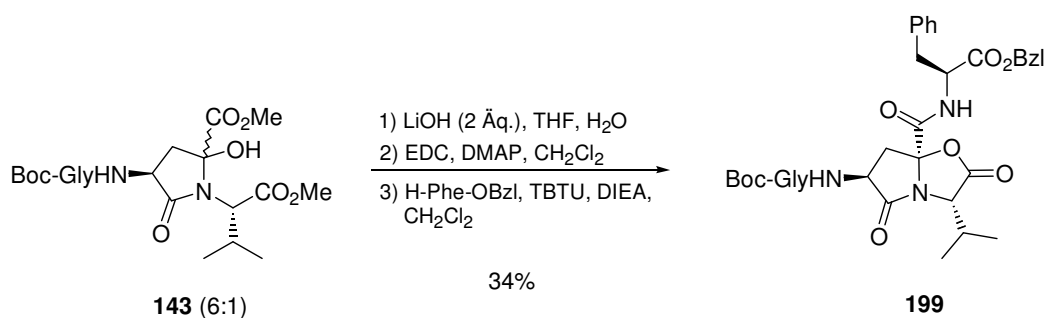


Schema 58: Synthese von Verbindung **198**.

Obwohl Bizyklus **193** als Diastereomergemisch (15:1) eingesetzt wurde, konnte Verbindung **198** als einzelnes Diastereomer isoliert werden. Mittels NOE-Signalen ließ sich jedoch die Stereokonfiguration am quartären Kohlenstoff nicht bestimmen.

Daher wurde ein weiterer Bizyklus mit einer Isopropylgruppe statt der Isobutylgruppe synthetisiert, um dadurch möglicherweise über aussagekräftige NOE-Signale Rückschlüsse auf die Stereokonfiguration ziehen zu können. Ausserdem wurde die Synthese mit dem γ -Lactam **143** begonnen, womit eine doppelte Lactonisierung

vermieden wurde. In einer Ein-Topf-Reaktion wurden beide Methylester des γ -Lactams **143** mit Lithiumhydroxid verseift, das Lacton mit EDC und DMAP gebildet und die freie Carbonsäure mit Phenylalanin gekuppelt.^[32,54,55] Der Bicyklus **199** wurde ebenfalls als alleiniges Diastereomer mit einer Gesamtausbeute von 34% erhalten (*Schema 59*).



Schema 59: Synthese der bicyklischen Verbindung **199**.

Auf Grund von NOE-Signalen zwischen dem Phenylalanin-NH und der Isopropylgruppe kann darauf geschlossen werden, dass der Phenylalaninrest und die Isopropylgruppe *cis* zueinander stehen. Dies bedeutet eine *trans*-Stellung der *N*- und *C*-terminalen Aminosäuren. Wegen der ähnlichen ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren von **198** und **199** kann angenommen werden, dass auch bei Verbindung **198** die Aminosäuresubstituenten *trans* zueinander stehen.

Das bicyklische Grundgerüst der Verbindungen **198** und **199** kann als Glycin-(*s-cis*)-Prolin-Mimetikum angesehen werden, das über eine Methylenbrücke intramolekular verknüpft ist (*Abbildung 6*).

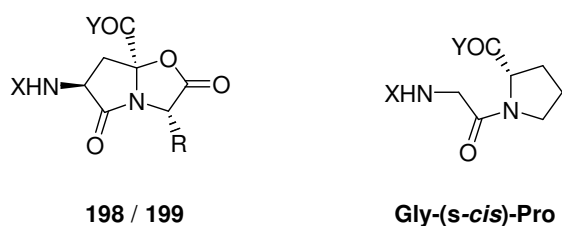


Abbildung 6: Vergleich der Bicyklen **198** und **199** mit Gly-(*s-cis*)-Pro.

Brandi *et al.* beschrieben die Synthese vergleichbarer bicyklischer Peptidmimetika. Durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit Nitronen und weitere Reaktionsschritte konnten

jeweils beide Enantiomere der *trans*- und *cis*-substituierten Glycin-(*s-cis*)-Prolin-Mimetika hergestellt werden (Abbildung 7).^[56]

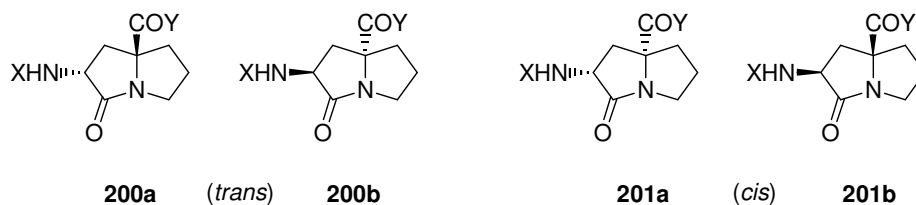


Abbildung 7: Von Brandi *et al.* synthetisierte Gly-(*s-cis*)-Pro-Mimetika.

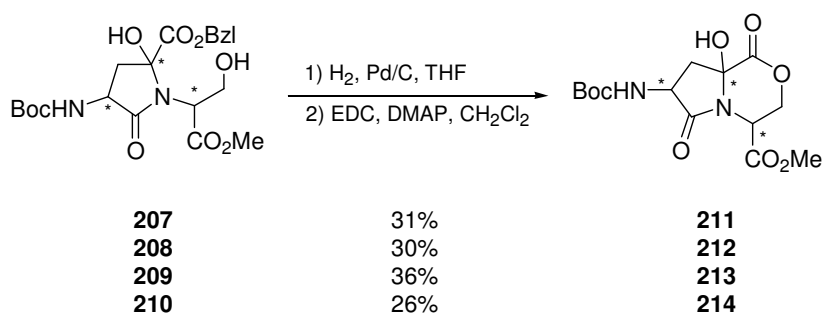
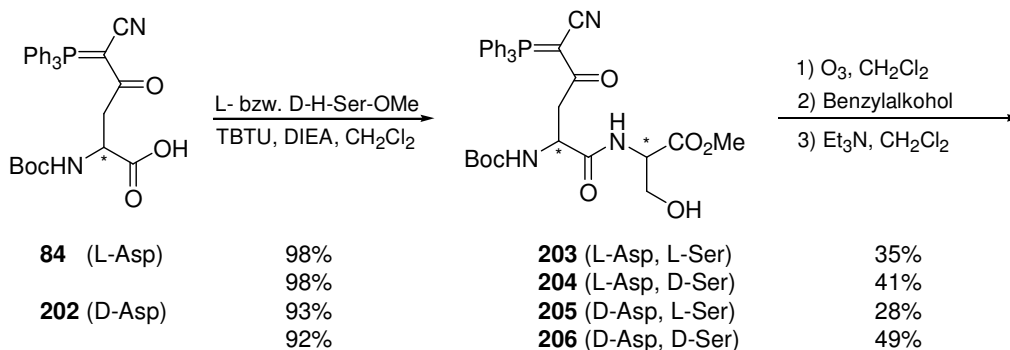
Für die *cis*-isomeren Bicyklen **201** konnte gezeigt werden, dass sie effektive β -turn-Mimetika darstellen, die entweder eine offene oder eine durch Wasserstoffbrücken stabilisierte Konformation einnehmen. Der Einbau der *trans*-Isomere **200** in Peptide dagegen verhindert eine Krümmung des Peptidrückgrats.^[56]

Auf Grund der *trans*-Stellung der Aminosäuresubstituenten können die bicyclischen Verbindungen **198** und **199** nicht als β -turn-Mimetika verwendet werden. Der Einbau dieser Bicyklen in Peptide kann jedoch zu einer Beschränkung der Flexibilität im Peptid führen. Darüber hinaus könnte durch die Variation des Substituenten *R* am C-3 (vgl. Abbildung 6) weiterer Einfluss auf die Peptidkonformation genommen werden.

4.4.2 Bicyclische Lactame mit Hexahydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-Grundgerüst

Durch die Verwendung von Serin als C-terminaler Aminosäure und nachfolgender Lactonisierung des Serinalkohols sollte die Synthese bicyclischer Verbindungen mit anelliertem Fünf- und Sechsring möglich sein. Der Einsatz beider L- und D-Aminosäuren sowie deren Kombinationen sollten verschiedene *cis-trans*-Substituentenmuster bewirken. Für die Synthese wurden die phosphoranmodifizierten Carbonsäuren **84** bzw. **202** mit L- und D-Serinmethylester zu den Dipeptiden **203** - **206** umgesetzt.^[32] Ozonolyse, nachfolgend Zugabe von Benzylalkohol und Zyklisierung des α -Ketobenzylesters resultierte in den γ -Lactamen **207** - **210** als Gemisch zweier Diastereomere.^[22] Nach hydrogenolytischer Spaltung des Benzylesters wurde eine Lactonisierung mit

EDC und DMAP durchgeführt.^[35,54] Die bicyklischen Verbindungen **211** - **214** konnten jeweils als alleinige Diastereomere erhalten werden (*Schema 60*).



Schema 60: Synthese der bicyklischen Verbindungen **211** - **214**.

Mittels NMR-Spektroskopie konnte über beobachtete NOE-Signale die genaue Konfiguration der bicyklischen Verbindungen **211** - **214** bestimmt werden (*Abbildung 8*).

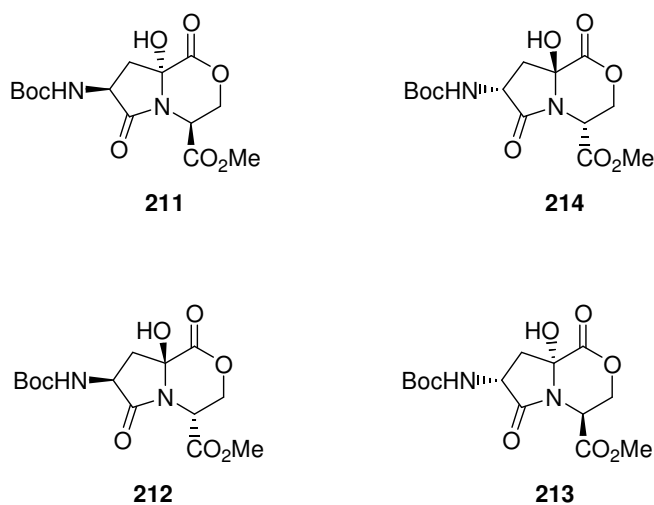


Abbildung 8: Strukturen der Bicyklen **211** - **214**.

Es gingen nur die diastereomeren γ -Lactame **207** - **210** eine Lactonisierung ein, deren tertiärer Alkohol und deren Methylester sich in *trans*-Stellung befanden. Die vier synthetisierten Bicyklen **211** - **214** bestehen aus zwei enantiomeren Paaren. Beim einen Paar (**211** und **214**) sind geschütztes Amin und Methylester *cis*-Substituenten, beim anderen Paar (**212** und **213**) *trans*-Substituenten (*Abbildung 8*).

In der Arbeitsgruppe von Lubell wurden Azabicycloalkane mit ähnlichem Grundgerüst wie die hier beschriebenen bicyklischen Verbindungen **211** - **214** synthetisiert (*Abbildung 9*).^[57] Verbindung **215** besitzt zwar β -turn-induzierende Eigenschaften, durch Substitution eines β -turn-Motivs in einem biologisch aktiven Peptid konnte jedoch keine bessere Selektivität im Vergleich zum natürlichen Peptid erreicht werden. Bessere Ergebnisse konnten durch den Einbau von **216** und **217** erhalten werden, deren Torsionswinkel besser dem natürlichen β -turn-Motiv entsprachen.^[57]

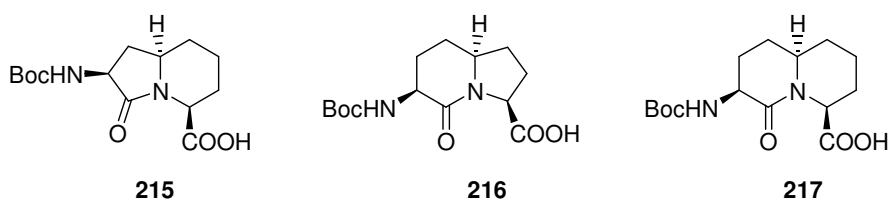
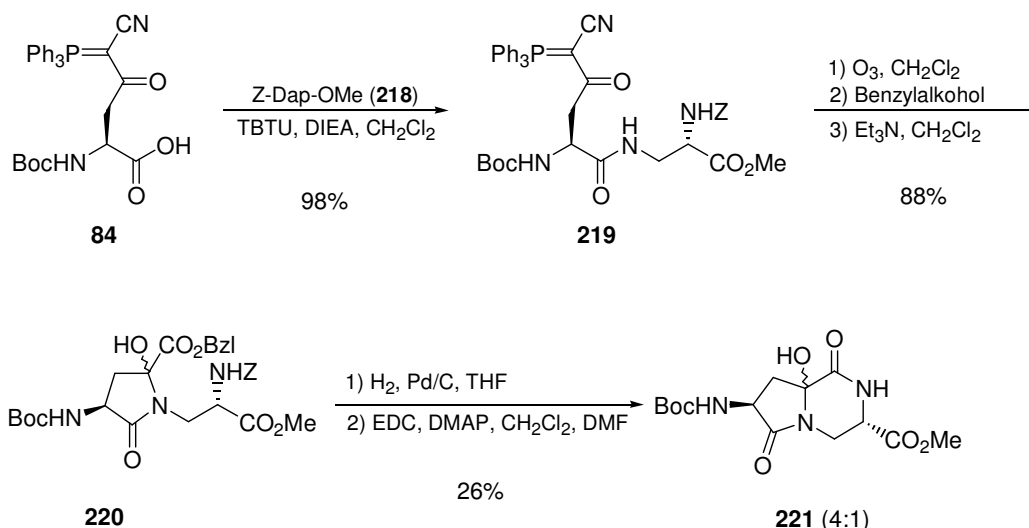


Abbildung 9: Azabicycloalkane **215** - **217**.

Obwohl die bicyklischen Verbindungen **211** - **214** die eher ungünstige anellierte 5,6-Ringstruktur besitzen, könnten sie angesichts der modifizierbaren funktionellen Gruppen (Alkohol, Lacton) als Grundlage für die Entwicklung neuartiger Peptidmimetika dienen, besonders jedoch die *cis*-Isomere **211** und **214** als β -turn-Mimetika.

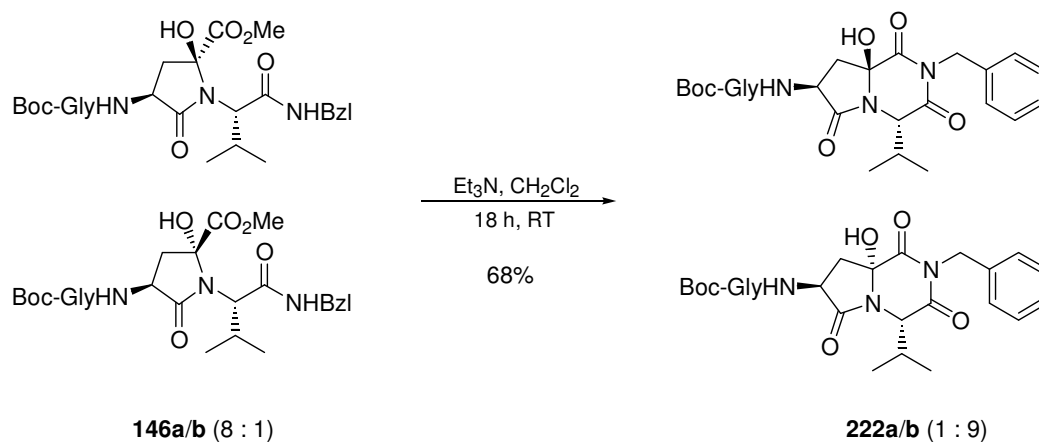
4.4.3 Bicyklische Lactame mit Octahydropyrrolo[2,1-c]pyrazin-Grundgerüst

Eine zweite Lactameinheit kann durch die Verwendung von Diaminopropionsäure anstatt von Serin in eine bicyklische Verbindung eingebaut werden. Durch Kupplung der phosphoranmodifizierte Carbonsäure **84** mit der β -Aminogruppe von Z-Dap-OMe (**218**) wurde das Dipeptid **219** erhalten.^[32] Ozonolyse, nachfolgend Zugabe von Benzylalkohol^[22] und Zyklisierung des α -Ketobenzylesters resultierte in γ -Lactam **220** als Gemisch zweier Diastereomere. Nach hydrogenolytischer Abspaltung des Benzylesters und der Z-Schutzgruppe sowie anschließender Lactamisierung mit EDC und DMAP konnte die bicyklische Verbindung **221** als 4:1-Diastereomerengemisch isoliert werden (*Schema 61*).



Schema 61: Synthese der bicyklischen Verbindung **221**.

Eine bicyklische Verbindung mit gleichem Octahydropyrrolo[2,1-c]pyrazin-Grundgerüst wurde erhalten, indem γ -Lactambenzylamid **146** für längere Zeit mit Triethylamin behandelt wurde. Nach Reinigung konnte der Bicyklus **222** als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 9:1 isoliert werden. Dabei reagierte das Benzylamid mit dem Methylester. Unter Abspaltung von Methanol kam es zu einem zweiten Ringschluss (*Schema 62*).

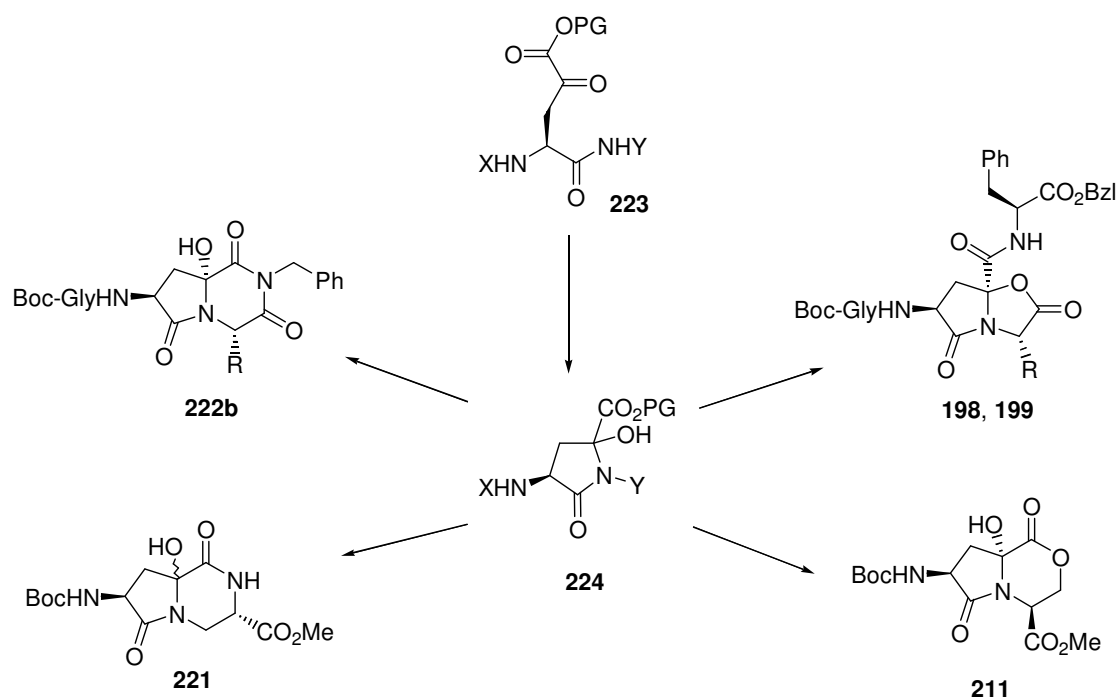


Schema 62: Zyklisierung der diastereomeren γ -Lactame **146a/b**.

Die intramolekulare Substitution eines Esters durch ein sekundäres Amid unter basischen Bedingungen wurde bereits von Ugi *et al.* beschrieben.^[58] Eine Besonderheit der hier beschriebenen Zyklisierung von **146a/b** ist es, dass das nicht-thermodynamisch favorisierte γ -Lactam **146b** bevorzugt den zweiten Ringschluss eingeht.

4.4.4 Zusammenfassung

Die baseninduzierte Zyklisierung von Asparaginsäurepeptiden mit α -Ketoestermodifikation (**223**) führte zu γ -Lactamen (**224**), die nachfolgend zu weiteren interessanten Verbindungen umgesetzt werden können. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein zweiter Ringschluss an den γ -Lactamen **224** durchgeführt, wodurch verschiedene bicyklische Verbindungen erhalten werden konnten. Ein anelliertes Fünfringlacton und Kupplung mit einer weiteren Aminosäure führte zu den Verbindungen **198** und **199**, die als Glycin-(*s-cis*)-Prolin-Mimetika angesehen werden können. Durch Verwendung von Serin als C-terminaler Aminosäure wurde die bicyklische Verbindung **211** synthetisiert, ausserdem konnten das entsprechende Enantiomer **214**, sowie die *trans*-Isomeren **212** und **213** hergestellt werden. Zusätzlich konnten die Bicyklen **221** und **222** mit einem Octahydropyrrolo[2,1-c]pyrazin-Grundgerüst erhalten werden (Schema 63).



Schema 63: Übersicht synthetisierter Bicyklen ausgehend von den γ -Lactamen **224**.

Die hier vorgestellten Beispiele zeigen, dass die γ -Lactame **224**, Zyklisierungsprodukte von Asparaginsäurepeptiden mit α -Ketoestermodifikation (**223**), wertvolle Zwischenstufen repräsentieren. Sie bieten die Möglichkeit, zu einer Vielzahl verschiedener bicyklischer Verbindungen zu gelangen, welche das Potential für den Einsatz als Peptidmimetika besitzen.

Experimenteller Teil

5 Vorbemerkungen

5.1 Apparaturen

Ozongenerator:

Ozongenerator 502 der Firma Fischer. Bei einer Stromstärke von 0.7 A werden bis zu 8 g Ozon pro Stunde im Sauerstoffstrom erzeugt. Das Reaktionsgefäß wird in einer Aceton-Trockeneis-Mischung auf -78 °C abgekühlt.

Bestrahlungsapparaturen:

Bestrahlungsstand der Firma Oriel, Modell 68810, mit einer Quecksilberkurzbogenlampe (500 W) der Firma Osram und einem 320 nm *cut-off*-Filter (2 mm x 50 mm x 50 mm) der Firma Schott. Bei der angegebenen Wellenlänge beträgt die Lichtdurchlässigkeit ca. 50%. Die Bestrahlungen wurden bei 20 °C in Quarzglasküvetten (2 mL) der Firma Hellma durchgeführt.

Quecksilberhochdrucklampe TQ-150 (150 W) der Firma Heraeus mit Pyrexkühlmantel. Die Apparatur zur präparativen Photochemie besteht aus einem Tauchrohr aus Pyrexglas mit einer Lichtabgrenzung unter 300 nm sowie einem Kühlrohr aus Pyrexglas.

5.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC):

Zur qualitativen und quantitativen Verfolgung des Reaktionsverlaufs sowie zur Reinheitskontrolle von kommerziell erhältlichen bzw. synthetisierten Substanzen wurden Kieselgel-beschichtete DC-Fertigplatten mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Merck verwendet. Laufmittelgemische aus Essigsäureethylester / Hexan und Dichlormethan / Methanol verschiedener Verhältnisse kamen dabei zum Einsatz.

Die Visualisierung erfolgte je nach Verbindung UV-spektroskopisch (254 nm) oder durch Anfärben mit einer Lösung aus 10 g Cer(IV)sulfat-tetrahydrat, 25 g Ammoniumheptamolybdat-tetrahydrat, 100 mL konzentrierter Schwefelsäure und 900 mL Wasser (Molybdänblau-Reaktion). Alternativ wurde eine Permanganatlösung (3 g Kaliumper-

manganat, 5 mL 5%ige Natronlauge, 20 g Kaliumcarbonat und 300 mL Wasser) eingesetzt.

Säulenchromatographie:

Die Aufreinigung synthetisierter Verbindungen wurde mit Hilfe der Säulenchromatographie unter erhöhtem Druck an Kieselgel C 560 KV (35 – 70 μm) der Firma Uetikon und an Kieselgel 60 (40 – 63 μm) der Firma Merck durchgeführt. Dabei kamen verschiedene Säulen (Länge: 30 – 50 cm, Durchmesser: 20 – 60 mm) und Elutionsmittel zur Anwendung. Die Fraktionen wurden manuell aufgefangen und dünnschichtchromatographisch charakterisiert.

5.3 Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel:

Absolute Lösungsmittel wurden von den Firmen Fluka und J. T. Baker bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Technische Lösungsmittel für die Säulenchromatographie wurden vor Gebrauch destilliert.

Chemikalien:

Aminosäuren und Peptide wurden von den Firmen Bachem, Novabiochem und Senn bezogen, alle weiteren Reagenzien von den Firmen Acros, Fluka und Lancaster. Alle Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

5.4 Physikalische Daten

Kernresonanzspektroskopie:

^1H -NMR-Spektren: Varian Gemini VXR 400 (400 MHz), Bruker DRX 500 (500 MHz)

^{13}C -NMR-Spektren: Varian Gemini VXR 400 (101 MHz), Bruker DRX 500 (126 MHz)

^{19}F -NMR-Spektren: Varian Gemini VXR 400 (376 MHz)

^{31}P -NMR-Spektren: Varian Gemini VXR 400 (162 MHz)

¹H-NMR: Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$) oder auf die Lösungsmittelsignale von d₁-Chloroform ($\delta = 7.26$) bzw. d₆-Dimethylsulfoxid ($\delta = 2.50$). Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz (Hz) angeführt. Sämtliche Spektren sind nach erster Ordnung interpretiert. In Fällen von aufgespaltenen Signalen mit definierter Multiplizität bezieht sich δ auf das arithmetische Mittel der Signallinien. Die Signalmuster wurden folgendermaßen abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), sept (Septett), m (Multipllett), br (breit). Falls notwendig, wurden die Signale mit Hilfe von COSY-, HMQC-, HMBC- und NOESY-Messungen zugeordnet. Wichtige beobachtete NOE-Signale werden aufgeführt.

¹³C-NMR: Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die Lösungsmittelsignale von d₁-Chloroform ($\delta = 77.16$) oder d₆-Dimethylsulfoxid ($\delta = 39.52$). Die Signale sind ¹H-breitbandentkoppelt und wurden mit Hilfe von APT-, DEPT- und, falls notwendig, HMQC- sowie HMBC-Spektren zugeordnet. Bei Vorhandensein einer Kohlenstoff-Phosphor- bzw. Kohlenstoff-Deuterium-Kopplung bezieht sich δ auf das arithmetische Mittel der Signallinien. Die Signalmuster werden folgendermaßen abgekürzt: D (Dublett), T (Triplett).

¹⁹F-NMR: Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, bezogen auf CFCl₃ ($\delta = 0.00$ ppm) als externer Referenz in d₁-Chloroform als Lösungsmittel.

³¹P-NMR: Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, bezogen auf *ortho*-Phosphorsäure ($\delta = 0.00$ ppm) als externer Referenz in d₁-Chloroform als Lösungsmittel.

Zuordnung: Die Wasserstoffatome in den ¹H-NMR-Spektren werden mit den gleichen Nummern versehen wie die zugehörigen Kohlenstoffatome. Werden für geminale Wasserstoffatome zwei getrennte Signale im Spektrum beobachtet, so wird das tieffeldverschobene mit einem „a“ und das hochfeldverschobene mit einem „b“ ergänzt. Bei aromatischen Signalen wurden die Bezeichnungen *ipso*, *ortho*, *meta* und *para* verwendet. Asparaginsäure- und Glutaminsäurederivate werden gemäß *Abbildung 10* und *Abbildung 11* nummeriert. Andere Aminosäuren werden mit den Indices α , β , γ

analog der Peptidnomenklatur zugeordnet. Gleiche Aminosäuren im Peptid werden ausgehend vom *N*-Terminus mit römischen Ziffern als Index ergänzt.

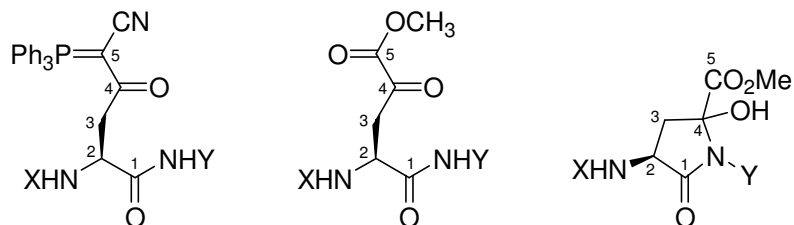


Abbildung 10: Nummerierung der Asparaginsäurederivate.

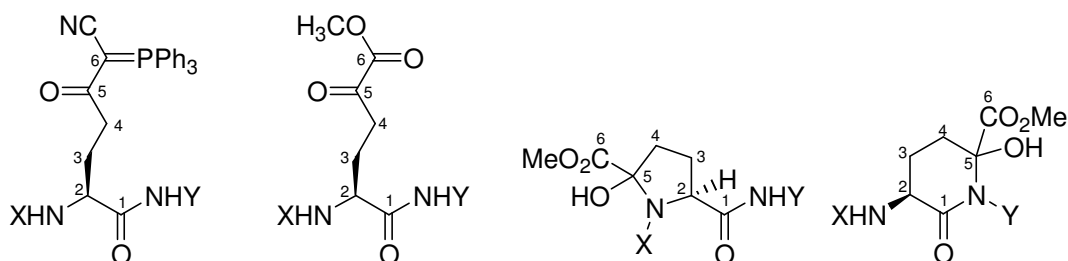


Abbildung 11: Nummerierung der Glutaminsäurederivate.

Die bicyklischen Verbindungen werden nach *Abbildung 12* durchnummeriert und entsprechen in der Regel der Nummerierung gemäß IUPAC.

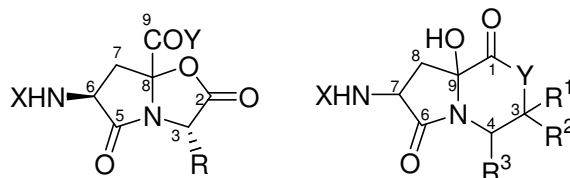


Abbildung 12: Nummerierung der bicyklischen Verbindungen.

Massenspektrometrie:

Doppelfokussierende Massenspektrometer VG70-250 und Finnigan MAT 312. Die Analysen wurden von Herrn Dr. H. Nadig am Institut für Organische Chemie der Universität Basel durchgeführt. Die Ionenerzeugung erfolgte durch Elektronenstoßionisation (EI) oder durch *Fast-Atom Bombardment* (FAB) mit Xenon-Atomen.

Oktapoliges Massenspektrometer Finnigan MAT LCQ. Die Analysenproben wurden in methanolischer Lösung direkt injiziert. Die Ionenerzeugung erfolgte durch Elektrosprayionisation (ESI).

Die Werte werden jeweils in atomaren Masseneinheiten pro Ladung (m/z) angegeben, in Klammern die Intensität des Signals in Prozent des Basissignals.

Elementaranalysen:

Leco CHN-900, Leo RO-478. Die Analysen wurden von Herrn W. Kirsch am Institut für Organische Chemie der Universität Basel durchgeführt. Die Werte werden in Massenprozenten angegeben, in Klammern die berechneten Werte.

Schmelzpunkte:

Büchi 530. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

6 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Synthese von Cyanoketophosphoranen^[24]

Die Carbonsäure wurde in Dichlormethan gelöst (evtl. Zusatz von DMF) und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von je einem Äquivalent Ylid **19** und EDC sowie 0.2 Äquivalenten DMAP wurde 8 bis 24 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV2: Synthese von α -Ketomethylestern (Ozonolyse)^[22]

Das Cyanoketophosphoran wurde in einem 7:3-Gemisch von Dichlormethan und Methanol gelöst und auf -78 °C abgekühlt. In die Lösung wurde solange Ozon eingeleitet bis sie sich blau färbte (20 - 60 min). Anschließend wurden für je 10 min erst Sauerstoff und dann Stickstoff eingeleitet, um restliches Ozon zu entfernen. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand, soweit nicht anders angegeben, chromatographisch gereinigt.

AAV3a: Bestrahlung im analytischen Maßstab

10 – 40 mg der Ausgangsverbindung für die Bestrahlung wurden in 2 mL Lösungsmittel in einer Quarzküvette unter Argon gelöst. Die Lösung wurde hinter einem *cut-off*-Filter (320 nm) mit einer 500 W Quecksilberhochdrucklampe bis zum vollständigen Umsatz bestrahlt (bis zu 120 min). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt oder direkt mittels NMR analysiert.

AAV3b: Bestrahlung im präparativen Maßstab

Die Ausgangsverbindung für die Bestrahlung wurde in 200 mL Lösungsmittel in einem 250 mL-Pyrexglasbehälter unter Argon gelöst. Mit einer 180 W Quecksilberhochdrucklampe, die in die Lösung eingetaucht wurde, wurde bis zum vollständigen Umsatz bestrahlt (bis zu 24 h). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

AAV4: Abspaltung von Benzylestern (Hydrogenolyse)^[35]

Der Benzylester wurde unter Argon in THF gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) versetzt. In einer Wasserstoffatmosphäre wurde zwischen 8 und 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite abgetrennt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

AAV5: Peptidkupplung mit TBTU^[32]

Je ein Äquivalent Carbonsäure, Amin und TBTU wurde in Dichlormethan (evtl. Zusatz von DMF) gelöst und mit zwei Äquivalenten DIEA versetzt. Wurde ein Aminhydrochlorid eingesetzt, wurde ein zusätzliches Äquivalent DIEA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 bis 4 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

AAV6: Zyklisierung α -Ketoester-modifizierter Asparaginsäurepeptide mit Triethylamin

Der α -Ketoester wurde in 20 – 30 mL Dichlormethan gelöst und mit 2 mL Triethylamin versetzt. Nach 30 min langem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

AAV7: Freisetzung *tert*-Butyloxycarbonyl-geschützter Amine mit HCl^[33]

Das Boc-geschützte Amin wurde mit 4 M Chlorwasserstofflösung in 1,4-Dioxan versetzt und 20 - 120 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiger Chlorwasserstoff wurde an der Wasserstrahlpumpe abgezogen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene freie Amin wurde ohne weitere Reinigung zur Peptidkupplung eingesetzt.

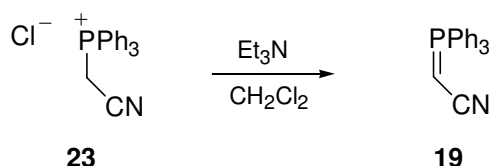
AAV8: Abspaltung von Allylestern mit Pd(PPh₃)₄^[34]

Ein Äquivalent Allylester wurde in 30 mL THF gelöst und unter Argon mit 0.06 Äquivalenten Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium(0) versetzt. Daraufhin wurden 1.1 Äquivalente Natrium-*p*-toluolsulfonat, gelöst in 15 mL Methanol, zugegeben und 1 h lang gerührt. Durch Zugabe von 150 mL Essigsäureethylester fiel das freie Carboxylat als weißer Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert, gründlich mit Essigsäureethylester gewaschen und in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit 1 M Salzsäure auf pH = 3 gebracht und vier Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, und nach Abfiltration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die erhaltene freie Säure wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

7 Mechanistische Untersuchung der reduktiven Photozyklisierung

7.1 Synthesen der verschiedenen α -Ketoester

(Cyanomethylen)triphenylphosphoran (**19**)^[25]



33.8 g (0.10 mol) (Cyanomethyl)triphenylphosphoniumchlorid **23** wurden in 400 mL Dichlormethan suspendiert. Innerhalb von 30 min wurden 34.8 mL (0.25 mol) Triethyl-

amin zugetropft. Die klare gelbe Lösung wurde weitere 2 h lang gerührt, anschließend zwei Mal mit Wasser extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltration des Trockenmittels wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingengt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Es wurden 26.9 g (0.089 mol, 89%) Ylid **19** als leicht gelb gefärbter Feststoff erhalten.

C₂₀H₁₆NP: 301.33

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.65 – 7.48 (m, 15H, PPh₃); 1.59 (d, ²J(H,P) = 4.3, 1H, CHCN).

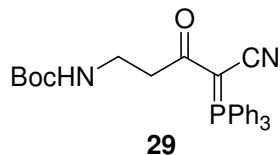
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 132.8 (D, ²J(C,P) = 10.0, *o*-C); 132.6 (D, ⁴J(C,P) = 3.1, *p*-C); 129.1 (D, ³J(C,P) = 12.3, *m*-C); 128.0 (D, ²J(C,P) = 7.7, CN); 127.3 (D, ¹J(C,P) = 92.0, *i*-C); -2.1 (D, ¹J(C,P) = 136, CHCN).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 20.16

MS (FAB, m/z): 302 (100); 301 (45); 300 (15); 279 (28); 185 (16); 183 (18).

EA: C: 79.51 (79.72); H: 5.35 (5.35); N: 4.52 (4.65).

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-cyano-3-oxo-4-triphenylphosphanylidene-aminobutan
(29)**



3.78 g (20.0 mmol) Boc- β -Ala-OH (**28**), 3.83 g (20.0 mmol) EDC und 0.49 g (4.0 mmol) DMAP wurden mit 6.03 g (20.0 mmol) Ylid **19** in 100 mL Dichlormethan nach **AAV1** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 8.75 g (18.5 mmol, 93%) Phosphoran **29** als weißer Feststoff erhalten.

C₂₈H₂₉N₂O₃P: 472.53

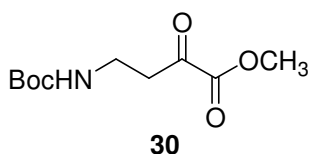
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.63 – 7.51 (m, 15H, PPh₃); 5.14 (br, 1H, NH); 3.41 (m, 2H, H-1); 2.92 (t, J = 5.9, 2H, H-2); 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 195.6 (D, $^2J(C,P)$ = 4.2, C-3); 155.9 (Boc-CO); 133.6 (D, $^2J(C,P)$ = 10.4, *o*-C); 133.3 (D, $^4J(C,P)$ = 3.1, *p*-C); 129.3 (D, $^3J(C,P)$ = 13.0, *m*-C); 123.0 (D, $^1J(C,P)$ = 93.5, *i*-C); 122.1 (D, $^2J(C,P)$ = 15.3, CN); 78.8 (OC(CH₃)₃); 49.2 (D, $^1J(C,P)$ = 127, C-4); 38.9 (D, $^3J(C,P)$ = 6.9, C-2); 36.7 (C-1); 28.5 (OC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.34

MS (FAB, m/z): 473 (100); 417 (11); 373 (66); 344 (19); 328 (62); 302 (48); 262 (38); 201 (18); 185 (23); 183 (41); 89 (22); 77 (32); 63 (20); 57 (94); 51 (28); 39 (39).

DC: R_f = 0.50 (EE)

4-*N*-tert-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-methylester (30)

5.75 g (12.2 mmol) Phosphoran **29** wurden nach **AAV2** in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol ozonolysiert. Chromatographische Reinigung (H/EE = 1:2) ergab 2.52 g (10.9 mmol, 89%) α -Ketoester **30** als weißen Feststoff.

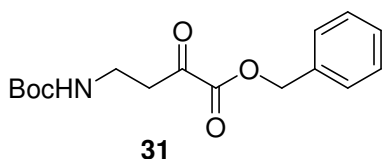
C₁₀**H**₁₇**NO**₅: 231.25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.98 (br, 1H, NH); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.45 (dt, J = 6.0, 5.8, 2H, H-4); 3.08 (t, J = 5.8, 2H, H-3); 1.42 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 193.3 (C-2); 160.9 (C-1); 155.9 (Boc-CO); 79.6 (OC(CH₃)₃); 53.2 (OCH₃); 40.2 (C-4); 34.9 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃).

MS (FAB, m/z): 232 (14); 176 (71); 115 (12); 57 (100); 41 (23).

DC: R_f = 0.65 (EE)

4-*N*-tert-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-benzylester (31)

1.42 g (3.00 mmol) Phosphoran **29** wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst und bei -78 °C 30 min lang ozonolysiert (analog **AAV2**). Nach Entfernung überschüssigen Ozons wurden 10 mL Benzylalkohol zugegeben und die Lösung bei -78 °C 60 min lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt, überschüssiger Benzylalkohol im Hochvakuum. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (H/EE = 2:1) gereinigt. Ausbeute: 0.77 g (2.51 mmol, 84%) α -Ketoester **31** als farbloses Öl.

C₁₆**H**₂₁**NO**₅: 307.35

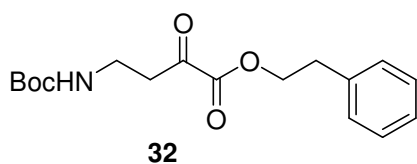
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.40 – 7.34 (m, 5H, Ph); 5.27 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.94 (br, 1H, NH); 3.42 (q, $J = 5.8$, 2H, H-4); 3.05 (t, $J = 5.8$, 2H, H-3); 1.41 (s, 9H, Boc).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 193.3 (C-2); 160.3 (C-1); 155.9 (Boc-CO); 134.4 (*i*-C); 129.0; 128.8; 128.8 (*p*-, *m*-, *o*-C); 79.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 68.2 (OCH_2Ph); 40.3 (C-4); 34.9 (C-3); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

MS (ESI-LCQ, m/z): 637 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100); 330 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 54).

DC: $R_f = 0.75$ (EE)

4-*N-tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-2'-phenylethylester (**32**)



1.42 g (3.00 mmol) Phosphoran **29** wurden in 15 mL 2-Phenylethanol und 35 mL Dichlormethan gelöst und 45 min lang bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ozonolysiert (analog **AAV2**). Nach Entfernung überschüssigen

Ozons wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, restliches 2-Phenylethanol im Hochvakuum. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2), und es wurden 0.85 g (2.64 mmol, 88%) α -Ketoester **32** als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 321.37

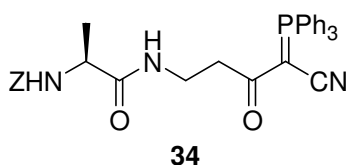
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.34 – 7.22 (m, 5H, Ph); 4.92 (br, 1H, NH); 4.46 (t, $J = 7.2$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.42 (q, $J = 5.9$, 2H, H-4); 3.03 (t, $J = 7.1$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.01 (t, $J = 5.8$, 2H, H-3); 1.42 (s, 9H, Boc).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 193.4 (C-2); 160.4 (C-1); 155.9 (Boc-CO); 136.9 (*i*-C); 129.0; 128.8; 127.0 (*p*-, *m*-, *o*-C); 79.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 66.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 40.2 (C-4); 34.9 (C-3); 34.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 28.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

MS (ESI-LCQ, m/z): 344 ($[M+Na]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.70$ (EE)

N-Benzyloxycarbonyl-alanyl-(4-cyano-3-oxo-4-triphenylphosphanylidene)-aminobutan (34)



2.00 g (6.80 mmol) Z-Ala- β -Ala-OH (**33**), 1.30 g (6.80 mmol) EDC und 0.17 g (1.40 mmol) DMAP wurden mit 2.05 g (6.80 mmol) Ylid **19** nach **AAV1** in 50 mL Dichlormethan und 5 mL DMF umgesetzt. Nach

Säulenchromatographie (EE) wurden 3.80 g (6.58 mmol, 97%) Phosphoran **34** als weißer Schaum erhalten.

C₃₄H₃₂N₃O₄P: 577.62

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.63 – 7.42 (m, 15H, PPh₃); 7.32 – 7.28 (m, 5H, Ph); 6.59 (br, 1H, NH); 5.54 (d, $J = 5.8$, 1H, NH); 5.08; 5.02 (2d, $J = 12.4$, 2H, CH₂Ph); 4.08 (quint, $J = 7.0$, 1H, Ala-CH); 3.59 – 3.48 (m, 2H, H-1); 2.91 (br, 2H, H-2); 1.27 (d, $J = 7.1$, 3H, Ala-CH₃).

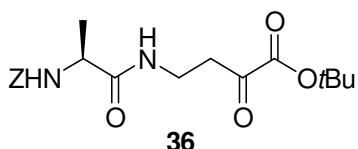
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 195.2 (D, $^2J(C,P) = 3.8$, C-3); 171.7 (Ala-CO); 155.7 (Z-CO); 136.5 (*i*-C, Z); 133.5 (D, $^2J(C,P) = 10.4$, *o*-C, PPh₃); 133.3 (D, $^4J(C,P) = 3.1$, *p*-C, PPh₃); 129.3 (D, $^3J(C,P) = 13.0$, *m*-C, PPh₃); 128.5; 128.0; 128.0 (*p*-, *m*-, *o*-C, Z); 122.8 (D, $^1J(C,P) = 93.5$, *i*-C, PPh₃); 121.9 (D, $^2J(C,P) = 16.1$, CN); 66.7 (CH₂Ph); 50.5 (Ala-CH); 49.3 (D, $^1J(C,P) = 126$, C-4); 38.4 (D, $^3J(C,P) = 7.3$, C-2); 35.6 (C-1); 19.3 (Ala-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.25

MS (ESI-LCQ, m/z): 600 ($[M + Na]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.20$ (EE)

4-(*N*-Benzyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-oxobuttersäure-*tert*-butylester (**36**)



3.80 g (6.58 mmol) Phosphoran **34** wurden in 70 mL Dichlormethan gelöst und 40 min lang ozonolysiert (analog **AAV2**). Nach Zugabe von 10 mL Wasser wurde 30 min lang bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 80 mL Cyclohexan und 40 mL Dichlormethan gelöst. 2.50 mL (14.0 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidensäure-*tert*-butylester (TBTA) und 0.29 mL (2.30 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat wurden zur Lösung gegeben. Bei Raumtemperatur wurde 18 h lang gerührt. Ausgefallenes Trichloracetamid wurde abfiltriert und die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:1) des Rückstands wurden 1.37 g (3.62 mmol, 55%) α -Ketoester **36** als farbloses Öl erhalten.

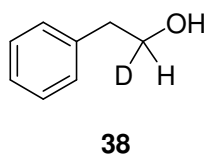
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$: 378.43

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.32 – 7.27 (m, 5H, Ph); 6.63 (br, 1H, NH); 5.46 (d, $J = 7.1$, 1H, NH); 5.12; 5.09 (2d, $J = 12.2$, 2H, CH_2Ph); 4.19 (quint, $J = 6.8$, 1H, Ala-CH); 3.52 (q, $J = 5.8$, 2H, H-4); 3.01 (t, $J = 5.8$, 2H, H-3); 1.53 (s, 9H, t-Bu); 1.34 (d, $J = 6.8$, 3H, Ala- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 194.6 (C-2); 172.6 (Ala-CO); 159.8 (C-1); 156.0 (Z-CO); 136.3 (*i*-C); 128.6; 128.3; 128.2 (*p*-, *m*-, *o*-C); 84.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.1 (CH_2Ph); 50.7 (Ala-CH); 39.2 (C-4); 34.0 (C-3); 27.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 18.8 (Ala- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 401 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 345 ($[\text{M}-t\text{Bu}+\text{Na}]^+$, 28).

DC: $R_f = 0.60$ (EE)

1-Deuterio-2-phenylethanol (38)^[27]

Zu 1.20 g (29 mmol) Lithiumaluminiumdeuterid in 100 mL Diethylether wurden 8.53 g (71 mmol) frisch destillierter Phenylacetaldehyd (**37**), gelöst in 30 mL Diethylether, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang unter Rückfluss und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Eiswasser zugegeben. Mit 10%iger Schwefelsäure wurden die ausgefallenen Aluminiumsalze gelöst. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Vakuumdestillation (105 °C bei 27 mbar) wurden 5.60 g (45 mmol, 63%) des reinen Alkohols **38** als farblose Flüssigkeit gewonnen.

C₈H₉DO: 123.18

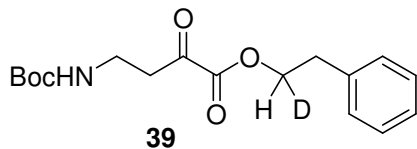
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.33 – 7.29; 7.24 – 7.21 (m, 5H, Ph); 3.82 (t, *J* = 6.3, 1H, CHD); 2.85 (d, *J* = 6.6, 2H, CH₂); 1.60 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 138.6 (*i*-C); 129.1; 128.7; 126.6 (*p*-, *m*-, *o*-C); 63.4 (T, ¹*J*(C,D) = 21.9, CHD); 39.2 (CH₂).

MS (EI, m/z): 123 (22); 91 (100); 65 (15).

Sdp.: 220 °C (105 °C bei 27 mbar)

4-*N*-tert-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-1'-deuterio-2'-phenylethylester (39)



780 mg (1.65 mmol) Phosphoran **29** wurden in 40 mL Dichlormethan und 4 mL 1-Deuterio-2-phenylethanol (**38**) gelöst und 45 min lang bei -78 °C ozonolysiert (analog **AAV2**). Nach Entfernen

der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und im Hochvakuum wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Ausbeute: 405 mg (1.26 mmol, 76%) α -Ketoester **39** als weißer Feststoff.

C₁₇H₂₂DNO₅: 322.38

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.34 – 7.22 (m, 5H, Ph); 4.91 (br, 1H, NH); 4.45 (t, $J = 7.1$, 1H, CHDCH₂Ph); 3.42 (q, $J = 5.9$, 2H, H-4); 3.03 (d, $J = 7.0$, 2H, CHDCH₂Ph); 3.01 (t, $J = 5.8$, 2H, H-3); 1.43 (s, 9H, Boc).

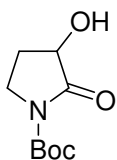
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 193.5 (C-2); 160.4 (C-1); 155.9 (Boc-CO); 136.9 (*i*-C); 129.1; 128.8; 127.0 (*p*-, *m*-, *o*-C); 79.7 (OC(CH₃)₃); 66.6 (T, $^1J(C,D) = 28.8$, CHD-CH₂Ph); 40.3 (C-4); 34.9 (C-3); 34.8 (CHDCH₂Ph); 28.5 (OC(CH₃)₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 667 ([2M+Na]⁺, 18); 345 ([M+Na]⁺, 100); 289 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 2).

DC: R_f = 0.70 (EE)

7.2 Bestrahlung der verschiedenen α -Ketoester

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinon (**42**)



42

1.35 g (5.84 mmol) α -Ketoester **30** wurden nach **AAV3b** in 200 mL Dichlormethan bestrahlt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 0.73 g (3.63 mmol, 62%) Photoprodukt **42** als weißer Feststoff erhalten.

C₉H₁₅NO₄: 201.22

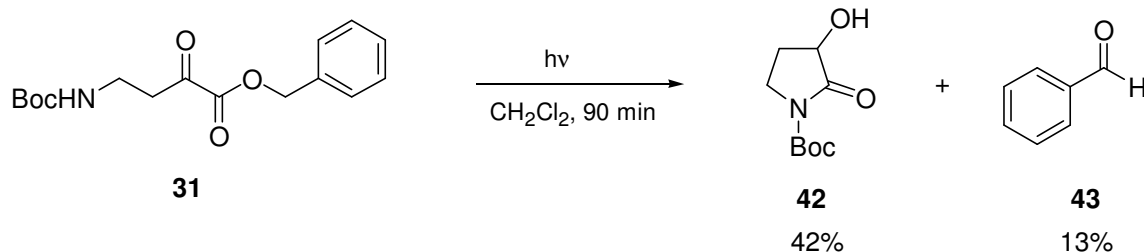
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.37 (dd, J = 10.5, 8.2, 1H, H-3); 3.83 (ddd, J = 10.9, 9.1, 1.5, 1H, H-5a); 3.52 (ddd, J = 10.9, 10.5, 6.6, 1H, H-5b); 3.31 (s, 1H, OH); 2.44 (dddd, J = 12.4, 8.2, 6.6, 1.5, 1H, H-4a); 1.96 (dtd, J = 12.4, 10.5, 9.1, 1H, H-4b); 1.53 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 174.8 (C-2); 149.9 (Boc-CO); 83.6 (OC(CH₃)₃); 70.7 (C-3); 42.2 (C-5); 28.1 (OC(CH₃)₃); 27.1 (C-4).

MS (ESI-LCQ, m/z): 425 ([2M+Na]⁺, 29); 224 ([M+Na]⁺, 100); 168 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 48).

DC: R_f = 0.35 (EE)

Bestrahlung von 4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-benzylester (31)

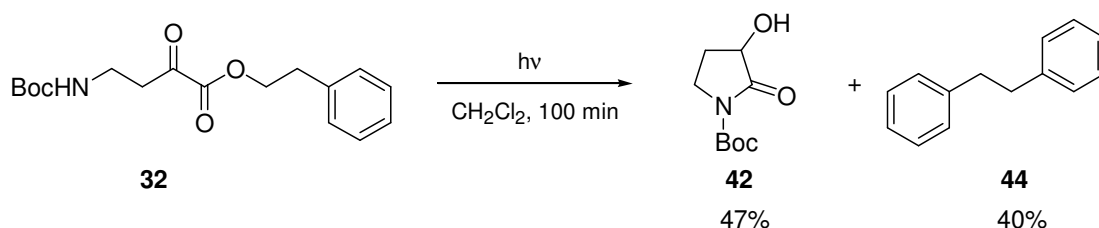


37 mg (0.12 mmol) α -Ketoester **31** in 2 mL Dichlormethan wurden nach **AAV3a** 90 min lang bestrahlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde sofort ein ^1H -NMR-Spektrum der Photoprodukte gemessen.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): *N*-Boc-3-hydroxy-2-pyrrolidinon (**42**): 4.33 (dd, $J = 10.5$, 8.2, 1H, H-3); 3.83 (ddd, $J = 10.7$, 9.1, 1.3, 1H, H-5a); 3.51 (td, $J = 10.7$, 6.5, 1H, H-5b); 3.03 (br, 1H, OH); 2.43 (dddd, $J = 12.5$, 8.0, 6.5, 1.3, 1H, H-4a); 1.93 (dtd, $J = 12.5$, 10.5, 9.2, 1H, H-4b); 1.54 (s, 9H, Boc).

