

**Enantioselektive Totalsynthese
von (+)-Salimabromid
und Studien zur Synthese von Acyldepsipeptiden**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. Nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

André Palm

aus

Troisdorf

Bonn

2023

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Gutachter und Betreuer: Prof. Dr. Dirk Menche
Gutachter: Prof. Dr. Sigurd Höger
Gutachter: Prof. Dr. Thomas Bredow
Gutachterin: Priv.-Doz. Dr. Gerhild van Echten-Deckert

Tag der Promotion: 07.02.2023

Erscheinungsjahr: 2023

Ein Bestandteil dieser Arbeit wurde bereits veröffentlicht:

A. Palm, C. Knopf, B. Schmalzbauer, D. Menche, *Org. Lett.* **2019**, 21, 1939.

DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00706

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dirk Menche für das Ermöglichen und Betreuen dieser Arbeit mit den sowohl interessanten als auch herausfordernden Themen sowie für die Aufnahme in Seinen Arbeitskreis bedanken.

Herrn Prof. Dr. Sigurd Höger, Herrn Prof. Dr. Thomas Bredow und Frau Priv.-Doz. Dr. Gerhild van Echten-Deckert möchte ich meinen Dank für die Übernahme der Gutachten aussprechen.

Ein besonderer Dank gilt auch Christopher Knopf für die Zurverfügungstellung der von Ihm hergestellten Verbindungen auf denen ein Teil dieser Arbeit aufbaut.

Dem gesamten Arbeitskreis möchte ich meinen Dank bekunden, darunter besonders allen aus und im Labor 5.003.

Der hilfsbereiten Analytikabteilung der chemischen Institute gilt mein Dank für die Messung meiner NMR- und Masse-Proben sowie Andreas Schneider für die Aufreinigung einiger Proben.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, durch deren Unterstützung mir alles ermöglicht wurde.

Vielen Dank Euch allen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Zusammenfassung	XI
Salimabromid.....	XI
Acyldepsipeptid	XII
1. Einleitung.....	- 1 -
2. Vorgegangene Studien zur Totalsynthese von Salimabromid	- 4 -
2.1. Syntheseplan der 1. Generation	- 4 -
2.2. Syntheseplan der 2. Generation	- 8 -
2.3. Benzylische Additionen	- 14 -
2.4. Syntheseplan der 3. Generation	- 16 -
3. Aufgabenstellung und Zielsetzung	- 19 -
4. Ergebnisse und Diskussion	- 19 -
4.1. Syntheseplan der 3. Generation	- 19 -
4.2. Pauson-Khand-Reaktion und [2+2]-Ketenzyklisierung.....	- 29 -
4.2.1. Pauson-Khand-Reaktion	- 29 -
4.2.2. [2+2]-Ketenzyklisierung.....	- 33 -
4.2.3. Allylische Oxidation	- 39 -
4.2.4. Synthetisches und natürliches Salimabromid.....	- 45 -
5. Kompakte Zusammenfassung zu Salimabromid	- 50 -
6. Acyldepsipeptid	- 58 -
7. Synthesestrategien zu Acyldepsipeptiden	- 62 -
7.1. Flüssigphasen-Synthese.....	- 63 -

7.2.	Festphasen-Synthese.....	- 64 -
8.	Aufgabenstellung und Zielsetzung	- 66 -
8.1.	Syntheseplan.....	- 66 -
9.	Ergebnisse und Diskussion	- 70 -
9.1.	Dipeptid-Synthese.....	- 70 -
9.1.1.	Veresterung unter Inversion.....	- 70 -
9.1.2.	Direkte Veresterung	- 72 -
9.1.3.	Schutzgruppenänderung nach der Veresterung.....	- 76 -
9.2.	Festphasen-Synthese und Zyklisierung	- 83 -
9.3.	Makrolactamisierung an der Festphase	- 95 -
9.3.1.	Variierung der Position der Makrolactamisierung.....	- 100 -
10.	Kompakte Zusammenfassung zu ADEP und Ausblick	- 104 -
11.	Experimental section	- 112 -
11.1.	Experimental section related to salimabromide	- 113 -
11.2.	Experimental section related to ADEP.....	- 148 -
11.3.	Experimental section related to ADEP on solid-phase	- 177 -
12.	Literaturverzeichnis	- 201 -
13.	Spektrenanhang.....	- 208 -
13.1.	Spektrenanhangsverzeichnis.....	- 209 -
14.	UV/Vis-, CD-Spektrum & chirale analytische Separationsdaten.....	- 322 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABNO	9-Azabicyklo[3.3.1]nonan <i>N</i> -oxyl
Ac	Acetyl
Add.	Addition
<i>Add</i>	Veresterungsadditiv
ADEP	Acyldepsipeptid
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Ala	L-Alanin
All	Allyl
Alloc	Allyloxycarbonyl
äq.	Äquivalente
Asp	L-Asparaginsäure
atm	physikalische Atmosphäre (nicht SI-konforme Einheit des Drucks; $1 \text{ atm} = 101325 \frac{\text{kg}}{\text{ms}^2}$)
ATPase	Adenosintriphosphatase
Azoc	Azidomethyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyldicarbonat
brsm	based on recovered starting material (eng., = Ausbeute basierend auf wiedergewonnenem Ausgangsmaterial)
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid

BsClcP	lytische Kasein-Protease von <i>Bacillus subtilis</i>
BTFFH	Fluor- <i>N,N,N',N'</i> -bis-(tetramethylen)-formamidinium-hexafluorophosphat
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
calc.	calculated (eng., = berechnet)
cat.	catalyzed (eng., = katalysiert)
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CD	Circulardichroismus
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
ClcP	lytische Kasein-Protease
cm ⁻¹	Reziproke Zentimeter, Wellenzahl (Einheit)
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium hexafluorophosphat
conc.	concentrated (eng., = konzentriert)
Cp	Cyclopentadien(id-Anion)
CSA	camphorsulfonic acid (eng., = Camphersulfonsäure)
Cy	Cyclohexan
d	Tag (Maßeinheit)
δ	chemische Verschiebung
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	Diazabicycloundecen (IUPAC= 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en)
DC	Dünnschichtchromatographie

DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DCU	dicyclohexylurea (eng., = Dicyclohexylharnstoff)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEPBT	Diethyl-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4 <i>H</i>)-yl-phosphat
DHP	Dihydropyran
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin (auch Hünig-Base genannt)
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylpyridin-4-amin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPS	Dimethylphenylsilyl
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	diastereomeric ratio (eng., = Diastereomerenverhältnis)
<i>EcClpP</i>	lytische Kasein-Protease von <i>E. Coli</i> .
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	enantiomeric excess (eng., = Enantiomerenüberschuss)
eng.	englisch
Ent.	Entschützung
eq	equivalents (eng., = Äquivalente)

<i>er</i>	enantiomeric ratio (eng., = Enantiomerenverhältnis)
ESI	Elektrosprayionisation
ESI(-)	Elektrosprayionisation mit negativer Spannung
ESI(+)	Elektrosprayionisation mit positiver Spannung
<i>et al.</i>	et alii (lat.: und alle)
EtOAc	Ethylacetat
e.g.	exempli gratia, (lat., = zum Beispiel)
Fm	Fluoren-9-yl
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
g	Gramm (Einheit)
h	hour, (eng., = Stunde, Einheit)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	high performance liquid chromatography (eng., = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	High Resolution Mass Spectra
Hs	menschlich mitochondrial

Hz	Hertz $\left[\frac{1}{s}\right]$ (Einheit)
lpc	Isopinocampheyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
K	Kelvin (Temperatureinheit)
lat.	Latein
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg	Lösung
LSM	Lösungsmittel
M	Molarität $\left[\frac{\text{mol}}{\text{L}}\right]$ (Einheit)
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MEM	2-Methoxy-ethoxymethyl
^{MeO} bpy	4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin
MHK	minimale Hemmkonzentration
mL	Milliliter (Einheit)
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
Mol	Molarität (Einheit)
MOM	Methoxymethylether
Ms	Mesylat
<i>MtClpP</i>	lytische Kasein-Protease von <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphthalimid
NI	nicht isoliert
NMI	1-Methylimidazol

NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance (eng., = magnetische Kernresonanz)
Ox.	Oxidation
Pac	Phenoxyacetyl
PFP	Pentafluorophenyl
PFPOH	Pentafluorophenol
PG	protecting group (eng., = Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
Phe	L-Phenylalanin
PKR	Pauson-Khand-Reaktion
PKS	polyketide synthase (eng., = Polyketid-Synthase)
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pro	L-Prolin
PyBOB	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium- hexafluorophosphat
quant.	quantitativ
RCM	ring-closing metathesis (eng., = Ringschlussmetathese)
Rkt.	Reaktion
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
r.t.	room temperature (eng., = Raumtemperatur)

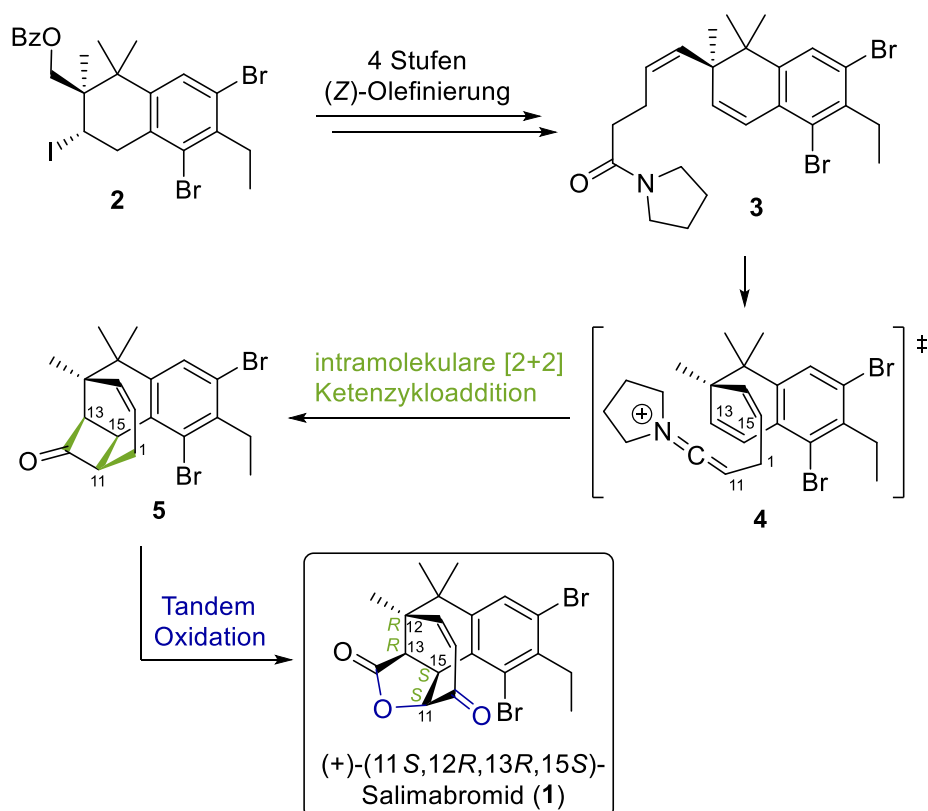
s	Sekunde (Einheit)
SAD	Sharpless-Asymmetrische-Dihydroxylierung
sat.	saturated (eng., = gesättigt)
S _E Ar	elektrophile aromatische Substitution
SEM	β-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
S _N 1	nukleophile Substitution erster Ordnung
S _N 2	nukleophile Substitution zweiter Ordnung
SPPS	solid phase peptide synthesis (eng., = Festphasenpeptidsynthese)
Su	Succinimid (Succinimidanion)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Tbe	2-(<i>tert</i> -Butyldisulfanyl)ethyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCP	<i>N</i> -Tetrachlorphthaloyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
TFFH	Fluor- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethylformamidinium- hexafluorophosphat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
Thr	Threonin

TLC	Thin layer chromatography (eng., = Dünnschichtchromatographie)
TMP	2,4,6-Collidin (auch 2,4,6-Trimethylpyridin genannt)
TMS	Trimethylsilyl
TMTU	tetramethylthiourea (eng., = Tetramethylthioharnstoff)
<i>trig</i>	trigonal
Ts	Tosylat
UV	Ultraviolett oder Ultraviolettstrahlung
VHA	Vilsmeier-Haack-Arnold
Vis	visible (eng., = sichtbar)
wt.	Weight (eng., = Gewicht)
z	Ladung
3,5-DMP	3,5-Dimethylpyrazol
°C	Grad Celsius

Zusammenfassung

Salimabromid

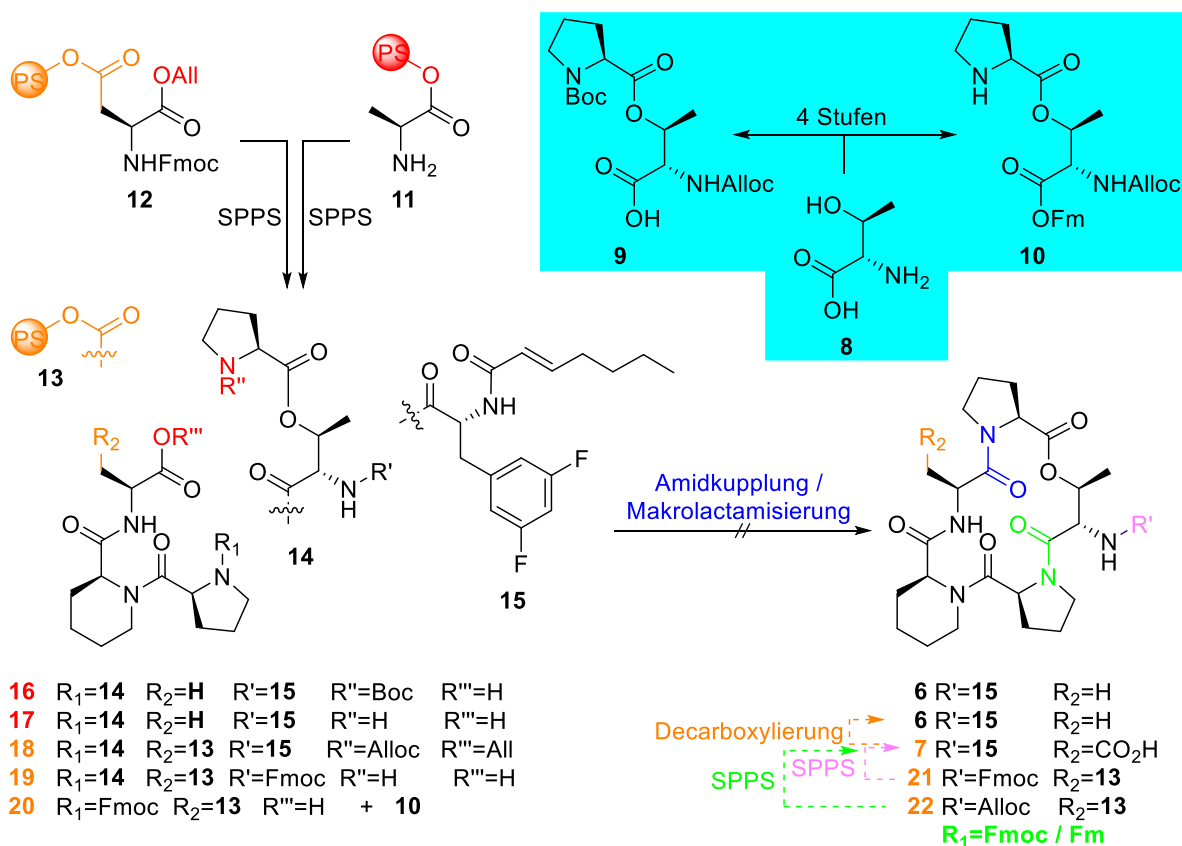
Das erste Thema dieser Arbeit behandelt den Naturstoff Salimabromid (**1**) mit einem neuartigen Kohlenstoffgerüst und die enantioselektive Totalsynthese des aus dem marinen Myxobakterium, *Enhygromyxa salina*, isolierten Polyketid.^[11] Ausgehend von dem hochfunktionalisierten Iodtetralin **2**^[15] wurde in vier Stufen mit einer Z-selektiven Wittig-Olefinierung der robuste Ketenvorläufer, das Pyrrolidinamid **3**, hergestellt (siehe Schema 1). In einer substratkontrollierten regio- und stereoselektiven intramolekularen [2+2]-Ketenzyklisierung wurden drei der vier enthaltenen Stereozentren aufgebaut und das Zyklobutanon **5** über die Zyklisierung des Ketens **4** erhalten. Eine regioselektive radikalische One-Pot-Tandem-Oxidation aus einer Baeyer-Villiger-Oxidation und allylischen Oxidation vollendete die Totalsynthese von (+)-Salimabromid (**1**) und ermöglichte die Entdeckung, dass der marine Naturstoff nahezu racemisch vorliegt.^[1]



Schema 1: Enantioselektive Totalsynthese ausgehend vom Iodtetralin **2**.

Acyldepsipeptid

Das zweite Thema dieser Arbeit befasst sich mit den Naturstoffen der Acyldepsipeptiden, zyklischen Hexapeptiden, die in der Bakteriengattung *Streptomyces* vorkommen^[87,88] und einen neuen Wirkmechanismus aufweisen.^[89] Die Darstellung des bioaktiveren ADEP-Derivates **6** wurde über eine effiziente und modulare Festphasen-Synthese und Makrolactamisierung angestrebt sowie über die Decarboxylierung des Asp-ADEP-Analogons **7**. Die benötigten Dipeptide **9/10** (türkis) wurden in vier Stufen ausgehend von L-*allo*-Threonin (**8**) synthetisiert (siehe Schema 2). Über die Festphasen-Synthesen mit **11** (rot) und **12** (orange) wurden die Amidkupplungsvorläufer (**16-20**) hergestellt. Eine Makrolactamisierung von **16/17** konnte nicht realisiert werden. Nachdem die Entschützung von **18** nicht in der Anwesenheit des Rest **15** möglich war, wurden intermolekulare Wechselwirkungen bei dem gescheiterten Versuch der Makrolactamisierung von **19** an der Festphase ausgeschlossen. Jedoch zeigte eine Amidkupplung zwischen **20** und **10** zur Darstellung des offenkettigen Pentapeptid **22**, dass HATU-Bedingungen unzureichend sind.



Schema 2: Übersicht der Festphasen-Synthese von **6**.

1. Einleitung

„Aller Anfang ist leicht, und die letzten Stufen werden am schwersten und seltensten erstiegen.“

Johann Wolfgang von Goethe, Wilhelm Meisters Wanderjahre I, 4

Diese Anfänge, diese Einleitungen von Dissertationen sind Bestandteil der letzten Stufen eines jeden, der sich auf die Reise zur Verleihung des akademischen Grades eines Doktors gemacht hat. Eine Präsentation seines Umgangs mit einer wissenschaftlichen Fragestellung in seinem Fachbereich.

Die folgende Präsentation ist aus dem Fachgebiet der Naturstoffchemie. Diese befasst sich mit der Isolierung, der Strukturaufklärung, dem synthetischen Zugang und damit auch der Verifizierung der Struktur, der spezifischen Wirkung und der Modifizierung von Naturstoffen mitunter durch die Identifizierung des Pharmakophors. Die zugrundeliegenden Naturstoffe sind meistens eine Unterkategorie von Metaboliten, also chemische Verbindungen, die als Intermediate oder spezifische Produkte enzymatischer Umsetzungen des Stoffwechsels in den Zellen von Organismen vorkommen^[2] – die Sekundärmetaboliten.

Sekundärmetaboliten sind Stoffwechselprodukte, die keine essentielle Rolle für das Überleben eines Organismus haben, vielmehr sind es chemische Verbindungen, die mit anderen Organismen interagieren können, mit unterschiedlicher spezifischer Wirkung in Bezug auf individuelle Spezies.^[3] Die oftmals toxischen Sekundärmetaboliten nehmen über ihre Wirkung Einfluss auf spezifische Enzyme und biologische Prozesse. So sind Antibiotika, Insektizide und Pestizide artspezifische Toxine, in den Bereichen der Medizin oder Landwirtschaft weit genutzt. Die Metabolite werden über die Strukturmerkmale unter anderem in Alkaloide,^[4,5] Terpenoide,^[6] Flavonoide,^[7] Glycoside,^[8] natürliche Phenole und Phenazine, neben den größeren Polyketiden^[9] und Peptiden^[10] unterteilt.

Das allgemeine Interesse, das mit den Forschungen an Naturstoffen einhergeht, ist die Suche nach weiteren Verbindungen, deren Verwendungen einen spezifischen Nutzen haben könnten, sei es in der Medizin, der Agrarwirtschaft oder anderen Fachbereichen.

Der erste Naturstoff, mit dem sich diese Arbeit intensiver auseinandersetzt, ist Salimabromid (**1**), ein Polyketid, dessen Struktur 2013 von König *et al.* nach Isolierung aufgeklärt wurde.^[11] Der entdeckte Sekundärmetabolit stammt aus dem marinen Myxobakterium *Enhygromyxa salina*. Aufgrund der schwierigen Kultivierung von marinen Myxobakterien besteht eine geringe Verfügbarkeit an Salimabromid ($8 \mu\text{g L}^{-1}$). Die geringe Menge ermöglichte lediglich die Feststellung einer Wirksamkeit gegenüber *Arthrobacter crystallopoietes* (MHK $16 \mu\text{g mL}^{-1}$) einem Gram-positiven Bakterium.^[11]

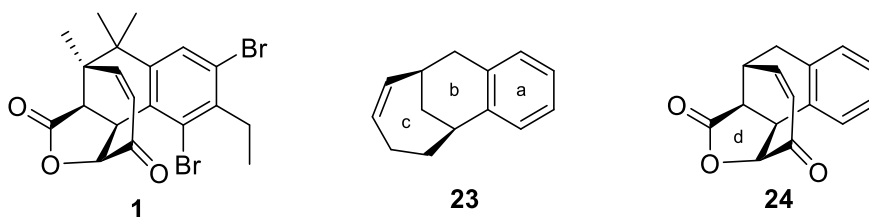


Abbildung 1: Struktur und wichtige Strukturbestandteile von Salimabromid (**1**).

Salimabromid (**1**) (siehe Abbildung 1; 2) weist einen neuartigen Tetrazyklus (a-d) mit einem trizyklischem Kohlenstoffskelett **23** (a-c) auf, bestehend aus einem Benzol (a), einem Zylohexan (b), die zusammen das Tetralin-Gerüst (a,b) bilden, welches von einem Zylohepten (c) am Zylohexan überbrückt wird. Der Trizyklus **23** (a-c) bildet zusammen mit einem γ -Lacton (d) den Tetrazyklus **24** (a-d). Das γ -Lacton (d) bindet über den verbrückenden Kohlenstoff des Bizeklus am Zyloheptenon in α -Position des Enons. Für die konkrete Struktur und ihre Flexibilität sind das γ -Lacton (d) und die drei Methylgruppen von großer Bedeutung. Neben dem neuartigen Tetrazyklus stellen der Ethyl- sowie die beiden Brom-Substituenten am Aromaten eine Besonderheit in natürlichen Produkten dar. Interessant an der kristallisierten Struktur ist die nahezu senkrecht abstehende, verbrückende Zyloheptenon-Einheit und die Drehung des Zylohexanringes aus der Ebene heraus (siehe Abbildung 2).

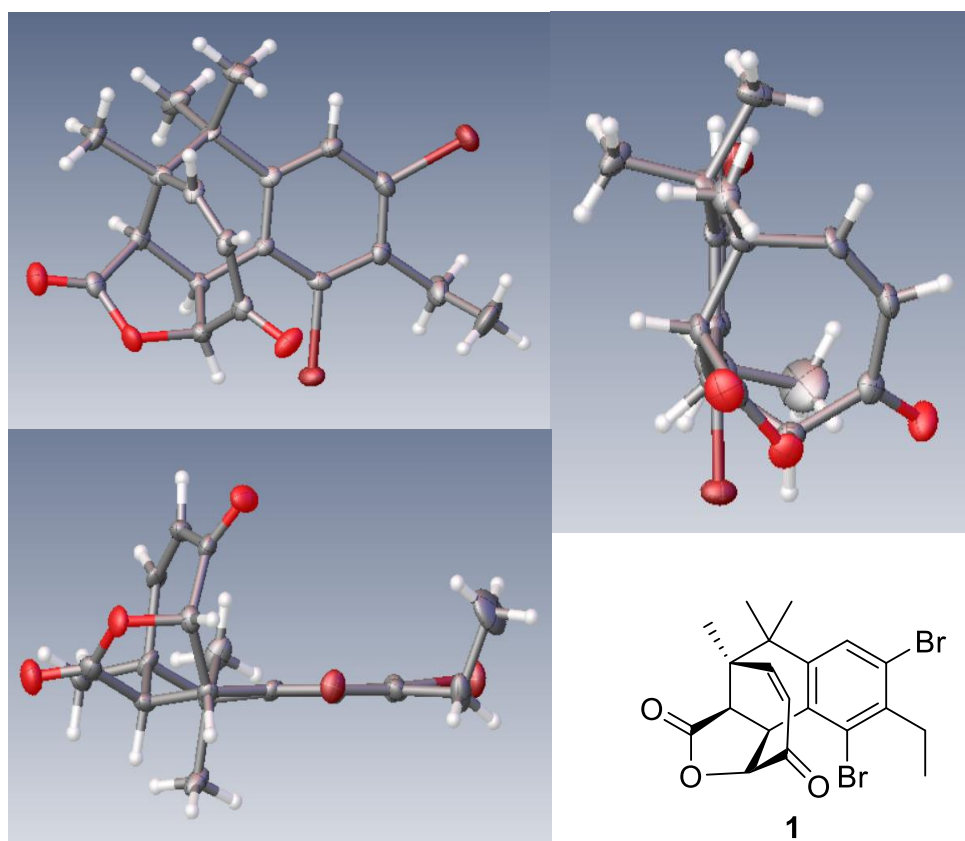


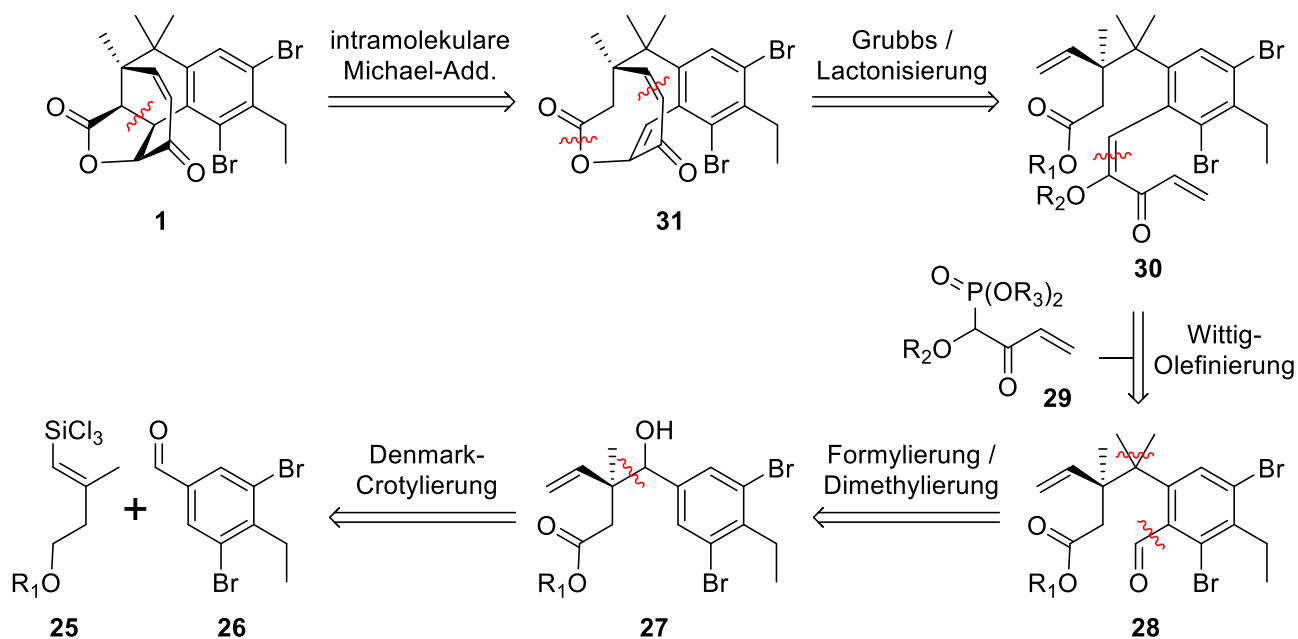
Abbildung 2: Kristallstruktur von Salimabromid (1).^[47]

Das Kohlenstoffgerüst und die funktionellen Gruppen von Salimabromid (**1**) sind Indizien für ein Polyketid, dem Produkt einer Polyketid-Synthase (PKS). Halogenide in bioenzymatisch hergestellten Polyketiden werden durch post Polyketid-Synthase Modifikationen, als Produkt von Halogenasen generiert. Genanalyse des marinen Myxobakteriums zeigten ein PKS-III-System und eine Halogenase in relativer Nähe zueinander, die der Ursprung für diese Verbindung sein könnten.^[11]

2. Vorangegangene Studien zur Totalsynthese von Salimabromid

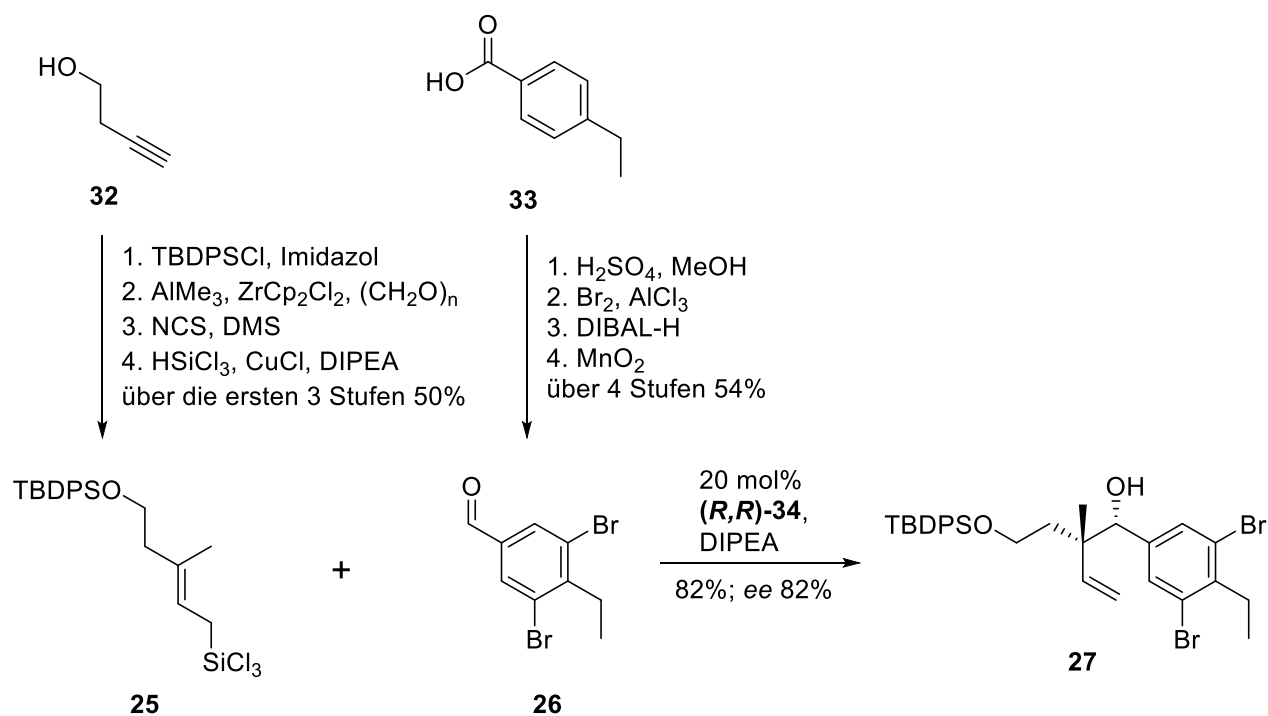
2.1. Synthesepfad der 1. Generation

Der repräsentierte Inhalt in den Kapiteln 2.1. und 2.2. basiert auf der Arbeit von Dr. B. Schmalzbauer.^[12]



Schema 3: Retrosynthese zur Darstellung von Salimabromid (**1**).

Der Synthesepfad der 1. Generation (siehe Schema 3) sah den Aufbau des quartären Stereozentrums mittels einer Denmark-Crotylierung von Trichlorsilan **25** und 3,5-Dibromo-4-ethylbenzaldehyd (**26**) vor. Der durch die Denmark-Crotylierung entstandene sekundäre Alkohol **27** sollte zum Keton oxidiert werden, um für eine anschließende Dimethylierung zur Verfügung zu stehen. Über eine Formylierung zum aromatischen Aldehyd **28** sollte eine Wittig-Reaktion mit dem Phosphorylid **29** am Aromaten ermöglicht werden. Nach der Darstellung des Enons **30** sollten die Lactonisierung und die Grubbs-Metathese unter Einführung der Z-Doppelbindung zum Trizyklus **31** führen. Die intramolekulare Michael-Addition sollte neben der Denmark-Crotylierung einen Schlüsselschritt darstellen und zur selektiven substratkontrollierten Generierung von drei Stereozentren dienen und somit die enantioselektive Totalsynthese von Salimabromid (**1**) abschließen.



Schema 4: Überblick der realisierten Darstellung des Denmark-Crotylierungsprodukts **27** nach der Retrosynthese.

Die Edukte für die Denmark-Crotylierung konnten ausgehend vom 3-Butinol (**32**) und von der *para*-Ethylbenzoesäure (**33**) jeweils in vier Schritten dargestellt werden (siehe Schema 4). Die *para*-Ethylbenzoesäure (**33**) wurde nach der Generierung des Methylesters über zwei elektrophilen aromatischen Substitutionen mit Aluminiumtrichlorid als Katalysator dibromiert. Nach anschließender Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) wurde per Oxidation mit aktiviertem Braunstein (MnO₂) der 3,5-Dibromo-4-ethylbenzaldehyd (**26**) mit einer Gesamtausbeute von 54% über vier Schritte erhalten. 3-Butinol (**32**) wurde nach einer Silylschätzung des primären Alkohols über eine Zirkonium-vermittelte methylierende Carboaluminierung mit Paraformaldehyd zum Allylalkohol umgesetzt. Über eine Corey-Kim-Chlorierung wurde das Allylchlorid mit einer Gesamtausbeute von 50% über drei Schritte dargestellt, das schließlich mittels Silicochloroform in das Trichlorsilan **25** überführt wurde. Aufgrund der Luftempfindlichkeit des Silans **25** wurde es direkt in der Denmark-Crotylierung umgesetzt. Unter Verwendung des literaturbekannten chiralen Katalysators (*R,R*)-**34**^[13,14] und Diisopropylethylamin (DIPEA) konnte bei der optimalen Katalysatorbeladung (20 mol%) über die sterischen Wechselwirkungen (siehe Abbildung 3) das (*S,S*)-Crotylierungsprodukt **27** mit einer Ausbeute von 82% und einem ee von 82% erhalten werden.

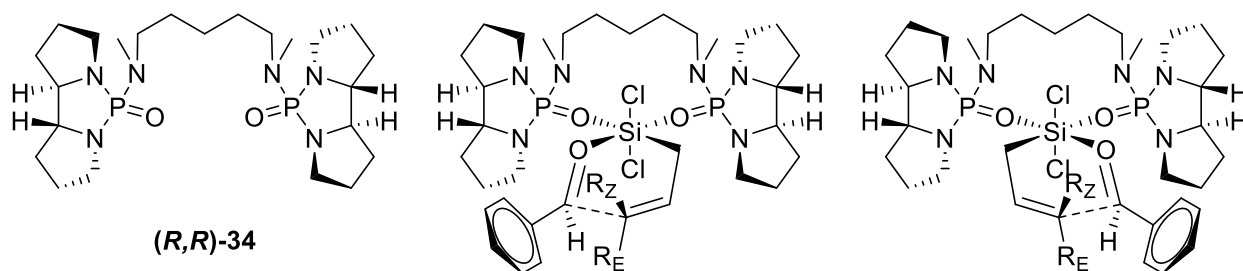
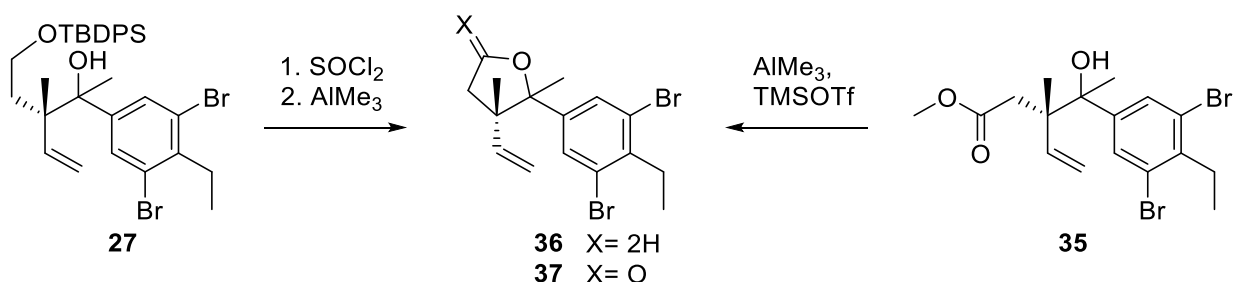


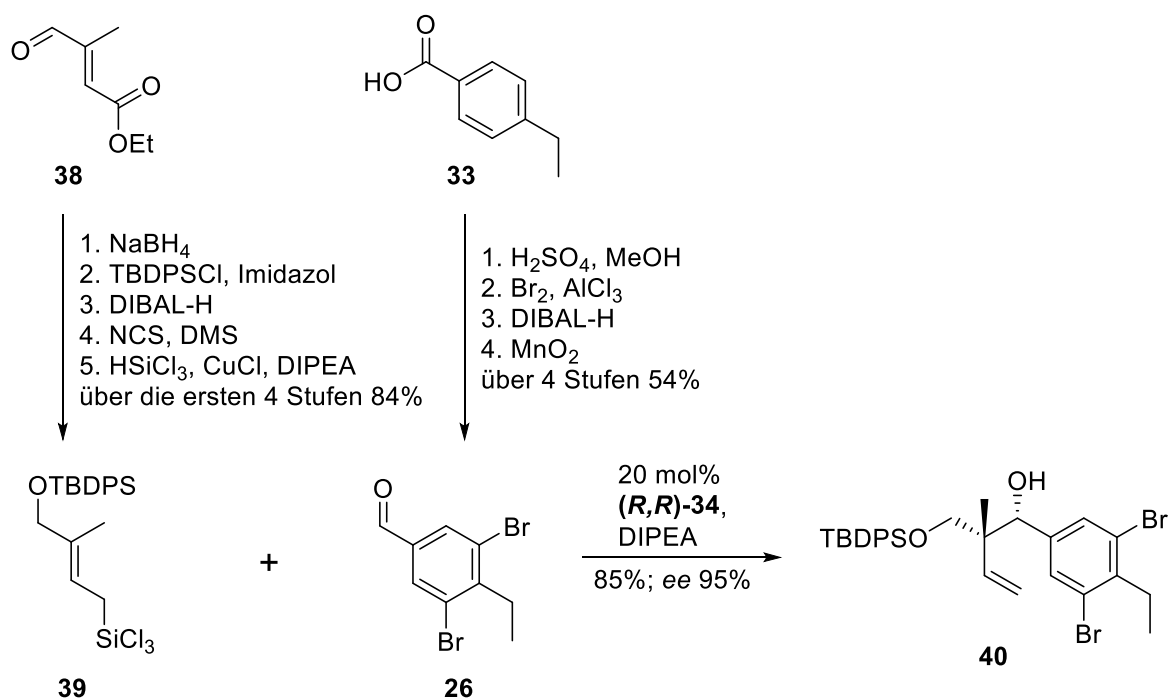
Abbildung 3: Katalysator und Übergangszustände der Denmark-Crotylierung.

Bei der anschließenden Oxidation und Dimethylierung stellte sich der 1,4-Diol-Abstand als problematisch heraus (siehe Schema 5). Die zweite Methylierung konnte aufgrund der Etherbildung zum Oxalan **36** oder der Lactonisierung zum γ -Lacton **37** nicht stattfinden. Über das TBDPS- oder Methyl- geschützte 1,4-Diol und den Methylester **35** wurden die Zyklisierungsprodukte **36** und **37** mit den untersuchten Bedingungen erhalten.



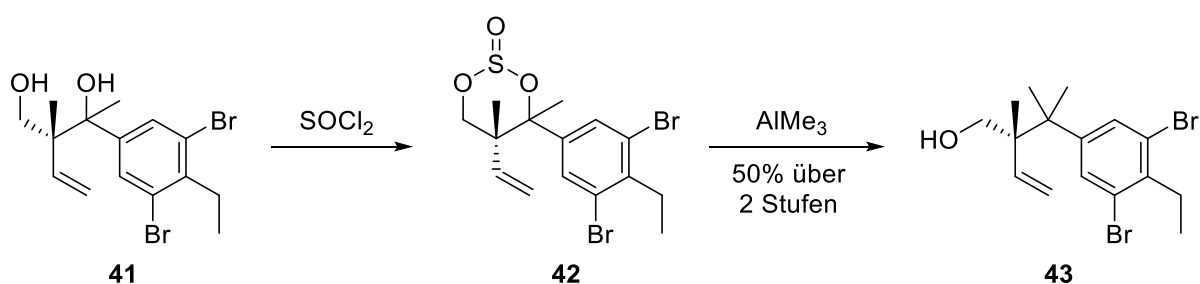
Schema 5: Erste Problematik: Die zweite Methylierung in Anwesenheit der 1,4-Sauerstoff-Funktionalitäten.

Zur Vermeidung einer Zyklisierungsreaktion während der zweiten Methylierung des Benzylalkohols wurde das 1,3-Diol **40** synthetisiert (siehe Schema 6). Hierzu wurde ausgehend vom Ethyl-(*E*)-3-methyl-4-oxobut-2-enoat (**38**) mit Natriumborhydrid der Aldehyd zum Alkohol reduziert und anschließend mit *t*-Butyl(chloro)diphenylsilane geschützt. Daraufhin wurde der Ethylester mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Allylalkohol reduziert. Analog zum 3-Butinol (**32**) wurde mittels Corey-Kim-Chlorierung das Allylchlorid mit einer Gesamtausbeute von 84% über vier Schritte dargestellt. Das Allylchlorid wurde mittels Silicochloroform in das Trichlorsilan **39** überführt, um in der anschließenden Denmark-Crotylierung das primär silylgeschützte 1,3-Diol **40** mit einem besseren *ee* von 95% zu erhalten.



Schema 6: Überblick der Darstellung des 1,3-Diols **40** mittels Denmark-Crotylierung.

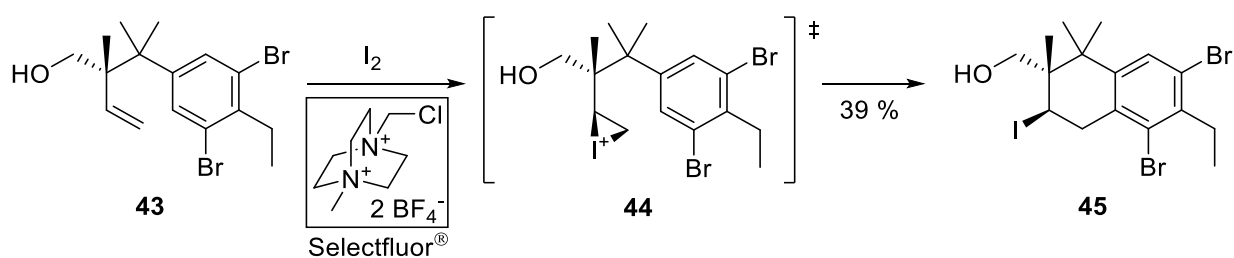
Der 1,3-Diol-Abstand wurde neben der Vermeidung der Zyklisierungsreaktionen (siehe Schema 5) zur Aktivierung des Alkohols **41** nach der ersten Methylierung mit Thionylchlorid genutzt, um das 1,3,2-Dioxathian-2-oxid **42** zu bilden. Dieses wurde mithilfe von Trimethylaluminium erstmalig in das dimethylierte Produkt **43** überführt. (siehe Schema 7).



Schema 7: Lösung der ersten Problematik über das 1,3-Diol **37**.

Nach der erfolgreichen Dimethylierung sollte nun die Formylierung am Aromaten erfolgen. Jedoch fand unter den notwendigen Bedingungen ein Lithium-Halogen-Austausch statt, sodass ein Bromsubstituent durch die Formylierung substituiert wurde. Eine Iodierung am Aromaten sollte die Formylierung in *meta*-Position zum Ethylsubstituenten zum Erfolg führen.

Die Umsetzung mit elementarem Iod und Selectfluor® (siehe Schema 8) führte zur Iodierung am Alken. Vermutlich wurde das Iodoniumion **44** als Intermediat gebildet, welches durch den nukleophilen Angriff des Aromaten selektiv zyklisiert und das Iodtetralin **45** über die S_EAr bildete.



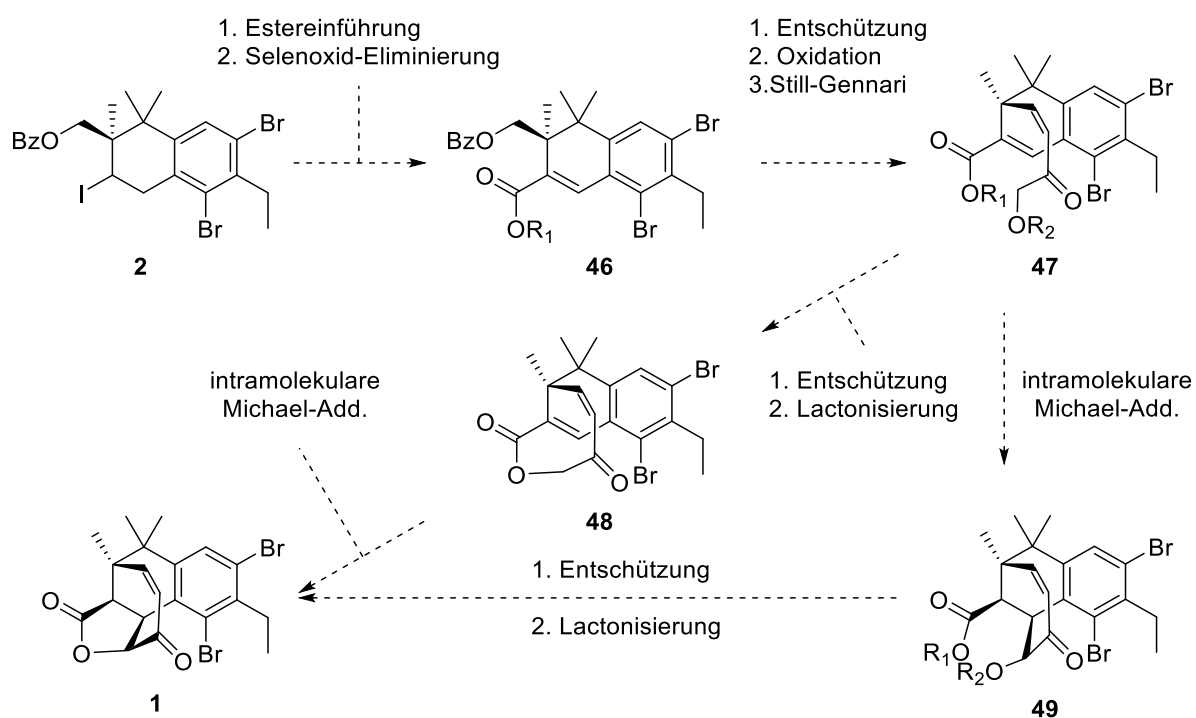
Schema 8: Darstellung des Iodtetralins **45** mit elementarem Iod.

2.2. Syntheseplan der 2. Generation

Die unerwartete 6-*endo*-Iodozyklisierung mit der Darstellung des Iodtetralin **45** erforderte eine Überarbeitung des ursprünglichen Syntheseplans von Salimabromid (siehe Schema 9). In der 2. Generation des Syntheseplans sollte das Iodtetralin **45** als Grundlage dienen, jedoch musste das Enantiomer dargestellt werden, da die stereogene Methylverzweigung die enantiomere Stereoinformation enthielt. Das Enantiomer **2** wurde mit einer Gesamtausbeute von 19% bezogen aufs Ethyl-(*E*)-3-methyl-4-oxobut-2-enoat (**38**) über die längste analoge Synthesesequenz dargestellt. Die Denmark-Crotylierung erfolgte in diesem Fall jedoch mit dem enantiomeren (*S,S*)-Katalysator **34** und die 6-*endo*-Iodozyklisierung mit dem Benzoylgeschützten primären Alkohol.^[12,15]

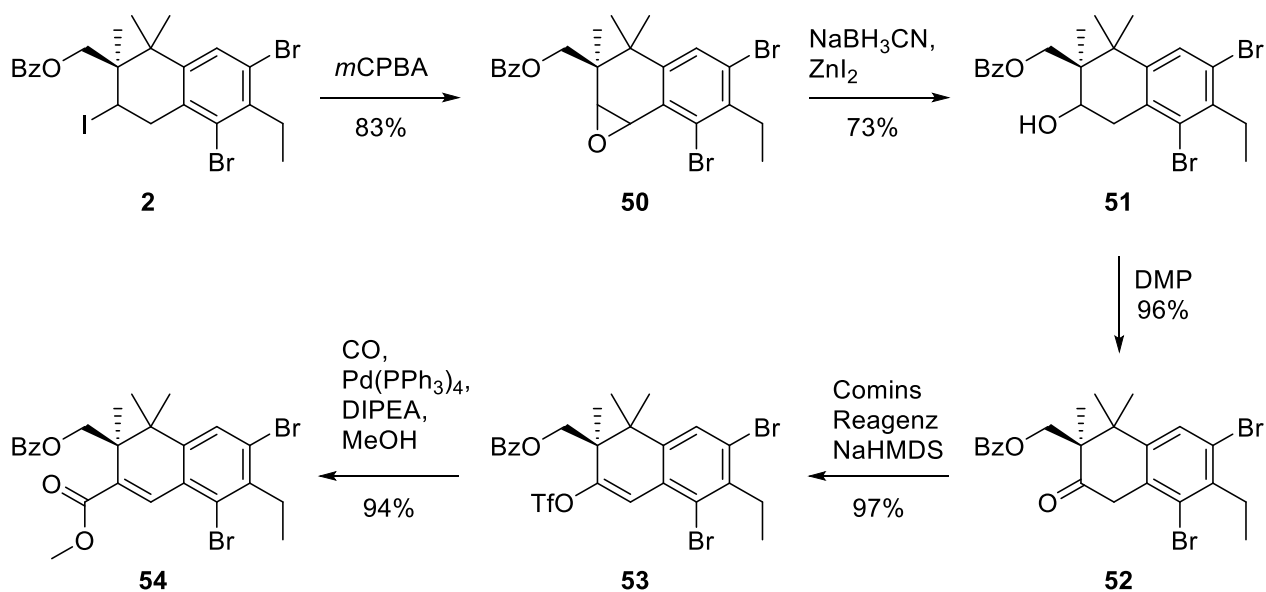
Ausgehend vom Iodtetralin **2** sollte der α,β -ungesättigten Ester **46** über eine Estereinführung und Selenoxid-Eliminierung hergestellt werden. Nach der Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe von der primären Hydroxyfunktion und einer anschließenden Oxidation sollte der erhaltene Aldehyd in einer *Z*-selektiven Still-Gennari-Wittig-Reaktion zum Enon **47** umgesetzt werden. Aufbauend auf dem Enon **47** sollten im Folgenden die Ringschlüsse angestrebt werden, einerseits der Zyloheptenonring **59** über eine

Michael-Addition und andererseits das α,β -ungesättigte ζ -Lacton **48** über eine Lactonisierung. Der Abschluss der Synthese mittels der Michael-Addition würde über den ungünstigeren 5-*endo-trig*-Ringschluss erfolgen. Im Vergleich dazu wäre die 7-*endo-trig*-Zyklisierung von **47** nach **49** nach den Baldwin-Regeln erlaubt.



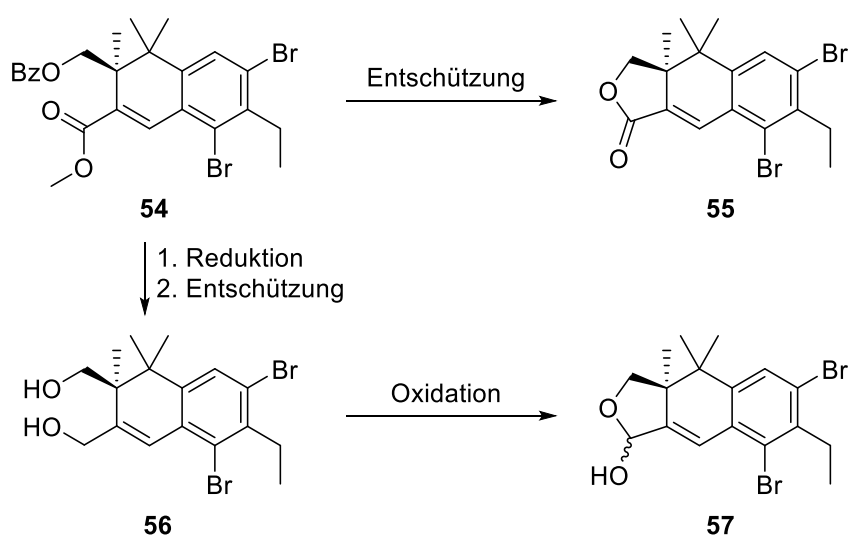
Schema 9: Synthesepfad der 2. Generation zur Darstellung von Salimabromid (**1**).

Eine direkte Einführung der Ester-Funktion über das Iodotetralin **2** scheiterte durch die bevorzugte Eliminierung des Iods. Mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) wurde die Eliminierung ausgenutzt, um in einem Schritt zu den Diastereomeren **50** zu epoxidieren (siehe Schema 10). Durch den Einsatz von Zink(II)iodid und dem Borch-Reagenz (NaBH_3CN) erfolgt die reduktive Epoxidöffnung selektiv in benzylicher Position, sodass die sekundären Alkohole **51** dargestellt werden konnten. Nach der Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan zum Keton **52** und der Generierung des Enoltriflats **53** mittels Comins Reagenz und Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) wurde der angestrebte α,β -ungesättigten Methylester **54** über eine Palladium katalysierte Kohlenmonoxid-Insertion erhalten. Somit konnte das Iodotetralin **2** über fünf Schritte mit 53% Ausbeute in den α,β -ungesättigten Methylester **54** umgesetzt werden.



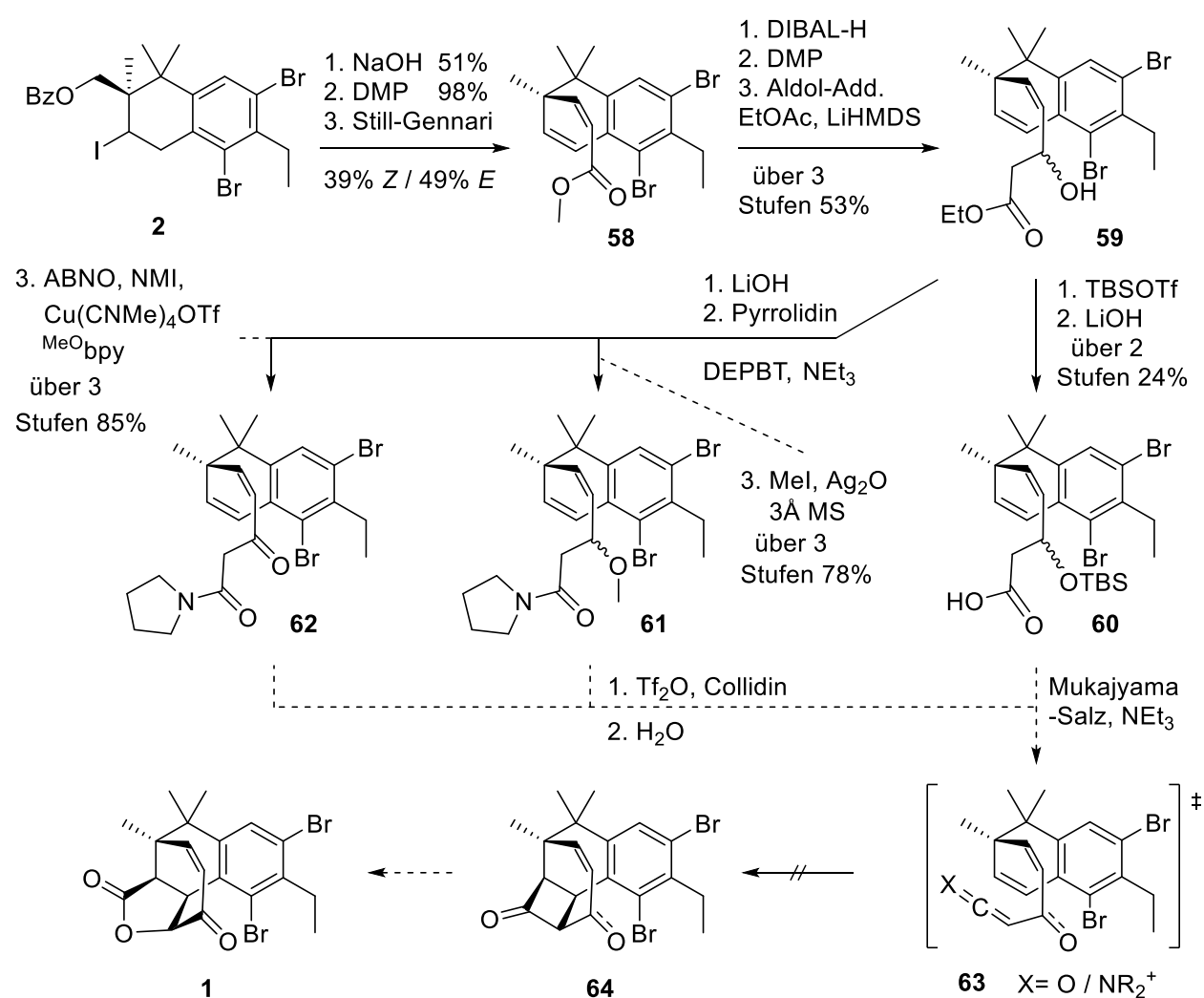
Schema 10: Darstellung des α,β -ungesättigten Methyl-esters **54**.

Nun sollte der Benzoyl geschützte primäre Alkohol entschützt und zum Aldehyd oxidiert werden, um die Still-Gennari-Wittig-Reaktion zum Enon **47** durchzuführen (siehe Schema 9). Eine Abspaltung der Schutzgruppe in Anwesenheit des Carboxylatsalzes oder der Ester-Funktion führte zu einer erneuten ungewünschten spontanen Lactonisierung und damit zum γ -Lacton **55** (siehe Schema 11). Ebenso führte eine Oxidation des Dialkohols **56** über die Oxidation des Allylalkohol und der Bildung des α,β -ungesättigten Aldehyds zum γ -Furanol **57**.



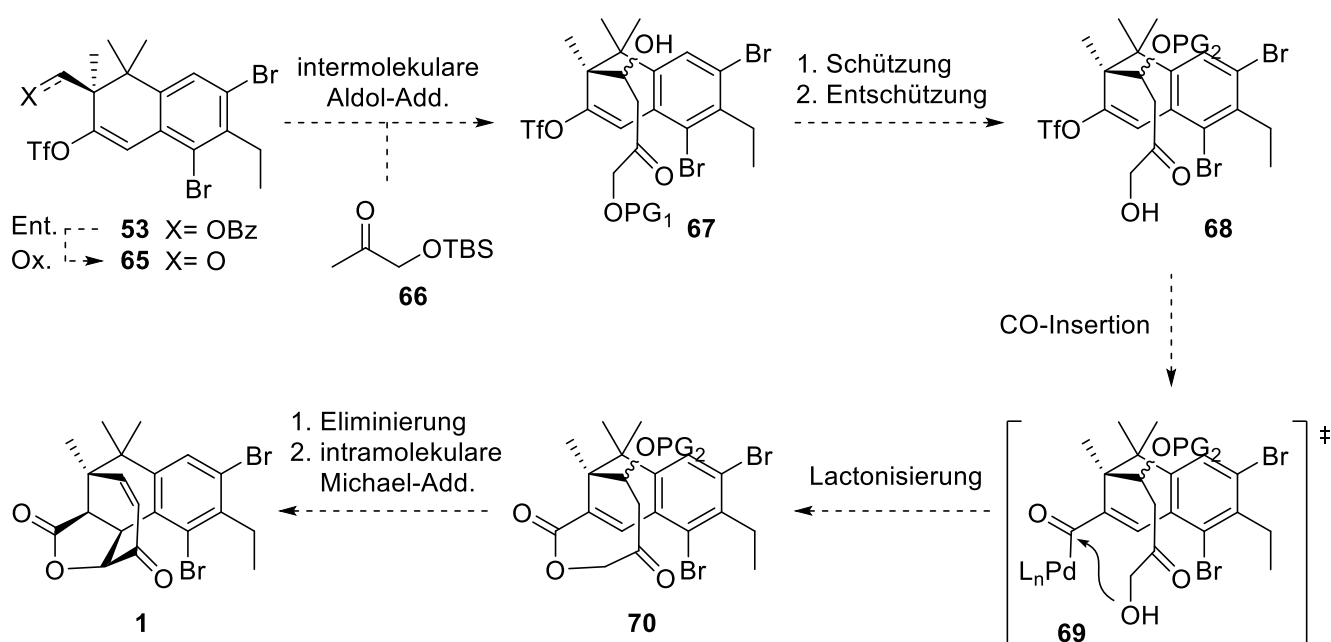
Schema 11: Zweite Problematik: Die Lactonisierung und Furanolbildung bei Anwesenheit eines γ -Alkohols zur Säure-Funktionalität.

Aufgrund der γ -Lactonbildung konnte eine Estereinführung nicht vor einer Phosphor-Olefinierung erfolgen. Dementsprechend wurden Vorstufen nach einer Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd Phosphor-Olefinierungen unterworfen. Eine allgemeine substratgesteuerte (*E*)-Selektivität führte zur Verwendung des Alkens, welches durch die Eliminierung von Iod aus dem Iodtetralin **2** entstand. Über diese Route wies der (*Z*)-selektive α,β -ungesättigte Ester **58** mit 39% (49% *E*-Produkt) die höchste (*Z*)-Selektivität auf (siehe Schema 12). Eine effektive Nutzung des benzylichen Alkens sah eine intramolekulare [2+2]-Ketenzyklisierung vor. Auf diese Weise sollte die Synthese von Salimabromid (**1**) über eine Baeyer-Villiger-Oxidation abgeschlossen werden können (siehe Schema 12).



Schema 12: Ergebnisse der [2+2]-Ketenzyklisierung.

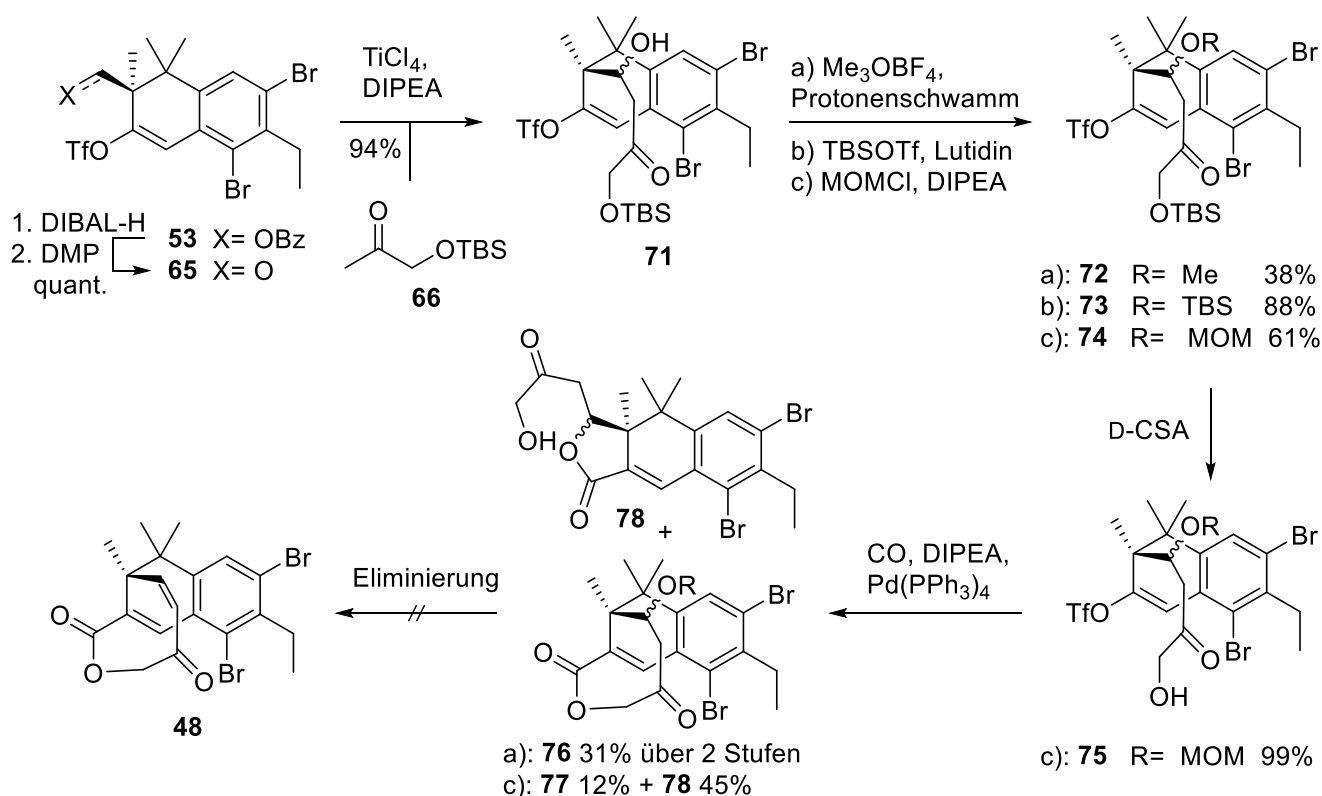
In Hinsicht darauf wurde der (*Z*)-selektive α,β -ungesättigte Ester **58** mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert, um über die Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan den Aldehyd zu erhalten. Die Aldol-Addition mit Ethylacetat und Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) bildete den β -Hydroxyester **59**. Ausgehend vom β -Hydroxyester **59** wurden die [2+2]-Ketenzyklisierungsvorläufer **60**, **61** und **62** für die intramolekulare [2+2]-Ketenzyklisierung dargestellt. Das Ketenzyklisierungsprodukt **64** konnte jedoch unter keiner der untersuchten Bedingungen mit der Modifizierung des Ketens **63** erhalten werden. Lediglich eine Zersetzung der Edukte konnte festgestellt werden.



Schema 13: Alternativer Synthesepfad der 2. Generation.

Der Aufbau der Enon-Einheit mit der (*Z*)-selektiven Doppelbindung und gleichzeitigen Einführung der Hydroxy-Funktion ist scheinbar nicht effektiv über eine Wittig-Reaktion möglich. Folglich sollte die (*Z*)-selektive Doppelbindung nach einer erfolgten Zyklisierung über eine Eliminierung dargestellt werden (siehe Schema 13). Auf diese Weise kann statt der Still-Gennari-Wittig-Reaktion eine Aldol-Addition durchgeführt werden. Die Aldol-Addition ermöglicht die Verwendung des quantitativ erhaltenen Aldehyds **65** ausgehend vom Enoltriflat **53**. Über den Aldehyd **65** konnte die Michael-Addition des Synthesepfad der 2. Generation untersucht werden. Dementsprechend sollte nach der Aldol-Reaktion mit *O*-TBS-Hydroxyaceton (**66**) der gebildete sekundäre Alkohol **67** orthogonal zum primären

Alkohol geschützt werden. Eine selektive Abspaltung der Schutzgruppe des primären Alkohols ermöglicht die initiierte Lactonisierung zum ζ -Lacton **70** spontan nach der Palladium-katalysierten Kohlenmonoxid-Insertion von **68** zu **69**. Die problematische Eliminierung nach der Aldol-Reaktion von **59** nach **60** (siehe Schema 12) sollte im letzten Schritt zur Bildung der (Z)-Doppelbindung genutzt werden, die anscheinend nicht über die Still-Gennari-Wittig-Reaktion zugänglich war.



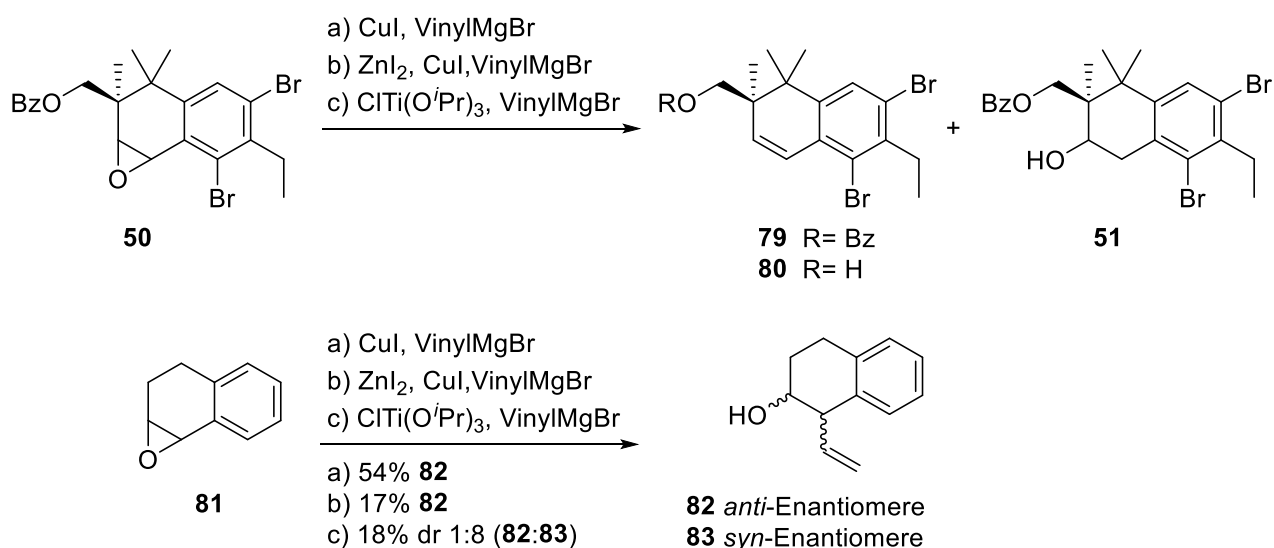
Schema 14: Ergebnisse der 2. Generation mit den drei Schutzgruppenstrategien a, b und c.

Die Aldol-Reaktion lieferte mit 94% ein Diastereomeren-Gemisch von 5:3 für die Aldolprodukte **71**, deren sekundärer Alkohol über drei orthogonale Schutzgruppenstrategien geschützt wurde (siehe Schema 14). Eine PMB-Schätzung von **71** war nicht möglich. Acetat und Silyl-Schutzgruppen waren unerwarteterweise säure-labiler als der primäre TBS-Alkohol, sodass lediglich bei **72** und **74** die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit D-Camphersulfonsäure (D-CSA) realisiert werden konnte. Die carbonylierende Lactonisierung zu **76** und **77** erfolgte nur mit schlechten Ausbeuten, mitunter durch die Bildung des γ -Lactonisierungsprodukts **78**. Kristallographie zeigte, dass der Abstand zwischen der

β -ungesättigten Position des ζ -Lactons und der heteroatomhaltigen α -Position des Ketons für die angestrebte Michael-Addition mit **76** und **77** verringert werden muss. Die angestrebte Eliminierung würde über die sp^2 -Hybridisierung den Bindungswinkel erhöhen, dabei würde der Abstand der erwähnten α -Position zur β -ungesättigten Position des ζ -Lactons gemindert. Die für die Michael-Addition benötigte Eliminierung konnte jedoch nicht realisiert werden. Der Methoxy-Ether **76** reagierte nur unter Zersetzung und der MOM-Ether **77** bildete nach geglückter Abspaltung das γ -Lacton **78**, analog zu den Verbindungen **37** und **55** (siehe Schema 5 und Schema 11). Der Abschluss des Synthesepfades der 2. Generation über die Michael-Addition konnte nicht durchgeführt werden. Die intramolekulare Umesterung verhinderte die Darstellung des benötigten Eliminierungsproduktes **48**.

2.3. Benzylische Additionen

Aufbauend auf den Ergebnissen von Dr. Björn Schmalzbauer und Dr. Christopher Knopf wurde in der eigenen vorangegangenen Masterarbeit^[16] eine Funktionalisierung der benzylischen Position durch eine Addition bzw. Oxidation dieser versucht. Eine Epoxidöffnung unter nukleophiler Addition wurde zur Funktionalisierung herangezogen.

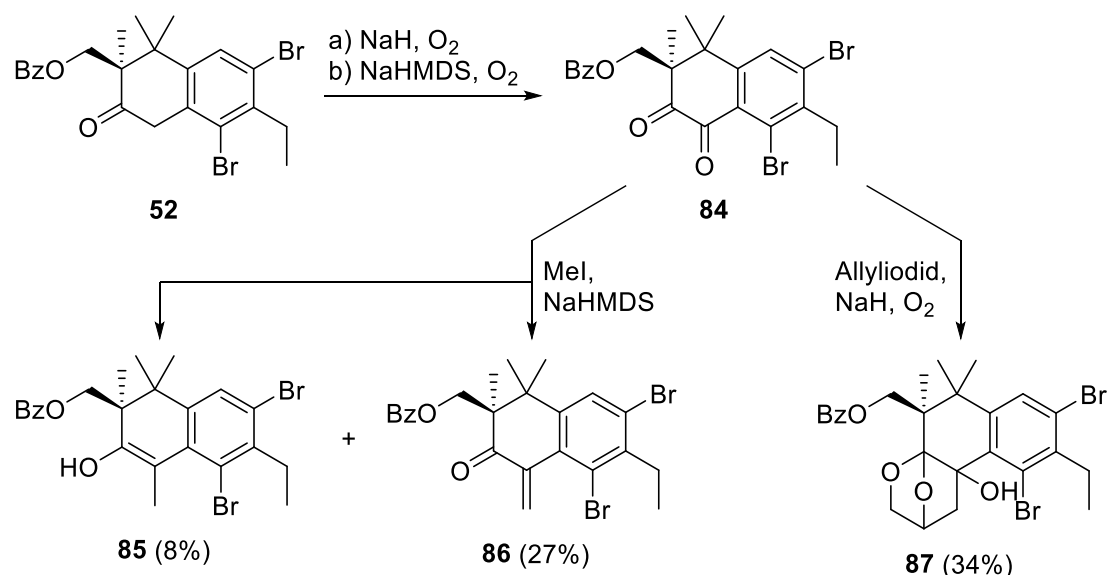


Schema 15: Ergebnisse der vinylierenden Epoxidöffnung.

Die Ergebnisse der Epoxidöffnung unter nukleophiler Addition eines Vinylrestes führten wegen des sterischen und elektronischen Anspruchs nicht zum Additionsprodukt, sondern

generierten die Eliminierungsprodukte **79** und **80** sowie die durch Reduktion gebildeten Alkohole **51** (siehe Schema 15). Die verwendeten Reaktionsbedingungen ermöglichten am vergleichbaren Testsystem **81** eine selektive Darstellung von entweder des *anti*-Additionsproduktes **82** oder des *syn*-Additionsproduktes **83**.

Für die Funktionalisierung der benzylichen Position sollte das verwendete Substrat in den weiteren Versuchen, statt als Elektrophil, als Nukleophil eine Addition ermöglichen. Das Keton **52** sollte auf diese Weise in einer Vielzahl an Reaktionen über das benzyliche Enolat reagieren.

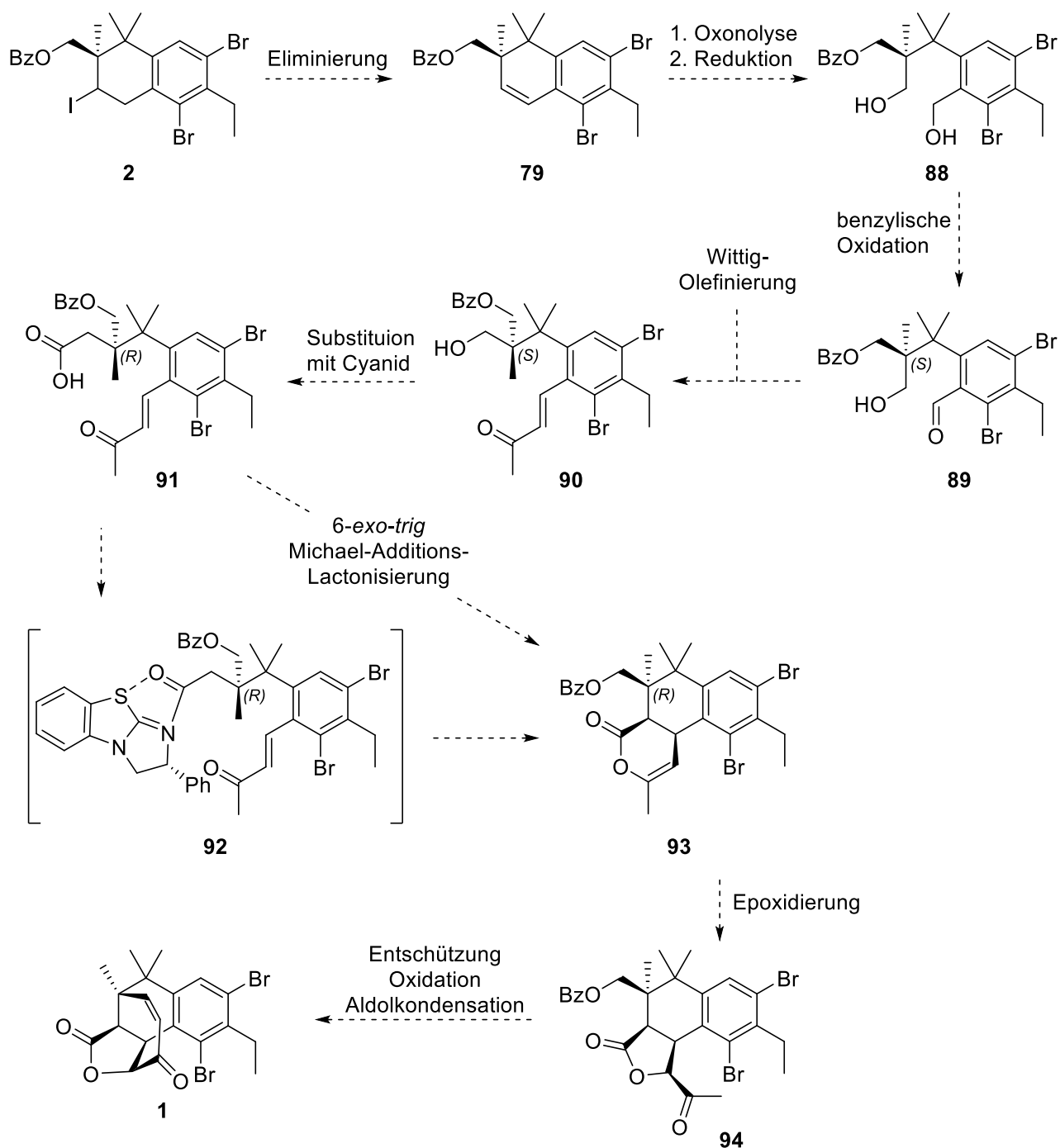


Schema 16: Ergebnisse der Addition von Elektrophilen.

Statt einer direkten Addition eines Elektrophils über das Enolat, wurde die Bildung des Diketones **84** in den Versuchen beobachtet, welches eine Addition eines Methyl-Restes und Allyl-Restes ermöglichte. Durch eine anschließende Eliminierung oder Addition eines Sauerstoffbiradikals, werden das α -methylierte-Enol **85** sowie das α,β -ungesättigte Keton **86** und die diastereomeren Acetale **87** gebildet (siehe Schema 16). Die elektrophile Addition eines Vinyl- oder Allylrestes unter Erhalt der Funktionalität konnte nicht realisiert werden. Die Reaktionsprodukte waren für eine weitergehende Synthese uninteressant.

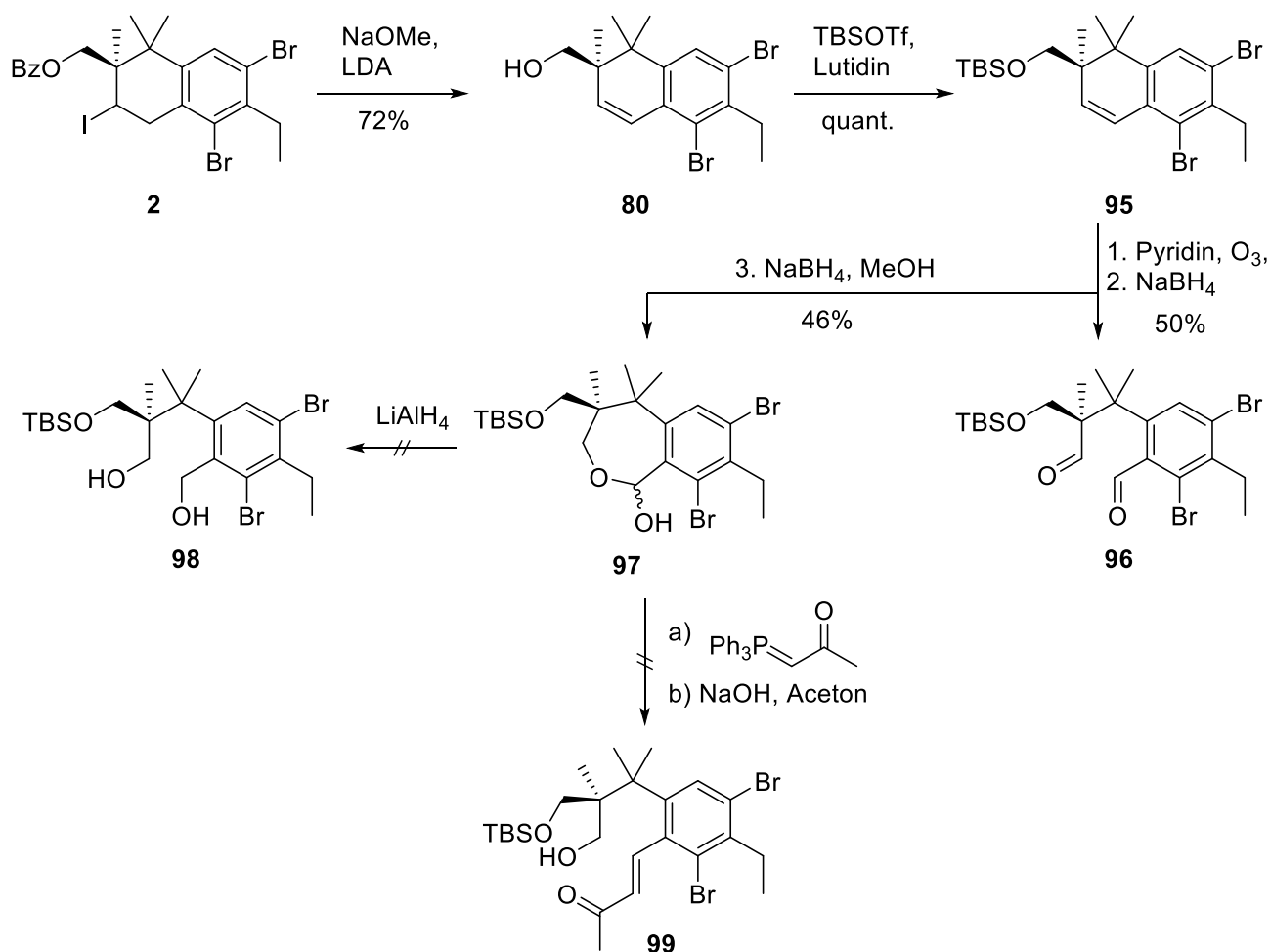
2.4. Synthesepfad der 3. Generation

Im Synthesepfad der 3. Generation sollte in der eigenen vorangegangenen Masterarbeit^[16] die starre Struktur aufgebrochen werden, um diese später in einer enantioselektiven 6-*exo-trig* Michael-Additions-Lactonisierung wieder aufzubauen (siehe Schema 17).



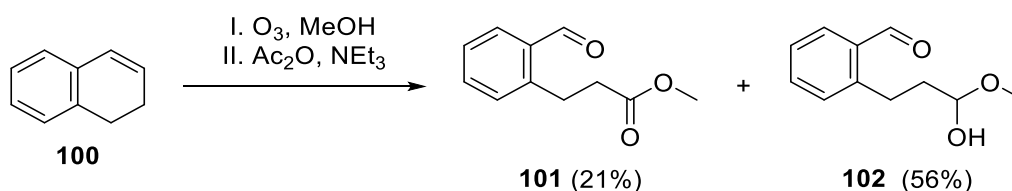
Schema 17: Synthesepfad der 3. Generation zur Darstellung von Salimabromid (1).

Das Iodtetralin **2** sollte über eine Eliminierung ins Alken **79** überführt werden. Mittels einer Ozonolyse mit anschließender Reduktion sollte der Dialkohol **88** gebildet werden. Eine Oxidation mit Braunstein sollte selektiv den benzylicchen Aldehyden **89** generieren, der zur Darstellung des α,β -ungesättigten Ketons **90** über eine *E*-selektive Wittig-Olefinierung verwendet werden sollte. Der primäre Alkohol des Enons **90** sollte als Triflat aktiviert werden, um dieses durch Cyanid zu substituieren. Wässrige Aufarbeitung sollte die Carbonsäure **91** freisetzen, die nach Smith *et al.*^[17] über die 6-*exo-trig* Michael-Additions-Lactonisierung mit Hilfe des aktivierten Carbonsäureamides **92** das δ -Lacton **93** bilden sollte. Eine Epoxidierung des δ -Lactons **93** sollte nach Smith *et al.*^[17] das γ -Lacton **94** darstellen. Mit dem γ -Lacton **94** sollte nach der Entschützung des primären Alkohols und Oxidation zum Aldehyd der Abschluss der Totalsynthese über eine Aldolkondensation zu Salimabromid (**1**) vollzogen werden.



Schema 18: Ergebnisse der 3. Generation.

Für den Syntheseplan der 3. Generation wurde eine One-Pot Entschützungs- und Eliminierungsreaktion realisiert, wobei der primäre Alkohol **80** neu geschützt wurde (siehe Schema 18). Die Ozonolyse des Alkens **95** ermöglicht den Zugang zum Dialdehyden **96**. Die Bildung der unreaktiven, diastereomeren ε -Lactole **97** durch Reduktion in Methanol, sorgte für die Notwendigkeit einer anderen Differenzierung der aus der Ozonolyse resultierenden Sauerstofffunktionalitäten. Versuche die diastereomeren ε -Lactole **97** zu reduzieren oder direkt mit Nucleophilen reagieren zu lassen scheiterten. Die zuletzt durchgeführte, oxidative Aufarbeitung der Ozonolyse, die mit dem Testsystem **100** durchgeführt wurde, scheint eine Option zur Differenzierung der Sauerstofffunktionalitäten zu sein (siehe Schema 19).



Schema 19: Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung des Testsystems **100**.

3. Aufgabenstellung und Zielsetzung

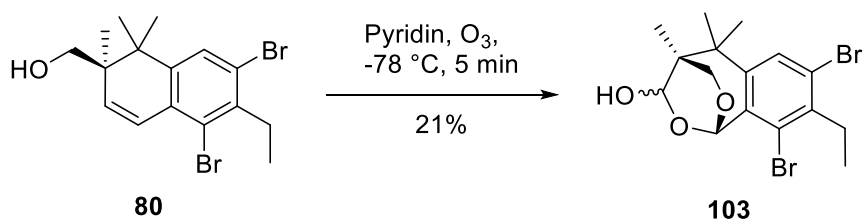
Ziel der vorliegenden Arbeit war die enantioselektive Synthese von Salimabromid, aufbauend auf der vorliegenden Synthese zum Abschluss zu bringen. Die Herangehensweise mit der Ozonolyse sollte weiterverfolgt und alternativ Zykladditionen in Betracht gezogen werden.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Syntheseplan der 3. Generation

Die Syntheseroute sollte durch Strategien zur Differenzierung der mit der Ozonolyse entstehenden Aldehyden vorangebracht werden. Die Halbacetalbildung, entsprechend der reaktiv erhaltenen Halbacetale **97** (siehe Schema 18), könnte mit Funktionalisierung des TBS-geschützten Alkohols ausgenutzt werden, damit ein Aldehyd selektiv geschützt wird. Neben einer selektiven Lactolbildung ist die Vermeidung der unkontrollierten Lactolbildung eine weitere Option. Die oxidativen Aufarbeitungsmethoden, oder eine mögliche Umsetzung des Dialdehyds **96** soll dafür untersucht werden.

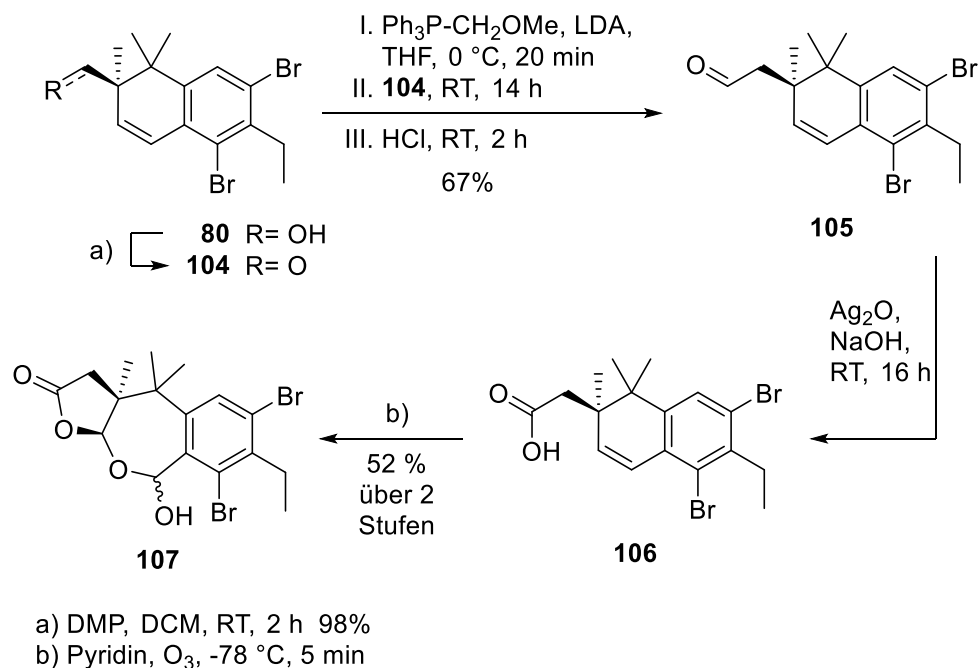
Zunächst wird die intramolekulare Halbacetalbildung betrachtet, die durch eine Modulierung des in der Ozonolyse verwendeten Alkens ausgenutzt werden könnte. Die Verwendung des Alkohols **80** könnte hierbei den Benzylaldehyden selektiv schützen.



Schema 20: Ozonolyse des Alkens **80**.

Das Ergebnis der Ozonolyse^[18] von **80** zeigte (siehe Schema 20), dass die Annahme der Schützung des Benzylaldehyden durch den freien Alkohol, richtig war. Die räumliche Nähe, des benzylichen Halbacetals zum anderen Aldehyden, führte zur Bildung des benzylichen Acetals **103**. Eine Änderung der entstehenden Ringgröße mit den aliphatischen Aldehyden

vom theoretischen β -Lactol zum γ -Lactol, könnte zu einer selektiven Halbacetalbildung mit diesem führen.

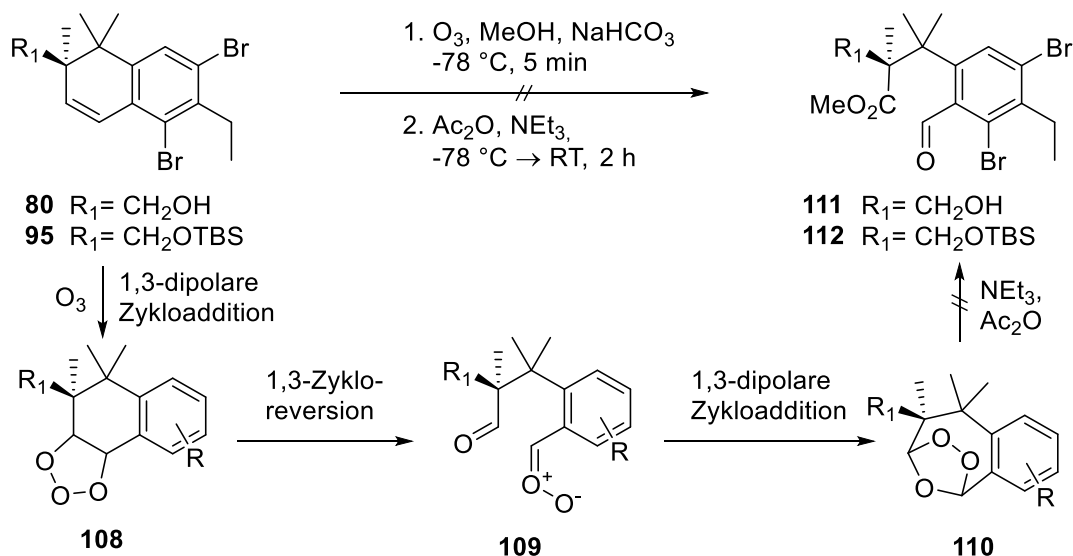


Schema 21: Synthese zur geplanten aliphatischen Halbacetalbildung.

Die Erweiterung der Ringgröße konnte in zwei Schritten erreicht werden (siehe Schema 21). Dafür wurde der Alkohol **80** mit Dess-Martin-Periodinan selektiv zum Aldehyd **104** oxidiert. Mit einer Wittig-Reaktion,^[19] die zum Methyl-geschützten Enolat führt, wird der Aldehyd **105** mit einer verlängerten Kohlenstoffkette nach saurer Aufarbeitung erhalten.^[20] Die Oxidation des verlängerten Aldehyden **105** zur Carbonsäure **106** wurde mit Silber(I)oxid im basischen Milieu durchgeführt.^[21] Die Synthese der Carbonsäure **106** wurde zur Bildung des in Salimabromid (**1**) enthaltenen γ -Lactons angestrebt (siehe Schema 17), trotz der enantiomeren Stereoinformation von **106**. Die geringere Nukleophilie würde eine spätere Spaltung des Lactons, gegenüber dem möglichem Lactol aus dem entsprechenden Alkohol, vereinfachen. Aus der Oxonolyse wurde jedoch das unerwünschte Vollacetal **107** erhalten, dessen Halbacetal entsprechend des Lactols **97** (siehe Schema 18) keine Reaktion einging. Ein Gleichgewicht zwischen den offenkettigen Aldehyden und dem geschlossenen Acetal konnte für die chemische Umsetzung nicht festgestellt werden.

Eine selektive Halbacetalbildung, die eine Funktionalisierung einer der aus der Ozonolyse stammenden Aldehyde bietet, konnte nicht realisiert werden. Die erhaltenen Verbindungen **97**, **103** und **107** waren inert gegenüber optionalen Bedingungen. Der Fokus wurde auf die Differenzierung der Aldehyde über deren unterschiedlichen Eigenschaften gelegt. Dafür wurde zunächst die zuvor erwähnte Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung betrachtet.

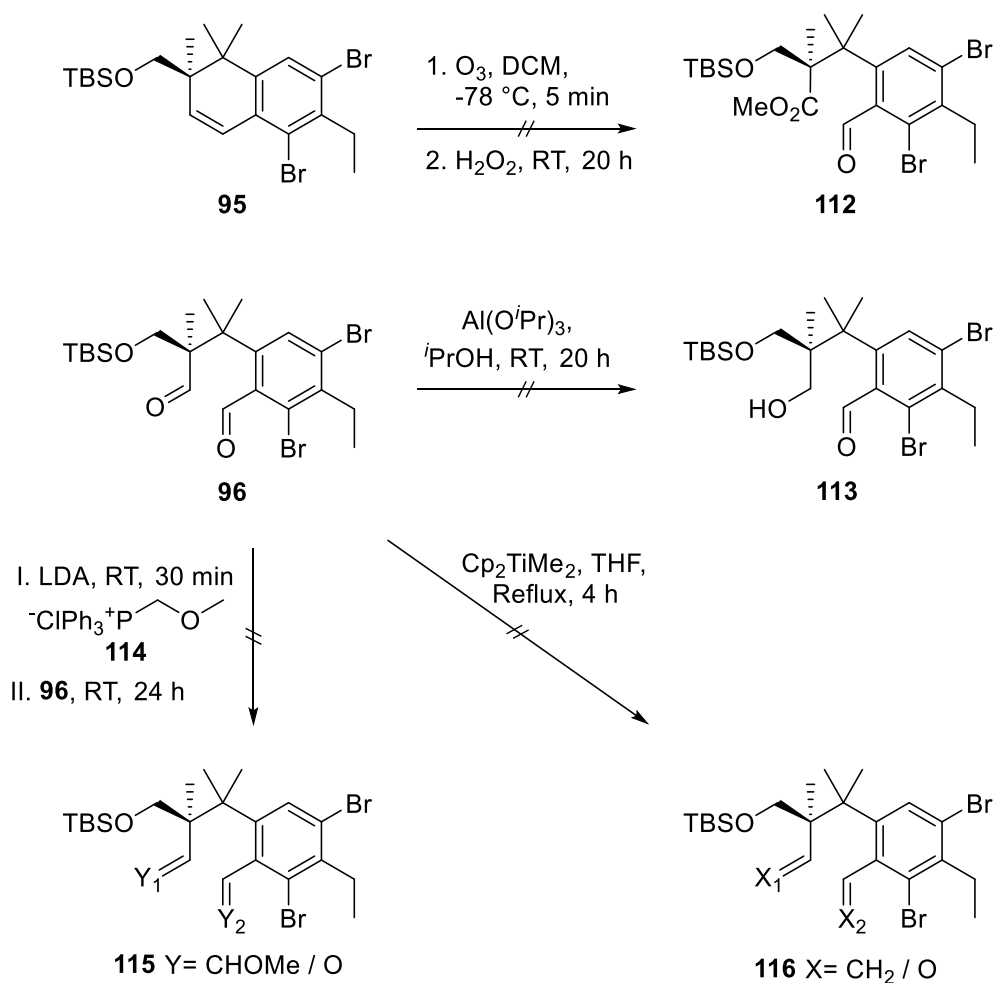
Die Oxonolyse mit der oxidativen Aufarbeitung^[22] führte mit den authentischen Alkenen zu keinem Ergebnis (siehe Schema 22). Weder beim TBS- geschützten **95**, noch mit dem freien Alkohol **80** konnte das Sekundärozonid **110**, das Produkt aus der 1,3-dipolaren Zykoaddition von **109** der Ozonolyse, oxidativ geöffnet werden.^[22,23,24] Die Darstellung der aliphatischen Methylester **111** und **112**, analog zum Testsystem **100** war nicht möglich (siehe Schema 19).



Schema 22: Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung mit den authentischen Alkenen **80** und **95**.