Benzaldehyd (**43**): 10.02 (s, 1H, Ph-CHO); 7.90 – 7.86; 7.65 – 7.61; 7.56 – 7.52 (3m, 5H, Ph).

Bestrahlung von 4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-2'-phenylethylester (32)



32 mg (0.10 mmol) α -Ketoester **32** in 2 mL Dichlormethan wurden nach **AAV3a** 100 min lang bestrahlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde sofort ein ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum der Photoprodukte gemessen.

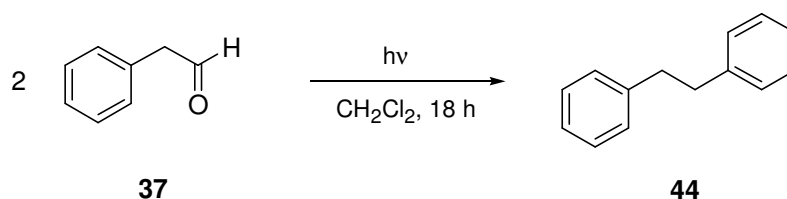
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): *N*-Boc-3-hydroxy-2-pyrrolidinon (**42**): 4.34 (dd, *J* = 10.5, 8.2, 1H, H-3); 3.84 (ddd, *J* = 10.7, 9.1, 1.4, 1H, H-5a); 3.52 (td, *J* = 10.7, 6.4, 1H, H-5b); 3.30 (br, 1H, OH); 2.44 (dddd, *J* = 12.5, 8.0, 6.4, 1.4, 1H, H-4a); 1.94 (dtd, *J* = 12.5, 10.5, 9.2, 1H, H-4b); 1.54 (s, 9H, Boc).

Bibenzyl (**44**): 7.31 – 7.18 (m, 10H, 2x Ph); 2.92 (s, 4H, 2x CH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): *N*-Boc-3-hydroxy-2-pyrrolidinon (**42**): 174.6 (C-2); 149.9 (Boc-CO); 83.7 (OC(CH₃)₃); 70.7 (C-3); 42.2 (C-5); 28.1 (OC(CH₃)₃); 27.2 (C-4).

Bibenzyl (**44**): 141.9 (*i*-C); 128.6; 128.4; 126.0 (*p*-, *m*-, *o*-C); 38.1 (CH₂).

Bestrahlung von Phenylacetaldehyd (**37**)



1.00 g (8.30 mmol) Phenylacetaldehyd (**37**) in 150 mL Dichlormethan wurden nach **AAV3b** 18 h lang bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Es wurden 0.72 g (3.95 mmol, 95%) Bibenzyl (**44**) als weißer Feststoff erhalten.

C₁₄H₁₄: 182.27

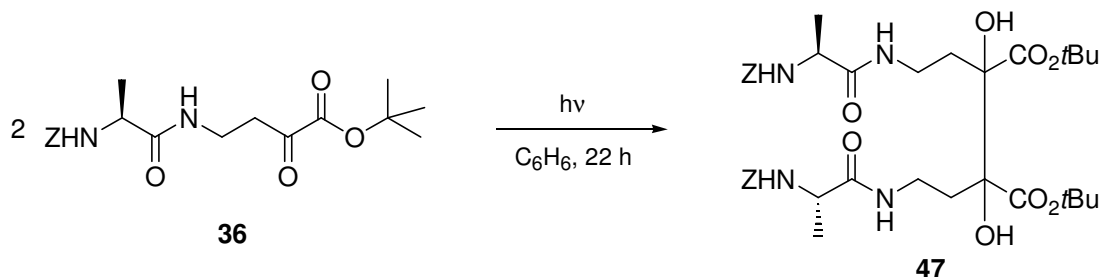
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.30 – 7.17 (m, 10H, 2x Ph); 2.92 (s, 4H, 2x CH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 141.9 (*i*-C); 128.6; 128.5; 126.0 (*p*-, *m*-, *o*-C); 38.1 (CH₂).

MS (EI, m/z): 182 (25); 91 (100); 65 (9).

DC: R_f = 0.75 (EE)

Bestrahlung von 4-(*N*-Benzyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-oxobuttersäure-*tert*-butylester (36)



1.34 g (3.54 mmol) α -Ketoester **36** wurden in 200 mL Benzol gelöst und nach **AAV3b** 22 h lang bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (H/EE = 1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow EE) gereinigt. Ausbeute: 0.43 g (0.57 mmol, 32%) Dimer **47** als weißer Feststoff (Gemisch zweier Diastereomere).

C₃₈**H**₅₄**N**₄**O**₁₂: 758.87

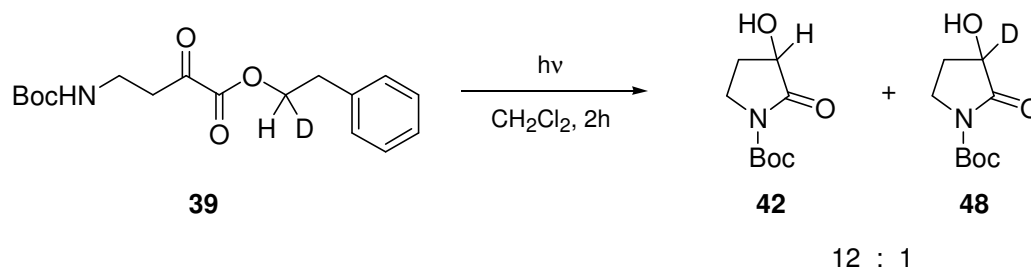
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.36 – 7.27 (m, 10H, 2x Ph); 6.67; 6.60 (2br, 2H, 2x NH); 5.57; 5.46 (2br, 2H, 2x NH); 5.12 – 5.06 (m, 4H, 2x CH₂Ph); 4.22 – 4.16 (m, 2H, 2x Ala-CH); 3.98; 3.87; 3.86 (3br, 2H, 2x OH); 3.60 – 3.50; 3.05 – 2.94 (2m, 4H, 2x H-4); 2.18 – 2.13; 2.01 – 1.93 (2m, 4H, 2x H-3); 1.49; 1.48 (2s, 18H, 2x *t*Bu); 1.36 – 1.33 (m, 6H, 2x Ala-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.2; 172.0 (2x Ala-CO); 172.0; 171.9 (2x C-1); 156.0; 155.9 (2x Z-CO); 136.3; 135.5 (2x *i*-C); 128.7; 128.6; 128.3; 128.2; 128.2; 128.1 (2x *p*-, *m*-, *o*-C); 84.8; 84.8; 84.7; 84.6 (2x OC(CH₃)₃); 82.7; 82.2; 82.0; 81.8 (2x C-2); 67.0 (2x CH₂Ph); 50.7 (2x Ala-CH); 35.9; 35.5 (2x C-4); 32.7; 32.1 (2x C-3); 28.2; 28.1; 28.0; 27.9 (2x OC(CH₃)₃); 19.1; 19.0 (2x Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 781 ([M+Na]⁺, 100); 725 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 11); 669 ([M-2*t*Bu+Na]⁺, 56).

DC: R_f = 0.35 (EE)

Bestrahlung von 4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-1'-deuterio-2'-phenylethylester (**39**)

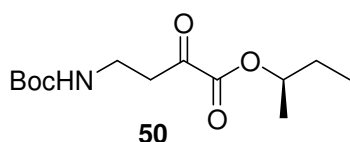


34 mg (0.11 mmol) α -Ketoester **39** wurden in 2 mL Dichlormethan gelöst und nach **AAV3a** für 2 h bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (EE) gereinigt. Ausbeute: 10 mg (0.05 mmol, 48%) weißer Feststoff, ein Gemisch von nichtdeuteriertem und deuteriertem Pyrrolidinon **42** und **48** im Verhältnis 12:1.

Das Verhältnis der beiden Photoprodukte wurde über das Integral des ^1H -NMR-Signals von H-3 (0.92) im Vergleich zu den anderen ^1H -Signalen (1.00) bestimmt.

7.3 Photozyklisierung chiraler α -Ketoester

(*R*)-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-*sek*-butylester (**50**)



2.84 g (6.00 mmol) Phosphoran **29** wurden in 45 mL Dichlormethan und 5 mL (*R*)-2-Butanol gelöst und 45 min lang bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ozonolysiert (analog **AAV2**).

Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und im Hochvakuum wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:1). Ausbeute: 0.84 g (3.07 mmol, 51%) α -Ketoester **50** als farbloses Öl.

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 273.33

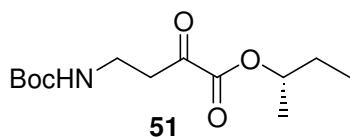
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.98 (qt, *J* = 6.3, 6.3, 1H, OCH(CH₃)CH₂CH₃); 4.96 (br, 1H, NH); 3.45 (q, *J* = 5.8, 2H, H-4); 3.06 (t, *J* = 5.8, 2H, H-3); 1.76 – 1.65 (m, 2H, OCH(CH₃)CH₂CH₃); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.31 (d, *J* = 6.3, 3H, OCH(CH₃)CH₂CH₃); 0.94 (t, *J* = 7.4, 3H, OCH(CH₃)CH₂CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.2 (C-2); 160.4 (C-1); 155.9 (Boc-CO); 79.6 (OC(CH₃)₃); 75.6 (OCH(CH₃)CH₂CH₃); 40.2 (C-4); 34.9 (C-3); 28.7 (OCH(CH₃)-CH₂CH₃); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.3 (OCH(CH₃)CH₂CH₃); 9.7 (OCH(CH₃)CH₂CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 569 ([2M+Na]⁺, 100); 513 ([2M-*t*Bu+Na]⁺, 4); 296 ([M+Na]⁺, 7); 240 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 8).

DC: R_f = 0.75 (EE).

(S)-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-*sek*-butylester (51)



2.84 g (6.00 mmol) Phosphoran **29** wurden in 50 mL Dichlormethan und 4 mL (S)-2-Butanol gelöst und 45 min lang bei -78 °C ozonolysiert (analog **AAV2**).

Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und im Hochvakuum wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:1). Ausbeute: 0.76 g (2.78 mmol, 46%) α-Ketoester **51** als farbloses Öl.

C₁₃H₂₃NO₅: 273.33

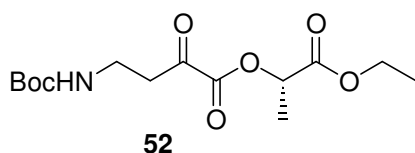
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 5.00 (qt, *J* = 6.3, 6.3, 1H, OCH(CH₃)CH₂CH₃); 4.96 (br, 1H, NH); 3.45 (q, *J* = 5.8, 2H, H-4); 3.06 (t, *J* = 5.8, 2H, H-3); 1.76 – 1.65 (m, 2H, OCH(CH₃)CH₂CH₃); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.31 (d, *J* = 6.3, 3H, OCH(CH₃)CH₂CH₃); 0.94 (t, *J* = 7.4, 3H, OCH(CH₃)CH₂CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.2 (C-2); 160.4 (C-1); 155.9 (Boc-CO); 79.6 (OC(CH₃)₃); 75.6 (OCH(CH₃)CH₂CH₃); 40.2 (C-4); 34.9 (C-3); 28.7 (OCH(CH₃)-CH₂CH₃); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.3 (OCH(CH₃)CH₂CH₃); 9.7 (OCH(CH₃)CH₂CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 569 ([2M+Na]⁺, 100); 513 ([2M-*t*Bu+Na]⁺, 9); 296 ([M+Na]⁺, 7); 240 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 8).

DC: R_f = 0.75 (EE)

(S)-4-N-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-(1'-ethoxycarbonyl)-ethylester (52)



2.84 g (6.00 mmol) Phosphoran **29** wurden in 50 mL Dichlormethan und 15 mL (S)-Milchsäureethylester gelöst und bei -78 °C 45 min lang ozonolysiert (analog **AAV2**). Nach Entfernen der

Lösungsmittel unter vermindertem Druck und im Hochvakuum wurde der Rückstand chromatographiert (H/EE = 1:2). Es wurden 1.48 g eines schwach gelb gefärbten Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt bestrahlt wurde.

C₁₄H₂₃NO₇: 317.34

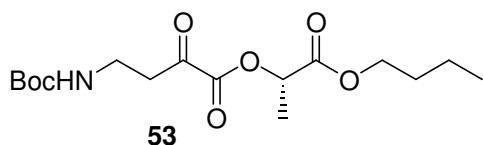
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 5.19 (q, *J* = 7.1, 1H, OCH(CH₃)); 4.99 (br, 1H, NH); 4.23 (q, *J* = 7.1, 2H, OCH₂CH₃); 3.46 (q, *J* = 6.0, 2H, H-4); 3.11 (t, *J* = 5.9, 2H, H-3); 1.61 (d, *J* = 7.1, 3H, OCH(CH₃)); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.29 (t, *J* = 7.1, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.4 (C-2); 169.5 (CO₂Et); 159.7 (C-1); 156.0 (Boc-CO); 79.6 (OC(CH₃)₃); 70.6 (OCH(CH₃)); 62.0 (OCH₂CH₃); 40.4 (C-4); 34.8 (C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃); 16.9; 14.2 (2x CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 657 ([2M+Na]⁺, 6); 539 ([2M-118+Na]⁺, 100); 340 ([M+Na]⁺, 4).

DC: $R_f = 0.70$ (EE)

(S)-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure-(1'-butoxycarbonyl)-ethylester (53)



2.84 g (6.00 mmol) Phosphoran **29** wurden in 50 mL Dichlormethan und 15 mL (S)-Milchsäurebutylester gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 45 min lang ozonolysiert (analog **AAV2**).

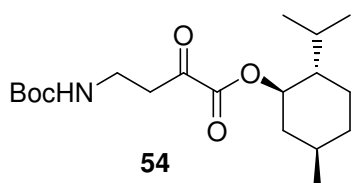
Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und im Hochvakuum wurde der Rückstand chromatographiert (H/EE = 1:2). Es wurden 1.73 g eines schwach gelb gefärbten Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt bestrahlt wurde.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: 345.39

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 5.18 (q, $J = 7.1$, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$); 4.98 (br, 1H, NH); 4.17 (q, $J = 6.6$, 2H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 3.44 (q, $J = 5.8$, 2H, H-4); 3.06 (t, $J = 5.8$, 2H, H-3); 1.68 – 1.60 (m, 2H, CH_2); 1.53 (d, $J = 7.1$, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.41 – 1.34 (m, 2H, CH_2); 0.94 (t, $J = 7.4$, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 192.4 (C-2); 170.4 (CO_2Bu); 159.7 (C-1); 156.0 (Boc-CO); 79.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 69.5 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)$); 65.5 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 40.2 (C-4); 34.9 (C-3); 30.4 (CH_2); 28.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 19.1 (CH_2); 17.0; 13.7 (2x CH_3).

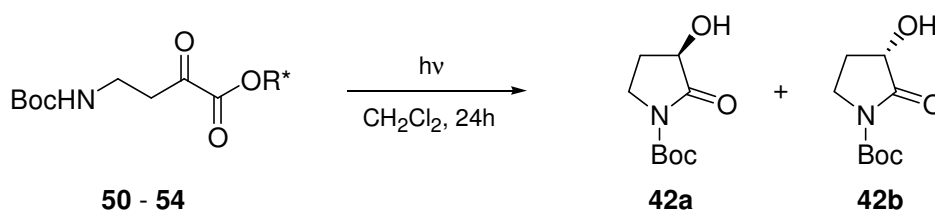
DC: $R_f = 0.70$ (EE)

4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-oxobuttersäure(-)-menthylester (54)

2.96 g (6.26 mmol) Phosphoran **29** und 5.0 g (32 mmol) (-)-Menthol wurden in 100 mL Dichlormethan gelöst und bei -78 °C 45 min lang ozonolysiert (analog **AAV2**).

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (H/EE = 2:1). Es wurden 4.60 g eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt bestrahlt wurde.

DC: $R_f = 0.85$ (EE)

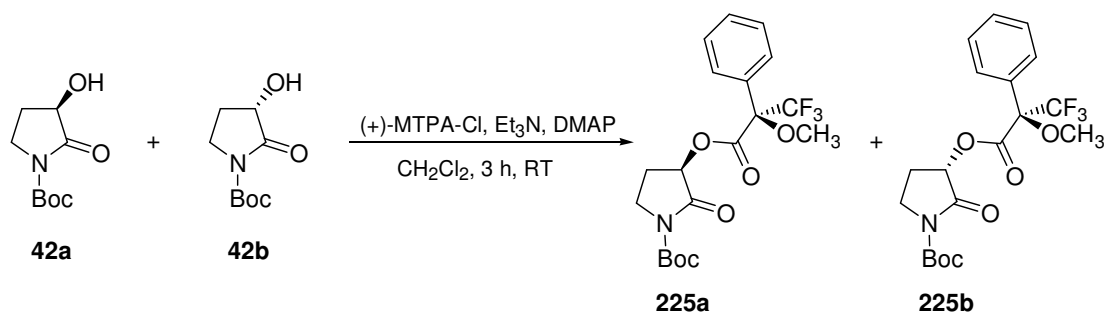
Bestrahlung der chiralen α -Ketoester 50 - 54

Die chiralen α -Ketoester **50 - 54** wurden jeweils in 200 mL Dichlormethan gelöst und nach **AAV3b** 24 h lang bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach chromatographischer Reinigung (EE) wurden **42a** und **42b** als weißer Feststoff erhalten (jeweilige Ausbeuten siehe *Tabelle 12*).

Tabelle 12: Ausbeuten der Photozyklisierung der chiralen α -Ketoester **50 - 54**.

<i>Nr.</i>	<i>R*OH</i>	<i>Ausbeute</i>
50	(R)-2-Butanol	55%
51	(S)-2-Butanol	49%
52	(S)-Milchsäureethylester	4% (2 Stufen)
53	(S)-Milchsäurebutylester	35% (2 Stufen)
54	(-)-Menthol	10% (2 Stufen)

Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von **42a** und **42b** (Mosher-Ester)



10 mg (0.05 mmol) **42a** und **42b** (Photoprodukte der chiralen α -Ketoester **50** - **54**) wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 21 μ l (0.15 mmol) Triethylamin, 3 mg (0.025 mmol) DMAP und 14 μ l (0.075 mmol) (S)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid ((+)-MTPA-Cl) versetzt. Nach 3 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (EE). Es wurden jeweils 20 mg (0.048 mmol, 96%) Mosher-Ester **225a** und **225b** erhalten. Das Verhältnis der beiden Diastereomere **225a** und **225b** wurde über die Integrale der ^{19}F -NMR-Signale bestimmt (Tabelle 13).

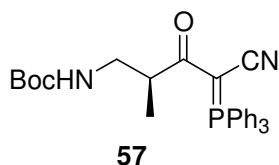
^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3 , δ): -72.95 (s, 3F, CF_3); -73.45 (s, 3F, CF_3).

Tabelle 13: Diastereomerenverhältnisse der Mosher-Ester **225a** und **225b**.

Nr.	$R^*\text{OH}$	225a : 225b
50	(R)-2-Butanol	1 : 1
51	(S)-2-Butanol	1 : 1
52	(S)-Milchsäureethylester	1 : 1
53	(S)-Milchsäurebutylester	1 : 1
54	(-)-Menthol	1 : 1

7.4 Photozyklisierung von α -Ketoestern mit Stereozentrum in β -Position

(S)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-cyano-2-methyl-3-oxo-4-triphenylphosphanylideneaminobutan (**57**)



0.41 g (2.00 mmol) (S)-3-(Boc-amino)-2-methylpropionsäure (**55**), 0.38 g (2.00 mmol) EDC, 49 mg (0.40 mmol) DMAP und 0.60 g (2.00 mmol) Ylid **19** wurden in 20 mL Dichlormethan nach **AAV1** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 0.70 g (1.44 mmol, 72%) Phosphoran **57** als weißer Schaum erhalten.

C₂₉H₃₁N₂O₃P: 486.55

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.65 – 7.51 (m, 15H, PPh₃); 4.91 (br, 1H, NH); 3.45 – 3.38; 3.33 – 3.20 (2m, 3H, H-1, H-2); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.22 (d, $J = 7.1$, 3H, CH₃).

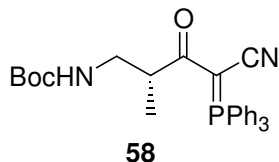
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 199.7 (C-3); 156.1 (Boc-CO); 133.6 (D, $^2J(C,P) = 10.4$, *o*-C); 133.3 (D, $^4J(C,P) = 3.1$, *p*-C); 129.3 (D, $^3J(C,P) = 13.0$, *m*-C); 123.2 (D, $^1J(C,P) = 93.5$, *i*-C); 121.9 (D, $^2J(C,P) = 15.7$, CN); 78.9 (OC(CH₃)₃); 48.7 (D, $^1J(C,P) = 127$, C-4); 43.2 (C-1); 42.2 (D, $^3J(C,P) = 7.3$, C-2); 28.6 (OC(CH₃)₃); 15.6 (CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.60

MS (ESI-LCQ, m/z): 509 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.50 (EE)

(R)-*N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-cyano-2-methyl-3-oxo-4-triphenylphosphanylideneaminobutan (58)



0.41 g (2.00 mmol) (R)-3-(Boc-amino)-2-methylpropionsäure (**56**), 0.38 g (2.00 mmol) EDC, 49 mg (0.40 mmol) DMAP und 0.60 g (2.00 mmol) Ylid **19** wurden in 20 mL Dichlormethan nach **AAV1** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 0.68 g (1.40 mmol, 70%) Phosphoran **58** als weißer Schaum erhalten.

C₂₉H₃₁N₂O₃P: 486.55

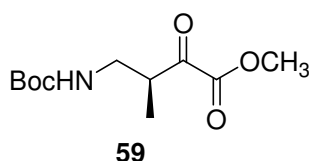
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.65 – 7.51 (m, 15H, PPh₃); 4.91 (br, 1H, NH); 3.45 – 3.38; 3.33 – 3.20 (2m, 3H, H-1, H-2); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.22 (d, *J* = 7.1, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 199.7 (C-3); 156.1 (Boc-CO); 133.6 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C); 133.3 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.1, *p*-C); 129.3 (D, ³*J*(C,P) = 13.0, *m*-C); 123.2 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C); 121.9 (D, ²*J*(C,P) = 15.7, CN); 78.9 (OC(CH₃)₃); 48.7 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-4); 43.2 (C-1); 42.2 (D, ³*J*(C,P) = 7.3, C-2); 28.6 (OC(CH₃)₃); 15.6 (CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.60

MS (ESI-LCQ, m/z): 995 ([2M+Na]⁺, 54); 509 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.50 (EE)

(S)-4-*N*-tert-Butyloxycarbonylamino-3-methyl-2-oxobuttersäure-methylester (59)

0.68 g (1.40 mmol) Phosphoran **57** wurden in 35 mL Dichlormethan sowie 15 mL Methanol gelöst und nach **AAV2** 40 min lang ozonolysiert. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2) wurden 0.31 g (1.26 mmol, 90%) α -Ketoester **59** als weißer Feststoff erhalten.

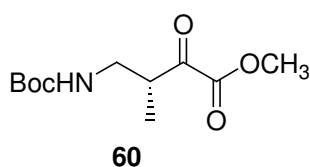
C₁₁**H**₁₉**NO**₅: 245.28

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.92 (br, 1H, NH); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.50 – 3.43; 3.31 – 3.24 (2m, 3H, H-3, H-4); 1.41 (s, 9H, Boc); 1.17 (d, $J = 7.1$, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 196.3 (C-2); 161.4 (C-1); 156.0 (Boc-CO); 79.6 (OC(CH₃)₃); 53.0 (OCH₃); 43.4 (C-3); 42.1 (C-4); 28.4 (OC(CH₃)₃); 13.4 (CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 268 ([M+Na]⁺, 100); 212 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 30).

DC: R_f = 0.65 (EE)

(R)-4-*N*-tert-Butyloxycarbonylamino-3-methyl-2-oxobuttersäure-methylester (60)

0.67 g (1.38 mmol) Phosphoran **58** wurden in 35 mL Dichlormethan sowie 15 mL Methanol gelöst und nach **AAV2** 40 min lang ozonolysiert. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2) wurden 0.31 g (1.26 mmol, 90%) α -Ketoester **60** als weißer Feststoff erhalten.

C₁₁**H**₁₉**NO**₅: 245.28

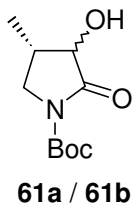
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.89 (br, 1H, NH); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.50 – 3.43; 3.31 – 3.24 (2m, 3H, H-3, H-4); 1.41 (s, 9H, Boc); 1.17 (d, $J = 7.1$, 3H, CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 196.4 (C-2); 161.4 (C-1); 156.0 (Boc-CO); 79.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 53.1 (OCH_3); 43.4 (C-3); 42.1 (C-4); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 13.4 (CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 268 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 212 ($[\text{M}-t\text{Bu}+\text{Na}]^+$, 30).

DC: $R_f = 0.65$ (EE)

Bestrahlung von (S)-4-N-tert-Butyloxycarbonylamino-3-methyl-2-oxobuttersäuremethylester (59)



260 mg (1.06 mmol) α -Ketoester **59** wurden in 120 mL Dichlormethan gelöst und nach **AAV3b** 24 h lang bestrahlt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (H/EE = 1:1 \rightarrow EE) wurden 80 mg (0.37 mmol, 35%) weißer Feststoff isoliert, ein 1:1-Gemisch der Diastereomere **61a** und **61b**.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 215.25

MS (ESI-LCQ, m/z): 453 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 37); 238 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.45$ (EE)

Diastereomer **61a**:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 4.35 (d, $J = 7.3$, 1H, H-3); 3.67 (dd, $J = 11.0$, 5.8, 1H, H-5a); 3.49 (dd, $J = 11.0$, 1.7, 1H, H-5b); 2.62 (quint x dd, $J = 7.2$, 5.8, 1.6, 1H, H-4); 1.53 (s, 9H, Boc); 1.04 (d, $J = 7.1$, 3H, CH_3); OH nicht sichtbar.

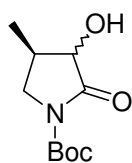
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ): 174.3 (C-2); 149.7 (Boc-CO); 83.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 73.1 (C-3); 49.6 (C-5); 31.2 (C-4); 28.1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 12.4 (CH_3).

Diastereomer **61b**:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 3.90 (d, *J* = 10.7, 1H, H-3); 3.87 (dd, *J* = 10.8, 8.1, 1H, H-5a); 3.11 (t, *J* = 10.6, 1H, H-5b); 2.22 (tdq, *J* = 10.6, 8.1, 6.5, 1H, H-4); 1.54 (s, 9H, Boc); 1.25 (d, *J* = 6.5, 3H, CH₃); OH nicht sichtbar.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 174.6 (C-2); 150.2 (Boc-CO); 83.6 (OC(CH₃)₃); 76.7 (C-3); 48.8 (C-5); 35.6 (C-4); 28.1 (OC(CH₃)₃); 15.6 (CH₃).

Bestrahlung von (R)-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-methyl-2-oxobuttersäuremethylester (**60**)



62a / 62b

260 mg (1.06 mmol) α -Ketoester **60** wurden in 120 mL Dichlormethan gelöst und nach **AAV3b** 24 h lang bestrahlt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (H/EE = 1:1 \rightarrow EE) wurden 70 mg (0.33 mmol, 31%) weißer Feststoff isoliert, ein 1:1-Gemisch der Diastereomere **62a** und **62b**.

Die analytischen Daten (¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS und DC) der Diastereomere **62a** und **62b** entsprechen denen der jeweils zugehörigen Enantiomere **61a** und **61b**.

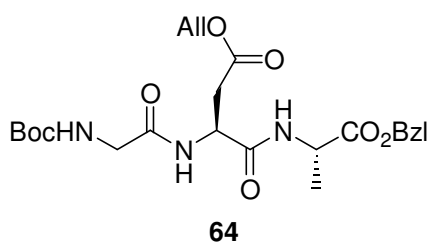
8 Zyklisierung α -Ketoester-modifizierter Asparaginsäurepeptide

8.1 Synthese von Tripeptiden mit α -Ketoestermodifikation

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Asparaginsäuretripeptide 64 - 69

Boc-Asp(OAll)-OH (**63**) wurde nach **AAV5** mit H-Xaa²-OBzl·HCl gekuppelt, die Boc-Schutzgruppe des erhaltenen Dipeptids wurde gemäß **AAV7** mit 4 M HCl in Dioxan abgespalten, und wiederum nach **AAV5** wurde das freie Amin mit Boc-Xaa¹-OH umgesetzt. Das erhaltene Tripeptid Boc-Xaa¹-Asp(OAll)-Xaa²-OBzl wurde chromatographisch gereinigt.

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-aspartyl-4-allylester-alanin-benzylester (**64**)



Chromatographie: H/EE = 1:2

Gesamtausbeute: 9.58 g (19.49 mmol, 98%) Tripeptid **64** als weißer Feststoff

$C_{24}H_{33}N_3O_8$: 491.55

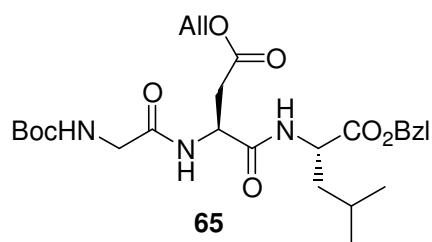
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.38 – 7.31 (m, 6H, Ph, NH); 7.22 (d, $J = 6.8$, 1H, NH); 5.89 (ddt, $J = 17.3$, 10.5, 5.8, 1H, $OCH_2CH=CH_2$); 5.32 (dq, $J = 17.3$, 1.4, 1H, $OCH_2CH=CH_2$, Ha); 5.24 (dq, $J = 10.5$, 1.4, 1H, $OCH_2CH=CH_2$, Hb); 5.20 (br, 1H, NH); 5.18; 5.12 (2d, $J = 12.3$, 2H, CH_2Ph); 4.86 (ddd, $J = 8.2$, 6.6, 4.2, 1H, H-2); 4.59 (dt, $J = 5.8$, 1.4, 2H, $OCH_2CH=CH_2$); 4.55 (quint, $J = 7.3$, 1H, Ala-CH); 3.79 (d, $J = 5.7$, 2H, Gly- CH_2); 3.06 (dd, $J = 17.2$, 4.2, 1H, H-3a); 2.66 (dd, $J = 17.2$, 6.6, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.42 (d, $J = 7.2$, 3H, Ala- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 172.3; 171.9; 169.9; 169.6 (4x CO); 158.8 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 131.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 128.7; 128.5; 128.2 (*p*-, *m*-, *o*-C); 118.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 80.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.2 (CH_2Ph); 65.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 49.0; 48.7 (C-2, Ala-CH); 44.7 (Gly- CH_2); 35.8 (C-3); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 17.9 (Ala- CH_3).

MS (ESI-LCQ, *m/z*): 1005 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100); 514 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 20).

DC: $R_f = 0.55$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-aspartyl-4-allylester-leucin-benzylester (65)**



Chromatographie: H/EE = 1:1 \rightarrow 1:3

Gesamtausbeute: 3.40 g (6.37 mmol, 92%) Tripeptid **65** als farbloses Öl

$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8$: 533.62

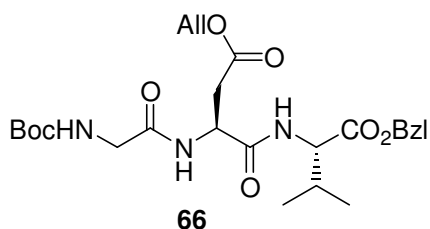
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.38 – 7.30 (m, 6H, Ph, NH); 7.11 (d, $J = 7.8$, 1H, NH); 5.89 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.8$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.31 (dq, $J = 17.2, 1.4$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Ha); 5.24 (dq, $J = 10.4, 1.4$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Hb); 5.17 (br, 1H, NH); 5.16; 5.11 (2d, $J = 12.3, 2\text{H}$, CH_2Ph); 4.85 (ddd, $J = 7.9, 7.1, 4.1$, 1H, H-2); 4.58 (dt, $J = 5.8, 1.4$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.54 (m, 1H, Leu- C_αH); 3.78 (d, $J = 5.7$, 2H, Gly- CH_2); 3.04 (dd, $J = 17.2, 2.8$, 1H, H-3a); 2.65 (dd, $J = 17.2, 6.8$, 1H, H-3b); 1.68 – 1.57 (m, 3H, Leu- C_βH_2 , Leu- C_γH); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.91; 0.89 (2d, $J = 5.9$, 6H, 2x Leu- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 172.3; 172.0; 170.1; 169.6 (4x CO); 156.3 (Boc-CO); 135.6 (*i*-C); 131.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 128.7; 128.4; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C); 118.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 80.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.1 (CH_2Ph); 66.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 51.4 (Leu- C_αH); 49.0 (C-2); 44.6 (Gly- CH_2); 40.9 (Leu- C_βH_2); 35.8 (C-3); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 24.9 (Leu- C_γH); 22.9; 21.9 (2x Leu- CH_3).

MS (ESI-LCQ): 1089 ($[2M+Na]^+$, 100); 556 ($[M+Na]^+$, 17).

DC: $R_f = 0.60$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-aspartyl-4-allylester-valin-benzylester (66)**



Chromatographie: H/EE = 1:3

Gesamtausbeute: 5.05 g (9.71 mmol, 97%) Tripeptid **66** als farbloses Öl

C₂₆H₃₇N₃O₈: 519.60

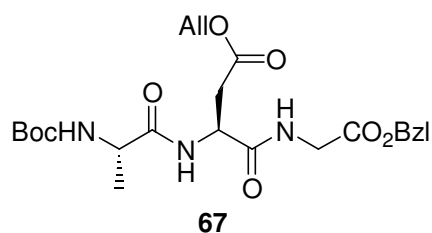
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.41 (d, $J = 8.1$, 1H, NH); 7.36 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.17 (d, $J = 8.6$, 1H, NH); 5.89 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.8$, 1H, OCH₂CH=CH₂); 5.31 (dq, $J = 17.2, 1.4$, 1H, OCH₂CH=CH₂, Ha); 5.26 (br, 1H, NH); 5.23 (dq, $J = 10.4, 1.3$, 1H, OCH₂CH=CH₂, Hb); 5.19; 5.10 (2d, $J = 12.2$, 2H, CH₂Ph); 4.87 (ddd, $J = 8.1, 7.1, 4.3$, 1H, H-2); 4.58 (dt, $J = 5.8, 1.4$, 2H, OCH₂CH=CH₂); 4.49 (dd, $J = 8.6, 4.8$, 1H, Val-C_αH); 3.81 (d, $J = 5.8$, 2H, Gly-CH₂); 2.98 (dd, $J = 17.2, 4.0$, 1H, H-3a); 2.68 (dd, $J = 17.2, 7.1$, 1H, H-3b); 2.20 (sept x d, $J = 6.8, 4.8$, 1H, Val-C_βH); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.90; 0.87 (2d, $J = 6.8$, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 171.8; 171.2; 170.3; 169.8 (4x CO); 156.1 (Boc-(CO)); 135.5 (*i*-C); 131.7 (OCH₂CH=CH₂); 128.7; 128.5; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 118.8 (OCH₂-CH=CH₂); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.0 (CH₂Ph); 65.9 (OCH₂CH=CH₂); 57.7 (Val-C_αH); 49.2 (C-2); 44.5 (Gly-CH₂); 35.9 (C-3); 30.9 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.1; 17.6 (2x Val-CH₃).

MS (FAB, m/z): 520 (10); 464 (13); 208 (13); 128 (23); 91 (100); 72 (50); 57 (53); 41 (32).

DC: $R_f = 0.55$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-aspartyl-4-allylester-glycin-benzylester (67)**



Chromatographie: H/EE = 1:2 → 1:3

Gesamtausbeute: 3.05 g (6.20 mmol, 85%) Tripeptid **67** als weißer Feststoff

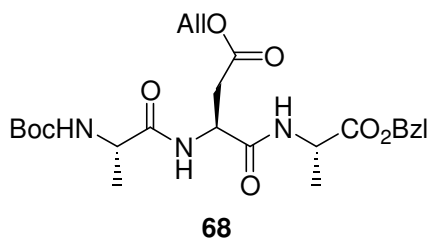
$C_{24}H_{33}N_3O_8$: 491.55

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.44 (d, $J = 8.2$, 1H, NH); 7.38 – 7.31 (m, 6H, Ph, NH); 5.90 (ddt, $J = 16.9$, 10.5, 5.8, 1H, $OCH_2CH=CH_2$); 5.31 (dq, $J = 17.2$, 1.4, 1H, $OCH_2CH=CH_2$, Ha); 5.24 (dq, $J = 10.4$, 1.1, 1H, $OCH_2CH=CH_2$, Hb); 5.16 (s, 2H, CH_2Ph); 4.98 (d, $J = 3.7$, 1H, NH); 4.88 (ddd, $J = 9.0$, 5.7, 4.8, 1H, H-2); 4.59 (dt, $J = 5.8$, 1.2, 2H, $OCH_2CH=CH_2$); 4.11 (quint, $J = 6.6$, 1H, Ala-CH); 4.03 (d, $J = 5.6$, 2H, Gly- CH_2); 3.11 (dd, $J = 17.1$, 3.4, 1H, H-3a); 2.70 (dd, $J = 17.1$, $J = 6.0$, 1H, H-3b); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.38 (d, $J = 7.2$, 3H, Ala- CH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ): 172.8; 171.8; 170.7; 169.2 (4x CO); 156.3 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 131.8 ($OCH_2CH=CH_2$); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 118.9 ($OCH_2CH=CH_2$); 80.9 ($OC(CH_3)_3$); 67.1 (CH_2Ph); 65.9 ($OCH_2CH=CH_2$); 51.2 (C-2); 49.1 (Ala-CH); 41.6 (Gly- CH_2); 35.4 (C-3); 28.4 ($OC(CH_3)_3$); 18.0 (Ala- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1005 ($[2M+Na]^+$, 100); 514 ($[M+Na]^+$, 24).

DC: $R_f = 0.60$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-aspartyl-4-allylester-alanin-benzylester (68)**

Chromatographie: H/EE = 1:2

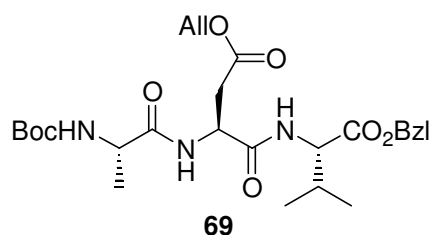
Gesamtausbeute: 6.90 g (13.65 mmol, 92%) Tripeptid **68** als weißer Feststoff**C₂₅H₃₅N₃O₈**: 505.57

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.41 (d, *J* = 8.1, 1H, NH); 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 7.26 (d, *J* = 7.1, 1H, NH); 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8, 1H, OCH₂CH=CH₂); 5.31 (dq, *J* = 17.2, 1.5, 1H, OCH₂CH=CH₂, Ha); 5.23 (dq, *J* = 10.4, 1.2, 1H, OCH₂CH=CH₂, Hb); 5.18; 5.13 (2d, *J* = 12.4, 2H, CH₂Ph); 5.09 (d, *J* = 6.0, 1H, NH); 4.84 (ddd, *J* = 8.3, 6.1, 4.3, 1H, H-2); 4.58 (dt, *J* = 5.8, 1.3, 2H, OCH₂CH=CH₂); 4.55 (quint, *J* = 7.2, 1H, Ala-CH); 4.13 (qd, *J* = 7.1, 6.0, 1H, Ala-CH); 3.07 (dd, *J* = 17.2, 4.3, 1H, H-3a); 2.67 (dd, *J* = 17.2, 6.1, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.41; 1.37 (2d, *J* = 7.1, 7.3, 6H, 2x Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.7; 172.2; 171.7; 169.9 (4x CO); 155.7 (Boc-(CO)); 135.5 (*i*-C); 131.7 (OCH₂CH=CH₂); 128.6; 128.4; 128.2 (*p*-, *m*-, *o*-C); 118.8 (OCH₂-CH=CH₂); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.1 (CH₂Ph); 65.8 (OCH₂CH=CH₂); 50.8 (C-2); 49.0; 48.6 (2x Ala-CH); 35.6 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 18.1; 17.9 (2x Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 544 ([M+K]⁺, 5); 528 ([M+Na]⁺, 100); 472 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 12); 428 ([M-Boc+Na]⁺, 2).

DC: R_f = 0.60 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-aspartyl-4-allylester-valin-benzylester (69)**

Chromatographie: H/EE = 2:3 → 1:3

Gesamtausbeute: 4.30 g (8.06 mmol, 95%) Tripeptid **69** als farbloses Öl

C₂₇H₃₉N₃O₈: 533.62

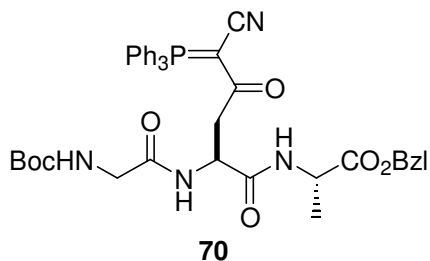
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 (d, *J* = 8.3, 1H, NH); 7.37 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.14 (d, *J* = 8.6, 1H, NH); 5.89 (ddt, *J* = 17.1, 10.5, 5.8, 1H, OCH₂CH=CH₂); 5.32 (dq, *J* = 17.2, 1.3, 1H, OCH₂CH=CH₂, Ha); 5.24 (dq, *J* = 10.4, 1.0, 1H, OCH₂CH=CH₂, Hb); 5.19; 5.12 (2d, *J* = 12.2, 2H, CH₂Ph); 4.98 (d, *J* = 5.9, 1H, NH); 4.82 (ddd, *J* = 7.6, 7.2, 4.0, 1H, H-2); 4.59 (dt, *J* = 5.8, 1.0, 2H, OCH₂CH=CH₂); 4.50 (dd, *J* = 8.6, 4.8, 1H, Val-C_αH); 4.16 (m, 1H, Ala-CH); 3.03 (dd, *J* = 17.2, 3.6, 1H, H-3a); 2.66 (dd, *J* = 17.2, 6.8, 1H, H-3b); 2.20 (sept x d, *J* = 6.8, *J* = 5.0, 1H, Val-C_βH); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.37 (d, *J* = 7.1, 3H, Ala-CH₃); 0.90; 0.86 (2d, *J* = 6.9; 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.9; 172.0; 171.3; 170.2 (4x CO); 155.6 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 131.7 (OCH₂CH=CH₂); 128.7; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 118.9 (OCH₂CH=CH₂); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.1 (CH₂Ph); 66.0 (OCH₂CH=CH₂); 57.7 (Val-C_αH); 50.5 (C-2); 49.3 (Ala-CH); 35.6 (C-3); 31.0 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.1; 18.5; 17.7 (2x Val-CH₃, Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1089 ([2M+Na]⁺, 100); 556 ([M+Na]⁺, 16).

DC: R_f = 0.65 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-alanin-benzylester (70)**



9.55 g (19.43 mmol) Allylester **64**, 1.34 g (1.16 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 3.80 g (21.33 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfonat wurden in 60 mL THF und 30 mL Methanol gemäß **AAV8** umgesetzt. Die entstandene freie Carbonsäure wurde anschliessend in 100 mL Dichlormethan und 20 mL

DMF gelöst und mit 3.51 g (18.30 mmol) EDC, 0.45 g (3.66 mmol) DMAP und 5.51 g (18.30 mmol) Ylid **19** nach **AAV1** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2 → EE) wurden 11.72 g (15.95 mmol, 82%) Phosphoran **70** als weißer Schaum isoliert.

C₄₁H₄₃N₄O₇P: 734.80

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.62 – 7.52; 7.51 – 7.45 (2m, 16H, PPh₃, NH); 7.39 – 7.28 (m, 6H, Ph, NH); 5.18; 5.14 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 5.13 (br, 1H, NH); 4.90 (td, *J* = 7.8, 2.9, 1H, H-2); 4.45 (quint, *J* = 7.3, 1H, Ala-CH); 3.79 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.52 (dd, *J* = 17.5, 2.1, 1H, H-3a); 3.03 (dd, *J* = 17.5, 8.2, 1H, H-3b); 1.42 (s, 9H, Boc); 1.19 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala-CH₃).

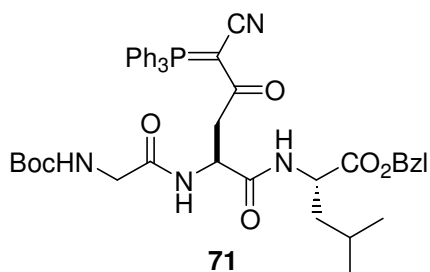
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.7 (D, ²*J*(C,P) = 3.7, C-4); 172.4; 171.0; 168.7 (3x CO); 155.9 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C, PPh₃); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.0, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C, PPh₃); 128.8; 128.5; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.7 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C, PPh₃); 121.3 (D, ²*J*(C,P) = 15.8, CN); 80.1 (OC(CH₃)₃); 67.0 (CH₂Ph); 49.6 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 48.7 (C-2); 48.4 (Ala-CH); 44.3 (Gly-CH₂); 41.9 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 17.3 (Ala-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.02

MS (ESI-LCQ, m/z): 757 ([M+Na]⁺, 100); 735 ([M+H]⁺, 11).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-leucin-benzylester (71)**



3.33 g (6.24 mmol) Allylester **65**, 0.43 g (0.37 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 1.22 g (6.82 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfonat wurden in 30 mL THF und 15 mL Methanol gemäß **AAV8** umgesetzt. Die entstandene freie Carbonsäure wurde anschliessend in 65 mL Dichlormethan gelöst und mit 1.17 g (6.10 mmol) EDC, 0.15 g (1.20 mmol) DMAP und 1.84 g (6.10 mmol) Ylid **19** nach **AAV1** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:3 → EE) wurden 3.45 g (4.44 mmol, 71%) Phosphoran **71** als weißer Schaum isoliert.

C₄₄H₄₉N₄O₇P: 776.87

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.64 – 7.55; 7.51 – 7.46 (2m, 16H, PPh₃, NH); 7.39 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.27 (d, *J* = 7.0, 1H, NH); 5.20; 5.14 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 5.11 (br, 1H, NH); 4.92 (ddd, *J* = 8.7, 6.8, 2.6, 1H, H-2); 4.43 (ddd, *J* = 9.1, 7.8, 5.2, 1H, Leu-C_αH); 3.80 (d, *J* = 5.0, 2H, Gly-CH₂); 3.46 (dd, *J* = 17.6, 2.6, 1H, H-3a); 3.04 (dd, *J* = 17.6, 8.7, 1H, H-3b); 1.53 – 1.43 (m, 2H, Leu-C_βH₂); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.27 – 1.18 (m, 1H, Leu-C_γH); 0.80; 0.79 (2d, *J* = 6.1, 6H, 2x Leu-CH₃).

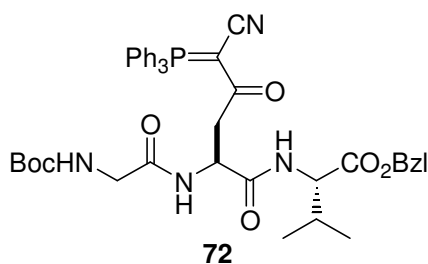
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.7 (D, ²*J*(C,P) = 3.8, C-4); 172.5; 171.3; 168.6 (3x CO); 155.9 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C, PPh₃); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.9, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C, PPh₃); 128.8; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.7 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C, PPh₃); 121.4 (D, ²*J*(C,P) = 15.8, CN); 80.2 (OC(CH₃)₃); 67.0 (CH₂Ph); 51.3 (Leu-C_αH); 49.4 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 48.6 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 42.2 (D, ³*J*(C,P) = 8.9, C-3); 40.4 (Leu-C_βH₂); 28.4 (OC(CH₃)₃); 24.8 (Leu-C_γH); 22.8; 21.7 (2x Leu-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 16.96

MS (ESI-LCQ, m/z): 799 ([M+Na]⁺, 100); 777 ([M+H]⁺, 7).

DC: $R_f = 0.45$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-valin-benzylester (72)**



5.00 g (9.62 mmol) Allylester **66**, 0.67 g (0.58 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 1.89 g (10.60 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfinat wurden in 30 mL THF und 15 mL Methanol gemäß **AAV8** umgesetzt. Die entstandene freie Carbonsäure wurde anschliessend in 80 mL Dichlormethan gelöst und

mit 1.76 g (9.20 mmol) EDC, 0.23 g (1.84 mmol) DMAP und 2.77 g (9.20 mmol) Ylid **19** nach **AAV1** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (EE) wurden 5.32 g (6.97 mmol, 72%) Phosphoran **72** als weißer Schaum isoliert.

C₄₃H₄₇N₄O₇P: 762.84

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.75 (d, $J = 8.1$, 1H, NH); 7.63 – 7.56; 7.52 – 7.47 (2m, 15H, PPh₃); 7.39 – 7.31 (m, 6H, Ph, NH); 5.21; 5.11 (2d, $J = 12.2$, 2H, CH₂Ph); 5.14 (br, 1H, NH); 4.90 (ddd, $J = 7.8, 7.3, 2.5$, 1H, H-2); 4.40 (dd, $J = 8.4, 5.0$, 1H, Val-C α H); 3.80 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.47 (dd, $J = 17.4, 2.5$, 1H, H-3a); 2.99 (dd, $J = 17.4, 8.1$, 1H, H-3b); 2.15 (m, 1H, Val-C β H); 1.42 (s, 9H, Boc); 0.80; 0.65 (2d, $J = 6.8$, 6H, 2x Val-CH₃).

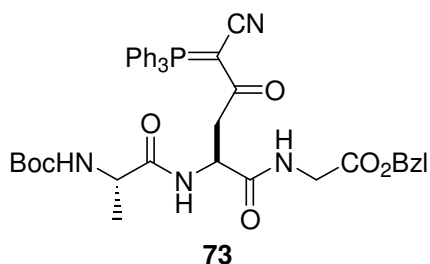
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.7 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 3.8$, C-4); 171.5; 171.4; 168.8 (3x CO); 155.9 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 10.4$, *o*-C, PPh₃); 133.3 (D, $^4J(\text{C},\text{P}) = 3.1$, *p*-C, PPh₃); 129.3 (D, $^3J(\text{C},\text{P}) = 12.6$, *m*-C, PPh₃); 128.7; 128.5; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.7 (D, $^1J(\text{C},\text{P}) = 93.5$, *i*-C, PPh₃); 121.5 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 15.7$, CN); 80.1 (OC(CH₃)₃); 66.9 (CH₂Ph); 57.8 (Val-C α H); 49.4 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 127$, C-5); 49.0 (C-2); 44.1 (Gly-CH₂); 41.7 (D, $^3J(\text{C},\text{P}) = 5.0$, C-3); 30.4 (Val-C β H); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.3; 17.8 (2x Val-CH₃).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3 , δ): 17.00

MS (ESI-LCQ, m/z): 785 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 763 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50); 729 ($[\text{M}-t\text{Bu}+\text{Na}]^+$, 2); 707 ($[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$, 9).

DC: $R_f = 0.40$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-glycin-benzylester (73)**



2.80 g (5.70 mmol) Allylester **67**, 0.39 g (0.34 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 1.12 g (6.30 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfonat wurden in 30 mL THF und 13 mL Methanol gemäß **AAV8** umgesetzt. Die entstandene freie Carbonsäure wurde anschliessend in 60 mL Dichlormethan gelöst und

mit 0.86 g (4.50 mmol) EDC, 0.11 g (0.90 mmol) DMAP und 1.36 g (4.50 mmol) Ylid **19** nach **AAV1** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:3) wurden 1.85 g (2.52 mmol, 44%) Phosphoran **73** als weißer Schaum isoliert.

$\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$: 734.80

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.64 – 7.55; 7.51 – 7.46 (2m, 16H, PPh_3 , NH); 7.41 (d, $J = 7.2$, 1H, NH); 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 5.16 (s, 2H, CH_2Ph); 5.07 (d, $J = 6.2$, 1H, NH); 4.88 (td, $J = 7.5$, 3.6, 1H, H-2); 4.13 (m, 1H, Ala-CH); 4.03 (dd, $J = 18.0$, 6.0, 1H, Gly- CH_2 , Ha); 3.81 (dd, $J = 18.0$, 5.3, 1H, Gly- CH_2 , Hb); 3.54 (dd, $J = 17.3$, 2.0, 1H, H-3a); 3.02 (dd, $J = 17.3$, 7.4, 1H, H-3b); 1.40 (s, 9H, Boc); 1.33 (d, $J = 7.1$, 3H, Ala- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 194.6 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 3.5$, C-4); 172.3; 171.5; 169.3 (3x CO); 155.5 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 10.4$, *o*-C, PPh_3); 133.4 (D, $^4J(\text{C},\text{P}) = 3.0$, *p*-C, PPh_3); 129.4 (D, $^3J(\text{C},\text{P}) = 12.9$, *m*-C, PPh_3); 128.8; 128.6; 128.5

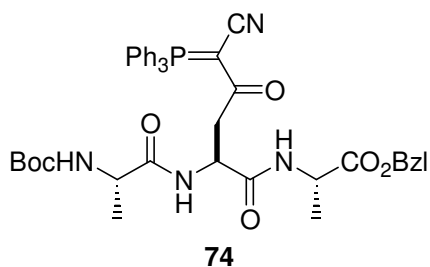
(*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.7 (D, $^1J(C,P) = 93.5$, *i*-C, PPh₃); 121.4 (D, $^2J(C,P) = 15.7$, CN); 80.1 (OC(CH₃)₃); 67.1 (CH₂Ph); 50.5 (C-2); 50.0 (D, $^1J(C,P) = 126$, C-5); 49.3 (Ala-CH); 41.5 (Gly-CH₂); 41.2 (D, $^3J(C,P) = 5.8$, C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 18.9 (Ala-CH₃).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.18

MS (ESI-LCQ, *m/z*): 757 ([M+Na]⁺, 100); 735 ([M+H]⁺, 10).