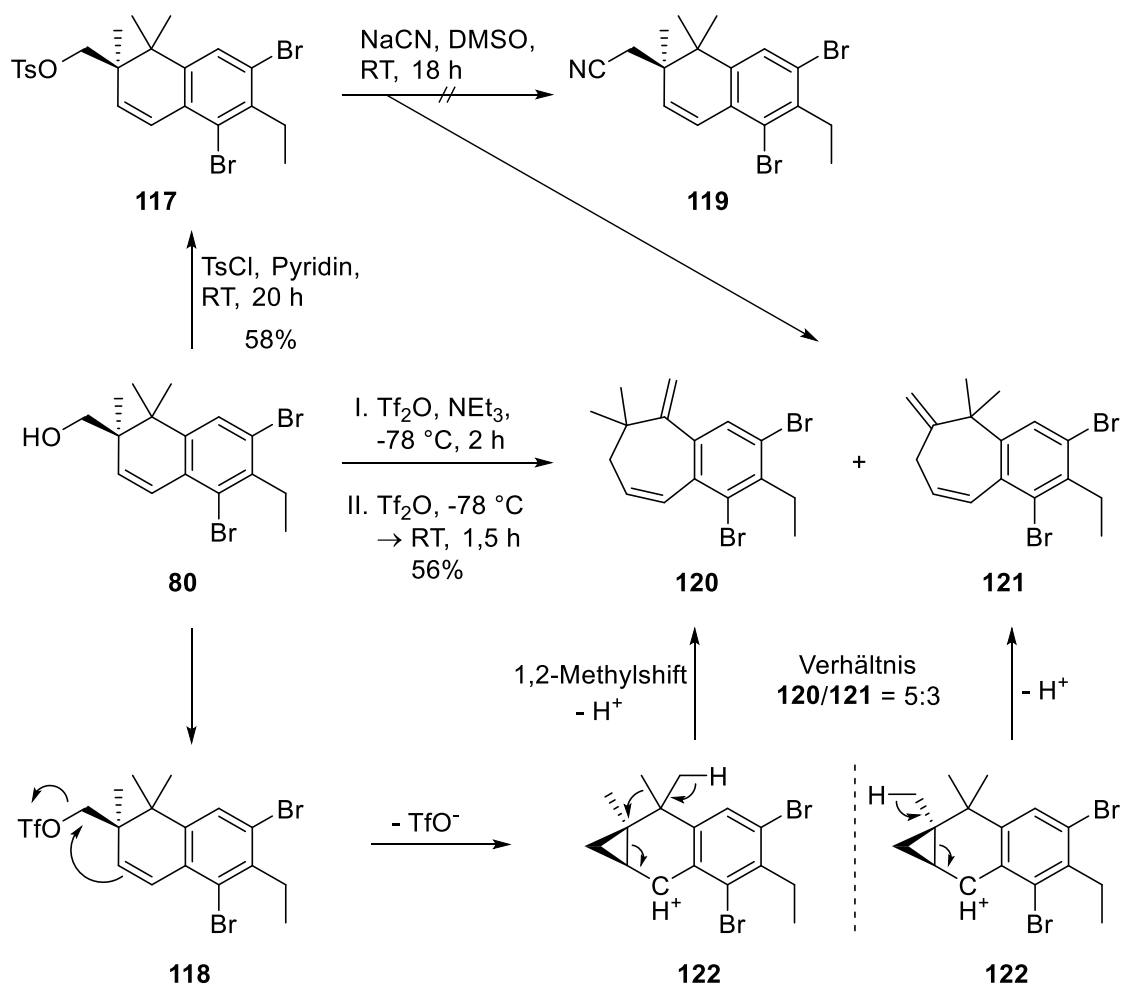
Der Versuch der Umsetzung des Dialdehyds **96** zeigt eine ungewöhnliche Stabilität der Verbindung (siehe Schema 23). Alle durchgeführten Reaktionen haben je drei mögliche Produkte bei idealer Umsetzung der Aldehyde. Eine Differenzierung der Aldehyde sollte mithilfe der unterschiedlichen Reaktivität von Alkylaldehyden gegenüber Benzylaldehyden erfolgen. Geplant war eine Oxidation mit Wasserstoffperoxid und Methanol zu dem Methylester **112**,^[25] oder eine Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion^[26,27] mit Aluminium-

triisopropanolat zu dem womöglich, im thermodynamischen Gleichgewicht, stabileren Produkt **113**. Neben dem oxidativen und reduktiven Ansatz wurden Kohlenstoffbindungsmetathesen untersucht. Mit einer Wittig-Reaktion sollte ein Methylgeschütztes Enolat **115** hergestellt werden, während mit dem Petasis-Reagenz einer der Aldehyde in das entsprechende Alken **116** überführt werden sollte.^[28] Entgegen den Erwartungen konnte nahezu kein Umsatz in den Versuchen beobachtet werden. Es war lediglich eine Reisolierung des Edukt **96** möglich.



Schema 23: Synthese mit dem Dialdehyd **96**.

Um einen Einfluss auf die Reaktivität des Dialdehydes zu nehmen, sollte die sterisch anspruchsvollere TBS-Schutzgruppe ersetzt werden. Die Umschutzung der primären Alkoholfunktion in eine Ether- oder Nitril-Funktion war dafür angestrebt.

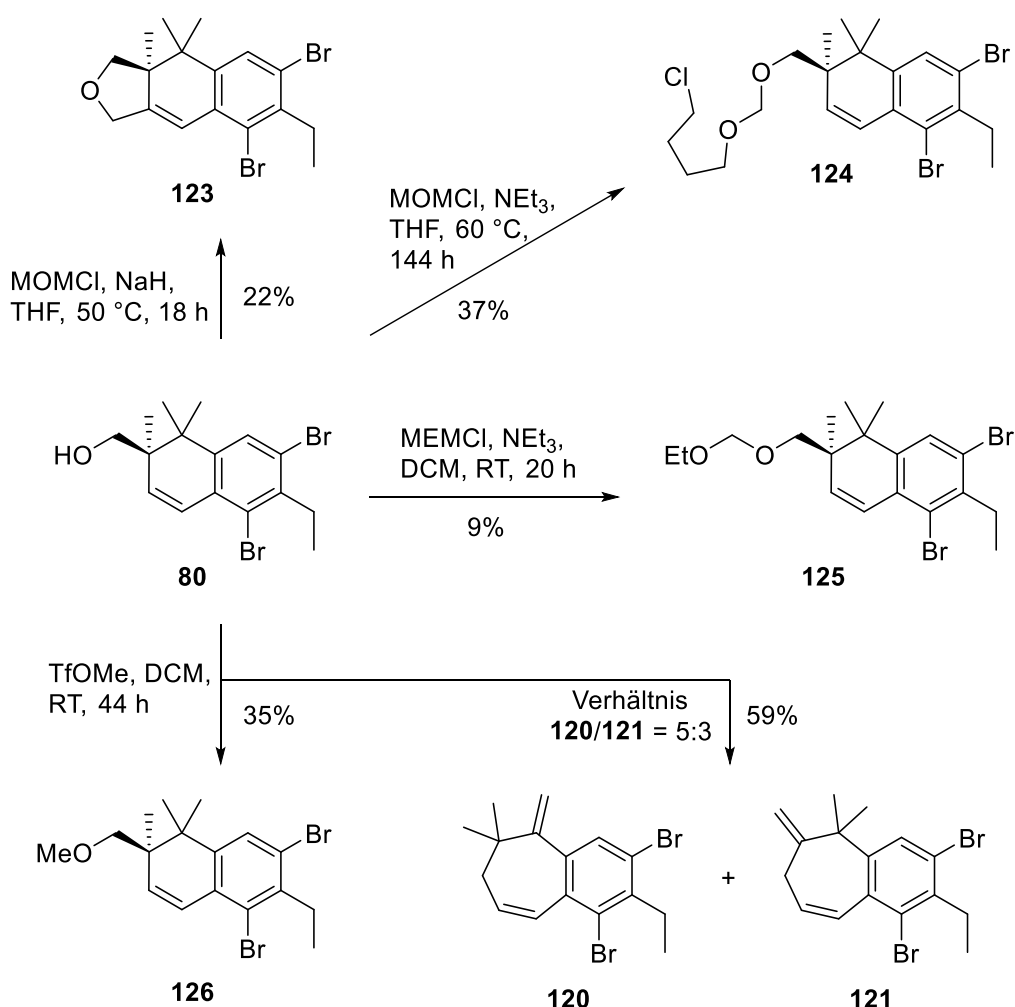


Schema 24: Intramolekulare Umlagerung nach Einführung einer besseren Abgangsgruppe.

Für die Darstellung des Nitrils **119** sollte der Alkohol **80** in das Tosylat **117** oder das Triflat **118** überführt werden.^[29,30] Die Bildung des stabileren Tosylates **117** war in moderaten Ausbeuten möglich, jedoch konnte die Verbindung **118** mit dem Triflat als bessere Abgangsgruppe nicht isoliert werden (siehe Schema 24). Das Nucleofug wurde anscheinend durch den nukleophilen Angriff der Doppelbindung, unter Ausbildung des Cyclopropanrings mit dem benzylichen Kation **122**, substituiert. Bei der Abspaltung des Elektrofug, dem Proton, findet bevorzugt ein 1,2-Methylshift statt, sodass die Verbindung **120** mit der konjugierten Doppelbindung entsteht. Ohne stattfindende Wagner-Meerwein-Umlagerung wird das endständige Alken in der homobenzylicchen Position gebildet und damit das Dialken **121** erhalten. Bei dem Versuch das Tosylat **117** mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid zu substituieren, führten niedrige

Temperaturen zu keinem Umsatz und hohe Temperaturen zur intramolekularen Reaktion, analog zum Triflat **118**.

Aufgrund der interessanten, aber unerwünschten intramolekularen Umlagerung wurde die Darstellung des geschützten Ethers fokussiert. Hierbei stand die 2-Methoxy-ethoxymethyl-Gruppe (MEM), die Methoxymethyl-Gruppe (MOM) und die Methyl-Gruppe wegen der unterschiedlichen Länge, für die Untersuchung des Einflusses der Schutzgruppe auf die Reaktivität des entstehenden Dialdehyds, im Vordergrund.



Schema 25: Einführung einer der Etherschutzgruppe am Alkohol **80**.

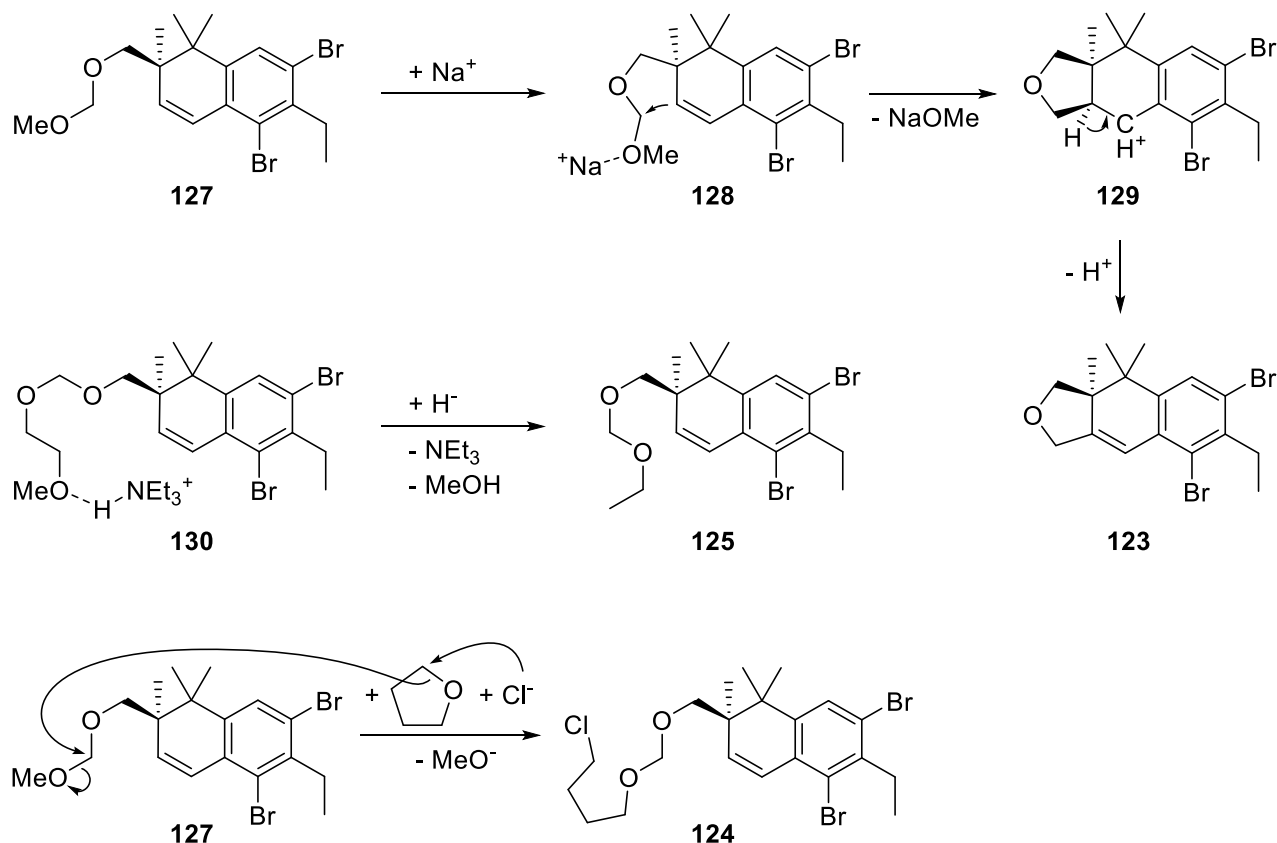
Die Einführung der Schutzgruppen an dem primären Alkohol **80** führte sowohl mit der Methoxymethylchlorid als auch mit 2-Methoxyethoxymethylchlorid zu überraschenden Nebenprodukten (siehe Schema 25). Während der Verwendung von Methoxymethylchlorid

zusammen mit Natriumhydrid^[31,32] wurde das Zyklisierungsprodukt **123** isoliert. Bei der Verwendung der organischen Stickstoffbase Triethylamin^[33] wurde erst nach längerer Reaktionszeit das Reaktionsprodukt **124** mit der durch das Lösemittel umfunktionalisierten Schutzgruppe erhalten. Die Installation der MEM-Schutzgruppe mit dem technischen Methoxyethoxymethylchlorid und Triethylamin^[34] generierte in sehr geringer Ausbeute den Ethoxymethyl-geschützten Alkohol **125**. Die Synthese des Methylethers **126** konnte über Methyltriflat^[35] mit einer passablen Ausbeute aufgrund der Bildung der Nebenprodukte **120** und **121**, über das in der Reaktion entstehende Triflat **118**, erhalten werden. Die Bildung des Produktverhältnis von **120** und **121** scheint substratkontrolliert zu sein, da der thermische Unterschied (-78/RT) nahezu keinen Einfluss hat. Mildere Reaktionsbedingungen sollten noch zur selektiveren Darstellung des Methylether **126** überprüft werden.

Die Produkte **123** und **124** aus den Versuchen mit literaturbekannten Bedingungen zur Einführung der MOM-Schutzgruppe mit Methoxymethylchlorid sind, einerseits wegen der Teilnahme des Lösungsmittels an der Reaktion und andererseits wegen der Teilnahme der Doppelbindung an der Reaktion, interessant. Die Eigenschaften von α -Amidohalogeniden^[36] weisen eine hohe Reaktivität gegenüber nukleophilen Substitutionen erster und zweiter Ordnung (S_N1 bzw. S_N2), über die Mesomeriestabilisierung der Methoxyfunktion für Methoxymethylchlorid, auf. Das Scheitern der Einführung der Schutzgruppe gegenüber TBS (**95**) sollte auf intramolekulare Wechselwirkung beruhen.

Bei der Installation der MOM-Schutzgruppe mit Methoxymethylchlorid konnte das MOM-geschützte Produkt **127** nicht isoliert werden. Die isolierten Produkte **123**, **124** und **125** deuten darauf hin, dass die Verbindung **127** womöglich gebildet werden könnte, aber scheinbar unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist. Entscheidend für den Reaktionsverlauf scheint die verwendete Base zu sein (siehe Schema 26). Durch den Einsatz von Natriumhydrid als Base, sollte die mit einem Natriumkation stabilisierte Methoxyfunktion **128** intramolekular über den Angriff der Doppelbindung substituiert werden. Nach Deprotonierung in homobenzylischer Position des entstehenden Benzylkations **129** wird der zyklische Ether **123** und die schwächere Base Natriumethanolat erhalten. Die Bildung von **125** verläuft analog mit dem über die konjugierte Säure des

Triethylamins koordinierten 1,4-Ether **130**, der durch ein Hydridion substituiert wird. Die Nutzung der organischen Stickstoffbase Triethylamin unterband eine Bildung des Ethers **123**, aber nicht die Substitution der Methoxyfunktion. Scheinbar wurde Tetrahydrofuran durch den Angriff eines Chloridions nukleophil geöffnet. Das entstehende Alkoholat substituierte die Methoxyfunktion und bildete die thermodynamisch stabilere Verbindung **124**.

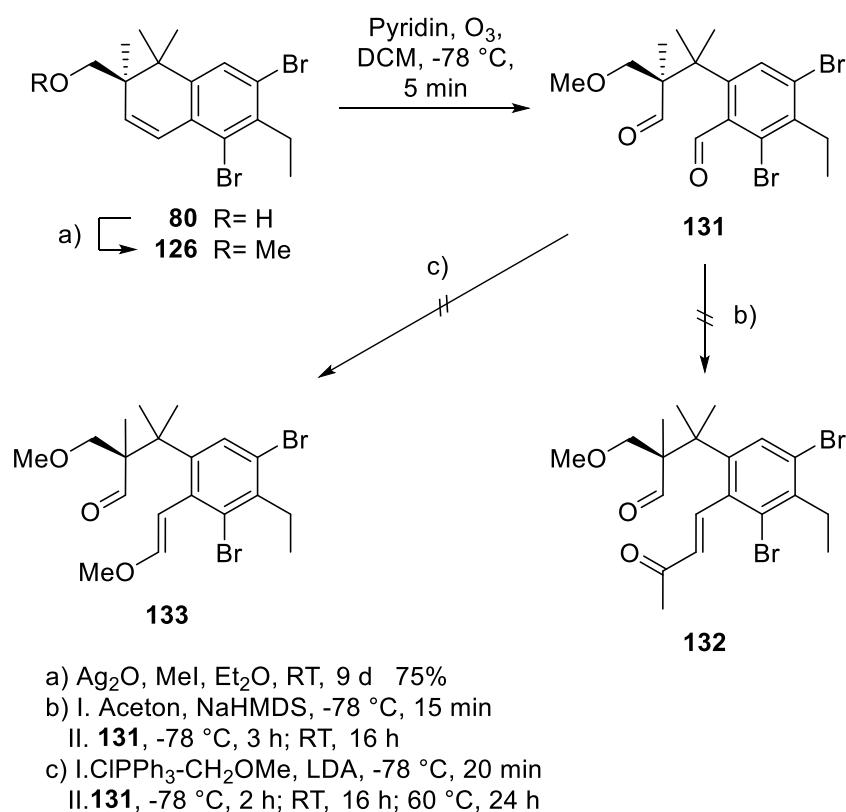


Schema 26: Erklärungsansatz für die entstandenen Substitutionsprodukte **123-125**.

Um die Untersuchung des Einflusses der Alkoholschutzgruppe auf die Reaktivität des Dialdehyds voranzubringen, wurde eine effizientere Methylether-Synthese angestrebt. Durch eine Änderung der Methode sollte das angestrebte Ergebnis erreicht werden.

Eine Irvine-Purdie-Methylierung mit Silber(I)oxid und Methyljodid^[37] verbesserte die Ausbeute des Methylethers **126** um mehr als das Doppelte. Dem Versuch die Reaktionszeit durch Erhöhung der Temperatur zu reduzieren, wirkte die Bildung der intramolekularen Eliminierungsprodukte **120** und **121** entgegen. Die Ozonolyse^[18] des Methylethers **126** bildete

den Dialdehyden **131**. Eine säulenchromatische Aufreinigung der Verbindung **131**, analog zu der des TBS- geschützten Dialdehydes **96**, war nicht ohne teilweisen Zerfall umsetzbar. Die Labilität des Methyl- geschützten Dialdehyds **131** könnte ein Zeichen für eine höhere Reaktivität der Verbindung sein. Eine Aldol-Reaktion/Kondensation^[38] und eine Wittig-Reaktion^[19,20] sollte darüber Aufschluss geben. Weder der geringe sterische Anspruch des Enolates der Aldol-Reaktion, noch die Oxophilie des Phosphorreagenz der Wittig-Reaktion wiesen die notwendigen Eigenschaften auf für die Umsetzung des Dialdehyds **131** zum Aldolprodukt **132** oder dem Wittigprodukt **133**. Über NMR-Analysen wurde in beiden Fällen das nicht umgesetzte Edukt nachgewiesen.



Schema 27: Überprüfung der Reaktivität von **131**.

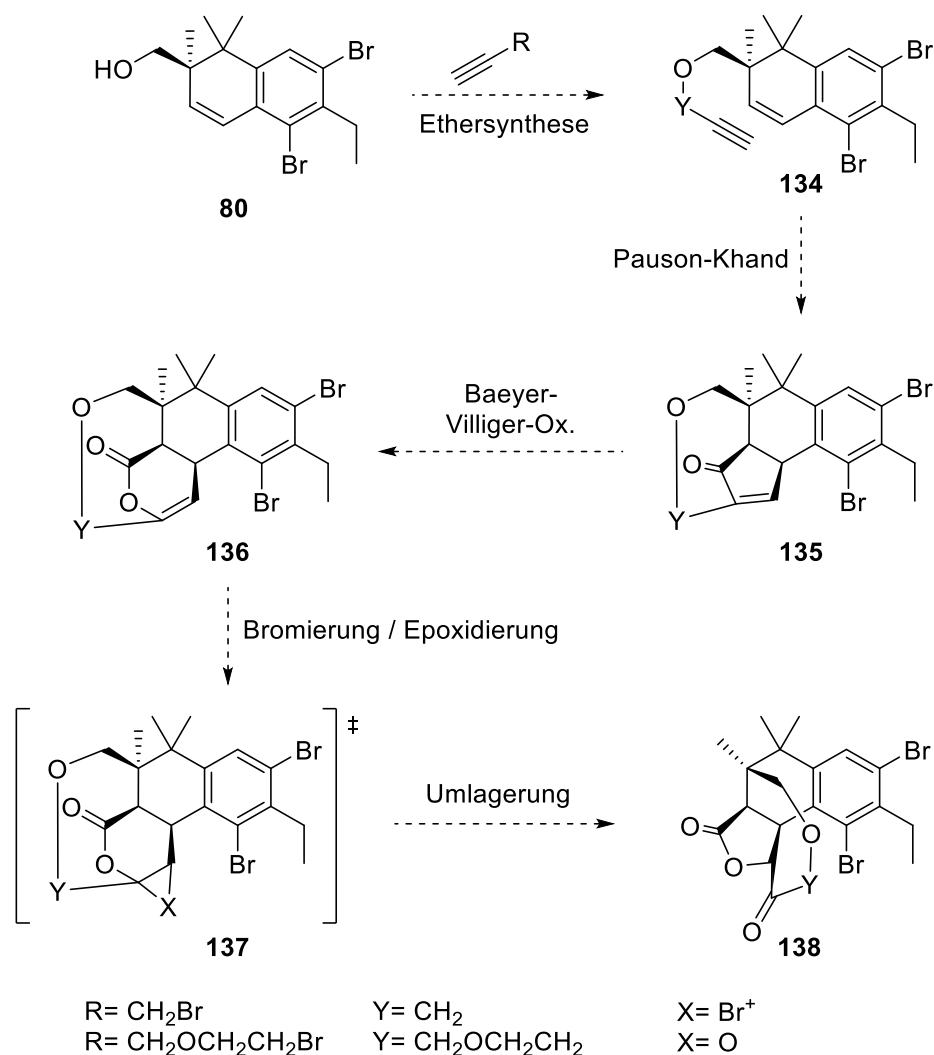
Die Ergebnisse rund um die Ozonolyse führen zu nur einem logischen Schluss, dass die Synthese von Salimabromid (**1**) über den Synthesepfad der 3. Generation mit den aus der Ozonolyse erhaltenen Sauerstofffunktionalitäten nicht realisierbar ist. Das starre Cyclohexengerüst aufzubrechen war effizient durchführbar, doch die dadurch vorliegende, räumliche Anordnung reduzierte die intermolekulare Reaktivität deutlich. Die beobachteten

Reaktionen der Doppelbindung die während der versuchten Einführung der Schutzgruppen am Alkohol **80** stattgefunden haben (siehe Schema 24, Schema 25, Schema 26), ermöglichten einen Einblick in die Reaktivität der desaktivierten Funktionalität und führten zu der Entscheidung, vergleichbare Zyklisierungsreaktionen zu der [2+2]-Ketenzyklisierung der 2. Generation zu überprüfen. Bei den entsprechenden Zyklisierungen ist davon auszugehen, dass die Reaktionen über das bereits mehrfach entstandene Benzylkation stattfinden. Eine Adaption des Synthesepfades der 3. Generation mit einer Pauson-Khand-Reaktion sollte die Totalsynthese voranbringen.

4.2. Pauson-Khand-Reaktion und [2+2]-Ketenzyklisierung

Die Untersuchungen zu einer optionalen Zyklisierungsmethode befasst sich im Folgenden mit der Pauson-Khand-Reaktion^[39] und der im Kapitel Syntheseplan der 2. Generation durchgeführten [2+2]-Ketenzyklisierung (siehe Schema 12).

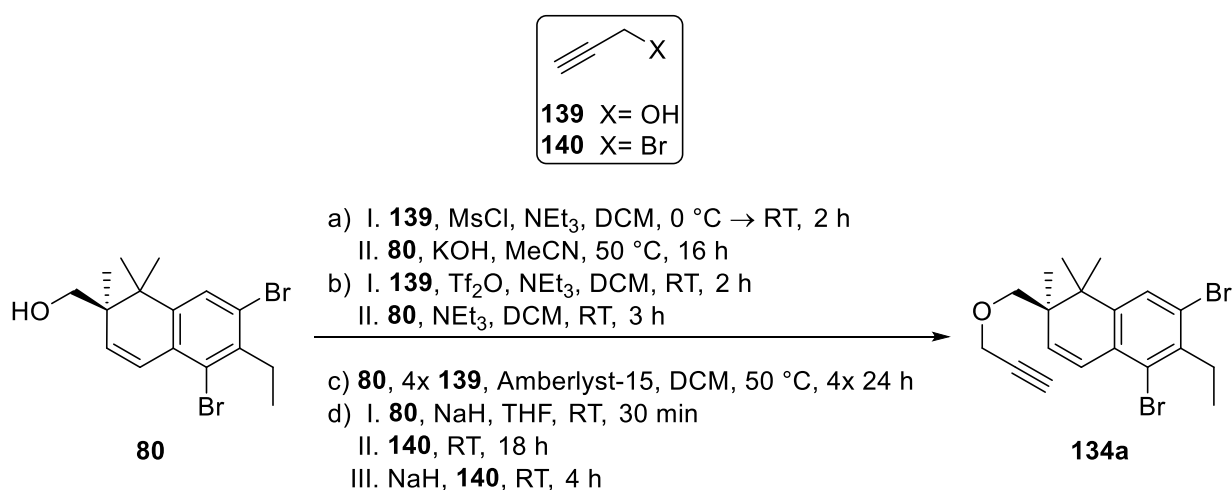
4.2.1. Pauson-Khand-Reaktion



Schema 28: Synthesestrategie mit der Pauson-Khand-Reaktion.

Die Pauson-Khand-Reaktion ist eine attraktive Variante, um die Totalsynthese über eine Adaption des Syntheseplans der 3. Generation voranzubringen. Das neben dem Alken benötigte Alkin **134**, kann über eine Ethersynthese mit dem Alkohol **80** schnell eingeführt werden. Hierbei soll der kurz-kettige Propargylether und die um einen Ethylenglykolether

verlängerte Einheit hergestellt werden. In der Pauson-Khand-Reaktion soll vorzugsweise das α,β -ungesättigte Keton **135** entstehen. In der anschließend geplanten Baeyer-Villiger-Oxidation soll selektiv das höher substituierte δ -Lacton **136** gebildet werden. Eine Bromierung des Enollactons **136** soll nach Mandal *et al.*^[40] über das Bromonium-Ion **137** durch eine Umlagerungsreaktion zum Keton **138** führen. Die Umlagerungsreaktionssequenz kann alternativ über eine Epoxidierung des Enols **136** nach Smith *et al.*^[17] durchgeführt werden. Die effiziente Nutzung des aus der Pauson-Khand-Reaktion resultierenden Strukturelements sowie die Variabilität der Kettenlänge des benötigten Alkins führten zur Entscheidung die Pauson-Khand-Reaktion für eine mögliche Zyklisierung zu untersuchen.



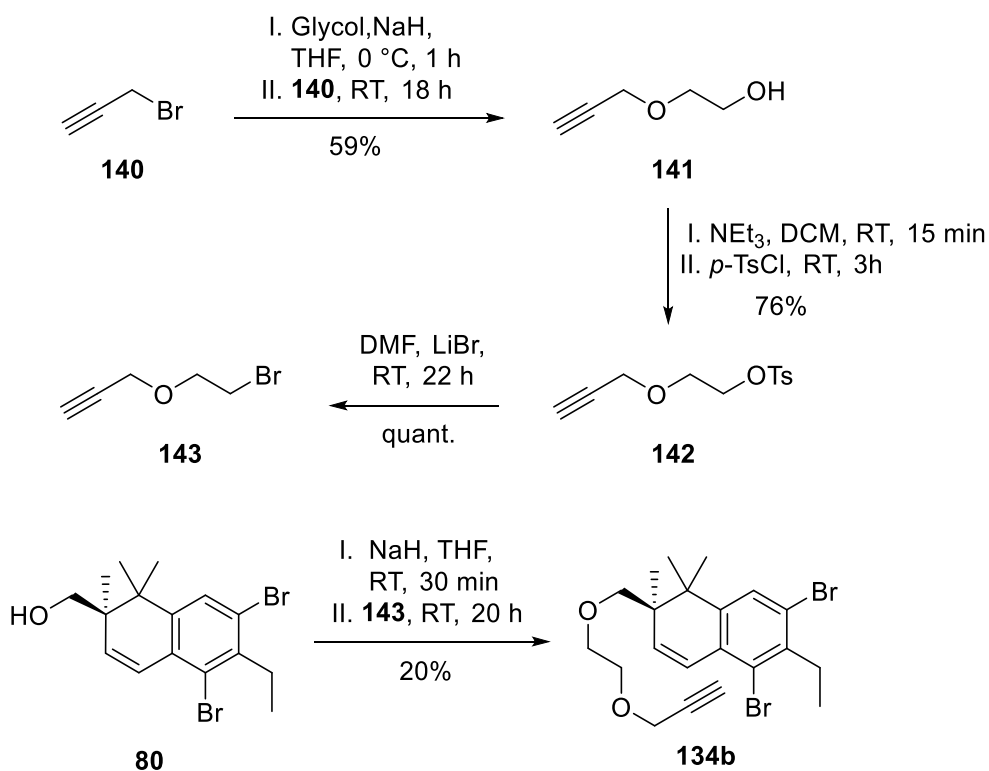
Schema 29: Propargylethersynthese.

Tabelle 1: Ergebnisse der Ethersynthese.

Ansatznummer	Methode	Reagenzien (äq.)	Ergebnis
1	a)	139 (1.5), MsCl (1.8), NEt ₃ (2.2), KOH (1.5)	–
2	b)	139 (3.0), Tf ₂ O (3.0), NEt ₃ (5.0)	–
3	c)	139 (4x 1.0), Amberlyst-15 (30% w/w)	120/121 15%
4	d)	NaH (2x 2.7), 140 (2x 2.5)	78%

Die Synthese des Alkins **134a** wurde zuerst mit dem verfügbaren Propargylalkohol (**139**) untersucht (1-3) (siehe Schema 29 und Tabelle 1). In den ersten beiden Experimenten wurde

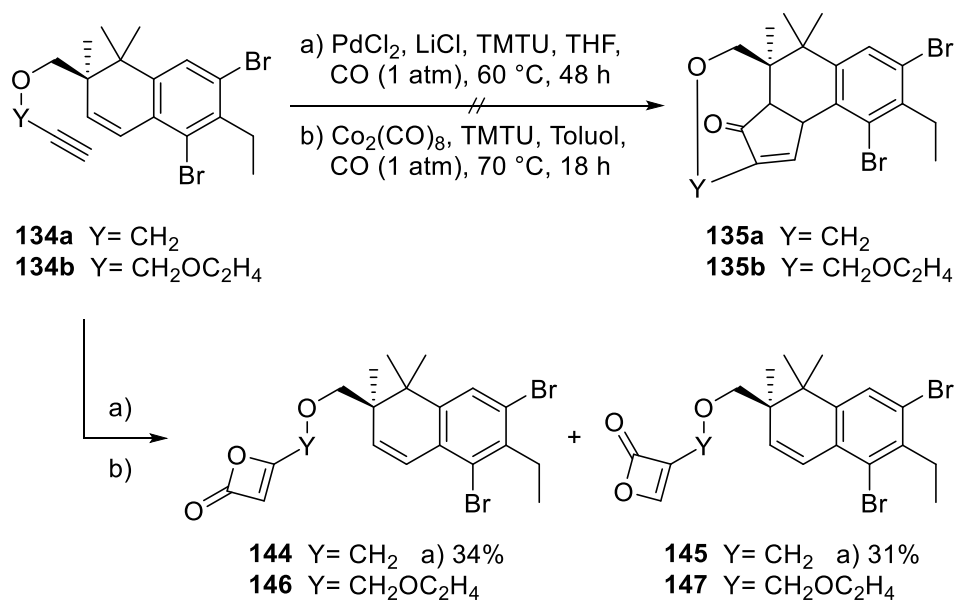
zuerst das Propargylmesylat bzw. das Propargyltriflat gebildet und im Anschluss sollte eine nukleophile Substitution zweiter Ordnung (S_N2) mit dem Alkohol **80** stattfinden.^[29,30] Die sauren Bedingungen (3) mit Amberlyst-15^[41] generierten mit der erhöhten Temperatur und Zeit lediglich die intramolekularen Umlagerungsprodukten **120** und **121**. Mit der Verfügbarkeit des Propargylbromids (**140**) konnte die eigentlich angestrebte Williamson-Ethersynthese^[30,42] (4) durchgeführt werden. Der Propargylether **134a** konnte mit Natriumhydrid in hoher Ausbeute erhalten werden. Die etablierte Ethersynthese sollte für die Herstellung des verlängerten Ethylenglykoethers **134b** angewendet werden.



Schema 30: Synthese des Propargylethers **134b**.

Die Williamson-Ethersynthese wurde genutzt, um aus Propargylbromid (**140**) und Glycol den primären Alkohol **141** herzustellen (siehe Schema 30). Die Alkoholfunktion wurde in eine gute Abgangsgruppe, das Tosylat **142**, überführt.^[43] Durch die Verwendung von Lithiumbromid in *N,N*-Dimethylformamid wurde die Tosylatfunktion durch das Bromanion substituiert.^[44] Mit der etablierten Ethersynthese und dem Bromether **143** wurde analog zur Darstellung von

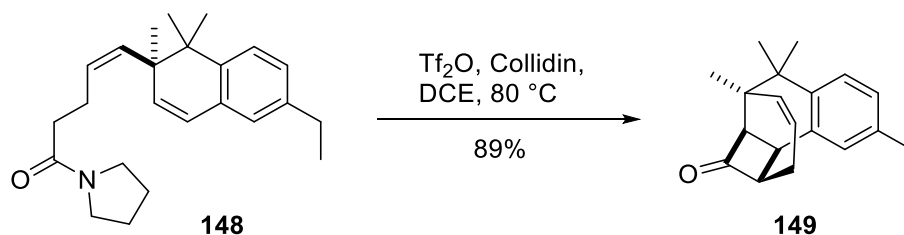
134a der verlängerte Ether **134b** hergestellt. Somit konnten beide Propargylether **134a** und **134b** für die Pauson-Khand-Reaktion vorbereitet werden.



Schema 31: Ergebnisse der Pauson-Khand-Reaktion.

Für die Pauson-Khand-Reaktion wurde eine modifizierte Methode mit Palladium(II)chlorid und den Ethern **134a** und **134b** nach Yang *et al.*^[45] angewandt. Um die Methodik zu überprüfen wurde eine weitere Reaktionsbedingung von Yang *et al.*^[46] mit Dicobaltoctacarbonyl und dem Ether **134a** durchgeführt. Die untersuchten Reaktionsbedingungen lieferten nicht wie erwartet die α,β -ungesättigten Ketone **135a** oder **135b** (siehe Schema 31). Stattdessen konnten die Enollactone **144** (34%) und **145** (31%) unter den Bedingungen a) ausgehend von **134a** isoliert werden. Die Anwendung der identischen Bedingungen a) und die Bedingungen b) zur Überprüfung mit dem Ether **134b** bildete analog zu **134a** die Enollactone **146** und **147**. Eine Erklärung der Beobachtungen könnte eine zu geringe Nucleophilie der Doppelbindung und zu niedrige Aktivierung der Doppelbindung über die Koordination sein, sodass keine Reaktion mit dem koordinierten Alkin stattfindet. Bei der Bildung der Enollactone ist unklar, ob diese mit dem anwesenden Kohlenmonoxid oder mit Spuren von Kohlenstoffdioxid entstanden sind. Mit diesen Ergebnissen wurde die Pauson-Khand-Reaktion als Zyklisierungsmethode nicht weiterverfolgt.

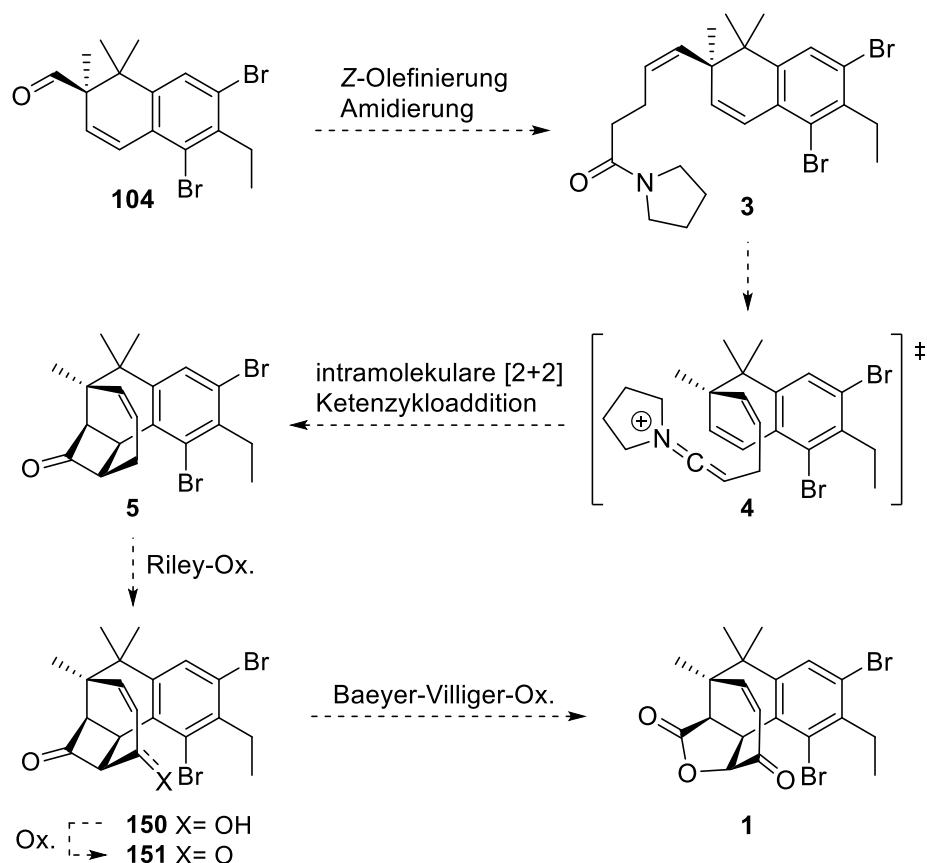
4.2.2. [2+2]-Ketenzyklisierung



Schema 32: [2+2]-Ketenzyklisierung von Magauer *et.al.* für die Totalsynthese von Salimabromid.^[47]

Zu diesem Zeitpunkt der Arbeiten wurde die Totalsynthese von Salimabromid (**1**) durch Magauer *et.al.*^[47] veröffentlicht. Der Schlüsselschritt der Totalsynthese ist eine [2+2]-Ketenzyklisierung, vergleichbar mit der von B. Schmalzbauer geplanten [2+2]-Ketenzyklisierung (siehe Schema 12). Ein stabileres Amid **148** mit einer elektronenreicheren Doppelbindung, bedingt durch Abwesenheit der beiden sterischen anspruchsvollen Bromsubstituenten am Aromaten, sind maßgeblich für den Erfolg der Reaktion. Die erfolgreiche Anwendung der [2+2]-Ketenzyklisierung am nahezu identischen Grundgerüst (siehe Schema 32) und weitere neue Literatur^[48,49,50,51,52] zu den [2+2]-Ketenzyklisierungen legten eine erneute Untersuchung dieser Reaktion nahe. Das stabilere Amid **148** sollte dabei als Vorlage zur Synthese dienen, da in von Dr. B. Schmalzbauer durchgeführten Reaktionen eine Zersetzung des Eduktes stattgefunden hat. Die Anwendbarkeit der Bedingungen nach Magauer^[47] auf das dibromierte System wurde aufgrund der elektronenärmeren Doppelbindung skeptisch betrachtet.

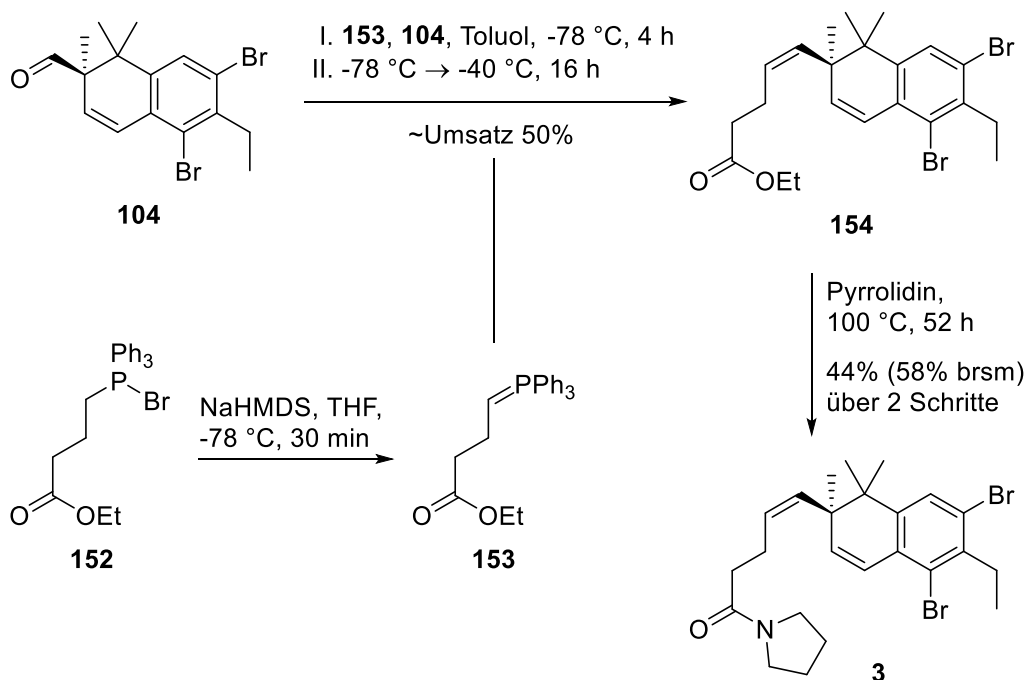
Für die erneute Untersuchung der [2+2]-Ketenzyklisierung sollte das benötigte Amid über die Bedingung nach Magauer *et al.*^[47] ausgehend vom Aldehyd **104** hergestellt werden (siehe Schema 33). Dafür soll die (*Z*)-selektive Wittig-Reaktion und die Substitution des Ethylesters zum Amid **3** durchgeführt werden. Der Schlüsselschritt, die intramolekulare [2+2]-Ketenzyklisierung mit dem Keten **4**, soll die Synthese des Zyklobutanons **5** ermöglichen. Mittels Riley-Oxidation soll der Allylalkohol **150** hergestellt werden. Nach anschließender Oxidation zum Enon **151** soll die enantioselektive Totalsynthese zu Salimabromid (**1**) über eine Baeyer-Villiger-Oxidation des Zyklobutanons zum γ -Butyrolacton abgeschlossen werden.



Schema 33: Synthesepfad der 2. Generation, die [2+2]-Ketenzyklisierung mit anschließender Oxidation.

Die (*Z*)-selektive Olefinierung des Aldehyden **104** mit dem Wittig-Ylid **153**, welches aus dem zugrundeliegenden Phosphorsalz **152** mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid hergestellt wird, lieferte in Tetrahydrofuran^[47] schlechte Ergebnisse (siehe Schema 34). Ein Produkt/Edukt-Gemisch von 1:2 bildete sich mehrfach und reagierte trotz erneuter Zugabe des Wittig-Ylid **153** nicht weiter. Eine Aufreinigung des Gemisches war trotz unterschiedlicher R_f -Werte bei der Dünnschicht-chromatographie, säulenchromatographisch nicht separierbar. Aufgrund der Produktinhibierung und der nicht möglichen Auftrennung, wurden die Reaktionsbedingungen optimiert. Die Änderung der Base auf Natriumhydrid, oder Lithiumdiisopropylamid verschlechterte die Bildung des Wittig-Ylid **153**. Eine Änderung des Lösungsmittels auf Toluol konnte das Produkt/Edukt-Verhältnis auf 1:1 verbessern. Die anscheinend vorliegenden π - π -Wechselwirkungen zwischen Produkt **154** und Aldehyd **104** konnten scheinbar mit dem Lösungsmittelwechsel minimiert werden. Die Produktinhibierung der Reaktion konnte darüber hinaus nicht verbessert werden. Das Gemisch wurde

aufgereinigt und für eine Amidierung des Esters **154** in Anwesenheit des nicht umgesetzten Aldehyden **104** zum Amid **3** in Pyrrolidin eingesetzt. Mit dem Amid **3** wurde nach geeigneten Bedingungen für die [2+2]-Ketenzyklisierung gesucht.

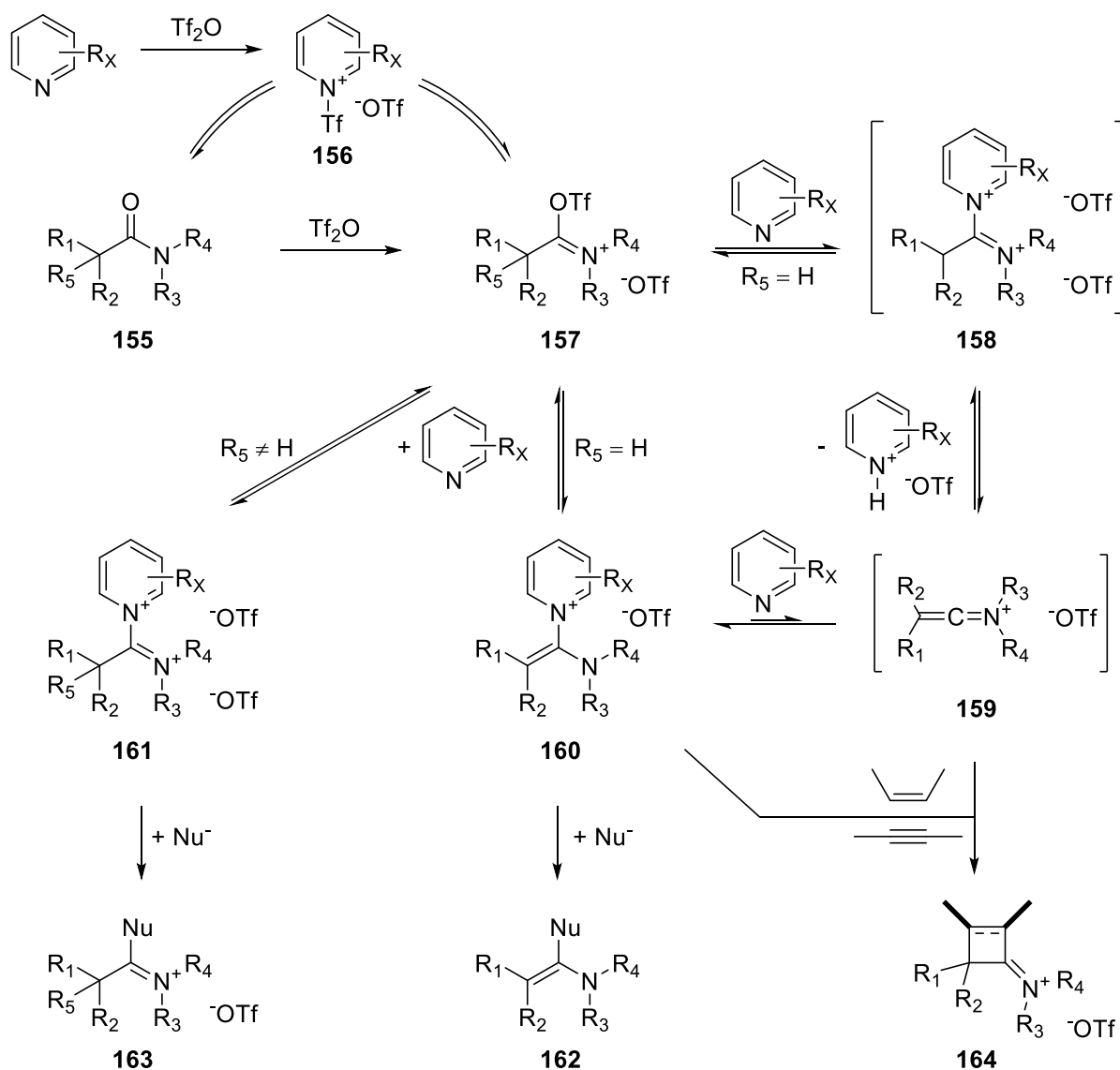


Schema 34: Optimierte Wittig-Reaktion mit anschließender Amidbildung.

Eine mechanistische Betrachtung der [2+2]-Keteniminiumsalzzyklisierungsreaktion soll ein besseres Verständnis für den Reaktionsverlauf in Abhängigkeit der Reagenzien mit besonderem Blick auf die Bildung des „Keteniminiumsalzes“ und der Base liefern.

Im Zusammenhang mit dem Mechanismus soll die Definition von Säure und Base nach Brønsted und Lewis hervorgehoben werden, da im Hinblick auf 2-Halopyridine ein pK_S -Wert von ca. -0,5-2 vorliegt.^[53] Nach dem Konzept von Brønsted wird die Theorie von Arrhenius verallgemeinert, indem Säure und Base miteinander reagieren unter Ausbildung der konjugierten Base und der konjugierten Säure.^[54] Stärke der Säure oder Base wird über den pK_S - und pK_B -Wert repräsentiert. Nach dem Konzept von Lewis werden Säuren und Basen über deren Elektronenpaarakzeptor- und -donatoreigenschaft klassifiziert, bei der eine Lewis-Säure mit einem unbesetzten Orbital mit einer Lewis-Base und deren besetzten Orbital und einem nicht bindenden Elektronenpaar eine koordinative Bindung eingehen kann.^[55] Die

Klassifizierung nach Lewis berücksichtigt das HSAB-Konzept und ist Protonen-unabhängig. Die Bezeichnungen Lewis-Säure und Lewis-Base sind bei einer kinetischen Betrachtung im Grunde durch Elektrophilie und Nucleophilie austauschbar.