DC: R_f = 0.40 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-alanin-benzylester (74)**



6.70 g (13.30 mmol) Allylester **68**, 0.92 g (0.80 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 2.67 g (14.98 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfonat wurden in 65 mL THF und 32 mL Methanol gemäß **AAV8** umgesetzt. Die entstandene freie Carbonsäure wurde anschliessend in 100 mL Dichlormethan gelöst und

mit 2.49 g (13.00 mmol) EDC, 0.32 g (2.60 mmol) DMAP und 3.92 g (13.00 mmol) Ylid **19** nach **AAV1** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2 → EE) wurden 7.67 g (10.24 mmol, 77%) Phosphoran **74** als weißer Schaum isoliert.

C₄₂H₄₅N₄O₇P: 748.82

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.70 – 7.44 (m, 17H, PPh₃, 2x NH); 7.40 – 7.30 (m, 5H, Ph); 5.21; 5.14 (2d, $J = 12.2$, 2H, CH₂Ph); 5.07 (br, 1H, NH); 4.87 (td, $J = 7.6$, 2.9, 1H, H-2); 4.45 (quint, $J = 7.3$, 1H, Ala-CH); 4.15 (m, 1H, Ala-CH); 3.53 (m, 1H, H-3a); 3.03 (dd, $J = 17.6$, 8.0, 1H, H-3b); 1.41 (s, 9H, Boc); 1.35; 1.18 (2d, $J = 7.1$, 7.3, 6H, 2x Ala-CH₃).

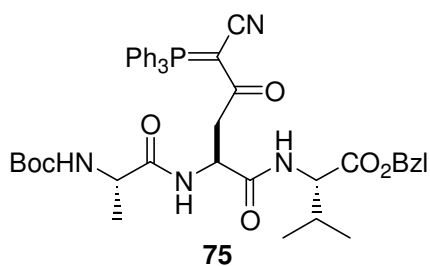
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ): 194.7 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 3.8$, C-4); 172.4; 172.0; 171.0 (3x CO); 155.3 (Boc-CO); 135.7 (*i*-C, Bzl); 133.7 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 10.4$, *o*-C, PPh_3); 133.4 (D, $^4J(\text{C},\text{P}) = 2.7$, *p*-C, PPh_3); 129.3 (D, $^3J(\text{C},\text{P}) = 12.6$, *m*-C, PPh_3); 128.8; 128.5; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.7 (D, $^1J(\text{C},\text{P}) = 93.5$, *i*-C, PPh_3); 121.3 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 15.7$, CN); 80.0 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 67.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 50.4 (C-2); 49.3 (D, $^1J(\text{C},\text{P}) = 126$, C-5); 48.8; 48.4 (2x Ala-CH); 41.9 (C-3); 28.4 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 19.0; 17.4 (2x Ala- CH_3).

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , δ): 17.07

MS (ESI-LCQ, m/z): 787 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 3); 771 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 749 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 8).

DC: $R_f = 0.40$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartyl-valin-benzylester (75)**



4.25 g (7.96 mmol) Allylester **69**, 0.56 g (0.48 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 1.56 g (8.76 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfonat wurden in 35 mL THF und 20 mL Methanol gemäß **AAV8** umgesetzt. Die entstandene freie Carbonsäure wurde anschliessend in 60 mL Dichlormethan gelöst und mit 1.50 g (7.84 mmol) EDC, 0.19 g (1.57 mmol) DMAP und 2.36 g (7.84 mmol) Ylid **19** nach **AAV1** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2 \rightarrow 1:3) wurden 4.32 g (5.56 mmol, 70%) Phosphoran **75** als weißer Schaum isoliert.

$\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$: 776.87

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.65 – 7.56; 7.52 – 7.47 (2m, 16H, PPh_3 , NH); 7.45 (d, $J = 6.8$, 1H, NH); 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 5.20; 5.12 (2d, $J = 12.3$, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 5.10 (br, 1H, NH); 4.86 (td, $J = 7.3, 2.9$, 1H, H-2); 4.41 (dd, $J = 8.5, 5.0$, 1H, Val- C_αH); 4.17 (m, 1H, Ala-CH); 3.48 (dd, $J = 17.3, 2.3$, 1H, H-3a); 2.98 (dd, $J = 17.3, 7.7$, 1H, H-3b);

2.05 (sept x d, $J = 6.9, 5.1$, 1H, Val- $C_{\beta}H$); 1.42 (s, 9H, Boc); 1.34 (d, $J = 7.0$, 3H, Ala- CH_3); 0.80; 0.66 (2d, $J = 6.9$, 6H, 2x Val- CH_3).

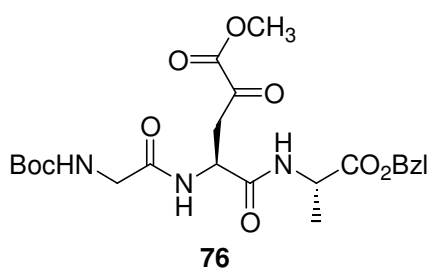
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ): 194.8 (D, $^2J(C,P) = 4.4$, C-4); 172.2; 171.5; 171.3 (3x CO); 155.3 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, $^2J(C,P) = 10.4$, *o*-C, PPh_3); 133.3 (D, $^4J(C,P) = 3.0$, *p*-C, PPh_3); 129.4 (D, $^3J(C,P) = 12.9$, *m*-C, PPh_3); 128.8; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 122.8 (D, $^1J(C,P) = 93.7$, *i*-C, PPh_3); 121.6 (D, $^2J(C,P) = 15.6$, CN); 80.0 ($OC(CH_3)_3$); 66.9 (CH_2Ph); 57.8 (Val- $C_{\alpha}H$); 50.2; 49.2 (C-2, Ala-CH); 49.4 (D, $^1J(C,P) = 126$, C-5); 41.5 (D, $^3J(C,P) = 7.0$, C-3); 30.6 (Val- $C_{\beta}H$); 28.4 ($OC(CH_3)_3$); 19.3; 19.3; 17.8 (Ala- CH_3 , 2x Val- CH_3).

^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$, δ): 17.04

MS (ESI-LCQ, m/z): 799 ($[M+Na]^+$, 100); 777 ($[M+H]^+$, 5).

DC: $R_f = 0.55$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-alanin-benzylester
(76)**



3.45 g (4.70 mmol) Phosphoran **70** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C gemäß **AAV2** 45 min lang ozonolytisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.96 g (3.98 mmol, 85%) α -Ketoester **76** als farbloses Öl.

$C_{23}H_{31}N_3O_9$: 493.52

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.38 – 7.31 (m, 6H, Ph, NH); 7.15 (d, $J = 6.6$, 1H, NH); 5.31 (br, 1H, NH); 5.18; 5.11 (2d, $J = 12.2$, 2H, CH_2Ph); 4.97 (dt, $J = 8.3, 5.4$, 1H, H-2); 4.52 (quint, $J = 7.3$, 1H, Ala-CH); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 3.77 (d, $J = 5.7$, 2H, Gly- CH_2);

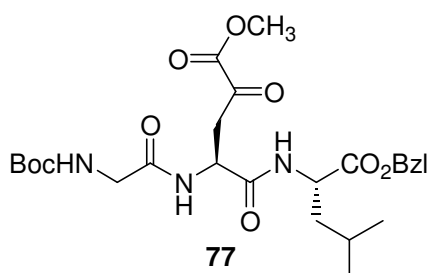
3.52 (dd, $J = 18.2, 3.6$, 1H, H-3a); 3.10 (dd, $J = 18.2, 5.9$, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.41 (d, $J = 7.3$, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.2 (C-4); 172.2; 169.9; 169.6 (3x CO); 160.6 (C-5); 156.6 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.6; 128.5; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.8 (OC(CH₃)₃); 67.2 (CH₂Ph); 53.4 (OCH₃); 49.6 (C-2); 48.7 (Ala-CH); 44.7 (Gly-CH₂); 40.6 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 17.8 (Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 516 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.45 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-leucin-benzylester (77)**



3.17 g (4.08 mmol) Phosphoran **71** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C gemäß **AAV2** 40 min lang ozonolytisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 2.13 g (3.97 mmol, 97%) α -Ketoester **77** als farbloses Öl.

C₂₆H₃₇N₃O₉: 535.60

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.30 (m, 6H, Ph, NH); 7.03 (d, $J = 7.6$, 1H, NH); 5.31 (br, 1H, NH); 5.15; 5.10 (2d, $J = 12.3$, 2H, CH₂Ph); 4.96 (dt, $J = 8.0, 5.4$, 1H, H-2); 4.56 – 4.51 (m, 1H, Leu-C _{α} H); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (d, $J = 5.8$, 2H, Gly-CH₂); 3.51 (dd, $J = 18.1, 4.0$, 1H, H-3a); 3.11 (dd, $J = 18.1, 5.8$, 1H, H-3b); 1.67 – 1.57 (m, 3H, Leu-C _{β} H₂, Leu-C _{γ} H); 1.44 (s, 9H, Boc); 0.90; 0.88 (2d, $J = 5.9$, 6H, 2x Leu-CH₃).

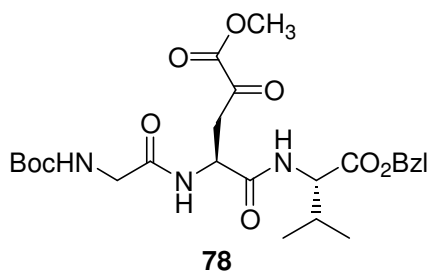
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.2 (C-4); 172.2; 170.0; 169.9 (3x CO); 160.5 (C-5); 156.1 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.7 (OC(CH₃)₃); 67.1

($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 53.4 (OCH_3); 51.5 ($\text{Leu-C}_\alpha\text{H}$); 49.6 (C-2); 44.7 (Gly-CH_2); 40.8; 40.7 ($\text{Leu-C}_\beta\text{H}_2$, C-3); 28.4 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 24.9 ($\text{Leu-C}_\gamma\text{H}$); 22.9; 21.9 (2x Leu-CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1093 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 81); 558 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.55$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-valin-benzylester (78)**



5.28 g (6.92 mmol) Phosphoran **72** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C gemäß **AAV2** 45 min lang ozonolytisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 3.47 g (6.92 mmol, 96%) α -Ketoester **78** als farbloses Öl.

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9$: 521.57

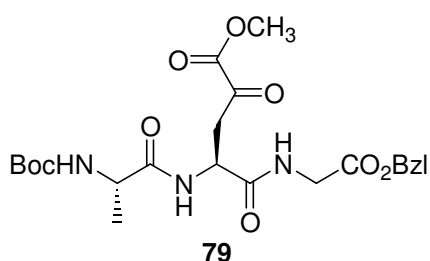
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.39 – 7.30 (m, 6H, Ph, NH); 7.05 (d, $J = 8.8$, 1H, NH); 5.25 (br, 1H, Gly-NH); 5.18; 5.10 (2d, $J = 12.1$, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 4.97 (ddd, $J = 8.1$, 5.8, 5.0, 1H, H-2); 4.47 (dd, $J = 8.8$, 4.8, 1H, Val- C_αH); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 3.81 (d, $J = 6.1$, 2H, Gly- CH_2); 3.49 (dd, $J = 18.0$, 4.0, 1H, H-3a); 3.09 (dd, $J = 18.0$, 5.8, 1H, H-3b); 2.19 (sept x d, $J = 6.8$, 4.8, 1H, Val- C_βH); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.89; 0.86 (2d, $J = 6.8$, 6H, 2x Val- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 192.3 (C-4); 171.2; 170.2; 170.0 (3x CO); 160.6 (C-5); 156.2 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.7 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 67.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 57.8 (Val- C_αH); 53.4 (OCH_3); 49.9 (C-2); 44.5 (Gly- CH_2); 40.4 (C-3); 30.9 (Val- C_βH); 28.4 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 19.1; 17.6 (2x Val- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 544 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 516 ($[\text{M-CO}+\text{Na}]^+$, 12); 488 ($[\text{M-}t\text{Bu}+\text{Na}]^+$, 2).

DC: $R_f = 0.52$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-glycin-benzylester (79)**



1.68 g (2.29 mmol) Phosphoran **73** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gemäß **AAV2** 40 min lang ozonolytisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 0.74 g (1.50 mmol, 66%) α -Ketoester **79** als farbloses Öl.

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$: 493.52

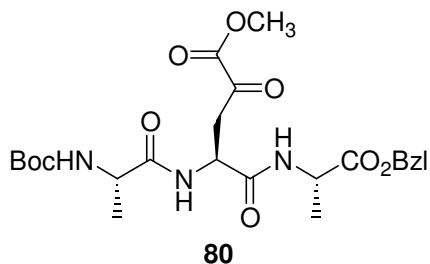
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.39 – 7.31 (m, 7H, Ph, 2x NH); 5.14 (s, 2H, CH_2Ph); 5.10 (br, 1H, NH); 5.02 (dt, $J = 8.3, 5.3$, 1H, H-2); 4.11 (quint, $J = 6.6$, 1H, Ala-CH); 4.00 (d, $J = 5.6$, 2H, Gly- CH_2); 3.86 (s, 3H, OCH_3); 3.52 (dd, $J = 18.0, 4.5$, 1H, H-3a); 3.17 (dd, $J = 18.0, 5.8$, 1H, H-3b); 1.42 (s, 9H, Boc); 1.36 (d, $J = 7.1$, 3H, Ala- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 192.0 (C-4); 173.2; 170.5; 169.1 (3x CO); 160.6 (C-5); 156.2 (Boc-CO); 135.3 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.2 (CH_2Ph); 53.3 (OCH_3); 51.1 (C-2); 49.4 (Ala-CH); 41.7 (Gly- CH_2); 40.3 (C-3); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 17.9 (Ala- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1009 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 516 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 67).

DC: $R_f = 0.45$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-alanin-benzylester
(80)**



2.25 g (3.00 mmol) Phosphoran **74** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C gemäß **AAV2** 35 min lang ozonolytisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.47 g (2.90 mmol, 97%) α -Ketoester **80** als farbloses Öl.

C₂₄H₃₃N₃O₉: 507.54

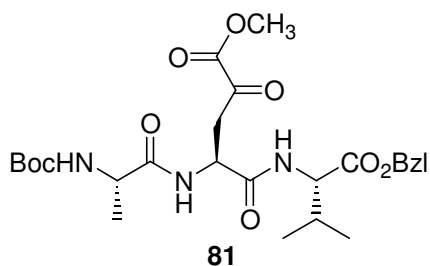
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.30 (m, 6H, Ph, NH); 7.18 (d, $J = 7.0$, 1H, NH); 5.18; 5.12 (2d, $J = 12.4$, 2H, CH₂Ph); 5.10 (d, $J = 6.0$, 1H, NH); 4.95 (dt, $J = 8.3$, 5.3, 1H, H-2); 4.52 (quint, $J = 7.3$, 1H, Ala-CH); 4.13 (quint, $J = 6.8$, 1H, Ala-CH); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.55 – 3.49 (m, 1H, H-3a); 3.12 (dd, $J = 18.2$, 5.8, 1H, H-3b); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.41; 1.36 (2d, $J = 7.1$, 7.0, 6H, 2x Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.1 (C-4); 173.0; 172.1; 169.7 (3x CO); 160.6 (C-5); 155.8 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.6; 128.5; 128.2 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.7 (OC(CH₃)₃); 67.2 (CH₂Ph); 53.3 (OCH₃); 50.8; 49.5; 48.7 (C-2, 2x Ala-CH); 40.6 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 17.8 (2x Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 546 ([M+K]⁺, 5); 530 ([M+Na]⁺, 100); 474 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 10); 430 ([M-Boc+Na]⁺, 5).

DC: R_f = 0.50 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-valin-benzylester
(81)**



4.20 g (5.41 mmol) Phosphoran **75** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C gemäß **AAV2** 45 min lang ozonolytisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 2.64 g (4.92 mmol, 91%) α -Ketoester **81** als farbloses Öl.

C₂₆H₃₇N₃O₉: 535.60

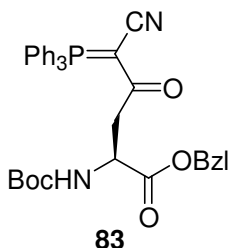
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.43 (d, J = 8.0, 1H, NH); 7.38 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.05 (d, J = 8.7, 1H, NH); 5.19; 5.11 (2d, J = 12.2, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 5.04 (d, J = 6.9, 1H, NH); 4.94 (dt, J = 7.8, 5.5, 1H, H-2); 4.48 (dd, J = 8.7, 4.8, 1H, Val-C α H); 4.17 (quint, J = 6.8, 1H, Ala-CH); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.48 (dd, J = 17.9, 4.6, 1H, H-3a); 3.10 (dd, J = 17.9, 6.0, 1H, H-3b); 2.19 (sept x d, J = 6.8, 4.9, 1H, Val-C β H); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.36 (d, J = 7.1, 3H, Ala-CH₃); 0.87; 0.86 (2d, J = 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.2 (C-4); 173.3; 171.2; 170.0 (3x CO); 160.6 (C-5); 155.6 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.6 ($\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 67.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 57.8 (Val-C α H); 53.4 (OCH₃); 50.4; 50.1 (Ala-CH, C-2); 40.2 (C-3); 31.1 (Val-C β H); 28.4 ($\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 19.1; 18.2; 17.6 (Ala-CH₃, 2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1093 ([2M+Na]⁺, 100); 558 ([M+Na]⁺, 73).

DC: R_f = 0.55 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-asparaginsäure-benzylester (83)**



3.23 g (10.00 mmol) Boc-Asp(OH)-OBzl (**82**) wurden mit 1.92 g (10.00 mmol) EDC, 0.24 g (2.00 mmol) DMAP und 3.01 g (10.00 mmol) Ylid **19** in 80 mL Dichlormethan nach **AAV1** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:3) wurden 5.85 g (9.60 mmol, 96%) Phosphoran **83** als weißer Schaum isoliert.

C₃₆H₃₅N₂O₅P: 606.66

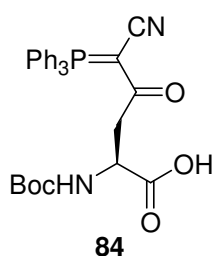
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.65 – 7.48 (m, 15H, PPh₃); 7.32 – 7.28 (m, 5H, Ph); 5.79 (d, *J* = 9.4, 1H, NH); 5.12; 5.08 (2d, *J* = 12.6, 2H, CH₂Ph); 4.62 (ddd, *J* = 9.2, 4.7, 4.3, 1H, H-2); 3.62 (dd, *J* = 16.7, 4.8, 1H, H-3a); 3.06 (dd, *J* = 16.7, 4.3, 1H, H-3b); 1.41 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 193.7 (C-4); 172.1 (C-1); 155.9 (Boc-CO); 135.9 (*i*-C, Bzl); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C, PPh₃); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.1, *p*-C, PPh₃); 129.3 (D, ³*J*(C,P) = 13.0, *m*-C, PPh₃); 128.6; 128.1; 127.8 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.8 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C, PPh₃); 121.7 (D, ²*J*(C,P) = 15.0, CN); 79.6 (OC(CH₃)₃); 66.9 (CH₂Ph); 50.8 (C-2); 49.6 (D, ¹*J*(C,P) = 126, C-5); 40.7 (D, ³*J*(C,P) = 7.7, C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.44

MS (ESI-LCQ, m/z): 629 ([M+Na]⁺, 100)

DC: R_f = 0.65 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-asparaginsäure (84)**

5.80 g (9.56 mmol) Benzylester **83** wurden in 30 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Es wurden 4.94 g (9.56 mmol, quant.) Carbonsäure **84** als weißer Schaum erhalten.

C₂₉H₂₉N₂O₅: 516.53

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.5 (br, 1H, COOH); 7.70 – 7.55 (m, 15H, PPh₃); 5.65 (d, *J* = 6.6, 1H, NH); 4.51 (m, 1H, H-2); 3.65 (dd, *J* = 17.4, 1.8, 1H, H-3a); 3.01 (dd, *J* = 17.4, 9.6, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

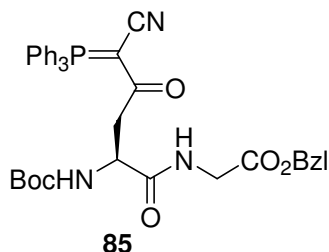
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 195.4 (D, ²*J*(C,P) = 6.5, C-4); 173.3 (C-1); 155.3 (Boc-CO); 133.9 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.1, *p*-C); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C); 129.6 (D, ³*J*(C,P) = 13.0, *m*-C); 121.9 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C); 120.1 (D, ²*J*(C,P) = 14.2, CN); 80.0 (OC(CH₃)₃); 52.7 (D, ¹*J*(C,P) = 124, C-5); 50.0 (C-2); 41.9 (D, ³*J*(C,P) = 6.9, C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.04

MS (ESI-LCQ, m/z): 555 ([M+K]⁺, 11); 539 ([M+Na]⁺, 100); 517 ([M+H]⁺, 14); 461 ([M-*t*Bu+H]⁺, 8); 417 ([M-Boc+H]⁺, 14).

DC: R_f = 0.05 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartyl-glycin-benzylester (**85**)**



7.85 g (15.20 mmol) Carbonsäure **84**, 5.13 g (15.20 mmol) H-Gly-OBzl·*p*-toluolsulfonat und 4.88 g (15.20 mmol) TBTU wurden in 100 mL Dichlormethan mit 7.81 mL (45.60 mmol) DIEA versetzt. Bei Raumtemperatur wurde 2 h lang gerührt und nach **AAV5** aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 9.95 g (14.99 mmol, 99%) Dipeptid **85** als weißer Schaum isoliert.

C₃₈H₃₈N₃O₆P: 663.72

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.63 – 7.56; 7.52 – 7.47 (2m, 15H, PPh₃); 7.39 – 7.32 (m, 6H, Ph, NH); 5.90 (d, *J* = 7.8, 1H, NH); 5.16 (s, 2H, CH₂Ph); 4.62 (m, 1H, H-2); 4.03 (dd, *J* = 18.0, 5.5, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.81 (dd, *J* = 18.0, 5.1, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.54 (dd, *J* = 17.3, 3.6, 1H, H-3a); 3.05 (dd, *J* = 17.3, 7.5, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc).

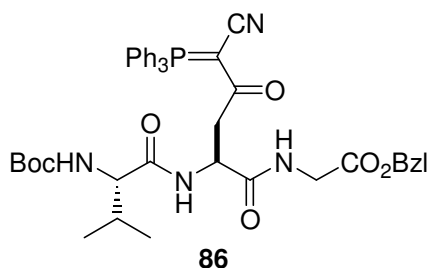
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.9 (D, ²*J*(C,P) = 3.4, C-4); 172.1; 169.4 (2x CO); 155.5 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C, Bzl); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C, PPh₃); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.8, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C, PPh₃); 128.8; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.8 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C, PPh₃); 121.5 (D, ²*J*(C,P) = 15.8, CN); 79.8 (OC(CH₃)₃); 67.1 (CH₂Ph); 50.5 (C-2); 49.7 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 41.9 (D, ³*J*(C,P) = 5.8, C-3); 41.5 (Gly-CH₂); 28.5 (OC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.19

MS (ESI-LCQ, m/z): 1349 ([2M+Na]⁺, 100); 686 ([M+Na]⁺, 48); 664 ([M+H]⁺, 4).

DC: R_f = 0.55 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-valyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-glycin-benzylester (86)**



4.43 g (6.67 mmol) Dipeptid **85** wurden mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan nach **AAV7** Boc-entschützt. Das entstandene Aminhydrochlorid wurde gemäß **AAV5** mit 1.45 g (6.67 mmol) Boc-Val-OH, 2.14 g (6.67 mmol) TBTU und 3.44 mL (20.1 mmol) DIEA in 70 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach

Säulenchromatographie (EE) wurden 4.58 g (6.00 mmol, 90%) Tripeptid **86** als weißer Schaum erhalten.

C₄₃H₄₇N₄O₇P: 762.84

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.64 – 7.56; 7.52 – 7.48 (2m, 16H, PPh₃, NH); 7.37 – 7.29 (m, 6H, Ph, NH); 5.16 (s, 2H, CH₂Ph); 5.07 (d, *J* = 8.0, 1H, NH); 4.90 (td, *J* = 7.6, 3.2, 1H, H-2); 4.05 (dd, *J* = 18.0, 6.0, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.97 (dd, *J* = 7.7, 5.4, 1H, Val-C_αH); 3.78 (dd, *J* = 18.0, 5.3, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.55 (dd, *J* = 17.3, 2.6, 1H, H-3a); 3.03 (dd, *J* = 17.3, 7.6, 1H, H-3b); 2.12 (m, 1H, Val-C_βH); 1.41 (s, 9H, Boc); 0.93; 0.87 (2d, *J* = 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

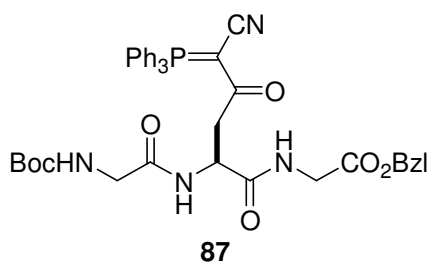
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.6 (D, ²*J*(C,P) = 3.8, C-4); 171.5; 171.2; 169.2 (3x CO); 156.0 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C, PPh₃); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.9, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C, PPh₃); 128.8; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.7 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C, PPh₃); 121.3 (D, ²*J*(C,P) = 15.8, CN); 79.9 (OC(CH₃)₃); 67.1 (CH₂Ph); 59.8 (Val-C_αH); 49.8 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 49.2 (C-2); 41.5 (Gly-CH₂); 41.4 (D, ³*J*(C,P) = 8.2, C-3); 31.3 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.4; 17.5 (2x Val-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.17

MS (ESI-LCQ, m/z): 1547 ([2M+Na]⁺, 100); 1525 ([2M+H]⁺, 19); 785 ([M+Na]⁺, 51); 763 ([M+H]⁺, 45).

DC: $R_f = 0.54$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartyl-glycin-benzylester (87)**



4.00 g (6.03 mmol) Dipeptid **85** wurden mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan nach **AAV7** Boc-entschützt. Das entstandene Aminhydrochlorid wurde gemäß **AAV5** mit 1.06 g (6.05 mmol) Boc-Gly-OH, 1.94 g (6.05 mmol) TBTU und 3.11 mL (18.15 mmol) DIEA in 70 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach

Säulenchromatographie (EE) wurden 3.94 g (5.47 mmol, 91%) Tripeptid **87** als weißer Schaum erhalten.

C₄₀H₄₁N₄O₇P: 720.77

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.64 – 7.48 (m, 16H, PPh₃, NH); 7.39 – 7.31 (m, 6H, Ph, NH); 5.16 (s, 2H, CH₂Ph); 5.13 (br, 1H, NH); 4.91 (td, $J = 7.6, 3.4$, 1H, H-2); 4.01 (dd, $J = 17.9, 6.0$, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.81 (dd, $J = 17.9, 5.5$, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.79 – 3.70 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.52 (dd, $J = 17.2, 3.1$, 1H, H-3a); 3.01 (dd, $J = 17.2, 7.9$, 1H, H-3b); 1.41 (s, 9H, Boc).

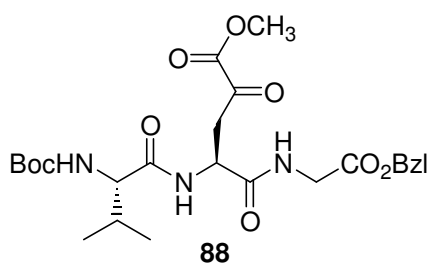
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.6 (D, $^2J(C,P) = 3.9$, C-4); 171.5; 169.3; 169.0 (3x CO); 156.0 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C, Bzl); 133.7 (D, $^2J(C,P) = 10.4$, *o*-C, PPh₃); 133.4 (D, $^4J(C,P) = 2.9$, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, $^3J(C,P) = 12.9$, *m*-C, PPh₃); 128.8; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.7 (D, $^1J(C,P) = 93.6$, *i*-C, PPh₃); 121.3 (D, $^2J(C,P) = 15.9$, CN); 80.2 (OC(CH₃)₃); 67.1 (CH₂Ph); 49.9 (D, $^1J(C,P) = 127$, C-5); 49.3 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 41.5 (Gly-CH₂); 41.2 (D, $^3J(C,P) = 5.6$, C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.12

MS (ESI-LCQ, m/z): 1463 ($[2M+Na]^+$, 100); 1441 ($[2M+H]^+$, 15); 743 ($[M+Na]^+$, 80); 721 ($[M+H]^+$, 43).

DC: $R_f = 0.37$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-valyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-glycin-benzylester (88)**



4.48 g (5.87 mmol) Phosphoran **86** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C gemäß **AAV2** 45 min lang ozonolytisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 2.79 g (5.35 mmol, 91%) α -Ketoester **88** als weißer Feststoff.

C₂₅H₃₅N₃O₉: 521.57

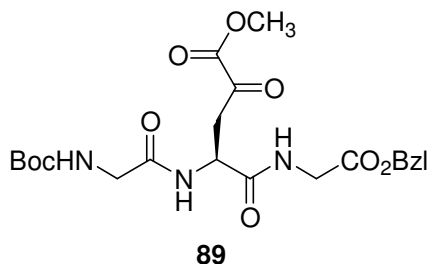
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.27 – 7.24 (m, 2H, 2x NH); 5.15 (s, 2H, CH₂Ph); 5.05 – 5.01 (m, 2H, NH, H-2); 4.04 (dd, $J = 18.1, 5.7$, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.97 (dd, $J = 18.1, 5.4$, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.93 (dd, $J = 7.0, 5.6$, 1H, Val-C _{α} H); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.52 (dd, $J = 18.0, 4.5$, 1H, H-3a); 3.15 (dd, $J = 18.0, 5.9$, 1H, H-3b); 2.17 (sept x d, $J = 6.8, 5.6$, 1H, Val-C _{β} H); 1.43 (s, 9H, Boc); 0.96; 0.90 (2d, $J = 6.8, 6H, 2x$ Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.1 (C-4); 172.1; 170.4; 169.0 (3x CO); 160.7 (C-5); 156.4 (Boc-CO); 135.3 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.7 (OC(CH₃)₃); 67.3 (CH₂Ph); 60.6 (Val-C _{α} H); 53.4 (OCH₃); 49.7 (C-2); 41.7; 40.3 (C-3, Gly-CH₂); 30.4 (Val-C _{β} H); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.4; 17.7 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1065 ($[2M+Na]^+$, 100); 544 ($[M+Na]^+$, 70).

DC: $R_f = 0.58$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-glycin-benzylester
(89)**



3.83 g (5.31 mmol) Phosphoran **87** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C gemäß **AAV2** 35 min lang ozonolytisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 2.39 g (4.98 mmol, 94%) α -Ketoester **89** als weißer Feststoff.

C₂₂H₂₉N₃O₉: 479.49

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.42 (br, 1H, NH); 7.39 – 7.31 (m, 6H, Ph, NH); 5.37 (br, 1H, NH); 5.14 (s, 2H, CH₂Ph); 5.05 (dt, $J = 8.4, 5.5$, 1H, H-2); 4.03; 3.97 (2dd, $J = 18.0, 5.7$, 2H, Gly-CH₂); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.85 – 3.72 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.53 – 3.47 (m, 1H, H-3a); 3.14 (dd, $J = 17.6, 5.7$, 1H, H-3b); 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 190.6 (C-4); 170.5; 170.3; 169.3 (3x CO); 160.6 (C-5); 156.5 (Boc-CO); 135.3 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.8 (OC(CH₃)₃); 67.3 (CH₂Ph); 53.4 (OCH₃); 49.7 (C-2); 41.6; 40.1; 39.6 (2x Gly-CH₂, C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 981 ([2M+Na]⁺, 100); 502 ([M+Na]⁺, 70).

DC: R_f = 0.39 (EE)

8.2 Zyklisierung von Tripeptiden mit α -Ketoestermodifikation

(S2, S4)-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-methyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (**91a**)

(R2, S4)-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-methyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (**91b**)

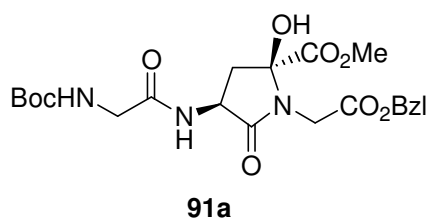
2.37 g (4.94 mmol) α -Ketoester **89** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (H/EE = 1:1 \rightarrow 1:3 \rightarrow EE) wurden 2.11 g (4.40 mmol, 89%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **91a** und **91b** im Verhältnis 57 : 43.

C₂₂**H**₂₉**N**₃**O**₉: 479.49

MS (ESI-LCQ, m/z): 981 ([2M+Na]⁺, 100); 502 ([M+Na]⁺, 52).

EA: C: 55.04 (55.11); H: 6.22 (6.10); N: 8.50 (8.76).

DC: R_f = 0.34 (EE)

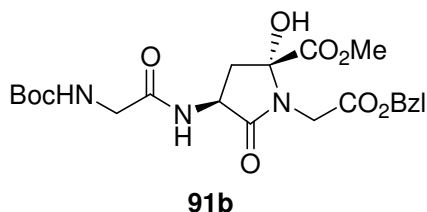


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.42 (br, 1H, Asp-NH); 7.38 – 7.31 (m, 5H, Ph); 5.50 (br, 1H, Gly_I-NH); 5.29 (s, 1H, OH); 5.14; 5.11 (2d, *J* = 12.4, 2H, CH₂Ph); 4.72 (m, 1H, H-2); 4.11 (s, 2H, Gly_{II}-CH₂); 3.92 – 3.77 (m, 2H, Gly_I-CH₂); 3.75 (s, 3H,

OCH₃); 3.14 (dd, *J* = 13.8, 9.3, 1H, H-3a); 2.14 (dd, *J* = 13.8, 8.6, 1H, H-3b); 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.1 (C-1); 170.7 (C-5); 170.1 (Gly_I-CO); 168.5 (Gly_{II}-CO); 156.2 (Boc-CO); 135.1 (*i*-C); 128.8; 128.7; 128.5; (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.5 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 67.5 (CH₂Ph); 53.8 (OCH₃); 49.9 (C-2); 44.1 (Gly_I-CH₂); 40.9 (Gly_{II}-CH₂); 39.6 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃).

NOE (δ): 4.72 \rightarrow 3.14; 2.14 \rightarrow 5.29; 4.11 \rightarrow 5.29.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7.38 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.13 (br, 1H, Asp-NH); 5.50 (br, 1H, Gly-I-NH); 5.42 (s, 1H, OH); 5.16; 5.12 (2d, $J = 12.1$, 2H, CH_2Ph); 4.98 (m, 1H, H-2); 4.29; 4.05 (2d, $J = 17.9$, 2H, Gly-II- CH_2); 3.92 – 3.77 (m, 2H, Gly-I- CH_2); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 2.75 (dd, $J = 13.6, 8.7$, 1H, H-3a); 2.49 (dd, $J = 13.6, 8.3$, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ): 173.2 (C-1); 170.6 (C-5); 170.1 (Gly-I-CO); 169.3 (Gly-II-CO); 156.2 (Boc-CO); 135.0 (*i*-C); 128.8; 128.6; 128.5; (*p*-, *m*-, *o*-C); 87.5 (C-4); 80.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.8 (CH_2Ph); 53.7 (OCH_3); 48.8 (C-2); 44.3 (Gly-I- CH_2); 42.2 (Gly-II- CH_2); 39.1 (C-3); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

(S2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-ethyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (92a)

(R2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-ethyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (92b)

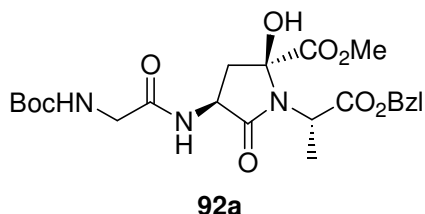
1.78 g (3.61 mmol) α -Ketoester **76** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow EE) wurden 1.44 g (2.92 mmol, 81%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **92a** und **92b** im Verhältnis 87 : 13.

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$: 493.52

MS (ESI-LCQ, m/z): 1009 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100); 516 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 45).

EA: C: 55.68 (55.98); H: 6.43 (6.33); N: 8.18 (8.51).

DC: $R_f = 0.40$ (EE)

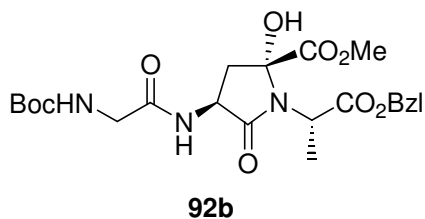


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 – 7.29 (m, 5H, Ph); 7.08 (br, 1H, Asp-NH); 5.36 (br, 1H, Gly-NH); 5.25 (s, 1H, OH); 5.10 (s, 2H, CH₂Ph); 4.64 (td, *J* = 8.2, 6.5, 1H, H-2); 4.26 (q, *J* = 7.2, 1H, Ala-CH); 3.89 – 3.78 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.52 (s, 3H, OCH₃); 3.05 (dd, *J* = 13.5, 8.9, 1H, H-3a);

2.08 (dd, *J* = 13.5, 9.4, 1H, H-3b); 1.52 (d, *J* = 7.2, 3H, Ala-CH₃); 1.44 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 171.5 (C-5); 171.2 (C-1); 170.6 (Gly-CO); 170.5 (Ala-CO); 156.2 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.4 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 67.7 (CH₂Ph); 53.6 (OCH₃); 50.2 (C-2); 49.9 (Ala-CH); 44.2 (Gly-CH₂); 40.4 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 15.1 (Ala-CH₃).

NOE (δ): 7.08 → 2.08; 7.08 → 4.64 → 3.05 → 5.25; 4.26 → 5.25.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.29 (m, 5H, Ph); 6.86 (br, 1H, Asp-NH); 5.37 (br, 1H, Gly-NH); 5.23 (s, 1H, OH); 5.18; 5.11 (2d, *J* = 12.4, 2H, CH₂Ph); 4.79 (m, 1H, H-2); 4.22 (q, *J* = 7.3, 1H, Ala-CH); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 3.89 – 3.78 (m,

2H, Gly-CH₂); 2.78 (dd, *J* = 13.4, 8.6, 1H, H-3a); 2.38 (dd, *J* = 13.4, 8.4, 1H, H-3b); 1.61 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala-CH₃); 1.44 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.0 (C-1); 171.0 (C-5); 170.7 (Ala-CO); 170.3 (Gly-CO); 156.1 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.1 (*p*-, *m*-, *o*-C); 88.2 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 67.6 (CH₂Ph); 53.8 (OCH₃); 51.7 (Ala-CH); 49.1 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 40.0 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 15.3 (Ala-CH₃).

NOE (δ): 6.86 → 4.79 → 2.78.

(S2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-3'-methyl-butyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (**93a**)

(R2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-3'-methyl-butyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (**93b**)

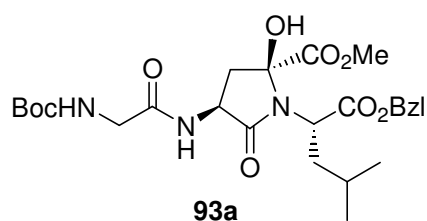
1.90 g (3.55 mmol) α -Ketoester **77** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (H/EE = 1:2 \rightarrow 1:3) wurden 1.51 g (2.82 mmol, 79%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **93a** und **93b** im Verhältnis 94 : 6.

C₂₆**H**₃₇**N**₃**O**₉: 535.60

MS (ESI-LCQ, m/z): 1093 ([2M+Na]⁺, 100); 558 ([M+Na]⁺, 18).

EA: C: 57.47 (58.31); H: 6.80 (6.96); N: 7.81 (7.85).

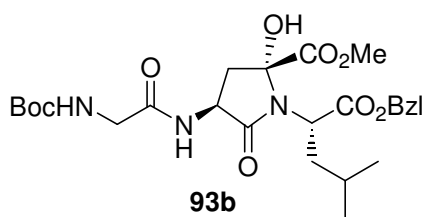
DC: R_f = 0.40 (EE)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.29 (m, 5H, Ph); 6.95 (d, *J* = 6.1, 1H, Asp-NH); 5.33 (br, 1H, Gly-NH); 5.12; 5.07 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.83 (s, 1H, OH); 4.70 (ddd, *J* = 9.8, 8.5, 6.4, 1H, H-2); 4.24 (dd, *J* = 8.8, 5.9, 1H, Leu-C _{α} H); 3.86 – 3.82 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.57 (s, 3H, OCH₃); 3.05 (dd, *J* = 13.3, 8.6, 1H, H-3a); 2.03 (dd, *J* = 13.3, 10.0, 1H, H-3b); 1.98 – 1.84 (m, 2H, Leu-C _{β} H₂); 1.66 – 1.57 (m, 1H, Leu-C _{γ} H); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.92; 0.90 (2d, *J* = 6.8, 7.0, 6H, 2x Leu-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 171.8 (C-5); 171.7 (C-1); 170.7 (Leu-CO); 170.4 (Gly-CO); 156.2 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.1 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.6 (CH₂Ph); 53.8 (OCH₃); 52.7 (Leu-C _{α} H); 50.4 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 40.3 (C-3); 37.6 (Leu-C _{β} H₂); 28.4 (OC(CH₃)₃); 24.9 (Leu-C _{γ} H); 22.9; 21.9 (2x Leu-CH₃).

NOE (δ): 6.95 \rightarrow 4.70 \rightarrow 3.05; 6.95 \rightarrow 2.03 \rightarrow 4.83; 4.24 \rightarrow 4.83.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7.38 – 7.29 (m, 5H, Ph); 6.77 (d, $J = 6.8$, 1H, Asp-NH); 5.33 (br, 1H, Gly-NH); 5.18; 5.11 (2d, $J = 12.3$, 2H, CH_2Ph); 4.77 (m, 1H, H-2); 4.75 (s, 1H, OH); 4.19 (t, $J = 7.3$, 1H, Leu- C_αH); 3.86 – 3.82 (m, 2H, Gly- CH_2); 3.81 (s, 3H, OCH_3); 2.72 (dd, $J = 13.4$, 8.9, 1H, H-3a); 2.43 (dd, $J = 13.4$, 8.3, 1H, H-3b); 1.98 – 1.84 (m, 2H, Leu- C_βH_2); 1.66 – 1.57 (m, 1H, Leu- C_γH); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.89; 0.86 (2d, $J = 6.8$, 6.6, 6H, 2x Leu- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ): 171.7; 171.1; 171.1; 170.3 (4x CO); 156.2 (Boc-CO); 135.4 ($i\text{-C}$); 128.6; 128.3; 128.2 (p -, m -, $o\text{-C}$); 88.5 (C-4); 80.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.7 (CH_2Ph); 54.8 (Leu- C_αH); 53.9 (OCH_3); 49.2 (C-2); 44.2 (Gly- CH_2); 39.9 (C-3); 39.2 (Leu- C_βH_2); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 25.2 (Leu- C_γH); 22.5; 22.4 (2x Leu- CH_3).

(S2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-2'-methyl-propyl)-4-(N-tert-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (94a)

(R2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-2'-methyl-propyl)-4-(N-tert-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (94b)

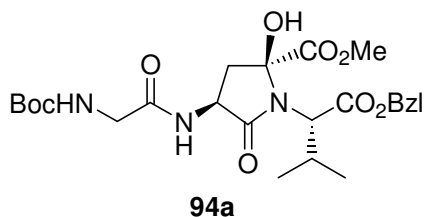
522 mg (1.00 mmol) α -Ketoester **78** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:2) wurden 430 mg (0.82 mmol, 82%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **94a** und **94b** im Verhältnis 95 : 5.

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9$: 521.57

MS (ESI-LCQ, m/z): 560 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 2); 544 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 488 ($[\text{M}-t\text{Bu}+\text{Na}]^+$, 2).

EA: C: 57.62 (57.57); H: 6.75 (6.76); N: 8.01 (8.06).

DC: $R_f = 0.40$ (EE)

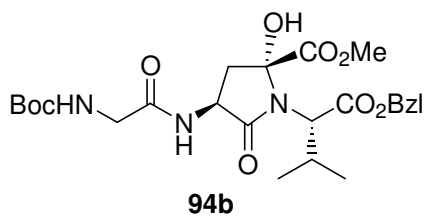


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 – 7.30 (m, 5H, Ph); 7.06 (d, *J* = 5.7, 1H, Asp-NH); 5.34 (br, 1H, Gly-NH); 5.12; 5.08 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.99 (s, 1H, OH); 4.53 (m, 1H, H-2); 3.86 – 3.83 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.63 (d, *J* = 9.7, 1H, Val-C_αH); 3.48 (s, 3H, OCH₃); 3.01 (dd, *J* = 13.5, 8.9,

1H, H-3a); 2.74 (d x sept, *J* = 9.6, 6.7, 1H, Val-C_βH); 2.14 (dd, *J* = 13.5, 9.3, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.03; 0.93 (2d, *J* = 6.6, 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 171.5 (C-5); 171.5 (C-1); 170.5 (Gly-CO); 169.7 (Val-CO); 156.2 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.5 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.3 (CH₂Ph); 61.1 (Val-C_αH); 53.6 (OCH₃); 50.3 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 39.5 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 27.8 (Val-C_βH); 21.0; 20.1 (2x Val-CH₃).

NOE (δ): 7.06 → 4.53 → 3.01; 3.63 → 4.99.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 – 7.30 (m, 5H, Ph); 6.80 (d, *J* = 7.0, 1H, Asp-NH); 5.34 (br, 1H, Gly-NH); 5.18; 5.14 (2d, *J* = 12.2, 2H, CH₂Ph); 4.70 (s, 1H, OH); 4.49 (m, 1H, H-2); 3.90 (d, *J* = 10.4, 1H, Val-C_αH); 3.86 – 3.83 (m, 2H,

Gly-CH₂); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 2.70 – 2.60 (m, 2H, Val-C_βH, H-3a); 2.39 (dd, *J* = 13.8, 7.0, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.11; 0.92 (2d, *J* = 6.7, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 171.8; 170.2; 169.8; 168.3 (4x CO); 156.2 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.6; 128.4; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 89.1 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.5 (CH₂Ph); 63.2 (Val-C_αH); 53.9 (OCH₃); 49.3 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 39.5 (C-3); 28.5 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 21.1; 19.4 (2x Val-CH₃).

(S2, S4)-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-methyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (95a)

(R2, S4)-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-methyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (95b)

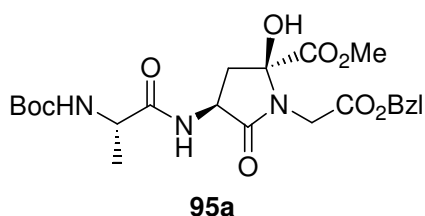
730 mg (1.48 mmol) α -Ketoester **79** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (H/EE = 1:2) wurden 604 mg (1.22 mmol, 82%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **95a** und **95b** im Verhältnis 52 : 48.

C₂₃H₃₁N₃O₉: 493.52

MS (ESI-LCQ, m/z): 1009 ([2M+Na]⁺, 100); 516 ([M+Na]⁺, 48).

EA: C: 55.97 (55.98); H: 6.37 (6.33); N: 8.27 (8.51).

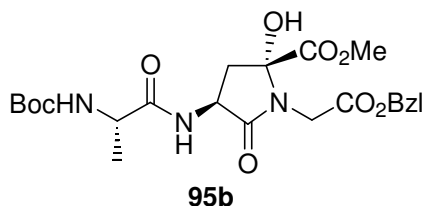
DC: R_f = 0.40 (EE)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.32 (br, 1H, Asp-NH); 5.35 (s, 1H, OH); 5.20 (br, 1H, Ala-NH); 5.14; 5.10 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.53 (m, 1H, H-2); 4.22 (m, 1H, Ala-CH); 4.18; 4.11 (2d, *J* = 17.7, 2H, Gly-CH₂); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.19 (dd, *J* = 13.8, 9.4, 1H, H-3a); 2.13 (dd, *J* = 13.8, *J* = 8.1, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.35 (d, *J* = 7.1, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.9 (Ala-CO); 171.8 (C-1); 170.5 (C-5); 168.5 (Gly-CO); 155.6 (Boc-CO); 135.2 (*i*-C); 128.8; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.6 (C-4); 80.3 (OC(CH₃)₃); 67.4 (CH₂Ph); 53.8 (OCH₃); 50.2 (C-2); 50.1 (Ala-CH); 40.9 (Gly-CH₂); 39.5 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 18.5 (Ala-CH₃).

NOE (δ): 7.32 → 2.13 → 5.35; 7.32 → 4.53 → 3.19; 4.11 → 5.35.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.31 (m, 5H, Ph); 6.95 (br, 1H, Asp-NH); 5.27 (s, 1H, OH); 5.20 (br, 1H, Ala-NH); 5.17; 5.13 (2d, *J* = 12.1, 2H, CH₂Ph); 4.84 (td, *J* = 8.2, 7.5, 1H, H-2); 4.22 (m, 1H, Ala-CH); 4.34; 4.04 (2d, *J* = 17.9, 2H, Gly-CH₂); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 2.76 (dd, *J* = 13.5, 8.7, 1H, H-3a); 2.47 (dd, *J* = 13.5, 8.1, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.36 (d, *J* = 7.0, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.5 (Ala-CO); 172.9 (C-1); 170.3 (C-5); 169.4 (Ala-CO); 155.6 (Boc-CO); 134.9 (*i*-C); 128.8; 128.7; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 87.5 (C-4); 80.3 (OC(CH₃)₃); 67.8 (CH₂Ph); 53.8 (OCH₃); 50.1 (Ala-CH); 49.1 (C-2); 42.3 (Gly-CH₂); 39.2 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 18.4 (Ala-CH₃).

NOE (δ): 6.95 → 2.47; 6.95 → 4.84 → 2.76 → 5.27; 4.34 → 5.27.

(S₂, S₄, S₁')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-2'-methyl-propyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (96a)
(R₂, S₄, S₁')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-2'-methyl-propyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (96b)

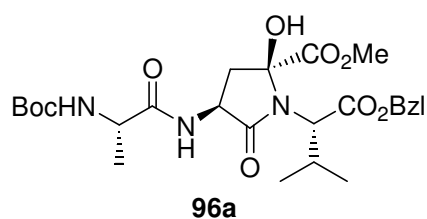
2.60 g (4.85 mmol) α -Ketoester **81** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:2) wurden 2.22 g (4.14 mmol, 85%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **96a** und **96b** im Verhältnis 89 : 11.

C₂₆H₃₇N₃O₉: 535.60

MS (ESI-LCQ, m/z): 1093 ([2M+Na]⁺, 100); 558 ([M+Na]⁺, 26).

EA: C: 58.03 (58.31); H: 6.97 (6.96); N: 7.71 (7.85).

DC: R_f = 0.50 (EE)

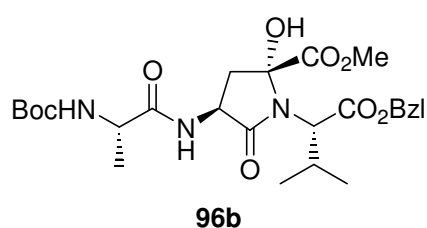


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 7.12 (br, 1H, Asp-NH); 5.15 (d, *J* = 7.4, 1H, Ala-NH); 5.12; 5.08 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 5.09 (s, 1H, OH); 4.47 (td, *J* = 9.0, 6.4, 1H, H-2); 4.22 (m, 1H, Ala-CH); 3.64 (d, *J* = 9.8,

1H, Val-C_αH); 3.48 (s, 3H, OCH₃); 3.02 (dd, *J* = 13.5, 9.1, 1H, H-3a); 2.74 (d x sept, *J* = 9.7, 6.7, 1H, Val-C_βH); 2.12 (dd, *J* = 13.5, 9.0, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.37 (d, *J* = 7.1, 3H, Ala-CH₃); 1.03; 0.94 (2d, *J* = 6.6, 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.7 (Ala-CO); 171.5 (C-5); 171.4 (C-1); 169.8 (Val-CO); 155.6 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.6 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 67.3 (CH₂Ph); 61.2 (Val-C_αH); 53.6 (OCH₃); 50.4 (C-2); 50.1 (Ala-CH); 39.5 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 27.7 (Val-C_βH); 21.0; 20.1 (2x Val-CH₃); 18.5 (Ala-CH₃).

NOE (δ): 7.12 → 4.47 → 3.02; 7.12 → 2.12 → 5.09; 3.64 → 5.09.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 6.76 (d, *J* = 7.0, 1H, Asp-NH); 5.17 (br, 1H, Ala-NH); 5.14 - 5.08 (m, 2H, CH₂Ph); 4.69 (s, 1H, OH); 4.69 (m, 1H, H-2); 4.17 (m, 1H, Ala-CH); 3.91 (d, *J* = 10.4, 1H, Val-C_αH); 3.80 (s, 3H,

OCH₃); 2.73 (m, 1H, Val-C_βH); 2.65 (dd, *J* = 13.7, 9.1, 1H, H-3a); 2.38 (dd, *J* = 13.7, 7.0, 1H, H-3b); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.36 (d, *J* = 7.0, 3H, Ala-CH₃); 0.95 – 0.91 (m, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.7 (Ala-CO); 173.0 (C-1); 171.8 (C-5); 171.2 (Val-CO); 155.6 (Boc-CO); 135.1 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 89.1 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 67.4 (CH₂Ph); 63.2 (Val-C_αH); 53.9 (OCH₃); 50.1 (Ala-CH); 49.4 (C-2); 39.5 (C-3); 29.8 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 20.2; 19.9 (2x Val-CH₃); 18.4 (Ala-CH₃).