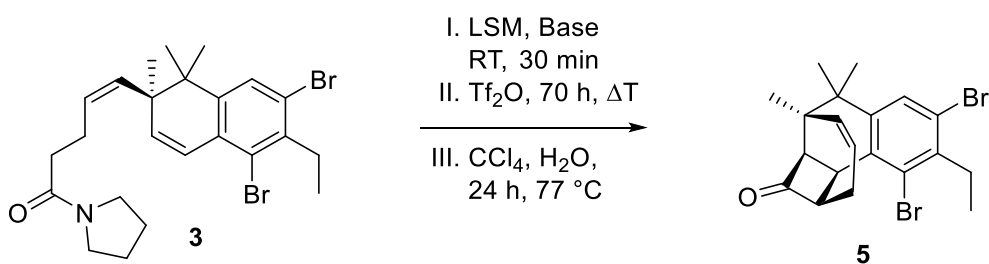


Schema 35: Mechanistische Betrachtung zur Bildung des „Keteniminiumsalzes“.^[49,50,56,57,58,60]

Im ersten Schritt des Mechanismus wird das Amid **155** mittels Triflatanhydrid aktiviert und das O-Triflyliminiumtriflat **157** gebildet (siehe Schema 35). Bei Verwendung Pyridin-artigen Lewis-Basen wurde das Triflylierungsreagenz *N*-Triflylpyridiniumtriflat **156** nachgewiesen (ausgenommen 2-Chloropyridin),^[49,58] welches mit zunehmenden Elektronenreichtum das O-Triflyliminiumtriflat **157** generiert.^[49,58] Eine Rückreaktion von **157** zum Amid **155** kann bei

sterisch anspruchsvollen Verbindungen mit zu nukleophilen Lewis-Basen auftreten.^[49] Das *O*-Triflyliminiumtriflat **157** reagiert mit einer Lewis-Base zu den nachweisbaren Pyridiniumintermediaten **160**^[50] und **161**, im Fall das kein α -Wasserstoff vorliegt.^[49,58] Bei Anwesenheit eines α -Wasserstoffes wird vermutet, dass das Dikation **158** analog zu **161** gebildet wird, oder direkt das Keteniminiumsalz **159**. Das Vorliegen des Keteniminiumsalzes **159** wurde dabei über eine Absorptionsbande in IR-Messungen mit 2030 cm^{-1} , entsprechend einer nachgewiesenen A-typischen Bande von Ketenimine mit 2040 cm^{-1} ,^[59] postuliert.^[60] Wahrscheinlich reagieren die Pyridiniumintermediaten **160** und **161**, bei denen eine scheinbare Elektrophilieerhöhung des Diamin-Kohlenstoffs vorliegt,^[49,52] unter nukleophiler Substitution zu **162** und **163**. Mit Alkenen und Alkinen wird mit dem Pyridiniumintermediat **160** ein Zyklobutan/en **164** erhalten.^[60] Die Produkte **163** und **164** können im Anschluss über Hydrolyse des Amins eine Keton-Funktion bilden.

Aus den bisherigen Erkenntnissen zum Mechanismus geht hervor, dass die Nukleophilie der Base entscheidend ist und nicht die Basizität. Starke Brønsted-Basen werden der Reaktion als Lewis-Basen durch das Vorhandensein der konjugierten Säure entzogen. Relativ zur Elektrophilieerhöhung des Diamin-Kohlenstoffs und dessen Labilität, wird in Abhängigkeit von der Sterik der Lewis-Base die Reaktion beschleunigt. Dementsprechend ermöglichen elektronenarme Lewis-Basen mit geringen sterischen Effekten ein besseres prozessieren der Reaktion.^[51] In Abhängigkeit der Elektronenarmut des vorliegenden Nukleophils ist eine Aktivierung und Destabilisierung des Pyridiniumintermediat **160** mit einer elektronenarmen Lewis-Base mit geringer Sterik notwendig, damit eine nukleophile Substitution stattfinden kann.



Schema 36: [2+2]-Ketenzyklisierung mit dem Amid **3**.

Die [2+2]-Ketenzyklisierung des Amides mit dem dibromierten aromatischen Systemen zeigte unter den Standardbedingungen mit 2,4,6-Collidin (TMP) nahezu keine Reaktivität. Das stabilere Amid **3** reagierte lediglich unter Zersetzung. Die von Magauer *et al.*^[47] durchgeführte Zyklisierung war wie erwartet mit dem Amid **3** nicht zielführend (1-2), auch nicht bei höherer Temperatur in Toluol (siehe Schema 36 und Tabelle 2). Die Minderung der Nucleophilie des Alkens durch den elektronischen Einfluss des Aromaten mit den desaktivierenden und sterisch anspruchsvollen Bromsubstituenten verhindern das Stattfinden der Reaktion unter der Verwendung von dem elektronenreichem 2,4,6-Collidin.

Tabelle 2: Systematische Testverfahren zur Optimierung der Reaktionsbedingung.

Ansatznummer	Lösemittel	Base (äq.)	Tf ₂ O (äq.)	Temperatur	Ergebnis
1	DCE	2,4,6-Collidin (1.3)	(1.3)	80 °C	–
2	Toluol	2,4,6-Collidin (1.3)	(1.3)	100 °C	–
3	Pyridin	Pyridin (200)	(1.3)	100 °C	–
4	DCE	DBU (1.3)	(1.3)	80 °C	–
5	Toluol	DBU (1.3)	(1.3)	100 °C	<2%
6	DCE	Et ₃ N (1.3)	(1.3)	80 °C	<2%
7	Toluol	Et ₃ N (1.3)	(1.3)	100 °C	15%
8	Toluol	Et ₃ N (3.0)	(3.0)	Reflux	18% ^a
9	Toluol	Et ₃ N (12.0)	(12.0)	Reflux	9% ^a
10	Toluol	2-Fluoropyridin (3.0)	(3.0)	Reflux	40% ^a
11	Toluol	2-Fluoropyridin (2.0)	(2.0)	Reflux	55% ^{a,b}

^aHydrolyse des Imines wurde während der Aufarbeitung mit Wasser durchgeführt.

^bTriflattanhydrid wurde zuerst hinzugegeben (II. vor I.).

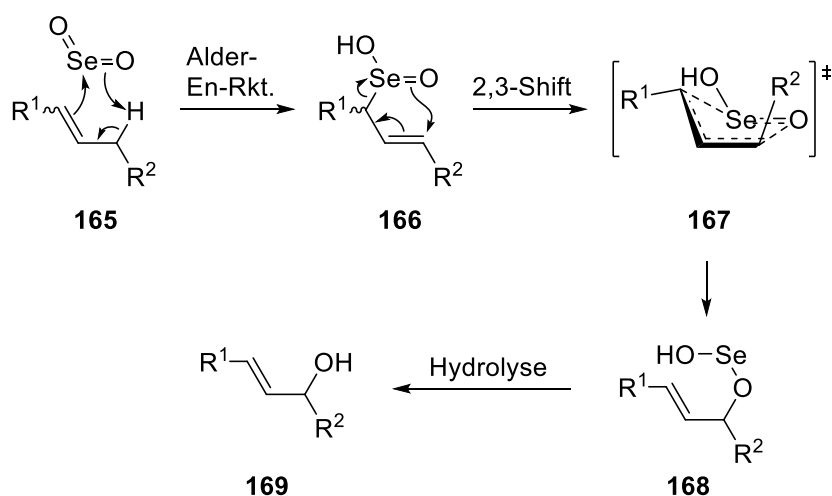
Im Vergleich zu 2,4,6-Collidin wurden die vorhandenen Basen Pyridin, Diazabicycloundecen und Triethylamin gewählt. Pyridin ist eine schwächere, kleinere, nucleophilere und elektronenärmere Base. Ebenfalls klein, weniger nucleophil und basischer ist Triethylamin.^[61] Die letzte und stärkste Base, Diazabicycloundecen, weist einen höheren pK_S-Wert als Triethylamin auf, hat aber aufgrund der Sterik eine geringe Nucleophilie. Diese im Vergleich unterschiedlich variierten Eigenschaften sorgten für die getroffene Wahl der Basen.

Die Reaktion mit Pyridin (3) zeigte keinen Unterschied zu 2,4,6-Collidin (siehe Schema 36 und Tabelle 2). Eine Verwendung von Diazabicycloundecen ergab erstmalig Spuren des Produktes bei höheren Temperaturen in Toluol (4-5). Durch den Einsatz von Triethylamin konnte eine analysierbare Menge des Produktes der [2+2]-Ketenzyklisierung hergestellt werden und zusammen mit den anderen Reaktionen erste Rückschlüsse getroffen werden (6-7). Für das Amid **3** sind die höheren Reaktionstemperaturen und sterisch weniger anspruchsvolle und elektronenärmere Basen von Nöten, wie es aus dem Mechanismus hervorgegangen ist. Bei der Reaktion mit Pyridin scheint entweder die Rückreaktion zum Edukt stattzufinden oder das Pyridiniumintermediat **160** ist zu stabil, sodass eine Zyklisierung unterdrückt wird. Die hervorgebrachten Erkenntnisse wurden durch das Beispiel der Synthese von Strigolactonen bestätigt,^[51] ebenso wurde die Zersetzung des Produktes mit höheren Äquivalenten an Triethylamin beobachtet (8-9). Die Verwendung einer elektronenarmen Lewis-Base, wie es 2-Fluoropyridin ist, sollte ein besseres Ergebnis liefern. 2-Fluoropyridin lieferte nach Optimierung der Äquivalenten und der Reihenfolge der Zugabe, entsprechend des Mechanismus, gute Ergebnisse (10-11). Die Ausbeute der Reaktion wurde hierbei von anfänglichen 0% auf 55% verbessert und damit konnte die sterisch und elektronisch schwierige [2+2]-Ketenzyklisierung unter vollständig substratkontrollierten regio- und stereoselektiven Bedingungen erfolgreich umgesetzt werden.

4.2.3. Allylische Oxidation

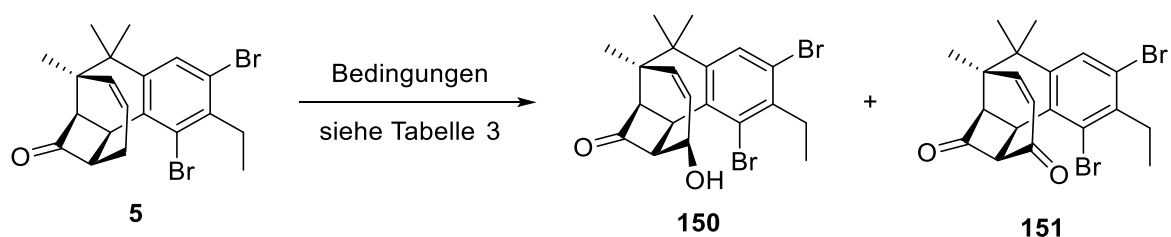
Zum Abschluss der Totalsynthese muss das hergestellte Zyklobutanon **5** in der allylischen Position oxidiert werden und über eine Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lacton hochoxidiert werden. Die allylische Oxidation kann über koordinative metallische Oxidationsmittel erfolgen, oder auch über radikalische Additionen unter Oxidation. Aufgrund der möglichen Nebenreaktionen und/oder unerwünschten Zersetzungen einer radikalischen Umsetzung, wurde der Fokus auf die koordinativen metallischen Oxidationsmethoden gesetzt. Eine Riley-Oxidation mit Selendioxid ist für die Oxidation des α -ständigen Kohlenstoffes zu einer C=C-Doppelbindung eine gängige Methode. Analog zu Magauer *et al.*^[47] sollten Varianten dieser Oxidationsmethode zuerst versucht werden.

Die Riley-Oxidation verläuft über eine konzertierte En-Reaktion mit dem elektrophilen Selen(IV) und einem nukleophilen Olefin **165** (siehe Schema 37).^[62,63] Über die auch genannte Alder-En-Reaktion entsteht die Allylselenensäure **166**, die in einer 2,3-sigmatropen Umlagerung über den bevorzugten äquatorialen, fünfgliedrigen, Briefumschlag-artigen Übergangszustand **167** zum Allylselenitester **168** reagiert. Durch Hydrolyse wird der Allylalkohol **169** unter Retention der Konfiguration der Doppelbindung freigesetzt.



Schema 37: Mechanismus der Riley-Oxidation.^[64,65,66,67]

Nach der mechanistischen Betrachtung der Reaktion sollte der Angriff auf das Zyklobutanon **5** durch das Selendioxid von der (*re*)-Seite der prochiralen Doppelbindung erfolgen. Der elektronische Einflussbereich des Aromaten mit den Bromsubstituenten auf der (*re*)-Seite erschweren das Stattfinden der Reaktion mit dem Zyklobutanon **5**.



Schema 38: Oxidation der allylischen Position.

Die Oxidation der allylischen Position stellte sich als noch schwieriger heraus, als erwartet (siehe Schema 38 und Tabelle 3). Die Riley-Oxidation mit Selendioxid scheiterte (1-3). Selbst

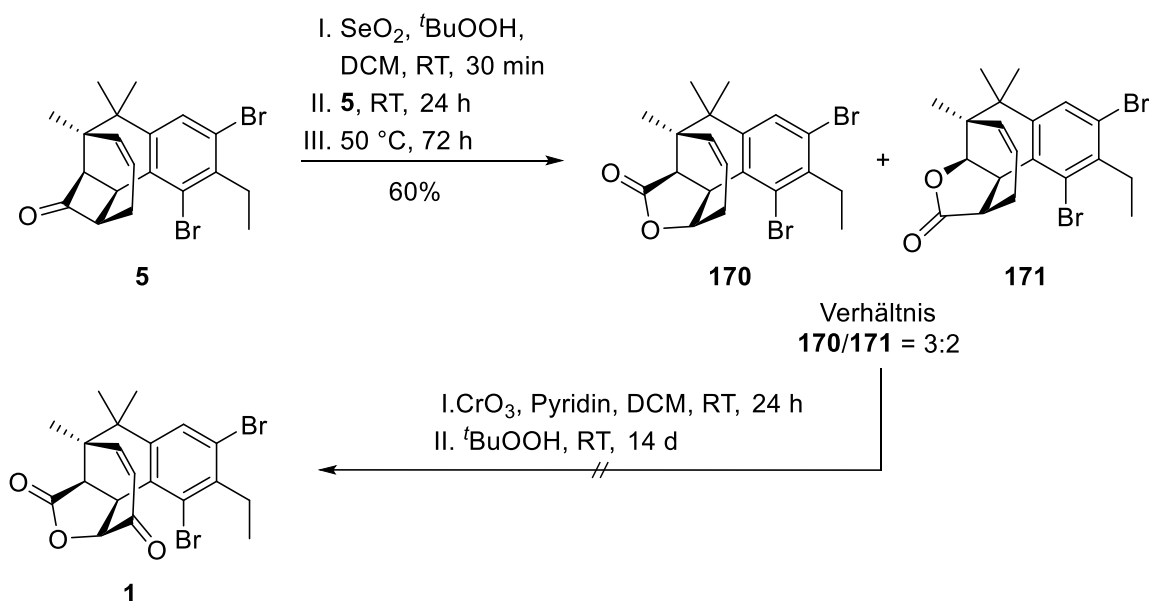
unter harscheren Bedingungen in der Mikrowellen als von Snider *et al.*^[68] publiziert wurden (2-3), die zur Überoxidation zum Alkendienon bei deren untersuchten Substrates führten, konnte das Edukt vollständig reisoliert werden. Die Reagenzkombination von Selendioxid und ^tButylperoxid (4) nach Sharpless *et al.*^[69] führte zu einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit dem Produkt-verhältnis **170** / **171** von 3:2 (siehe Schema 39 und Tabelle 3). Die Kontinuation der Reaktion führte zu keiner Änderung, für eine Oxidation der allylischen Position des Zyklobutanons **5** oder den Lactonen **170** / **171** waren die Bedingungen unzureichend. Eine Oxidation der aktiven Methylen-Gruppe mit dem Collins-Reagenz (Chrom(IV)-oxid und Pyridin) nach Edgar *et al.*^[70] führte zu keinem Umsatz (5). Die reaktivere Reagenzkombination von Chrom(IV)-oxid und 3,5-Dimethylpyrazol (6) nach Bermejo *et al.*^[71] zeigte nach 14 Tagen keinen Umsatz.

Tabelle 3: Oxidation der allylischen Position.

Ansatz- nummer	Reagenz (äq.)	Reaktionszeit	Lösemittel	Temperatur	Ergebnis
1	SeO ₂ (5.0)	90 min	Dioxan	110 °C	–
2	SeO ₂ (5.0)	90 min	Dioxan	140 °C	– ^a
3	SeO ₂ (10.0)	90 min	DCM	150 °C	– ^a
4	SeO ₂ (3.4), TBHP (8.0)	24 h	DCM	RT	170 36% 171 24%
5	CrO ₃ (3.0), Pyridin (6.0)	24 h	DCM	RT	–
6	CrO ₃ (3.0), 3,5-DMP (6.0)	14 d	DCM	65 °C	–

^aReaktion wurde in der Mikrowelle bei erhöhtem Druck durchgeführt.

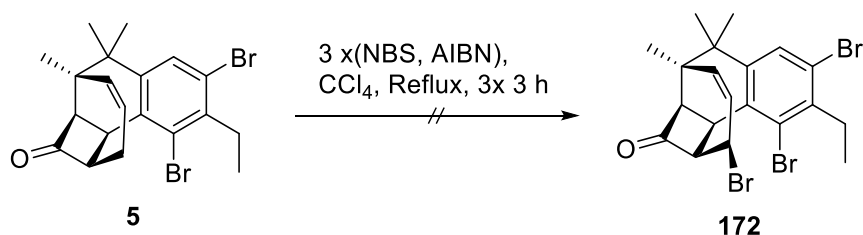
Nach den gescheiterten allylischen Oxidationsversuchen am Zyklobutanon **5** wurde noch die Oxidation der Lactone **170** und **171** mit Chrom(IV)-oxid und 3,5-Dimethylpyrazol nach Bermejo *et al.*^[71] überprüft. Eine Oxidation fand auch nicht mit den mehr als fünffachen Äquivalenten, zusätzlichem ^tButylperoxid und einer langen Reaktionszeit statt (siehe Schema 39).



Schema 39: Baeyer-Villiger-Oxidation von **5** und allylischer Oxidationsversuch.

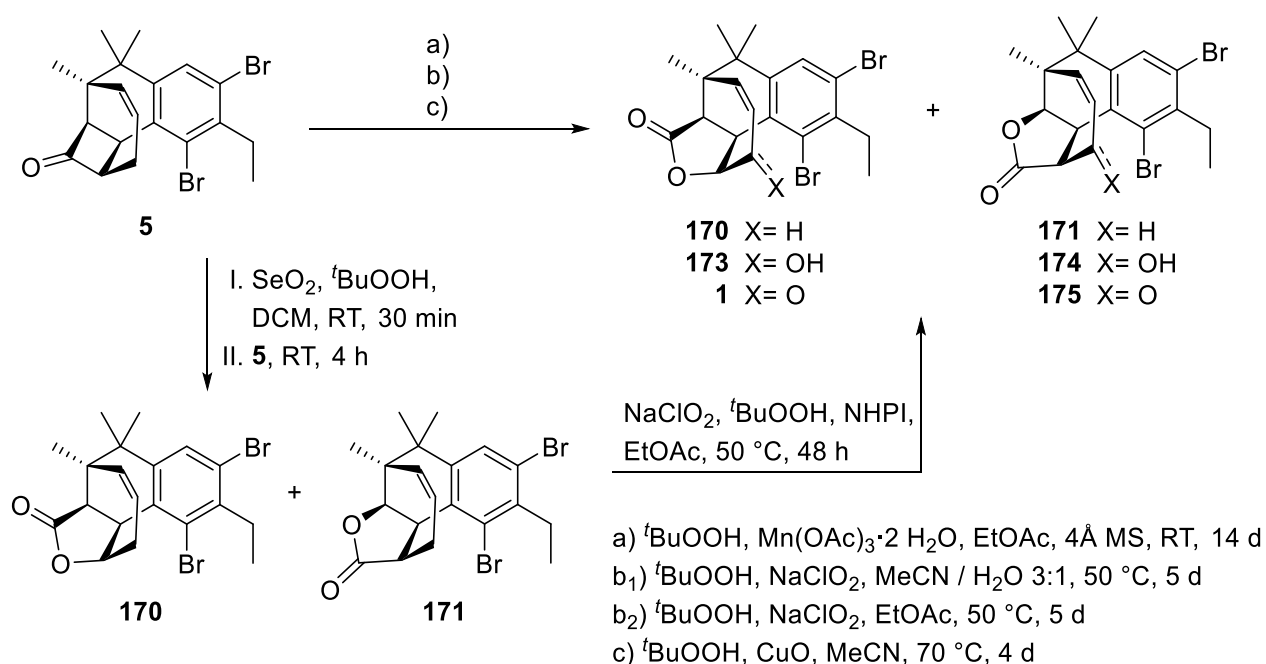
Die allylisch oxidierten Produkte **150** und **151** konnten unter keiner der untersuchten Bedingungen nachgewiesen werden. Eine allylische Oxidation über die Riley-Reaktion oder die Verwendung von Chrom(VI)oxiden wurde mit den durchgeführten Versuchen, als nicht realisierbar angesehen. Die Befürchtungen nach der mechanistischen Betrachtung der Riley-Reaktion, dass die sterischen und elektronischen Effekte der Bromsubstituenten eine Oxidation mit den sterisch anspruchsvollen Oxidationsmitteln erschwert, scheint zuzutreffen.

In Anbetracht der erfolglosen Studien mit den konventionelleren polaren Reagenzien, Selendioxid und Chrom(VI)oxid, wurde der Fokus auf radikalische Methoden verschoben. Die Baeyer-Villiger-Oxidation mit t Butylperoxid bestärkte den Entschluss, dass die möglichen Nebenreaktionen und/oder unerwünschten Zersetzungen einer radikalischen Umsetzung, die zuvor ein Ausschlusskriterium für radikalische Methoden waren, nicht vermeidbar sind. Hierfür sollte einerseits mit einer Wohl-Ziegler-Bromierung^[72] eine selektive allylische Halogenierung untersucht werden und andererseits eine allylische Oxidation mit verschiedenen Peroxid-basierten Methoden untersucht werden. Unter den peroxidhaltigen Bedingungen wird die Baeyer-Villiger-Oxidation als mögliche Nebenreaktion erwartet.



Schema 40: Wohl-Ziegler-Bromierung des Zyklobutanon 5.

Für die Wohl-Ziegler-Bromierung wurde bräunliches *N*-Bromsuccinimid verwendet. Die darin enthaltenen Bromspuren verbessern das Stattfinden der Reaktion.^[73] Detektierbare Mengen des Additionproduktes **172** konnten mit drei Zugaben *N*-Bromsuccinimid und Azobis(isobutyronitril), als Radikalstarter, nicht beobachtet werden (siehe Schema 40).



Schema 41: Selektive One-Pot-Oxidation zur Darstellung von Salimbromid (**1**).

Unter den Reaktionen mit *t*Butylperoxid wurde eine mit Mangan(III)acetat nach Shing *et al.*^[74] adaptierte Variante (**1**) durchgeführt (siehe Schema 41 und Tabelle 4). Nach 14 Tagen hatte ein sehr geringer Bruchteil des Zykloketons **5** reagiert. Trotz des Fortschrittes musste der Umsatz der radikalischen Umsetzung deutlich erhöht werden. In diesem Zusammenhang wurde das sterisch anspruchsvolle Mangan(III)acetat ersetzt. Zwei vielversprechendere Alternativen waren eine allylische Oxidationsmethode mit zusätzlich Natriumchlorit und

N-Hydroxyphthalimid (NHPI)^[75] sowie eine mit Kupfersalzen.^[76] Die γ -Lactone **170** und **171**, welche durch Selendioxid und ^tButylperoxid hergestellt wurden, bildeten unselektiv eine Vielzahl an Produkten (**1**), **173-175** mit sehr geringen Mengen, während unbekannte Nebenprodukte mengenmäßig überwiegen (**5**). Eine Durchführung der Baeyer-Villiger-Oxidation vor der allylischen Oxidation erschien damit mehr als ungeeignet. Die Reaktionsbedingungen mussten wesentlich adaptiert werden. Die Verwendung von *N*-Hydroxyphthalimid erschwerte lediglich die Aufarbeitung und hatte keinen signifikanten Einfluss in der schwerlich prozesszierenden Reaktion, sodass NHPI nicht mehr hinzugegeben wurde. Eine aggressive Zugabe des ^tButylperoxids und Natriumchlorit oder Kupfer(I)oxid führte beide allylischen Oxidationsmethoden (2-4) zum Erfolg.

Tabelle 4: Radikalische Oxidationsmethoden mit ^tButylperoxid.

Ansatz- nummer	Edukt	Methode	Reagenz (äq.)	Ergebnis
1	5	a)	Mn(OAc) ₃ (0.5), TBHP (15.0)	Spuren (1)
2	5	b ₁)	NaClO ₂ (24.0), TBHP (120.0)	(1) 15%
3	5	b ₂)	NaClO ₂ (24.0), TBHP (120.0)	(1) 15%
4	5	c)	CuO (5.0), TBHP (60.0)	(1) 15%
5	170 + 171	b ₂) + NHPI	NaClO ₂ (5.0), TBHP (15.0)	Spuren von (1) und 173-175

Eine Untersuchung des Reaktionsverlaufs offenbarte über NMR-Analysen, dass diese faszinierende Reaktion über die zunächst selektive Bildung des γ -Lactons **170** ohne detektierbare Spuren von **171** abläuft, was auf einen Radikalpfad hindeuten könnte.^[75,77] Vermutlich erfolgt die anschließende Umwandlung zu Salimabromid (**1**) über eine allylische α -H-Atomabstraktion, Rekombination mit dem TBHP-Radikal^[77] und ^tButanol-Eliminierung.

Das Ergebnis ist eine vollkommen substratkontrollierte regioselektive One-Pot-Tandem-Oxidation, mit Baeyer-Villiger-Oxidation und allylischer Oxidation, zur selektiven Darstellung von Salimabromid (**1**) mit akzeptablen Ausbeuten (15%). Neben der bestätigten Annahme der gleichzeitig stattfindenden Baeyer-Villiger-Oxidation wurde die Überlegenheit der Methoden gegenüber einer zweistufigen Synthese gezeigt.

4.2.4. Synthetisches und natürliches Salimabromid

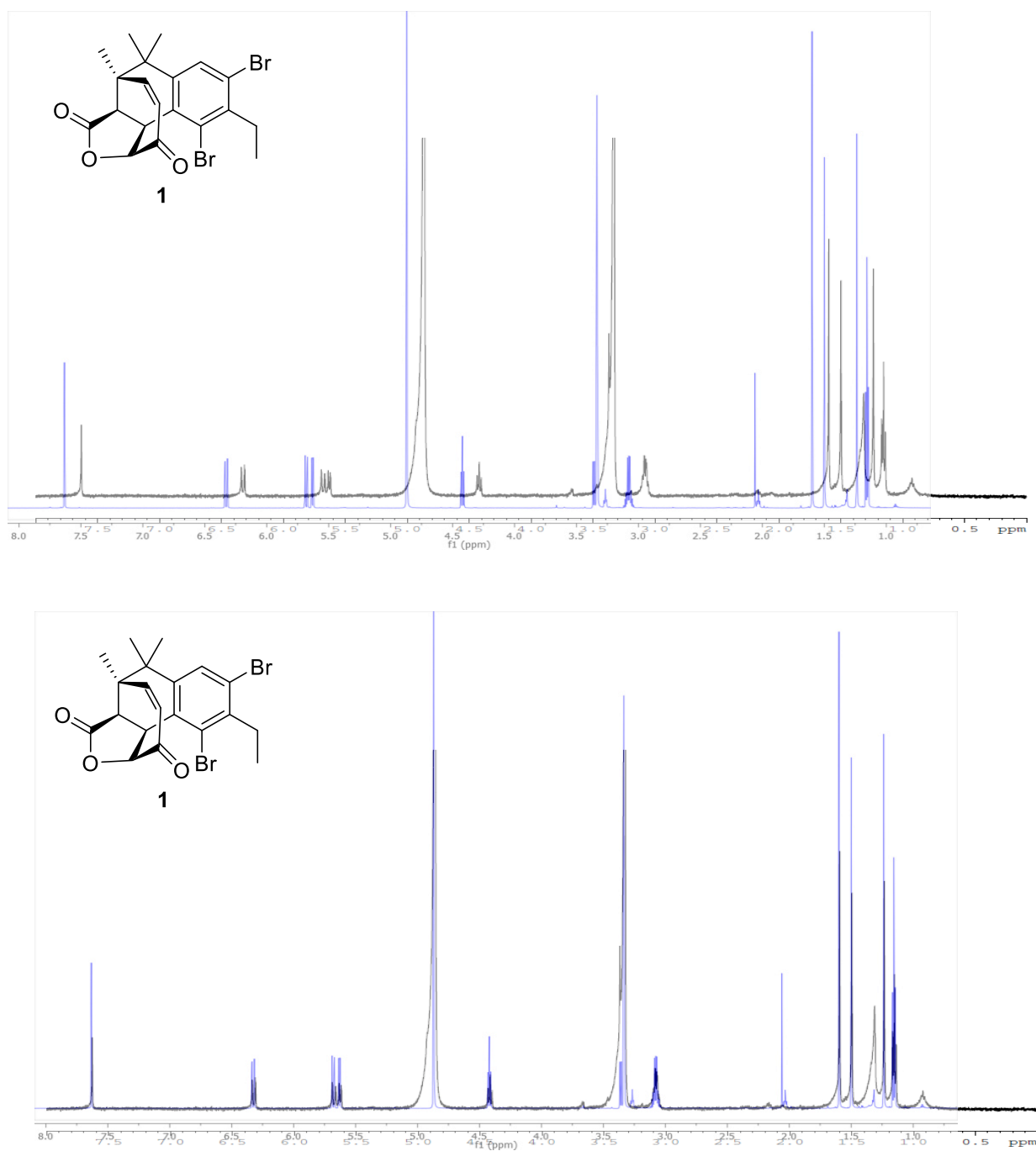


Abbildung 4: Überlagerte NMR-Spektren vom natürlichen (schwarz)^[11] und synthetischen (blau) Salimabromid (1).

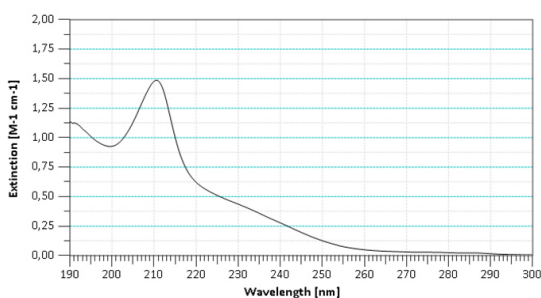
Tabelle 5: NMR-Daten vom synthetischen und natürlichen Salimabromid (1) im Vergleich.

Position	¹ H-NMR (700 MHz, MeOD) synthetisches (+)-Salimabromid [ppm] ^a	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD) natürliches Salimabromide [ppm]	Δ ¹ H-NMR	¹³ C-NMR (175 MHz, MeOD) synthetisches (+)-Salimabromid [ppm]	¹³ C-NMR (125 MHz, MeOD) natürliches Salimabromid [ppm]	Δ ¹³ C-NMR
1				197.7	197.7	±0.0
2				177.9	177.9	±0.0
3	6.34 (dd, <i>J</i> = 13.1, 1.4 Hz, 1H)	6.35 (dd, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H)	-0.01	149.8	149.8	±0.0
4				147.5	147.6	-0.1
5				142.7	142.7	±0.0
6	7.65 (s, 1H)	7.65 (s, 1H)	±0.00	131.5	131.5	±0.0
7				130.1	130.1	±0.0
8				128.1	128.1	±0.0
9	5.70 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.0 Hz, 1H)	5.70 (dd, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H)	±0.00	126.5	126.5	±0.0
10				125.7	125.7	±0.0
11	5.65 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H)	5.65 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H)	±0.00	83.5	83.5	±0.0
12				45.8	45.8	±0.0
13	3.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H)	3.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H)	±0.00	45.1	45.2	-0.1
14				44.7	44.7	±0.0
15	4.44 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H)	4.44 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H)	±0.00	42.6	42.6	±0.0
16	3.09 (m, 2H)	3.09 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H)	±0.00	31.9	31.9	±0.0
17	1.25 (s, 3H)	1.25 (s, 3H)	±0.00	29.1	29.1	±0.0
18	1.51 (s, 3H)	1.52 (s, 3H)	-0.01	22.5	22.5	±0.0
19	1.61 (s, 3H)	1.61 (s, 3H)	±0.00	21.8	21.8	±0.0
20	1.17 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)	1.17 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)	±0.00	12.7	12.7	±0.0

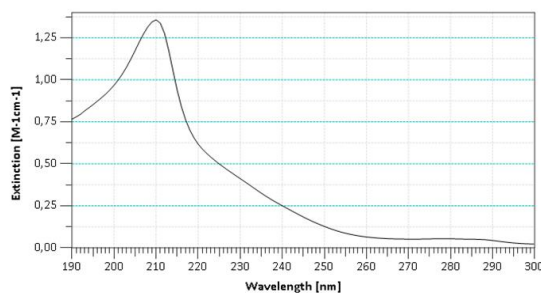
^a Alle Angaben mit der Kalibrierung entsprechend der Literatur bei $\delta_{\text{H}} = 3.35$ ppm (Eichung des Pentetts).

Die NMR und Massenspektrometrie-Daten für das synthetisch hergestellte (+)-Salimabromid (**1**) sind vollständig identisch mit denen des Naturstoffes^[11] (siehe Abbildung 4 und Tabelle 5) und den von Magauer berichteten Daten für das racemische Salimabromid.^[47] Das vermessene Ergebnis der optischen Rotation der synthetischen Probe ($[\alpha]_D^{20} = +181.1^\circ$) korrelierte zwar mit dem Vorzeichen des natürlichen Sekundärmetaboliten ($[\alpha]_D^{20} = +57.9^\circ$),^[11] aber der absolute Wert des enantioselektiv hergestellten Polyketides ist deutlich höher. Das nach der UV/Vis-Spektrometrie gemessene Circular dichroismus-Spektrum (CD-Spektrum) der chiralen Probe, bestätigte die Diskrepanzen zum Naturstoff. Um den Unterschied aufzuklären, wurde der Naturstoff neu vermessen und die Ergebnisse verglichen.

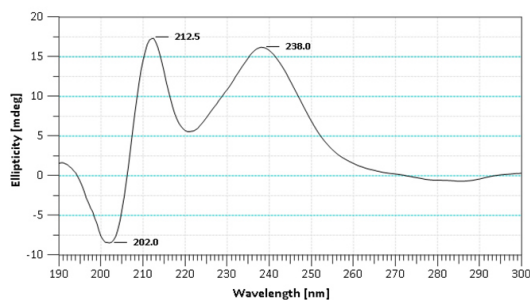
UV-Vis-Spektrum synthetisches Salimabromid



UV-Vis-Spektrum natürliches Salimabromid



CD-Spektrum synthetisches Salimabromid



CD-Spektrum natürliches Salimabromid

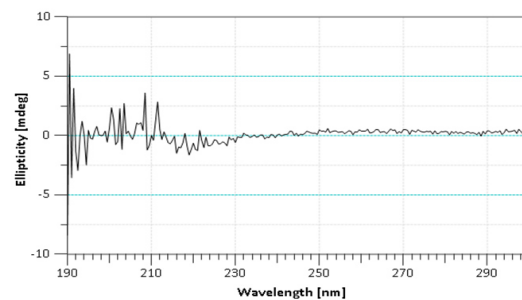


Abbildung 5: UV/Vis- und CD-Spektrum vom synthetischen und natürlichen Salimabromid.

Die gemessenen UV/Vis-Spektren der beiden Proben weisen eine eindeutige Korrelation zueinander auf (siehe Abbildung 5). Bei annähernd gleicher Konzentration liegt bei beiden Spektren für die Extinktion ein Maximum bei ca. 210 nm vor. Die Kurven nähern sich im Bereich von 220 nm bis 260 nm mit einer leichten Erhebung dem Null-Wert an. Für das synthetische Salimabromid ist ein lokales Minimum vor dem Maximum bei ca. 200 nm im Vergleich zum natürlichen Metaboliten sichtbar.

Für die CD-Spektren wurden die entsprechenden UV/Vis-Probe vermessen (siehe Abbildung 5). Für das synthetische Salimabromid ist für die Elliptizität ein Minimum bei 202 nm, ein Maximum bei 212 nm, ein lokales Minimum bei 221 nm und lokales Maximum bei 238 nm deutlich zu erkennen. Die Probe des marinen Naturstoffes weist jedoch für die Elliptizität eine starke Fluktuation im Bereich von 190 nm bis 215 nm um den Wert Null für die Elliptizität auf, diese Schwankungen werden im weiteren Verlauf schwächer, womit sich die erhaltenen Daten deutlich voneinander unterscheiden. Keine Abweichung vom Wert Null für die Elliptizität in der durchgeführten CD-Messung kann ein möglicher Hinweis auf eine geringe optische Reinheit sein aufgrund der sich neutralisierenden optischen Aktivität von Enantiomeren.

Die deutlichen Differenzen für die chiralen Messmethoden blieben bestehen. Da die erhaltenen Messdaten nicht in Einklang zu bringen sind, muss eine Erklärung, die die Chiralität betrifft, gefunden werden. Überzeugt von der präsentierten enantioselektiven Synthese des Naturstoffes wurde die optische Reinheit des natürlichen Sekundärmetaboliten infrage gestellt.

Eine HPLC-Analyse mit chiraler Phase (DAICEL, Chiralpak IC-U) von beiden Proben brachte die Erklärung. Das isolierte Salimabromid des marinen Myxobakterium liegt als Mischung zweier Enantiomere mit einem Verhältnis von 52/48 (+)-Salimabromid (**1**) / (-)-Salimabromid (ent-**1**) annähernd racemisch vor (siehe Abbildung 6), während das aus der enantioselektiven Synthese stammende Salimabromid ein Verhältnis von 39/1 aufweist. Mit der Aufklärung der optischen Reinheit des natürlichen Salimabromids über die chirale HPLC-Analyse kann der geringere Drehwert und das weniger aussagekräftige CD-Spektrum erklärt werden. Das synthetisch hergestellte Salimabromid weist weiterhin den aus der Denmark-Crotylierung stammenden *ee* von 95% auf (siehe Schema 6: Überblick der Darstellung des 1,3-Diols **40** mittels Denmark-Crotylierung. - 7 -), sodass die nachfolgenden zehn Reaktionsschritte keinen Einfluss auf die optische Reinheit haben.

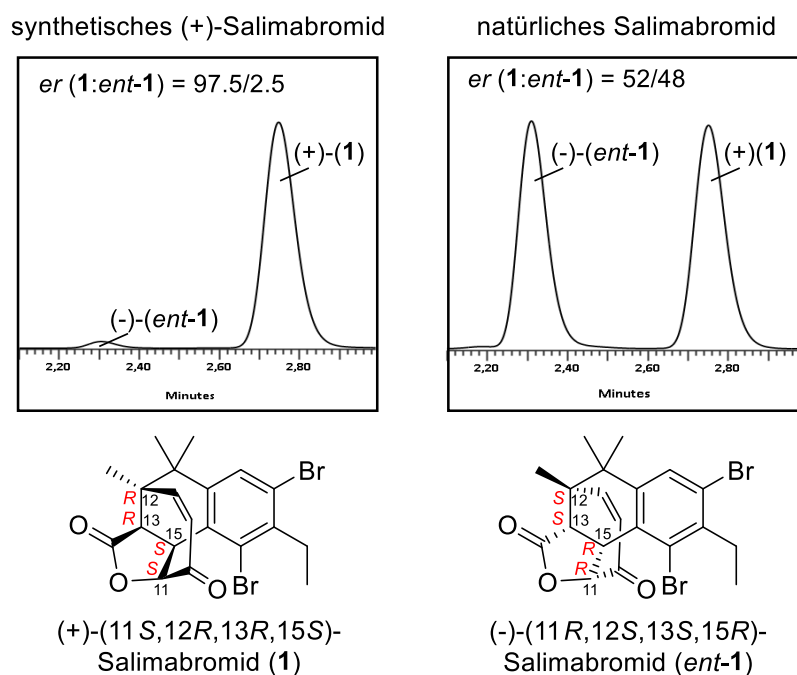


Abbildung 6: Enantiomerenverhältnisse aus der HPLC-Analyse vom synthetischem und natürlichem Salimabromid.

Die enantioselektive Synthese von (+)-Salimabromid ermöglichte die Aufklärung der fast racemischen Natur des natürlichem Salimabromids und lieferte erste chirale Analysen zur Differenzierung beider Enantiomere. Die Aufklärung der fast racemischen Natur von Salimabromid (**1**) ist höchst unerwartet und äußerst ungewöhnlich für einen natürlichen Sekundärmetaboliten mit vier Stereozentren. Natürlich vorkommende racemische Gemische sind meistens die Erzeugnisse von nicht enzymatischen, spontanen Dimerisierungsreaktionen oder Zyklisierungsreaktionen von zwei ähnlichen Verbindungen.^[78] Einige Beispiele für nicht enantiomerenreine racemische Naturstoffe sind (\pm)-Carpanon,^[79] (\pm)-Kingianin,^[80] (\pm)-Santalalin Y,^[81] oder die wesentlich schlichteren nicht enantiomerenreinen Metaboliten mit nur einem Stereozentrum,^[82] Knipholon,^[83] und Peperobtusin A.^[84] Ebenfalls gibt es Veröffentlichungen zu Fällen von aus verschiedenen Organismus-stammenden (Pseudo)-Enantiomeren, Tetronomycin^[85] und Tetronasin^[86], die jedoch enantiomerenrein in den entsprechenden Organismen hergestellt werden. Eine Erklärung der ungewöhnlichen optischen Reinheit für den nahezu racemischen marinen Naturstoff könnte durch eine Erforschung des biosynthetischen Ursprungs aufgedeckt werden. Das Auffinden einer möglichen Post-Polyketid Synthase Modifikation, z.B.: einer unselektiven Epoxidierung, ist in diesem Zusammenhang mit einer darauffolgenden Zyklisierung denkbar.

5. Kompakte Zusammenfassung zu Salimabromid

Salimabromid (**1**) besitzt eine neuartige und einzigartige Struktur mit seltenen Strukturelementen, darunter das vom Zyloheptenon verbrückte Tetralin-Gerüst und die Brom- und der Ethylsubstituent am Aromaten (siehe Abbildung 7).^[11] Die schwierige Kultivierung von marinen Myxobakterien und eine geringe Verfügbarkeit an natürlichem Salimabromid ($8 \mu\text{g L}^{-1}$)^[11] erhöhten das Interesse an einer effektiven enantioselektiven Totalsynthese zur Bestätigung der Struktur.

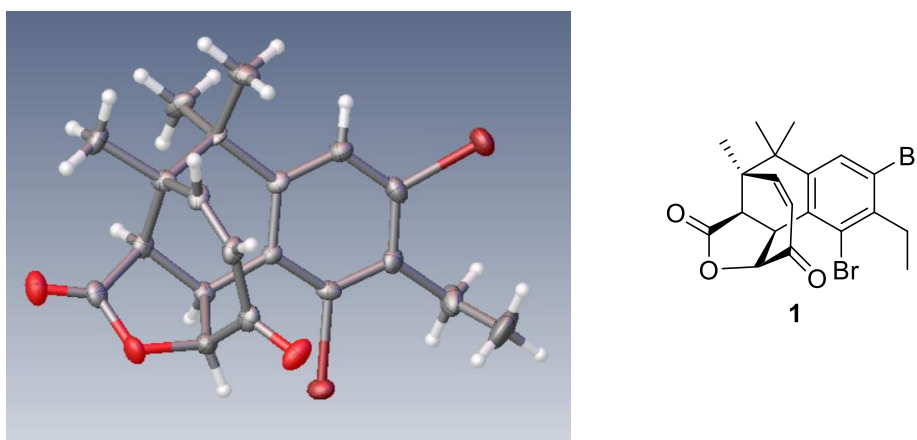
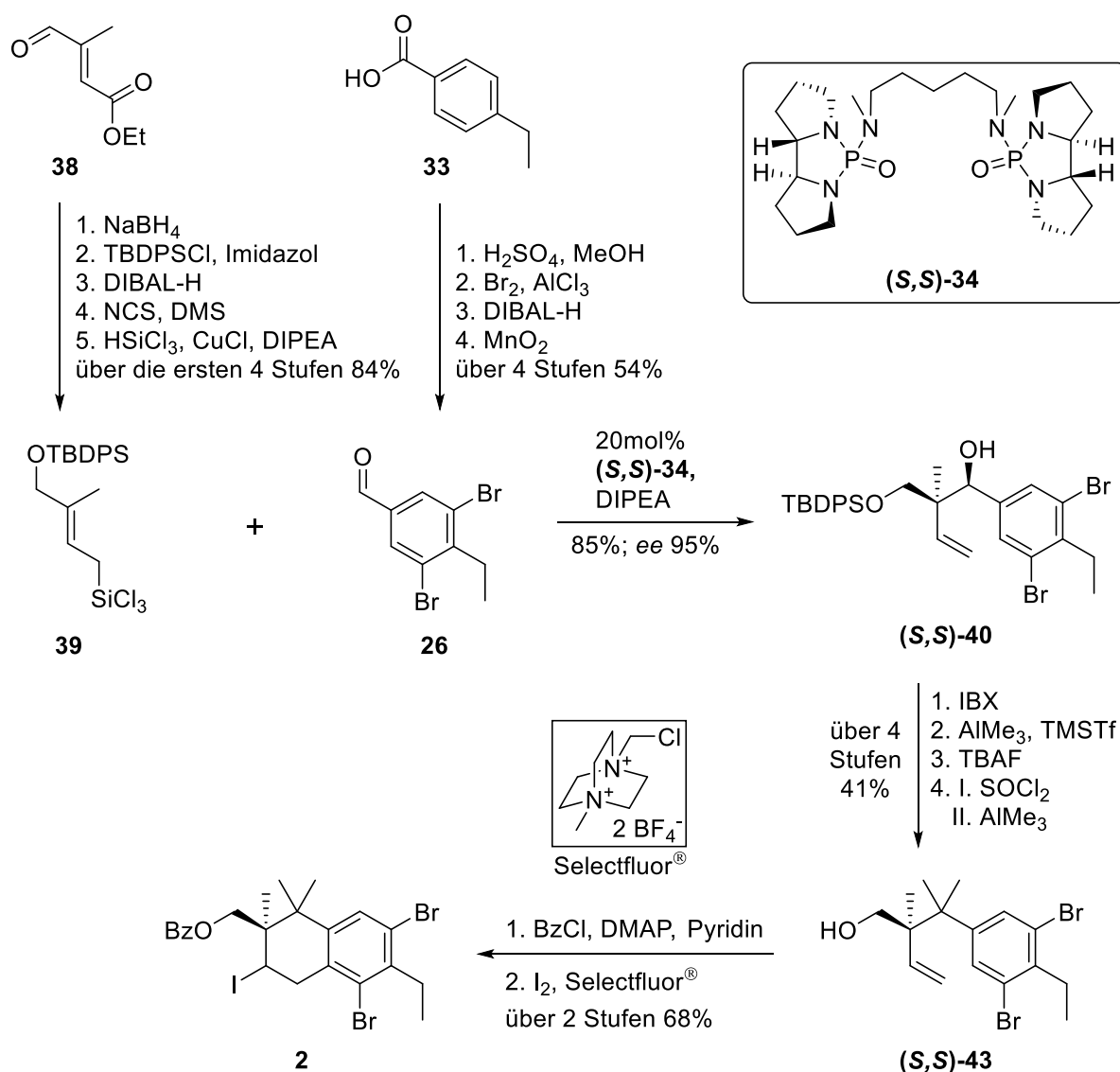


Abbildung 7: Kristallstruktur von Salimabromid (**1**).^[47]

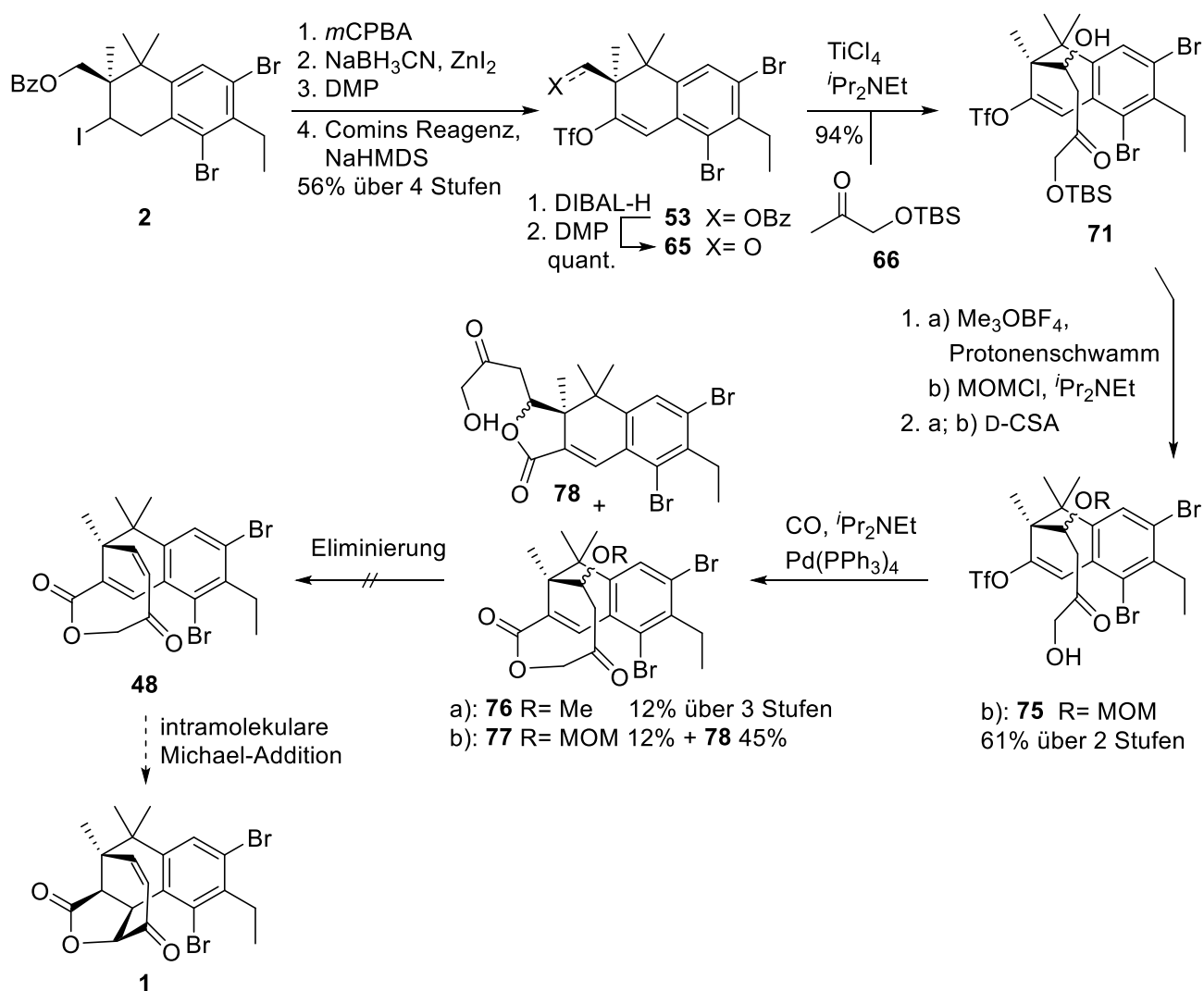
In vorangegangenen Studien zur Totalsynthese von Salimabromid (**1**) wurde das hochfunktionalisierte Tetralin-System **2** enantioselektiv aufgebaut (siehe Schema 42).^[12] Dafür wurde der 3,5-Dibromo-4-ethylbenzaldehyd (**26**), mit einer Gesamtausbeute von 54% über vier Schritte sowie das Trichlorsilan **39** in fünf Schritten, mit einer Gesamtausbeute von 84% über vier Schritten, jeweils ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten hergestellt. Die enantioselektive Lewisbase katalysierte Denmark-Crotylierung generierte reagenzgesteuert den Benzylalkohol (**S,S**)-**40** unter der Verwendung des literaturbekannten Katalysators (**S,S**)-**34** mit einer Ausbeute von 85% und einem hervorragenden *ee* von 95%. Über vier Stufen mit 41% Ausbeute wurden die beiden benzyliischen Methylgruppen von (**S,S**)-**43** nacheinander eingeführt und das Iodtetralin **2** nach der Schützung und der 6-*endo*-Iodozyklisierung mit einer Gesamtausbeute von 19% über die längste lineare Sequenz mit zwölf Stufen erhalten.



Schema 42: Darstellung des Iodtetralin **2**.

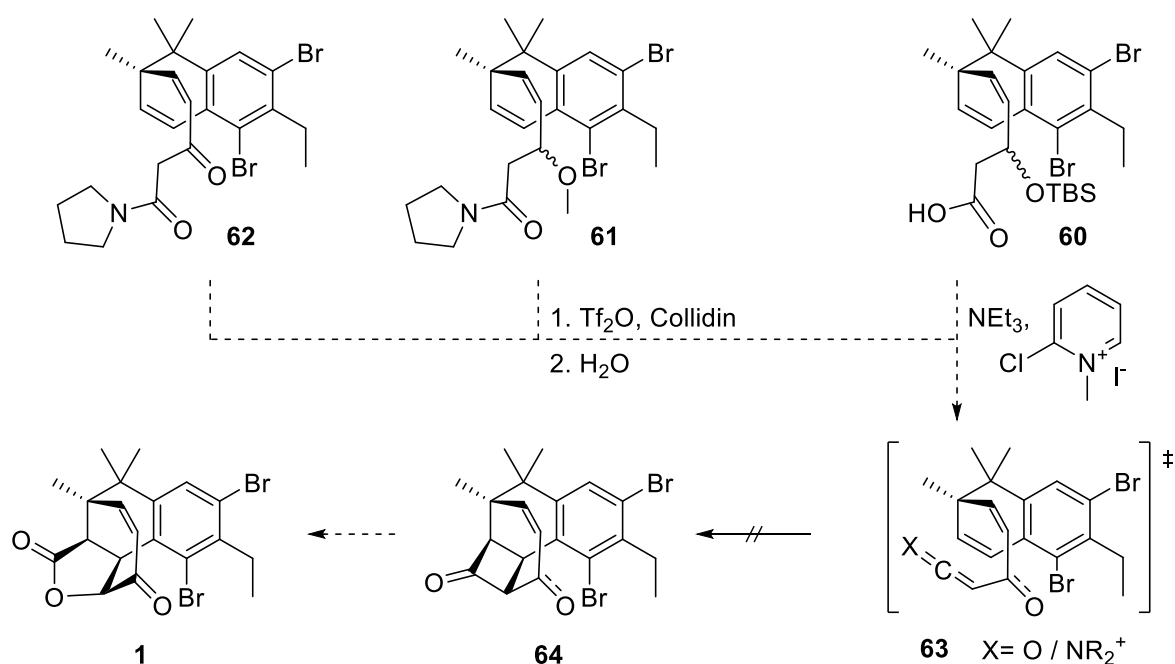
Im Synthesepfad der 2. Generation sollte ausgehend vom Iodtetralin **2** das α,β -ungesättigte ζ -Lacton **48** dargestellt werden, um mittels einer intramolekularen Michael-Addition als Schlüsselschritt mit einem 5-*endo-trig*-Ringschluss Salimabromid **1** herzustellen (siehe Schema 43). Für dieses Ziel wurde das Enoltriflat **53** in vier Stufen mit 56% Ausbeute gebildet. Nach der Bildung des Aldehyds **65** wurde über eine Aldol-Reaktion das Keton **71** mit 94% Ausbeute über drei Stufen erhalten. Der Methyl- bzw. MOM-geschützte sekundäre Alkohol erlaubte die primäre TBS-Abspaltung und ermöglichte die initiierte Lactonisierung zum ζ -Lacton **76** bzw.

77 spontan nach der Palladium katalysierten Kohlenmonoxid-Insertion und dem Umesterungsprodukt **78**. Die gescheiterte Eliminierung zur Darstellung des α,β -ungesättigte ζ -Lactons **48** verhinderte die Durchführung der Michael-Addition und den erfolgreichen Abschluss des Syntheseplans der 2. Generation.



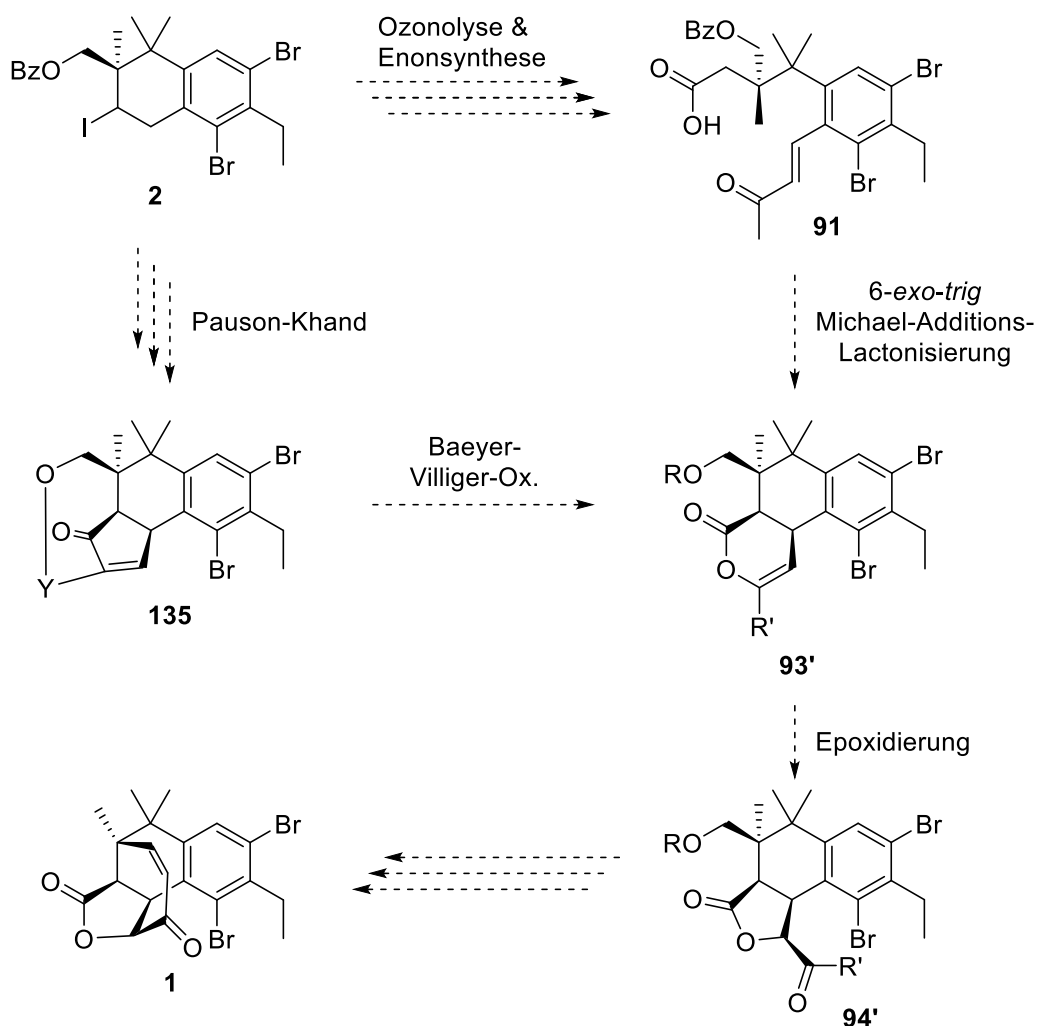
Schema 43: Ergebnisse zum Syntheseplan der 2. Generation.

Ein anderer Ansatz sah eine intramolekulare [2+2]-Ketenzyklisierung als Schlüsselschritt vor (siehe Schema 44). Dafür wurden die *Cis*-Alkene **60**, **61** und **62** hergestellt, die über eine intramolekulare [2+2]-Ketenzyklisierung das zyklisierte Enol oder Enon **64** bilden sollten. Eine Baeyer-Villiger-Oxidation hätte die Totalsynthese von Salimabromid (**1**) abgeschlossen, jedoch scheiterte dieser Syntheseplan an der fehlgeschlagenen [2+2]-Ketenzyklisierung.



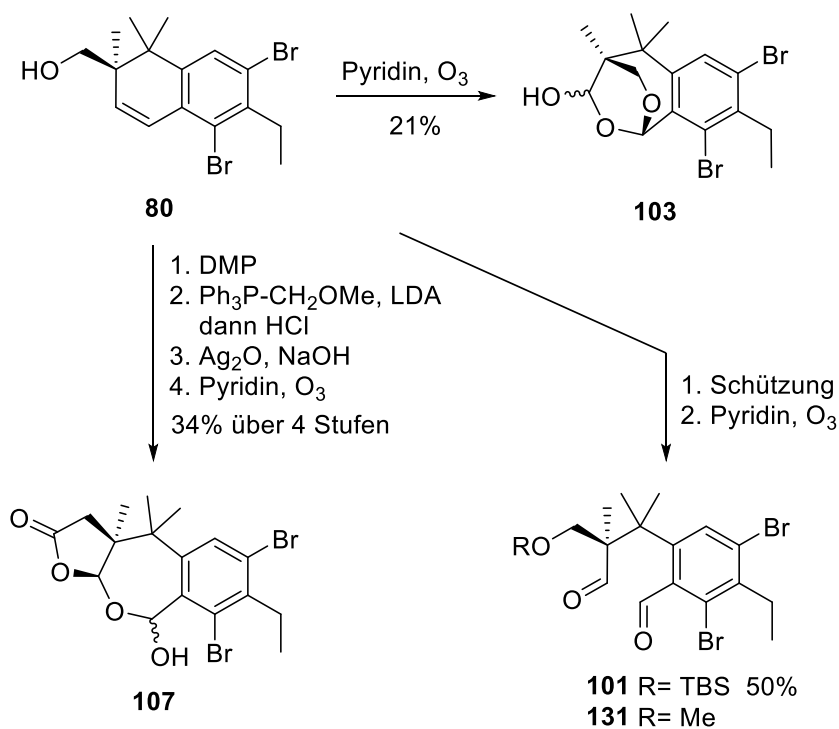
Schema 44: [2+2]-Ketenzyklisierungsstrategie der 2. Generation

Die geringe Reaktivität des deaktivierten benzylichen Alkens wurde in der vorangegangenen Masterarbeit^[16] weiter untersucht. Aufbauend auf den Ergebnissen der benzylichen Additionen wurde im Syntheseplan der 3. Generation die Synthese des δ -Lactons **93'**, welches über Epoxidierung das γ -Lacton **94'** bilden sollte, angestrebt (siehe Schema 45). Die erste Herangehensweise sah die selektive Funktionalisierung der aus einer Ozonolyse-stammenden Sauerstofffunktionalitäten vor. Mit dem angestrebten Enon **91** war eine reagenzkontrollierte enantioselective 6-*exo-trig*-Michael-Additions-Lactonisierung zur Darstellung des δ -Lactons **93'** nach Smith *et al.*^[17] geplant. Für die zweite Herangehensweise zur Darstellung des δ -Lactons **93'** sollte eine substratkontrollierte intramolekulare Pauson-Khand-Reaktion ein Cyclopentenon **135** darstellen, damit über eine Baeyer-Villiger-Oxidation das δ -Lacton **93'** erhalten wird. Nach der Epoxidierung zum γ -Lacton **94'** sollten die Synthesen von Salimabromid (**1**), jeweils in wenigen Schritten unter Darstellung des Zykloheptenons abgeschlossen werden.



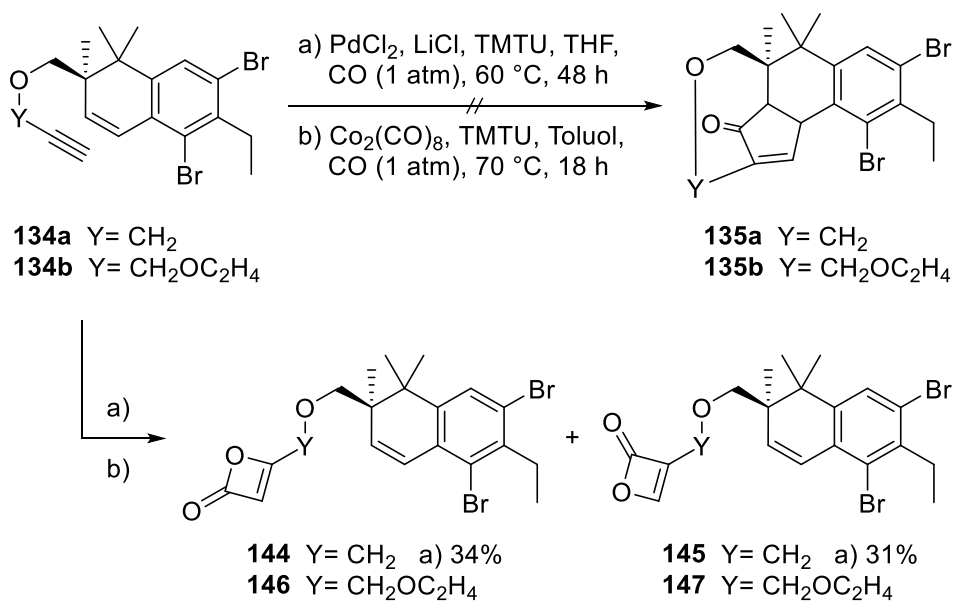
Schema 45: Syntheseplan der 3. Generation.

Im Bestreben der ersten Herangehensweise das Enon **91** herzustellen, wurde das Iodtetralin **2** modifiziert und anschließend verschiedenen Ozonolysen unterworfen (siehe Schema 46). Sowohl die oxidative als auch die reduktive Ozonolyse führten nicht zum angestrebten Produkt. Über unterschiedliche Reaktionssequenzen wurden die (Halb- & Voll-) Acetale **103** und **107** erhalten sowie die Dialdehyde **101** und **131**. In Methoden zur Darstellung einer C-C-Bindung (Aldol-, Wittig- und Tebbe-Reaktion) wurden diese Verbindungen lediglich vollkommen reisoliert. Die Synthese des Enons **91** über eine selektive Funktionalisierung nach der Ozonolyse wurde damit ausgeschlossen und die zweite Herangehensweise verfolgt.



Schema 46: Ergebnis des ersten Ansatzes.

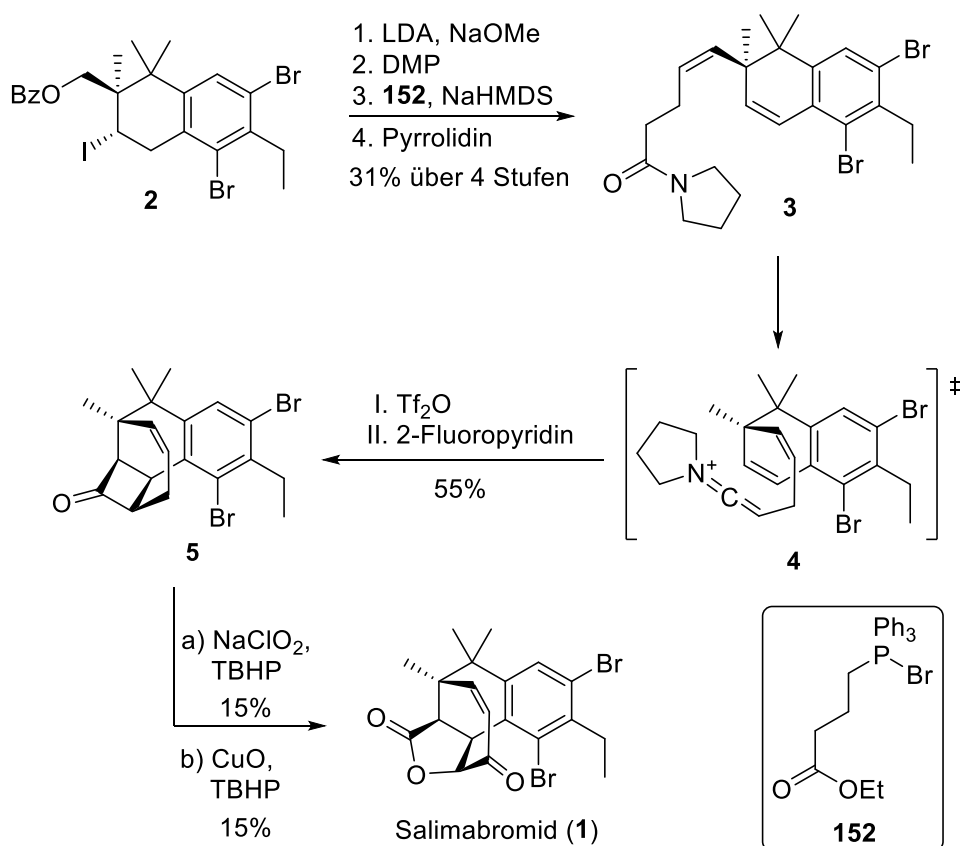
Für die Pauson-Khand-Reaktion wurden zwei Alkine **134a** und **134b** hergestellt und die PKR untersucht (siehe Schema 47). Jedoch konnte mit zwei Reaktionsvarianten nur die Herstellung der Enollactone **144-147** nachgewiesen werden und nicht das PKR-Produkt.



Schema 47: Ergebnis des zweiten Ansatzes.

Der Syntheseplan der 3. Generation wurde mit den gescheiterten Versuchen zur Darstellung der Schlüsselverbindung nicht weiterverfolgt.

Aufbauend auf den beobachteten Ergebnissen der [2+2]-Ketenzyklisierung der 2. Generation sowie inspiriert durch neue Literatur^[48,49,50,51,52] und der Totalsynthese von Magauer *et al.*^[47] sollte die Totalsynthese von Salimabromid durch eine [2+2]-Ketenzyklisierung als Schlüsselschritt erneut versucht werden.



Schema 48: [2+2]-Ketenzyklisierung zur Darstellung von Salimabromid (**1**).

Ausgehend vom Iodtetralin **2** wurde das Amid **3** trotz Schwierigkeiten bei der Wittig-Reaktion mit 31% über vier Stufen hergestellt. Basierend auf dem Mechanismus und der Rolle der Lewisbase konnte die substratkontrollierte regio- und stereoselektive [2+2]-Ketenzyklisierung mit dem über die Bromsubstituenten desaktivierten Alken von anfänglichen 0% auf 55% Ausbeute verbessert werden. Die eigentlich geplante Riley-Oxidation an dem Zyklobutanon **5** war nicht möglich. Eine radikalische Oxidation des Zyklobutanons **5** mit TBHP und

Natriumchlorit oder Kupfer(I)oxid bildete selektiv in der substratkontrollierten regioselektiven One-Pot-Tandem-Oxidation, mit Baeyer-Villiger-Oxidation und allylischer Oxidation, Salimabromid (**1**). Die enantioselektive Totalsynthese von Salimabromid wurde mithilfe der Denmark-Crotylierung und der [2+2]-Ketenzyklisierung in der längsten linearen Reaktionssequenz von 18 Stufen mit 0,66% Ausbeute und einem *ee* von 95% abgeschlossen.

Bei optischen Untersuchungen des synthetischen und natürlichen Salimabromids wurden größere Diskrepanzen zwischen den beiden Proben festgestellt. Eine HPLC-Analyse mit chiraler Phase enthüllte die höchst unerwartete und äußerst ungewöhnliche, annähernd racemische Zusammensetzung des natürlichen Sekundärmetaboliten, mit seinen vier Stereozentren, die durch eine Erforschung des biosynthetischen Ursprungs aufgedeckt werden könnte (siehe Abbildung 8).

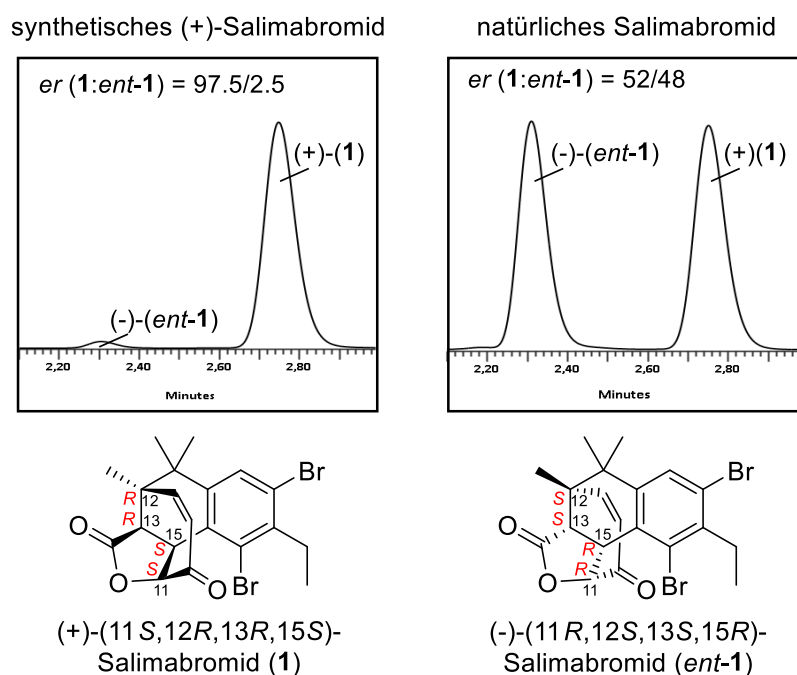
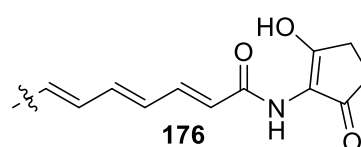
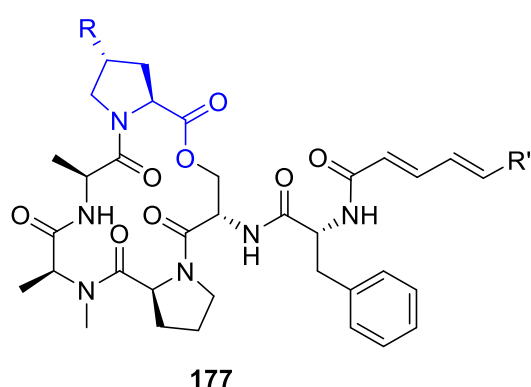


Abbildung 8: Enantiomerenverhältnisse aus der HPLC-Analyse vom synthetischem und natürlichem Salimabromid.

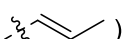
6. Acyldepsipeptid

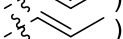
Die zweite Verbindungsklasse, mit dem sich diese Arbeit befasst, leitet sich von den Naturstoffen der Acyldepsipeptide (ADEP) ab. Acyldepsipeptide sind Produkte der aeroben Fermentation von *Streptomyces hawaiiensis*,^[87,88] die antibiotische Eigenschaften aufweisen. Die natürlichen ADEPs **178** bis **185** (siehe Abbildung 9) variieren neben der Substitution von Prolin mit dem *trans*-4-Methyl-Prolin (blau) hauptsächlich im Rest R' mit zwei Enopeptinen A & B (R' = **176**) und die A54566 Vertreter Faktor A-E (R' = C₇H₇) und Faktor H (R' = CH₂OH).



Enopeptin A (**178**) (R= Me R'= **176**)

Enopeptin B (**179**) (R= H R'= **176**)

A54566 Faktor A (**180**) (R= Me R'= )

A54566 Faktor B (**181**) (R= H R'= )

A54566 Faktor C (**182**) (R= Me R'= Me)

A54566 Faktor E (**183**) (R= H R'= Me)

A54566 Faktor D (**184**) (R= Me R'= Pr)

A54566 Faktor H (**185**) (R= Me R'= CH₂OH)

Abbildung 9: Die natürlichen ADEPs **178** -**185**.

Der neuartige Wirkmechanismus von ADEPs ist die erstmalig entdeckte Aktivierung der lytischen Kasein-Protease (ClpP)^[89] (siehe Abbildung 10), die durch Stabilisierung der aktiven ClpP-Konformation^[90] einen unkontrollierten Proteinabbau, eine Hemmung der Zellteilung und den anschließenden Zelltod verursacht.^[91,92] Dieser Wirkmechanismus könnte genutzt werden, um grampositive^[87, 93,94] und antibiotikaresistente Mikroben zu bekämpfen oder bei der Bekämpfung von Krebs Anwendung finden.^[95] Natürliche ADEPs wie Enopeptin A **178** und B **179** weisen bereits eine niedrige minimale Hemmkonzentration (MHK) mit MHK = 1-16 µg/mL auf, die durch Modifikation der Aminosäuren, in dem Fall die Substitution von *N*-Methyl-L-Alanin durch Pipecolinsäure (blau)^[96] und Serin durch *L*-allo-Threonin (orange)^[97], verbessert wurde (siehe Abbildung 10). Die Einschränkung der Konformationsdynamik über die beiden Aminosäuren sei nach Sello *et al.* der Grund für die erhöhte Aktivität gegenüber der Kasein-Protease durch die stabilisierte bioaktive Konformation mit Phenylalanin und der ungesättigten Säure als Pharmakophor.^[97] Die Methyl-Gruppen an Prolin, Pipecolinsäure und

L-*allo*-Threonin (statt Serin) erhöhen die MHKs um das bis zu 200 fache durch das Füllen der hydrophoben Bereiche im Rezeptor und den Einfluss auf die bioaktive Konformation,^[98] entsprechend der Änderung von **184** nach **186**.

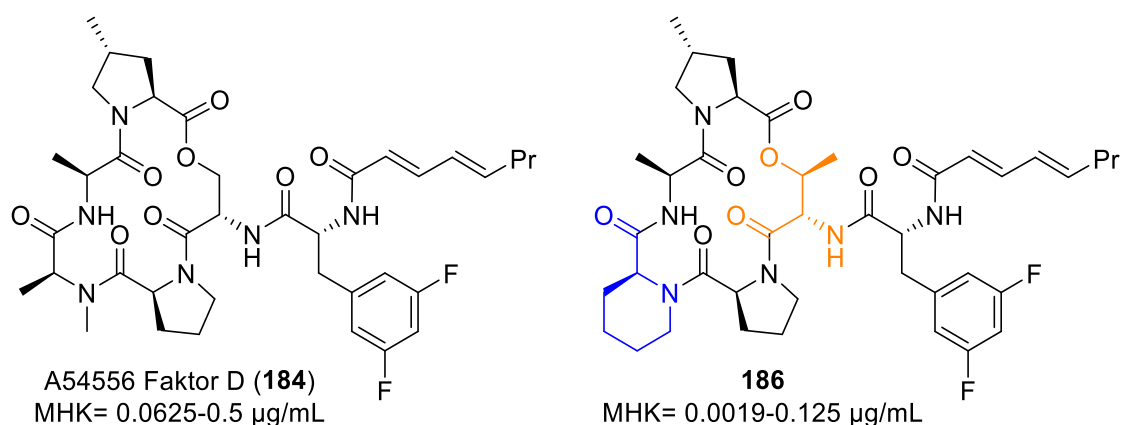
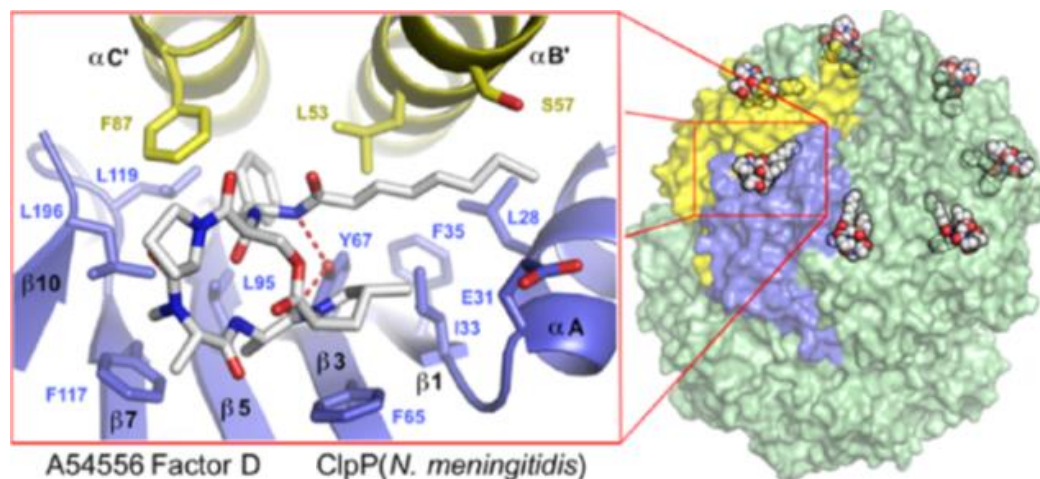


Abbildung 10: Darstellung und minimale Hemmkonzentration von zwei ADEP-Derivaten und der kristallographischen Wechselwirkung von **184** mit der ClpP von *N. meningitidis*.^[99]

Die antibiotischen Eigenschaften der Acyldepsipeptide sind höchst interessant. Die strukturellen Veränderungen, die durch ADEPs an den aktivierten ClpP zugrunde liegen, wurden röntgenkristallographisch an *Bacillus subtilis* (1- and 10-BsClpP),^[100] *E. coli* (1-EcClpP)^[101] und *Mycobacterium tuberculosis* (11-MtClpP1P2)^[102] untersucht. Die Analyse dieser Strukturen zeigte, dass die ADEPs über die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Phenylalanin und Alanin mit Tyrosin und Serin in den hydrophoben Leucin- und Isoleucin-haltigen Taschen zwischen den zwei Untereinheiten (siehe Abbildung 11 in weiß/schwarz und blau) auf der apikalen Oberfläche der ClpPs koordiniert werden.^[102]

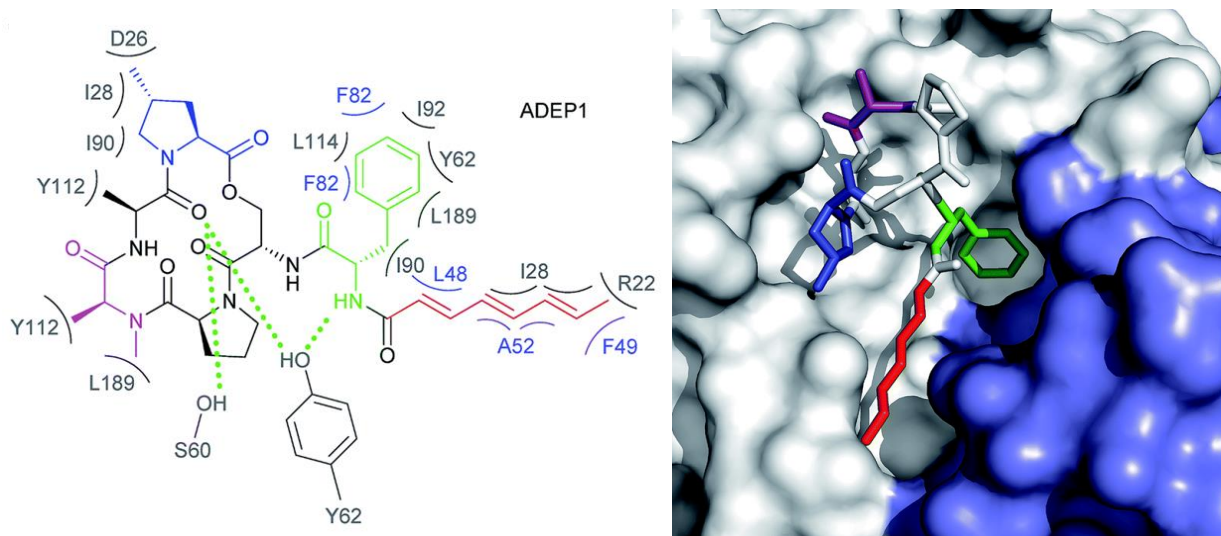


Abbildung 11: Supramolekulare Wechselwirkungen zwischen A54556 Faktor A (180) und *B. subtilis* ClpP.^[103]

Die Hydrophobizität, die aus den unpolaren Aminosäuren bestehenden ADEPs resultiert, wird durch die höheren Aktivitäten für unpolare Modifikationen bestätigt. Die aktive ClpP-Form ist ein Tetradecamer aus zwei Heptameren (ClpP1 und ClpP2) und kann durch die 14 bindenden ADEPs stabilisiert werden kann (siehe Abbildung 12).^[100] Infolgedessen verschieben sich die den proteolytischen Kanal verschließenden *N*-terminalen flexiblen β -Schleifen nach außen, begleitet von den Verschiebungen von zwei α -Helices ($\alpha 1$ und $\alpha 2$), vier β -Strängen ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ und $\beta 5$) und anderen Schleifen, die zur Öffnung und Vergrößerung des Kanals führen (gelb).^[102] Die im „Handle“-Bereich (αE und $\beta 9$), die äquatoriale Grenzfläche zwischen dem ClpP1-Heptamer und dem ClpP2-Heptamer, auftretende Veränderung scheint im Zusammenhang mit der Aktivität des „triad“ und damit der enzymatischen Aktivität zu stehen.^[102,103] Neuere Röntgenstrukturen zeigen einen unbekannt strukturellen Einfluss des katalytischen „triad“ für die Stabilisierung der kompakten Konformation, neben der Bedeutung für die Proteolyse.^[95] Die Regulierung des Proteinabbauenden Kanals ist durch die Größe und einer benötigten Protein entfaltenden Adenosintriphosphatase (ATPase) im Organismus streng geregelt.^[94] Die strukturbeeinflussende Wirkung der 14 ADEPs (lila) befähigt die aktive ClpP-Form zur Proteolyse gefalteter in der Nähe befindlicher Proteine, unabhängig von der ATPase. Ein Prozess der sonst nur kurze Peptide durch Diffusion betrifft.^[104]

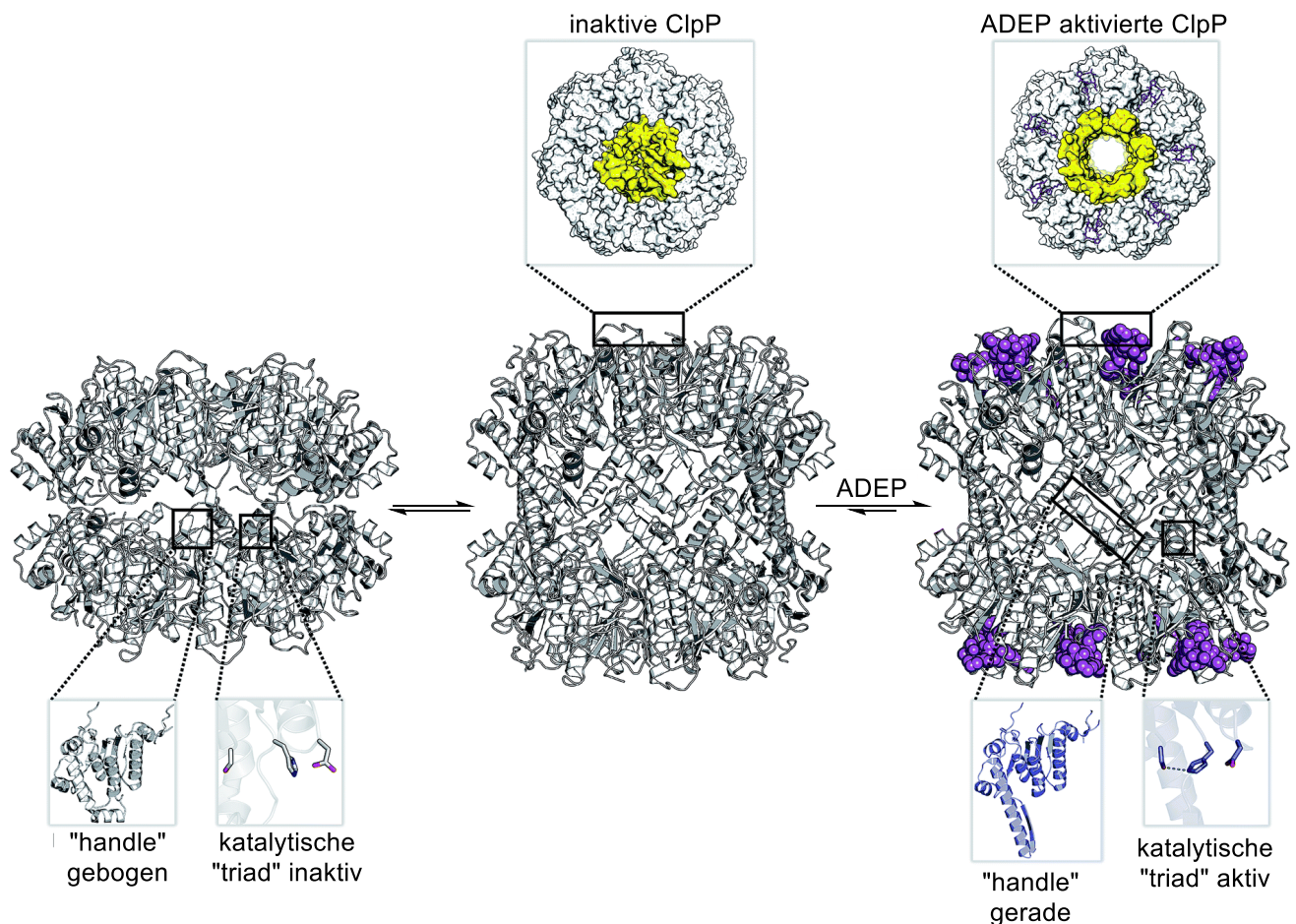


Abbildung 12: Model der ClpP mit Strukturbeeinflussung durch die bindenden ADEPs (lila).^[103]

Die Interaktionen zwischen ADEPs und den beiden ClpP-Hexameren steht in Konkurrenz mit der bindenden ATPase, die den aktiven Komplex stabilisieren kann.^[103] Bisher konnten keine Kristallstrukturen des ATPase-ClpP-Komplexes zur Untersuchung dieser erhalten werden. Die Wechselwirkung von ClpP1 und ClpP2 mit den Acyldepsipeptiden und deren Kristallstrukturen öffnen den Forschungsbereich der lytischen Kasein-Protease. Noch ist ungeklärt für welche Anwendung die ADEPs geeignet sind, weil ClpP-Proteasen der Menschen ähnliche Wechselwirkungen aufweisen könnten. Bei Wechselwirkung von menschlicher mitochondrialer (Hs)ClpP mit ADEPs wurde bereits eine zytotoxische Wirkung auf Zellen, die sich über die intrinsische, Caspase-abhängige Apoptose manifestierte, beobachtet.^[95] Zellen mit hoher mitochondrialer Aktivität, wie es Krebszellen sind, könnten möglicherweise über eine Adaption der ADEP-Derivate und ihrer Anwendung nahezu selektiv der Apoptose unterworfen werden.

7. Synthesestrategien zu Acyldepsipeptiden

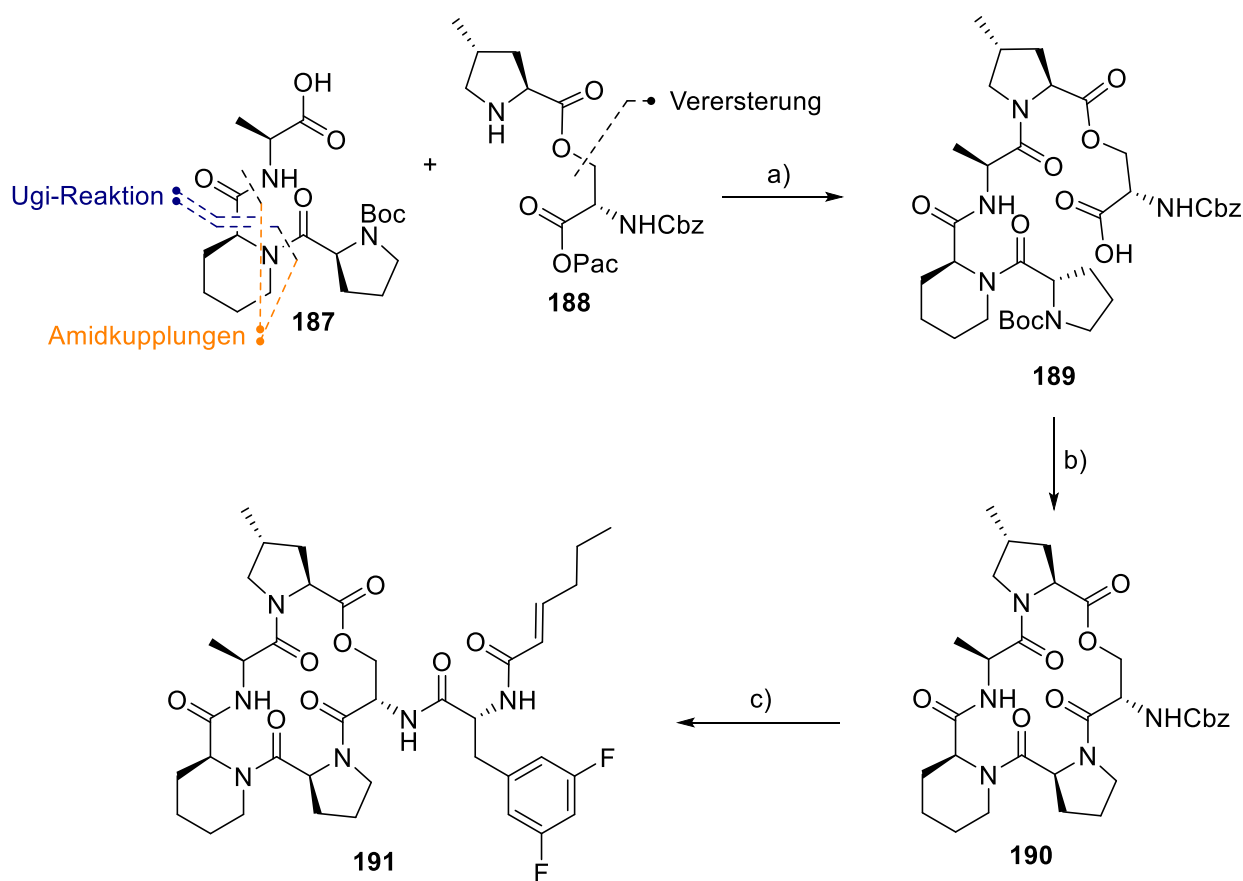
Eine Synthese der zyklischen Hexapeptide kann über eine Flüssigphasen-Synthese sowie eine Festphasen-Synthese durchgeführt werden. Die Festphasen-Synthese hat sich im Bereich der Peptidsynthese aufgrund der sich wiederholenden Reagenz- bzw. Reaktionssequenzen durchgesetzt. Die Startverbindung wird kovalent an die Festphase gebunden. Die kovalente Bindung ist nach Wahl der Festphase inert gegenüber den Amidkupplungsbedingungen und Amin/Säure-Entschützungsbedingungen, sodass eine Kettenverlängerung durchgeführt werden kann. Der Vorteil der Festphasen-Synthese ist die leichte und schnelle Aufreinigung mit geringerem Verlust für die Ausbeute nach jedem Schritt, wodurch sehr viel Zeit eingespart werden kann und die Gesamtausbeute höher ausfällt. Zudem ist auch die Wiederholung einer Reaktion bei Unvollständigkeit schneller. Eine Abtrennung von aus Nebenreaktionen gebildeten Produkten ist jedoch nicht möglich. Ein weiterer Nachteil einer Festphasen-Synthese ist die Notwendigkeit von der orthogonalen Stabilität der lediglich temporären Anbindung an die Festphase gegenüber den Reaktionsbedingungen. Dies kann die Reaktionsbedingungen stark einschränken, sodass unter Umständen keine große Variation an Reaktionen möglich ist. Neben den eingeschränkten Reaktionsbedingungen ist die Reaktionskontrolle auf optische Nachweise von der durch die Reaktion betroffene funktionelle Gruppe beschränkt. Wenn der Nachweis nicht spezifisch gegenüber der funktionellen Gruppe ist, in Anbetracht der Festphase und des gebundenen Moleküls, ist eine Kontrolle nur nach der Abspaltung von der Festphase über analytische Methoden möglich.

In der Peptidsynthese können die Nachteile der Festphasen-Synthese mit einer geringen Reaktionsvariation, den betroffenen funktionellen Gruppen sowie hoch effizienten Reaktionen mit geringen Nebenreaktionen größtenteils überwunden werden. Folglich führen die Zeiteffizienz und höhere Ausbeuten zum Durchsetzten der Methode in der Peptidsynthese, aufgrund der oftmals hohen Reaktionszahl.

Die ADEPs sind mit der geringen Aminosäureanzahl ein Fall, bei dem beide Synthesevarianten sinnvoll sind. Dementsprechend gibt es Literatur zu beiden Varianten, die im Folgenden vorgestellt werden.

Zunächst soll eine Flüssigphasen-Synthese des ADEP-Derivats **191**^[94,105] aufbauend auf den Ergebnissen der Synthese von Enopeptin B bei Schmidt *et al.*^[106,107] betrachtet werden.

7.1. Flüssigphasen-Synthese



a) 1. CH₂Cl₂, HOBT, TBTU, DIPEA, 0 °C → RT, 62%
2. AcOH/H₂O (9:1), Zn, 2 h, RT, 67%

b) I. CH₂Cl₂, PFPOH, EDC, 0 °C → RT, 18 h
II. 4 N HCl in Dioxan, 1 h, RT
III. CH₂Cl₂, H₂O, NaHCO₃, RT
62% über drei Stufen

c) 1. MeOH, wässrige HCl, H₂ (1 bar), Pd/C, 92%
2. 3,5-F-N-Boc-Phe-OH, DMF, HATU, DIPEA, RT, 87%
3. CH₂Cl₂, TFA/H₂O (9:1), 45 min, RT, quant.
4. 2-Hexensäure, DMF, HATU, DIPEA, 88%

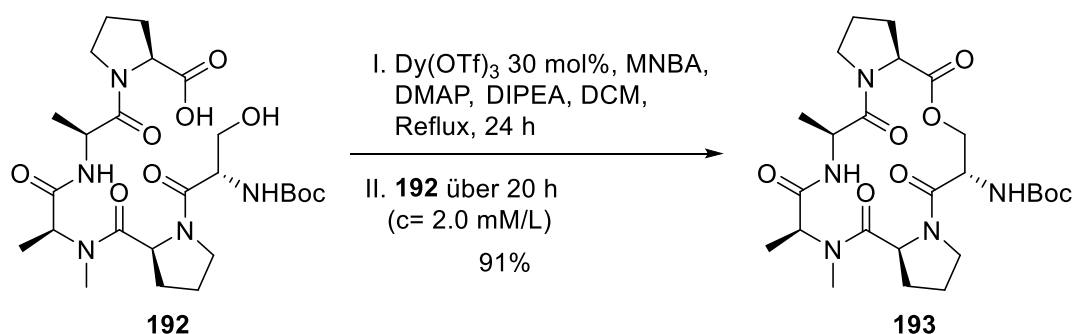
Schema 49: Flüssigphasen-Synthese nach Hinzen *et al.*^[94,105].

Die Synthese von Hinzen *et al.*^[94,105] beginnt mit der Amidkupplung zwischen dem Tripeptid **187**, welches entweder über zwei Amidkupplungen oder eine Ugi-Reaktion hergestellt werden kann, und dem geschützten Serin- und Prolin-Ester **188**. An dem erhaltenen, offenkettigen Pentapeptid wurde der Phenacylester reductiv mit Zink gespalten

und damit der Zyklisierungsvorläufer **189** erhalten. Der Schlüsselschritt, die Makrolactamisierung, wurde über drei Stufen nach Schmidt *et al.*^[107] durchgeführt. Hierbei wurde der Pentafluorphenolaktivester gebildet, die *t*-Butyloxycarbonyl-Gruppe (Boc) im Säuren protolytisch zersetzt und in einem wässrigen, basischen Zweiphasen-Gemisch wurde der Pentafluorphenolaktivester mit dem entschützten Amin zyklisiert. Bei dem auf dieser Weise erhaltenen, geschlossenen Pentapeptid **190** wurde die Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Cbz) heterogen, katalytisch hydriert. Nach der Amidkupplung mit 3,5-Difluoro-*N*-Boc-phenylalanin wurde die *t*-Butyloxycarbonyl-Gruppe im Säuren gespalten und die letzte Amidkupplung mit der 2-Hexensäure abgeschlossen. Das ADEP **191** wurde mit 18% Gesamtausbeute über die angegebenen neun Stufen hergestellt.