(S2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-ethyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylalaninyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (**97a**)

(R2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-ethyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylalaninyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (**97b**)

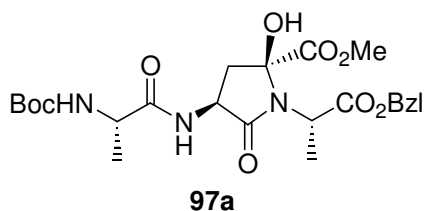
1.27 g (2.50 mmol) α -Ketoester **80** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (H/EE = 1:2) wurden 0.96 g (1.89 mmol, 76%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **97a** und **97b** im Verhältnis 92 : 8.

C₂₄**H**₃₃**N**₃**O**₉: 507.54

MS (ESI-LCQ, m/z): 546 ([M+K]⁺, 2); 530 ([M+Na]⁺, 100); 474 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 4).

EA: C: 56.28 (56.80); H: 6.60 (6.55); N: 8.18 (8.28).

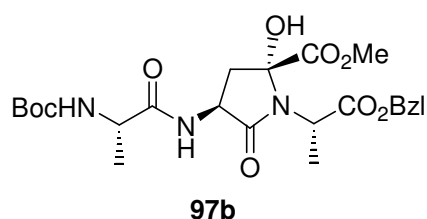
DC: R_f = 0.50 (EE)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.29 (m, 5H, Ph); 7.08 (d, *J* = 6.6, 1H, Asp-NH); 5.19 (br, 1H, Ala_I-NH); 5.10 (s, 2H, CH₂Ph); 5.01 (s, 1H, OH); 4.54 (td, *J* = 9.0, 6.6, 1H, H-2); 4.25 (q, *J* = 7.3, 1H, Ala_I-CH); 4.20 (m, 1H, Ala_I-CH); 3.53 (s, 3H, OCH₃); 3.07 (dd, *J* = 13.4, 8.8, 1H, H-3a); 2.07 (dd, *J* = 13.4, 9.4, 1H, H-3b); 1.54 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala_{II}-CH₃); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.37 (d, *J* = 7.1, 3H, Ala_I-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.7 (Ala_I-CO); 171.6 (C-1); 171.1 (C-5); 170.6 (Ala_{II}-CO); 155.5 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.5 (C-4); 80.3 (OC(CH₃)₃); 67.7 (CH₂Ph); 53.6 (OCH₃); 50.4 (Ala_I-CH); 50.1 (C-2); 50.0 (Ala_{II}-CH); 40.4 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 18.5 (Ala_I-CH₃); 15.1 (Ala_{II}-CH₃).

NOE (δ): 7.08 → 2.07; 7.08 → 4.54 → 3.07; 4.25 → 5.01.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 – 7.29 (m, 5H, Ph); 6.83 (d, *J* = 6.1, 1H, Asp-NH); 5.20 (br, 1H, Ala_I-NH); 5.18; 5.13 (2d, *J* = 12.4, 2H, CH₂Ph); 4.84 (s, 1H, OH); 4.73 (td, *J* = 8.6, 6.6, 1H, H-2); 4.23 (m, 1H, Ala_I-CH); 4.17 (q, *J* = 7.3, 1H, Ala_{II}-CH); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 2.79 (dd, *J* = 13.4, 8.6, 1H, H-3a); 2.38 (dd, *J* = 13.4, 8.6, 1H, H-3b); 1.63 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala_{II}-CH₃); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.35 (d, *J* = 7.1, 3H, Ala_I-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.5 (Ala_I-CO); 172.8 (C-1); 171.0 (C-5); 170.8 (Ala_{II}-CO); 155.6 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.1 (*p*-, *m*-, *o*-C); 88.1 (C-4); 80.2 (OC(CH₃)₃); 67.7 (CH₂Ph); 53.8 (OCH₃); 51.8 (Ala_{II}-CH); 50.0 (Ala_I-CH); 49.3 (C-2); 40.0 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 18.5 (Ala_I-CH₃); 15.4 (Ala_{II}-CH₃).

NOE (δ): 6.83 → 2.38; 6.83 → 4.73 → 2.79 → 4.84.

(S2, S4)-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-methyl)-4-(*N*-tert-butylloxycarbonyl-valyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (98a)

(R2, S4)-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-methyl)-4-(*N*-tert-butylloxycarbonyl-valyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (98b)

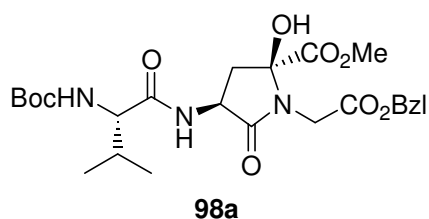
2.75 g (5.27 mmol) α-Ketoester **88** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:2) wurden 2.58 g (4.95 mmol, 94%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **98a** und **98b** im Verhältnis 48 : 52.

C₂₅H₃₅N₃O₉: 521.57

MS (ESI-LCQ, m/z): 1065 ([2M+Na]⁺, 100); 544 ([M+Na]⁺, 23).

EA: C: 57.06 (57.57); H: 6.74 (6.76); N: 7.95 (8.06).

DC: R_f = 0.55 (EE)

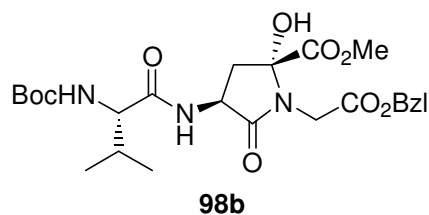


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.20 (d, *J* = 6.4, 1H, NH); 5.31 (s, 1H, OH); 5.22 (br, 1H, NH); 5.14; 5.10 (2d, *J* = 12.2, 2H, CH₂Ph); 4.57 (m, 1H, H-2); 4.18; 4.10 (2d, *J* = 17.7, 2H, Gly-CH₂); 4.03 (m, 1H, Val-C_αH);

3.74 (s, 3H, OCH₃); 3.19 (dd, *J* = 13.8, 9.4, 1H, H-3a); 2.14 (m, 1H, Val-C_βH); 2.12 (dd, *J* = 13.8, 8.1, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 0.97; 0.93 (2d, *J* = 6.8, 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.5 (Val-CO); 171.7 (C-1); 170.6 (C-5); 168.5 (Gly-CO); 156.0 (Boc-CO); 135.2 (*i*-C); 128.8; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.6 (C-4); 80.1 (OC(CH₃)₃); 67.4 (CH₂Ph); 59.7 (Val-C_αH); 53.8 (OCH₃); 50.2 (C-2); 40.9 (Gly-CH₂); 39.5 (C-3); 31.2 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.3; 17.7 (2x Val-CH₃).

NOE (δ): 7.20 → 4.57 → 3.19; 7.20 → 2.12 → 5.31; 4.10 → 5.31.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.31 (m, 5H, Ph); 6.77 (d, *J* = 6.5, 1H, NH); 5.22 (s, 1H, OH); 5.21 (br, 1H, NH); 5.17; 5.13 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.88 (m, 1H, H-2); 4.35; 4.04 (2d, *J* = 17.9, 2H, Gly-CH₂); 3.96 (m, 1H, Val-C_αH);

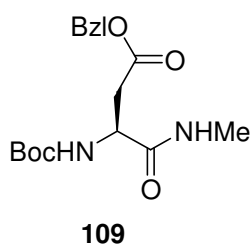
3.76 (s, 3H, OCH₃); 2.77 (dd, *J* = 13.5, 8.7, 1H, H-3a); 2.48 (dd, *J* = 13.5, 8.3, 1H, H-3b); 2.14 (m, 1H, Val-C_βH); 1.43 (s, 9H, Boc); 0.98; 0.91 (2d, *J* = 6.8, 7.0, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.9 (C-1); 172.5 (Val-CO); 170.2 (C-5); 169.5 (Gly-CO); 156.0 (Boc-CO); 134.9 (*i*-C); 128.8; 128.7; 128.6 (*p*-, *m*-, *o*-C); 87.5 (C-4); 80.3 (OC(CH₃)₃); 67.8 (CH₂Ph); 60.0 (Val-C_αH); 53.8 (OCH₃); 49.1 (C-2); 42.3 (Gly-CH₂); 39.1 (C-3); 31.2 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.4; 17.9 (2x Val-CH₃).

NOE (δ): 6.77 → 2.48; 6.77 → 4.88 → 2.77 → 5.22; 4.35 → 5.22.

8.3 Zyklisierung von Dipeptiden mit α -Ketoestermodifikation

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-aspartyl-4-benzylester-methylamid (**109**)^[39]



3.23 g (10.0 mmol) Boc-Asp(OBzl)-OH (**108**), 3.53 g (11.0 mmol) TBTU und 2.23 g (33.0 mmol) Methylaminhydrochlorid wurden in 80 mL Dichlormethan gelöst und mit 10.3 mL (60.0 mmol) DIEA versetzt. Nach 18 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Wasser extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:3). Es wurden 3.19 g (9.5 mmol, 95%) Methylamid **109** als weißer Feststoff erhalten.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:3). Es wurden 3.19 g (9.5 mmol, 95%) Methylamid **109** als weißer Feststoff erhalten.

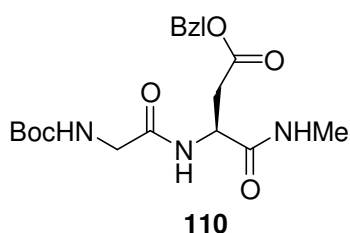
C₁₇**H**₂₄**N**₂**O**₅: 336.39

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.31 (m, 5H, Ph); 6.46 (br, 1H, NH); 5.67 (d, $J = 7.3$, 1H, NH); 5.15; 5.11 (2d, $J = 12.3$, 2H, CH₂Ph); 4.50 (m, 1H, H-2); 3.07 (dd, $J = 17.1, 4.4$, 1H, H-3a); 2.79 (d, $J = 4.9$, 3H, NHCH₃); 2.72 (dd, $J = 17.1, 6.2$, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.0; 171.3 (2x CO); 155.6 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.6 (OC(CH₃)₃); 67.0 (CH₂Ph); 50.7 (C-2); 36.3 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 26.5 (NHCH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 695 ([2M+Na]⁺, 100); 359 ([M+Na]⁺, 21).

DC: R_f = 0.50 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-aspartyl-4-benzylester-methylamid (110)**

1.62 g (4.82 mmol) Asparaginsäureamid **109** wurden mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan gemäß **AAV7** Boc-entschützt. Das entstandene Aminhydrochlorid wurde mit 0.88 g (5.00 mmol) Boc-Gly-OH, 1.61 g (5.00 mmol) TBTU und 2.57 mL (15.00 mmol) DIEA in 60 mL Dichlormethan nach **AAV5** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (EE) wurden 1.64 g (4.17 mmol, 87%) Dipeptid **110** als weißer Feststoff erhalten.

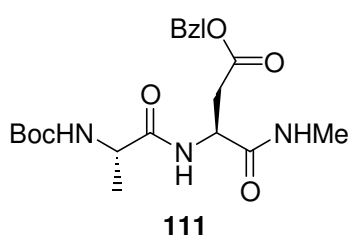
C₁₉H₂₇N₃O₆: 393.44

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.33 (m, 6H, Ph, NH); 6.88 (br, 1H, NH); 5.25 (br, 1H, NH); 5.15; 5.10 (2d, *J* = 12.2, 2H, CH₂Ph); 4.83 (ddd, *J* = 9.4, 5.5, 4.8, 1H, H-2); 3.78 (dd, *J* = 16.9, 5.2, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.70 (dd, *J* = 16.9, 6.0, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.18 (dd, *J* = 17.2, 3.4, 1H, H-3a); 2.77 (d, *J* = 4.8, 3H, NHCH₃); 2.68 (dd, *J* = 17.2, 5.9, 1H, H-3b); 1.46 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.1; 170.5; 169.6 (3x CO); 156.3 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 81.0 (OC(CH₃)₃); 67.0 (CH₂Ph); 49.1 (C-2); 44.9 (Gly-CH₂); 35.5 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 26.5 (NHCH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 809 ([2M+Na]⁺, 100); 416 ([M+Na]⁺, 25).

DC: R_f = 0.24 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-aspartyl-4-benzylester-methylamid (111)**

1.80 g (5.35 mmol) Asparaginsäureamid **109** wurden mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan gemäß **AAV7** Boc-entschützt. Das entstandene Aminhydrochlorid wurde mit 1.04 g (5.50 mmol) Boc-Ala-OH, 1.77 g (5.50 mmol) TBTU und 2.82 mL (16.50 mmol) DIEA in 60 mL Dichlormethan nach **AAV5** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (EE) wurden 2.10 g (5.15 mmol, 96%) Dipeptid **111** als weißer Feststoff erhalten.

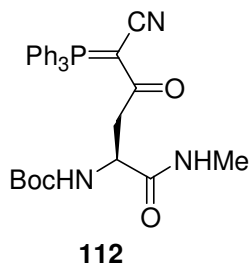
C₂₀H₂₉N₃O₆: 407.47

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.45 (d, *J* = 8.9, 1H, NH); 7.36 – 7.31 (m, 5H, Ph); 6.97 (br, 1H, NH); 5.15; 5.10 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.99 (d, *J* = 3.4, 1H, NH); 4.80 (dt, *J* = 9.0, 4.8, 1H, H-2); 4.06 (qd, *J* = 7.1, 4.8, 1H, Ala-CH); 3.24 (m, 1H, H-3a); 2.76 (d, *J* = 4.7, 3H, NH-CH₃); 2.66 (dd, *J* = 17.2, 5.4, 1H, H-3b); 1.47 (s, 9H, Boc); 1.36 (d, *J* = 7.2, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.6; 172.2; 170.6 (3x CO); 156.4 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C); 81.2 (OC(CH₃)₃); 66.9 (CH₂Ph); 51.7 (C-2); 49.0 (Ala-CH); 35.4 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 26.5 (NHCH₃); 17.7 (Ala-CH₃).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartylmethylamid (112)**



1.40 g (4.16 mmol) Benzylester **109** wurden in 25 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Die entstandene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 0.81 g (4.20 mmol) EDC, 0.10 g (0.84 mmol) DMAP und 1.27 g (4.20 mmol) Ylid **19** in 60 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 1.92 g (3.63 mmol, 87%) Phosphoran **112** als weißer Schaum isoliert.

C₃₀H₃₂N₃O₄P: 529.58

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.70 – 7.44 (m, 15H, PPh₃); 6.65 (br, 1H, NH); 5.90 (d, *J* = 7.5, 1H, NH); 4.54 (m, 1H, H-2); 3.53 (dd, *J* = 17.2, 3.4, 1H, H-3a); 3.02 (dd, *J* = 17.2, 7.5, 1H, H-3b); 2.67 (d, *J* = 4.7, 3H, NHCH₃); 1.44 (s, 9H, Boc).

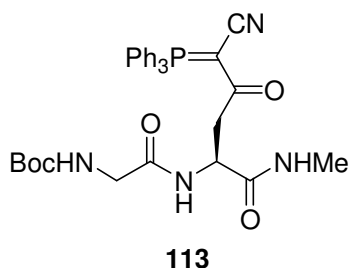
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 195.0 (C-4); 172.1 (C-1); 155.5 (Boc-CO); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.3, *o*-C); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.9, *p*-C); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.9 (D, ¹*J*(C,P) = 93.7, *i*-C); 121.4 (D, ²*J*(C,P) = 16.1, CN); 79.7 (OC(CH₃)₃); 50.7 (C-2); 49.8 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 42.0 (D, ³*J*(C,P) = 7.5, C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃); 26.2 (NHCH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.21

MS (ESI-LCQ, m/z): 1081 ([2M+Na]⁺, 100); 552 ([M+Na]⁺, 93).

DC: R_f = 0.30 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartyl-methylamid (113)**



1.60 g (4.07 mmol) Benzylester **110** wurden in 30 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Die entstandene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 0.81 g (4.20 mmol) EDC, 0.10 g (0.84 mmol) DMAP und 1.27 g (4.20 mmol) Ylid **19** in 70 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 1.76 g (3.00 mmol, 74%) Phosphoran **113** als weißer Feststoff isoliert.

C₃₂H₃₅N₄O₅P: 586.63

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.68 – 7.52 (m, 15H, PPh₃); 7.47 (d, *J* = 7.2, 1H, NH); 6.89 (br, 1H, NH); 5.18 (br, 1H, NH); 4.82 (td, *J* = 7.4, 4.0, 1H, H-2); 3.76 (dd, *J* = 16.7, 5.1, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.70 (dd, *J* = 16.7, 5.8, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.57 (dd, *J* = 16.8, 3.5, 1H, H-3a); 2.89 (dd, *J* = 16.8, 6.8, 1H, H-3b); 2.67 (d, *J* = 4.7, 3H, NHCH₃); 1.39 (s, 9H, Boc).

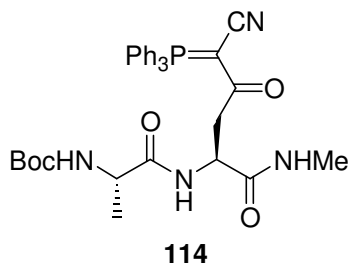
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.8 (D, ²*J*(C,P) = 3.7, C-4); 171.3; 168.9 (2x CO); 156.2 (Boc-CO); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.0, *p*-C); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 13.0, *m*-C); 122.8 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C); 121.4 (D, ²*J*(C,P) = 15.9, CN); 80.3 (OC(CH₃)₃); 50.0 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 49.6 (C-2); 44.4 (Gly-CH₂); 40.9 (D, ³*J*(C,P) = 7.3, C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 26.3 (NHCH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.15

MS (ESI-LCQ, m/z): 609 ([M+Na]⁺, 100); 587 ([M+H]⁺, 46).

DC: R_f = 0.05 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartyl-methylamid (114)**



2.05 g (5.03 mmol) Benzylester **111** wurden in 30 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Die entstandene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 0.98 g (5.10 mmol) EDC, 0.12 g (1.02 mmol) DMAP und 1.54 g (5.10 mmol) Ylid **19** in 80 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 2.54 g (4.23 mmol, 84%) Phosphoran **114** als weißer Feststoff isoliert.

C₃₃H₃₇N₄O₅P: 600.66

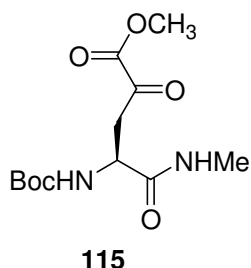
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.67 – 7.51 (m, 16H, PPh₃, NH); 6.85 (br, 1H, NH); 4.97 (d, *J* = 5.2, 1H, NH); 4.78 (td, *J* = 7.3, 4.0, 1H, H-2); 4.08 (m, 1H, Ala-CH); 3.61 (m, 1H, H-3a); 2.93 (dd, *J* = 17.3, 6.6, 1H, H-3b); 2.68 (d, *J* = 4.7, 3H, NHCH₃); 1.34 (s, 9H, Boc); 1.33 (d, *J* = 6.8, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.8 (D, ²*J*(C,P) = 4.0, C-4); 172.1; 171.3 (2x CO); 155.7 (Boc-CO); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.3, *o*-C); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.8, *p*-C); 129.3 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.9 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C); 121.4 (D, ²*J*(C,P) = 16.0, CN); 80.4 (OC(CH₃)₃); 50.9 (C-2); 49.8 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 49.7 (Ala-CH); 40.8 (D, ³*J*(C,P) = 9.0, C-3); 28.3 (OC(CH₃)₃); 26.3 (NHCH₃); 18.5 (Ala-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.24

MS (ESI-LCQ, *m/z*): 623 ([M+Na]⁺, 100); 601 ([M+H]⁺, 10).

DC: R_f = 0.10 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-methylamid (115)**

1.87 g (3.53 mmol) Phosphoran **112** wurden nach **AAV2** in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol 40 min lang ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 0.88 g (3.05 mmol, 86%) α -Ketoester **115** als weißer Feststoff.

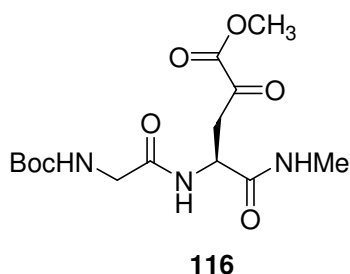
C₁₂**H**₂₀**N**₂**O**₆: 288.30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 6.54 (br, 1H, NH); 5.64 (d, $J = 7.9$, 1H, NH); 4.65 (m, 1H, H-2); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.47 (dd, $J = 17.4, 4.0$, 1H, H-3a); 3.10 (dd, $J = 17.4, 4.5$, 1H, H-3b); 2.79 (d, $J = 4.9$, 3H, NH-CH₃); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.5 (C-4); 171.1 (C-1); 160.8 (C-5); 155.7 (Boc-CO); 80.9 (OC(CH₃)₃); 53.3 (OCH₃); 51.5 (C-2); 40.7 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 26.6 (NHCH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 311 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.40 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-methylamid (116)**

1.68 g (2.86 mmol) Phosphoran **113** wurden nach **AAV2** in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol 35 min lang ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 0.93 g (2.70 mmol, 94%) α -Ketoester **116** als weißer Schaum.

C₁₄H₂₃N₃O₇: 345.35

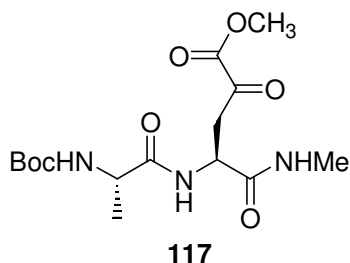
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.41 (br, 1H, NH); 6.96 (br, 1H, NH); 5.54 (br, 1H, NH); 4.98 (dt, *J* = 8.8, 5.3, 1H, H-2); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.85 – 3.75 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.57 (dd, *J* = 18.0, 4.2, 1H, H-3a); 3.10 (dd, *J* = 18.0, 6.1, 1H, H-3b); 2.75 (d, *J* = 4.6, 3H, NHCH₃); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.1 (C-4); 174.5; 170.5 (2x CO); 160.7 (C-5); 156.1 (Boc-CO); 81.0 (OC(CH₃)₃); 53.4 (OCH₃); 49.7 (C-2); 44.8 (Gly-CH₂); 40.2 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 26.6 (NHCH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 713 ([2M+Na]⁺, 100); 368 ([M+Na]⁺, 27).

DC: R_f = 0.15 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-methylamid (117)**



2.35 g (3.91 mmol) Phosphoran **114** wurden nach **AAV2** in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol 40 min lang ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.20 g (3.34 mmol, 85%) α -Ketoester **117** als weißer Feststoff.

C₁₅H₂₅N₃O₇: 359.58

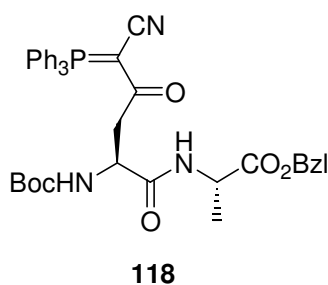
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.30 (d, *J* = 9.2, 1H, NH); 6.98 (br, 1H, NH); 5.14 (d, *J* = 4.3, 1H, NH); 4.96 (ddd, *J* = 9.0, 5.2, 4.4, 1H, H-2); 4.08 (qd, *J* = 7.2, 4.8, 1H, Ala-CH); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.66 (dd, *J* = 18.2, 3.7, 1H, H-3a); 3.08 (dd, *J* = 18.2, 5.5, 1H, H-3b); 2.76 (d, *J* = 4.8, 3H, NHCH₃); 1.46 (s, 9H, Boc); 1.37 (d, *J* = 7.2, 3H, Ala-CH₃).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ): 192.6 (C-4); 170.4; 169.4 (2x CO); 160.7 (C-5); 155.8 (Boc-CO); 81.2 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 53.4 (OCH_3); 51.6 (C-2); 49.3 (Ala-CH); 40.4 (C-3); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 26.6 (NHCH_3); 17.7 (Ala- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 741 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 382 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 39).

DC: $R_f = 0.20$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-alanin-benzylester (118)**



2.18 g (4.22 mmol) Carbonsäure **84**, 1.48 g (4.22 mmol) H-Ala-OBzl-*p*-toluolsulfonat und 1.35 g (4.22 mmol) TBTU wurden in 60 mL Dichlormethan mit 2.17 mL (12.66 mmol) DIEA versetzt. Bei Raumtemperatur wurde 2 h lang gerührt und nach **AAV5** aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:3) wurden 2.81 g (4.15 mmol, 98%) Dipeptid **118** als weißer Schaum isoliert.

$\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$: 677.74

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.63 – 7.55; 7.51 – 7.46 (2m, 16H, PPh_3 , NH); 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 5.89 (d, $J = 7.8$, 1H, NH); 5.20; 5.14 (2d, $J = 12.2$, 2H, CH_2Ph); 4.60 (m, 1H, H-2); 4.47 (quint, $J = 7.2$, 1H, Ala-CH); 3.53 (dd, $J = 17.6$, 3.4, 1H, H-3a); 3.04 (dd, $J = 17.6$, 7.8, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.18 (d, $J = 7.3$, 3H, Ala- CH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ): 195.0 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 4.1$, C-4); 172.6; 171.6 (2x CO); 155.5 (Boc-CO); 135.7 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 10.3$, *o*-C, PPh_3); 133.4 (D, $^4J(\text{C},\text{P}) = 2.8$, *p*-C, PPh_3); 129.4 (D, $^3J(\text{C},\text{P}) = 12.9$, *m*-C, PPh_3); 128.8; 128.5; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.8 (D, $^1J(\text{C},\text{P}) = 93.4$, *i*-C, PPh_3); 121.5 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 15.7$, CN);

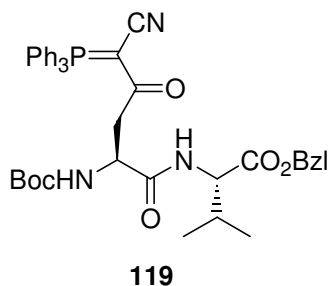
79.7 (OC(CH₃)₃); 67.0 (CH₂Ph); 50.1 (C-2); 49.3 (D, ¹J(C,P) = 127, C-4); 48.4 (Ala-CH); 42.3 (D, ³J(C,P) = 7.6, C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃); 17.6 (Ala-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.08

MS (ESI-LCQ, m/z): 1377 ([2M+Na]⁺, 100); 1355 ([2M+H]⁺, 12); 700 ([M+Na]⁺, 29); 678 ([M+H]⁺, 15).

DC: R_f = 0.59 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-valin-benzylester (119)**



2.18 g (4.22 mmol) Carbonsäure **84**, 1.60 g (4.22 mmol) H-Val-OBzl-*p*-toluolsulfonat und 1.35 g (4.22 mmol) TBTU wurden in 60 mL Dichlormethan mit 2.17 mL (12.66 mmol) DIEA versetzt. Bei Raumtemperatur wurde 2 h lang gerührt und nach **AAV5** aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:2) wurden 2.81 g (4.15 mmol, 98%) Dipeptid **119** als weißer Schaum isoliert.

C₄₁H₄₄N₃O₆P: 705.79

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.63 – 7.57; 7.51 – 7.47 (2m, 16H, PPh₃, NH); 7.37 – 7.31 (m, 5H, Ph); 6.06 (d, *J* = 7.7, 1H, NH); 5.19; 5.12 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.59 (m, 1H, H-2); 4.45 (dd, *J* = 8.5, 5.0, 1H, Val-C_αH); 3.50 (dd, *J* = 17.2, 3.5, 1H, H-3a); 2.97 (dd, *J* = 17.2, 7.0, 1H, H-3b); 2.05 (sept x d, *J* = 6.8, 5.1, 1H, Val-C_βH); 1.44 (s, 9H, Boc); 0.80; 0.68 (2d, *J* = 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 195.0 (D, ²J(C,P) = 4.8, C-4); 171.9; 171.6 (2x CO); 155.8 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, ²J(C,P) = 10.3, *o*-C, PPh₃); 133.3 (D,

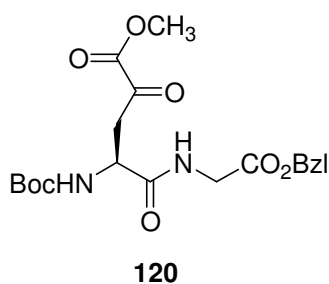
$^4J(C,P) = 2.7$, *p*-C, PPh₃); 129.3 (D, $^3J(C,P) = 12.9$, *m*-C, PPh₃); 128.7; 128.5; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 123.0 (D, $^1J(C,P) = 93.5$, *i*-C, PPh₃); 121.8 (D, $^2J(C,P) = 15.6$, CN); 79.8 (OC(CH₃)₃); 66.9 (CH₂Ph); 57.6 (Val-C_αH); 50.6 (C-2); 49.1 (D, $^1J(C,P) = 127$, C-5); 41.5 (D, $^3J(C,P) = 7.8$, C-3); 30.8 (Val-C_βH); 28.5 (OC(CH₃)₃); 19.2; 17.8 (2x Val-CH₃).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.07

MS (ESI-LCQ, m/z): 1433 ([2M+Na]⁺, 100); 1411 ([2M+H]⁺, 5); 728 ([M+Na]⁺, 63); 706 ([M+H]⁺, 7).

DC: R_f = 0.65 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-glycin-benzylester (120)**



2.05 g (3.09 mmol) Phosphoran **85** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C nach **AAV2** 25 min lang ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.20 g (2.85 mmol, 92%) α -Ketoester **120** als farbloses Öl.

C₂₀H₂₆N₂O₈: 422.44

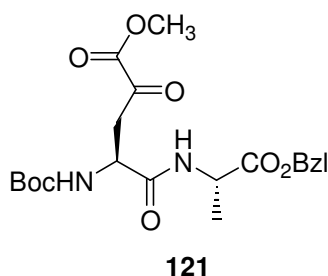
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.05 (br, 1H, NH); 5.62 (d, $J = 9.1$, 1H, NH); 5.17 (s, 2H, CH₂Ph); 4.72 (m, 1H, H-2); 4.10 – 3.98 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.46 (dd, $J = 17.7, 4.7$, 1H, H-3a); 3.16 (dd, $J = 17.7, 5.4$, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.1 (C-4); 170.9; 169.3 (2x CO); 160.7 (C-5); 156.0 (Boc-CO); 135.2 (*i*-C); 128.8; 128.7; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 81.0 (OC(CH₃)₃); 67.4 (CH₂Ph); 53.3 (OCH₃); 51.1 (C-2); 41.6; 40.7 (Gly-CH₂, C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 867 ($[2M+Na]^+$, 100); 445 ($[M+Na]^+$, 48); 389 ($[M-tBu+Na]^+$, 14).

DC: $R_f = 0.64$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-alanin-benzylester (**121**)**



2.70 g (3.98 mmol) Phosphoran **118** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach **AAV2** 40 min lang ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.68 g (3.85 mmol, 97%) α -Ketoester **121** als farbloses Öl.

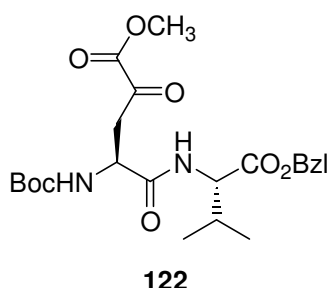
C₂₁H₂₈N₂O₈: 436.47

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.29 (m, 5H, Ph); 7.04 (d, $J = 6.4$, 1H, NH); 5.61 (d, $J = 8.4$, 1H, NH); 5.19; 5.14 (2d, $J = 12.3$, 2H, CH₂Ph); 4.66 (m, 1H, H-2); 4.56 (quint, $J = 7.3$, 1H, Ala-CH); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.48 (m, 1H, H-3a); 3.11 (dd, $J = 18.1$, 5.7, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.40 (d, $J = 7.2$, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.3 (C-4); 172.3; 170.1 (2x CO); 160.6 (C-5); 155.6 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.9 (OC(CH₃)₃); 67.3 (CH₂Ph); 53.3 (OCH₃); 51.1 (C-2); 48.5 (Ala-CH); 40.8 (C-3); 28.3 (OC(CH₃)₃); 18.2 (Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 895 ($[2M+Na]^+$, 100); 459 ($[M+Na]^+$, 99); 403 ($[M-tBu+Na]^+$, 14).

DC: $R_f = 0.63$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-valin-benzylester (122)**

2.82 g (4.00 mmol) Phosphoran **119** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und bei -78 °C nach **AAV2** 40 min lang ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.78 g (3.83 mmol, 96%) α -Ketoester **122** als farbloses Öl.

C₂₃H₃₂N₂O₈: 464.52

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.30 (m, 5H, Ph); 7.02 (d, J = 8.2, 1H, NH); 5.67 (d, J = 7.8, 1H, NH); 5.19; 5.12 (2d, J = 12.2, 2H, CH₂Ph); 4.67 (m, 1H, H-2); 4.51 (dd, J = 8.8, 4.7, 1H, Val-C _{α} H); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.50 (dd, J = 17.7, 4.8, 1H, H-3a); 3.08 (dd, J = 17.7, 5.4, 1H, H-3b); 2.19 (sept x d, J = 6.9, 4.7, 1H, Val-C _{β} H); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.90; 0.86 (2d, J = 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.5 (C-4); 171.3; 170.6 (2x CO); 160.7 (C-5); 155.7 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 81.0 (OC(CH₃)₃); 67.2 (CH₂Ph); 57.5 (Val-C _{α} H); 53.3 (OCH₃); 51.5 (C-2); 40.2 (C-3); 31.2 (Val-C _{β} H); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.1; 17.5 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 951 ([2M+Na]⁺, 100); 487 ([M+Na]⁺, 61).

DC: R_f = 0.62 (EE)

(S2, S4)-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (123a)

(R2, S4)-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (123b)

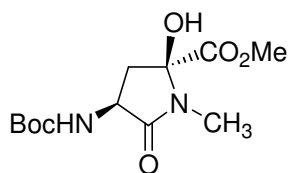
0.85 g (2.95 mmol) α -Ketoester **115** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (H/EE = 1:2) wurden 0.66 g (2.29 mmol, 78%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **123a** und **123b** im Verhältnis 34 : 66.

C₁₂**H**₂₀**N**₂**O**₆: 288.30

MS (ESI-LCQ, m/z): 599 ([2M+Na]⁺, 19); 311 ([M+Na]⁺, 100); 255 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 10).

EA: C: 49.75 (49.99); H: 6.95 (6.99); N: 9.65 (9.51).

DC: R_f = 0.40 (EE)

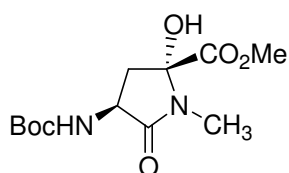


123a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 5.33 (br, 1H, NH); 4.98 (s, 1H, OH); 4.24 (q, $J = 7.7$, 1H, H-2); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.00 (dd, $J = 13.8, 9.7$, 1H, H-3a); 2.77 (s, 3H, NCH₃); 2.08 (dd, $J = 13.8, 7.5$, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 171.7 (C-1); 171.7 (C-5); 155.8 (Boc-CO); 87.3 (C-4); 80.2 (OC(CH₃)₃); 54.0 (OCH₃); 51.1 (C-2); 40.1 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 25.3 (NCH₃).

NOE (δ): 5.33 \rightarrow 2.08 \rightarrow 4.98; 5.33 \rightarrow 4.24 \rightarrow 3.00.

**123b**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 5.11 (br, 1H, NH); 4.50 (m, 1H, H-2); 4.35 (s, 1H, OH); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 2.73 (s, 3H, NCH₃); 2.72 (m, 1H, H-3a); 2.33 (dd, *J* = 13.1, 8.6, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.8 (C-1); 172.0 (C-5); 156.1 (Boc-CO); 87.7 (C-4); 80.8 (OC(CH₃)₃); 54.3 (OCH₃); 50.3 (C-2); 40.7 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 25.6 (NCH₃).

NOE (δ): 5.11 → 2.33; 5.11 → 4.50 → 2.72 → 4.35.

(S2, S4)-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (124a)

(R2, S4)-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (124b)

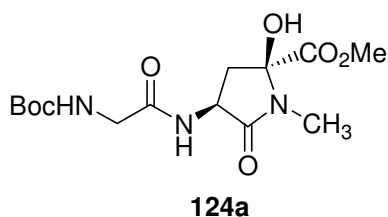
0.90 g (2.61 mmol) α -Ketoester **116** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:1 → EE) wurden 0.69 g (2.00 mmol, 77%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **124a** und **124b** im Verhältnis 32 : 68.

C₁₄H₂₃N₃O₇: 345.35

MS (ESI-LCQ, m/z): 713 ([2M+Na]⁺, 100); 368 ([M+Na]⁺, 22).

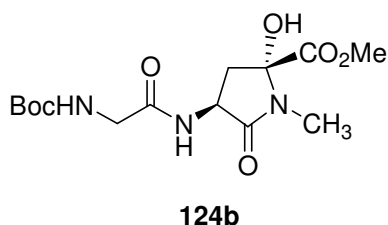
EA: C: 48.17 (48.69); H: 6.73 (6.71); N: 12.18 (12.17).

DC: R_f = 0.15 (EE)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.50 (br, 1H, NH); 5.51 (br, 1H, NH); 5.38 (s, 1H, OH); 4.46 (m, 1H, H-2); 3.90 (m, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.79 (dd, *J* = 16.8, 5.8, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.01 (dd, *J* = 14.2, 9.7, 1H, H-3a); 2.78 (s, 3H, NCH₃); 2.10 (dd, *J* = 14.2, 7.3, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 171.7; 171.2; 170.9 (3x CO); 156.3 (Boc-CO); 87.7 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 53.9 (OCH₃); 49.2 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 39.5 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 25.5 (NCH₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.09 (br, 1H, NH); 5.51 (br, 1H, NH); 4.98 (s, 1H, OH); 4.81 (m, 1H, H-2); 3.90 (m, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.79 (dd, *J* = 16.8, 5.8, 1H, Gly-CH₂, Hb); 2.76 (s, 3H, NCH₃); 2.73 (dd, *J* = 13.4, 8.6, 1H, H-3a); 2.33 (dd, *J* = 13.4, 8.5, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.8; 171.4; 170.7 (3x CO); 156.3 (Boc-CO); 88.0 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 54.2 (OCH₃); 49.2 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 39.7 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 25.8 (NCH₃).

(S2, S4)-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-hydroxy-1-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (125a)

(R2, S4)-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-hydroxy-1-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (125b)

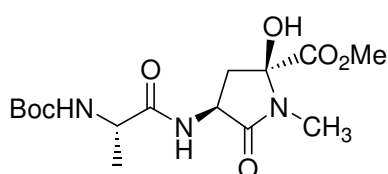
1.15 g (3.20 mmol) α -Ketoester **117** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:1 → EE) wurden 1.01 g (2.81 mmol, 88%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **125a** und **125b** im Verhältnis 33 : 67.

C₁₅H₂₅N₃O₇: 359.38

MS (ESI-LCQ, m/z): 741 ([2M+Na]⁺, 100); 382 ([M+Na]⁺, 24).

EA: C: 49.86 (50.13); H: 6.80 (7.01); N: 11.26 (11.69).

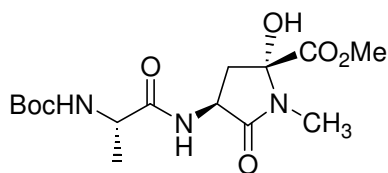
DC: R_f = 0.20 (EE)



125a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.52 (br, 1H, NH); 5.49 (s, 1H, OH); 5.36 (br, 1H, NH); 4.30 (m, 1H, H-2); 4.23 (m, 1H, Ala-CH); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.01 (dd, *J* = 14.2, 9.8, 1H, H-3a); 2.79 (s, 3H, NCH₃); 2.11 (dd, *J* = 14.2, 6.9, 1H, H-3b); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.37 (d, *J* = 7.0, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 173.7; 172.5; 171.2 (3x CO); 155.6 (Boc-CO); 87.9 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 53.9 (OCH₃); 50.1 (C-2); 49.4 (Ala-CH); 39.5 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 25.5 (NCH₃); 18.6 (Ala-CH₃).



125b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.02 (br, 1H, NH); 5.31 (br, 1H, NH); 4.96 (s, 1H, OH); 4.74 (td, *J* = 8.3, 7.1, 1H, H-2); 4.23 (m, 1H, Ala-CH); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 2.77 (s, 3H, NCH₃); 2.75 (dd, *J* = 13.5, 8.6, 1H, H-3a); 2.32 (dd, *J* = 13.5, 8.5, 1H, H-3b); 1.43 (s,

9H, Boc); 1.37 (d, *J* = 7.0, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 173.7; 172.5; 171.5 (3x CO); 155.6 (Boc-CO); 87.9 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 54.2 (OCH₃); 50.2 (C-2); 49.4 (Ala-CH); 39.7 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 25.8 (NCH₃); 18.5 (Ala-CH₃).

(S2, S4)-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-methyl)-4-*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (126a)

(R2, S4)-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-methyl)-4-*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (126b)

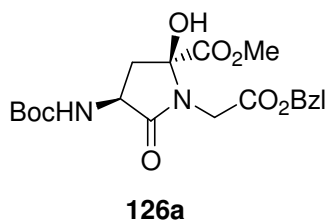
1.18 g (2.79 mmol) α -Ketoester **120** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (H/EE = 1:2) wurden 1.08 g (2.56 mmol, 92%) weißer Feststoff isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **126a** und **126b** im Verhältnis 55 : 45.

C₂₀H₂₆N₂O₈: 422.44

MS (ESI-LCQ, m/z): 867 ([2M+Na]⁺, 100); 445 ([M+Na]⁺, 16).

EA: C: 56.40 (56.87); H: 6.15 (6.20); N: 6.66 (6.63).

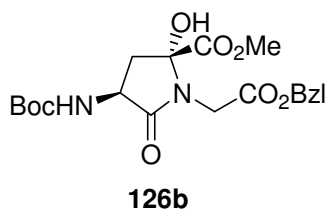
DC: R_f = 0.61 (EE)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.32 (m, 5H, Ph); 5.33 (d, J = 6.1, 1H, NH); 5.14; 5.11 (2d, J = 12.2, 2H, CH₂Ph); 4.97 (s, 1H, OH); 4.48 (m, 1H, H-2); 4.20; 4.05 (2d, J = 17.8, 2H, Gly-CH₂); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.15 (dd, J = 13.2, 9.2, 1H, H-3a); 2.10 (dd, J = 13.2, 9.1, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.0 (C-1); 171.2 (C-5); 168.4 (Gly-CO); 155.9 (Boc-CO); 135.2 (*i*-C); 128.8; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.0 (C-4); 80.7 (OC(CH₃)₃); 67.5 (CH₂Ph); 53.8 (OCH₃); 51.1 (C-2); 40.6 (Gly-CH₂); 40.4 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃).

NOE (δ): 5.33 → 4.48 → 3.15; 5.33 → 2.10 → 4.97; 4.05 → 4.97.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.32 (m, 5H, Ph); 5.17; 5.14 (2d, *J* = 12.2, 2H, CH₂Ph); 5.12 (br, 1H, NH); 5.00 (s, 1H, OH); 4.62 (m, 1H, H-2); 4.37; 4.01 (2d, *J* = 17.8, 2H, Gly-CH₂); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 2.75 (m, 1H, H-3a); 2.45 (dd, *J* = 13.3, 8.3, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.3 (C-1); 170.5 (C-6); 169.6 (Gly-CO); 155.7 (Boc-CO); 134.9 (*i*-C); 128.8; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 87.3 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 67.9 (CH₂Ph); 53.9 (OCH₃); 50.1 (C-2); 42.4 (Gly-CH₂); 40.0 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃).

NOE (δ): 4.37 → 5.00.

(S₂, S₄, S₁')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-ethyl)-4-*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (127a)

(R₂, S₄, S₁')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-ethyl)-4-*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (127b)

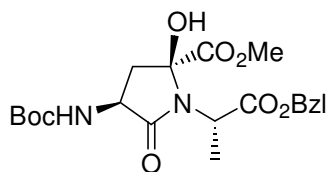
1.66 g (3.80 mmol) α -Ketoester **121** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:2) wurden 1.60 g (3.67 mmol, 97%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **127a** und **127b** im Verhältnis 84 : 16.

C₂₁H₂₈N₂O₈: 436.47

MS (ESI-LCQ, m/z): 895 ([2M+Na]⁺, 100); 459 ([M+Na]⁺, 42); 403 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 7).

EA: C: 57.39 (57.79); H: 6.50 (6.47); N: 6.43 (6.42).

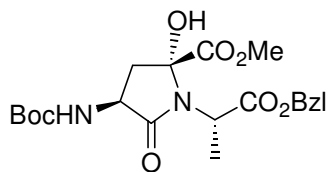
DC: R_f = 0.62 (EE)



127a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.29 (m, 5H, Ph); 5.19 (br, 1H, NH); 5.11 (s, 2H, CH₂Ph); 4.70 (s, 1H, OH); 4.45 (m, 1H, H-2); 4.23 (q, *J* = 7.2, 1H, Ala-CH); 3.53 (s, 3H, OCH₃); 3.04 (dd, *J* = 13.1, 8.7, 1H, H-3a); 2.03 (dd, *J* = 13.1, 9.9, 1H, H-3b); 1.53 (d, *J* = 7.2, 3H, Ala-CH₃); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.1; 171.4; 170.6 (3x CO); 155.9 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.0 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.7 (CH₂Ph); 53.8 (OCH₃); 51.3 (C-2); 49.7 (Ala-CH); 41.3 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 15.0 (Ala-CH₃).



127b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.29 (m, 5H, Ph); 5.19 (br, 1H, NH); 5.19; 5.14 (2d, *J* = 12.4, 2H, CH₂Ph); 4.52 (m, 1H, H-2); 4.39 (s, 1H, OH); 4.12 (q, *J* = 7.2, 1H, Ala-CH); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 2.76; 2.36 (2m, 2H, H-3); 1.61 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala-CH₃); 1.45 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 171.2; 170.9; 170.5 (3x CO); 155.9 (Boc-CO); 135.3 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.1 (*p*-, *m*-, *o*-C); 87.9; (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.7 (CH₂Ph); 53.9; (OCH₃); 51.8; (C-2); 49.7 (Ala-CH); 41.3 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 15.3; (Ala-CH₃).

(S2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-2'-methyl-propyl)-4-*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (128a)

(R2, S4, S1')-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-2'-methyl-propyl)-4-*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (128b)

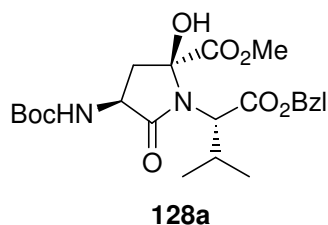
1.75 g (3.77 mmol) α -Ketoester **122** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (H/EE = 1:2) wurden 1.64 g (3.53 mmol, 94%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **128a** und **128b** im Verhältnis 89 : 11.

C₂₃H₃₂N₂O₈: 464.52

MS (ESI-LCQ, m/z): 951 ([2M+Na]⁺, 100); 487 ([M+Na]⁺, 35); 431 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 3).

EA: C: 59.20 (59.47); H: 6.97 (6.94); N: 6.01 (6.03).

DC: R_f = 0.65 (EE)

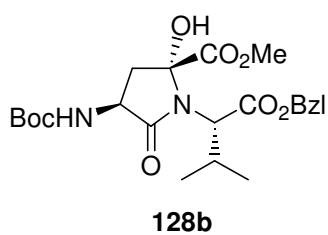


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 5.21 (br, 1H, NH); 5.12; 5.09 (2d, J = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.80 (s, 1H, OH); 4.41 (m, 1H, H-2); 3.63 (d, J = 9.7, 1H, Val-C _{α} H); 3.47 (s, 3H, OCH₃); 3.02 (dd, J = 13.4, 8.8, 1H, H-3a); 2.72 (m, 1H, Val-C _{β} H); 2.05 (dd, J = 13.4, 9.6, 1H,

H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.04; 0.91 (2d, J = 6.6, 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.0 (C-6); 171.7 (C-1); 169.8 (Val-CO); 155.9 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 86.1 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.3 (CH₂Ph); 60.7 (Val-C _{α} H); 53.6 (OCH₃); 51.1 (C-2); 40.6 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 27.7 (Val-C _{β} H); 21.0; 20.0 (2x Val-CH₃).

NOE (δ): 5.21 → 4.41 → 3.02; 5.21 → 2.05 → 4.80; 3.63 → 4.80.

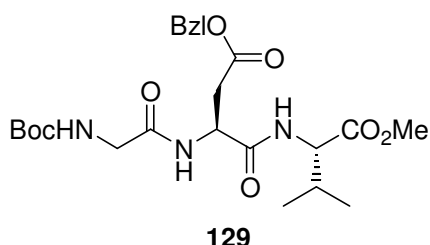


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 5.21 (br, 1H, NH); 5.17; 5.10 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.51 (m, 1H, H-2); 4.48 (s, 1H, OH); 3.90 (d, *J* = 10.9, 1H, Val-C_αH); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 2.70 (m, 1H, Val-C_βH); 2.65 (m, 1H, H-3a); 2.35 (dd, *J* = 13.5, 7.3, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 0.93 – 0.89 (m, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.2 (C-1); 171.9 (C-5); 171.1 (Val-CO); 155.7 (Boc-CO); 135.1 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 87.5 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.4 (CH₂Ph); 63.2 (Val-C_αH); 53.8 (OCH₃); 50.0 (C-2); 40.7 (C-3); 29.7 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 20.1; 19.9 (2x Val-CH₃).

8.4 Zyklisierungen weiterer Peptide mit α -Ketoestermodifikation

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-aspartyl-4-benzylester-valin-methylester (**129**)



4.14 g (12.80 mmol) Boc-Asp(OBzl)-OH (**108**) wurden gemäß **AAV5** mit 2.15 g (12.80 mmol) H-Val-OMe·HCl, 4.11 g (12.80 mmol) TBTU und 6.57 mL (38.40 mmol) DIEA in 100 mL Dichlormethan umgesetzt. Ohne weitere Reinigung wurde das Dipeptid mit 15 mL 4 M HCl in Dioxan

nach **AAV7** Boc-entschützt. Das entstandene Aminhydrochlorid wurde anschließend gemäß **AAV5** mit 2.23 g (12.70 mmol) Boc-Gly-OH, 4.08 g (12.70 mmol) TBTU und 6.52 mL (38.10 mmol) DIEA in 90 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 2:3) wurden 6.12 g (12.40 mmol, 97%) Tripeptid **129** als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₄H₃₅N₃O₈: 493.56

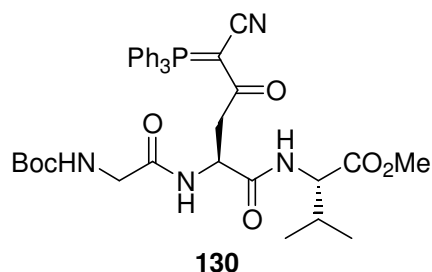
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.32 (m, 6H, Ph, NH); 7.11 (d, J = 8.6, 1H, NH); 5.18; 5.13 (2d, J = 12.2, 2H, CH₂Ph); 5.12 (br, 1H, NH); 4.88 (ddd, J = 7.8, 7.2, 4.2, 1H, H-2); 4.44 (dd, J = 8.7, 5.0, 1H, Val-C α H); 3.80 (d, J = 5.8, 2H, Gly-CH₂); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 3.05 (dd, J = 17.2, 4.0, 1H, H-3a); 2.72 (dd, J = 17.2, 7.0, 1H, H-3b); 2.18 (sept x d, J = 6.9, 5.0, 1H, Val-C β H); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.92; 0.90 (2d, J = 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.1; 171.9; 170.2; 169.7 (4x CO); 156.1 (Boc-CO); 135.4 (*i*-C); 128.7; 128.5; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.6 (OC(CH₃)₃); 67.1 (CH₂Ph); 57.8 (Val-C α H); 52.3 (OCH₃); 49.2 (C-2); 44.5 (Gly-CH₂); 35.9 (C-3); 30.9 (Val-C β H); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.1; 17.8 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1009 ([2M+Na]⁺, 100); 516 ([M+Na]⁺, 8).

DC: R_f = 0.54 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartyl-valin-methylester (130)**



6.08 g (12.32 mmol) Benzylester **129** wurden gemäß **AAV4** hydriert. Die entstandene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 2.36 g (12.32 mmol) EDC, 0.31 g (2.54 mmol) DMAP und 3.71 g (12.32 mmol) Ylid **19** in 80 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 7.24 g (10.54 mmol, 86%) Phosphoran **130** als weißer Schaum isoliert.