7.2. Festphasen-Synthese

Nach der Flüssigphasen-Synthese wird die Festphasen-Synthese vorgestellt, die zur Darstellung mehrerer ADEPs Anwendung fand.^[108] Dafür entwickelte die Arbeitsgruppe von Batey eine Methode zur Makrolactonisierung mit dem offenkettigen Pentapeptid **192**, als Testsystem für die Zyklisierung (siehe Schema 50). Die vielversprechendste Shiina-Makrolactonisierung konnte mit der zusätzlichen Verwendung eines Lanthanoids weiterentwickelt werden und erhöhte die Ausbeute für **193** von 31% auf 91%.^[108]



Schema 50: Testsystem **192** für die Makrolactonisierung.^[108]

Das Dysprosium(III)triflat katalysierte die Reaktion scheinbar über die Koordination der Carbonsäureanhydride **195** und beschleunigt, mit reduzierter Rotation zwischen einer Vielzahl

an Pseudokonformeren (**194**, **194'**)^[109] der Anhydride und deren Aktivierung beider Carbonyl-Funktionen, die Veresterung (siehe Abbildung 13). Bei schlechter Umsetzung der Zyklisierungen wurde das Lanthanoid in stöchiometrischen Verhältnissen verwendet.^[108]

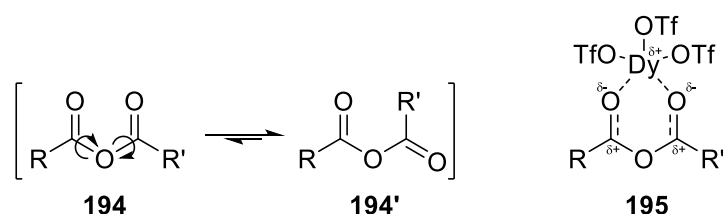
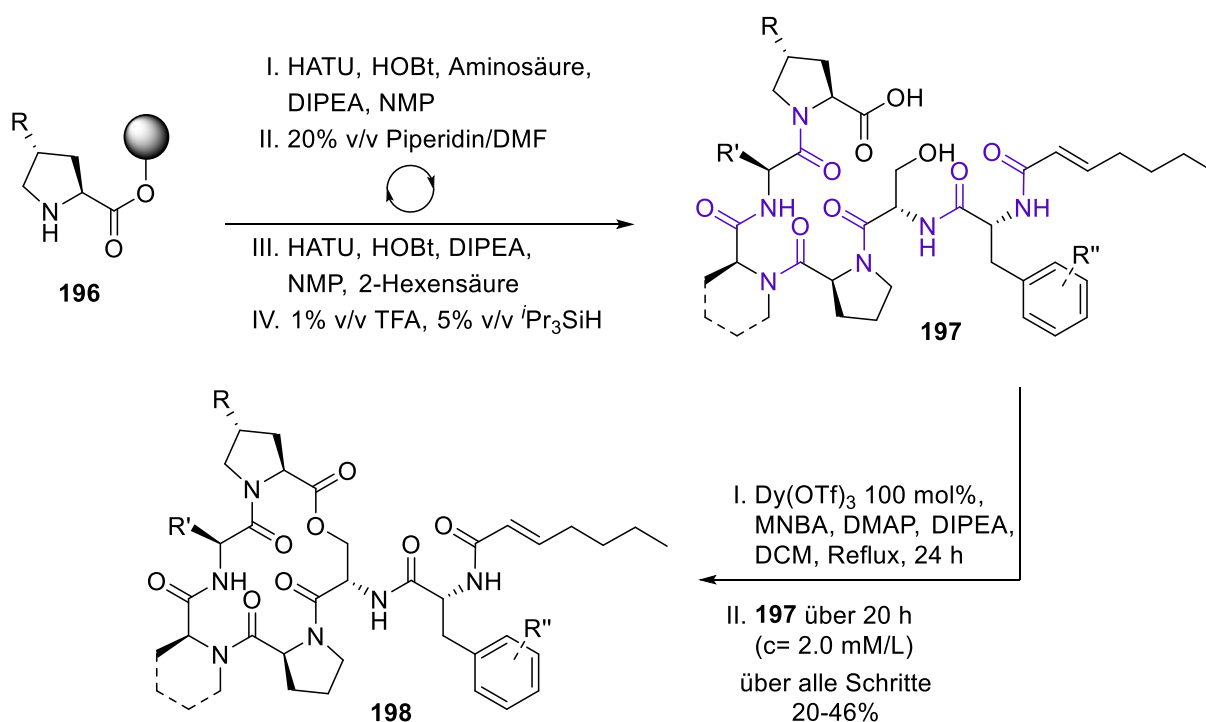


Abbildung 13: Möglicher Einfluss der Lanthanoide auf die Carbonsäureanhydride.

Nach der Optimierung der Zyklisierungsbedingungen^[108] wurde eine modulare Fluorenylmethoxycarbonyl- (Fmoc)-Festphasen-Synthese genutzt, um die sechs Peptidbindungen entlang des *N*-Terminus (lila) am 2-Chlorotrityl-Harz **196** aufzubauen (siehe Schema 51). Die so erhaltenen Hexapeptide **197** wurden mit der modifizierten Shiina-Ringschlussmethode in die korrespondierenden elf ADEP-Derivate **198** mit einer Gesamtausbeute von 20-46% zyklisiert.^[108]



Schema 51: Von Batey *et al.* entwickelte ADEP-Derivat-Synthese.^[108]

8. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Synthese solcher ADEP-Derivate für weitere Untersuchungen mit den hoch potenten Wirkstoffen. Basierend auf den präsentierten Synthesen sollte inspiriert von Batey *et al.*^[108] eine modulare Festphasen-Synthese (blau) mit anschließender Makrolactamisierung zur Darstellung des ADEP **6** angestrebt werden, die womöglich bessere Zyklisierungsergebnisse und eine effizientere Darstellung für mehrere ADEPs bieten könnte (siehe Abbildung 14). Die modifizierte Shiina-Ringschlussmethode nach Batey *et al.*^[108] sollte aufgrund des vorliegenden sekundären Alkohols (orange) mit der Verwendung von *L-allo*-Threonin vermieden werden. Der Vorteil der Festphasen-Synthese ist, dass nach der Etablierung der Methode weitere ADEPs, auch im Grammaßstab, in einem kurzen Zeitraum hergestellt werden könnten.

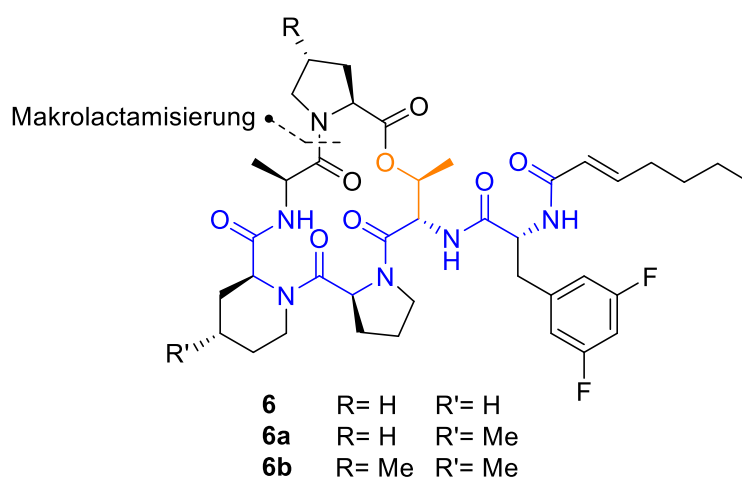
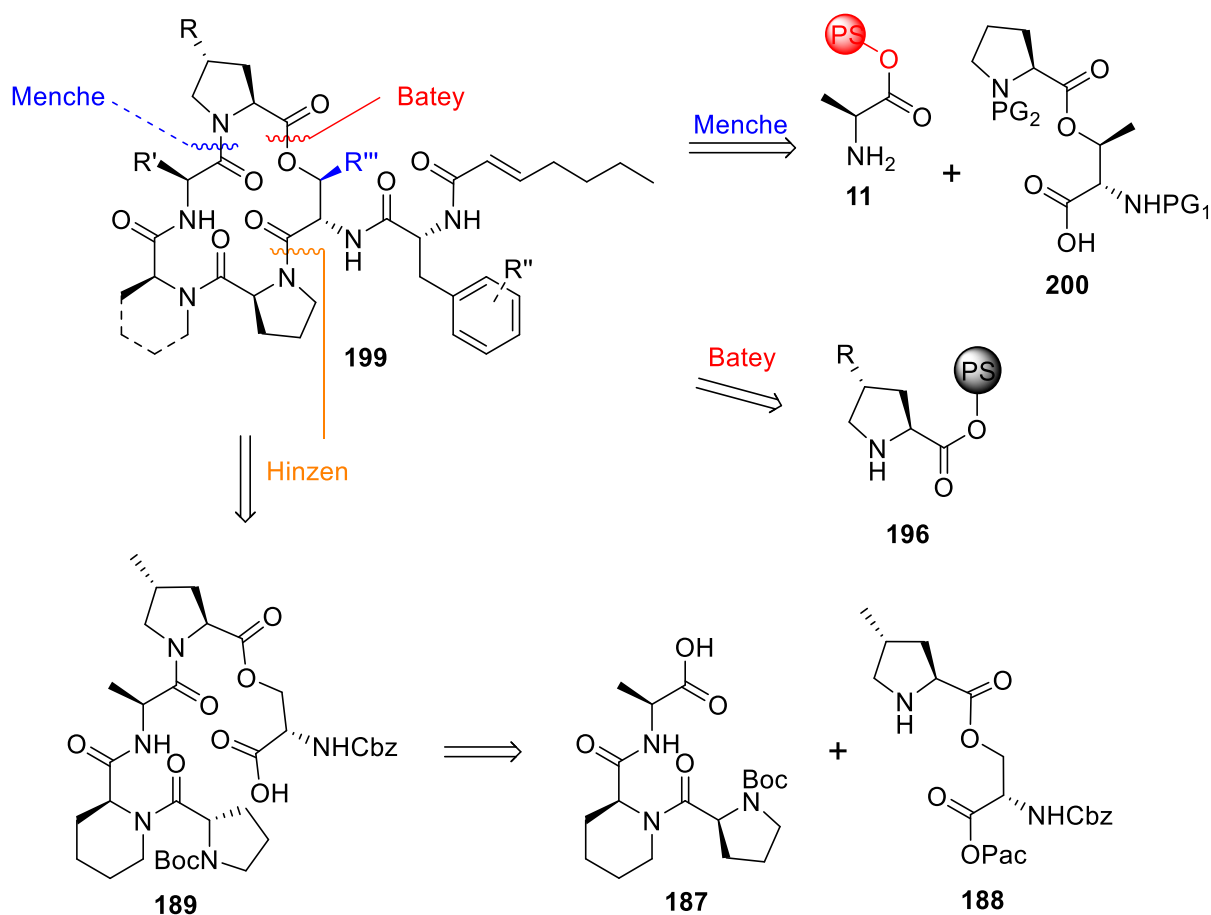


Abbildung 14: ADEP-Syntheseziel.

8.1. Synthesepplan

Die Synthese des ADEP-Derivates **199** soll über eine Festphasen-Synthese ausgehend vom Alanin erfolgen. Daraus resultiert die Darstellung des orthogonal geschützten Dipeptid **200**, das für eine Festphasensynthese pragmatischer ist, als die Veresterung beider Aminosäuren an der Festphase. Als Schlüsselschritt und Abschluss der Synthese ist eine Makrolactamisierung nach Schmidt *et al.*^[106,107] (blau), analog zu der Zyklisierung von **189** nach Hinzen *et al.*^[94,105] (orange), vorgesehen (siehe Schema 52). Auf diese Weise wird die modifizierte Shiina-Ringschlussmethode nach Batey *et al.*^[108] (rot) gemieden, die

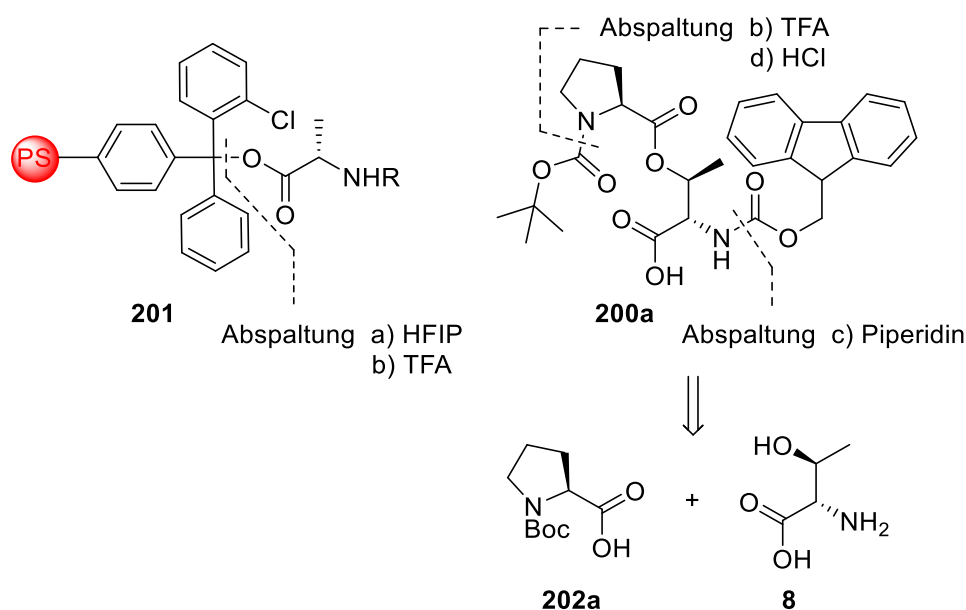
ausschließlich zur Zyklisierung primärer Alkohole mit der Aminosäure Serin angewendet wurde.



Schema 52: Retrosynthesepläne im Vergleich.

Die Synthese des Dipeptids **200** kann durch unterschiedliche Herangehensweisen erzielt werden. Wichtig für die Darstellung und die Verwendung in der Festphasen-Synthese ist eine orthogonale und zweckgebundene Schutzgruppenstrategie in Anbetracht der Festphase der *N*-terminalen Schutzgruppe.^[110] Eine Fmoc-basierte Festphasen-Synthese ermöglicht weitere orthogonal abspaltbare Schutzgruppen aufgrund der milden und zeitsparenden Schutzgruppenabspaltung. Eine Schützung des primäre *L-allo*-Threonin-Amins entsprechend der *N*-terminus Schutzgruppenstrategie, ist die Patentlösung. In diesem Zusammenhang bietet sich die Verwendung des 2-Chlorotrityl-Harz an, die Abspaltung von dieser Festphase **201** kann unter leicht sauren durch Hexafluorisopropanol (HFIP)^[111] ($pK_S = 9.3$) mit geringer Nukleophilie^[112] oder stark sauren Bedingungen mit Trifluoressigsäure (TFA)^[110]

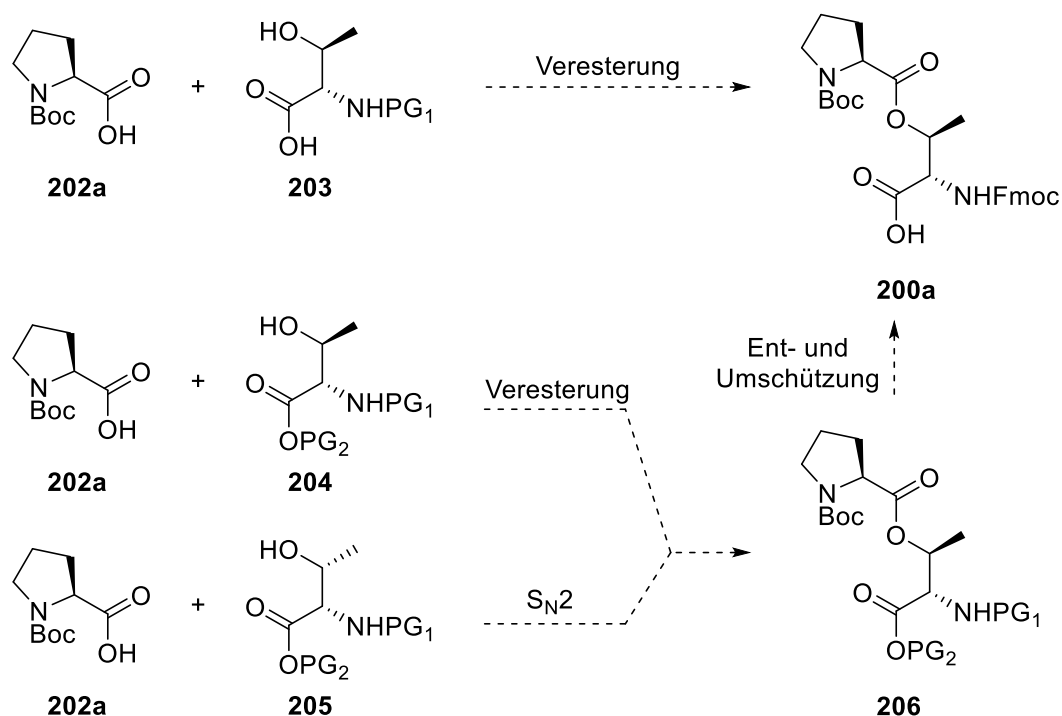
($pK_s = 0.52$)^[113] durchgeführt werden (siehe Schema 53). Passend zu den Reaktionsbedingungen ist die Einführung der *t*Butyloxycarbonyl- (Boc)-Schutzgruppe am sekundären Amin des Prolins ideal, da diese unter leicht sauren Bedingungen beständig ist und labil unter den stark sauren Bedingungen. Die beiden Schutzgruppen sind orthogonal abspaltbar und für die geplante Verwendung pragmatisch, weswegen die Synthese von dem Dipeptid **200a** ausgehend von Boc-Prolin-OH (**202a**) und *L*-*allo*-Threonin (**8**) angestrebt wurde.



Schema 53: Abspaltungs- und Entschützungsbedingungen für die Syntheseplanung.

Aufbauend auf der Schutzgruppenstrategie der Amine und der Labilität der Fmoc-Gruppe, kann die Synthese des Dipeptids **200a** durch zwei Synthesestrategien theoretisch dargestellt werden. Die erste Herangehensweise ist die Veresterung in Anwesenheit der freien *L*-*allo*-Threonin-Carbonsäure **203** mit dem Boc-geschützten Prolin **202a** (siehe Schema 54). Die Veresterung von *L*-*allo*-Threonin mit der nicht geschützten Carbonsäure **203** würde eine schnelle und unkomplizierte Synthese des Dipeptids **200a** ermöglichen. In der Literatur finden sich einige Beispiele für im sauren Milieu durchgeführte Veresterungen mit einem Carbonsäurehalogenid und dem ungeschützten Threonin.^[114] Die zweite Darstellung beruht auf der Ent- und Umschützung des *L*-*allo*-Threonins der Verbindung **205** nach der Veresterung. Eine kostengünstigere Darstellung von **205** könnte über eine Veresterung unter Inversion der Konfiguration, ausgehend von Threonin, über **206** erreicht werden. Die bekannte Bildung von

Aziridin- oder Oxazolinpeptide unter Mitsunobu-Bedingungen für Threonin,^[115] sollten für die Realisierung einer Substitutionsreaktion gemieden werden. Wegen der Labilität der Fmoc-Schutzgruppe sollte diese für längere Synthesen mit unbekannt Bedingungen und säulenchromatischen Aufreinigungen ersetzt werden. Der Weg über die geschützten Verbindungen **204** und **205** reduziert inter- und intramolekulare Interaktionen und sollte über eine geeignete Schutzgruppenstrategie und den damit verbundenen zusätzlichen Reaktionen realisierbar sein.



Schema 54: Zwei Synthesestrategien zur Darstellung von **200a**.

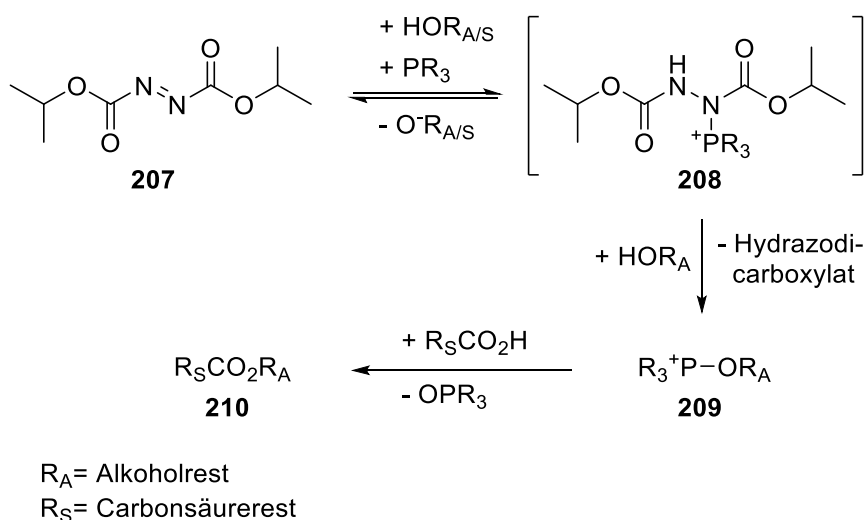
9. Ergebnisse und Diskussion

9.1. Dipeptid-Synthese

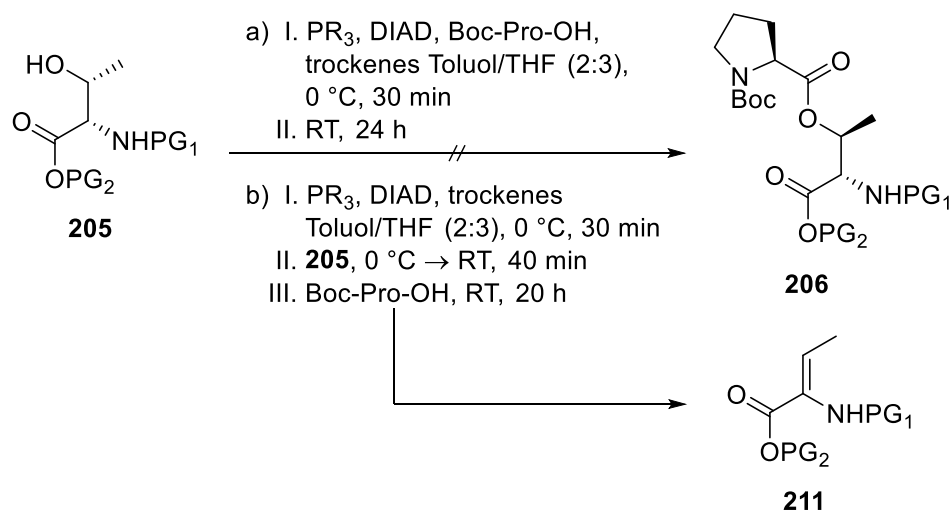
9.1.1. Veresterung unter Inversion

Da *L-allo*-Threonin deutlich teurer als das natürliche *L*-Threonin ist, sollte eine Veresterung unter Inversion der Konfiguration zunächst in Betracht gezogen werden. Die Mitsunobu-Reaktion^[116] ist eine solche S_N2 -Reaktion, die über den nukleophilen Angriff der Carbonsäure auf den aktivierten Alkohol stattfindet.

Zu Beginn reagiert die Azo-Verbindung, in diesem Fall Diisopropylazo-dicarboxylat (**207**) (DIAD), mit Tributyl- oder Triphenylphosphan und einer anschließenden Deprotonierung eines Alkohols oder Säure zu **208** (siehe Schema 55). Durch Reaktion mit einem Alkohol wird, unter Bildung der Schlüsselverbindung, dem Oxyphosphonium-Ion **209**, Hydrazodicarboxylat freigesetzt. Durch einen nukleophilen Angriff der deprotonierten Carbonsäure auf das Intermediat **209** wird das Phosphanoxid und der Ester **210** gebildet.^[117] Die Reihenfolge der Zugaben hat Einfluss auf den Erfolg für manche Reaktionen.^[118]



Schema 55: Vereinfachter Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion.



Schema 56: Reaktionsbedingungen der Mitsunobu-Reaktion.

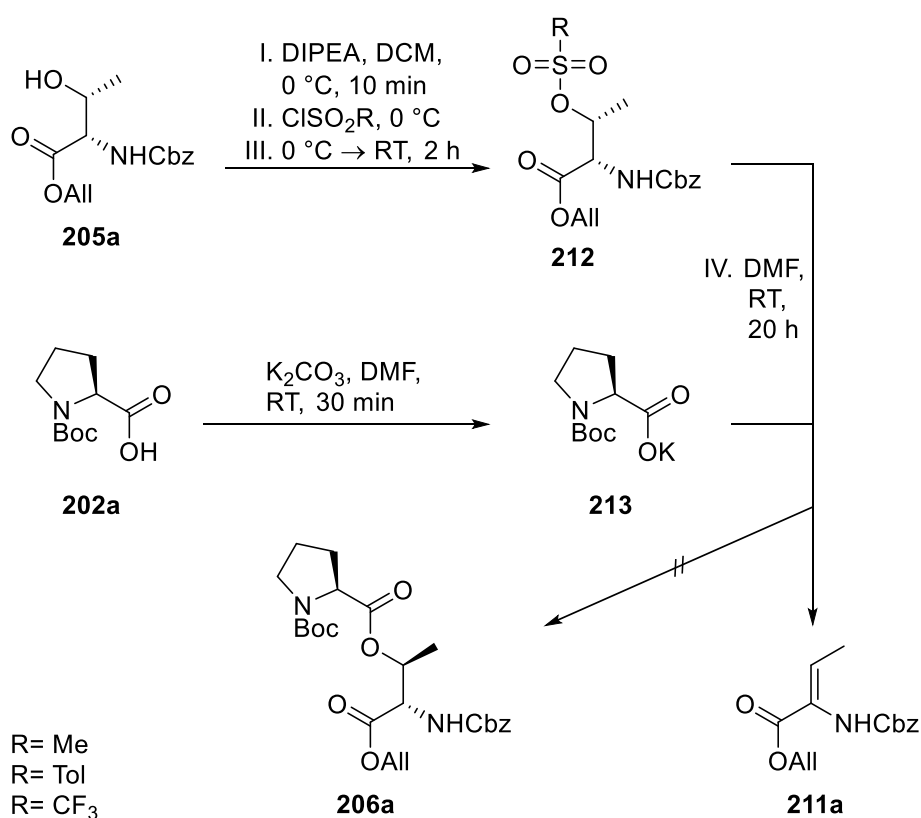
Tabelle 6: Variierung der Mitsunobu-Reaktion zur Minimierung sterischer Effekte.

Ansatznummer	Methode	PG ₁	PG ₂	R	Ergebnis
1	a)	Cbz	Bn	Ph	205b (77%) + 211b NI
2	a)	Cbz	Bn	ⁿ Bu	205b (70%) + 211b NI
3	a)	Cbz	All	Ph	205a (67%) + 211a (24%)
4	b)	Cbz	All	ⁿ Bu	205a (63%) + 211a (22%)
5	b)	Alloc	All	ⁿ Bu	205c (61%) + 211c NI

Die Anwendung der Mitsunobu-Reaktion zur Inversion der Konfiguration konnte nicht realisiert werden (siehe Schema 56). Zwar wurde die Bildung des Oxophosphonium-Ion **210** mit der Änderung der Schutzgruppen und dem Phosphan beeinflusst (siehe Tabelle 6; 1 → 5), jedoch hatte dies lediglich Einfluss auf die Eliminierung der Hydroxy-Funktion zum Eliminierungsprodukt **211**, ohne die Bildung der Aziridin- oder Oxazolin-Produkte. Eine intermolekulare Reaktion von **205** mit Boc-Pro-OH **202a** zur Bildung des Produktes **206** konnte, trotz der Minimierung der sterischen Effekte, nicht festgestellt werden.

Eine Inversion der Konfiguration sollte noch über eine alternative Aktivierung des Alkohols versucht werden. Dafür wurde die Bildung des entsprechenden Mesylats, des Tosylats und des Triflats überprüft.^[29,30] Das Mesylat **212a** konnte zwar hergestellt und isoliert werden, aber eine direkt Verwendung der eliminierenden Sulfonate **212** erwies sich als sinnvoller

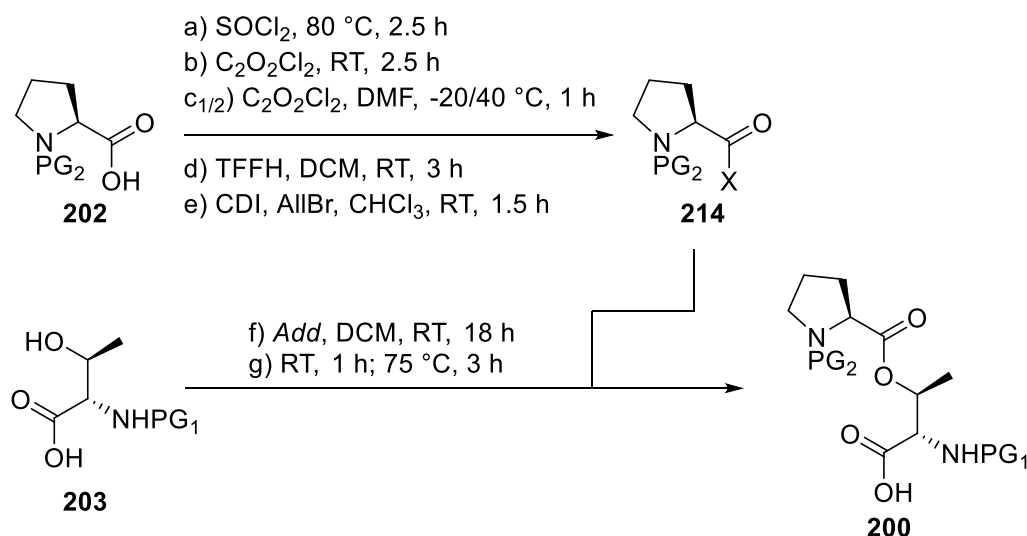
(siehe Schema 57). Zu den Sulfonaten **212** wurde das Kalium-Salz **213** des Boc-geschützten Prolins **202a** gegeben. Das gebildete Salz **213** sollte über eine nukleophile Substitutionsreaktion^[29,30] mit **212** den Ester **206a** bilden. Entsprechend der Mitsunobu-Reaktion wurde größtenteils nur das Edukt beobachtet und das die stärker aktivierten Sulfonate lediglich schneller und mehr des verworfenen Eliminierungsproduktes **211a** bildeten. Mit diesem Ergebnis wurden die Versuche zur Inversion der Konfiguration über eine Veresterung beendet.



Schema 57: Bildung des Sulfonat 212a-c und die anschließende Substitutionsreaktion.

9.1.2. Direkte Veresterung

Eine weitere elegante Lösung für die Darstellung des Dipeptid **200** ist eine direkte Veresterung der einfachgeschützten Aminosäuren **202** und **203**. Basierend auf verschiedenen Methoden zur Darstellung und Umsetzung von Carbonsäurehalogeniden sowie mit verschiedenen Durchführungen zur Steglich-Veresterung sollte die folgende Reaktion überprüft werden.



Schema 58: Aktivierung der Carbonsäure und Veresterung.

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen der Aktivierung und Veresterung.

Ansatznummer	X	Aktivierungsreagenz (äq.)	Veresterungsadditiv (<i>Add</i>)	PG ₁	PG ₂ (äq.)	Ergebnis
1	Cl	a) SOCl_2 (>20)	f) NEt_3	Cbz	Boc (1.5)	–
2	Cl	a) SOCl_2 (>20)	f) DMAP	Cbz	Boc (1.5)	–
3	Cl	b) $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ (>20)	f) NEt_3	Cbz	Boc (1.5)	–
4	Cl	a) SOCl_2 (>200)	f) TFA	H	Alloc (10)	–
5		c ₁) DMF (3.5), $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ (1.1)	f) Pyridin	Fmoc	Boc (1.0)	–
6		c ₂) DMF (3.5), $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ (1.1)	f) Pyridin	Fmoc	Boc (1.0)	–
7	F	d) TFFH (10)	f) NEt_3	Cbz	Boc (5.0)	–
8	F	d) TFFH (20)	f) Pyridin	Fmoc	Alloc (10)	Spuren ^a
9		e) CDI (1.0), AllylBr (4.0)	g) –	Cbz	Boc (1.0)	–

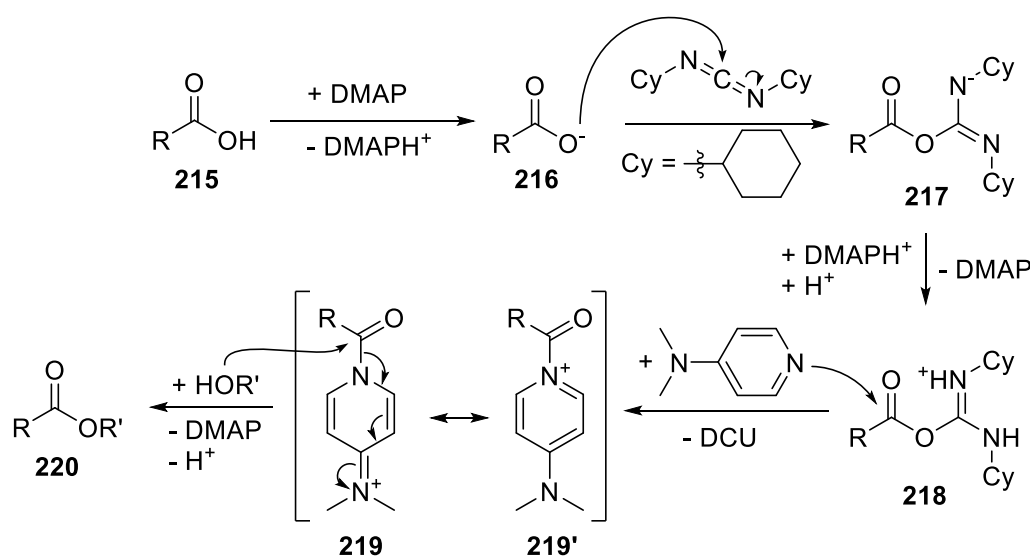
Die Umsetzung der Veresterung mit der freien Carboxygruppe des L-*allo*-Threonin **203** wurde mit dem Säurechlorid, dem Säurefluorid, dem Ester mit dem Vilsmeier-Haack-Reagenz und

^a Nachweis über NMR.

dem Allyl-substituierten Acylimidazol untersucht (siehe Schema 58 und Tabelle 7). Nach der Bildung des Säurechlorids **214** (1-2) mit Thionylchlorid^[119] oder (3) Oxalylchlorid^[120], reagierte dieses nicht unter basischen Bedingungen weiter. Die Bedingungen von Previero *et al.*^[114] sind hierbei (1-3) nicht anwendbar, da die ^tButyloxycarbonyl-Schutzgruppe labil gegenüber der Verwendung von Trifluoressigsäure ist. Mit der säurestabileren Allyloxycarbonyl-Gruppe (4) konnte die Veresterung des Carbonsäurechlorids in Trifluoressigsäure nach Previero *et al.*^[114] überprüft werden. Auch unter diesen Bedingungen fand keine Reaktion statt. Neben der *N,N*-Dimethylformamid katalysierten Bildung des Säurechlorids ist es bei tieferen Temperaturen möglich eine Veresterung über den Ester mit dem Vilsmeier-Haack-Reagenz durchzuführen. Dementsprechend wurde versucht mit den Bedingungen von Stadler *et al.*^[121] (5) und einer modifizierten Variante bei -40 °C (6) das Dipeptid **200** herzustellen. Ein weiteres Carbonsäurehalogenid ist das Säurefluorid, dieses ist im Vergleich zum Säurechlorid stabiler gegenüber einer Hydrolyse,^[122] sterisch weniger anspruchsvoll und besitzt annähernd die gleiche Reaktivität in Veresterungen^[123] und Amidkupplungen.^[124,125] Diese Eigenschaften verbessern die Umsetzung auf Kosten von einer schwierigeren Einführung der Funktion. Die ^tButyloxycarbonyl-Schutzgruppe ist nicht vollständig stabil gegenüber Nukleophilen. Eine Einführung des Säurefluorids mit TFFH^[126] statt mit dem dafür geeignetem Cyanurfluorid (7) generierte einen Bruchteil der fünf Äquivalenten von **214**. Der Einsatz der stabileren Allyloxycarbonyl-Gruppe (8) löste dieses Problem und mit mehr Äquivalenten war die Bildung des Produktes in Spuren möglich. In der Reaktion mit dem *in-situ* gebildeten Acylimidazol^[127] (9) konnte kein besseres Ergebnis zur direkten Darstellung des Dipeptids erzielt werden. Die ungeschützte Carboxy-Funktion scheint möglicherweise über die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung einen starken Einfluss auf die Reaktivität der Hydroxy-Funktion des Threonins bezüglich einer Veresterung zu haben, sodass diese Reaktion fast nicht stattfindet.

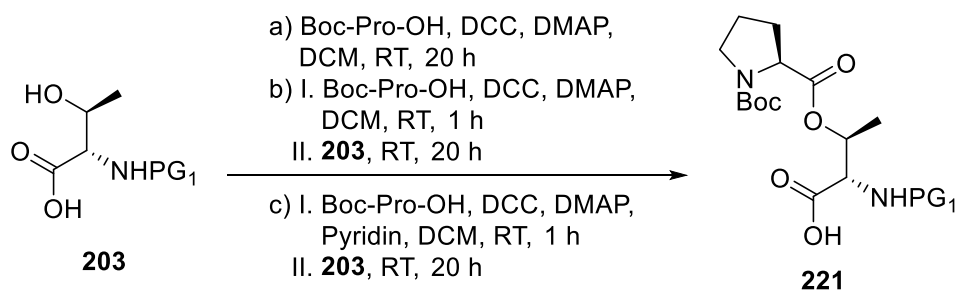
Um dieses Reaktionsverhalten zu bestätigen, wurden einige Steglich-Veresterungen^[128] mit dem katalytischen Acylgruppen-Überträger 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) durchgeführt. Die Aktivierung der Carbonsäure **215** erfolgt *in-situ* über das Carbodiimide, welches nukleophil von der deprotonierten Säure **216** an einer C=N-Doppelbindung zu **217** addiert und anschließend protoniert wird (siehe Schema 59). Der *O*-Acylisoharnstoff **218** reagiert mit

4-Dimethylaminopyridin zu einem reaktiven *N*-Acylpridiniumion **219** unter Freisetzung des Dicyclohexylharnstoffs. Die Reaktion von dem Alkohol mit dem *N*-Acylpridiniumion **219** unter Deprotonierung zum Ester **220** ist wesentlich schneller als mit dem *O*-Acylisoharnstoff **218**. DMAP katalysiert die Reaktion und verringert die Bildung des *N*-Acylurea-Nebenproduktes, welches aus einer 1,3-Umlagerung des hochreaktiven *O*-Acylisoharnstoff **218** sonst vermehrt entsteht.^[129] Die Steglich-Veresterung ist ohne den quantitativen Einsatz einer Base möglich.



Schema 59: Mechanismus der Steglich-Veresterung.^[129]

Die Steglich-Veresterung wurde in unterschiedlichen Variationen mit verschiedenen Modifikationen durchgeführt (siehe Schema 60 und Tabelle 8). Neben der gängigen Anwendung der Eintopfreaktion (1) und mit hohen Äquivalenten der Säure (2), wurde der reaktive *N*-Acylpridiniumion mit dem Boc-Pro-OH (**202a**) auch vorgebildet (3-4).



Schema 60: Variation der Steglich-Veresterung.

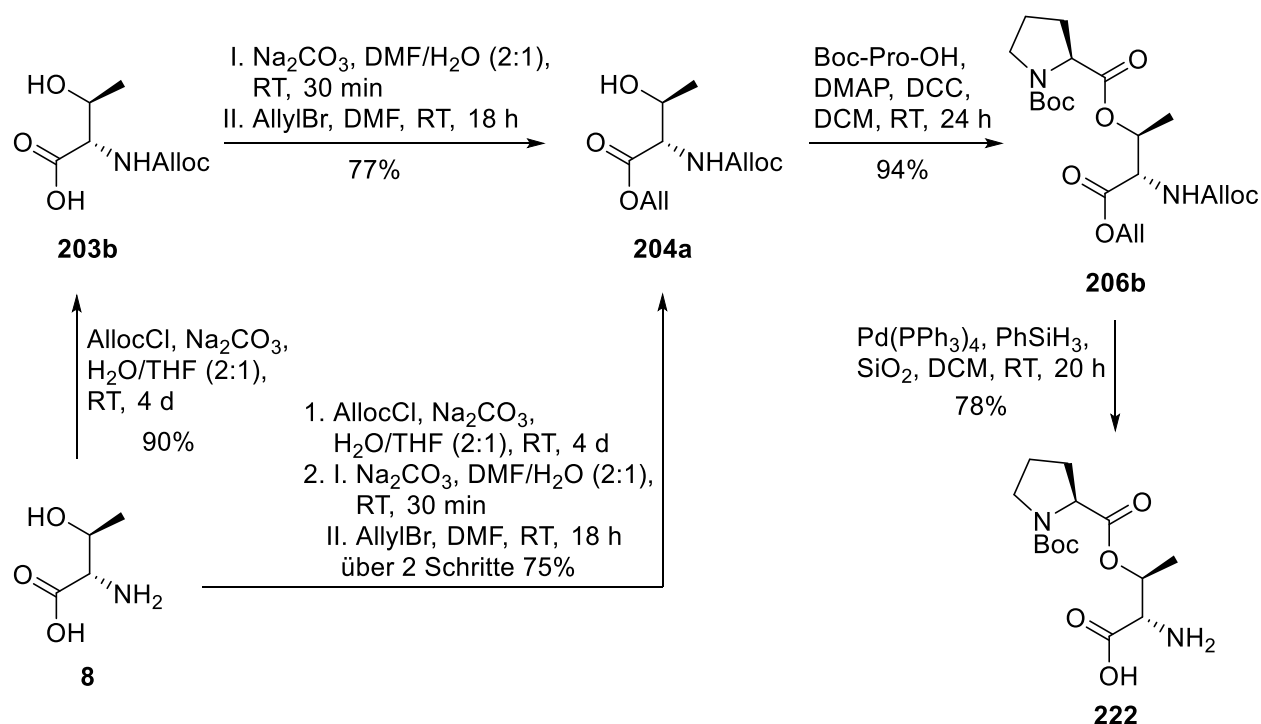
Tabelle 8: Steglich-Veresterung mit ungeschützter Carboxy-Funktion am L-*allo*-Threonin.

Ansatz- nummer	Methode	Verbindung	PG ₁	Kupplungsreagenz und Additiv (äq.)	Säure (äq.)	Ergebnis
1	a)	203a	Cbz	DCC (1.1), DMAP (0.1)	202a (1.2)	–
2	a)	203b	Alloc	DCC (2.0), DMAP (0.2)	202a (10.0)	–
3	b)	203c	Fmoc	DCC (1.3), DMAP (0.8)	202a (1.4)	–
4	c)	203a	Cbz	DCC (1.1), DMAP (0.1), Pyridin (2.2)	202a (2.2)	–

Trotz der Variation und der erhöhten Mengen des Boc-geschützten Prolins **202a** konnte das Veresterungsprodukt **221** in keiner der untersuchten Bedingungen über NMR-Analyse nachgewiesen werden. Das zuvor beobachtete Reaktionsverhalten mit den Säurehalogeniden war erneut aufzufinden. Die Interaktion der freien Säure des Threonins scheint eine Veresterung zu verhindern. Eine Veresterung mit ungeschützter Carboxy-Funktion wurde ausgeschlossen und die Strategie der Schutzgruppenänderung nach der Veresterung verfolgt.

9.1.3. Schutzgruppenänderung nach der Veresterung

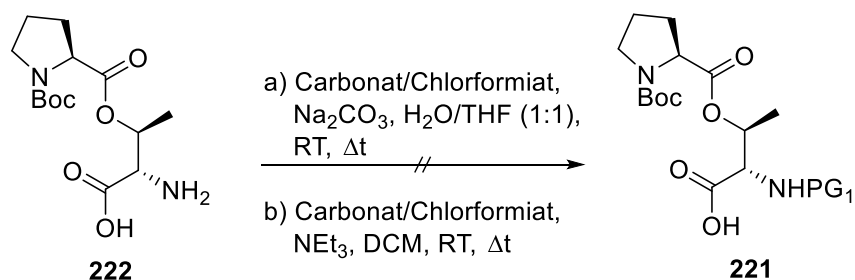
Die Fmoc-Schutzgruppe ist im basischen Milieu nicht stabil^[130] und wird wegen der säulenchromatischen Aufreinigung für die ersten Schritte der Synthesesequenz durch die Allyloxycarbonyl- (Alloc)-Schutzgruppe ersetzt. Die Alloc-Gruppe ist eine orthogonal entschützbare Alternative, die eine schnelle und effektive Abspaltung, oder auch Umschützung, ermöglicht. Basierend auf der Wahl der Schutzgruppe für die Amin-Funktion sollte die Carboxy-Funktion mit einer Allyl-Gruppe geschützt werden. Über eine globale Abspaltungsmethode sollte die Anzahl der Syntheseschritte für das Dipeptid geringgehalten werden. Für diese Herangehensweise gab es noch die Kombinationsoptionen der Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Cbz) und Benzyl-Gruppe, die nicht orthogonal zur Fmoc-Schutzgruppe abgespalten werden können und die 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl-Gruppe (Teoc) und β -(Trimethylsilyl)ethoxymethyl-Gruppe (SEM). Die Teoc- und SEM-Gruppe sind über Fluoridion orthogonal entschützbare, aber im Vergleich zur Alloc- und Allyl-Gruppe meistens zeitaufwendiger in der Abspaltung, sterisch anspruchsvoller und die für die Installation der Schutzgruppe benötigten Reagenzien sind teurer.



Schema 61: Synthese zur Strategie der Schutzgruppenänderung nach der Veresterung.

Die Einführung der Alloc-Gruppe zur Schützung der Amin-Funktion von L-*allo*-Threonin (**8**)^[131,132] war nach vier Tagen vollständig. Eine Beschleunigung der Reaktion mit 60 °C und 24 Stunden Reaktionszeit führte neben dem Zeitgewinn zu einem Ausbeutenverlust von circa 20%. Das doppelgeschützte Produkt **204a** wurde in zwei Schritten hergestellt. Wenn die Installation der Alloc-Schutzgruppe mit äquimolaren Mengen über vier Tage durchgeführt wurde, lieferte die Einführung der Allyl-Gruppe^[133] mit dem Rohprodukt um 6% bessere Ausbeuten als die zwei Schritte mit dem isolierten Alloc-L-*allo*-Threonin (**203b**). Die Steglich-Veresterung funktionierte mit dem Amin- und Carboxy-geschützten Alkohol **204a** hervorragend. Die anschließende Abspaltung der Allyl-basierten Schutzgruppen von **206b** konnte nach einigen Schwierigkeiten mit guter Ausbeute realisiert werden. So wurde statt Kaliumcarbonat in Methanol^[134] Phenylsilan^[135] verwendet und die vollständige Allylsubstitution erst mit der Zugabe von Kieselgel, als Desilylierungsreagenz, erreicht. Über vier Schritte mit einer Ausbeute von 55% konnte **222** hergestellt werden.

Nun sollte die Amin-Funktion des L-*allo*-Threonins von **222** wieder geschützt werden, um das Dipeptid **221** zu erhalten.



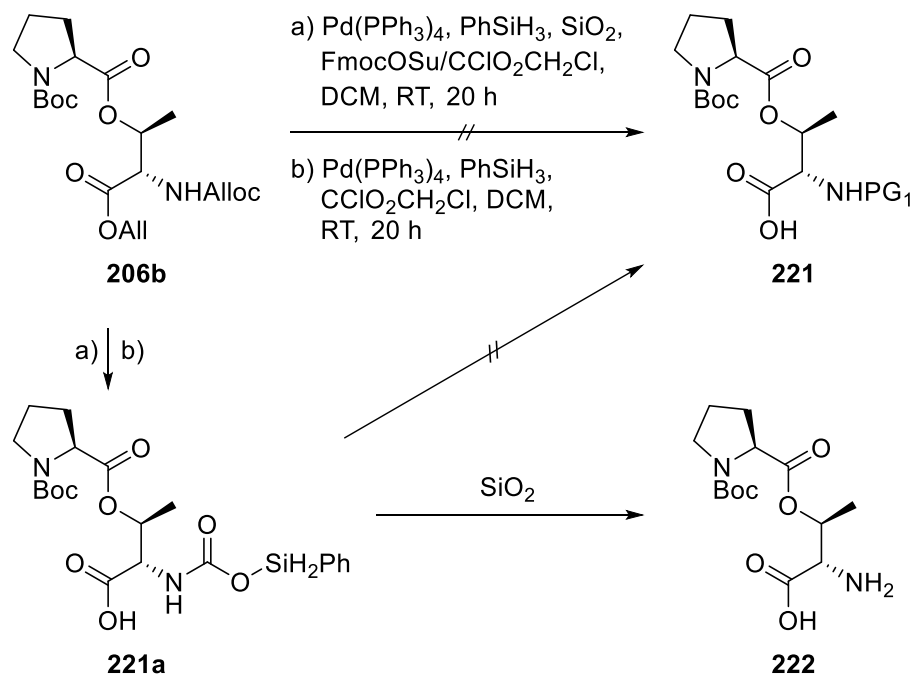
Schema 62: Installation der Schutzgruppen zur Darstellung des Dipeptids 221.

Die erneute Schützung der Amin-Funktion^[31] von **222** war nicht möglich (siehe Schema 62 und Tabelle 9), weder die Einführung über das Chlorformiat, der Fmoc- noch der Alloc-Gruppe (1-4) konnte erzielt werden. Auch die Verwendung von *N*-(Fluorenyl-9-methoxycarbonyloxy)-succinimid (FmocOSu) zeigte keine Veränderung und das Edukt konnte vollständig isoliert werden (5-6). Die Azidomethyloxycarbonyl- (Azoc)-Gruppe ist eine weitere orthogonale Schutzgruppe, die mit Triphenylphosphan schnell abgespalten werden kann und Anwendung in Festphasensynthesen findet.^[136] Das wasserlabile Chloromethylchloroformiat, welches für die Herstellung des Zwischenproduktes zur Darstellung der Azoc-Gruppe eingeführt werden sollte, reagierte unter den Bedingungen nach Winssinger *et al.*^[136] (7) nicht. Die Verwendung von Pyridin statt Triethylamin (8) sollte eine mögliche Reaktion der Carboxylgruppe mit dem Alkylchlorid vermeiden. Trotz der Minimierung der Nebenreaktion wurde **221** nicht gebildet.

Tabelle 9: Versuche zur Installation der Schutzgruppe zur Darstellung des Dipeptids 221.

Ansatz-nummer	Methode	Carbonat/ Chloroformiat	Zeit	PG ₁	Beobachtung
1	a)	FmocCl	4 d	Fmoc	kein Umsatz
2	a)	AllocCl	4 d	Alloc	kein Umsatz
3	b)	FmocCl	24 h	Fmoc	kein Umsatz
4	b)	AllocCl	4 d	Alloc	kein Umsatz
5	a)	FmocOSu	4 d	Fmoc	kein Umsatz
6	b)	FmocOSu	24 h	Fmoc	kein Umsatz
7	b)	$\text{CClO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	30 min	$\sim\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	Zersetzung
8	b) Pyridin statt NEt_3	$\text{CClO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	4 d	$\sim\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	kein Umsatz

Nach den gescheiterten Versuchen zur Einführung einer Amin-Schutzgruppe wurde noch die Umschüttung der Alloc-Gruppe von **206b** zur Darstellung von **221** untersucht.

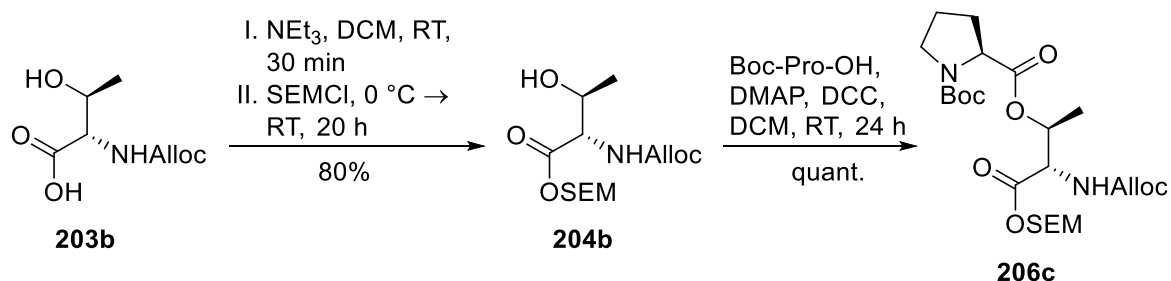


Schema 63: Darstellung von **221** über die Umschüttung von **206b**.

Eine solche Umschüttung mit FmocOSu oder Chloromethylchloroformiat war nicht in der Anwesenheit des Palladium/Phenylsilan-Systems realisierbar (siehe Schema 63). Die Abspaltung des Allyl-Restes fand unter Addition des Phenylsilans an der Amin-Funktion unter Bildung von **221a** statt. Eine Desilylierung erfolgt normalerweise durch wässrige Bedingungen,^[135] bei Verbindung **221a** sind jedoch wässrige Bedingungen und die aktivierten Formiate unzureichend für eine Umsetzung. Dementsprechend wurden lediglich die Abspaltungsreaktionen der Allylgruppen und die Darstellung von **222**, wie zuvor, über die Wechselwirkung mit Kieselgel realisiert. Die geplante Umschüttung fand nicht statt.

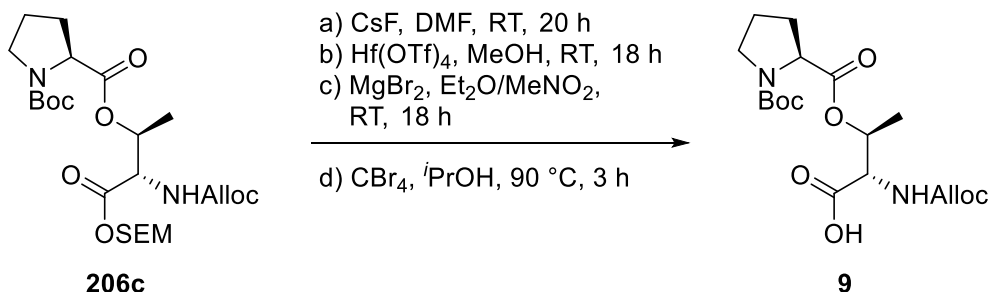
Die Problematik der Einführung der Schutzgruppe nach der Veresterung führte zu der Entscheidung, dass die Synthese des Fmoc-geschützten Dipeptids **200a** nur über die Synthese mit der Einführung der Schutzgruppe zu Beginn möglich, aber zu dem Zeitpunkt der Arbeiten nicht erstrebenswert war. Für die Synthese des Dipeptids sind drei orthogonal abspaltbare Schutzgruppen notwendig, sodass nach der Veresterung die Carboxy-Funktion selektiv

entschützt werden kann. Hierfür wurde die zuvor erwähnte SEM-Gruppe in Betracht gezogen unter der Weiterverwendung von der Boc- und Alloc-Gruppe.



Schema 64: Darstellung des Entschützungspräparates **206c**.

Beide Esterbildungen (siehe Schema 64), die selektive SEM-Schutzung zur Herstellung des doppelgeschützten *L-allo*-Threonin **204b** und die Steglich-Veresterung zur Verbindung **206c**, konnten effizient realisiert werden. Zum Abschluss der Dipeptid-Synthese fehlt die selektive Esterspaltung der Carboxy-Funktion des *L-allo*-Threonins unter Erhalt der nukleophil und Lewisäuren labilen Boc-Gruppe an der Amin-Funktion des Prolins.



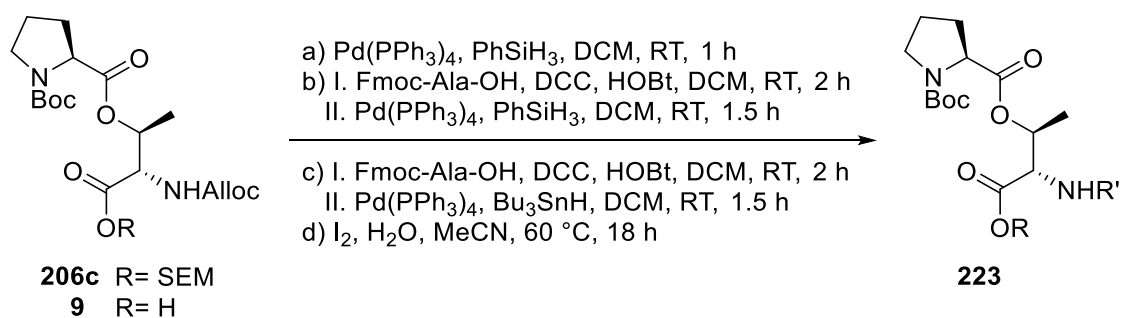
Schema 65: Abspaltung der SEM-Schutzgruppe zur Darstellung des Dipeptids **9**.

Tabelle 10: Methoden zur selektiven Spaltung der SEM-geschützten Carboxyl-Funktion.

Ansatznummer	Methode	Reaktant/Katalysator	Anwendungsbereich	Ergebnis
1	a)	Caesiumfluorid	Silyl-Gruppen	–
2	b)	Hafnium(IV)triflat	Silyl-Gruppen	30%
3	c)	Magnesium(II)bromid	SEM-Gruppe	16%
4	d)	Tetrabromkohlenstoff	MOM- & MEM-Gruppe	72%

Die Entschützung der SEM-Gruppe kann üblicherweise mit einer Fluoridionenquelle zur Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppe erfolgen,^[137,138] doch der Versuch mit dem milderen Caesiumfluorid (1) gegenüber Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), führte nicht zum gewünschten Ergebnis (siehe Schema 65 und Tabelle 10). Neben den Fluoridionenquellen sind auch Lewissäuren gängige Alternativen, gegenüber denen die SEM-Gruppe labil ist. Die katalytische Verwendung von Hafnium(IV)triflat in Methanol ermöglichte eine chemoselektive, differenzierte Desilylierung verschiedener Silyl-Gruppen, basierend auf der Stabilität, in Abhängigkeit der Katalysatormenge.^[139] Über diese Methode (2) wurde erstmalig das Dipeptid **9** hergestellt, jedoch ist eine Ausbeute von lediglich 30% für die Abspaltung einer Schutzgruppe kein akzeptables Ergebnis. Die Methoden zur Abspaltung der SEM-Gruppe über eine Desilylierung waren ernüchternd, weswegen eine modifizierte Variante mit Magnesium(II)bromid (3), welche zur selektiven Abspaltung der SEM-Gruppe verwendet wird,^[140] angewandt wurde. Diese führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute im Vergleich zu (2) mit Hafnium(IV)triflat. Die Analogie der SEM-Gruppe zur β -Methoxyethoxymethylether-Gruppe (MEM) sollte in einem weiteren Versuch genutzt werden, um ein besseres Ergebnis zu erzielen. Zur selektiven Esterspaltung von MOM- und MEM-Gruppen kann Tetrabromkohlenstoff als milde Lewissäure verwendet werden.^[141] Diese Methode (4) konnte auf die komplizierte SEM-Esterspaltung angewendet werden und generierte im Vergleich zu den hier getesteten Methoden eine hervorragende Ausbeute von 72% für das Dipeptid **9**. Dies konnte über eine Differenzierung der vier Esterfunktionen mit der ebenfalls Lewissäuren labilen Boc-Gruppe geschafft werden und lieferte das Dipeptid **9** mit einer Gesamtausbeute von 52% über vier Schritte.

Vor dem Beginn der Festphasensynthese sollten die Abspaltungsbedingungen für die Alloc-Schutzgruppe überprüft werden, um verlässliche und anwendbare Methoden zu haben. In diesem Zusammenhang sollte eine Alloc-Esterspaltung der Verbindungen **230** und **9** untersucht werden. Die Allyl/Alloc-Abspaltung mit Palladium(0) und Phenylsilan verläuft über eine Silyl-Spezies, die unter wässrigen Bedingungen hydrolysiert wird.^[135] Diese aktivierte, elektrophile Spezies kann für eine direkte Amidkupplung genutzt werden. Dies ist auch mit der Verwendung von Tributylzinnhydrid,^[142] statt Phenylsilan, möglich und soll in diesem Zusammenhang auch untersucht werden.



Schema 66: Alloc-Abspaltungs- und Amidkupplungstestbedingungen.

Die Abspaltung der Alloc-Schutzgruppe mit der SEM-geschützten Carboxyl-Gruppe **206c** funktionierte verlässlich (1), ohne die notwendige Zugabe von Kieselgel (siehe Schema 61, Seite - 77 -), während die Methode a) bei **9** (2) auch mit Additiv ergebnislos blieb (siehe Schema 66 und Tabelle 11). Die Anwendbarkeit der direkten Amidkupplung von **206c** und Fmoc-Ala-OH zu **223b** wurde mit 70% Ausbeute aufgezeigt (3), jedoch ist dies nicht mit der ungeschützten Carboxyl-Gruppe von **9** anwendbar (4-5). Die Alloc-Abspaltung von **9** konnte unter der Verwendung von Iod und Wasser in Acetonitril^[143] mit 70% Ausbeute auch zum Erfolg gebracht werden (6).

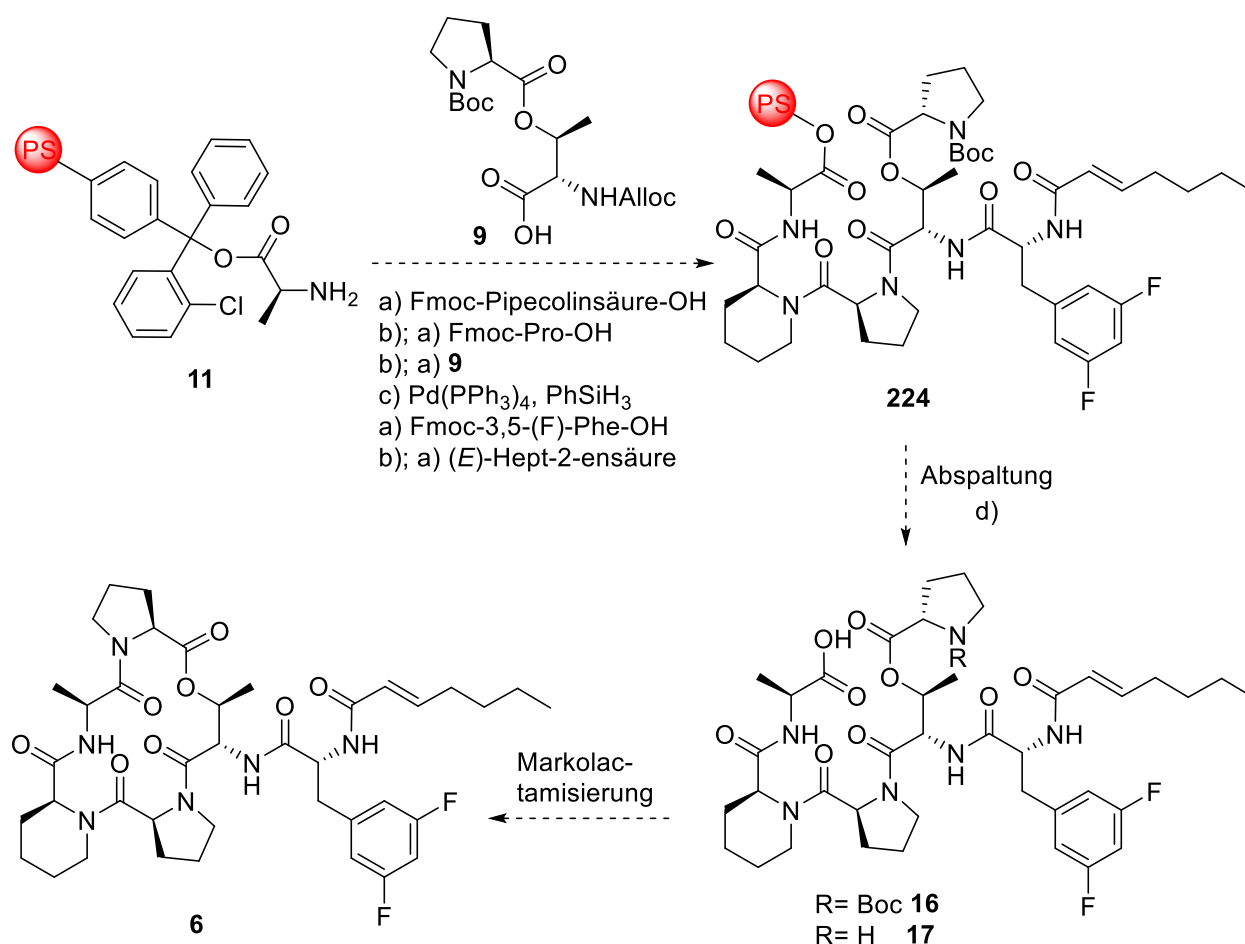
Tabelle 11: Alloc-Abspaltungs- und Amidkupplungsmethoden.

Ansatz- nummer	Methode	Edukt	R	R'	Ergebnis
1	a)	206c	SEM	H	223a 100% Umsatz; NI
2	a)	9	H	H	222 –
3	b)	206c	SEM	-O-Ala-Fmoc	223b 70%
4	b)	9	H	-O-Ala-Fmoc	223c –
5	c)	9	H	-O-Ala-Fmoc	223c –
6	d)	9	H	H	222 70%

Die erfolgreichen Palladium(0)-Methoden sollten für eine Verwendung während der Festphasensynthese anwendbar sein. Die Iod-basierte Methode ist eine optionale Alternative, wenn die koordinativen Abspaltungsmethoden scheitern. Die Anwendbarkeit in Zusammenhang mit der Festphase ist nicht bekannt, weswegen die Methode weitestgehend gemieden werden soll.

9.2. Festphasen-Synthese und Zyklisierung

Die Darstellung des Dipeptids **9** und die Überprüfung der Abspaltung der Schutzgruppen, bildeten die Grundlage für die Durchführung der Festphasen-Synthese. Mit Abschluss dieser Arbeiten konnte die Synthese des Hexapeptids angestrebt werden.



- a) HATU, HOBT, (Amino)säure, DIPEA, DMF
 b) 20% Piperidin/DMF
 d₁) 1-2% TFA/DCM
 d₂) 20% HFIP/DCM

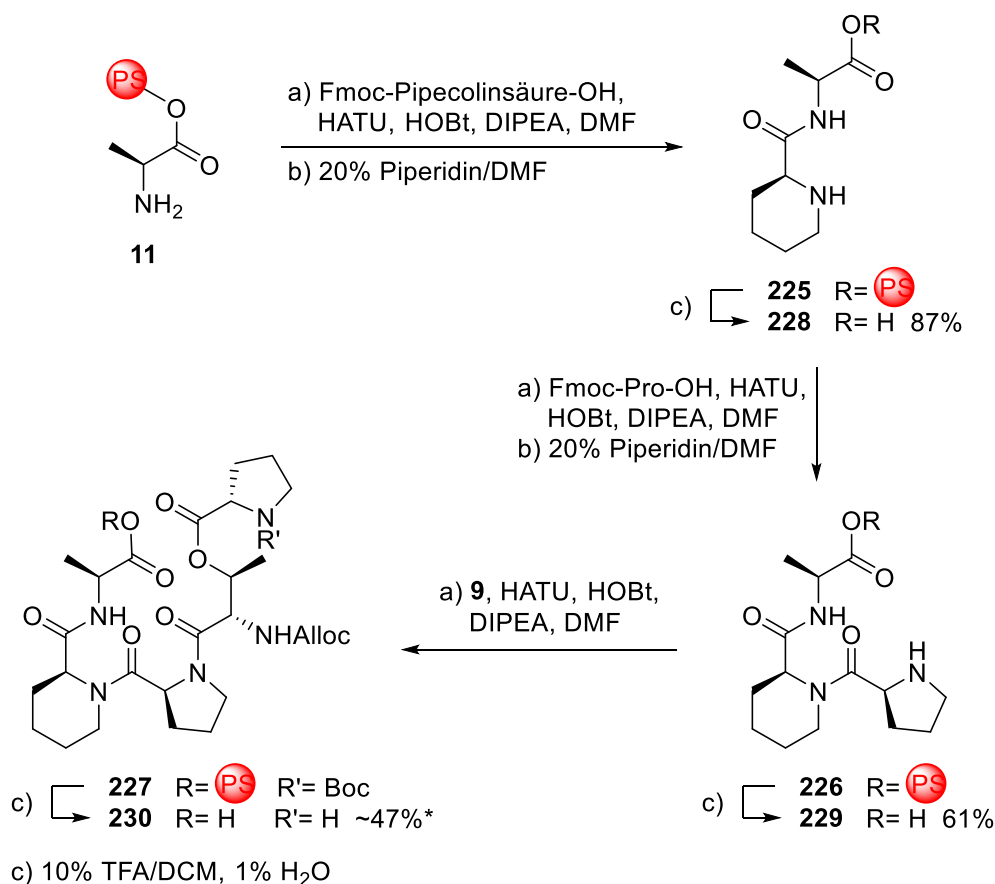
Schema 67: Geplante Synthese zur Darstellung des ADEP-Derivates **6**.

Die Festphasen-Synthese wird mit dem vorgeladenem Alanin-2-chlortrityl-Harz (**11**) zur Darstellung der Hexapeptide **16** und **17** angestrebt (siehe Schema 67), die für eine Markolactamisierung zum ADEP **6** verwendet werden sollen. Die Standardkupplungsbedingungen (HATU, HOBT, DIPEA und Aminosäure in DMF) sollen

zusammen mit den Entschützungsbedingungen (Piperidin in DMF) für die Fmoc-Schutzgruppen und (Palladium(0) und Phenylsilan) für eine Alloc-Schutzgruppe zur Herstellung des an der Festphase gebundenen Zyklisierungsvorläufer **224** dienen. Die Abspaltung von der Festphase soll über die Bedingungen d₂) das Boc-geschützte offene Hexapeptid **16** bilden. Unter der Verwendung der Bedingungen d₁) soll das ungeschützte offene Hexapeptid **17** entstehen. Der Abschluss der Synthese soll über die Markolactamisierung von **16/17** zum ADEP-Derivat **6** erreicht werden.

Zur Nachverfolgung der Synthese an der Festphase gibt es Reagenzlösungen, die zum Nachweis von primären oder sekundären Aminen verwendet werden.^[144] Über den Kaiser-Test können primäre Amine hervorragend nachgewiesen werden, während bei der Überprüfung von sekundären Aminen ein zusätzlicher Chloranil-Test Sicherheit gibt.^[145] Mithilfe der Tests können die Kupplungsreaktionen und Entschützungsreaktionen auf Vollständigkeit der Reaktion überprüft werden. Über den relativen Nachweis hinaus, der An- oder Abwesenheit von primären oder sekundären Aminen, können NMR-Analysen und Massenspektrometrie der Zwischenstufen aufschlussreicher sein.

Aufgrund der geringen Anzahl an Aminosäuren in der Zielverbindung wurden die Zwischenstufen hergestellt und über NMR-Analyse und Massenspektrometrie analysiert. Die Ergebnisse dieser Analysen sind hilfreich für die Bestätigung der Herstellung der Zwischenprodukte, als auch für die Optimierung der Bedingungen in Bezug auf Racemisierung während der Amidkupplungsreaktionen. Die Überprüfung der Zwischenergebnisse wurde unter Berücksichtigung der multiplen NMR-Datensätze der einzelnen Verbindungen gemacht, die durch die eingeschränkten Inversionen der Stickstoffatome von den sekundären Amididen beobachtet werden können. Die entsprechenden Beobachtungen wurden bei den Datensätzen von Verbindungen in der Dipeptid-Synthese gemacht und sollen nun eine spätere Identifizierung des Festphasenergebnisses über die Analysen der Aufbaustrukturen erleichtern. Die folgenden angegebenen Ausbeuten können dabei höher oder niedriger ausfallen, weil die Quantifizierung über die Stereoisomerenverhältnisse mittels NMR-Analysen korrigiert wurde. Im Fall, dass eine Bestimmung der Verhältnisse nicht vollständig verifizierbar war, erfolgte eine geminderte, ungefähre Angabe der Ausbeute in Relation zur Vorstufe.

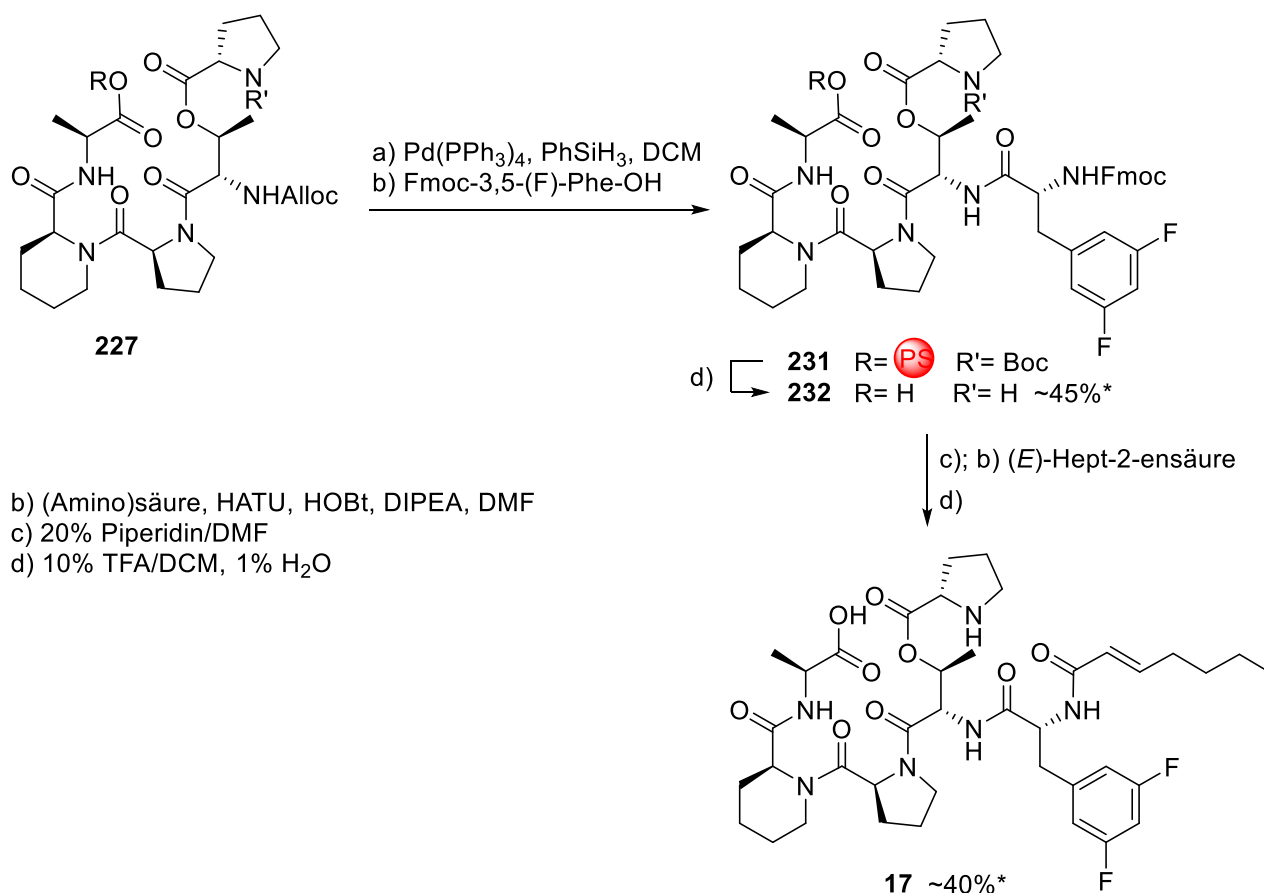


Schema 68: Zwischenergebnisse der Festphasen-Synthese. *Schätzwert: Racemisierungsprüfung zur Güte der Kupplungsreaktion mittels NMR ist nicht aussagekräftig für eine exakte Bestimmung der Verhältnisse aller Diastereomere.

Unter der Verwendung der vorgeladenen Festphase und Standardbedingungen wurden in der Peptid-Synthese, mit fünf aufeinanderfolgenden Schritten, die Verbindungen **225**, **226** und **229** hergestellt. (siehe Schema 68). Die erste Amidkupplung zu **228** erfolgte unter einer Racemisierung von ca. 3%, während zwischen Pipicolinsäure und Prolin ein Wert von ca. 28% für **229** erfasst wurde. Die Bestimmung war mit fünf Aminosäuren nicht mehr eindeutig möglich. Die Ausbeute von **230** nach der Addition des Dipeptids **9** beträgt ungefähr 47%. Die Bedingungen c) zur Abspaltung von der Festphase mit Trifluoressigsäure zeigten bei **227**, dass die Boc-Schutzgruppe ebenfalls abgespalten wurde und **230** erhalten wurde.

Die Abspaltung der Alloc-Gruppe an der Festphase konnte ohne Probleme realisiert werden (siehe Schema 69). Ein Todvolumen wurde für die Gasentwicklung während der Reaktion eingeplant und konnte zur Beobachtung des Reaktionsfortschrittes genutzt werden. Nach der Kupplung des difluorierten Phenylalanins zu **231** wurde **232** mit ungefähr 45% Ausbeute

identifiziert, wobei die Fmoc-Schutzgruppe unter den sauren Abspaltungsbedingungen d₁) erhalten blieb. Nach der letzten Fmoc-Entschützung und der anschließenden Kupplungsreaktion wurde der Zyklisierungsvorläufer **17** mit ungefähr 40% über die gleichen Abspaltungsbedingungen erhalten. Eine Aufreinigung mittels HPLC-Trennung wurde nach Überprüfung des Laufverhaltens als nicht sinnvoll erachtet, da durch die Rotation, die freie Säure und die Amide eine selektive Auftrennung der Verbindung stark erschwert wird.

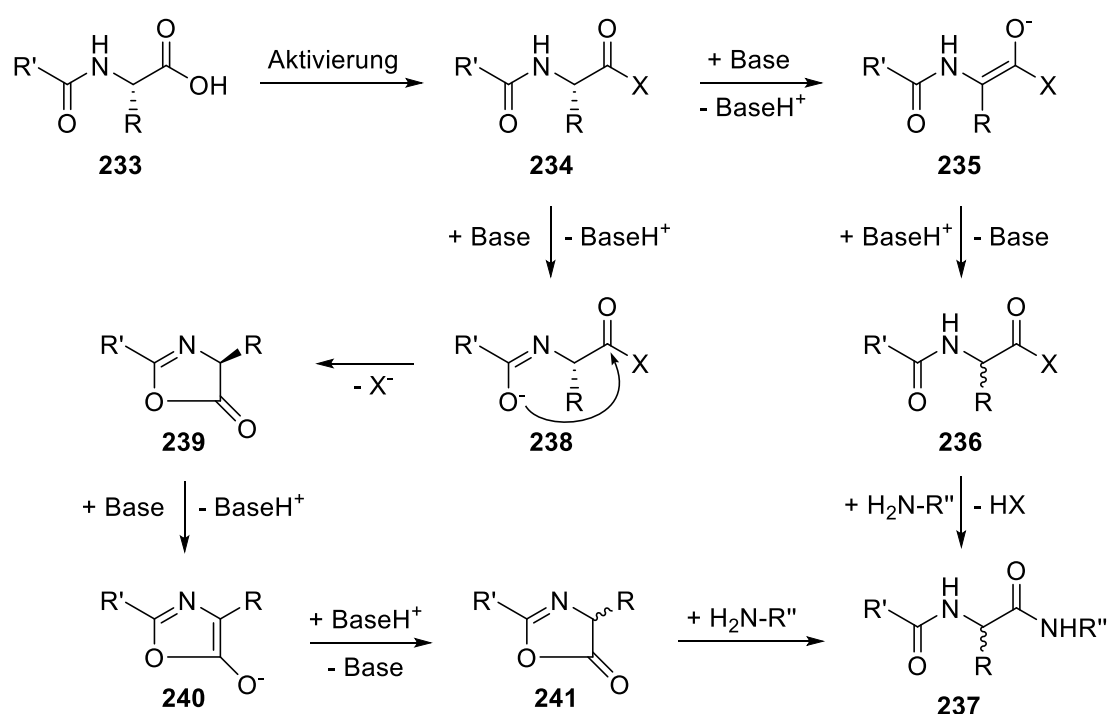


Schema 69: Darstellung des Zyklisierungsvorläufer **17**. *Schätzwert: Racemisierungsprüfung zur Güte der Kupplungsreaktion mittels NMR ist nicht aussagekräftig für eine exakte Bestimmung der Verhältnisse aller Diastereomere.

Für die Synthese des Boc-geschützten Hexapeptids **16** sollten die Amidkupplungsbedingungen zur Reduktion der Racemisierung angepasst werden, da eine Aufreinigung per HPLC ausgeschlossen wurde, aber die Reinheit des Produktes weitestgehend erhöht werden sollte.

Der Verlust der Chiralität, über die Racemisierung in der Amidkupplung, kann über zwei Mechanismen stattfinden (siehe Schema 70). Unter der Voraussetzung, dass eine einfach

α -substituierte Säure **233** aktiviert wird, kann die aktivierte Spezies **234** unter Verlust der Stereoinformation deprotoniert werden. Durch statistische Protonierung des Enls **235** wird die aktivierte Säure **236** racemisch zurückgewonnen und über die Reaktion mit einem Amin dementsprechend ins Amid **237** überführt. Ein weiterer Reaktionsverlauf kann die Deprotonierung des vorherigen Amids **234** zu **238** sein, welches in einem intramolekularen Ringschluss das Oxazolone **239** bildet. Hier kann ebenfalls das Enol **240** unter Verlust der Stereoinformation durch Deprotonierung entstehen und über das protonierte racemische Oxazolone **241** die Amidkupplung zum Amid **237** erfolgen.



Schema 70: Racemisierung während der Amidkupplung.^[146]

Drei Faktoren haben bei der Racemisierung einen Einfluss, die Existenzdauer der aktiven Spezies **234** und die damit verbundene Reaktivität der weiterreagierenden aktiven Spezies **234**, die Basizität und der sterische Anspruch der Base und des Amins. Da letzteres nicht variiert ist, gibt es zwei Möglichkeiten um die Racemisierung zu kontrollieren. Die Existenzdauer der aktiven Spezies **234** wird über das Kupplungsreagenz und das Additiv beeinflusst. HATU ([*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat]) ist mit der aktiven OAt-Spezies **243** (siehe Abbildung 15) eines der

racemisierungsrärmsten und effektivsten Vertreter der Kupplungsreagenzien für die Amidsynthese.^[146,147,148,149,150] Idealerweise wird dieses zusammen mit HOAt als Kupplungsadditiv verwendet, statt mit HOBt. Die höhere Kupplungsgeschwindigkeit der OAt-Spezies **243** gegenüber der OBt-Spezies **242** kann durch die Präkoordinierung des Amins über die mögliche Wasserstoffbrückenbindung mit dem aromatischen Stickstoff (Bsp. **244**) sowie der höheren Azidität und Stabilität der entsprechenden Abgangsgruppe erklärt werden.^[151,152] Folglich wurde neben dem Nachbargruppeneffekt in 7-Position, unabhängig von der Position des Stickstoffs, eine Verbesserung der Abgangsgruppe gegenüber der OBt-Spezies **242** festgestellt.^[153] Der Wechsel der Base hat ebenfalls einen Einfluss, so konnte der Verlust der Chiralität mit DIPEA (25%), 4-Methylmorpholin (23%), 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphthalin (8%), und 2,4,6-Collidin (6%) bei der Kupplung von *Z*-Phe-Val-OH und *H*-Ala-OMe stark reduziert werden.^[154]

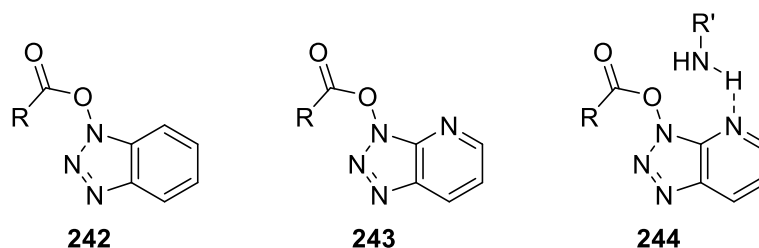
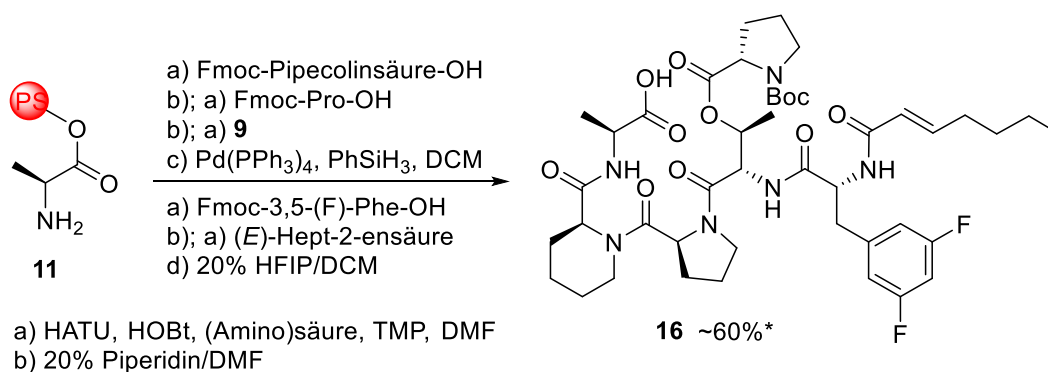


Abbildung 15: Aktive Kupplungsspezies mit HATU/HBTU; HOAt **243** & **244** / HOBt **242**.

Die Kupplungsbedingungen wurden infolgedessen angepasst [HATU, HOBt und 2,4,6-Collidin (TMP)] und das Hexapeptid **16** mit ungefähr 60% Ausbeute hergestellt (siehe Schema 71).



Schema 71: Optimierte Darstellung von des Hexapeptids **16**. *Schätzwert: Racemisierungsprüfung zur Güte der Kupplungsreaktion mittels NMR ist nicht aussagekräftig für eine exakte Bestimmung der Verhältnisse aller Diastereomere.

Aufbauend auf den Hexapeptiden **16** und **17** konnte die Makrolactamisierung zum ADEP-Derivat **6** angestrebt werden, wobei dafür die womöglich geeigneten Bedingungen eingegrenzt werden mussten.

Für Kupplungsreaktionen gibt es eine Vielzahl an Reagenzien, die in verschiedene Gruppen einsortiert werden, von denen die Carbodiimide, die Uroniumsalze, die Phosphoniumsalze, die Aminiumsalzen und die Fluoroformaminiumsalzen im Folgenden näher in Augenschein genommen werden.

Zu den bekanntesten gehören die Carbodiimide **245** (siehe Abbildung 16), deren aktive Spezies der hoch reaktive *O*-Acylisoharnstoff ist. Die Carbodiimide **245** variieren untereinander in den Seitengruppen (R und R'), die für die Löslichkeit und zum Teil für die Reaktivität des jeweiligen Reagenzes ausschlaggebend ist. Für eine bessere Kontrolle der Racemisierung werden 1-Hydroxybenzotriazol-Derivate **246** und **247** eingesetzt, mit denen die weniger reaktiven OBt- und OAt-Ester entstehen. Unter der Verwendung eines Acylgruppen-Überträgers (Beispielsweise DMAP) können Carbodiimide für eine Veresterung genutzt werden.^[155]

Aufbauend auf den 1-Hydroxybenzotriazol-Derivaten wurden die eigenständigen, racemisierungsarmen Uronium- **250** und die stabileren und damit weniger reaktiven Phosphoniumsalze **248** entwickelt. Die reaktiveren und schwerer herzustellenden Uroniumsalze (*O*-Form) **250** neigen zur Umlagerung in der Anwesenheit von tertiären Aminen zu den weniger reaktiven Aminiumsalzen (*N*-Form) **249**. Um dieser Katalyse entgegenzuwirken, sollten Uroniumsalze mit wenigen Äquivalenten an tertiären Aminen verwendet werden oder bei langen Reaktionszeiten gemieden werden. Die stabilen Aminiumsalze **249** weisen meistens eine bessere Performanz in Bezug auf Umsatz und Racemisierung auf, die nur weniger effizient bei der Umsetzung von sterisch anspruchsvollen Amidkupplungen sind.^[156] Innerhalb dieser Gruppen variieren die Reagenzien in der Abgangsgruppe, dem 1-Hydroxybenzotriazol-Derivat, mit den häufiger vertretenen HOBt (**246**) und HOAt (**247**), die einen wesentlichen Einfluss auf die Reaktivität haben^[157] sowie als separates Additiv.^[157] In einem Vergleich verschiedener Kupplungsreagenzien wurde ein

Zusammenhang zwischen der Zunahme der Azidität der Abgangsgruppe und der höheren Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet,^[151] jedoch nicht mit der Performanz.^[152]

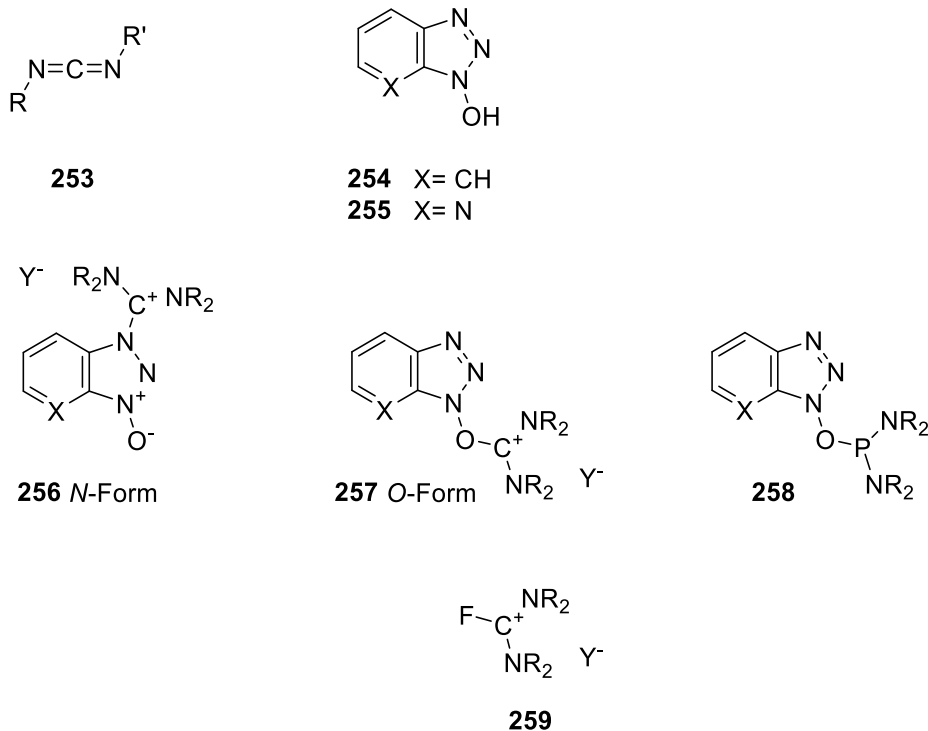
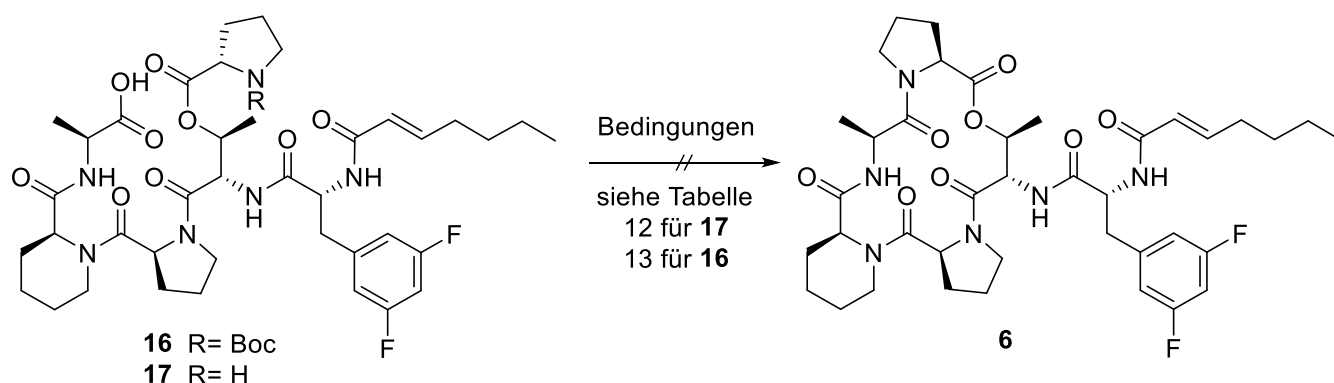


Abbildung 16: Allgemeine Darstellung der sechs Kupplungsreagenzgruppen.

Bei den Fluoroformaminiumsalzen **251** liegt, statt einem 1-Hydroxybenzotriazol-Derivat, als Abgangsgruppe ein Fluorid vor. Die Synthese der Säurehalogeniden zur Peptidkupplung ist erst mit den stabileren Säurefluoriden erstrebenswert, da mit den Säurechloriden eine Überaktivierung, ein Konfigurationsverlust und oftmals keine Schutzgruppenkompatibilität vorlag.^[158] Der Vorteil von Säurehalogeniden liegt in der racemisierungsfreien Umsetzung.^[159] Außerdem ist die Amidkupplung mit sterisch anspruchsvollen Molekülen über das Säurefluorid vergleichsweise besser realisierbar.^[160]

Eine Variation der Reaktionsbedingungen über die verschiedenen Gruppen der Kupplungsreagenzien ist zur Eingrenzung geeigneter Bedingungen effizienter. Im weiteren Verlauf könnte dann innerhalb der Gruppe variiert werden, um das Ergebnis weiter zu optimieren.



Schema 72: Makrolactamisierung.

Tabelle 12: Bedingungen der Makrolactamisierung von **17**.

Ansatznummer	Edukt	Reagenzien	Temperatur und Zeit	Ergebnis
1	17	HBTU, HOBt, DIPEA, DMF	RT, 4 d; 80 °C, 4 d	–
2	17	EDC•HCl, HOBt, DIPEA, DMF	RT, 18 h; 70 °C, 2 d	–
3	17	EDC•HCl, HOBt, DIPEA, H ₂ O	RT, 18 h; 70 °C, 2 d	–
4	17	BTFFH, Pyridin, DMF	RT, 18 h	–
5	17	I. BSA, DMF II. BTFFH, Pyridin, DMF	I. RT, 15 h II. RT, 3 h	–
6	17	COMU, DIPEA, MeCN	RT, 7 d	–

Die Zyklisierung des Hexapeptids **17** mit dem ungeschützten Amin wurde für eine bessere Überprüfung der Reaktion mit einem jeweiligen Reagenz der unterschiedlichen Amidkupplungsreagenz-kategorien durchgeführt (siehe Schema 72 und Tabelle 12).

HBTU ist als Vertreter für die Uronium-/Aminium- und Phosphoniumsalze (1) verwendet worden. Als Carbodiimide wurde EDC•HCl verwendet. Dieses kann auch in Wasser eine Amidkupplung ermöglichen,^[161] womit Löslichkeitsprobleme ausgeschlossen werden sollten (2-3). Säurehalogenide haben nur einen geringen sterischen Anspruch und sind höchst reaktiv. Über das Säurefluorid mittels BTFFH (Fluor-*N,N,N',N'*-bis-(tetramethylen)-formamidinium-hexafluorophosphat) als Fluorformimidinium-Kupplungsreagenzien sollte eine direkte Reaktion mit dem Amin, als auch über das TMS-geschützte Amin,^[162] die Lactamisierung zum Erfolg bringen (4-5). Zuletzt wurde noch das in Acetonitril stabile (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenedimethylamino-morpholino-carbenium hexafluorophosphat (COMU)

als unsymmetrisches Kopplungsreagenz vom Uronium-Typ zur Untersuchung der Reaktion verwendet (6).^[163] Die Kupplungsreaktion mit COMU kann über einen optisch, wahrnehmbaren Farbverlauf beobachtet werden und ist besser als die HOBt-basierten Methoden, vergleichbar zu den HOAt-basierten Methoden.^[158]

Die Makrolactamisierung konnte mit dem Hexapeptid **17** nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Eine säulenchromatische Aufreinigung und Reisolierung des polaren Eduktes war nicht möglich. NMR-Analysen deuteten auf den Verbleib der aktiven Spezies in den Reaktionen hin, während das Zyklisierungsprodukt **6** nicht nachgewiesen werden konnte.

Um die Makrolactamisierung zum Erfolg zu bringen, sollten mehrstufige Zyklisierungsreaktionen mit dem Hexapeptid **16** untersucht werden, in denen nach der Bildung der aktiven Spezies das Amin entschützt wird.

Tabelle 13: Bedingungen der Makrolactamisierung von 16.

Ansatznummer	Edukt	Reagenzien	Temperatur und Zeit	Ergebnis
1	16	I. C ₂ O ₂ Cl ₂ , DMF	I. -15 °C bis RT, 24 h	—
		II. 4 m Dioxan•HCl	II. RT, 4 d	
2	16	I. PFPOH, EDC•HCl, DCM	I. RT, 3 d	—
		II. 4 m Dioxan•HCl	II. RT, 4 h	
		III. DCM/ sat. NaHCO ₃	III. RT, 22 h	
3	16	I. PFPOH, DCC, DMAP, DCM	I. RT, 3 d	—
		II. 4 m Dioxan•HCl	II. RT, 4 h	
		III. DCM/ sat. NaHCO ₃	III. RT, 22 h	
4	16	I. PFPOH, HBTU, DCM/DMF	I. RT, 18 h	—
		II. TFA, DCM	II. RT, 2 h	
		III. DIPEA, DMF	III. 50 °C, 23 h	

Die Makrolactamisierung des Hexapeptids **16** wurde über eine basenfreie Methode mit dem Säurechlorid (1) als auch dem Pentafluorophenyl- (PFP)-Aktivester (2-4) versucht (siehe Schema 72 und Tabelle 13). Der Versuch über das Säurechlorid sollte mithilfe der äquimolar gebildeten Menge an Salzsäure eine graduelle Boc-Abspaltung und Zyklisierung ermöglichen (1). Der PFP-Aktivester ist eine gängige Methode zur Zyklisierung von Peptiden. Dieser kann mit dem Pentafluorophenol einfach hergestellt werden und ist sehr stabil,^[164] sodass hier die Boc-Schutzgruppe in der Anwesenheit des Aktivesters abgespalten werden kann. Die

Reaktivität des Aktivesters ist aufgrund der Stabilität im Vergleich zu anderen Methoden deutlich geringer, kann jedoch mit Zusatz von HOAt/HOBt erhöht werden.^[157,165,166] Die Lactamisierung kann im Anschluss zur Abspaltung der Schutzgruppe in einem Zweiphasengemisch durchgeführt werden. Diese bereits vorgestellte und von Hinzen *et al.*^[94] angewendete Methode wurde zur Isolierung des Boc-geschützten und Boc-entschützten PFP-Aktivesters nach Reaktionsritten (I. und II.) noch optimiert (2 → 4). Die Bedingungen der Reaktionssequenz (4) ermöglichten die Abtrennung der Reagenzien und eine Isolierung der Zwischenprodukte über Ausfällen, Waschen und Evaporieren nach den einzelnen Teilschritten der Reaktion. Die Makrolactamisierung über den PFP-Aktivester fand jedoch nicht statt.

Die Makrolactamisierung konnte auch nicht mit dem Hexapeptid **16** erfolgreich abgeschlossen werden. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (4) konnten mögliche Störfaktoren, durch die alleinige Anwesenheit einer Base zu der nur die aktive Spezies hinzugegeben wurde, weitestgehend minimiert werden. Die Ergebnisse der Zyklisierungen deuten darauf hin, dass die bei den ADEP-Derivaten (Bsp. **252**) beobachteten intramolekularen Wechselwirkungen^[97] zwischen der Phenylalanin-Einheit und der Alanin-Einheit womöglich einen hinderlichen Einfluss auf die aktive Spezies **253** ermöglichen könnte und somit eine Zyklisierung erschwert (siehe Abbildung 17).