C₃₇H₄₃N₄O₇P: 686.75

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.70 – 7.60; 7.55 – 7.51 (2m, 16H, PPh₃, NH); 7.40 (d, *J* = 7.3, 1H, NH); 5.13 (br, 1H, NH); 4.91 (td, *J* = 7.6, 3.0, 1H, H-2); 4.36 (dd, *J* = 8.6, 5.2, 1H, Val-C_αH); 3.81 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.48 (dd, *J* = 17.3, 3.0, 1H, H-3a); 3.01 (dd, *J* = 17.3, 7.9, 1H, H-3b); 2.03 (sept x d, *J* = 6.9, 5.3, 1H, Val-C_βH); 1.42 (s, 9H, Boc); 0.83; 0.72 (2d, *J* = 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

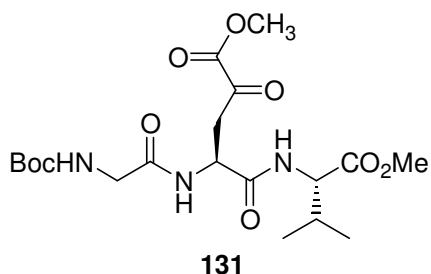
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.7 (D, ²*J*(C,P) = 4.0, C-4); 172.2; 171.3; 168.9 (3x CO); 155.9 (Boc-CO); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.0, *p*-C); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.8 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C); 121.6 (D, ²*J*(C,P) = 15.9, CN); 80.1 (OC(CH₃)₃); 57.8 (Val-C_αH); 52.1 (OCH₃); 49.4 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 49.2 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 41.6 (C-3); 30.5 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.2; 17.9 (2x Val-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.06

MS (ESI-LCQ, m/z): 709 ([M+Na]⁺, 100); 687 ([M+H]⁺, 24).

DC: R_f = 0.38 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-valin-methylester
(131)**



7.18 g (10.46 mmol) Phosphoran **130** wurden nach **AAV2** in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol bei -78 °C 45 min lang ozonolysiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 3.72 g (8.34 mmol, 80%) α -Ketoester **131** als farblose, feste Masse.

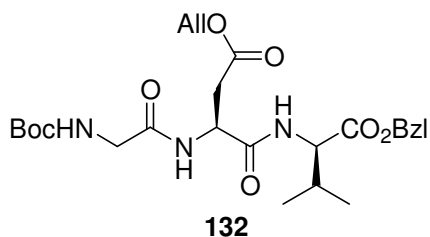
C₁₉H₃₁N₃O₉: 445.47

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.43 (d, J = 8.0, 1H, NH); 7.01 (d, J = 8.7, 1H, NH); 5.27 (br, 1H, NH); 4.98 (ddd, J = 8.0, 6.1, 4.8, 1H, H-2); 4.42 (dd, J = 8.7, 5.0, 1H, Val-C _{α} H); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.84 – 3.80 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.51 (dd, J = 18.1, 4.5, 1H, H-3a); 3.11 (dd, J = 18.1, 6.0, 1H, H-3b); 2.18 (sept x d, J = 6.9, 5.1, 1H, Val-C _{β} H); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.91 (2d, J = 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.3 (C-4); 171.8; 170.2; 170.0 (3x CO); 160.6 (C-5); 156.0 (Boc-CO); 80.8 (OC(CH₃)₃); 57.8 (Val-C _{α} H); 53.4; 52.3 (2x OCH₃); 50.0 (C-2); 44.6 (Gly-CH₂); 40.3 (C-3); 30.9 (Val-C _{β} H); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.1; 17.8 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 913 ([2M+Na]⁺, 82); 468 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.50 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-aspartyl-4-allylester-D-valin-benzylester (132)**

2.19 g (8.00 mmol) Boc-Asp(OAll)-OH (**63**) wurden gemäß **AAV5** mit 3.04 g (8.00 mmol) H-D-Val-OBzl-*p*-toluolsulfonat, 2.57 g (8.00 mmol) TBTU und 4.10 mL (24.00 mmol) DIEA in 80 mL Dichlormethan umgesetzt. Ohne weitere Reinigung wurde das Dipeptid mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan nach **AAV7** Boc-entschützt. Das entstandene Aminhydrochlorid wurde anschließend gemäß **AAV5** mit 1.38 g (7.90 mmol) Boc-Gly-OH, 2.54 g (7.90 mmol) TBTU und 4.06 mL (23.70 mmol) DIEA in 80 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2) wurden 4.06 g (7.81 mmol, 98%) Tripeptid **132** als farbloses Öl erhalten.

C₂₆**H**₃₇**N**₃**O**₈: 519.60

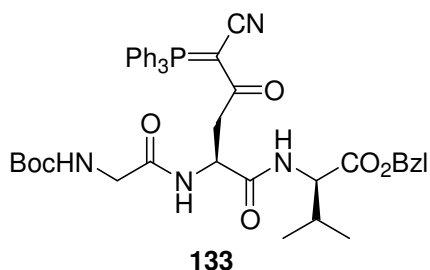
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.40 – 7.31 (m, 6H, Ph, NH); 7.08 (d, *J* = 8.7, 1H, NH); 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8, 1H, OCH₂CH=CH₂); 5.32 (dq, *J* = 17.2, 1.4, 1H, OCH₂CH=CH₂, Ha); 5.24 (dq, *J* = 10.4, 1.2, 1H, OCH₂CH=CH₂, Hb); 5.19; 5.10 (2d, *J* = 12.2, 2H, CH₂Ph); 5.06 (br, 1H, NH); 4.89 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 4.2, 1H, H-2); 4.60 (dt, *J* = 5.8, 1.4, 2H, OCH₂CH=CH₂); 4.50 (dd, *J* = 8.7, 4.9, 1H, D-Val-C_αH); 3.80 (dd, *J* = 17.1, 5.8, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.72 (dd, *J* = 17.1, 5.6, 1H, Gly-CH₂, Hb); 2.98 (dd, *J* = 17.0, 4.2, 1H, H-3a); 2.70 (dd, *J* = 17.0, 6.9, 1H, H-3b); 2.20 (sept x d, *J* = 6.9, 4.9, 1H, D-Val-C_βH); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.90; 0.86 (2d, *J* = 6.9, 6H, 2x D-Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 171.6; 171.4; 170.3; 170.0 (4x CO); 156.0 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 131.7 (OCH₂CH=CH₂); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 119.0 (OCH₂CH=CH₂); 80.6 (OC(CH₃)₃); 67.1 (CH₂Ph); 65.9 (OCH₂CH=CH₂); 57.7 (D-Val-C_αH); 49.2 (C-2); 44.5 (Gly-CH₂); 35.5 (C-3); 31.0 (D-Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.2; 17.7 (2x D-Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 542 ([M+Na]⁺, 100); 486 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 3).

DC: R_f = 0.63 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-D-valin-benzylester (133)**



4.02 g (7.74 mmol) Allylester **132** wurden gemäß **AAV8** mit 0.54 g (0.46 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 1.52 g (8.51 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfinat in 30 mL THF und 15 mL Methanol entschützt. Die entstandene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 1.42 g (7.40 mmol) EDC, 0.18 g (1.50 mmol)

DMAP und 2.23 g (7.40 mmol) Ylid **19** in 80 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 4.30 g (5.64 mmol, 73%) Phosphoran **133** als weißer Schaum isoliert.

C₄₃H₄₇N₄O₇P: 762.84

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.65 – 7.59; 7.54 – 7.48 (2m, 16H, PPh₃, NH); 7.44 (d, *J* = 7.2, 1H, NH); 7.34 – 7.27 (m, 5H, Ph); 5.12; 5.04 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 5.02 (br, 1H, NH); 4.89 (td, *J* = 7.3, 3.7, 1H, H-2); 4.44 (dd, *J* = 8.6, 5.2, 1H, D-Val-C_αH); 3.76 – 3.65 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.48 (dd, *J* = 16.9, 3.7, 1H, H-3a); 2.91 (dd, *J* = 16.9, 7.2, 1H, H-3b); 2.05 (sept x d, *J* = 6.8, 5.4, 1H, D-Val-C_βH); 1.42 (s, 9H, Boc); 0.82; 0.73 (2d, *J* = 6.9, 6H, 2x D-Val-CH₃).

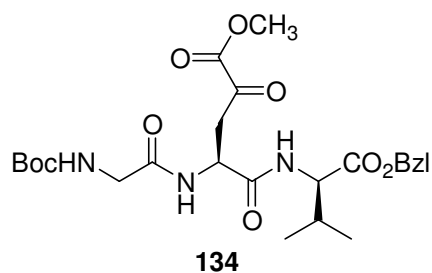
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.5 (D, ²*J*(C,P) = 4.1, C-4); 171.3; 171.0; 169.2 (3x CO); 155.8 (Boc-CO); 135.6 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C, PPh₃); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.0, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C, PPh₃); 128.7; 128.4; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.8 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C, PPh₃); 121.7 (D, ²*J*(C,P) = 16.0, CN); 80.0 (OC(CH₃)₃); 66.8 (CH₂Ph); 57.7 (D-Val-C_αH); 49.8 (C-2); 49.7 (D, ¹*J*(C,P) = 126, C-5); 44.1 (Gly-CH₂); 40.6 (D, ³*J*(C,P) = 3.1, C-3); 31.0 (D-Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.2; 17.9 (2x D-Val-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.06

MS (ESI-LCQ, m/z): 785 ([M+Na]⁺, 100); 763 ([M+H]⁺, 12).

DC: $R_f = 0.47$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-D-valin-benzylester (134)**



4.22 g (5.53 mmol) Phosphoran **133** wurden nach **AAV2** in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 45 min lang ozonolysiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 2.69 g (5.16 mmol, 93%) α -Ketoester **134** als farblose, feste Masse.

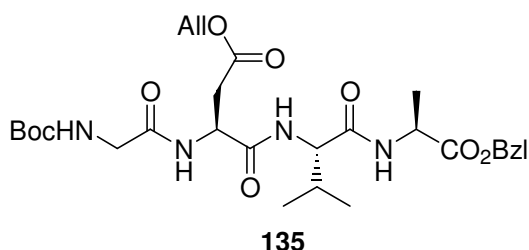
$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9$: 521.57

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.40 – 7.32 (m, 6H, Ph, NH); 7.11 (d, $J = 8.8$, 1H, NH); 5.19; 5.07 (2d, $J = 12.2$, 2H, CH_2Ph); 5.14 (br, 1H, NH); 5.02 (ddd, $J = 8.2, 6.4, 5.0$, 1H, H-2); 4.45 (dd, $J = 8.8, 4.8$, 1H, D-Val- C_αH); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 3.78 (dd, $J = 17.1, 6.0$, 1H, Gly- CH_2 , Ha); 3.68 (dd, $J = 17.1, 5.8$, 1H, Gly- CH_2 , Hb); 3.43 (dd, $J = 17.6, 4.9$, 1H, H-3a); 3.11 (dd, $J = 17.6, 6.2$, 1H, H-3b); 2.20 (sept x d, $J = 6.9, 4.9$, 1H, D-Val- C_βH); 1.45 (s, 9H, Boc); 0.91; 0.87 (2d, $J = 6.9, 6\text{H}$, 2x D-Val- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 192.0 (C-4); 171.3; 170.5; 170.2 (3x CO); 160.7 (C-5); 156.2 (Boc-CO); 135.5 (*i*-C); 128.7; 128.6; 128.5 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.1 (CH_2Ph); 57.8 (D-Val- C_αH); 53.4 (OCH_3); 50.2 (C-2); 44.4 (Gly- CH_2); 39.5 (C-3); 30.9 (D-Val- C_βH); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 19.2; 17.7 (2x D-Val- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1065 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100); 544 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 86); 488 ($[\text{M}-t\text{Bu}+\text{Na}]^+$, 7).

DC: $R_f = 0.54$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-aspartyl-4-allylester-valyl-alanin-benzylester (135)**

2.17 g (10.00 mmol) Boc-Val-OH wurden mit 3.51 g (10.00 mmol) H-Ala-OBzl·*p*-toluolsulfonat, 3.21 g (10.00 mmol) TBTU und 5.14 mL (30.00 mmol) DIEA in 80 mL Dichlormethan nach **AAV5** umgesetzt.

Das erhaltene Dipeptid wurde gemäß

AAV7 mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt und nach **AAV5** mit 2.70 g (9.90 mmol) Boc-Asp(OAll)-OH (**63**), 3.18 g (9.90 mmol) TBTU sowie mit 5.08 mL (29.70 mmol) DIEA in 80 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung wurden 5.24 g (9.82 mmol, 98%) Boc-Asp(OAll)-Val-Ala-OBzl als weißer Feststoff isoliert. 5.20 g (9.74 mmol) dieses Tripeptids wurden gemäß **AAV7** mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt und nach **AAV5** mit 1.71 g (9.74 mmol) Boc-Gly-OH, 3.13 g (9.74 mmol) TBTU sowie mit 5.00 mL (29.22 mmol) DIEA in 80 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 4.85 g (8.21 mmol, 84%) Tetrapeptid **135** als weißer Feststoff erhalten.

C₂₉H₄₂N₄O₉: 590.68

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 8.42 (d, *J* = 6.6, 1H, NH); 8.18 (d, *J* = 8.0, 1H, NH); 7.64 (d, *J* = 9.0, 1H, NH); 7.39 – 7.30 (m, 5H, Ph); 7.00 (t, *J* = 5.9, 1H, NH); 5.88 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.3, 1H, OCH₂CH=CH₂); 5.29 (dq, *J* = 17.2, 1.6, 1H, OCH₂CH=CH₂, Ha); 5.19 (dq, *J* = 10.5, 1.4, 1H, 1H, OCH₂CH=CH₂, Hb); 5.10 (s, 2H, CH₂Ph); 4.67 (m, 1H, H-2); 4.51 (dt, *J* = 5.3, 1.2, 2H, OCH₂CH=CH₂); 4.30 (quint, *J* = 7.1, 1H, Ala-CH); 4.18 (dd, *J* = 8.8, 6.5, 1H, Val-C_αH); 3.54 (d, *J* = 5.9, 2H, Gly-CH₂); 2.77 (dd, *J* = 16.2, 6.1, 1H, H-3a); 2.60 (dd, *J* = 16.2, 7.6, 1H, H-3b); 1.94 (sept x d, *J* = 6.8, 6.6, 1H, Val-C_βH); 1.37 (s, 9H, Boc); 1.30 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala-CH₃); 0.81; 0.76 (2d, *J* = 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

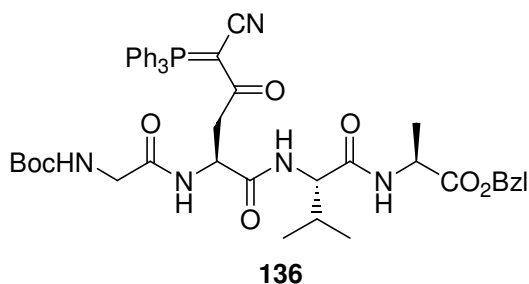
¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO, δ): 172.2; 170.5; 169.9; 169.9; 169.6 (5x CO); 155.7 (Boc-CO); 135.9 (*i*-C); 132.5 (OCH₂CH=CH₂); 128.4; 128.0; 127.8 (*p*-, *m*-, *o*-C); 117.7 (OCH₂CH=CH₂); 78.1 (OC(CH₃)₃); 65.9 (CH₂Ph); 64.6 (OCH₂CH=CH₂); 57.1 (Val-C_αH);

49.2 (C-2); 47.7 (Ala-CH); 43.2 (Gly-CH₂); 40.2 (C-3); 30.8 (Val-C_βH); 28.2 (OC(CH₃)₃); 19.1; 17.8; 16.7 (2x Val-CH₃, Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1203 ([2M+Na]⁺, 100); 613 ([M+Na]⁺, 62); 557 ([M-tBu+Na]⁺, 2).

DC: R_f = 0.53 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-valyl-alanin-benzylester (**136**)**



4.80 g (8.13 mmol) Allylester **135** wurden nach **AAV8** mit 0.57 g (0.49 mmol) Pd(PPh₃)₄ sowie mit 1.59 g (8.94 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfonat in 60 mL THF und 30 mL Methanol entschützt. Es wurden 3.30 g (5.99 mmol, 74%) Boc-Gly-

Asp(OH)-Val-Ala-OBzl als weißer Feststoff isoliert. 3.15 g (5.72 mmol) der erhaltenen Carbonsäure wurden gemäß **AAV1** mit 1.10 g (5.72 mmol) EDC, 0.14 g (1.14 mmol) DMAP und 1.72 g (5.72 mmol) Ylid **19** in 70 mL Dichlormethan und 15 mL DMF umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH = 19:1) wurden 3.74 g (4.48 mmol, 78%) Phosphoran **136** als weißer Schaum erhalten.

C₄₆H₅₂N₅O₈P: 833.93

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.70 – 7.60; 7.55 – 7.51 (m, 16H, PPh₃, NH); 7.38 – 7.30 (m, 6H, Ph, NH); 6.97 (d, *J* = 6.7, 1H, NH); 5.25 (br, 1H, NH); 5.19; 5.12 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 4.87 (td, *J* = 7.5, 3.3, 1H, H-2); 4.52 (quint, *J* = 7.2, 1H, Ala-CH); 4.23 (dd, *J* = 7.5, 6.6, 1H, Val-C_αH); 3.87 – 3.77 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.42 (dd, *J* = 17.0, 3.2, 1H, H-3a); 3.03 (dd, *J* = 17.0, 7.6, 1H, H-3b); 2.09 (sept x d, *J* = 6.8, 6.6, 1H, Val-C_βH); 1.40 (s, 9H, Boc); 1.32 (d, *J* = 7.2, 3H, Ala-CH₃); 0.85; 0.75 (2d, *J* = 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

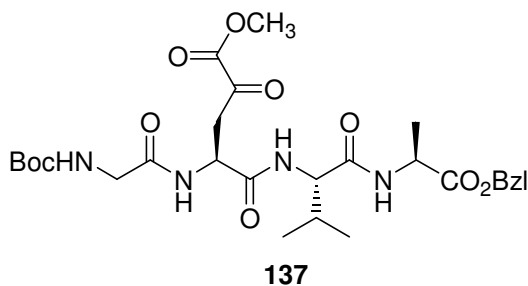
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ): 194.3 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 4.2$, C-4); 172.7; 171.3; 170.8; 169.1 (4x CO); 156.0 (Boc-CO); 135.6 (*i*-C, Bzl); 133.8 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 10.4$, *o*-C, PPh_3); 133.4 (D, $^4J(\text{C},\text{P}) = 2.9$, *p*-C, PPh_3); 129.4 (D, $^3J(\text{C},\text{P}) = 12.9$, *m*-C, PPh_3); 128.7; 128.4; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.7 (D, $^1J(\text{C},\text{P}) = 93.5$, *i*-C, PPh_3); 121.6 (D, $^2J(\text{C},\text{P}) = 15.6$, CN); 80.1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.1 (CH_2Ph); 58.8 (Val- C_αH); 49.6 (C-1); 49.4 (D, $^1J(\text{C},\text{P}) = 127$, C-5); 48.3 (Ala-CH); 44.2 (Gly- CH_2); 41.4 (C-3); 30.1 (Val- C_βH); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 19.4; 18.0; 17.9 (2x Val- CH_3 , Ala- CH_3).

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , δ): 17.08

MS (ESI-LCQ, m/z): 1689 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 27); 856 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.34$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-valyl-alanin-benzyl-ester (137)**



2.35 g (2.82 mmol) Phosphoran **136** wurden nach **AAV2** in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 40 min lang ozonolysiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.43 g (2.42 mmol, 86%) α -Ketoester **137** als farblose, feste Masse.

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}$: 592.65

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.37 – 7.30 (m, 6H, Ph, NH); 7.26 (d, $J = 7.6$, 1H, NH); 7.05 (d, $J = 7.0$, 1H, NH); 5.51 (t, $J = 5.4$, 1H, NH); 5.18; 5.11 (2d, $J = 12.3$, 2H, CH_2Ph); 5.01 (dt, $J = 7.9$, 5.8, 1H, H-2); 4.59 (quint, $J = 7.3$, 1H, Ala-CH); 4.29 (dd, $J = 8.6$, 6.7, 1H, Val- C_αH); 3.92 – 3.81 (m, 2H, Gly- CH_2); 3.84 (s, 3H, OCH_3); 3.42 (dd, $J = 17.9$, 5.3, 1H, H-3a); 3.22 (dd, $J = 17.9$, 6.0, 1H, H-3b); 2.13 (sept x d, $J = 6.7$, 6.7,

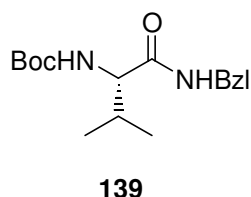
^1H , Val- C_βH); 1.42 (s, 9H, Boc); 1.40 (d, $J = 7.2$, 3H, Ala- CH_3); 0.91; 0.90 (2d, $J = 6.6$, 6.7, 6H, 2x Val- CH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ): 191.7 (C-4); 172.6; 170.5; 170.2; 170.1 (4x CO); 160.5 (C-5); 156.3 (Boc-CO); 135.5 (i -C); 128.7; 128.5; 128.3 (p -, m -, o -C); 80.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.2 (CH_2Ph); 59.0 (Val- C_αH); 53.3 (OCH_3); 49.7 (C-2); 48.3 (Ala-CH); 44.4 (Gly- CH_2); 41.1 (C-3); 30.9 (Val- C_βH); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 19.2; 18.1; 18.0 (2x Val- CH_3 , Ala- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1207 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 33); 615 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.45$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-valin-benzylamid (139)^[40]**



2.43 g (10.00 mmol) Boc-Valin-*N*-carbonsäureanhydrid (**138**) wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 1.09 mL (10.00 mmol) Benzylamin wurde bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. Anschließend wurde je einmal mit 1 M Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieb als Rückstand das reine Produkt. Ausbeute: 2.24 g (7.31 mmol, 73%) Benzylamid **139** als weißer Feststoff.

Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieb als Rückstand das reine Produkt. Ausbeute: 2.24 g (7.31 mmol, 73%) Benzylamid **139** als weißer Feststoff.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: 306.41

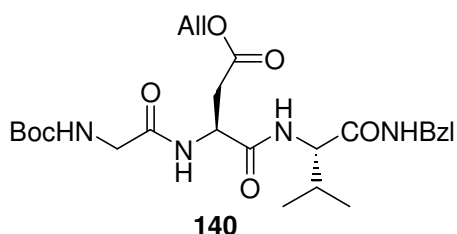
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.34 – 7.25 (m, 5H, Ph); 6.45 (br, 1H, NH); 5.11 (d, $J = 7.5$, 1H, NH); 4.47 (dd, $J = 14.9$, 5.9, 1H, CH_2Ph , Ha); 4.41 (dd, $J = 14.9$, 5.8, 1H, CH_2Ph , Hb); 3.93 (dd, $J = 8.7$, 6.4, 1H, Val- C_αH); 2.16 (m, 1H, Val- C_βH); 1.42 (s, 9H, Boc); 0.96; 0.92 (2d, $J = 6.8$, 6H, 2x Val- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 171.7 (CO); 156.2 (Boc-CO); 138.2 (*i*-C); 128.8; 127.8; 127.6 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 60.3 (Val- C_αH); 43.6 (CH_2Ph); 30.8 (Val- C_βH); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 19.5; 18.0 (2x Val- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 635 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 90); 329 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.73$ (EE)

N-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-aspartyl-4-allylester-valin-benzylamid (**140**)



2.20 g (7.18 mmol) Boc-Val-NHBzl (**139**) wurden gemäß **AAV7** in 10 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt. Das erhaltene Aminhydrochlorid wurde nach **AAV5** mit 1.97 g (7.20 mmol) Boc-Asp(OAll)-OH (**63**), 2.31 g (7.20 mmol) TBTU und 3.70 mL (21.60 mmol)

DIEA in 60 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:3) wurden 3.30 g (7.15 mmol, 99%) Boc-Asp(OAll)-Val-NHBzl als weißer Feststoff erhalten. 3.25 g (7.04 mmol) des Dipeptids wurden anschließend gemäß **AAV7** mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt. Das erhaltene Aminhydrochlorid wurde nach **AAV5** mit 1.23 g (7.04 mmol) Boc-Gly-OH, 2.26 g (7.04 mmol) TBTU und 3.62 mL (21.12 mmol) DIEA in 60 mL Dichlormethan und 20 mL DMF umgesetzt und chromatographisch gereinigt (EE). Ausbeute: 3.60 g (6.94 mmol, 99%) Tripeptid **140** als weißer Feststoff.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$: 518.62

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.85 (br, 1H, NH); 7.44 (br, 1H, NH); 7.41 (d, $J = 8.2$, 1H, NH); 7.27 – 7.20 (m, 5H, Ph); 5.85 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.8$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.50 (br, 1H, NH); 5.27 (dq, $J = 17.2, 1.4$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Ha); 5.20 (dq, $J = 10.5, 1.0$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Hb); 4.98 (m, 1H, H-2); 4.49 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$); 4.46 (dd, $J = 14.9, 6.0$, 1H, CH_2Ph , Ha); 4.42 (m, 1H, Val- C_αH); 4.33 (dd,

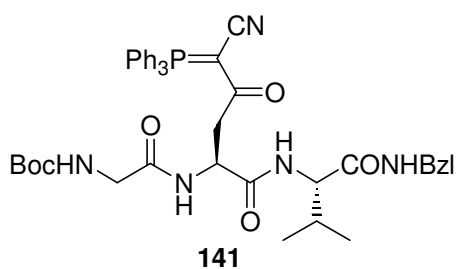
$J = 14.9, 5.4, 1\text{H}, \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}, \text{Hb}$); 3.92 (dd, $J = 17.0, 4.0, 1\text{H}, \text{Gly-CH}_2, \text{Ha}$); 3.83 (dd, $J = 17.0, 4.3, 1\text{H}, \text{Gly-CH}_2, \text{Hb}$); 2.88 (dd, $J = 16.6, 4.5, 1\text{H}, \text{H-3a}$); 2.78 (dd, $J = 16.6, 7.1, 1\text{H}, \text{H-3b}$); 2.20 (m, 1H, Val- C_βH); 1.38 (s, 9H, Boc); 0.93; 0.92 (2d, $J = 6.8, 6\text{H}, 2\text{x Val-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3, δ): 171.0; 170.9; 170.6; 169.6 (4x CO); 156.2 (Boc-CO); 138.4 ($i\text{-C}$); 131.8 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$); 128.6; 127.8; 127.4 ($p\text{-}, m\text{-}, o\text{-C}$); 118.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 80.3 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 65.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 59.0 (Val- C_αH); 49.6 (C-2); 44.3; 43.4 (Gly- $\text{CH}_2, \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 36.7 (C-3); 30.9 (Val- C_βH); 28.4 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 19.4; 18.2 (2x Val- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1075 ($[2\text{M}+\text{K}]^+, 7$); 1059 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+, 100$); 557 ($[\text{M}+\text{K}]^+, 3$); 541 ($[\text{M}+\text{Na}]^+, 46$).

DC: $R_f = 0.48$ (EE)

***N-tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-valin-benzylamid (141)**



3.57 g (6.88 mmol) Allylester **140** wurden nach **AAV8** mit 0.48 g (0.41 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sowie mit 1.35 g (7.57 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfonat in 40 mL THF und 20 mL Methanol entschützt. Es wurden 3.15 g (6.58 mmol, 96%) Boc-Gly-Asp(OH)-Val-NHBzl als weißer Feststoff isoliert.

3.12 g (6.52 mmol) der erhaltenen Carbonsäure wurden gemäß **AAV1** mit 1.27 g (6.60 mmol) EDC, 0.16 g (1.32 mmol) DMAP und 1.99 g (6.60 mmol) Ylid **19** in 60 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung ($\text{H}/\text{EE} = 1:3 \rightarrow \text{EE}$) wurden 4.23 g (5.55 mmol, 85%) Phosphoran **141** als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$: 761.87

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.67 – 7.61; 7.55 – 7.46 (2m, 16H, PPh₃, NH); 7.39 (t, *J* = 6.0, 1H, NH); 7.17 – 7.15; 7.03 – 7.01 (2m, 5H, Ph); 7.04 (d, *J* = 8.9, 1H, NH); 5.27 (br, 1H, NH); 4.84 (td, *J* = 7.7, 4.4, 1H, H-2); 4.31 – 4.24 (m, 2H, Val-C_αH, CH₂Ph, Ha); 3.79; 3.75 (dd, *J* = 16.5, 5.7, 2H, Gly-CH₂); 3.61 – 3.57 (m, 1H, CH₂Ph, Hb); 3.30 (dd, *J* = 16.7, 7.9, 1H, H-3a); 3.23 (dd, *J* = 16.7, 4.0, 1H, H-3b); 2.35 (sept x d, *J* = 6.8, 5.1, 1H, Val-C_βH); 1.39 (s, 9H, Boc); 0.86; 0.73 (2d, *J* = 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

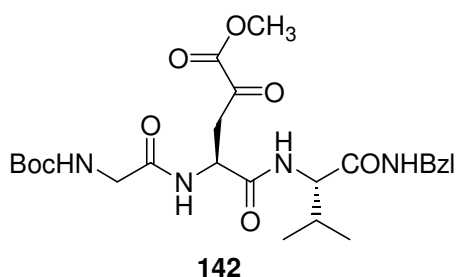
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 193.8 (D, ²*J*(C,P) = 3.8, C-4); 171.3; 171.0; 169.7 (3x CO); 156.0 (Boc-CO); 138.9 (*i*-C, Bzl); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C, PPh₃); 133.5 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.7, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C, PPh₃); 128.7; 127.6; 127.0 (*p*-, *m*-, *o*-C, Bzl); 122.6 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C, PPh₃); 121.7 (D, ²*J*(C,P) = 15.8, CN); 80.2 (OC(CH₃)₃); 58.7 (Val-C_αH); 50.1 (C-2); 49.6 (D, ¹*J*(C,P) = 126, C-5); 44.3; 42.9 (Gly-CH₂, CH₂Ph); 41.0 (D, ³*J*(C,P) = 8.0, C-3); 29.3 (Val-C_βH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.6; 17.2 (2x Val-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.00

MS (ESI-LCQ, m/z): 1545 ([2M+Na]⁺, 89); 784 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-aspartyl-valin-benzylamid
(142)**



4.20 g (5.51 mmol) Phosphoran **141** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol nach **AAV2** bei -78 °C 40 min lang ozonolysiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 2.27 g (4.36 mmol, 79%) α -Ketoester **142** als weißer Feststoff.

C₂₅H₃₆N₄O₈: 520.59

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.79 (d, *J* = 7.9, 1H, NH); 7.41 (d, *J* = 8.7, 1H, NH); 7.30 – 7.20 (m, 6H, Ph, NH); 5.57 (br, 1H, NH); 5.00 (dt, *J* = 7.9, 5.8, 1H, H-2); 4.44 (dd, *J* = 14.9, 5.9, 1H, CH₂Ph, Ha); 4.34 (dd, *J* = 14.9, 5.6, 1H, CH₂Ph, Hb); 4.32 (m, 1H, Val-C_αH); 3.85 – 3.78 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 3.39 (dd, *J* = 17.8, 5.4, 1H, H-3a); 3.24 (dd, *J* = 17.8, 6.0, 1H, H-3b); 2.18 (oct, *J* = 6.8, 1H, Val-C_βH); 1.39 (s, 9H, Boc); 0.91 (d, *J* = 6.7, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 192.8 (C-4); 173.2; 171.3; 170.6 (3x CO); 160.6 (C-5); 155.7 (Boc-CO); 138.4 (*i*-C); 128.7; 127.6; 127.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 80.5 (OC(CH₃)₃); 59.3 (Val-C_αH); 53.8 (OCH₃); 49.9 (C-2); 43.4; 40.8; 39.9 (C-3, Gly-CH₂, CH₂Ph); 28.4 (OC(CH₃)₃); 27.2 (Val-C_βH); 19.7; 19.4 (2x Val-CH₃).

DC: R_f = 0.40 (EE)

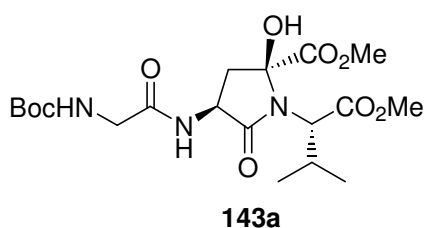
(S₂, S₄, S₁′)-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-1-(1′-methyl-oxycarbonyl-2′-methyl-propyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (143a)
(R₂, S₄, S₁′)-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-1-(1′-methyl-oxycarbonyl-2′-methyl-propyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (143b)

3.55 g (7.93 mmol) α-Ketoester **131** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (EE) wurden 2.80 g (6.29 mmol, 79%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **143a** und **143b** im Verhältnis 85 : 15.

C₁₉H₃₁N₃O₉: 445.47

MS (ESI-LCQ, m/z): 913 ([2M+Na]⁺, 100); 468 ([M+Na]⁺, 16).

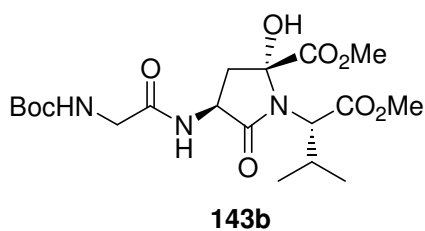
DC: R_f = 0.31 (EE)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.09 (d, *J* = 5.6, 1H, Asp-NH); 5.32 (t, *J* = 5.7, 1H, Gly-NH); 5.25 (s, 1H, OH); 4.55 (td, *J* = 9.0, 6.5, 1H, H-2); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 3.84 – 3.80 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.66 (d, *J* = 10.0, 1H, Val-C_αH);

3.06 (dd, *J* = 13.5, 9.0, 1H, H-3a); 2.68 (d x sept, *J* = 10.0, 6.7, 1H, Val-C_βH); 2.16 (dd, *J* = 13.5, 9.2, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.02; 0.91 (2d, *J* = 6.6, 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 171.6; 171.4; 170.4; 170.4 (4x CO); 156.2 (Boc-CO); 86.5 (C-4); 80.4 (OC(CH₃)₃); 61.0 (Val-C_αH); 53.8; 52.4 (2x OCH₃); 50.3 (C-2); 44.3 (Gly-CH₂); 39.7 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 27.5 (Val-C_βH); 20.9; 20.0 (2x Val-CH₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 6.81 (d, *J* = 7.0, 1H, Asp-NH); 5.32 (t, *J* = 5.7, 1H, Gly-NH); 4.87 (s, 1H, OH); 4.76 (m, 1H, H-2); 3.93 (d, *J* = 10.2, 1H, Val-C_αH); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 3.84 – 3.80 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 2.67 – 2.63 (m,

2H, Val-C_βH, H-3a); 2.39 (dd, *J* = 13.7, 7.0, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc); 0.95; 0.91 (2d, *J* = 6.3, 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

(S₂, S₄, R_{1'})-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-2'-methyl-propyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (144a)

(R₂, S₄, R_{1'})-1-(1'-Benzyloxycarbonyl-2'-methyl-propyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (144b)

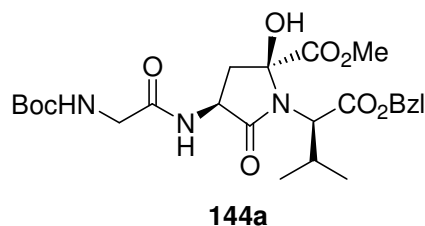
2.52 g (4.83 mmol) α-Ketoester **134** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:2) wurden 1.94 g (3.72 mmol, 77%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **144a** und **144b** im Verhältnis 25 : 75.

C₂₅H₃₅N₃O₉: 521.57

MS (ESI-LCQ, m/z): 1065 ($[2M+Na]^+$, 93); 544 ($[M+Na]^+$, 100); 488 ($[M-tBu+Na]^+$, 11).

EA: C: 57.65 (57.57); H: 6.78 (6.76); N: 8.00 (8.06).

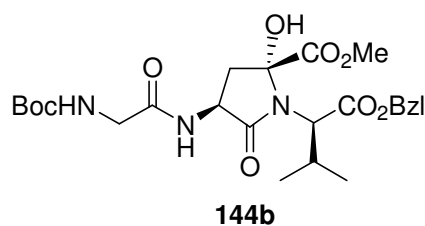
DC: $R_f = 0.45$ (EE)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO, δ): 8.20 (d, $J = 8.2$, 1H, Asp-NH); 7.39 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.06 (s, 1H, OH); 6.96 (t, $J = 5.7$, 1H, Gly-NH); 5.10; 5.05 (2d, $J = 12.7$, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 4.77 (m, 1H, H-2); 3.61 (d, $J = 10.5$, 1H, D-Val- C_αH); 3.62 – 3.53 (m, 2H, Gly- CH_2); 3.55 (s, 3H, OCH_3); 2.71 (m, 1H, D-Val- C_βH); 2.36 (dd, $J = 12.8$, 8.9, 1H, H-3a); 2.31 (dd, $J = 12.8$, 10.0, 1H, H-3b); 1.37 (s, 9H, Boc); 0.84; 0.82 (2d, $J = 6.9$, 6H, 2x D-Val- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, d_6 -DMSO, δ): 171.8 (C-1); 170.2 (C-5); 169.7 (Gly-CO); 169.3 (D-Val-CO); 155.8 (Boc-CO); 135.8 (i -C); 128.4; 128.1; 128.0 (p -, m -, o -C); 87.1 (C-4); 78.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 66.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 61.9 (D-Val- C_αH); 52.6 (OCH_3); 47.6 (C-2); 43.0 (Gly- CH_2); 38.5 (C-3); 28.2 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 26.3 (D-Val- C_βH); 19.9; 19.7 (2x D-Val- CH_3).

NOE (δ): 4.77 \rightarrow 2.36.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO, δ): 8.24 (d, $J = 8.1$, 1H, Asp-NH); 7.39 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.13 (s, 1H, OH); 6.96 (t, $J = 5.7$, 1H, Gly-NH); 5.11; 5.04 (2d, $J = 12.6$, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 4.53 (dt, $J = 10.8$, 8.5, 1H, H-2); 3.98 (d, $J = 10.4$, 1H, D-Val- C_αH); 3.66 (s, 3H, OCH_3); 3.62 – 3.53 (m, 2H, Gly- CH_2); 2.69 (dd, $J = 12.7$, 8.8, 1H, H-3a); 2.66 (m, 1H, D-Val- C_βH); 2.00 (t, $J = 12.0$, 1H, H-3b); 1.37 (s, 9H, Boc); 0.82 (d, $J = 6.6$, 6H, 2x D-Val- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, d_6 -DMSO, δ): 171.2 (C-1); 171.0 (C-5); 169.6 (Gly-CO); 169.4 (D-Val-CO); 155.8 (Boc-CO); 135.7 (i -C); 128.4; 128.1; 128.0 (p -, m -, o -C); 86.8 (C-4);

78.0 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 65.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 60.9 (D-Val- C_αH); 52.7 (OCH_3); 48.7 (C-2); 43.0 (Gly- CH_2); 40.0 (C-3); 28.2 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 28.1 (D-Val- C_βH); 19.8; 19.5 (2x D-Val- CH_3).

NOE (δ): 8.24 \rightarrow 4.53 \rightarrow 2.00; 3.98 \rightarrow 7.13.

(S2, S4, S1')-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-1-[1'-(carbonyl-alanin-benzylester)-2'-methyl-propyl]-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (145a)

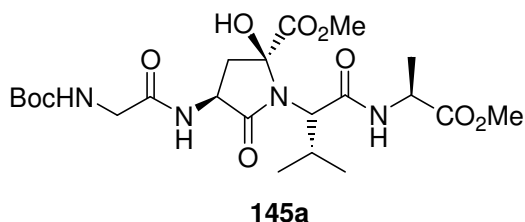
(R2, S4, S1')-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-1-[1'-(carbonyl-alanin-benzylester)-2'-methyl-propyl]-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (145b)

1.40 g (2.36 mmol) α -Ketoester **137** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 1.15 g (1.94 mmol, 82%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **145a** und **145b** im Verhältnis 83 : 17.

C₂₈H₄₀N₄O₁₀: 592.65

MS (ESI-LCQ, m/z): 1207 ($[[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 86); 615 ($[[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 559 ($[[\text{M}-t\text{Bu}+\text{Na}]^+$, 6).

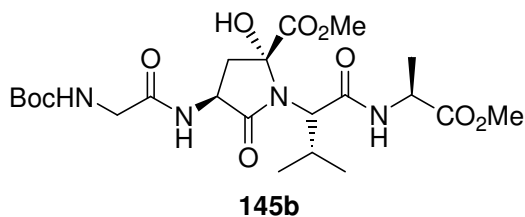
DC: $R_f = 0.41$ (EE)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.89 (d, $J = 7.6$, 1H, NH); 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 7.13 (br, 1H, NH); 5.57 (s, 1H, OH); 5.35 (br, 1H, NH); 5.16; 5.12 (2d, $J = 12.3$, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 4.52 (quint, $J = 7.3$,

1H, Ala-CH); 4.42 (td, $J = 9.1, 6.7$, 1H, H-2); 3.87 – 3.80 (m, 2H, Gly- CH_2); 3.66 (s, 3H, OCH_3); 3.45 (d, $J = 11.4$, 1H, Val- C_αH); 2.94 (dd, $J = 13.7, 9.3$, 1H, H-3a); 2.78 (m, 1H, Val- C_βH); 2.22 (dd, $J = 13.7, 8.9$, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.40 (d, $J = 7.2$, 3H, Ala- CH_3); 0.95; 0.94 (2d, $J = 6.5, 6.6$, 6H, 2x Val- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 173.1; 172.3; 171.3; 170.3; 170.2 (5x CO); 156.1 (Boc-CO); 135.6 (*i*-C); 128.6; 128.5; 128.3 (*p*-, *m*-, *o*-C); 87.2 (C-4); 80.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.0 (CH_2Ph); 66.2 (Val- C_αH); 54.0 (OCH_3); 50.4 (C-2); 48.2 (Ala-CH); 44.3 (Gly- CH_2); 39.5 (C-3); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 27.3 (Val- C_βH); 20.0; 19.7; 18.0 (2x Val- CH_3 , Ala- CH_3).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.60 (d, $J = 7.4$, 1H, NH); 7.38 – 7.30 (m, 5H, Ph); 6.88 (d, $J = 7.5$, 1H, NH); 5.49 (s, 1H, OH); 5.35 (br, 1H, NH); 5.18; 5.09 (2d, $J = 12.3$, 2H, CH_2Ph); 4.80 (m, 1H, H-2);

4.49 (quint, $J = 7.3$, 1H, Ala-CH); 3.99 (d, $J = 10.2$, 1H, Val- C_αH); 3.87 – 3.80 (m, 2H, Gly- CH_2); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 2.75 – 2.70 (m, 2H, Val- C_βH , H-3a); 2.30 (dd, $J = 14.1$, 4.4, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.40 (d, $J = 7.2$, 3H, Ala- CH_3); 1.08; 0.91 (2d, $J = 6.6$, 6.9, 6H, 2x Val- CH_3).

(S2, S4, S1')-1-(1'-Benzylcarbamoyl-2'-methyl-propyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (146a)

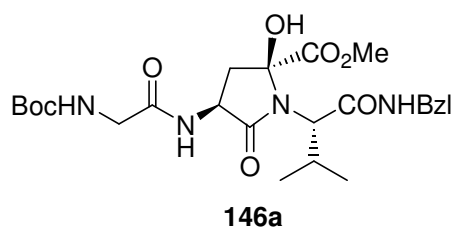
(R2, S4, S1')-1-(1'-Benzylcarbamoyl-2'-methyl-propyl)-4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (146b)

2.24 g (4.30 mmol) α -Ketoester **142** wurden nach **AAV6** umgesetzt. Nach Säulen-chromatographie (H/EE = 1:1 \rightarrow EE) wurden 1.77 g (3.40 mmol, 79%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomere **146a** und **146b** im Verhältnis 89 : 11.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8$: 520.59

MS (ESI-LCQ, m/z): 1063 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100); 1003 ($[\text{2M}-\text{CO}_2\text{Me}+\text{Na}]^+$, 22); 543 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 95).

DC: $R_f = 0.38$ (EE)

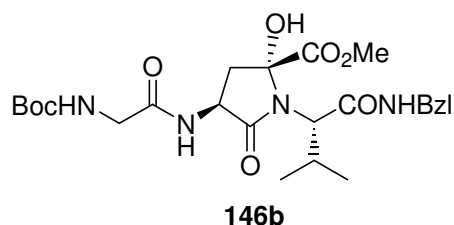


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.90 (br, 1H, NH); 7.32 – 7.20 (m, 5H, Ph); 7.26 (br, 1H, NH); 5.99 (s, 1H, OH); 5.39 (br, 1H, NH); 4.54 (td, *J* = 9.2, 6.9, 1H, H-2); 4.42 (dd, *J* = 14.9, 6.2, 1H, CH₂Ph, Ha); 4.33 (dd, *J* = 14.9, 5.6, 1H, CH₂Ph, Hb); 3.89 – 3.78 (m, 2H, Gly-CH₂);

3.58 (s, 3H, OCH₃); 3.56 (d, *J* = 9.2, 1H, Val-C_αH); 2.94 (dd, *J* = 13.5, 9.1, 1H, H-3a); 2.79 – 2.73 (m, 1H, Val-C_βH); 2.19 (dd, *J* = 13.5, 9.3, 1H, H-3b); 1.43 (s, 9H, Boc); 0.94; 0.92 (2d, *J* = 6.7, 6.6, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.2 (C-1); 171.3 (C-5); 170.5 (Val-CO); 170.3 (Gly-CO); 156.3 (Boc-CO); 138.3 (*i*-C); 128.7; 127.6; 127.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 87.1 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 66.3 (Val-C_αH); 53.9 (OCH₃); 50.2 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 43.4 (CH₂Ph); 39.9 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 27.2 (Val-C_βH); 20.1; 19.7 (2x Val-CH₃).

NOE (δ): 7.26 → 4.54 → 2.94; 7.26 → 2.19 → 5.99; 3.56 → 5.99.



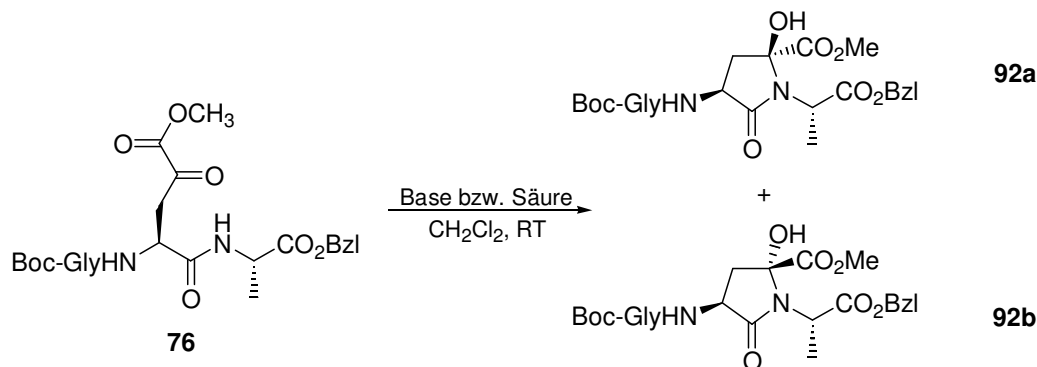
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.87 (br, 1H, NH); 7.32 – 7.20 (m, 5H, Ph); 7.03 (d, *J* = 8.5, 1H, NH); 5.92 (s, 1H, OH); 5.46 (br, 1H, NH); 4.87 (m, 1H, H-2); 4.43 – 4.31 (m, 3H, CH₂Ph, Val-C_αH); 3.89 – 3.78 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 2.79 – 2.73 (m, 1H, Val-C_βH); 2.55

(dd, *J* = 14.0, 9.4, 1H, H-3a); 2.25 (dd, *J* = 14.0, 4.0, 1H, H-3b); 1.43 (s, 9H, Boc); 1.10; 0.84 (2d, *J* = 6.6, 6.7, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 175.9 (C-1); 173.2 (C-5); 170.2 (Gly-CO); 168.1 (Val-CO); 156.3 (Boc-CO); 137.5 (*i*-C); 128.8; 127.8; 127.7 (*p*-, *m*-, *o*-C); 90.3 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 61.4 (Val-C_αH); 53.7 (OCH₃); 49.1 (C-2); 43.9 (Gly-CH₂); 43.7 (CH₂Ph); 39.0 (C-3); 28.4 (OC(CH₃)₃); 27.1 (Val-C_βH); 21.1; 19.4 (2x Val-CH₃).

NOE (δ): 7.03 → 4.87 → 2.55 → 5.92.

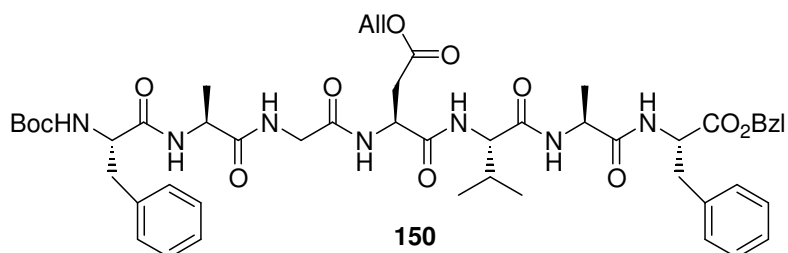
8.5 Änderungen der Zyklisierungsbedingungen



100 mg (0.20 mmol) α -Ketoester **76** wurden in 10 mL Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 0.2 mL Base, 0.2 mL Essigsäure oder 0.5 g Kieselgel zugegeben. Nach Erreichen der gewünschten Reaktionszeit wurde mit 1 M Salzsäure bzw. mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Falle der Zyklisierung mit Kieselgel wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Verhältnis der γ -Lactame **92a** und **92b** wurde über die Integrale der Signale im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

8.6 Erweiterung auf größere Peptide

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-phenylalanyl-alanyl-glycyl-aspartyl-4-allylester-valyl-alanyl-phenylalanin-benzylester (150)**



Heptapeptid **150** wurde mittels Standardpeptidsynthese in Lösung hergestellt. Es wurden die Aminosäurederivate Boc-Phe-OH, H-Ala-OBzl·*p*-toluolsulfonat, H-Gly-OBzl·*p*-toluolsulfonat, Boc-Asp(OAll)-OH, Boc-Val-OH, Boc-Ala-OH und H-Phe-OBzl·HCl verwendet. Die Kupplungen wurden nach **AAV5** durchgeführt, die Boc-Schutzgruppe wurde gemäß **AAV7** abgespalten und der Benzylester wurde nach **AAV4** entfernt. Es wurden 2.31 g (2.42 mmol, 51% Gesamtausbeute) Heptapeptid **150** als weißer Feststoff erhalten.

C₅₀H₆₅N₇O₁₂: 956.12

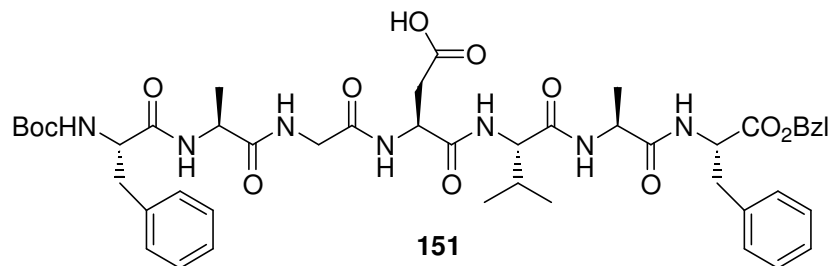
¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 8.33 (d, *J* = 7.3, 1H, NH); 8.22 (d, *J* = 7.9, 1H, NH); 8.12 (t, *J* = 5.5, 1H, NH); 8.08 (d, *J* = 6.9, 1H, NH); 7.97 (d, *J* = 7.4, 1H, NH); 7.69 (d, *J* = 8.7, 1H, NH); 7.36 – 7.18 (m, 15H, 3x Ph); 6.92 (d, *J* = 8.5, 1H, NH); 5.87 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.3, 1H, OCH₂CH=CH₂); 5.28 (dq, *J* = 17.3, 1.4, 1H, OCH₂CH=CH₂, Ha); 5.17 (dq, *J* = 10.5, 1.2, 1H, OCH₂CH=CH₂, Hb); 5.04 (s, 2H, CH₂Ph); 4.69 (td, *J* = 7.5, 6.5, 1H, C_αH); 4.54 – 4.47 (m, 3H, OCH₂CH=CH₂, C_αH); 4.33 – 4.27 (m, 2H, 2x C_αH); 4.15 (m, 1H, C_αH); 4.13 (dd, *J* = 8.4, 6.5, 1H, Val-C_αH); 3.77 – 3.68 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.05 – 2.93 (m, 3H); 2.80 (dd, *J* = 16.2, 5.9, 1H); 2.71 (dd, *J* = 13.3, 11.1, 1H); 2.59 (dd, *J* = 16.2, 7.8, 1H, 2x Phe-CH₂, H-3); 1.93 (sept x d, *J* = 6.7, 6.5 1H, Val-C_βH); 1.28 (s, 9H, Boc); 1.23; 1.14 (2d, *J* = 6.9, 7.0, 6H, 2x Ala-CH₃); 0.78; 0.75 (2d, *J* = 6.8, 6.7, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO, δ): 172.4; 172.2; 171.5; 171.2; 170.1; 169.9; 169.8; 168.8 (8x CO); 155.3 (Boc-CO); 138.2; 136.9; 135.7 (3x *i*-C); 132.5 (OCH₂CH=CH₂); 129.2; 129.0; 128.3; 128.3; 128.0; 128.0; 127.9; 126.6; 126.1 (3x *p*-, *m*-, *o*-C); 117.7 (OCH₂CH=CH₂); 78.1 (OC(CH₃)₃); 64.9; 64.6 (CH₂Ph, OCH₂CH=CH₂); 57.4; 55.6; 53.7; 49.2; 48.3; 47.7 (6x C_αH); 41.8; 37.3; 36.6; 35.9 (4x CH₂); 30.6 (Val-C_βH); 28.1 (OC(CH₃)₃); 19.2; 18.2; 18.2; 17.8 (2x Ala-CH₃, 2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1933 ([2M+Na]⁺, 54); 978 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.70 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-phenylalanyl-alanyl-glycyl-aspartyl-valyl-alanyl-phenylalanin-benzylester (151)**



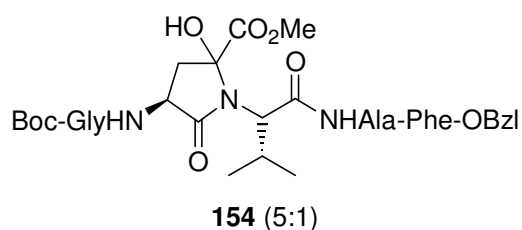
1.57 g (1.64 mmol) Allylester **150** wurden analog **AAV8** mit 0.11 g (0.10 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 0.32 g (1.80 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfonat in 100 mL Dichlormethan und 50 mL Methanol umgesetzt. Nach 2 h wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und nacheinander mit Essigsäureethylester, 1 M Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Trocknung wurden 1.32 g (1.44 mmol, 88%) Carbonsäure **151** als weißer Feststoff erhalten.

C₄₇**H**₆₁**N**₇**O**₁₂: 916.05

MS (ESI-LCQ, m/z): 954 ([M+K]⁺, 13); 938 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.05 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1)

(RS2, S4, S1')-4-(*N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-1-[1'-(carbonyl-alanyl-phenylalanin-benzylester)-2'-methyl-propyl]-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (154)



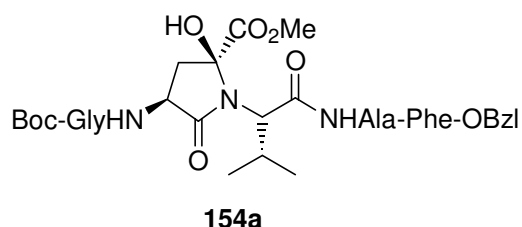
1.10 g (1.86 mmol) Benzylester **145** wurden nach **AAV4** in 25 mL THF hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde mit 0.55 g (1.90 mmol) H-Phe-OBzl·HCl,

0.61 g (1.90 mmol) TBTU und 0.98 mL (5.70 mmol) DIEA in 50 mL Dichlormethan gemäß **AAV5** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H:EE = 1:3 → EE) wurden 1.01 g (1.37 mmol, 54%) Pentapeptid **154** (Diastereomerenverhältnis 5:1) als weißer Schaum erhalten.

C₃₇**H**₄₉**N**₅**O**₁₁: 739.83

MS (ESI-LCQ, m/z): 1501 ([2M+Na]⁺, 39); 762 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.33 (EE)

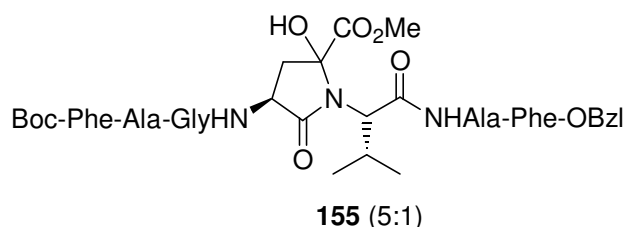


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 – 7.32; 7.28 – 7.19; 7.14 – 6.99 (3m, 12H, 2x Ph, 2x NH); 6.66 (d, *J* = 7.8, 1H, NH); 5.85 (s, 1H, OH); 5.35 (br, 1H, NH); 5.11; 5.07 (2d, *J* = 12.2, 2H, CH₂Ph); 4.84 (m,

1H, H-2); 4.41 (quint, *J* = 7.5, 1H, Ala-CH); 4.33 (m, 1H, Phe-CH); 3.84 – 3.78 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.65 (s, 3H, OCH₃); 3.53 (d, *J* = 11.2, 1H, Val-C_αH); 3.14 (dd, *J* = 13.8, 6.0, 1H, Phe-CH₂, Ha); 3.05 (dd, *J* = 13.8, 6.9, 1H, Phe-CH₂, Hb); 2.94 (dd, *J* = 13.8, 9.4, 1H, H-3a); 2.71 (m, 1H, Val-C_βH); 2.24 (dd, *J* = 13.8, 8.4, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.29 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala-CH₃); 0.95; 0.92 (2d, *J* = 6.5, 6.7, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 173.1; 171.9; 171.4; 171.4; 171.3; 170.3 (6x CO); 156.2 (Boc-CO); 136.0; 135.2 (2x *i*-C); 129.4; 128.7; 128.7; 128.6; 128.5; 127.1 (2x *p*-, *m*-, *o*-C); 87.8 (C-4); 80.5 (OC(CH₃)₃); 67.3 (CH₂Ph); 66.0 (Val-C_αH); 53.9; 53.6 (OCH₃, Phe-CH); 50.3; 49.1 (C-2, Ala-CH); 44.3 (Gly-CH₂); 39.5 (C-3); 37.9 (Phe-CH₂); 28.4 (OC(CH₃)₃); 27.2 (Val-C_βH); 20.1; 19.8; 18.3 (Ala-CH₃, 2x Val-CH₃).

(RS2, S4, S1')-4-(*N*-tert-Butyloxycarbonyl-phenylalanyl-alanyl-glycyl-amino)-1-[1'-(carbonyl-alanyl-phenylalanin-benzylester)-2'-methyl-propyl]-2-hydroxy-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (155)



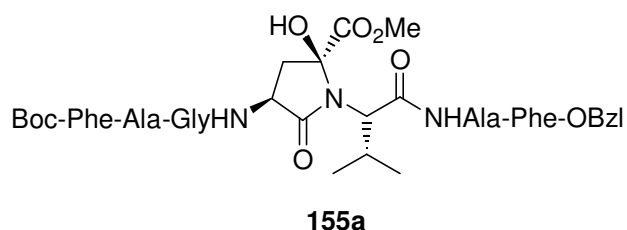
0.95 g (1.28 mmol) Pentapeptid **154** wurden gemäß **AAV7** mit 5 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt. Das erhaltene Aminhydrochlorid wurde mit 0.44 g (1.30 mmol) Boc-Phe-Ala-OH,

0.42 g (1.30 mmol) TBTU und 0.67 mL (3.90 mmol) DIEA in 40 mL Dichlormethan nach **AAV5** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH = 14:1) wurden 0.68 g (0.71 mmol, 55%) Heptapeptid **155** (Diastereomerenverhältnis 5:1) als weißer Feststoff isoliert.

C₄₉**H**₆₃**N**₇**O**₁₃: 958.09

MS (ESI-LCQ, m/z): 1937 ([2M+Na]⁺, 10); 1877 ([2M-Boc+Na]⁺, 5); 996 ([M+K]⁺, 5); 980 ([M+Na]⁺, 100); 920 ([M-Boc+Na]⁺, 15).

DC: R_f = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH = 19:1)



¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO, δ):
 8.44 (d, *J* = 7.6, 1H, Phe_{II}-NH);
 8.30 (d, *J* = 8.1, 1H, Asp-NH);
 8.22 (t, *J* = 5.8, 1H, Gly-NH); 8.11
 (d, *J* = 7.1, 1H, Ala_I-NH); 7.87 (d,
J = 7.2, 1H, Ala_{II}-NH); 7.38 (s, 1H,

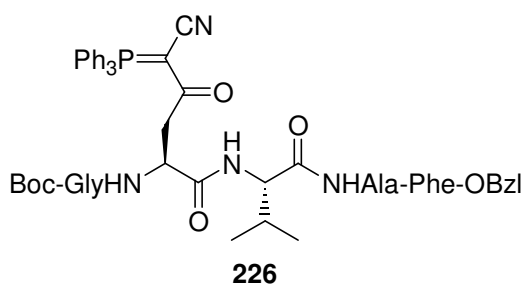
OH); 7.35 – 7.14 (m, 15H, 3x Ph); 6.83 (d, *J* = 8.8, 1H, Phe_I-NH); 5.07 (s, 2H, CH₂Ph); 4.53 (ddd, *J* = 9.3, 7.7, 5.8, 1H, Phe_{II}-CH); 4.34 (m, 1H, H-2); 4.26 (m, 2H, 2x Ala-CH); 4.19 (m, 1H, Phe_I-CH); 3.78; 3.68 (2dd, *J* = 16.7, 5.7, 2H, Gly-CH₂); 3.38 (d, *J* = 10.9, 1H, Val-C_αH); 3.30 (s, 3H, OCH₃); 3.06 (dd, *J* = 13.8, 5.6, 1H, Phe_{II}-CH₂, Ha); 2.99 (m, 1H, Phe_I-CH₂, Ha); 2.92 (dd, *J* = 13.8, 9.4, 1H, Phe_{II}-CH₂, Hb); 2.73 (m, 1H, Val-C_βH);

2.70 (m, 1H, Phe_I-CH₂, H_b); 2.65 (dd, $J = 12.7, 8.9$, 1H, H-3a); 2.00 (dd, $J = 12.7, 10.7$, 1H, H-3b); 1.28 (s, 9H, Boc); 1.23 (d, $J = 7.0$, 3H, Ala_I-CH₃); 1.11 (d, $J = 7.0$, 3H, Ala_{II}-CH₃); 0.87; 0.81 (2d, $J = 6.5, 6.6$, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, d₆-DMSO, δ): 172.4 (Ala_I-CO); 171.9 (C-1); 171.8 (Ala_{II}-CO); 171.6 (Phe_I-CO); 171.2 (Phe_{II}-CO); 170.7 (C-5); 169.2 (Val-CO); 168.7 (Gly-CO); 155.2 (Boc-CO); 138.2; 137.0; 135.7 (3x *i*-C); 129.2; 129.1; 128.9; 128.4; 128.3; 127.9; 127.9; 126.6; 126.1 (3x *p*-, *m*-, *o*-C); 86.0 (C-4); 78.1 (OC(CH₃)₃); 66.1 (CH₂Ph); 64.3 (Val-C_αH); 55.5 (Phe_I-CH); 53.7 (Phe_{II}-CH); 52.3 (OCH₃); 48.8 (C-2); 48.4 (Ala_I-CH); 47.6 (Ala_{II}-CH); 41.8 (Gly-CH₂); 38.6 (C-3); 37.4 (Phe_I-CH₂); 36.4 (Phe_{II}-CH₂); 28.1 (OC(CH₃)₃); 26.6 (Val-C_βH); 20.0; 19.6 (2x Val-CH₃); 18.9 (Ala_{II}-CH₃); 18.1 (Ala_I-CH₃).

NOE (δ): 8.30 → 4.34 → 2.65; 2.00 → 7.38 → 3.38.

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-valyl-alanyl-phenylalanin-benzylester (226)**



1.40 g (1.68 mmol) Benzylester **136** wurden in 20 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde mit 0.50 g (1.70 mmol) H-Phe-OBzl·HCl, 0.55 g (1.70 mmol) TBTU und 0.87 mL (5.10 mmol) DIEA nach **AAV5** in

30 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H:EE = 1:3 → EE) wurden 1.20 g (1.22 mmol, 73%) Pentapeptid **226** als weißer Schaum erhalten.

C₅₅H₆₁N₆O₉P: 981.11

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.64 – 7.49 (m, 16H, PPh₃, NH); 7.34 – 7.31; 7.27 – 7.18; 7.08 – 7.05 (3m, 12H, 2x Ph, 2x NH); 6.91 (d, $J = 7.8$, 1H, NH); 5.27 (br, 1H, NH); 5.12; 5.08 (2d, $J = 12.2$, 2H, CH₂Ph); 4.86 – 4.76 (m, 2H, H-2, Phe-CH); 4.36 (quint, $J = 7.1$, 1H, Ala-CH); 4.17 (dd, $J = 7.1, 6.0$, 1H, Val-C_αH); 3.78 (d, $J = 5.0$, 2H, Gly-

CH₂); 3.38 (dd, $J = 16.7, 3.6$, 1H, H-3a); 3.14 – 3.05 (m, 2H, Phe-CH₂); 3.04 (dd, $J = 16.5, 7.5$, 1H, H-3b); 2.10 (sept x d, $J = 6.8, 6.6$, 1H, Val-C_βH); 1.38 (s, 9H, Boc); 1.18 (d, $J = 6.9$, 3H, Ala-CH₃); 0.84; 0.75 (2d, $J = 6.8$, 6H, 2x Val-CH₃).

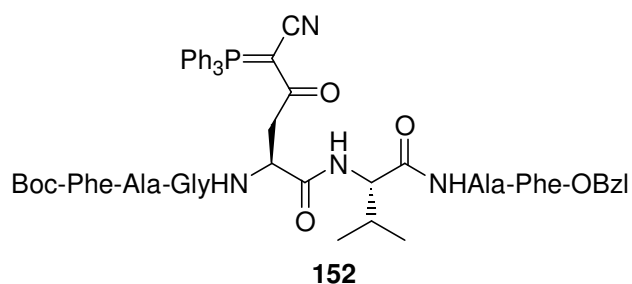
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.0 (D, $^2J(C,P) = 4.2$, C-4); 172.1; 171.7; 171.3; 171.1; 169.5 (5x CO); 156.1 (Boc-CO); 136.1; 135.4 (2x *i*-C, Bzl, Phe); 133.8 (D, $^2J(C,P) = 10.4$, *o*-C, PPh₃); 133.5 (D, $^4J(C,P) = 2.9$, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, $^3J(C,P) = 12.9$, *m*-C, PPh₃); 129.4; 128.7; 128.6; 128.6; 128.4; 127.0 (2x *p*-, *m*-, *o*-C, Bzl, Phe); 122.7 (D, $^1J(C,P) = 93.6$, *i*-C, PPh₃); 121.6 (D, $^2J(C,P) = 15.7$, CN); 80.2 (OC(CH₃)₃); 67.2 (CH₂Ph); 59.2 (Val-C_αH); 53.6 (Phe-CH); 50.2; 49.1 (C-2, Ala-CH); 49.8 (D, $^1J(C,P) = 126$, C-5); 44.3 (Gly-CH₂); 38.7; 37.9 (Phe-CH₂, C-3); 29.8 (Val-C_αH); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.4; 17.8; 17.5 (Ala-CH₃, 2x Val-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.11

MS (ESI-LCQ, m/z): 1984 ([2M+Na]⁺, 100); 1003 ([M+Na]⁺, 61); 981 ([M+H]⁺, 4).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-phenylalanyl-alanyl-glycyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartyl-valyl-alanyl-phenylalanin-benzylester (152)**



1.16 g (1.18 mmol) Pentapeptid **226** wurden in 5 mL 4 M HCl in Dioxan gemäß **AAV7** Boc-entschützt. Das erhaltene Aminhydrochlorid wurde mit 0.40 g (1.20 mmol) Boc-Phe-Ala-OH,

0.39 g (1.20 mmol) TBTU und 0.62 mL (3.60 mmol) DIEA in 30 mL Dichlormethan nach **AAV5** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH = 14:1) wurden 1.34 g (1.12 mmol, 95%) Heptapeptid **152** als weißer Feststoff isoliert.

C₆₇H₇₅N₈O₁₁P: 1199.37

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 8.32 (d, *J* = 7.4, 1H, NH); 8.28 (d, *J* = 7.7, 1H, NH); 8.11 (t, *J* = 5.6, 1H, NH); 8.08 (d, *J* = 6.6, 1H, NH); 8.07 (d, *J* = 7.4, 1H, NH); 7.73 – 7.68; 7.65 – 7.53 (2m, 15H, PPh₃); 7.52 (d, *J* = 8.7, 1H, NH); 7.35 – 7.18 (m, 15H, 3x Ph); 6.93 (d, *J* = 8.6, 1H, NH); 5.05; 5.02 (2d, *J* = 13.2, 2H, CH₂Ph); 4.69 (q, *J* = 7.1, 1H, C_αH); 4.52 (q, *J* = 7.2, 1H, C_αH); 4.34 – 4.26; 4.21 – 4.16 (2m, 4H, 4x C_αH); 3.79 (dd, *J* = 16.9, 5.7, 1H, Phe-CH₂, Ha); 3.70 (dd, *J* = 16.9, 5.3, 1H, Phe-CH₂, Hb); 3.06 – 2.92; 2.74 – 2.70 (2m, 6H, Phe-CH₂, Gly-CH₂, H-3); 1.92 (sept x d, *J* = 6.8, 6.6, 1H, Val-C_βH); 1.28 (s, 9H, Boc); 1.22; 1.10 (2d, *J* = 7.0, 7.1, 6H, 2x Ala-CH₃); 0.79; 0.73 (2d, *J* = 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

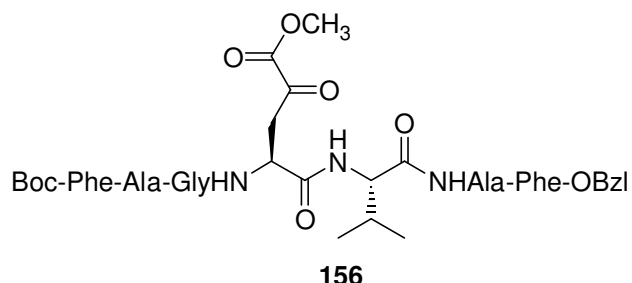
¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO, δ): 191.7 (D, ²*J*(C,P) = 4.5, C-4); 172.4; 172.3; 171.5; 171.2; 170.9; 170.2; 168.6 (7x CO); 155.3 (Boc-CO); 138.3; 136.8; 135.7 (3x *i*-C, 2x Phe, Bzl); 133.4 (D, ²*J*(C,P) = 10.3, *o*-C, PPh₃); 133.2 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.1, *p*-C, PPh₃); 129.3 (D, ³*J*(C,P) = 12.6, *m*-C, PPh₃); 129.2; 129.0; 128.3; 128.3; 128.0; 128.0; 127.9; 126.5; 126.1 (3x *p*-, *m*-, *o*-C, 2x Phe, Bzl); 122.6 (D, ¹*J*(C,P) = 92.9, *i*-C, PPh₃); 121.4 (D, ²*J*(C,P) = 15.7, CN); 78.0 (OC(CH₃)₃); 66.0 (CH₂Ph); 57.3; 55.6; 53.7; 49.2; 48.3; 47.7 (6x C_αH); 47.8 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-5); 41.8; 40.5; 37.3; 36.6 (4x CH₂); 30.7 (Val-C_βH); 28.1 (OC(CH₃)₃); 19.2; 18.3; 18.1; 17.8 (2x Ala-CH₃, 2x Val-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, d₆-DMSO, δ): 16.66

MS (ESI-LCQ, m/z): 1237 ([M+K]⁺, 2); 1221 ([M+Na]⁺, 100); 1199 ([M+H]⁺, 12).

DC: R_f = 0.70 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-phenylalanyl-alanyl-glycyl-4-(methoxycarbonyl)-asparyl-valyl-alanyl-phenylalanin-benzylester (156)**



1.25 g (1.04 mmol) Phosphoran **152** wurden nach **AAV2** in 70 mL Dichlormethan und 30 mL Methanol bei -78 °C 20 min lang ozonolyt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 0.91 g

(0.95 mmol, 91%) α -Ketoester **156** als weißer Feststoff.

C₄₉H₆₃N₇O₁₃: 958.08

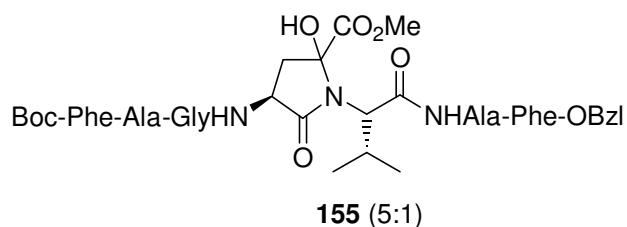
¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 8.33 (d, J = 7.3, 1H, NH); 8.20 (d, J = 7.6, 1H, NH); 8.16 (t, J = 5.5, 1H, NH); 8.10 (d, J = 6.9, 1H, NH); 8.02 (d, J = 7.5, 1H, NH); 7.36 – 7.18 (m, 16H, 3x Ph, NH); 6.89 (d, J = 8.6, 1H, NH); 5.06; 5.02 (2d, J = 13.2, 2H, CH₂Ph); 4.74 (m, 1H, C _{α} H); 4.50 (m, 1H, C _{α} H); 4.33 – 4.27; 4.22 – 4.10 (m, 4H, 4x C _{α} H); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.72 (m, 2H, CH₂); 3.32 – 3.26; 3.03 – 2.90; 2.74 – 2.68 (3m, 6H, 3x CH₂); 1.92 (sept x d, J = 6.7, 6.6, 1H, Val-C _{β} H); 1.28 (s, 9H, Boc); 1.23; 1.14 (2d, J = 6.9, 7.1, 6H, 2x Ala-CH₃); 0.78; 0.75 (2d, J = 6.7, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO, δ): 189.7 (C-4); 175.1; 172.2; 171.6; 171.2; 170.0; 170.0; 169.0 (7x CO); 160.3 (C-5); 155.3 (Boc-CO); 138.2; 136.9; 135.7 (3x *i*-C); 129.2; 129.1; 128.7; 128.4; 128.3; 128.3; 128.0; 128.0; 127.9 (3x *p*-, *m*-, *o*-C); 78.1 (OC(CH₃)₃); 66.0 (CH₂Ph); 55.5; 54.9; 53.7; 52.6; 52.5; 48.3; 47.7 (6x C _{α} H, OCH₃); 45.6; 40.0; 36.6; 35.8 (4x CH₂); 30.6 (Val-C _{α} H); 28.1 (OC(CH₃)₃); 19.8; 19.1; 18.2; 17.9 (2x Ala-CH₃, 2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1937 ([2M+Na]⁺, 21); 980 ([M+Na]⁺, 100); 920 ([M-C₂H₄O₂+Na]⁺, 10).

DC: R_f = 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH = 19:1)

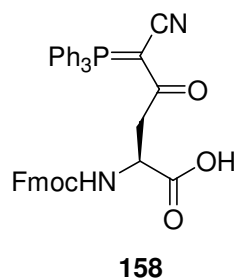
(RS2, S4, S1')-4-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-phenylalanyl-alanyl-glycyl-amino)-1-[1'-(carbonyl-alanyl-phenylalanin-benzylester)-2'-methyl-propyl]-2-hydroxy-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (155**)**



0.90 g (0.94 mmol) α -Ketoester **156** wurden nach **AAV6** mit 2 mL Triethylamin in 30 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach chromatographischer

Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH = 19:1) wurden 0.84 g (0.88 mmol, 94%) γ -Lactam **155** (Diastereomerenverhältnis 5:1) als weißer Feststoff erhalten.

***N*-9'-Fluorenylmethoxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-asparaginsäure (**158**)**



4.46 g (10.00 mmol) Fmoc-Asp(OH)-OBzI wurden mit 1.92 g (10.00 mmol) EDC, 0.24 g (2.00 mmol) DMAP und 3.01 g (10.00 mmol) Ylid **19** in 100 mL Dichlormethan nach **AAV1** umgesetzt. Das nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2 \rightarrow EE) erhaltene Phosphoran wurde in 30 mL THF gelöst und gemäß **AAV4** hydrogenolysiert. Es wurden 4.85 g (7.60 mmol,

76%) Carbonsäure **158** als weißer Schaum isoliert.

C₃₉H₃₁N₂O₅P: 638.66

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.77 – 7.54; 7.41 – 7.30 (2m, 24H, Fmoc, PPh₃, COOH); 5.94 (d, J = 6.6, 1H, NH); 4.57 (ddd, J = 9.4, 6.8, 2.4, 1H, H-2); 4.39 (d, J = 7.0, 2H, Fmoc-CH₂); 4.22 (t, J = 7.0, 1H, Fmoc-CH); 3.73 (dd, J = 17.4, 2.4, 1H, H-3a); 3.04 (dd, J = 17.4, 9.6, 1H, H-3b).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 195.2 (D, $^2J(C,P)$ = 4.0, C-4); 172.8 (C-1); 155.7 (Fmoc-CO); 144.0; 143.9; 141.4 (Fmoc-C_q); 133.9 (D, $^4J(C,P)$ = 3.0, *p*-C, PPh₃); 133.7

(D, $^2J(C,P) = 10.4$, *o*-C, PPh₃); 129.6 (D, $^3J(C,P) = 13.0$, *m*-C, PPh₃); 127.8; 127.3; 125.3 (Fmoc-CH); 121.6 (D, $^1J(C,P) = 93.6$, *i*-C, PPh₃); 120.2 (D, $^2J(C,P) = 14.6$, CN); 120.1 (Fmoc-CH); 67.3 (Fmoc-CH₂); 50.4 (C-2); 49.6 (D, $^1J(C,P) = 125$, C-5); 47.3 (Fmoc-CH); 41.7 (D, $^3J(C,P) = 7.8$, C-3).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.04

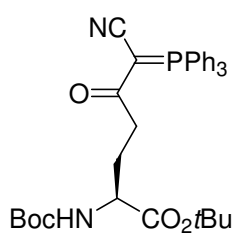
MS (ESI-LCQ, *m/z*): 1299 ([2M+Na]⁺, 100); 661 ([M+Na]⁺, 72); 639 ([M+H]⁺, 47).

DC: R_f = 0.25 (EE)

9 Glutaminsäurepeptide mit α -Ketoestermodifikation

9.1 Zyklisierung von α -Ketoester-modifizierten Glutaminsäurepeptiden

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-5-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-glutaminsäure-*tert*-butylester (**160**)

**160**

1.45 g (4.78 mmol) Boc-Glu(OH)-*O**t*Bu (**159**) wurden nach **AAV1** mit 0.92 g (4.80 mmol) EDC, 0.12 g (0.96 mmol) DMAP und 1.81 g (6.00 mmol) Ylid **19** in 50 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2) wurden 1.99 g (3.40 mmol, 71%) Phosphoran **160** als weißer Schaum isoliert.

C₃₄**H**₃₉**N**₂**O**₅**P**: 586.67

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.65 – 7.50 (m, 15H, PPh₃); 5.21 (d, *J* = 8.1, 1H, NH); 4.17 (m, 1H, H-2); 2.86 – 2.75 (m, 2H, H-4); 2.14 – 2.05; 2.01 – 1.92 (2m, 2H, H-3); 1.46; 1.43 (2s, 18H, Boc, *t*Bu).

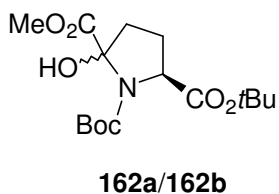
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 195.6 (C-5); 172.0 (C-1); 155.6 (Boc-CO); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.0, *o*-C); 133.2 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.7, *p*-C); 129.3 (D, ³*J*(C,P) = 13.0, *m*-C); 123.3 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C); 122.4 (D, ²*J*(C,P) = 16.1, CN); 81.8; 79.5 (2x OC(CH₃)₃); 54.1 (C-2); 48.5 (D, ¹*J*(C,P) = 127, C-6); 35.5 (D, ³*J*(C,P) = 7.3, C-4); 28.5; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 27.7 (C-3).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.20

MS (ESI-LCQ, *m/z*): 625 ([M+K]⁺, 14); 609 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.60 (EE)

(RS2, S5)-2-Hydroxy-pyrrolidin-1,2,5-tricarbonsäure-1,5-di-*tert*-butylester-2-methylester (162a/162b)



1.97 g (3.38 mmol) Phosphoran **160** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und gemäß **AAV2** 40 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:1) wurden 1.06 g (3.06 mmol, 91%) eines farblosen Öls isoliert, ein Diastereomerenmisch **162a/162b** (75 : 25) des zyklisierten α -Ketoesters **161**.

C₁₆H₂₇NO₇: 345.39

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 162a: 4.53 (s, 1H, OH); 4.25 (m, 1H, H-2); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 2.31; 2.04 (2m, 2H, H-3); 2.32; 1.93 (2m, 2H, H-4); 1.46; 1.40 (2s, 18H, Boc, *t*Bu).

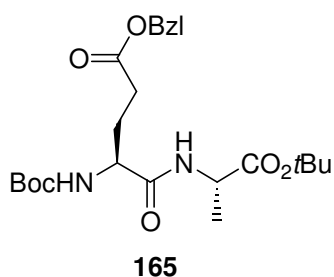
162b: 4.47 (s, 1H, OH); 4.24 (m, 1H, H-2); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 2.48; 2.03 (2m, 2H, H-3); 2.31; 2.17 (2m, 2H, H-4); 1.45; 1.39 (2s, 18H, Boc, *t*Bu).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 162a: 172.6 (C-6); 171.4 (C-1); 153.5 (Boc-CO); 88.9 (C-5); 81.6; 81.4 (2x OC(CH₃)₃); 60.3 (C-2); 53.4 (OCH₃); 36.7 (C-4); 28.2; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 27.6 (C-3).

162b: 172.4 (C-6); 170.9 (C-1); 153.0 (Boc-CO); 89.8 (C-5); 81.5; 81.1 (2x OC(CH₃)₃); 60.8 (C-2); 53.2 (OCH₃); 36.8 (C-4); 28.1; 28.0 (2x OC(CH₃)₃); 28.0 (C-3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 384 ([M+K]⁺, 7); 368 ([M+Na]⁺, 100); 312 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 17).

DC: R_f = 0.70 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glutamyl-5-benzylester-alanin-*tert*-butylester (165)**

2.70 g (8.00 mmol) Boc-Glu(OBzl)-OH wurden in 80 mL THF auf 0 °C abgekühlt und mit 1.05 mL (8.00 mmol) Isobutylchlorformiat und 0.88 mL (8.00 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Nach 15 min wurden 1.45 g (8.00 mmol) H-Ala-O \overline{t} Bu·HCl und 0.88 mL (8.00 mmol) *N*-Methylmorpholin zugegeben und es wurde bei 0 °C 2 h lang ge-

rührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach Extraktion mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Ausbeute: 3.57 g (7.68 mmol, 96%) Dipeptid **165** als farbloses Öl.

C₂₄H₃₆N₂O₇: 464.56

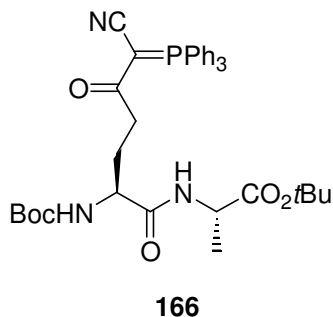
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.36 – 7.32 (m, 5H, Ph); 6.67 (d, J = 7.1, 1H, NH); 5.27 (d, J = 7.6, 1H, NH); 5.14 (s, 2H, CH₂Ph); 4.42 (quint, J = 7.1, 1H, Ala-CH); 4.20 (m, 1H, H-2); 2.56 (dt, J = 16.8, 7.4, 1H, H-4a); 2.50 (dt, J = 16.8, 7.1, 1H, H-4b); 2.16 (dtd, J = 14.3, 7.2, 5.5, 1H, H-3a); 1.93 (dq, J = 14.3, 7.2, 1H, H-3b); 1.45; 1.43 (2s, 18H, \overline{t} Bu, Boc); 1.36 (d, J = 7.1, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 173.3; 171.8; 171.0 (3x CO); 155.7 (Boc-CO); 135.9 (*i*-C); 128.7; 128.4; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 82.1; 80.1 (2x OC(CH₃)₃); 66.7 (CH₂Ph); 53.7 (C-2); 48.9 (Ala-CH); 30.6 (C-4); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 28.1 (C-3); 18.5 (Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 951 ([2M+Na]⁺, 46); 487 ([M+Na]⁺, 100); 431 ([M- \overline{t} Bu+Na]⁺, 4).

DC: R_f = 0.75 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-5-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-glutamyl-alanin-*tert*-butylester (166)**



1.05 g (2.26 mmol) Benzylester **165** wurden gemäß **AAV4** in 20 mL THF hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 0.42 g (2.20 mmol) EDC, 0.05 g (0.44 mmol) DMAP und 0.66 g (2.20 mmol) Ylid **19** in 50 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:2) wurden 0.94 g (1.44 mmol, 64%) Phosphoran **166** als weißer Schaum erhalten.

C₃₇H₄₄N₃O₆P: 657.75

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.66 – 7.61; 7.57 – 7.52 (2m, 15H, PPh₃); 7.43 (d, *J* = 6.0, 1H, NH); 5.53 (d, *J* = 7.1, 1H, NH); 4.37 (quint, *J* = 7.1, 1H, Ala-CH); 4.14 (m, 1H, H-2); 3.10 – 3.04; 2.83 – 2.75 (2m, 2H, H-4); 2.09 – 2.01 (m, 2H, H-3); 1.45; 1.43 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.28 (d, *J* = 7.1, 3H, Ala-CH₃).

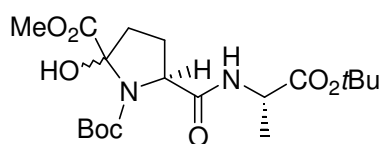
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 196.8 (C-5); 172.0; 171.4 (2x CO); 155.6 (Boc-CO); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C); 133.3 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.1, *p*-C); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 13.0, *m*-C); 123.0 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C); 122.3 (D, ²*J*(C,P) = 15.7, CN); 81.6; 79.5 (2x OC(CH₃)₃); 53.6 (C-2); 49.2 (D, ¹*J*(C,P) = 126, C-6); 48.9 (Ala-CH); 35.2; 29.1 (C-3, C-4); 28.5; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 18.3 (Ala-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.13

MS (ESI-LCQ, m/z): 680 ([M+Na]⁺, 100); 624 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 10).

DC: R_f = 0.55 (EE)

(RS2, S5)-2-Hydroxy-pyrrolidin-1,2,5-tricarbonsäure-5-alanin-*tert*-butylester-1-*tert*-butylester-2-methylester (168a/168b)



168a/168b

935 mg (1.42 mmol) Phosphoran **166** wurden in 35 mL Dichlormethan und 15 mL Methanol gelöst und gemäß **AAV2** 40 min lang bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ozonolyt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2) wurden 430 mg (1.03 mmol, 73%) eines farblosen Öls isoliert, ein Diastereomeregemisch **168a/168b** (72 : 28) des zyklisierten α -Ketoesters **167**.

C₁₉H₃₂N₂O₈: 416.47

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 168a: 7.84 (d, $J = 7.5$, 1H, NH); 4.47 (quint, $J = 7.3$, 1H, Ala-CH); 4.45 (s, 1H, OH); 4.40 (m, 1H, H-2); 3.93 (s, 3H, OCH₃); 2.57; 2.15 (2m, 2H, H-3); 2.15; 2.10 (2m, 2H, H-4); 1.47; 1.43 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.38 (d, $J = 7.1$, 3H, Ala-CH₃).

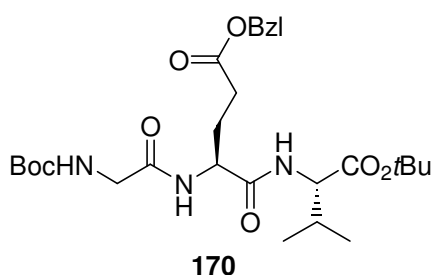
168b: 7.69 (d, $J = 6.7$, 1H, NH); 4.50 (m, 1H, H-2); 4.47 (m, 1H, Ala-CH); 4.12 (s, 1H, OH); 3.94 (s, 3H, OCH₃); 2.45; 2.22 (2m, 2H, H-3); 2.25; 2.09 (2m, 2H, H-4); 1.45; 1.44 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.35 (d, $J = 7.1$, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 168a: 173.3 (C-6); 171.7 (Ala-CO); 171.5 (C-1); 153.5 (Boc-CO); 89.9 (C-5); 82.7; 81.7 (2x OC(CH₃)₃); 62.1 (C-2); 54.0 (OCH₃); 48.6 (Ala-CH); 36.6 (C-4); 28.9 (C-3); 28.1; 28.0 (2x OC(CH₃)₃); 18.9 (Ala-CH₃).

168b: 172.0 (C-6); 171.7 (Ala-CO); 170.7 (C-1); 153.5 (Boc-CO); 88.8 (C-5); 82.8; 81.8 (2x OC(CH₃)₃); 61.8 (C-2); 53.8 (OCH₃); 48.9 (Ala-CH); 38.0 (C-4); 28.3; 28.0 (2x OC(CH₃)₃); 27.3 (C-3); 19.1 (Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 439 ([M+Na]⁺, 100); 383 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 6); 339 ([M-Boc+Na]⁺, 9).

DC: R_f = 0.65 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-glutamyl-5-benzylester-valin-*tert*-butylester (170)**

3.37 g (10.00 mmol) Boc-Glu(OBzl)-OH (**169**) wurden in 70 mL THF auf 0 °C abgekühlt und mit 1.31 mL (10.00 mmol) Isobutylchlorformiat und 1.10 mL (10.00 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Nach 15 min wurden 2.10 g (10.00 mmol) H-Val-O*t*Bu·HCl und 1.10 mL (10.00 mmol)

N-Methylmorpholin zugegeben und es wurde bei 0 °C 2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach Extraktion mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (EE). Es wurden 4.87 g (9.89 mmol, 99%) Dipeptid Boc-Glu(OBzl)-Val-O*t*Bu als farbloses Öl erhalten. 4.73 g (9.60 mmol) dieses Dipeptids wurden gemäß **AAV7** mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt. Das erhaltene Aminhydrochlorid wurde nach **AAV5** mit 1.68 g (9.60 mmol) Boc-Gly-OH, 3.08 g (9.60 mmol) TBTU und 4.93 mL (28.80 mmol) DIEA in 70 mL Dichlormethan und 30 mL DMF umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:3) wurden 3.83 g (6.97 mmol, 73%) Tripeptid **170** als weißer Schaum isoliert.

C₂₈H₄₃N₃O₈: 549.66

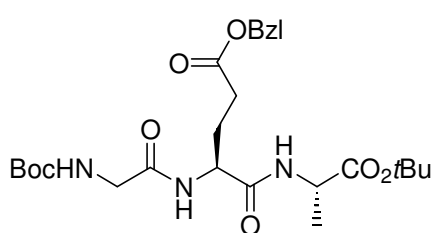
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.36 – 7.31 (m, 5H, Ph); 6.99 (d, *J* = 7.6, 1H, NH); 6.86 (d, *J* = 8.6, 1H, NH); 5.14 (br, 1H, NH); 5.16; 5.11 (2d, *J* = 12.0, 2H, CH₂Ph); 4.58 (td, *J* = 7.6, 5.6, 1H, H-2); 4.36 (dd, *J* = 8.6, 4.6, 1H, Val-C_αH); 3.79 (d, *J* = 4.4, 2H, Gly-CH₂); 2.60 (dt, *J* = 16.8, 7.2, 1H, H-4a); 2.51 (dt, *J* = 16.8, 6.8, 1H, H-4b); 2.20 – 2.12 (m, 2H, Val-C_βH, H-3a); 1.99 (dq, *J* = 14.4, 7.1, 1H, H-3b); 1.46; 1.44 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.92; 0.90 (2d, *J* = 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 173.6; 170.9; 170.6; 169.6 (4x CO); 156.0 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C); 128.7; 128.4; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 82.1; 80.4 (2x OC(CH₃)₃); 66.8 (CH₂Ph); 57.9 (Val-C_αH); 52.4 (C-2); 44.4 (Gly-CH₂); 31.1 (Val-C_βH); 30.6 (C-4); 28.3 (C-3); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 19.1; 17.7 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 572 ($[M+Na]^+$, 100); 550 ($[M+H]^+$, 3).

DC: $R_f = 0.55$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-glutamyl-5-benzylester-alanin-*tert*-butylester (171)**



171

2.70 g (8.00 mmol) Boc-Glu(OBzl)-OH (**169**) wurden in 80 mL THF auf 0 °C abgekühlt und mit 1.05 mL (8.00 mmol) Isobutylchloroformiat und 0.88 mL (8.00 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Nach 15 min wurden 1.45 g (8.00 mmol) H-Ala-O t Bu-HCl und 0.88 mL (8.00 mmol)

N-Methylmorpholin zugegeben und es wurde bei 0 °C 2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach Extraktion mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Es wurden 3.57 g (7.68 mmol, 96%) Dipeptid Boc-Glu(OBzl)-Ala-O t Bu als weißer Feststoff erhalten. 3.20 g (6.89 mmol) dieses Dipeptids wurden gemäß **AAV7** mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt. Das erhaltene Aminhydrochlorid wurde nach **AAV5** mit 1.21 g (6.90 mmol) Boc-Gly-OH, 2.22 g (9.60 mmol) TBTU und 3.54 mL (20.70 mmol) DIEA in 60 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (EE) wurden 2.20 g (4.22 mmol, 61%) Tripeptid **171** als weißer Feststoff isoliert.

C₂₆H₃₉N₃O₈: 521.61

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.36 – 7.32 (m, 5H, Ph); 7.02 (d, $J = 7.8$, 1H, NH); 6.93 (d, $J = 7.1$, 1H, NH); 5.23 (t, $J = 5.6$, 1H, NH); 5.15; 5.10 (2d, $J = 12.4$, 2H, CH₂Ph); 4.57 (td, $J = 7.8, 5.3$, 1H, H-2); 4.39 (quint, $J = 7.2$, 1H, Ala-CH); 3.79 (d, $J = 5.3$, 2H, Gly-CH₂); 2.57 (dt, $J = 16.9, 7.4$, 1H, H-4a); 2.49 (dt, $J = 16.9, 7.1$, 1H, H-4b); 2.18 (dtd,

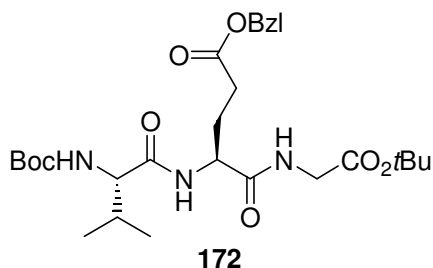
$J = 14.2, 7.2, 5.5, 1\text{H}, \text{H-3a}$); 1.98 (dq, $J = 14.2, 7.3, 1\text{H}, \text{H-3b}$); 1.45; 1.44 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.35 (d, $J = 7.1, 3\text{H}, \text{Ala-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 173.4; 171.7; 170.4; 169.7 (4x CO); 156.1 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C); 128.7; 128.4; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 82.1; 80.3 (2x $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 66.7 (CH_2Ph); 52.2 (C-2); 49.0 (Ala-CH); 44.4 (Gly- CH_2); 30.5 (C-4); 28.2 (C-3); 28.4; 28.1 (2x $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 18.2 (Ala- CH_3).

MS (ESI-LCQ, m/z): 544 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 488 ($[\text{M}-t\text{Bu}+\text{Na}]^+$, 12).

DC: $R_f = 0.55$ (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-valyl-glutamyl-5-benzylester-glycin-*tert*-butylester (172)**



3.37 g (10.00 mmol) Boc-Glu(OBzl)-OH (**169**) wurden in 70 mL THF auf 0 °C abgekühlt und mit 1.31 mL (10.00 mmol) Isobutylchlorformiat und 1.10 mL (10.00 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Nach 15 min wurden 1.68 g (10.00 mmol) H-Gly-O*t*Bu·HCl und 1.10 mL (10.00 mmol)

N-Methylmorpholin zugegeben und es wurde bei 0 °C 2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach Extraktion mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Es wurden 4.45 g (9.88 mmol, 99%) Dipeptid Boc-Glu(OBzl)-Gly-O*t*Bu als weißer Feststoff erhalten. 4.45 g (9.88 mmol) dieses Dipeptids wurden gemäß **AAV7** mit 13 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt. Das erhaltene Aminhydrochlorid wurde nach **AAV5** mit 2.17 g (10.00 mmol) Boc-Val-OH, 3.21 g (10.00 mmol) TBTU und 5.14 mL (30.00 mmol) DIEA in 70 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 2:3) wurden 3.15 g (5.73 mmol, 58%) Tripeptid **172** als weißer Schaum isoliert.

C₂₈H₄₃N₃O₈: 549.66

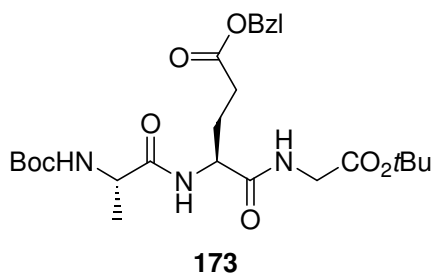
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.36 – 7.32 (m, 5H, Ph); 7.10 (d, *J* = 6.5, 1H, NH); 7.03 (br, 1H, NH); 5.15; 5.11 (2d, *J* = 12.3, 2H, CH₂Ph); 5.10 (br, 1H, NH); 4.57 (td, *J* = 7.5, 5.3, 1H, H-2); 3.94 – 3.89 (m, 3H, Val-C_αH, Gly-CH₂); 2.62 (dt, *J* = 17.2, 7.2, 1H, H-4a); 2.48 (dt, *J* = 17.2, 6.7, 1H, H-4b); 2.23 – 2.00 (m, 3H, Val-C_βH, H-3); 1.45; 1.43 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.95; 0.88 (2d, *J* = 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 173.8; 172.0; 171.1; 168.6 (4x CO); 156.3 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C); 128.7; 128.4; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 82.2; 80.3 (2x OC(CH₃)₃); 66.8 (CH₂Ph); 60.4 (Val-C_αH); 52.5 (C-2); 42.1 (Gly-CH₂); 30.7 (Val-C_βH); 30.5 (C-4); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 27.5 (C-3); 19.4; 17.8 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 1121 ([2M+Na]⁺, 100); 572 ([M+Na]⁺, 22).

DC: R_f = 0.65 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-glutamyl-5-benzylester-glycin-*tert*-butylester (173)**



3.37 g (10.00 mmol) Boc-Glu(OBzl)-OH (**169**) wurden in 70 mL THF auf 0 °C abgekühlt und mit 1.31 mL (10.00 mmol) Isobutylchlorformiat und 1.10 mL (10.00 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Nach 15 min wurden 1.68 g (10.00 mmol) H-Gly-O*t*Bu·HCl und 1.10 mL (10.00 mmol)

N-Methylmorpholin zugegeben und es wurde bei 0 °C 2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach Extraktion mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Es wurden 4.45 g (9.88 mmol, 99%) Dipeptid Boc-Glu(OBzl)-Gly-O*t*Bu als weißer Feststoff erhalten. 3.00 g (6.66 mmol) dieses Dipeptids

wurden gemäß **AAV7** mit 10 mL 4 M HCl in Dioxan Boc-entschützt. Das erhaltene Aminhydrochlorid wurde nach **AAV5** mit 1.27 g (6.70 mmol) Boc-Ala-OH, 2.15 g (6.70 mmol) TBTU und 3.44 mL (20.10 mmol) DIEA in 60 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:2) wurden 2.20 g (4.22 mmol, 63%) Tripeptid **173** als weißer Feststoff isoliert.

C₂₆H₃₉N₃O₈: 521.61

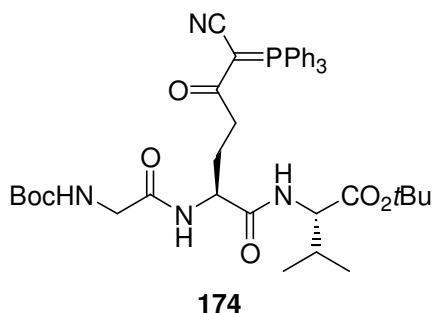
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.36 – 7.31 (m, 5H, Ph); 7.22 (br, 1H, NH); 7.05 (br, 1H, NH); 5.14; 5.10 (2d, *J* = 12.2, 2H, CH₂Ph); 5.07 (d, *J* = 6.0, 1H, NH); 4.55 (td, *J* = 7.8, 5.0, 1H, H-2); 4.12 (m, 1H, Ala-CH); 3.93 (dd, *J* = 17.9, 5.6, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.85 (dd, *J* = 17.9, 5.0, 1H, Gly-CH₂, Hb); 2.61 (dt, *J* = 17.2, 7.3, 1H, H-4a); 2.48 (dt, *J* = 17.2, 6.7, 1H, H-4b); 2.20 (dtd, *J* = 14.2, 7.1, 5.1, 1H, H-3a); 2.05 (dq, *J* = 14.2, 7.2, 1H, H-3b); 1.45; 1.42 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.33 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 173.8; 173.0; 171.1; 168.6 (4x CO); 155.9 (Boc-CO); 135.8 (*i*-C); 128.7; 128.4; 128.4 (*p*-, *m*-, *o*-C); 82.2; 80.5 (2x OC(CH₃)₃); 66.7 (CH₂Ph); 52.5 (C-2); 50.8 (Ala-CH); 42.0 (Gly-CH₂); 30.5 (C-4); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 27.4 (C-3); 18.2 (Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 544 ([M+Na]⁺, 100); 488 ([M-*t*Bu+Na]⁺, 4).

DC: R_f = 0.55 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-5-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-glutamy-valin-*tert*-butylester (174)**



3.77 g (6.86 mmol) Benzylester **170** wurden gemäß **AAV4** in 30 mL THF hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 1.34 g (7.00 mmol) EDC, 0.17 g (1.40 mmol) DMAP und 2.10 g (7.00 mmol) Ylid **19** in 40 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden

3.34 g (4.50 mmol, 66%) Phosphoran **174** als weißer Schaum erhalten.

C₄₁H₅₁N₄O₇P: 742.84

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.88 (d, *J* = 8.0, 1H, NH); 7.70 – 7.63; 7.57 – 7.53 (2m, 15H, PPh₃); 7.28 (d, *J* = 8.2, 1H, NH); 5.06 (br, 1H, NH); 4.42 (m, 1H, H-2); 4.23 (dd, *J* = 8.2, 4.6, 1H, Val-C_αH); 3.75 (dd, *J* = 16.8, 5.4, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.70 (dd, *J* = 16.8, 5.4, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.20 (ddd, *J* = 15.2, 7.0, 4.0, 1H, H-4a); 2.79 (ddd, *J* = 15.2, 9.7, 4.3, 1H, H-4b); 2.20 – 2.11; 2.10 – 1.98 (2m, 3H, Val-C_βH, H-3); 1.44 (s, 18H, Boc, tBu); 0.80; 0.74 (2d, *J* = 7.2, 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

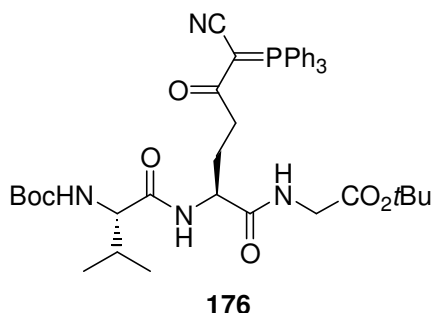
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 197.3 (D, ²*J*(C,P) = 4.1, C-5); 171.2; 170.7; 169.0 (3x CO); 156.0 (Boc-CO); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.3, *o*-C); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.0, *p*-C); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.9 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C); 121.9 (D, ²*J*(C,P) = 15.3, CN); 81.6; 80.0 (2x OC(CH₃)₃); 58.3 (Val-C_αH); 52.4 (C-2); 50.1 (D, ¹*J*(C,P) = 126, C-6); 44.2 (Gly-CH₂); 35.2 (D, ³*J*(C,P) = 8.2, C-4); 30.7 (Val-C_βH); 28.9 (C-3); 28.4; 28.2 (2x OC(CH₃)₃); 19.1; 17.5 (2x Val-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.11

MS (ESI-LCQ, m/z): 765 ([M+Na]⁺, 100); 743 ([M+H]⁺, 12).

DC: R_f = 0.30 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-valyl-5-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-glutamyl-glycin-*tert*-butylester (176)**



3.00 g (5.46 mmol) Benzylester **172** wurden gemäß **AAV4** in 25 mL THF hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 1.05 g (5.50 mmol) EDC, 0.13 g (1.10 mmol) DMAP und 1.66 g (5.50 mmol) Ylid **19** in 80 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden

2.65 g (3.57 mmol, 65%) Phosphoran **176** als weißer Schaum erhalten.

C₄₁H₅₁N₄O₇P: 742.85

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.81 (t, *J* = 4.5, 1H, NH); 7.70 – 7.65; 7.58 – 7.54 (2m, 15H, PPh₃); 7.42 (d, *J* = 6.2, 1H, NH); 5.08 (d, *J* = 8.3, 1H, NH); 4.35 (q, *J* = 6.8, 1H, H-2); 4.00 – 3.95 (m, 2H, Val-C_αH, Gly-CH₂, Ha); 3.71 (dd, *J* = 17.8, 4.7, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.17 (dt, *J* = 14.8, 5.2, 1H, H-4a); 2.79 – 2.71 (m, 1H, H-4b); 2.32 – 2.24 (m, 1H, H-3a); 2.14 (sept x d, *J* = 6.7, 5.4, 1H, Val-C_βH); 2.04 – 1.96 (m, 1H, H-3b); 1.43; 1.42 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.90; 0.80 (2d, *J* = 6.7, 6H, 2x Val-CH₃).

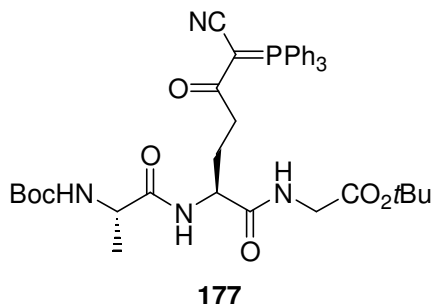
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 197.5 (D, ²*J*(C,P) = 2.5, C-5); 171.3; 171.3; 168.7 (3x CO); 156.0 (Boc-CO); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.3, *o*-C); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.9, *p*-C); 129.5 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.7 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C); 121.9 (D, ²*J*(C,P) = 16.3, CN); 81.8; 79.9 (2x OC(CH₃)₃); 59.9 (Val-C_αH); 52.5 (C-2); 50.0 (D, ¹*J*(C,P) = 125, C-6); 42.2 (Gly-CH₂); 35.2 (D, ³*J*(C,P) = 7.2, C-4); 31.1 (Val-C_βH); 28.9 (C-3); 28.4; 28.2 (2x OC(CH₃)₃); 19.4; 17.4 (2x Val-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 16.97

MS (ESI-LCQ, m/z): 765 ([M+Na]⁺, 100); 743 ([M+H]⁺, 15).

DC: R_f = 0.45 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-5-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-glutanyl-glycin-*tert*-butylester (177)**



2.20 g (4.22 mmol) Benzylester **173** wurden gemäß **AAV4** in 30 mL THF hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde nach **AAV1** mit 0.81 g (4.22 mmol) EDC, 0.10 g (0.84 mmol) DMAP und 1.27 g (4.22 mmol) Ylid **19** in 50 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (H/EE = 1:3 →

EE) wurden 2.63 g (3.68 mmol, 87%) Phosphoran **177** als weißer Schaum erhalten.

C₃₉H₄₇N₄O₇P: 714.80

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.70 – 7.63; 7.58 – 7.53 (m, 17H, PPh₃, 2x NH); 4.97 (d, *J* = 5.8, 1H, NH); 4.33 (m, 1H, H-2); 4.06 (quint, *J* = 6.9, 1H, Ala-CH); 3.91 (dd, *J* = 17.9, 5.6, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.78 (dd, *J* = 17.9, 4.7, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.13 (ddd, *J* = 15.2, 7.0, 4.2, 1H, H-4a); 2.75 (ddd, *J* = 15.2, 9.7, 4.4, 1H, H-4b); 2.23 (m, 1H, H-3a); 2.06 (m, 1H, H-3b); 1.44; 1.40 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.26 (d, *J* = 6.9, 3H, Ala-CH₃).

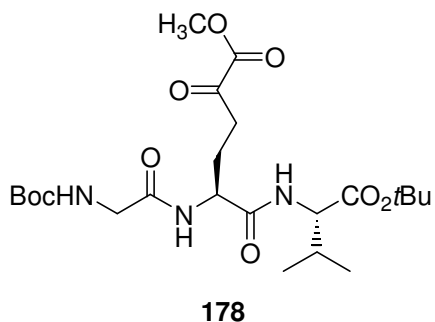
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 197.4 (D, ²*J*(C,P) = 4.1, C-5); 172.6; 171.3; 168.7 (3x CO); 155.5 (Boc-CO); 133.8 (D, ²*J*(C,P) = 10.3, *o*-C); 133.4 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.0, *p*-C); 129.5 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.8 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C); 121.9 (D, ²*J*(C,P) = 16.4, CN); 81.8; 80.0 (2x OC(CH₃)₃); 52.7 (C-2); 50.6 (Ala-CH); 49.9 (D, ¹*J*(C,P) = 126, C-6); 42.1 (Gly-CH₂); 35.3 (D, ³*J*(C,P) = 7.3, C-4); 28.4; 28.2 (2x OC(CH₃)₃); 28.3 (C-3); 18.9 (Ala-CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 16.96

MS (FAB, m/z): 715 (36); 356 (24); 343 (33); 328 (20); 302 (52); 57 (100); 44 (39); 41 (25).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-valin-*tert*-butylester (178)**



3.25 g (4.38 mmol) Phosphoran **174** wurden in 35 mL Dichlormethan sowie 15 mL Methanol gelöst und gemäß **AAV2** 40 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.89 g (3.77 mmol, 86%) α -Ketoester **178** als weißer Feststoff.

C₂₃H₃₉N₃O₉: 501.57

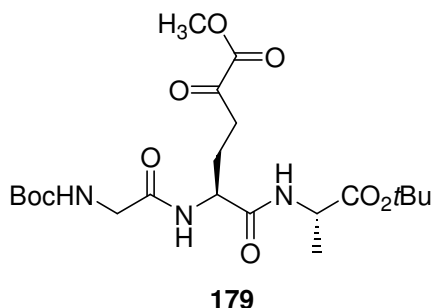
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.07 (d, J = 7.3, 1H, NH); 6.78 (d, J = 8.7, 1H, NH); 5.33 (t, J = 5.7, 1H, NH); 4.56 (td, J = 7.9, 5.3, 1H, H-2); 4.37 (dd, J = 8.7, 4.6, 1H, Val-C _{α} H); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (d, J = 4.9, 2H, Gly-CH₂); 3.09 (dt, J = 19.4, 7.3, 1H, H-4a); 2.91 (dt, J = 19.4, 6.4, 1H, H-4b); 2.27 – 2.13; 1.99 – 1.92 (2m, 3H, Val-C _{β} H, H-3); 1.47; 1.44 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.92; 0.90 (2d, J = 6.6, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 193.5 (C-5); 170.8; 170.6; 170.0 (3x CO); 161.1 (C-6); 156.1 (Boc-CO); 82.2; 80.4 (2x OC(CH₃)₃); 57.9 (Val-C _{α} H); 53.1 (OCH₃); 52.0 (C-2); 44.3 (Gly-CH₂); 35.6 (C-4); 31.1 (Val-C _{β} H); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 26.6 (C-3); 19.1; 17.7 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 524 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.75 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-alanin-*tert*-butylester (179)**



2.10 g (2.94 mmol) Phosphoran **175** wurden in 35 mL Dichlormethan sowie 15 mL Methanol gelöst und gemäß **AAV2** 40 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.14 g (2.41 mmol, 82%) α -Ketoester **179** als weißer Feststoff.

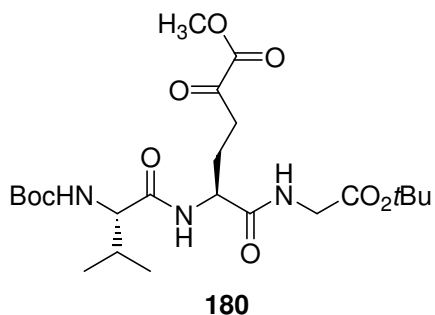
C₂₁**H**₃₅**N**₃**O**₉: 473.52

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.09 (d, $J = 7.1$, 1H, NH); 6.98 (d, $J = 7.4$, 1H, NH); 5.38 (t, $J = 5.5$, 1H, NH); 4.55 (td, $J = 8.0, 5.0$, 1H, H-2); 4.41 (quint, $J = 7.2$, 1H, Ala-CH); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.80 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.07 (dt, $J = 19.4, 7.3$, 1H, H-4a); 2.91 (ddd, $J = 19.4, 7.0, 6.0$, 1H, H-4b); 2.25 – 2.18; 2.00 – 1.91 (2m, 2H, H-3); 1.46; 1.44 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.36 (d, $J = 7.2$, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 193.5 (C-5); 171.7; 170.4; 169.9 (3x CO); 161.1 (C-6); 155.8 (Boc-CO); 82.1; 80.3 (2x OC(CH₃)₃); 53.1 (OCH₃); 51.8 (C-2); 49.0 (Ala-CH); 44.4 (Gly-CH₂); 35.6 (C-4); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 26.6 (C-3); 18.1 (Ala-CH₃).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-valyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-glycin-*tert*-butylester (180)**



2.60 g (3.50 mmol) Phosphoran **176** wurden in 35 mL Dichlormethan sowie 15 mL Methanol gelöst und gemäß **AAV2** 40 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.62 g (3.23 mmol, 92%) α -Ketoester **180** als weißer Schaum.

C₂₃H₃₉N₃O₉: 501.58

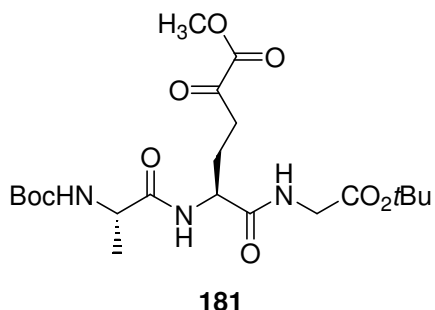
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.09 (d, $J = 7.6$, 1H, NH); 7.05 (br, 1H, NH); 5.14 (d, $J = 7.5$, 1H, NH); 4.59 (td, $J = 7.9, 4.9$, 1H, H-2); 3.93 – 3.83 (m, 3H, Gly-CH₂, Val-C _{α} H); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.13 (dt, $J = 19.7, 7.2$, 1H, H-4a); 2.95 (dt, $J = 19.7, 6.1$, 1H, H-4b); 2.25 – 2.00 (m, 3H, H-3, Val-C _{β} H); 1.45; 1.43 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.96; 0.91 (2d, $J = 6.8$, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 193.9 (C-5); 172.1; 171.0; 168.6 (3x CO); 160.9 (C-6); 156.3 (Boc-CO); 82.3; 80.3 (2x OC(CH₃)₃); 60.6 (Val-C _{α} H); 53.1 (OCH₃); 52.0 (C-2); 42.1 (Gly-CH₂); 35.8 (C-4); 30.6 (Val-C _{β} H); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 26.0 (C-3); 19.5; 17.9 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 524 ([M+Na]⁺, 100); 502 ([M+H]⁺, 3).

DC: R_f = 0.60 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-glycin-*tert*-butylester (181)**



2.57 g (3.60 mmol) Phosphoran **177** wurden in 35 mL Dichlormethan sowie 15 mL Methanol gelöst und gemäß **AAV2** 40 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausbeute: 1.48 g (3.12 mmol, 87%) α -Ketoester **181** als farblose, feste Masse.

C₂₁**H**₃₅**N**₃**O**₉: 473.52

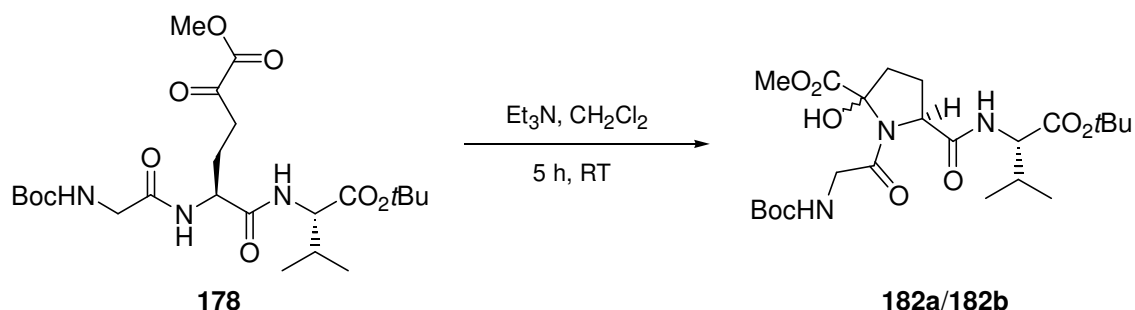
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.23 (d, J = 7.2, 1H, NH); 7.08 (br, 1H, NH); 5.17 (d, J = 5.4, 1H, NH); 4.57 (td, J = 8.1, 4.7, 1H, H-2); 4.11 (quint, J = 6.7, 1H, Ala-CH); 3.94 (dd, J = 17.9, 5.3, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.86 – 3.82 (m, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.12 (dt, J = 19.5, 7.1, 1H, H-4a); 2.96 (dt, J = 19.5, 6.1, 1H, H-4b); 2.21; 2.06 (2m, 2H, H-3); 1.44; 1.43 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.36 (d, J = 7.1, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.0 (C-5); 173.1; 171.1; 168.6 (3x CO); 161.0 (C-6); 156.0 (Boc-CO); 82.2; 80.6 (2x OC(CH₃)₃); 53.1 (OCH₃); 52.0 (C-2); 51.0 (Ala-CH); 42.0 (Gly-CH₂); 35.8 (C-4); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 25.8 (C-3); 18.1 (Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 969 ([2M+Na]⁺, 97); 496 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.50 (EE)

Zyklisierung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-valin-*tert*-butylester (178)



0.36 g (0.71 mmol) α -Ketoester **178** wurden in 20 mL Dichlormethan gelöst, mit 2 mL Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur 5 h lang gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Es wurden 0.22 g (0.44 mmol, 62%) weißer Feststoff isoliert, ein Diastereomeregemisch **182a/182b** (82 : 18) des cyclisierten α -Ketoesters **178**.

C₂₃H₃₉N₃O₉: 501.57

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 182a: 7.88 (d, J = 8.9, 1H, Val-NH); 5.25 (br, 1H, Gly-NH); 4.58 (s, 1H, OH); 4.51 (d, J = 9.1, 1H, H-2); 4.49 (dd, J = 8.5, 4.8, 1H, Val-C α H); 4.08 (dd, J = 17.6, 6.8, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (dd, J = 17.7, 4.1, 1H, Gly-CH₂, Hb); 2.72; 2.25 (2m, 2H, H-3); 2.23 (m, 1H, Val-C β H); 2.18 - 2.12 (m, 2H, H-4); 1.46; 1.42 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.94; 0.93 (2d, J = 6.8, 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

182b: 7.04 (d, J = 9.3, 1H, Val-NH); 5.35 (br, 1H, Gly-NH); 4.96 (s, 1H, OH); 4.49 (m, 1H, H-2); 4.45 (dd, J = 8.7, 4.3, 1H, Val-CH); 4.06 (m, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.80 (m, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 2.48; 2.33 (2m, 2H, H-3); 2.23 (m, 1H, Val-C β H); 2.20 - 2.11 (m, 2H, H-4); 1.46; 1.45 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.95; 0.89 (2d, J = 6.9, 6H, 2x Val-CH₃).

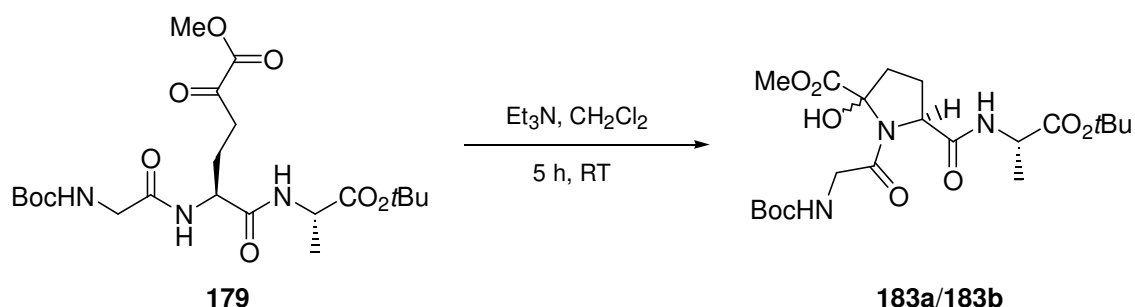
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 182a: 172.9 (C-6); 170.8 (Val-CO); 170.7 (Gly-CO); 170.7 (C-1); 155.7 (Boc-CO); 91.1 (C-5); 82.4; 80.0 (2x OC(CH₃)₃); 62.0 (C-2); 57.9 (Val-C α H); 54.1 (OCH₃); 43.0 (Gly-CH₂); 35.7 (C-4); 31.1 (Val-C β H); 30.4 (C-3); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 19.3; 17.6 (2x Val-CH₃).

182b: 172.9 (C-6); 170.8 (Val-CO); 170.7 (C-1); 170.7 (Gly-CO); 155.7 (Boc-CO); 90.1 (C-5); 82.4; 80.0 (2x OC(CH₃)₃); 62.1 (C-2); 57.6 (Val-C_αH); 53.7 (OCH₃); 43.2 (Gly-CH₂); 35.8 (C-4); 31.0 (Val-C_βH); 29.7 (C-3); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 19.4; 17.0 (2x Val-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 524 ([M+Na]⁺, 100); 502 ([M+H]⁺, 2).

DC: R_f = 0.50 (EE)

Zyklisierung von *N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-alanin-*tert*-butylester (179)



0.32 g (0.68 mmol) α -Ketoester **179** wurden in 20 mL Dichlormethan gelöst, mit 2 mL Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur 5 h lang gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (EE). Es wurden 0.25 g (0.53 mmol, 78%) weißer Feststoff isoliert, ein Diastereomerenmischung **183a/183b** (77 : 23) des cyclisierten α -Ketoesters **179**.

C₂₁H₃₅N₃O₉: 473.52

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): **183a**: 8.10 (d, *J* = 7.5, 1H, Ala-NH); 5.27 (br, 1H, Gly-NH); 4.65 (s, 1H, OH); 4.49 (m, 1H, H-2); 4.45 (m, 1H, Ala-CH); 4.06 (dd, *J* = 17.5, 6.9, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.94 (dd, *J* = 17.5, 3.8, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 2.68; 2.28 (2m, 2H, H-3); 2.15 - 2.05 (m, 2H, H-4); 1.45; 1.43 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.40 (d, *J* = 7.2, 3H, Ala-CH₃).

183b: 7.17 (d, $J = 7.0$, 1H, Ala-NH); 5.31 (br, 1H, Gly-NH); 4.95 (s, 1H, OH); 4.47 (m, 1H, H-2); 4.44 (m, 1H, Ala-CH); 3.85; 3.81 (2m, 2H, Gly-CH₂); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 2.45 (m, 2H, H-4); 2.30, 2.14 (2m, 2H, H-3); 1.46; 1.44 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.39 (d, $J = 7.0$, 3H, Ala-CH₃).

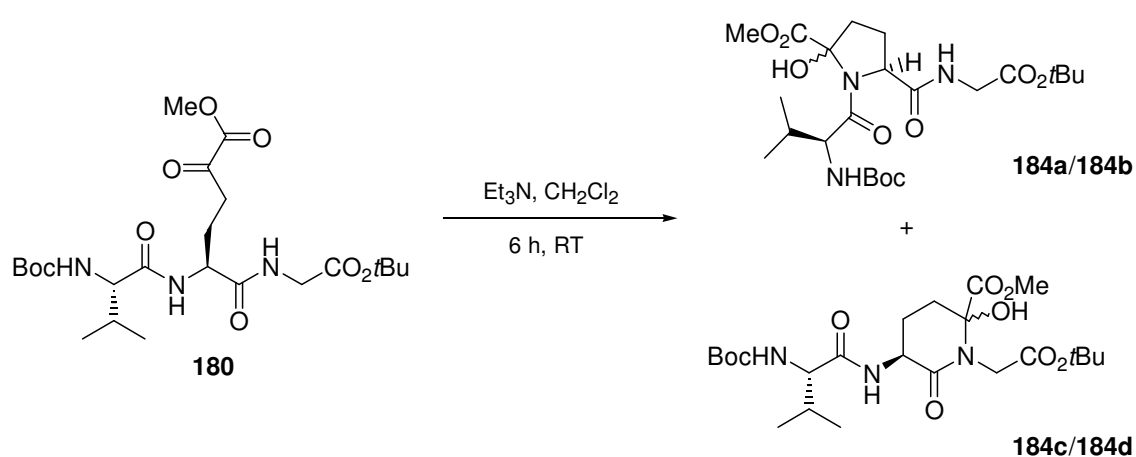
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 183a: 173.4 (C-6); 171.7 (Ala-CO); 170.8 (Gly-CO); 170.2 (C-1); 155.9 (Boc-CO); 91.1 (C-5); 82.1; 80.0 (2x OC(CH₃)₃); 61.8 (C-2); 54.0 (OCH₃); 48.8 (Ala-CH); 43.0 (Gly-CH₂); 35.7 (C-4); 30.2 (C-3); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 17.8 (Ala-CH₃).

183b: 171.5 (Ala-CO); 171.3 (C-6); 170.3 (C-1); 169.4 (Gly-CO); 155.8 (Boc-CO); 90.2 (C-5); 82.3; 80.0 (2x OC(CH₃)₃); 61.7 (C-2); 53.7 (OCH₃); 48.9 (Ala-CH); 43.0 (Gly-CH₂); 35.7 (C-4); 29.5 (C-3); 28.4; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 18.0 (Ala-CH₃).

MS (ESI-LCQ, m/z): 969 ([2M+Na]⁺, 100); 496 ([M+Na]⁺, 38).

DC: R_f = 0.35 (EE)

Zyklisierung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-valyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-glycin-*tert*-butylester (**180**)



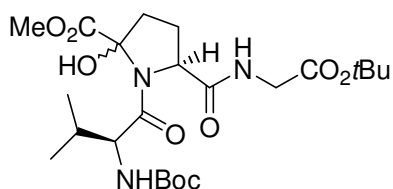
1.45 g (2.90 mmol) α -Ketoester **180** wurden in 30 mL Dichlormethan gelöst, mit 2 mL Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur 6 h lang gerührt. Die Lösungsmittel wur-

den unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Es wurden 0.87 g (1.73 mmol, 60%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der diastereomeren Prolinderivate **184a/184b** (16%, 75 : 25) und der diastereomeren δ -Lactame **184c/184d** (44%, 50 : 50).

C₂₃H₃₉N₃O₉: 501.58

MS (ESI-LCQ, m/z): 1025 ([2M+Na]⁺, 44); 524 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.45 (EE)



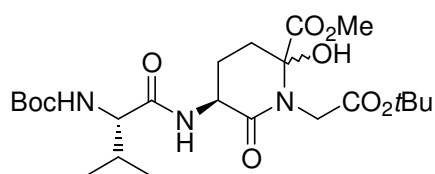
184a/184b

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO, δ): **184a**: 8.33 (t, J = 5.7, 1H, Gly-NH); 6.69 (d, J = 8.2, 1H, Val-NH); 6.52 (s, 1H, OH); 4.54 (d, J = 6.8, 1H, H-2); 3.79 (m, 1H, Val-C _{α} H); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.74; 3.66 (2m, 2H, Gly-CH₂); 2.07; 1.90 (2m, 2H, H-4); 1.91 (m, 1H, H-3a); 1.90 (m, 1H, Val-C _{β} H); 1.77 (m, 1H, H-3b);

1.38; 1.35 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.90; 0.81 (2d, J = 6.8, 6H, 2x Val-CH₃).

184b: 8.54 (t, J = 5.8, 1H, Gly-NH); 6.46 (d, J = 8.6, 1H, Val-NH); 6.22 (s, 1H, OH); 4.57 (m, 1H, H-2); 3.87 (m, 1H, Val-C _{α} H); 3.74 (m, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 3.66 (m, 1H, Gly-CH₂, Hb); 2.10 – 1.72 (m, 5H, H-3, H-4, Val-C _{β} H); 1.39; 1.36 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.74; 0.73 (2d, J = 6.8, 6.5, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, d₆-DMSO, δ): **184a**: 171.3 (C-6); 171.2 (C-1); 168.9 (Gly-CO); 168.9 (Val-CO); 155.5 (Boc-CO); 89.3 (C-5); 80.7; 78.0 (2x OC(CH₃)₃); 61.1 (C-2); 56.7 (Val-C _{α} H); 52.5 (OCH₃); 41.4 (Gly-CH₂); 35.0 (C-4); 30.2 (Val-C _{β} H); 28.1; 27.7 (2x OC(CH₃)₃); 25.8 (C-3); 18.8; 18.0 (2x Val-CH₃).

**184c/184d**

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO, δ): 184c: 8.06 (d, $J = 7.4$, 1H, Glu-NH); 7.06 (s, 1H, OH); 6.62 (d, $J = 7.6$, 1H, Val-NH); 4.34 (m, 1H, H-2); 4.09 (d, $J = 17.0$, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.86 (m, 1H, Val-C_αH); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 3.61 (d, $J = 17.0$; 1H,

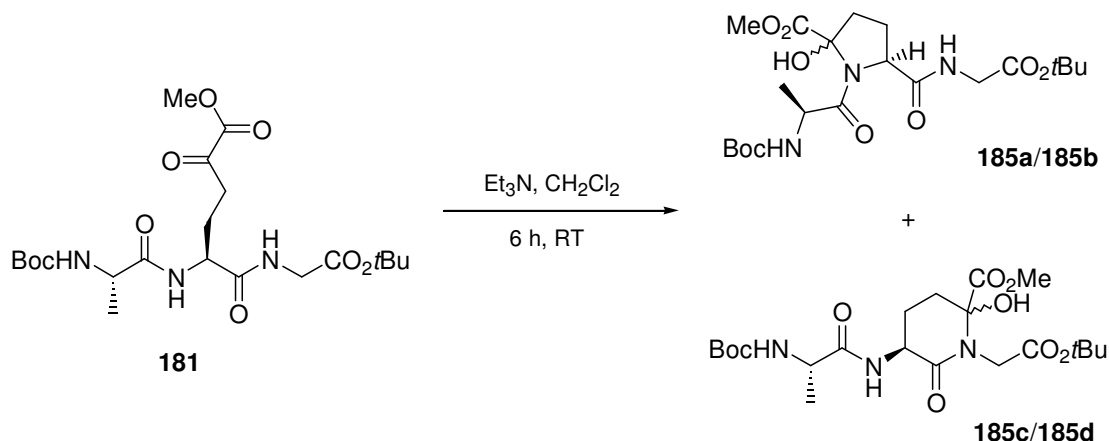
Gly-CH₂, Hb); 2.35; 2.06 (2m, 2H, H-4); 1.95 (m, 1H, Val-C_βH); 1.93; 1.74 (2m, 2H, H-3); 1.39; 1.37 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.88; 0.81 (2d, $J = 6.7$, 6H, 2x Val-CH₃).

184d: 8.03 (d, $J = 6.7$, 1H, Glu-NH); 6.90 (s, 1H, OH); 6.60 (d, $J = 8.7$, 1H, Val-NH); 4.34 (m, 1H, H-2); 3.80 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.78 (m, 1H, Val-C_αH); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 2.39; 2.04 (2m, 2H, H-4); 1.95 (m, 1H, Val-C_βH); 1.93 (m, 2H, H-3); 1.40; 1.37 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 0.87; 0.83 (2d, $J = 6.7$, 6H, 2x Val-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, d₆-DMSO, δ): 184c: 171.3 (C-1); 171.2 (Val-CO); 170.7 (C-6); 167.7 (Gly-CO); 155.3 (Boc-CO); 86.2 (C-5); 80.3; 78.0 (2x OC(CH₃)₃); 59.4 (Val-C_αH); 52.8 (OCH₃); 49.0 (C-2); 44.2 (Gly-CH₂); 33.1 (C-4); 30.7 (Val-C_βH); 28.2; 27.7 (2x OC(CH₃)₃); 24.3 (C-3); 19.3; 18.1 (2x Val-CH₃).

184d: 171.2 (Val-CO); 170.9 (C-6); 169.3 (C-1); 167.2 (Gly-CO); 155.3 (Boc-CO); 85.7 (C-5); 80.4; 78.1 (2x OC(CH₃)₃); 59.8 (Val-C_αH); 52.9 (OCH₃); 49.2 (C-2); 45.1 (Gly-CH₂); 32.1 (C-4); 30.7 (Val-C_βH); 28.2; 27.7 (2x OC(CH₃)₃); 23.0 (C-3); 19.3; 17.9 (2x Val-CH₃).

Zyklisierung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-alanyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamin-*tert*-butylester (**181**)

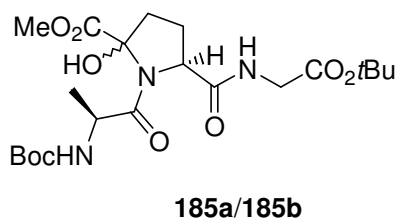


0.51 g (1.07 mmol) α -Ketoester **181** wurden in 30 mL Dichlormethan gelöst, mit 2 mL Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur 6 h lang gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Es wurden 0.46 g (0.97 mmol, 91%) weißer Feststoff isoliert, ein Gemisch der diastereomeren Prolinderivate **185a/185b** (47%, 72 : 28) und der diastereomeren δ -Lactame **185c/185d** (44%, 50 : 50).

C₂₁**H**₃₅**N**₃**O**₉: 473.52

MS (ESI-LCQ, m/z): 969 ([2M+Na]⁺, 100); 496 ([M+Na]⁺, 27).

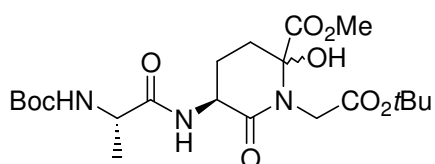
DC: R_f = 0.35 (EE)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): **185a**: 8.17 (t, J = 5.6, 1H, Gly-NH); 5.10 (d, J = 7.0, 1H, Ala-NH); 4.65 (s, 1H, OH); 4.47 (d, J = 8.4, 1H, H-2); 4.18 (m, 1H, Ala-CH); 4.10 (dd, J = 17.9, 6.5, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.90 (dd, J = 17.9, 4.5, 1H, Gly-CH₂, Hb); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 2.66; 2.40 (2m, 2H, H-3); 2.28; 2.10 (2m, 2H, H-4); 1.46; 1.45 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.29 (d, J = 6.9, 3H, Ala-CH₃).

185b: 7.70 (br, 1H, Gly-NH); 5.08 (br, 1H, NH); 4.79 (s, 1H, OH); 4.48 (m, 1H, H-2); 4.12 (m, 1H, Ala-CH); 3.97 – 3.94 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 2.43 – 1.85 (m, 4H, H-3, H-4); 1.45; 1.40 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.29 (d, *J* = 7.0, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 185a: 174.0 (Ala-CO); 171.7 (C-6); 169.8 (C-1); 168.9 (Gly-CO); 155.2 (Boc-CO); 90.7 (C-5); 82.4; 80.0 (2x OC(CH₃)₃); 62.0 (C-2); 53.9 (OCH₃); 48.5 (Ala-CH₃); 42.4 (Gly-CH₂); 35.2 (C-4); 30.3 (C-3); 28.4; 28.2 (2x OC(CH₃)₃); 17.2 (Ala-CH₃).



185c/185d

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 185c: 6.75 (br, 1H, Glu-NH); 5.08 (d, *J* = 6.4, 1H, Ala-NH); 4.84 (s, 1H, OH); 4.42 (m, 1H, H-2); 4.23 (d, *J* = 17.3, 1H, Gly-CH₂, Ha); 4.19 (m, 1H, Ala-CH); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.71 (d, *J* = 17.3, 1H, Gly-CH₂, Hb);

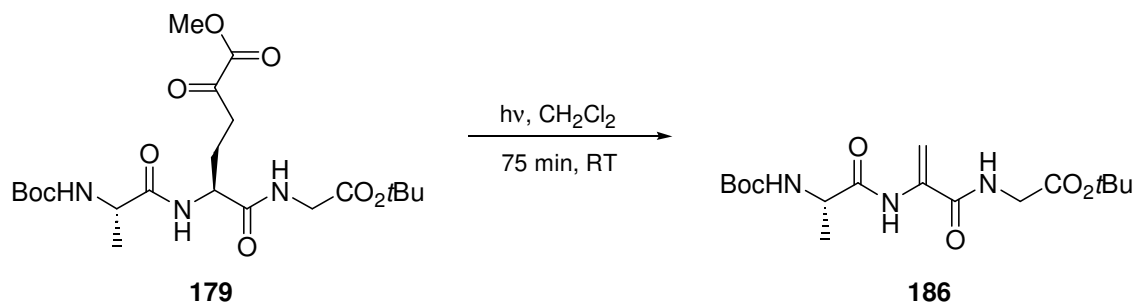
2.49; 1.90 (2m, 2H, H-3); 2.43; 2.24 (2m, 2H, H-4); 1.45; 1.44 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.38 (d, *J* = 7.3, 3H, Ala-CH₃).

185d: 6.81 (br, 1H, NH); 5.06 (br, 1H, Ala-NH); 4.86 (s, 1H, OH); 4.54 (m, 1H, H-2); 4.20 (m, 1H, Ala-CH); 4.18 (m, 1H, Gly-CH₂, Ha); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.57 (d, *J* = 17.1, 1H, Gly-CH₂, Hb); 2.50 – 1.90 (m, 4H, H-3, H-4); 1.46; 1.45 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.38 (d, *J* = 6.9, 3H, Ala-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 185c: 173.1 (Ala-CO); 172.7 (C-6); 169.8 (C-1); 168.9 (Gly-CO); 155.2 (Boc-CO); 85.9 (C-5); 81.9; 80.6 (2x OC(CH₃)₃); 53.8 (OCH₃); 51.0 (C-2); 50.3 (Ala-CH₃); 44.8 (Gly-CH₂); 33.4 (C-4); 24.7 (C-3); 28.5; 28.1 (2x OC(CH₃)₃); 18.9 (Ala-CH₃).

9.2 Bestrahlung der α -Ketoester-modifizierten Glutaminsäurepeptide

Bestrahlung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-alanyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-glycin-*tert*-butylester (**179**)

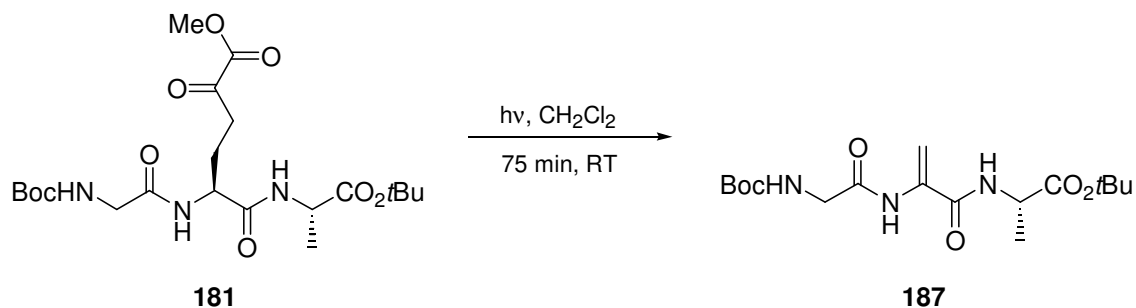


37 mg (0.078 mmol) α -Ketoester **179** wurden in 2 mL Dichlormethan 75 min lang nach **AAV3a** bestrahlt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 2:3) wurden 10 mg (0.026 mmol, 33%) Photoprodukt **186** als weißer Feststoff isoliert.

C₁₇**H**₂₉**N**₃**O**₆: 371.43

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.59 (s, 1H, NH); 6.66 (br, 1H, NH); 6.50; 5.35 (2s, 2H, C=CH₂); 5.02 (br, 1H, NH); 4.26 (m, 1H, Ala-CH); 4.01 (d, $J = 4.8$, 2H, Gly-CH₂); 1.49; 1.45 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.40 (d, $J = 7.1$, 3H, Ala-CH₃).

DC: $R_f = 0.65$ (EE)

Bestrahlung von *N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-5-(methoxycarbonyl)-glutamyl-alanin-*tert*-butylester (181)

32 mg (0.068 mmol) α -Ketoester **181** wurden in 2 mL Dichlormethan 75 min lang nach **AAV3a** bestrahlt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 2:3) wurden 12 mg (0.033 mmol, 49%) Photoprodukt **187** als weißer Feststoff isoliert.

C₁₇**H**₂₉**N**₃**O**₆: 371.43

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.55 (s, 1H, NH); 6.89 (d, $J = 6.4$, 1H, NH); 6.48; 5.36 (2s, 2H, C=CH₂); 5.27 (br, 1H, NH); 4.47 (quint, $J = 7.1$, 1H, Ala-CH); 3.90 (d, $J = 4.4$, 2H, Gly-CH₂); 1.48; 1.46 (2s, 18H, Boc, *t*Bu); 1.41 (d, $J = 6.8$, 3H, Ala-CH₃).

DC: R_f = 0.65 (EE)

10 Synthese bizyklischer Verbindungen

10.1 Bizyklische Lactame mit Tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-Grundgerüst

(S3, S6, S7a)-6-(*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-3-(2'-methyl-propyl)-2,5-dioxa-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-7a-carbonsäuremethylester (**193a**)

(S3, S6, R7a)-6-(*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-3-(2'-methyl-propyl)-2,5-dioxa-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-7a-carbonsäuremethylester (**193b**)

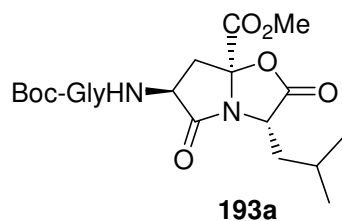
1.40 g (2.61 mmol) Benzylester **93a/b** (94 : 6) wurden nach **AAV4** in 25 mL THF hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde in 70 mL Dichlormethan gelöst, mit 0.52 g (2.70 mmol) EDC und 66 mg (0.54 mmol) DMAP versetzt und bei 0 °C 18 h lang gerührt. Es wurde einmal mit Wasser extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Es wurden 0.91 g (2.13 mmol, 82%) weißer Schaum erhalten, ein Gemisch der Diastereomere **193a** und **193b** im Verhältnis 94 : 6.

C₁₉**H**₂₉**N**₃**O**₈: 427.46

MS (ESI-LCQ, m/z): 877 ([2M+Na]⁺, 100); 450 ([M+Na]⁺, 52).

EA: C: 53.27 (53.39); H: 6.86 (6.84); N: 9.70 (9.83).

DC: R_f = 0.50 (EE)

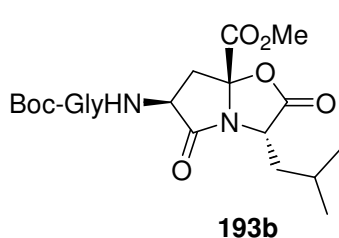


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.05 (d, *J* = 6.8, 1H, NH); 5.35 (br, 1H, NH); 4.91 (m, 1H, H-6); 4.39 (dd, *J* = 11.3, 4.2, 1H, H-3); 3.90 – 3.82 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.42 (dd, *J* = 13.1, 8.5, 1H, H-7a); 2.38 (dd, *J* = 13.1, 10.8, 1H, H-7b); 1.78 – 1.71 (m, 1H,

CH₂CH(CH₃)₂); 1.67 (ddd, *J* = 13.8, 8.8, 4.2, 1H, CH₂CH(CH₃)₂); 1.51 (ddd, *J* = 13.8, 11.3, 4.6, 1H, CH₂CH(CH₃)₂); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.03; 0.94 (2d, *J* = 6.5, 6.6, 6H, CH₂CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 174.7 (C-5); 172.0 (C-2); 170.5 (Gly-CO); 168.2 (C-9); 156.3 (Boc-CO); 92.4 (C-8); 80.7 (OC(CH₃)₃); 54.6 (C-3); 54.1 (OCH₃); 51.3 (C-6); 44.3 (Gly-CH₂); 39.6 (CH₂CH(CH₃)₂); 38.3 (C-7); 28.4 (OC(CH₃)₃); 25.5 (CH₂CH(CH₃)₂); 23.0; 21.3 (CH₂CH(CH₃)₂).

NOE (δ): 4.91 → 3.42 → 3.89.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.33 (d, *J* = 8.3, 1H, NH); 5.35 (br, 1H, NH); 4.82 (m, 1H, H-6); 4.21 (t, *J* = 6.5, 1H, H-3); 3.91 (s, 3H, OCH₃); 3.90 – 3.82 (m, 2H, Gly-CH₂); 2.82 (dd, *J* = 14.6, 2.5, 1H, H-7a); 2.66 (dd, *J* = 14.6, 10.4, 1H, H-7b); 2.28 – 2.15; 1.78 – 1.71 (2m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂); 1.46 (s, 9H, Boc); 0.98; 0.97 (2d, *J* = 6.6, 6.7, 6H, CH₂CH(CH₃)₂).

(S3, S6, S7a)-6-(*tert*-Butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-3-isopropyl-2,5-dioxotetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-7a-carbonsäuremethylester (194a)

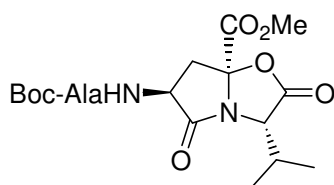
(S3, S6, R7a)-6-(*tert*-Butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-3-isopropyl-2,5-dioxotetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-7a-carbonsäuremethylester (194b)

1.75 g (3.27 mmol) Benzylester **96a/b** (89 : 11) wurden nach **AAV4** in 30 mL THF hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde in 70 mL Dichlormethan gelöst, mit 0.65 g (3.40 mmol) EDC und 83 mg (0.68 mmol) DMAP versetzt und bei 0 °C 18 h lang gerührt. Es wurde einmal mit Wasser extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Es wurden 1.19 g (2.78 mmol, 85%) weißer Schaum erhalten, ein Gemisch der Diastereomere **194a** und **194b** im Verhältnis 90 : 10.

C₁₉H₂₉N₃O₈: 427.46

MS (ESI-LCQ, m/z): 450 ([M+Na]⁺, 100).

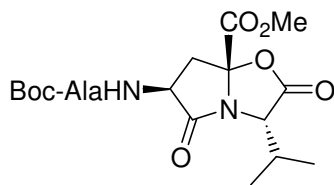
DC: R_f = 0.55 (EE)



194a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.08 (br, 1H, NH); 5.11 (d, *J* = 7.4, 1H, NH); 4.90 (ddd, *J* = 10.7, 8.0, 7.4, 1H, H-6); 4.21 (m, 1H, Ala-CH); 4.06 (d, *J* = 8.0, 1H, H-3); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.33 (dd, *J* = 13.1, 8.3, 1H, H-7a); 2.37 (dd, *J* = 13.1, 11.0, 1H, H-7b); 2.05 (d x sept, *J* = 7.9, 6.7, 1H, CH(CH₃)₂); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.37 (d, *J* = 7.0, 3H, Ala-CH₃); 1.15; 0.92 (2d, *J* = 6.7, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 175.0; 173.5; 170.7; 168.5 (4x CO); 155.8 (Boc-CO); 92.2 (C-8); 80.5 (OC(CH₃)₃); 61.5 (C-3); 53.9 (OCH₃); 51.6 (C-6); 50.0 (Ala-CH); 39.6 (C-7); 30.5 (CH(CH₃)₂); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.3; 19.2; 18.2 (Ala-CH₃, CH(CH₃)₂).



194b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.29 (br, 1H, NH); 5.10 (br, 1H, NH); 4.68 (m, 1H, H-6); 4.21 (m, 1H, Ala-CH); 4.23 (d, *J* = 2.7, 1H, H-3); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.23 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.88 (dd, *J* = 14.7, 1.4, 1H, H-7a); 2.63 (dd, *J* = 14.7, 10.8, 1H, H-7b); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.36 (d, *J* = 7.0, 3H, Ala-CH₃); 1.22; 0.86 (2d, *J* = 7.2, 6.7, 6H, CH(CH₃)₂).

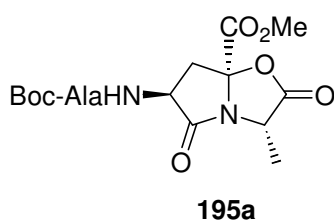
(S3, S6, S7a)-6-(tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-3-methyl-2,5-dioxo-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-7a-carbonsäuremethylester (195a)**(S3, S6, R7a)-6-(tert-Butyloxycarbonyl-alanyl-amino)-3-isopropyl-2,5-dioxo-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-7a-carbonsäuremethylester (195b)**

400 mg (0.79 mmol) Benzylester **97a/b** (92 : 8) wurden nach **AAV4** in 15 mL THF hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst, mit 153 mg (0.80 mmol) EDC und 20 mg (0.16 mmol) DMAP versetzt und bei 0 °C 18 h lang gerührt. Es wurde einmal mit Wasser extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Es wurden 185 mg (0.46 mmol, 58%) weißer Schaum erhalten, ein Gemisch der Diastereomere **195a** und **195b** im Verhältnis 96 : 4.

C₁₇H₂₅N₃O₈: 399.40

MS (ESI-LCQ, m/z): 821 ([2M+Na]⁺, 100); 422 ([M+Na]⁺, 33).

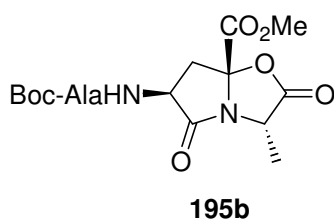
DC: R_f = 0.50 (EE)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.07 (br, 1H, NH); 5.10 (d, *J* = 6.8, 1H, NH); 4.81 (dt, *J* = 10.3, 8.1, 1H, H-6); 4.46 (q, *J* = 7.3, 1H, H-3); 4.21 (m, 1H, Ala-CH); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.47 (dd, *J* = 13.2, 8.4, 1H, H-7a); 2.36 (dd, *J* = 13.2, 10.7, 1H, H-7b); 1.49 (d, *J* = 7.3, 3H, CH₃); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.37 (d, *J* = 7.1, 3H, Ala-CH₃).

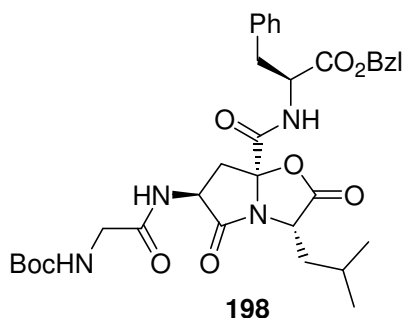
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 174.3 (C-5); 173.5 (Ala-CO); 172.4 (C-2); 168.1 (C-9); 155.8 (Boc-CO); 92.2 (C-8); 80.6 (OC(CH₃)₃); 54.1 (OCH₃); 51.6 (C-6); 51.4 (C-3); 50.0 (Ala-CH); 38.3 (C-7); 28.4 (OC(CH₃)₃); 18.0 (Ala-CH₃); 16.7 (CH₃).

NOE (δ): 4.81 → 3.47 → 3.89



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.07 (br, 1H, NH); 5.08 (br, 1H, NH); 4.57 (m, 1H, H-6); 4.32 (q, *J* = 7.2, 1H, H-3); 4.21 (m, 1H, Ala-CH); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 2.91 (dd, *J* = 15.1, 2.7, 1H, H-7a); 2.71 (dd, *J* = 15.1, 10.7, 1H, H-7b); 1.74 (d, *J* = 7.1, 3H, CH₃); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.35 (d, *J* = 7.0, 3H, Ala-CH₃).

(S3, S6, S7a)-6-(*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-3-(2'-methyl-propyl)-2,5-dioxo-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-7a-carbonyl-phenylalanin-benzylester (198**)**



715 mg (1.67 mmol) Methylester **193a/b** (94 : 6) wurden in 15 mL THF und 5 mL Wasser gelöst, mit 140 mg (3.34 mmol) LiOH·H₂O versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Mit 1 M Salzsäure wurde auf pH = 3 angesäuert und alle Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 60 mL Dichlormethan und 20 mL DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 320 mg (1.67 mmol) EDC und 40 mg (0.33 mmol) DMAP wurde bei 0 °C 18 h lang gerührt. Anschließend wurden 487 mg (1.67 mmol) H-Phe-OBzl-HCl, 536 mg (1.67 mmol) TBTU sowie 0.86 mL (5.01 mmol) DIEA zugegeben, und es wurde weitere 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die tiefbraune Lösung wurde mit Wasser extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:1). Es wurden 294 mg (0.45 mmol, 27%) Verbindung **198** als weißer Schaum isoliert.

C₃₄H₄₂N₄O₉: 650.74

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.25; 7.08 – 7.05 (2m, 10H, 2x Ph); 6.90 (br, 1H, NH); 6.85 (br, 1H, Phe-NH); 5.26 (br, 1H, Gly-NH); 5.18; 5.13 (2d, *J* = 12.1, 2H, CH₂Ph); 4.86 (td, *J* = 8.0, 5.7, 1H, Phe-CH); 4.74 (m, 1H, H-6); 4.38 (dd, *J* = 11.2, 4.9,

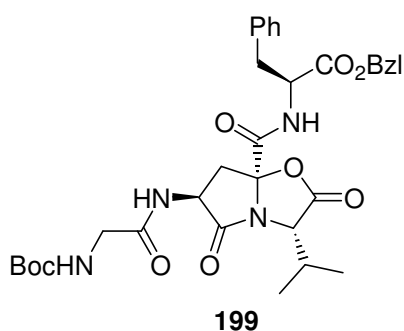
^1H , H-3); 3.81 (d, $J = 3.5$, 2H, Gly- CH_2); 3.26 (dd, $J = 14.1$, 5.6, 1H, Phe- CH_2 , Ha); 3.05 (dd, $J = 14.1$, 7.8, 1H, Phe- CH_2 , Hb); 2.84 (dd, $J = 13.0$, 8.8, 1H, H-7a); 2.29 (dd, $J = 13.0$, 10.1, 1H, H-7b); 1.68 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.47 – 1.41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.44 (s, 9H, Boc); 0.96; 0.86 (2d, $J = 6.6$, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ): 174.7 (C-5); 171.6 (C-2); 170.3 (Phe-CO); 170.2 (Gly-CO); 168.0 (C-9); 156.3 (Boc-CO); 135.2; 134.9 (2x *i*-C); 129.2; 129.0; 128.8; 128.8; 128.7; 127.6 (2x *p*-, *m*-, *o*-C); 93.6 (C-8); 80.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 67.8 (CH_2Ph); 54.4 (C-3); 53.4 (Phe-CH); 51.9 (C-6); 44.3 (Gly- CH_2); 39.7 (C-7); 39.0 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 37.5 (Phe- CH_2); 28.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 25.3 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 22.8; 21.1 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

MS (ESI-LCQ, m/z): 673 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.58$ (EE)

(S3, S6, S7a)-6-(*tert*-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-3-isopropyl-2,5-dioxo-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-7a-carbonyl-phenylalanin-benzylester (199)



2.65 g (5.95 mmol) Methylester **143a/b** (85 : 15) wurden in 30 mL THF und 10 mL Wasser gelöst, mit 0.50 g (11.90 mmol) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ versetzt und 75 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Mit 1 M Salzsäure wurde auf $\text{pH} = 3$ angesäuert und alle Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 100 mL Dichlormethan und 10 mL DMF aufgenommen und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von

1.14 g (5.95 mmol) EDC und 145 mg (1.19 mmol) DMAP wurde bei 0 °C 18 h lang gerührt. Anschließend wurden 1.75 g (6.00 mmol) H-Phe-OBzl-HCl, 1.93 g (6.00 mmol) TBTU sowie 3.08 mL (18.00 mmol) DIEA zugegeben, und es wurde weitere 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die tiefbraune Lösung wurde mit Wasser extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde

chromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Es wurden 1.30 g (2.04 mmol, 34%) Verbindung **199** als weißer Schaum isoliert. Umkristallisation in Toluol ergab weiße nadelförmige Kristalle.

C₃₃H₄₀N₄O₉: 636.71

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.40 – 7.34; 7.31 – 7.24; 7.08 – 7.05 (3m, 10H, 2x Ph); 6.89 (br, 1H, NH); 6.86 (br, 1H, Phe-NH); 5.30 (br, 1H, Gly-NH); 5.18; 5.13 (2d, *J* = 12.1, 2H, CH₂Ph); 4.88 (td, *J* = 8.0, 5.7, 1H, Phe-CH); 4.80 (m, 1H, H-6); 4.07 (d, *J* = 7.3, 1H, H-3); 3.83 – 3.79 (m, 2H, Gly-CH₂); 3.27 (dd, *J* = 14.0, 5.6, 1H, Phe-CH₂, Ha); 3.04 (dd, *J* = 14.0, 7.8, 1H, Phe-CH₂, Hb); 2.76 (dd, *J* = 12.4, 8.5, 1H, H-7a); 2.26 (dd, *J* = 12.4, 11.0, 1H, H-7b); 1.94 (oct, *J* = 6.8, 1H, CH(CH₃)₂); 1.45 (s, 9H, Boc); 1.02; 0.82 (2d, *J* = 6.7, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 175.5 (C-5); 170.4 (C-2); 170.3 (Gly-CO); 170.2 (Phe-CO); 168.0 (C-9); 156.3 (Boc-CO); 135.2; 134.9 (2x *i*-C); 129.3; 128.9; 128.8; 128.8; 128.7; 127.6 (2x *p*-, *m*-, *o*-C); 93.3 (C-8); 80.6 (OC(CH₃)₃); 67.7 (CH₂Ph); 61.6 (C-3); 53.2 (Phe-CH); 52.0 (C-6); 44.3 (Gly-CH₂); 40.7 (C-7); 37.8 (Phe-CH₂); 30.5 (CH(CH₃)₂); 28.4 (OC(CH₃)₃); 19.1; 18.8 (CH(CH₃)₂).

NOE (δ): 6.89 → 4.80 → 2.76; 6.89 → 2.26; 6.86 → 0.82; 6.86 → 4.88; 6.86 → 3.04.

MS (ESI-LCQ, m/z): 659 ([M+Na]⁺, 100).

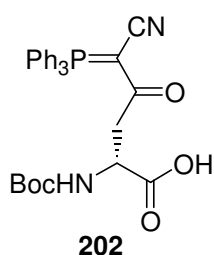
EA: C: 62.35 (62.25); H: 6.33 (6.33); N: 8.79 (8.80).

DC: R_f = 0.62 (EE)

Smp.: 98 – 100 °C (Toluol)

10.2 Bicyklische Lactame mit Hexahydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-Grundgerüst

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-*D*-asparginsäure (**202**)



4.85 g (15.0 mmol) Boc-D-Asp(OH)-OBzl wurden nach **AAV1** mit 2.88 g (15.0 mmol) EDC, 0.37 g (3.0 mmol) DMAP und 4.52 g (15.0 mmol) Ylid **19** in 80 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:3) wurden 7.90 g (13.0 mmol, 87%) Phosphoran als weißer Schaum isoliert. Dieses wurde anschließend in 30 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Es wurden 6.71 g (13.0 mmol, quant.) Carbonsäure **202** als weißer Schaum erhalten.

C₂₉**H**₂₉**N**₂**O**₅: 516.53

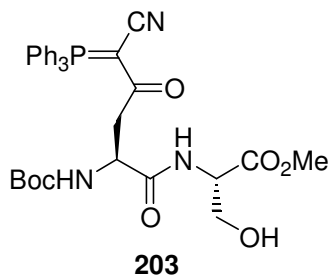
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.5 (br, 1H, COOH); 7.71 – 7.67; 7.63 – 7.54 (2m, 15H, PPh₃); 5.65 (d, *J* = 6.5, 1H, NH); 4.53 (ddd, *J* = 9.7, 6.3, 2.0, 1H, H-2); 3.68 (dd, *J* = 17.6, 2.0, 1H, H-3a); 3.00 (ddd, *J* = 17.6, 10.0, 1.1, 1H, H-3b); 1.45 (s, 9H, Boc).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.02

MS (ESI-LCQ, m/z): 539 ([M+Na]⁺, 100); 517 ([M+H]⁺, 95); 461 ([M-*t*Bu+H]⁺, 23).

DC: R_f = 0.05 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-aspartyl-serin-methylester (203)**



3.87 g (7.50 mmol) Carbonsäure **84** wurden mit 1.17 g (7.50 mmol) H-Ser-OMe·HCl, 2.41 g (7.50 mmol) TBTU, sowie 3.85 mL (22.50 mmol) DIEA in 70 mL Dichlormethan und 30 mL DMF nach **AAV5** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 4.55 g (7.37 mmol, 98%) Dipeptid **203** als weißer Schaum isoliert.

C₃₃H₃₆N₃O₇P: 617.64

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.68 – 7.63; 7.59 – 7.52 (2m, 15H, PPh₃); 7.28 (d, *J* = 7.2, 1H, NH); 5.56 (d, *J* = 8.6, 1H, NH); 4.50; 4.42 (2m, 2H, H-2, Ser-CH); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.75 – 3.70 (m, 2H, H-3a, Ser-CH₂, Ha); 3.57 (dd, *J* = 15.9, 2.8, 1H, Ser-CH₂, Hb); 3.11 (dd, *J* = 17.4, 4.5, 1H, H-3b); 3.10 (s, 1H, OH); 1.47 (s, 9H, Boc).

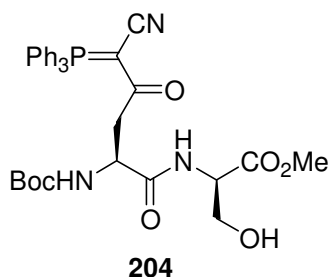
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.9 (C-4); 172.1; 170.9 (2x CO); 155.6 (Boc-CO); 133.6 (D, ²*J*(C,P) = 10.3, *o*-C); 133.5 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.7, *p*-C); 129.5 (D, ³*J*(C,P) = 13.0, *m*-C); 122.5 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C); 121.2 (D, ²*J*(C,P) = 15.7, CN); 80.5 (OC(CH₃)₃); 61.5 (Ser-CH₂); 55.5 (Ser-CH); 52.7 (OCH₃); 51.2 (C-2); 50.2 (D, ¹*J*(C,P) = 126, C-5); 41.9 (C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.16

MS (ESI-LCQ, m/z): 640 ([M+Na]⁺, 100); 618 ([M+H]⁺, 3); 540 ([M-Boc+Na]⁺, 3).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-aspartyl-D-serin-methylester (204)**



3.87 g (7.50 mmol) Carbonsäure **84** wurden mit 1.17 g (7.50 mmol) H-D-Ser-OMe-HCl, 2.41 g (7.50 mmol) TBTU, sowie 3.85 mL (22.50 mmol) DIEA in 50 mL Dichlormethan und 20 mL DMF nach **AAV5** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 4.55 g (7.37 mmol, 98%) Dipeptid **204** als weißer Schaum isoliert.

C₃₃H₃₆N₃O₇P: 617.64

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.67 – 7.51 (m, 15H, PPh₃); 7.14 (d, *J* = 6.6, 1H, NH); 5.74 (d, *J* = 7.7, 1H, NH); 4.52 (m, 1H, Ser-CH); 4.42 (dt, *J* = 6.8, 3.4, 1H, H-2); 3.80 (dd, *J* = 11.7, 1.7, 1H, Ser-CH₂, Ha); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.71 (dd, *J* = 11.7, 3.8, 1H, Ser-CH₂, Hb); 3.42 (dd, *J* = 16.5, 3.7, 1H, H-3a); 3.29 (s, 1H, OH); 3.09 (dd, *J* = 16.5, 6.9, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc).

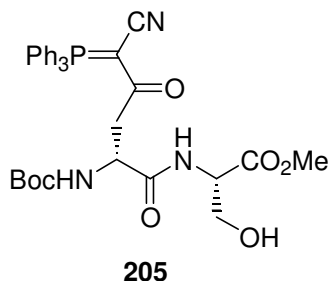
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.2 (D, ²*J*(C,P) = 4.5, C-4); 171.9; 170.6 (2x CO); 155.6 (Boc-CO); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C); 133.5 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.9, *p*-C); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.6 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C); 121.7 (D, ²*J*(C,P) = 15.8, CN); 80.1 (OC(CH₃)₃); 62.3 (Ser-CH₂); 55.6 (Ser-CH); 52.7 (OCH₃); 51.6 (C-2); 50.2 (D, ¹*J*(C,P) = 125, C-5); 41.4 (D, ³*J*(C,P) = 5.1, C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.08

MS (ESI-LCQ, m/z): 640 ([M+Na]⁺, 100); 618 ([M+H]⁺, 24).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanylidene]-D-aspartyl-serin-methylester (205)**



3.36 g (6.50 mmol) Carbonsäure **202** wurden mit 1.01 g (6.50 mmol) H-Ser-OMe·HCl, 2.09 g (6.50 mmol) TBTU, sowie 3.34 mL (19.50 mmol) DIEA in 50 mL Dichlormethan und 20 mL DMF nach **AAV5** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 3.72 g (6.02 mmol, 93%) Dipeptid **205** als weißer Schaum isoliert.

C₃₃H₃₆N₃O₇P: 617.64

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.67 – 7.51 (m, 15H, PPh₃); 7.15 (d, *J* = 6.7, 1H, NH); 5.75 (d, *J* = 7.7, 1H, NH); 4.52 (m, 1H, H-2); 4.43 (dt, *J* = 6.9, 3.4, 1H, Ser-CH); 3.81 (dd, *J* = 11.4, 2.3, 1H, Ser-CH₂, Ha); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.71 (dd, *J* = 11.4, 3.8, 1H, Ser-CH₂, Hb); 3.42 (dd, *J* = 16.5, 3.9, 1H, H-3a); 3.37 (s, 1H, OH); 3.09 (dd, *J* = 16.5, 6.9, 1H, H-3b); 1.44 (s, 9H, Boc).

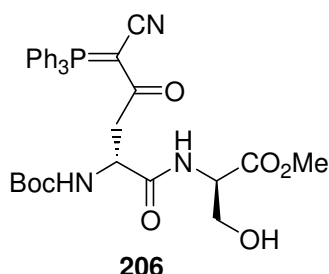
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.2 (D, ²*J*(C,P) = 3.0, C-4); 171.8; 170.6 (2x CO); 155.6 (Boc-CO); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C); 133.5 (D, ⁴*J*(C,P) = 3.0, *p*-C); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.6 (D, ¹*J*(C,P) = 93.6, *i*-C); 121.7 (D, ²*J*(C,P) = 15.9, CN); 80.2 (OC(CH₃)₃); 62.3 (Ser-CH₂); 55.6 (Ser-CH); 52.7 (OCH₃); 51.6 (C-2); 50.2 (D, ¹*J*(C,P) = 125, C-5); 41.4 (D, ³*J*(C,P) = 4.1, C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.07

MS (ESI-LCQ, m/z): 640 ([M+Na]⁺, 100); 618 ([M+H]⁺, 19).

DC: R_f = 0.35 (EE)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-4-[(cyanomethylen)triphenylphosphanyliden]-D-aspartyl-D-serin-methylester (206)**



3.36 g (6.50 mmol) Carbonsäure **202** wurden mit 1.01 g (6.50 mmol) H-D-Ser-OMe·HCl, 2.09 g (6.50 mmol) TBTU, sowie 3.34 mL (19.50 mmol) DIEA in 50 mL Dichlormethan und 20 mL DMF nach **AAV5** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (EE) wurden 3.69 g (5.97 mmol, 92%) Dipeptid **206** als weißer Schaum isoliert.

C₃₃H₃₆N₃O₇P: 617.64

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.68 – 7.64; 7.60 – 7.52 (2m, 15H, PPh₃); 7.27 (d, *J* = 5.5, 1H, NH); 5.56 (d, *J* = 8.6, 1H, NH); 4.50; 4.42 (2m, 2H, H-2, Ser-CH); 3.75 (m, 1H, Ser-CH₂, Ha); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.73 (dd, *J* = 17.6, 4.0, 1H, H-3a); 3.58 - 3.54 (m, 1H, Ser-CH₂, Hb); 3.11 (dd, *J* = 17.6, 4.6, 1H, H-3b); 3.03 (s, 1H, OH); 1.48 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.9 (D, ²*J*(C,P) = 3.4, C-4); 172.1; 170.9 (2x CO); 155.5 (Boc-CO); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C); 133.5 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.9, *p*-C); 129.5 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C); 122.5 (D, ¹*J*(C,P) = 93.8, *i*-C); 121.2 (D, ²*J*(C,P) = 15.6, CN); 80.4 (OC(CH₃)₃); 61.5 (Ser-CH₂); 55.5 (Ser-CH); 52.7 (OCH₃); 51.1 (C-2); 50.2 (D, ¹*J*(C,P) = 126, C-5); 41.9 (D, ³*J*(C,P) = 5.0, C-3); 28.5 (OC(CH₃)₃).

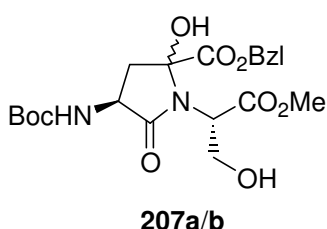
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.16

MS (ESI-LCQ, m/z): 640 ([M+Na]⁺, 100); 618 ([M+H]⁺, 7).

DC: R_f = 0.35 (EE)

(R2, S4, S1')-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(2'-hydroxy-1'-methoxycarbonyl-ethyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (207a)

(S2, S4, S1')-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(2'-hydroxy-1'-methoxycarbonyl-ethyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (207b)



4.55 g (7.37 mmol) Phosphoran **203** wurden in 60 mL Dichlormethan gelöst und analog **AAV2** 30 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Nach vollständiger Entfernung des Ozons wurden 6.0 mL Benzylalkohol zugegeben, bei -78 °C 30 min lang gerührt und es wurde auf Raum-

temperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, überschüssiger Benzylalkohol im Hochvakuum. Der Rückstand wurde in 30 mL Dichlormethan gelöst, und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Ausbeute: 1.17 g (2.59 mmol, 35%) weißer Schaum, ein Gemisch der Diastereomere **207a** und **207b**.

C₂₁H₂₈N₂O₉: 452.46

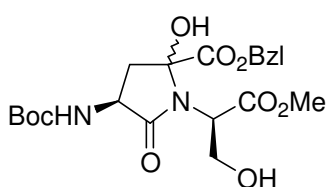
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.35 (m, 10H, 2x Ph); 5.78 (s, 1H, OH); 5.63 (d, *J* = 8.6, 1H, NH); 5.40 (d, *J* = 6.1, 1H, NH); 5.26 - 5.07 (m, 6H, 2x OH, 2x CH₂Ph); 4.94 (s, 1H, OH); 4.86 (dt, *J* = 10.4, 7.4, 1H, H-2); 4.62 – 4.53; 4.33 – 4.18; 3.99 – 3.95 (3m, 7H, 2x Ser-CH, 2x Ser-CH₂, H-2); 3.79; 3.64 (2s, 6H, 2x OCH₃); 3.15 – 3.08 (m, 1H, H-3a); 2.96 (dd, *J* = 13.4, 7.3, 1H, H-3a); 2.47 (dd, *J* = 13.4, 10.7, 1H, H-3b); 2.25 (dd, *J* = 13.4, 8.9, 1H, H-3b); 1.43; 1.42 (2s, 18H, Boc).

MS (ESI-LCQ, m/z): 927 ([2M+Na]⁺, 100); 899 ([2M-CO+Na]⁺, 59); 475 ([M+Na]⁺, 26).

DC: R_f = 0.40 (EE)

(R2, S4, R1')-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(2'-hydroxy-1'-methoxycarbonyl-ethyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (208a)

(S2, S4, R1')-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(2'-hydroxy-1'-methoxycarbonyl-ethyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (208b)



208a/b

3.65 g (5.91 mmol) Phosphoran **204** wurde in 60 mL Dichlormethan gelöst und analog **AAV2** 35 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Nach vollständiger Entfernung des Ozons wurden 6.0 mL Benzylalkohol zugegeben, bei -78 °C 30 min lang gerührt und es wurde auf Raum-

temperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, überschüssiger Benzylalkohol im Hochvakuum. Der Rückstand wurde in 30 mL Dichlormethan gelöst, und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Ausbeute: 1.10 g (2.43 mmol, 41%) weißer Schaum, ein Gemisch der Diastereomere **208a** und **208b**.

C₂₁H₂₈N₂O₉: 452.46

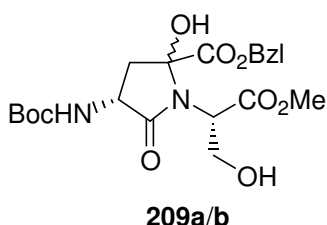
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.32 (m, 10H, 2x Ph); 5.75 (s, 1H, OH); 5.68 (d, *J* = 7.7, 1H, NH); 5.45 (d, *J* = 6.6, 1H, NH); 5.31 - 5.10 (m, 7H, 3x OH, 2x CH₂Ph); 4.86 – 4.55; 4.41 – 4.21; 4.03 – 3.83 (3m, 8H, 2x Ser-CH, 2x Ser-CH₂, 2x H-2); 3.81; 3.71 (2s, 6H, 2x OCH₃); 3.03 (dd, *J* = 13.7, 9.5, 1H, H-3a); 2.86 – 2.80 (m, 1H, H-3a); 2.72 – 2.64 (m, 1H, H-3b); 2.24 (dd, *J* = 13.5, 8.7, 1H, H-3b); 1.44; 1.42 (2s, 18H, Boc).

MS (ESI-LCQ, m/z): 927 ([2M+Na]⁺, 100); 899 ([2M-CO+Na]⁺, 25); 475 ([M+Na]⁺, 20).

DC: R_f = 0.50 (EE)

(R2, R4, S1')-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(2'-hydroxy-1'-methoxycarbonyl-ethyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (209a)

(S2, R4, S1')-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(2'-hydroxy-1'-methoxycarbonyl-ethyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (209b)



3.60 g (5.83 mmol) Phosphoran **205** wurde in 60 mL Dichlormethan gelöst und analog **AAV2** 30 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Nach vollständiger Entfernung des Ozons wurden 6.0 mL Benzylalkohol zugegeben, bei -78 °C 30 min lang gerührt und es wurde auf Raum-

temperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, überschüssiger Benzylalkohol im Hochvakuum. Der Rückstand wurde in 30 mL Dichlormethan gelöst, und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Ausbeute: 0.75 g (1.66 mmol, 28%) weißer Schaum, ein Gemisch der Diastereomere **209a** und **209b**.

C₂₁H₂₈N₂O₉: 452.46

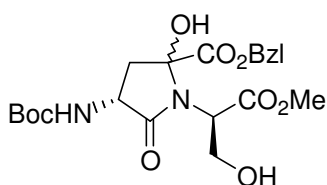
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 – 7.32 (m, 10H, 2x Ph); 5.92 (s, 1H, OH); 5.70 (d, *J* = 9.4, 1H, NH); 5.47 (d, *J* = 6.7, 1H, NH); 5.37 (s, 1H, OH); 5.30 - 5.10 (m, 6H, 2x OH, 2x CH₂Ph); 4.86 – 4.56; 4.41 – 4.21; 4.03 – 3.83 (3m, 8H, 2x Ser-CH, 2x Ser-CH₂, 2x H-2); 3.81; 3.71 (2s, 6H, 2x OCH₃); 3.02 (dd, *J* = 13.4, 9.4, 1H, H-3a); 2.86 – 2.78 (m, 1H, H-3a); 2.72 – 2.62 (m, 1H, H-3b); 2.24 (dd, *J* = 13.4, 8.6, 1H, H-3b); 1.44; 1.42 (2s, 18H, Boc).

MS (ESI-LCQ, m/z): 927 ([2M+Na]⁺, 100); 899 ([2M-CO+Na]⁺, 23); 475 ([M+Na]⁺, 30).

DC: R_f = 0.50 (EE)

(R2, R4, R1')-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(2'-hydroxy-1'-methoxycarbonyl-ethyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (210a)

(S2, R4, R1')-4-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(2'-hydroxy-1'-methoxycarbonyl-ethyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester (210b)



210a/b

3.50 g (5.67 mmol) Phosphoran **206** wurde in 60 mL Dichlormethan gelöst und analog **AAV2** 30 min lang bei -78 °C ozonolysiert. Nach vollständiger Entfernung des Ozons wurden 6.0 mL Benzylalkohol zugegeben, bei -78 °C 30 min lang gerührt und es wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, überschüssiger Benzylalkohol im Hochvakuum. Der Rückstand wurde in 30 mL Dichlormethan gelöst, und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Ausbeute: 1.25 g (2.76 mmol, 49%) weißer Schaum, ein Gemisch der Diastereomere **210a** und **210b**.

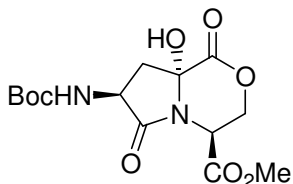
C₂₁H₂₈N₂O₉: 452.46

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.32 (m, 10H, 2x Ph); 5.63 (s, 1H, OH); 5.36 – 5.05 (m, 9H, 2x NH, 3x OH, 2x CH₂Ph); 4.89 – 4.53; 4.33 – 4.18; 4.00 – 3.91 (3m, 8H, 2x Ser-CH, 2x Ser-CH₂, 2x H-2); 3.79; 3.64 (2s, 6H, 2x OCH₃); 3.16 – 3.08 (m, 1H, H-3a); 2.80 (dd, *J* = 17.3, 5.3, 1H, H-3a); 2.51 – 2.45 (m, 1H, H-3b); 2.26 (dd, *J* = 13.6, 8.5, 1H, H-3b); 1.43; 1.42 (2s, 18H, Boc).

MS (ESI-LCQ, m/z): 927 ([2M+Na]⁺, 100); 899 ([2M-CO+Na]⁺, 32); 475 ([M+Na]⁺, 54); 447 ([M-CO+Na]⁺, 9).

DC: R_f = 0.55 (EE)

(S4, S7, R8a)-7-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-8a-hydroxy-1,6-dioxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-c]oxazin-4-carbonsäure-methylester (211)



211

0.68 g (1.50 mmol) Benzylester **207a/b** wurden in 20 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde in 60 mL Dichlormethan mit 0.29 g (1.50 mmol) EDC und 37 mg (0.30 mmol) DMAP versetzt und 18 h lang gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Trockenmittel wurde abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Es wurden 0.16 g (0.46 mmol, 31%) Bizyklus **211** als weißer Feststoff isoliert.

C₁₄H₂₀N₂O₈: 344.32

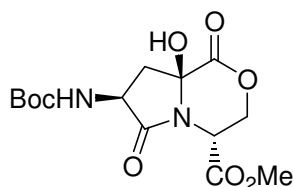
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 6.41 (s, 1H, OH); 5.24 (d, *J* = 7.1, 1H, NH); 5.13 (dd, *J* = 11.8, 3.6, 1H, H-3a); 4.93 (dt, *J* = 10.4, 7.6, 1H, H-7); 4.61 (dd, *J* = 11.8, 1.0, 1H, H-3b); 4.53 (dd, *J* = 3.6, 1.0, 1H, H-4); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 2.97 (dd, *J* = 13.4, 7.5, 1H, H-8a); 2.48 (dd, *J* = 13.4, 10.9, 1H, H-8b); 1.44 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.5 (C-6); 168.1 (C=O₂Me); 166.3 (C-1); 157.3 (Boc-CO); 82.7 (C-9); 81.1 (OC(CH₃)₃); 66.0 (C-3); 53.6 (OCH₃); 52.0 (C-4); 50.0 (C-7); 40.2 (C-8); 28.4 (OC(CH₃)₃).

NOE (δ): 4.93 → 2.97 → 6.41; 4.53 → 5.13 → 6.41; 5.24 → 2.48.

MS (FAB, m/z): 345 (11); 289 (35); 271 (15); 245 (20); 199 (7); 57 (100); 41 (32).

DC: R_f = 0.55 (EE)

(R4, S7, S8a)-7-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-8a-hydroxy-1,6-dioxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-c]oxazin-4-carbonsäure-methylester (212)**212**

1.10 g (2.43 mmol) Benzylester **208a/b** wurden in 30 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde in 100 mL Dichlormethan mit 0.47 g (2.43 mmol) EDC und 59 mg (0.49 mmol) DMAP versetzt und 18 h lang gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Trockenmittel wurde abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Es wurden 0.25 g (0.73 mmol, 30%) Bicyklus **212** als weißer Feststoff isoliert.

C₁₄H₂₀N₂O₈: 344.32

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 6.99 (s, 1H, OH); 5.64 (br, 1H, NH); 5.35 (dd, *J* = 11.7, 4.1, 1H, H-3a); 4.65 (dd, *J* = 11.7, 1.0, 1H, H-3b); 4.62 (dd, *J* = 4.1, 1.0, 1H, H-4); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.78 (m, 1H, H-7); 3.36 (dd, *J* = 15.6, 11.6, 1H, H-8a); 2.32 (dd, *J* = 15.6, 2.0, 1H, H-8b); 1.44 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 171.4 (C-6); 168.1 (C=O₂Me); 166.0 (C-1); 156.7 (Boc-CO); 84.4 (C-9); 82.4 (OC(CH₃)₃); 66.0 (C-3); 53.5 (OCH₃); 51.8 (C-4); 50.0 (C-7); 37.7 (C-8); 28.4 (OC(CH₃)₃).

NOE (δ): 5.64 → 3.78 → 3.36; 2.32 → 6.99; 4.62 → 5.35 → 6.99.

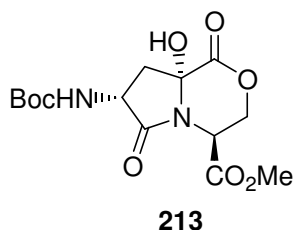
MS (FAB, m/z): 345 (3); 327 (20); 271 (100); 199 (14); 57 (90); 41 (20).

EA: C: 49.47 (48.84); H: 5.90 (5.85); N: 8.15 (8.14).

Smp.: 168 – 170 °C

DC: R_f = 0.60 (EE)

(S4, R7, R8a)-7-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-8a-hydroxy-1,6-dioxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-c]oxazin-4-carbonsäure-methylester (213)



600 mg (1.33 mmol) Benzylester **209a/b** wurden in 20 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde in 100 mL Dichlormethan mit 255 mg (1.33 mmol) EDC und 33 mg (0.27 mmol) DMAP versetzt und 18 h lang gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Trockenmittel wurde abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Es wurden 165 mg (0.48 mmol, 36%) Bicyclus **213** als weißer Feststoff isoliert.

C₁₄H₂₀N₂O₈: 344.32

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.00 (s, 1H, OH); 5.66 (d, *J* = 7.2, 1H, NH); 5.35 (dd, *J* = 11.7, 4.1, 1H, H-3a); 4.65 (dd, *J* = 11.7, 1.0, 1H, H-3b); 4.62 (dd, *J* = 4.1, 1.0, 1H, H-4); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.78 (m, 1H, H-7); 3.36 (dd, *J* = 15.6, 11.6, 1H, H-8a); 2.32 (dd, *J* = 15.6, 2.0, 1H, H-8b); 1.44 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 171.5 (C-6); 168.1 (C=O₂Me); 166.0 (C-1); 156.7 (Boc-CO); 84.4 (C-9); 82.4 (OC(CH₃)₃); 66.0 (C-3); 53.5 (OCH₃); 51.8 (C-4); 50.0 (C-7); 37.7 (C-8); 28.4 (OC(CH₃)₃).

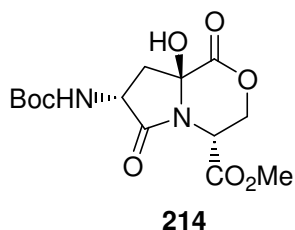
NOE (δ): 5.66 → 3.78 → 3.36; 2.32 → 7.00; 4.62 → 5.35 → 7.00.

MS (ESI-LCQ, m/z): 711 ([2M+Na]⁺, 55); 367 ([M+Na]⁺, 100).

EA: C: 49.37 (48.84); H: 5.74 (5.85); N: 8.14 (8.14).

Smp.: 168 – 170 °C

DC: R_f = 0.60 (EE)

(R4, R7, S8a)-7-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-8a-hydroxy-1,6-dioxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-c]oxazin-4-carbonsäure-methylester (214)

1.05 g (2.32 mmol) Benzylester **210a/b** wurden in 30 mL THF gemäß **AAV4** hydriert. Die erhaltene Carbonsäure wurde in 80 mL Dichlormethan mit 0.45 g (2.32 mmol) EDC und 56 mg (0.46 mmol) DMAP versetzt und 18 h lang gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Trockenmittel wurde abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (H/EE = 2:3). Es wurden 0.21 g (0.61 mmol, 26%) Bicyklus **214** als weißer Feststoff isoliert.

C₁₄H₂₀N₂O₈: 344.32

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 5.92 (s, 1H, OH); 5.30 (d, *J* = 7.6, 1H, NH); 5.12 (dd, *J* = 11.8, 3.6, 1H, H-3a); 4.89 (dt, *J* = 10.7, 7.6, 1H, H-7); 4.61 (dd, *J* = 11.8, 1.0, 1H, H-3b); 4.53 (dd, *J* = 3.6, 1.0, 1H, H-4); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 2.97 (dd, *J* = 13.4, 7.5, 1H, H-8a); 2.49 (dd, *J* = 13.4, 10.9, 1H, H-8b); 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 173.5 (C-6); 168.1 (C=O₂Me); 166.1 (C-1); 156.5 (Boc-CO); 82.7 (C-9); 81.4 (OC(CH₃)₃); 66.1 (C-3); 53.6 (OCH₃); 52.0 (C-4); 50.0 (C-7); 40.1 (C-8); 28.4 (OC(CH₃)₃).

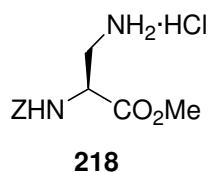
NOE (δ): 4.89 → 2.97 → 5.92; 4.53 → 5.12 → 5.92; 5.30 → 2.49.

MS (ESI-LCQ, m/z): 711 ([2M+Na]⁺, 70); 367 ([M+Na]⁺, 100).

DC: R_f = 0.55 (EE)

10.3 Bicyklische Lactame mit Octahydropyrrolo[2,1-c]pyrazin-Grundgerüst

N^α-Benzyloxycarbonyl-2,3-diaminopropionsäuremethylester-hydrochlorid (**218**)^[59]



2.00 g (8.39 mmol) Z-Dap-OH wurden in 20 mL Methanol suspendiert und bei 0 °C tropfenweise mit 16 mL 4 M HCl in Dioxan versetzt. Bei allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde 18 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem

Druck entfernt und der Rückstand wurde drei Mal mit Diethylether coevaporiert. Es wurden 2.40 g (8.30 mmol, 99%) Methylester **218** als weißer Feststoff isoliert.

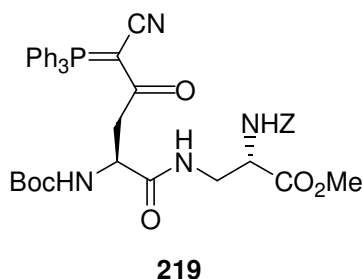
C₁₂**H**₁₇**ClN**₂**O**₄: 288.73

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 8.34 (br, 3H, H₃N⁺); 7.95 (d, *J* = 8.2, 1H, NH); 7.38 – 7.32 (m, 5H, Ph); 5.07 (s, 2H, CH₂Ph); 4.45 (td, *J* = 8.7, 4.7, 1H, CH); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 3.20; 3.07 (2m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO, δ): 169.8 (CO); 156.1 (Z-CO); 136.6 (*i*-C); 128.4; 127.9; 127.8 (*p*-, *m*-, *o*-C); 65.9 (CH₂Ph); 52.6 (OCH₃); 51.8 (CH); 39.0 (CH₂).

MS (ESI-LCQ, m/z): 275 ([M-HCl+Na]⁺, 4); 253 ([M-Cl]⁺, 100).

***N*-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[*N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-4'-((cyanomethylen)-triphenylphosphanyliden)-aspartyl-amino]-propionsäure-methylester (**219**)**



3.62 g (7.00 mmol) Carbonsäure **84** wurden nach **AAV5** mit 2.02 g (7.00 mmol) Z-Dap-OMe·HCl (**218**), 2.25 g (7.00 mmol) TBTU und 3.60 mL (21.00 mmol) DIEA in 60 mL Dichlormethan und 10 mL DMF umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (H/EE = 1:3) wurden 5.15 g (6.86 mmol, 98%)

Dipeptid **219** als weißer Schaum erhalten.

C₄₁H₄₃N₄O₈P: 750.80

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.65 – 7.50 (m, 15H, PPh₃); 7.35 – 7.29 (m, 5H, Ph); 7.05 (t, *J* = 5.8, 1H, NH); 5.90 (d, *J* = 7.5, 1H, NH); 5.76 (d, *J* = 7.2, 1H, NH); 5.05 (s, 2H, CH₂Ph); 4.47 (m, 1H, CH); 4.34 (dt, *J* = 7.4, 5.1, 1H, CH); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 3.60 – 3.43 (m, 3H, 2x CH₂); 3.01 (dd, *J* = 16.9, 6.9, 1H, 2x CH₂); 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 194.5 (D, ²*J*(C,P) = 5.6, C-4); 172.9; 170.9 (2x CO); 156.1; 155.4 (Boc-CO, Z-CO); 136.4 (*i*-C, Z); 133.7 (D, ²*J*(C,P) = 10.4, *o*-C, PPh₃); 133.5 (D, ⁴*J*(C,P) = 2.9, *p*-C, PPh₃); 129.4 (D, ³*J*(C,P) = 12.9, *m*-C, PPh₃); 128.6; 128.1; 128.1 (*p*-, *m*-, *o*-C, Z); 122.8 (D, ¹*J*(C,P) = 93.5, *i*-C, PPh₃); 121.5 (D, ²*J*(C,P) = 17.6, CN); 80.0 (OC(CH₃)₃); 67.0 (CH₂Ph); 54.4 (CH); 52.8 (OCH₃); 51.0 (CH); 50.0 (D, ¹*J*(C,P) = 125, C-5); 41.5 (CH₂); 41.2 (CH₂); 28.5 (OC(CH₃)₃).

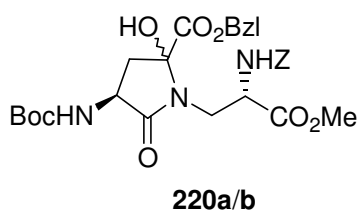
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ): 17.21

MS (ESI-LCQ, m/z): 773 ([M+Na]⁺, 100); 751 ([M+H]⁺, 31).

DC: R_f = 0.45 (EE)

(R2, S4, S2')-1-(N-2'-Benzyloxycarbonylamino-2'-methoxycarbonyl-ethyl)-4-N-tert-butylloxycarbonylamino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-benzylester (220a)

(S2, S4, S2')-1-(N-2'-Benzyloxycarbonylamino-2'-methoxycarbonyl-ethyl)-4-N-tert-butylloxycarbonylamino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-benzylester (220b)



4.50 g (6.00 mmol) Phosphoran **219** wurden in 60 mL Dichlormethan gelöst und analog **AAV2** 40 min lang bei -78 °C ozonolyt. Nach vollständiger Entfernung des Ozons wurden 8.0 mL Benzylalkohol zugegeben, es wurde 30 min lang bei -78 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, überschüssiger Benzylalkohol im Hochvakuum. Der Rückstand wurde in 30 mL Dichlormethan mit 2 mL Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur 30 min lang gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (H/EE = 1:2). Ausbeute: 3.10 g (5.29 mmol, 88%) farbloses Öl, ein Gemisch der zwei Diastereomeren **220a** und **220b**.

C₂₉H₃₅N₃O₁₀: 585.62

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 – 7.27 (m, 20H, 4x Ph); 5.95 (d, *J* = 7.2, 1H, NH); 5.86 (d, *J* = 8.5, 1H, NH); 5.51 (s, 1H, OH); 5.33 (d, *J* = 6.2, 1H, NH); 5.25 (s, 1H, OH); 5.21 (d, *J* = 5.7, 1H, NH); 5.13 – 5.03 (m, 4H, 2x CH₂Ph); 4.69 (s, 4H, 2x CH₂Ph); 4.63; 4.52; 4.28; 4.18 (4m, 4H, 4x CH); 3.92 (dd, *J* = 14.4, 9.0, 1H, CH₂, Ha); 3.85 – 3.78 (m, 1H, CH₂, Hb); 3.71; 3.71 (2s, 6H, 2x OCH₃); 3.39 (dd, *J* = 13.7, 6.4, 1H, CH₂, Hb); 3.23 (dd, *J* = 14.3, 4.2, 1H, CH₂, Hb); 2.91 (dd, *J* = 13.7, 9.7, 1H, CH₂, Ha); 2.53 – 2.48 (m, 1H, CH₂, Ha); 2.29 (dd, *J* = 13.8, 7.1, 1H, CH₂, Hb); 2.05 (dd, *J* = 13.9, 8.0, 1H, CH₂, Hb); 1.42; 1.39 (2s, 18H, 2x Boc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 172.6; 172.6; 170.8; 170.7; 170.3; 170.0 (6x CO); 156.2; 156.2; 155.9; 155.9 (2x Boc-CO, 2x Z-CO); 136.4; 136.1; 134.4; 134.4 (4x *i*-C); 129.1; 128.9; 128.8; 128.7; 128.7; 128.6; 128.6; 128.4; 128.3; 128.2; 127.7; 127.1 (4x *p*-, *m*-, *o*-C); 89.9; 87.1 (2x C-4); 81.0; 81.0 (2x OC(CH₃)₃); 69.1; 67.4; 67.1; 65.4

(4x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 53.6; 53.6; 53.4; 53.0; 52.8; 50.7 (4x CH, 2x OCH_3); 42.9; 41.3; 41.2; 40.3 (4x CH_2); 28.4; 28.3 (2x $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

MS (ESI-LCQ, m/z): 608 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

DC: $R_f = 0.65$ (EE)

(S1, S7, S8a)-7-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-8a-hydroxy-1,6-dioxo-octahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-3-carbonsäure-methylester (221a)

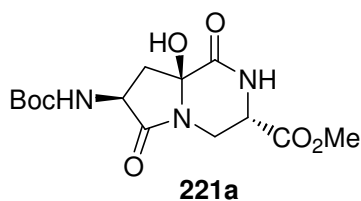
(S1, S7, R8a)-7-*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-8a-hydroxy-1,6-dioxo-octahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-3-carbonsäure-methylester (221b)

3.00 g (5.12 mmol) Benzylester **220a/b** wurden in 30 mL THF gelöst und gemäß **AAV4** hydriert. Das erhaltene Hydrierungsprodukt wurde in 100 mL Dichlormethan und 20 mL DMF gelöst und mit 0.98 g (5.12 mmol) EDC und 0.12 g (1.00 mmol) DMAP versetzt. Nach 18 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Wasser extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Trockenmittel wurde abfiltriert. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt ($\text{H}/\text{EE} = 1:3 \rightarrow \text{EE}$). Es wurden 0.46 g (1.34 mmol, 26%) weißer Schaum isoliert, ein Gemisch der Diastereomeren **221a** und **221b** im Verhältnis 80 : 20.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$: 343.34

MS (ESI-LCQ, m/z): 709 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100); 366 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 27).

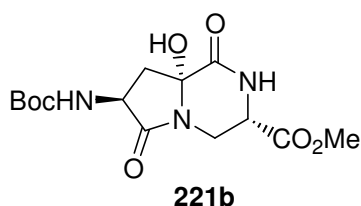
DC: $R_f = 0.35$ (EE)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 6.94 (d, *J* = 1.2, 1H, NH); 6.41 (s, 1H, OH); 5.82 (d, *J* = 7.5, 1H, NH); 4.52 (td, *J* = 5.4, 2.8, 1H, H-3); 3.96 (dd, *J* = 13.2, 5.4, 1H, H-4a); 3.87 (dd, *J* = 13.2, 5.3, 1H, H-4b); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 3.78 (ddd, *J* = 11.0, 7.5, 2.5, 1H, H-7); 3.08 (dd, *J* = 15.4, 11.2, 1H, H-8a); 2.27 (dd, *J* = 15.4, 2.4, 1H, H-8b); 1.43 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 171.0 (C-6); 170.1 (C=O₂Me); 168.6 (C-1); 156.3 (Boc-CO); 85.2 (C-9); 81.7 (OC(CH₃)₃); 53.4 (OCH₃); 52.4 (C-3); 50.7 (C-7); 38.2 (C-4); 37.0 (C-8); 28.4 (OC(CH₃)₃).

NOE (δ): 4.52 → 6.41.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 6.94 (br, 1H, NH); 5.51 (s, 1H, OH); 5.32 (d, *J* = 6.6, 1H, NH); 4.45 (m, 1H, H-4a); 4.43 (m, 1H, H-7); 4.35 (dd, *J* = 10.4, 5.1, 1H, H-3); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 3.40 (dd, *J* = 12.9, 11.0, 1H, H-4b); 2.79 (dd, *J* = 14.6, 8.1, 1H, H-8a); 2.29 (m, 1H, H-8b); 1.42 (s, 9H, Boc).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.2 (C-6); 169.2 (C-1); 168.5 (C=O₂Me); 155.6 (Boc-CO); 83.1 (C-9); 80.4 (OC(CH₃)₃); 53.4 (OCH₃); 53.6 (C-3); 50.7 (C-7); 39.1 (C-8); 35.8 (C-4); 28.4 (OC(CH₃)₃).

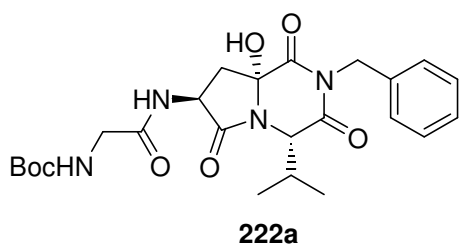
(S4, S7, R8a)-7-(*N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-benzyl-8a-hydroxy-4-isopropyl-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,3,6-trion (222a)**(S4, S7, S8a)-7-(*N*-tert-Butyloxycarbonyl-glycyl-amino)-2-benzyl-8a-hydroxy-4-isopropyl-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,3,6-trion (222b)**

310 mg (0.59 mmol) Diastereomerengemisch **146a/b** (88 : 12) und 1 mL Triethylamin wurden in 10 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur 18 h lang gerührt. Die rote Lösung wurde mit 1 M Salzsäure extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Trockenmittel wurde abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (EE). Es wurden 195 mg (0.40 mmol, 68%) weißer Feststoff isoliert, ein Gemisch der Diastereomeren **222a** und **222b** im Verhältnis 90 : 10.

C₂₄H₃₂N₄O₇: 488.55

MS (ESI-LCQ, m/z): 999 ([2M+Na]⁺, 100); 971 ([2M-H₂O+Na]⁺, 6); 511 ([M+Na]⁺, 44); 483 ([M-H₂O+Na]⁺, 8).

DC: R_f = 0.39 (EE)

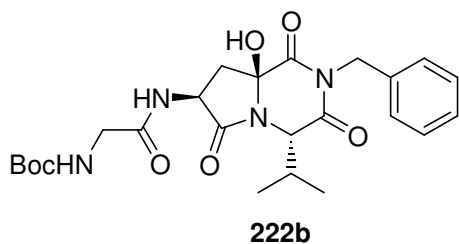


¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO, δ): 8.02 (d, *J* = 8.3, 1H, NH); 7.54 (s, 1H, OH); 7.33 – 7.22 (m, 5H, Ph); 7.07 (t, *J* = 6.1, 1H, Gly-NH); 4.93; 4.85 (2d, *J* = 14.9, 2H, CH₂Ph); 4.77 (q, *J* = 8.7, 1H, H-7); 4.32 (d, *J* = 9.5, 1H, H-4); 3.57; 3.52 (2dd, *J* = 17.5, 6.1, 2H, Gly-CH₂); 2.57 (dd, *J* = 13.4, 8.8, 1H, H-8a); 2.33 (dd, *J* = 13.4, 9.2, 1H, H-8b); 2.25 (d x sept, *J* = 9.3, 6.7, 1H, CH(CH₃)₂); 1.38 (s, 9H, Boc); 0.95; 0.94 (2d, *J* = 7.4, 7.2, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (126 MHz, d₆-DMSO, δ): 172.2 (C-6); 169.8 (Gly-CO); 169.7 (C-1); 168.7 (C-3); 155.8 (Boc-CO); 136.5 (*i*-C); 128.5; 128.5; 127.2 (*p*-, *m*-, *o*-C); 82.4 (C-8a); 78.3

(OC(CH₃)₃); 58.6 (C-4); 47.6 (C-7); 43.3 (Gly-CH₂); 42.4 (CH₂Ph); 38.5 (C-8); 31.7 (CH(CH₃)₂); 28.2 (OC(CH₃)₃); 19.4; 19.3 (CH(CH₃)₂).

NOE (δ): 8.02 → 2.33; 8.02 → 4.77 → 2.57 → 7.54; 0.95 → 7.54.



¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO, δ): 8.08 (d, *J* = 8.2, 1H, NH); 7.51 (s, 1H, OH); 7.33 – 7.22 (m, 5H, Ph); 6.75 (br, 1H, Gly-NH); 4.93; 4.84 (m, 2H, CH₂Ph); 4.74 (m, 1H, H-7); 4.32 (d, *J* = 9.5, 1H, H-4); 3.48 – 3.40 (m, 2H, Gly-CH₂); 2.62; 2.38 (2m, 2H, H-8); 2.25 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1.34 (s, 9H, Boc); 0.99 – 0.93 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

11 Literaturverzeichnis

- [1] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244.
- [2] N. Sewald, H.-D. Jakubke, *Peptides: Chemistry and Biology*, WILEY-VCH Verlag GmbH **2002**.
- [3] (a) R. M. Freidinger, D. F. Veber, D. S. Perlow, J. R. Brooks, R. Saperstein, *Science* **1980**, *210*, 656. (b) R. M. Freidinger, D. S. Perlow, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 104. (c) R. M. Freidinger, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5553.
- [4] W. Maison, A. H. G. P. Prenzel, *Synthesis* **2005**, 1031.
- [5] S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H.-G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789.
- [6] (a) H. Haber, H. Buchholz, R. Sukale, H.-G. Henning, *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 51. (b) K. Walther, U. Kranz, H.-G. Henning, *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 859. (c) F. Kernchen, H.-G. Henning, *Monatsh. Chem.* **1989**, *120*, 253.
- [7] B. Giese, F. Barbosa, C. Stähelin, S. Sauer, P. Wettstein, C. Wyss, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1623.
- [8] (a) B. Giese, P. Wettstein, C. Stähelin, F. Barbosa, M. Neuburger, M. Zehnder, P. Wessig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2586. (b) A. Sinicropi, F. Barbosa, R. Basosi, B. Giese, M. Olivucci, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 2390.
- [9] C. Wyss, R. Batra, C. Lehmann, S. Sauer, B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2529.
- [10] S. Sauer, A. Schumacher, F. Barbosa, B. Giese, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3685.
- [11] M. Obkircher, *Dissertation*, Universität Basel **2002**.
- [12] M. Obkircher, W. Seufert, B. Giese, *Synlett* **2005**, 1182.
- [13] (a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625. (b) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458.
- [14] W. Aschwanden, E. Kyburz, Hoffmann-La Roche & Co. Europ. Patent 0071216, **1983**; *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 160582t.
- [15] (a) J. Zhang, L. Huang, K. Wu, S. Chen, US Pat. Appl. Publ., 207935, **2003**. (b) R. G. Dushin, E. J. Trybulski, PCT Int. Appl., WO 9906351, **1999**. (c) J. M. Cox, K. J. Gillen, R. M. Ellis, S. K. Vohra, S. C. Smith, I. R. Matthews, PCT Int. Appl., WO 9637466, **1996**.

- [16] (a) T. Naito, S. Nakagawa, Y. Abe, S. Toda, K. Fujisawa, T. Miyaki, H. Koshiyama, H. Ohkuma, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1973**, *26*, 297. (b) B. Ringdahl, J. C. Craig, *Acta Chem. Scand. B* **1980**, *34*, 731. (c) O. P. Goel, U. Krolls, E. P. Lewis, *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 91. (d) D. H. Hua, S. W. Miao, S. N. Bharati, T. Katsuhira, A. A. Bravo, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3682. (e) J. M. Bentley, H. J. Wadsworth, C. L. Willis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 231. (f) R. Pires, K. Burger, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9213. (g) P.-Q. Huang, X. Zheng, H. Wei, *Heterocycles* **2003**, *60*, 1833. (h) A. Kamal, K. Venkata Ramana, A. Venkata Ramana, A. Hari Babu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2587.
- [17] (a) P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 167. (b) L. J. Heinz, W. H. W. Lunn, R. E. Murff, J. W. Paschal, L. A. Spangle, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4838.
- [18] X. Zhang, A. C. Schmitt, W. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5335.
- [19] (a) A. J. L. Cooper, J. Z. Ginos, A. Meister, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 321. (b) D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, **1992**.
- [20] (a) H.-H. Otto, T. Schirmeister, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 133. (b) R. E. Babine, S. L. Bender, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1359.
- [21] L. Kovács, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 471.
- [22] H. H. Wasserman, W.-B. Ho, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4364.
- [23] (a) H. H. Wasserman, Y. O. Long, J. Parr, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 361. (b) H. H. Wasserman, A. K. Petersen, M. Xia, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6771. (c) H. H. Wasserman, J. Parr, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 687.
- [24] (a) H. H. Wasserman, D. S. Ennis, V. M. Rotello, C. A. Blum, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6003. (b) H. H. Wasserman, D. S. Ennis, P. L. Power, M. J. Ross, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4785.
- [25] (a) G. P. Schiemenz, H. Engelhard, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 578. (b) S. Trippett, D. M. Walker, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3874.
- [26] A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F. W. Jackson, J. M. Kirk, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483.
- [27] K. Schwetlick *et al.*, *Organikum*, 20. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag Heidelberg, Leipzig **1996**, 537.
- [28] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

- [29] P. Saravanan, A. Bisai, S. Baktharaman, M. Chandrasekhar, V. K. Singh, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4693.
- [30] G. Lelais, D. Seebach, *Biopolymers* **2004**, *76*, 206.
- [31] G. Mitchell, S. K. Vohra, PCT Int. Appl., WO 9719920, **1997**.
- [32] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927.
- [33] G. Han, M. Tamaki, V. J. Hruby, *J. Pept. Res.* **2001**, *58*, 338.
- [34] M. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932.
- [35] W. H. Hartung, R. Simonoff, *Org. React.* **1953**, *VII*, 263.
- [36] (a) Y. Takeuchi, T. Akiyama, T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 459. (b) Y. Takeuchi, Y. Nagao, K. Toma, Y. Yoshikawa, T. Akiyama, H. Nishioka, H. Abe, T. Harayama, S. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1284.
- [37] (a) D. B. Bryan, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Huffman, J. G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2353. (b) J. Aszodi, J.-F. Chantot, J. Collard, G. Teutsch, *Heterocycles* **1989**, *28*, 1061.
- [38] A. Arnoldi, L. Merlini, L. Scaglioni, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 75.
- [39] K. Jenssen, K. Sewald, N. Sewald, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 594.
- [40] W. D. Fuller, M. Goodman, F. R. Naider, Y.-F. Zhu, *Biopolymers* **1996**, *40*, 183.
- [41] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- [42] A. Fleury, *persönliche Mitteilung*.
- [43] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065.
- [44] (a) T. Lehmann, D. Michel, M. Glänzel, R. Waibel, P. Gmeiner, *Heterocycles* **1999**, *51*, 1389. (b) K. Dolbeare, G. F. Pontoriero, S. K. Gupta, R. K. Mishra, R. J. Johnson, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 727. (c) W. L. Scott, J. Alsina, J. H. Kennedy, M. J. O'Donnell, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1629. (d) Anita Stepień, Rafał Loska, Piotr Cmoch, Krzysztof Staliński, *Synlett* **2005**, 83.
- [45] (a) N. Arai, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, Y. Iwai, A. Turberg, H. Koelbl, S. Omura, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1442. (b) D. R. Houston, K. Shiomi, N. Arai, S. Omura, M. G. Peter, A. Turberg, B. Synstad, V. C. H. Eijsink, D. M. F. van Aalten, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 9127.
- [46] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, C. Dufresne, R. L. Cerny, D. L. Herald, J. M. Schmidt, H. Kizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5015.

- [47] G. G. Harrigan, H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, D. G. Nagle, V. J. Paul, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 655.
- [48] L. M. Nogle, R. T. Williamson, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 716.
- [49] (a) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, D. Catterick, G. J. Pritchard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 299. (b) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, D. Catterick, G. J. Pritchard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 668.
- [50] R. M. Joshi, V. S. Chauhan, *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, E22c*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2003**, 636ff.
- [51] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4099.
- [52] (a) U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159. (b) N. M. Okeley, Y. Zhu, W. A. van der Donk, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3603. (c) C. Bonauer, T. Walenzyk, B. König, *Synthesis* **2006**, 1.
- [53] J. C. Sheehan, S. L. Ledis, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 875.
- [54] M. K. Dhaon, R. K. Olsen, K. Ramasany, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1962.
- [55] E. J. Corey, I. Székely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *40*, 3529.
- [56] (a) F. M. Cordero, S. Valenza, F. Machetti, A. Brandi, *Chem. Commun.* **2001**, 1590. (b) F. M. Cordero, F. Pisaneschi, K. Meschini Batista, S. Valenza, F. Machetti, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 856. (c) M. Salvati, F. M. Cordero, F. Pisaneschi, F. Bucelli, A. Brandi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8836.
- [57] (a) F. Gosselin, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7463. (b) L. Halab, F. Gosselin, W. D. Lubell, *Biopolymers* **2000**, *55*, 101. (c) L. Halab, J. A. J. Becker, Z. Darula, D. Tourwé, B. L. Kieffer, F. Simonin, W. D. Lubell, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5353.
- [58] (a) C. Hanusch-Kompa, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725. (b) I. Ugi, W. Hörl, C. Hanusch-Kompa, T. Schmid, E. Herdtweck, *Heterocycles* **1998**, *47*, 965.
- [59] A. Safavy, D. C. Smith Jr., A. Bazooband, D. J. Buchsbaum, *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 317.

Dipl. Chem. Wolfgang Seufert

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die Dissertation „Zyklisierungsreaktionen α -Ketoester-modifizierter Aminosäuren und Peptide“ nur mit der darin angegebenen Hilfe verfasst und bei keiner anderen Universität und keiner anderen Fakultät der Universität Basel eingereicht habe.

Basel, den 19. Januar 2006

(Wolfgang Seufert)

An meiner Ausbildung waren folgende Dozenten beteiligt:

Universität Gießen: D. M. Al-Yawir, R. Askani, J. Beck, J. Blecher, F. Fricker, R. Glaum, R. Gruehn, O. Hübner, W. Laqua, G. Maier, B. K. Meyer, B. G. Müller, A. Scharmman, A. Seibert, W. Seidel, H. D. von Zerssen, M. Winnewisser.

Universität Leipzig: A. G. Beck-Sickinger, S. Berger, H. Böhlig, C. Breitkopf, J. A. C. Broekaert, K. Burger, F. Dietz, W. Engewald, U. Hahn, A. Hantschmann, E. Hey-Hawkins, B. Hunger, R. Kirmse, B. Kokschi, H. Morgner, R. K. Müller, H. Papp, M. Pulst, J. Reinhold, D. Sicker, J. Sieler, R. Szargan, P. Welzel, H. Wilde.

Universität Basel: B. Giese.

Curriculum Vitae

Wolfgang Seufert

* 28. April 1977 in Marktheidenfeld, Deutschland

Akademische Ausbildung

- 07/2002 – 02/2006 Doktorarbeit am Institut für Organische Chemie, Universität Basel, in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bernd Giese („*Zyklisierungsreaktionen α -Ketoester-modifizierter Aminosäuren und Peptide*“)
- 10/2001 – 04/2002 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Klaus Burger und Prof. Dr. Beate Kokschi („*Evaluierung des Potentials fluoralkylierter Aminosäuren für Peptidmodifizierungen*“)
- 10/1999 – 05/2002 Studium der Chemie an der Universität Leipzig
- 10/1997 – 08/1999 Studium der Chemie an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Schulbildung

- 09/1987 – 06/1996 Franz-Ludwig-von-Erthal-Gymnasium Lohr am Main
- 09/1983 – 07/1987 Grundschule Steinfeld

Industriekontakte, Nebentätigkeiten, etc.

- 10/2003 – 06/2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Departement Chemie, Universität Basel; Betreuung von Studenten der Biologie und Pharmazie im Praktikum
- 02/2000 – 03/2000 Werkstudent bei Bayer AG, Leverkusen, im Zentralen Servicebereich Zentrale Forschung

Stipendium

- 07/2002 – 08/2004 Schweizer Nationalfonds