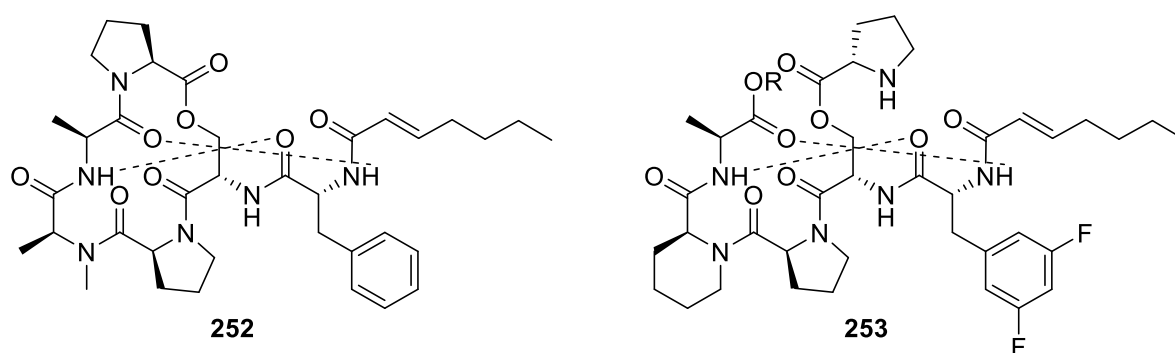
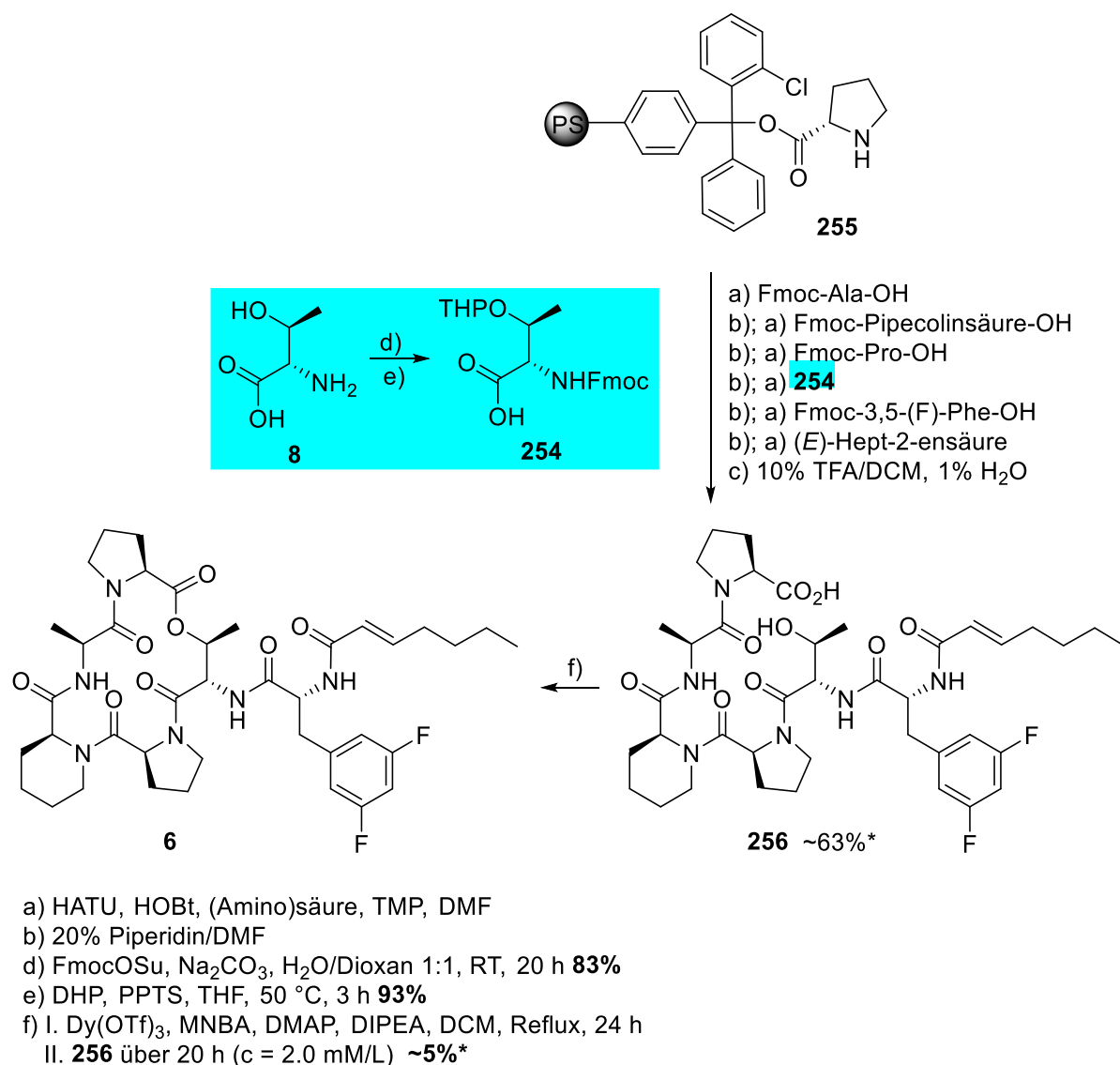


Abbildung 17: Intermolekulare Wechselwirkung der ADEPs.^[97]



Schema 73: Festphasen-Synthese nach Batey.^[108] *Schätzwert: Racemisierungsprüfung zur Güte der Kupplungsreaktion mittels NMR ist nicht aussagekräftig für eine exakte Bestimmung der Verhältnisse aller Diastereomere.

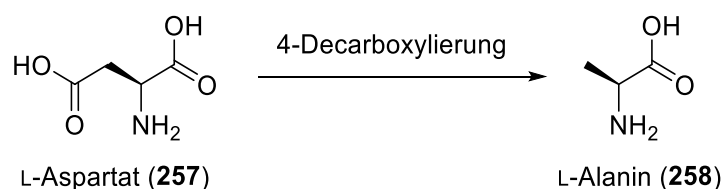
Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde die Festphasen-Synthese analog zu Batey *et al.*^[108] durchgeführt. Die Hydroxygruppe des *L-allo*-Threonin (**8**) wurde dafür nach der Einführung der Fmoc-Gruppe^[167] zu **203c** als Tetrahydropyran-Diastereomeren **254** geschützt.^[168] Die THP-Diastereomere **254** wurden für die Festphasen-Synthese des Hexapeptids **256** verwendet. Die Umsetzung der Makrolactonisierung nach Batey *et al.*^[108] mit dem zuvor hergestellten Hexapeptid **256** ermöglichte die Identifizierung über Dünnschichtchromatographie und Massenspektrometrie des in Spuren gebildeten Produktes **6**, welches nicht in den Versuchen der Makrolactamisierung von **16** oder **17** beobachtet werden konnte.

Mit diesen Untersuchungen wurde die Makrolactamisierung zwischen Alanin und Prolin in einer Flüssigphasen-Synthese als Schlüsselschritt beendet.

9.3. Makrolactamisierung an der Festphase

Um die Makrolactamisierung erfolgreich abzuschließen, wurde die Festphasensynthese überdacht, um die Zyklisierungsreaktion vor der Abspaltung von der Festphase umzusetzen. Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist die Möglichkeit die Zyklisierung mehrfach und mit verschiedenen Methoden mit dem an die Festphase gekoppelten Edukt durchführen zu können. Zudem kann die Zyklisierung vor der Addition des difluorierten Phenylalanin durchgeführt werden.

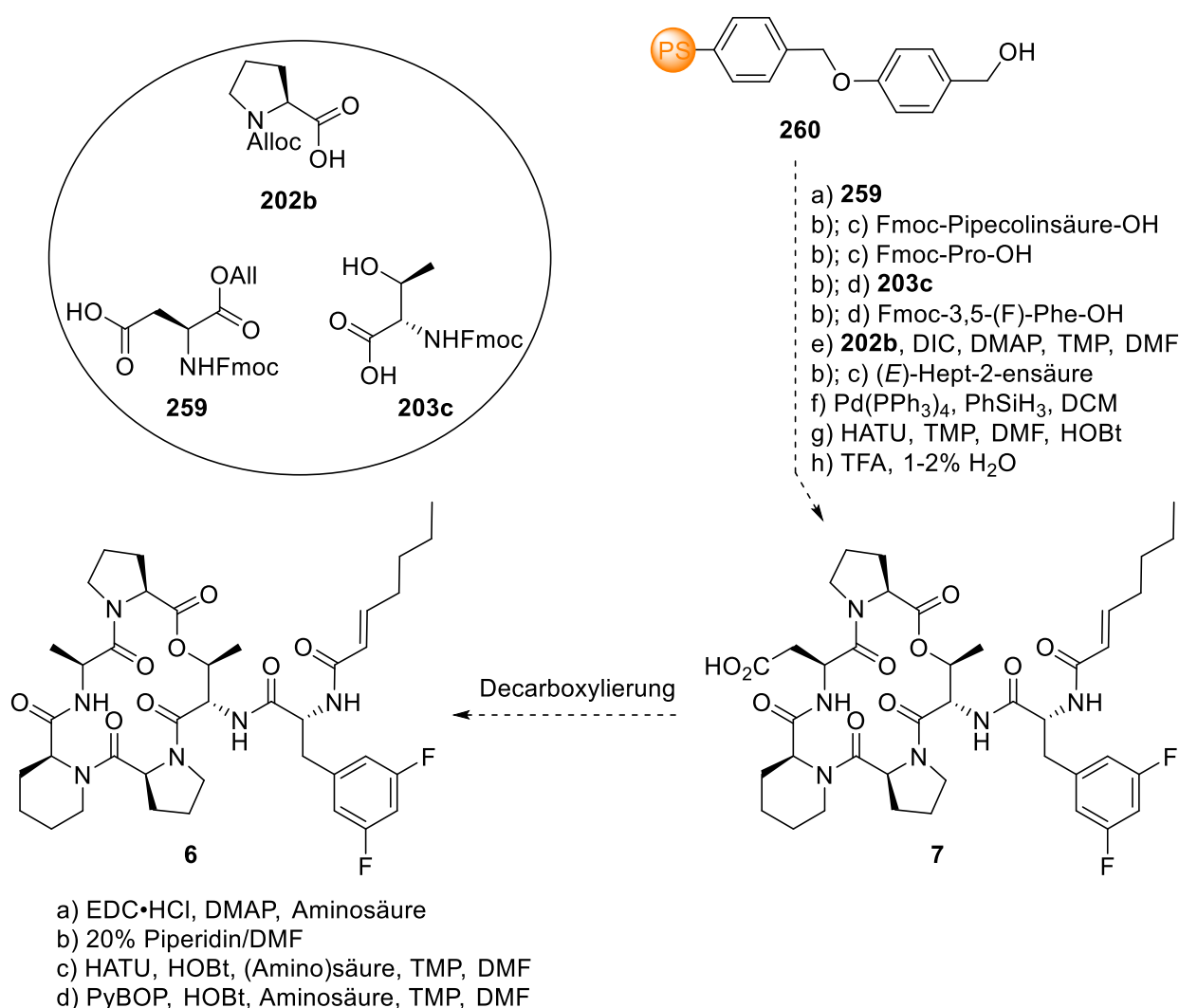
Die Realisierung dieses Vorhabens ist jedoch abhängig von einigen Faktoren. Das Molekül muss über eine separate Funktionalität an die Festphase gebunden werden, die auch wieder abspaltbar ist. Falls die funktionelle Gruppe nicht im Zielmolekül vorhanden ist, muss diese chemisch entfernbar sein. Durch die Bindung über die entsprechende Funktionalität, ist sowohl der C-Terminus als auch der N-Terminus in Abhängigkeit der Schutzgruppenstrategie separat modifizierbar.



Schema 74: Aspartat-4-Decarboxylierung zur Darstellung von Alanin (266).

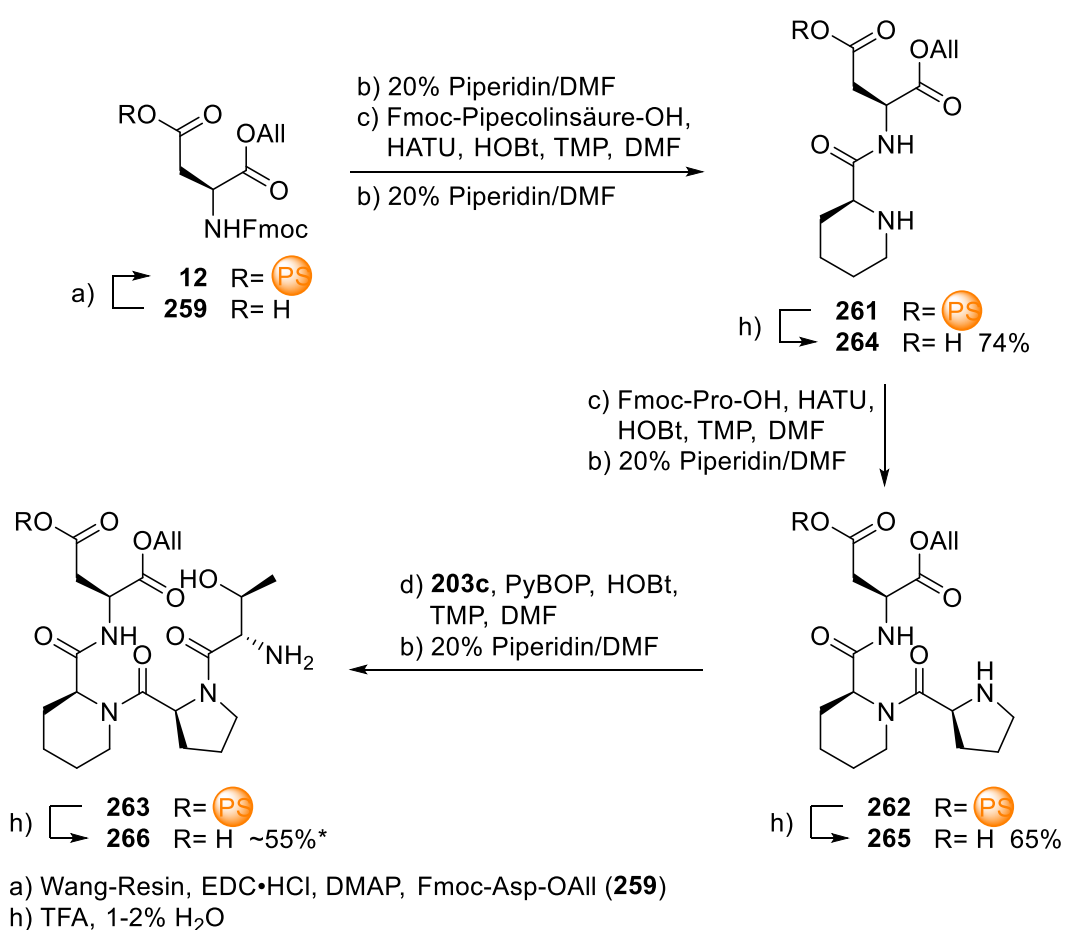
Das angestrebte ADEP-Derivat enthält keine funktionelle Gruppe über die es an die Festphase gebunden werden kann. Dementsprechend ist die Einführung einer praktikablen, funktionellen Gruppe notwendig. Eine Herangehensweise ist die Substitution einer der enthaltenen Aminosäuren mit einer Aminosäure mit bifunktionaler Seitenkette. Die Substitution von L-Alanin (**258**) mit L-Asparaginsäure / L-Aspartat (**257**) stellt eine für den Syntheseverlauf notwendige, separate Carboxy-Gruppe zur Verfügung, die durch enzymatische^[169] oder chemische Decarboxylierung^[170,171] abgebaut werden kann (siehe

Schema 74). Dies wurde bereits zur Synthese zyklischer Peptide genutzt.^[172] Analog dazu soll im Folgenden die Synthese des ADEP-Derivates **6** über das Aspartat-Derivat **7** angestrebt werden (siehe Schema 75). Für die Festphasen-Synthese von **7** ist die Verwendung des sterisch weniger anspruchsvollen Wang-Resins für den besseren Zugang der ersten Aminosäure für die Zyklisierung sinnvoll. Zudem wurde eine ähnliche Aminosäuresequenz und Reagenzkombination zu der geplanten Synthese an eben dieser Festphase durchgeführt.^[173] Das Beladen des Wang-Resins über eine Steglich-Veresterung ist unkompliziert und die stabilere Anbindung über den verbrückenden Benzylalkohol an die Festphase bedarf harschere Abspaltungsbedingungen.



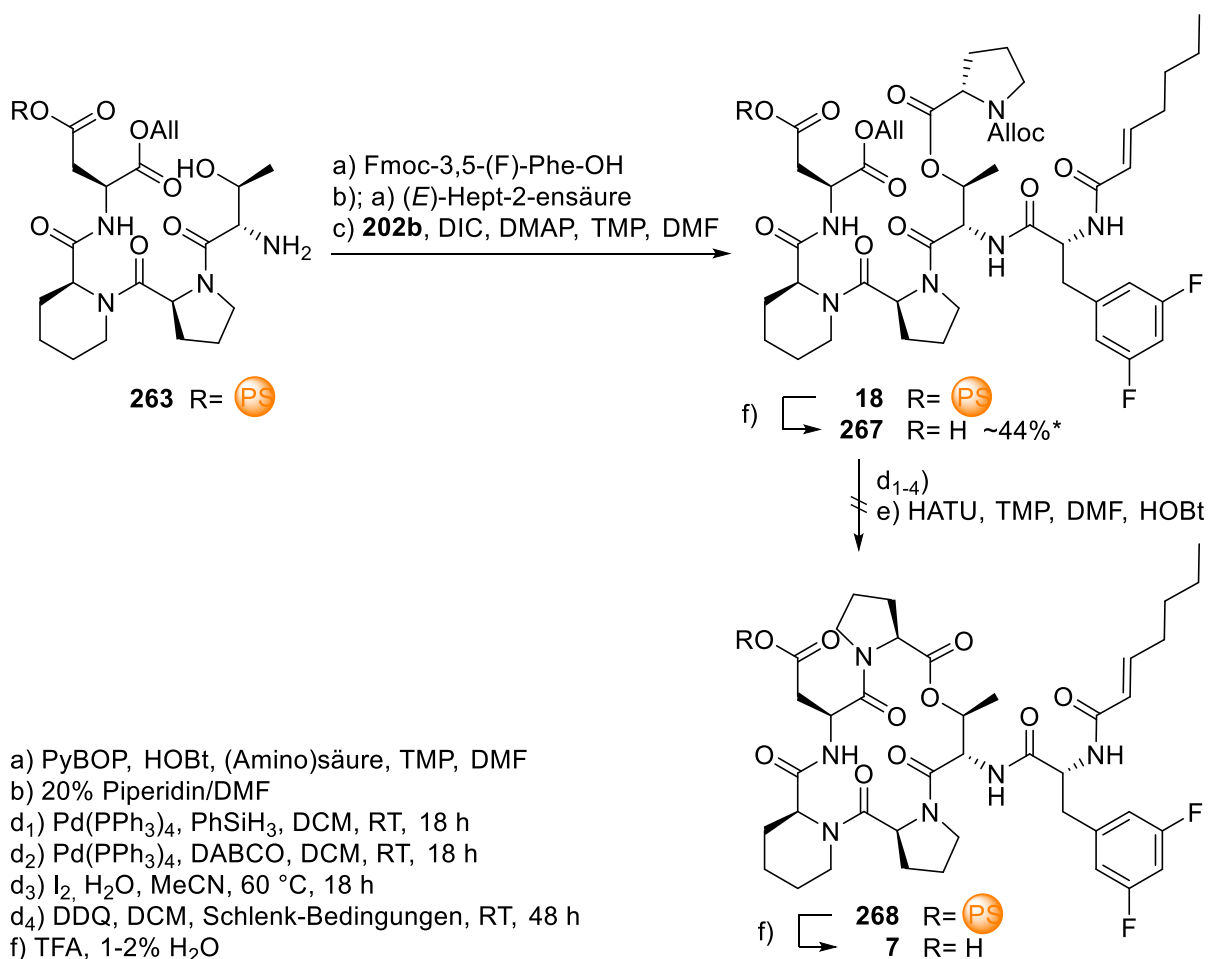
Schema 75: Geplante Zyklisierung an der Festphase.

Die Synthese mit der Zyklisierung an der Festphase sollte ausgehend vom Fmoc-Asparaginsäure-OAll (**259**) und dem Wang-Resin **260** erfolgen (siehe Schema 75). Die Synthese von **7** soll analog zu Brik *et al.*^[173] mit der ungeschützten Hydroxy-Funktion des Fmoc-L-*allo*-Thr-OH (**203c**) durch Verwendung von Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) für die Amidkupplung mit der freien Alkohol-Funktion durchgeföhrt werden. Wegen der ähnlichen Aminosäuresequenz bei Brik *et al.*^[173] und deren Erfahrungen soll nach der Amidkupplung von L-*allo*-Threonin erst noch Fmoc-3,5-(F)-Phe-OH addiert werden, bevor die Steglich-Veresterung mit Alloc-Pro-OH (**202b**) durchgeföhrt wird. Im Anschluss zur Alloc- und Allyl-Abspaltung soll die Makrolactamisierung an der Festphase stattfinden, sodass nach einer Abspaltung noch die Decarboxylierung zur Darstellung des ADEPs **6** fehlt. Diese kann entweder enzymatisch durch eine Aspartat-4-Decarboxylase durchgeföhrt werden^[169] oder mithilfe der bevorzugten Barton-Decarboxylierung.^[170,171]



Schema 76: Festphasen-Synthese mit der geschützten Asparaginsäure. *Schätzwert: Racemisierungsprüfung zur Güte der Kupplungsreaktion mittels NMR ist nicht aussagekräftig für eine exakte Bestimmung der Verhältnisse aller Diastereomere.

Zur Beladung der Festphasen wurde das wasserlösliche Carbodiimide EDC•HCl verwendet (siehe Schema 76). Analog zu den vorherigen Festphasen-Synthesen wurden die erprobten Bedingungen angewandt. Von den dadurch erhaltenen Zwischenergebnisse **261-263** wurden die Verbindungen **264-266** abgespalten und über NMR-Analyse und Massenspektrometrie nachgewiesen. Bemerkenswert ist bei der Einführung der dritten Aminosäure, von Fmoc-L-*allo*-Thr-OH (**203c**), dass die Reaktivität von PyBOP und HOBt niedrig genug ist, sodass die Amidkupplung chemoselektiv in der Anwesenheit der Hydroxy-Funktion stattfindet. Die Installation der drei Aminosäuren konnte erfolgreich durchgeführt werden und die notwendige Chemoselektivität für die Synthese mit den PyBOP-Bedingungen bestätigt werden.



Schema 77: Allyl- & Alloc-Abspaltung und Zyklisierung an der Festphase. *Schätzwert: Racemisierungsprüfung zur Güte der Kupplungsreaktion mittels NMR ist nicht aussagekräftig für eine exakte Bestimmung der Verhältnisse aller Diastereomere.

Ausgehend von dem Tetrapeptid **263** wurde das Hexapeptid **18** über fünf Stufen hergestellt (siehe Schema 77). Die Veresterung nach der Addition der (*E*)-Hept-2-ensäure durchzuführen,

umging Probleme einer teilweisen Fmoc-Abspaltung. Nachdem **267** nachgewiesen wurde, sollte dieses nach Entschützung zum Produkt **7** zyklisiert werden. Eine Überprüfung der Ergebnisse wies ein Problem bei der Allyl- und Alloc-Abspaltung auf. Die doppelte Abspaltung wurde mit vier Methoden versucht zu realisieren. Zwei Varianten mit Palladium(0) als Koordinationsmetall und einem Allyl-Scavenger (Phenylsilan^[135] (d₁) und DABCO^[174] (d₂)) führten nicht zu einer Substitution der Allyl-Funktionen. Die Iod-basierte Methode (d₃), die zuletzt im Kapitel 8.1. vorgestellt wurde (siehe Schema 66, Seite - 82 -), sollte die Allyl- und Alloc-Abspaltung wie zuvor ermöglichen. Die Bedingung (d₃) war jedoch zu harsch und verursachte eine Abspaltung von der Festphase. Neben den drei koordinativen Methoden wurde mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) eine oxidative Spaltung versucht (d₄),^[175] die möglicherweise auch eine Abspaltung von der Festphase zur Folge haben könnte.^[176] Nach 24 Stunden unter Wasserausschluss und 24 Stunden mit Spuren von Wasser fand weder die Abspaltung der Schutzgruppen noch die von der Festphase statt. Aufgrund der gescheiterten Versuche die Schutzgruppen abzuspalten, konnten die im Anschluss durchgeführten Zyklisierungen zum Asp-ADEP-Derivat **268** nicht stattfinden, und folglich **7** nicht nachgewiesen werden. Die chemischen Eigenschaften der (*E*)-Hept-2-ensäure legen nahe, dass diese womöglich bei den verwendeten koordinationsbasierten Methoden interagiert und eine Abspaltung der Allyl-Schutzgruppen verhindert.

Um die Problematik, die wahrscheinlich aus der Koordinierung der (*E*)-Hept-2-ensäure resultieren, zu umgehen, sollte versucht werden das Pentapeptid **21** herzustellen.



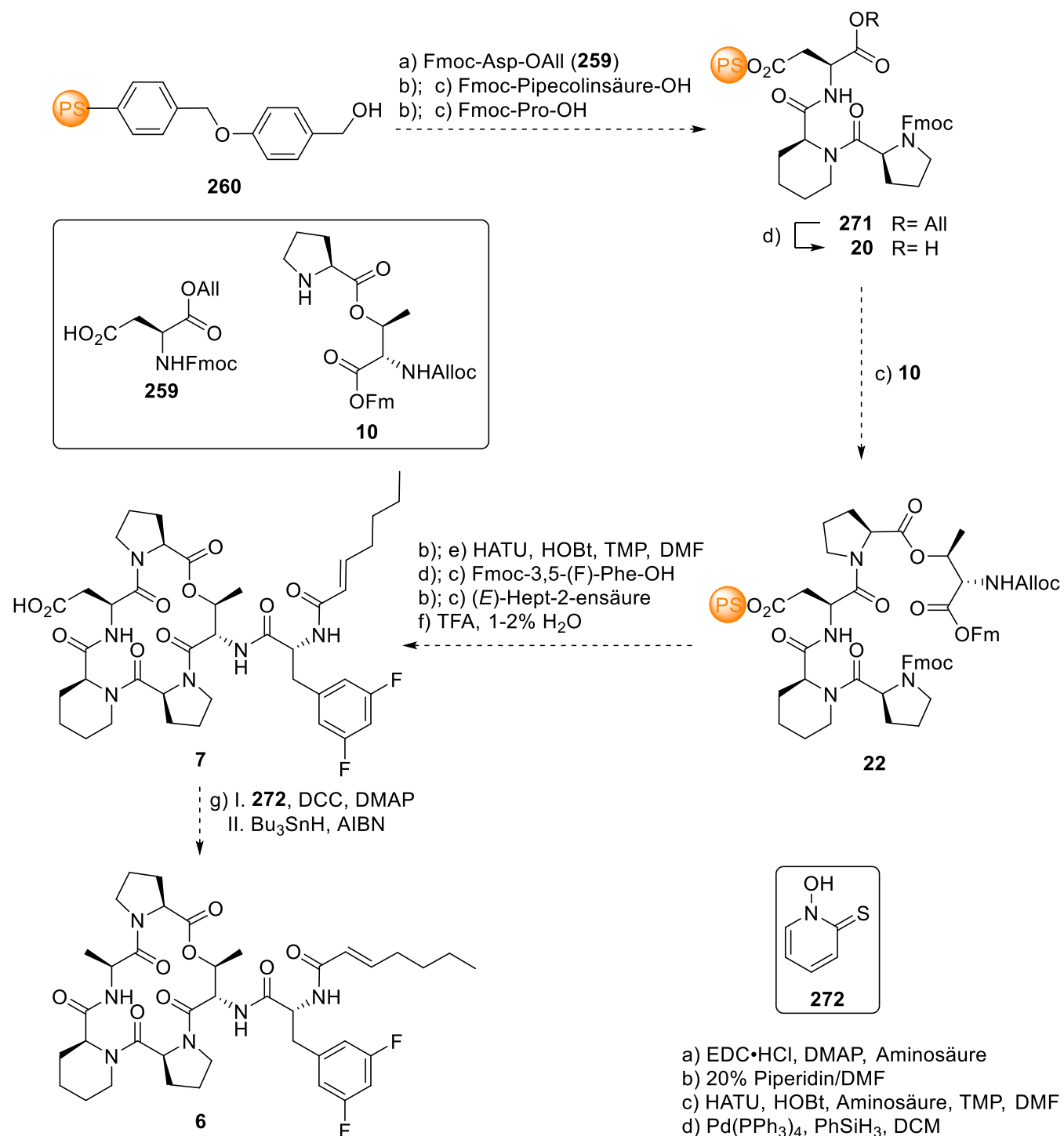
Schema 78: Zyklisierung zum Pentapeptid **21**.

Dafür wurde das noch Fmoc-geschützte Tetrapeptid **269** mit **202b** verestert und mit Palladium(0) und einem Allyl-Scavenger (PhSiH₃) entschützt (siehe Schema 78). Eine Zyklisierung mit HATU sollte im dritten Schritt das Pentapeptid **21** darstellen. Eine Überprüfung mittels NMR-Analyse und Massenspektrometrie zeigte, dass die Abspaltung der Allyl- und Alloc-Schutzgruppe erfolgreich war. Die Zyklisierung zum Pentapeptid **21** konnte nicht über eine Isolierung von **270** bestätigt werden. Die gescheiterte Zyklisierungsreaktion und Addition an die Asparaginsäure sollte überprüft werden. In diesem Zusammenhang wurde eine veränderte Synthesestrategie verfolgt.

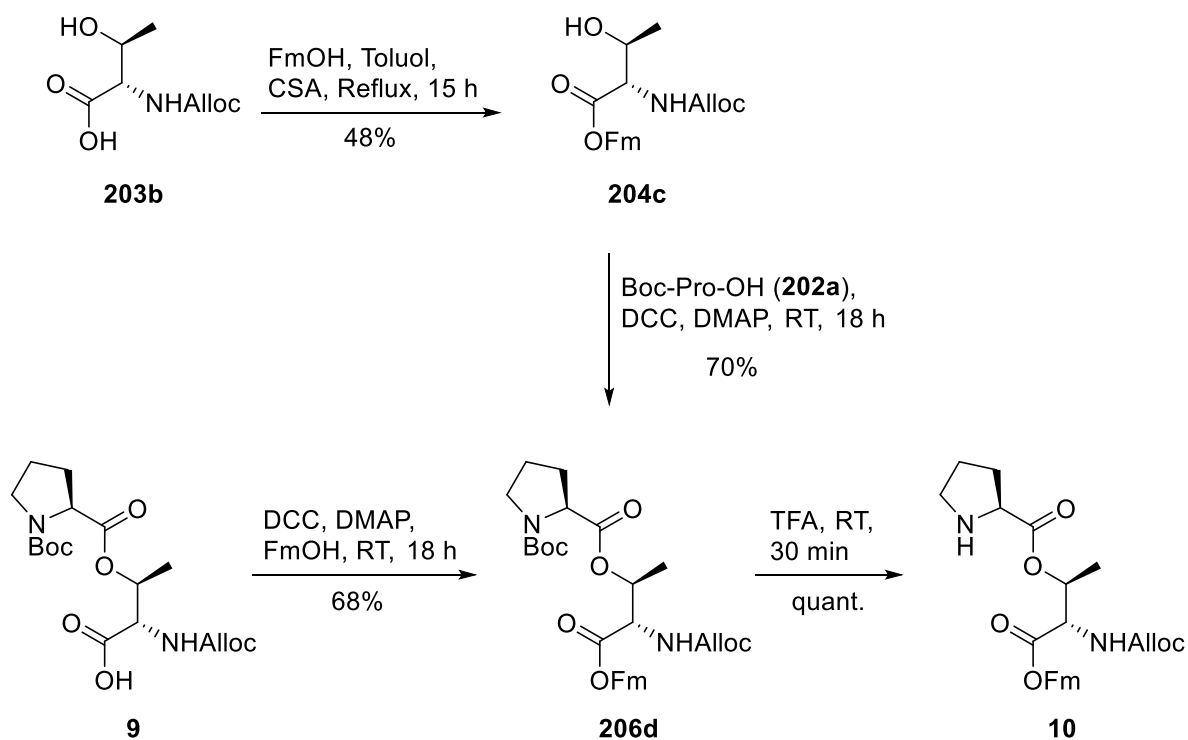
9.3.1. Variierung der Position der Makrolactamisierung

Die Zyklisierung kleiner Peptide kann oftmals durch Präkoordinierung und einer konkurrierenden Dimerisierung problematisch sein und das Ergebnis der Zyklisierung kann nach Wahl der Position stark variieren.^[177] Auf Grundlage der erlangten Erkenntnisse zur Makrolactamisierung zwischen Prolin und Alanin oder Asparaginsäure scheint diese Position zur Zyklisierung nicht optional zu sein. Die orthogonal entschützbare Asparaginsäure ermöglicht eine C-Terminus Verlängerung. Basierend auf dieser Option sollte die Makrolactamisierung analog zu Hinzen *et al.*^[94] zwischen Prolin und L-*allo*-Threonin durchgeführt werden (siehe Schema 49, Seite - 63 -). Für diese Festphasensynthese musste ein Dipeptid mit orthogonalen Schutzgruppen vorliegen, das über das sekundäre Amin des Prolins an die Asparaginsäure addieren kann (siehe Schema 79). Mit dem Dipeptid **10** sollte die Festphasen-Synthese wie zuvor mit der Addition von Fmoc-Pipecolinsäure-OH und Fmoc-Pro-OH zur Darstellung des Tripeptids **271** beginnen. An das durch die Allyl-Abspaltung gebildete Tripeptid **20** sollte das Dipeptid **10** über den C-Terminus addiert werden. Eine doppelte Entschützung von der (Fluoren-9-yl)-methyl (Fm-) und der Fmoc-Gruppe sollte die geplante Fmoc-Festphasensynthese vereinfachen. Dementsprechend folgt die Patentlösung für die Schutzgruppenwahl des Dipeptids **10** aus der notwendigen Abspaltungsreaktion vor der Makrolactamisierung des Pentapeptids **22** und der Stabilität gegenüber den TFA-Bedingungen zur Boc-Abspaltung zur Darstellung des Dipeptids **10**. Die letzten Schritte der Festphasensynthese zur Herstellung des ADEP-Derivates **7** sollten mit denen der Herstellung der Zyklisierungsvorläufer **16** und **17** vergleichbar (siehe Schema 69, Seite - 86 -)

unkompliziert sein. Die Barton-Decarboxylierung zur Bildung des ADEP-Derivates **6** soll die Synthese abschließen.

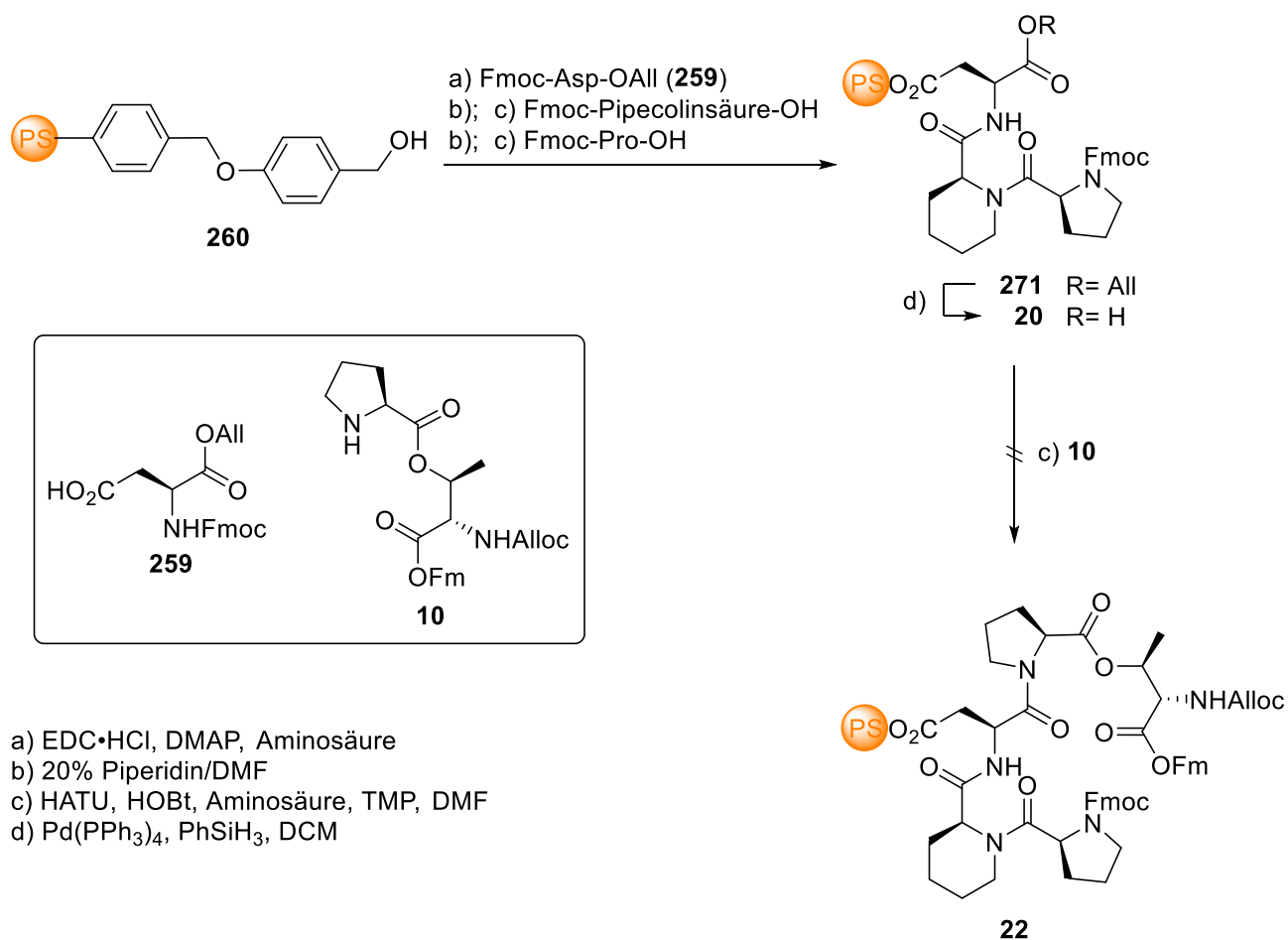


Schema 79: Neue Festphasensynthese und Makrolactamisierungsstrategie.



Schema 80: Synthese des Dipeptids **10**.

Das Dipeptid **10** wurde über zwei Varianten dargestellt (siehe Schema 80). Für die erste Methode wurde das Dipeptid **9** zunächst mit einer Steglich-Veresterung mit dem (Fluoren-9-yl)methanol (FmOH) zu dem vierfach Ester **206d** mit 68% Ausbeute umgesetzt. Eine simple Boc-Abspaltungsmethode mit Trifluoressigsäure^[178] lieferte das Dipeptid **10** quantitativ mit einer Gesamtausbeute von 35% über sechs Schritte. Neben der Umfunktionalisierung von **9** wurde das Dipeptid **10** ausgehend von *L-allo*-Threonin (**8**) mit einer Gesamtausbeute von 30% über vier Schritte in der zweiten Methode hergestellt. Dabei wurde die Carboxy-Funktion des bereits Alloc-geschützten *L-allo*-Threonins **203b** mit (Fluoren-9-yl)methanol unter Wasserentzug und Camphersulfonsäure mit moderaten 48% verestert.^[179] Über eine Steglich-Veresterung mit Boc-Pro-OH (**202a**) und **204c** wurde der vierfach Ester **206d** mit 70% Ausbeute erhalten, welches ebenfalls durch die Boc-Abspaltung das Dipeptid **10** quantitativ liefert.



- a) EDC·HCl, DMAP, Aminosäure
 b) 20% Piperidin/DMF
 c) HATU, HOBT, Aminosäure, TMP, DMF
 d) Pd(PPh₃)₄, PhSiH₃, DCM

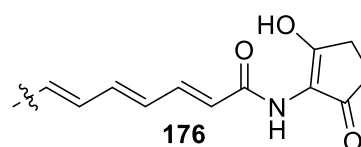
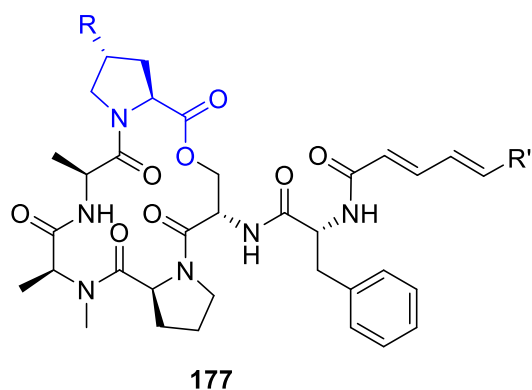
Schema 81: Umsetzung der neuen Strategie.

Die Festphasen-Synthese wurde analog zu den vorherigen Synthesen durchgeführt (siehe Schema 81). Die Darstellung des Tripeptids **271** und die anschließende Allyl-Abspaltung zu **20** waren problemlos möglich. Die Amidkupplung des Dipeptids **10** konnte unerwarteterweise nicht mit HATU über 48 Stunden realisiert werden. Die Addition des sterisch anspruchsvollen Dipeptids **10** ist wohl in der Nähe der Festphase und der einseitig funktionalisierten Asparaginsäure über die aktive OAt- oder OBt-Spezies aufgrund der Sterik nicht möglich. Dieses Ergebnis erklärt die gescheiterte Zyklisierung zum Pentapeptid **21** (siehe Schema 78, Seite - 99 -).

Mit diesem Ergebnis wurde die Synthese des ADEP-Derivats beendet.

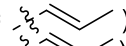
10. Kompakte Zusammenfassung zu ADEP und Ausblick

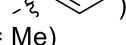
Im Kapitel Acyldepsipeptid wurden diese interessanten Verbindungen mit ihrem neuartigen Wirkmechanismus, der Aktivierung der lytischen Kasein-Protease (ClpP),^[89] vorgestellt. Die Stabilisierung der aktiven Form^[90] ermöglichte die erstmalige kristallographische Untersuchung dieses Enzyms (siehe Abbildung 18). Die unkontrollierte Aktivierung der ClpP führt zum Zelltod^[91,92] und könnte als neues Antibiotikum gegen grampositive und antibiotikaresistente Mikroben,^[87,93,94] oder zur Bekämpfung von Krebszellen über die Aktivierung menschlicher mitochondrialer (Hs)ClpP^[95] genutzt werden.



Enopeptin A (**178**) (R= Me R'= **176**)

Enopeptin B (**179**) (R= H R'= **176**)

A54556 Faktor A (**180**) (R= Me R'= )

A54556 Faktor B (**181**) (R= H R'= )

A54556 Faktor C (**182**) (R= Me R'= Me)

A54556 Faktor E (**183**) (R= H R'= Me)

A54556 Faktor D (**184**) (R= Me R'= Pr)

A54556 Faktor H (**185**) (R= Me R'= CH₂OH)

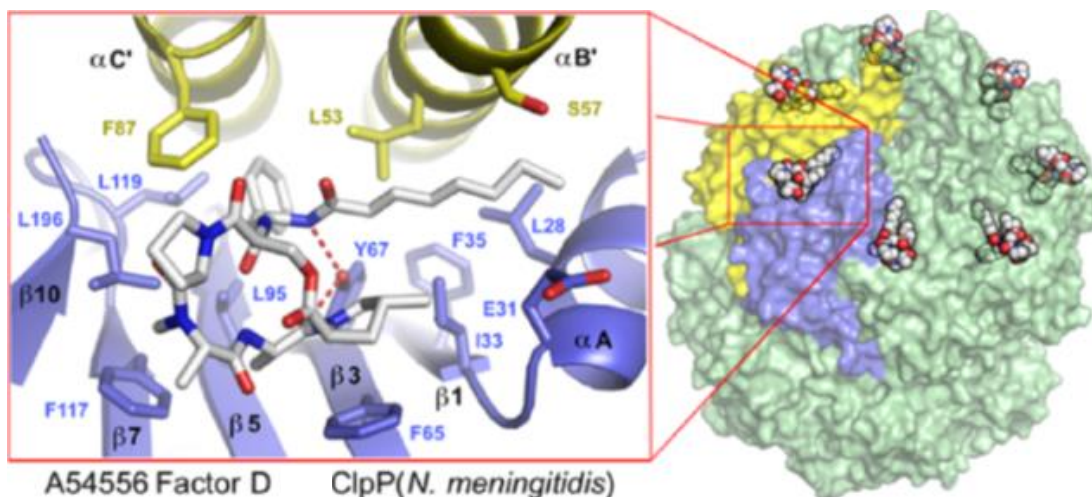
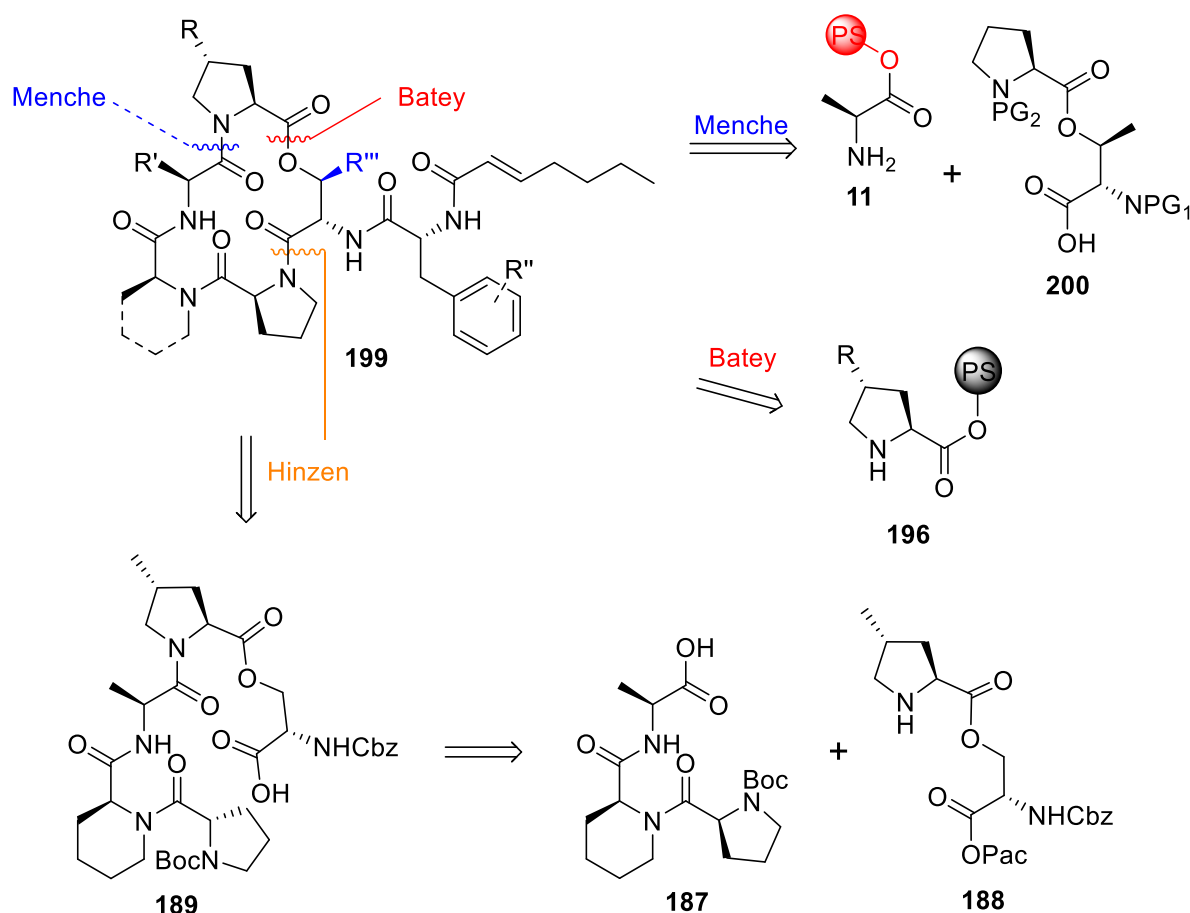


Abbildung 18: Die natürlichen ADEPs 178-185 und die Kristallstruktur der ClpP über Anbindung von Faktor D 184.^[99]

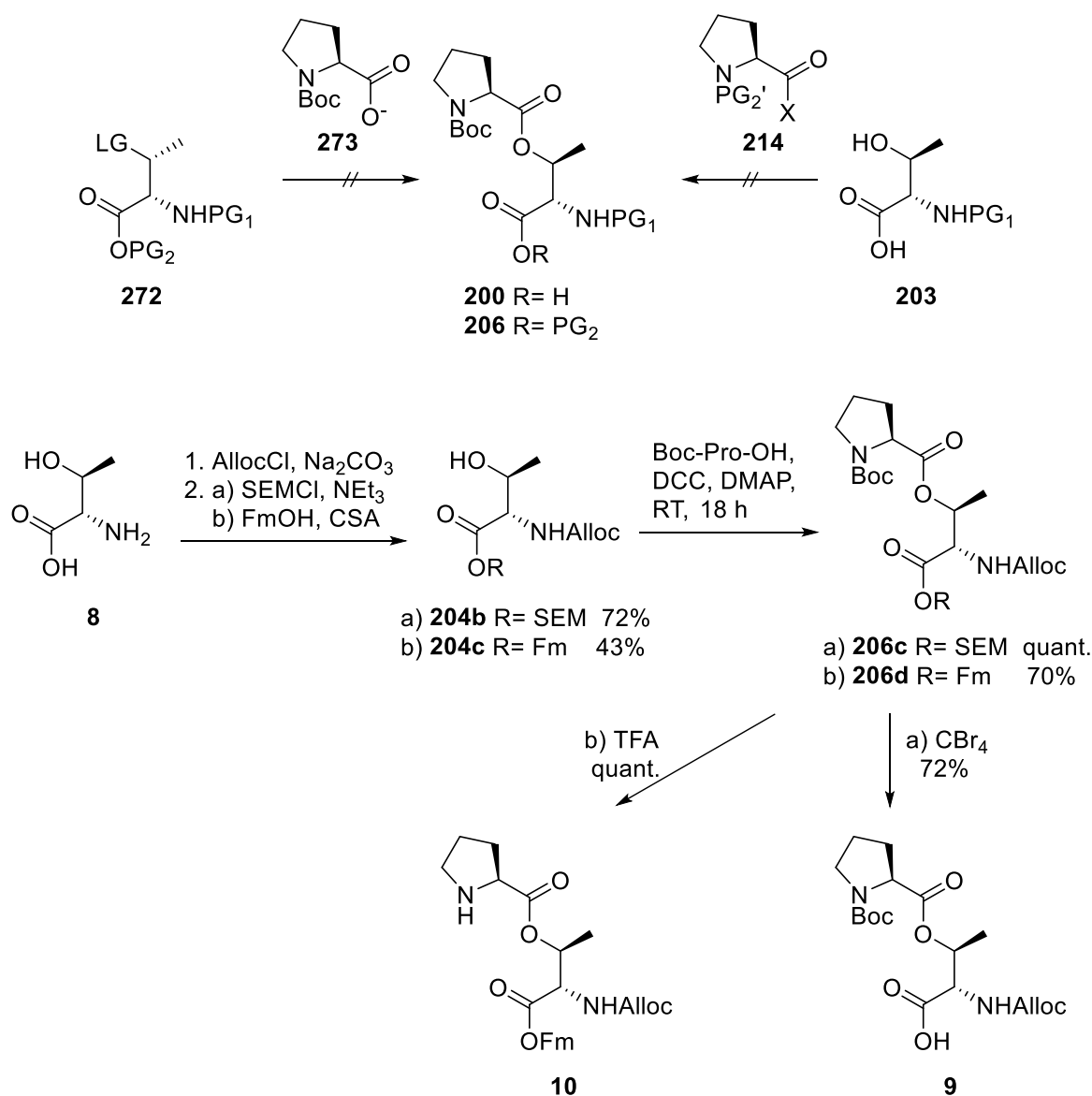
Synthesestrategien zu Acyldepsipeptiden und deren Synthese wurden im Zusammenhang mit einer Flüssigphasen-Synthese von Hinzen *et al.*^[94,105] und einer Festphasen-Synthese von

Batey *et al.*^[108] präsentiert. Aufbauend auf den bekannten Synthesen zur Darstellung der ADEPs wurde eine modulare Festphasen-Synthese mit einer Makrolactamisierung angestrebt sowie die Herstellung eines Dipeptids **200** aus *L-allo*-Threonin und *L*-Prolin (siehe Schema 82).



Schema 82: Inspirierter Synthesepfad; Retrosynthetische Betrachtung.

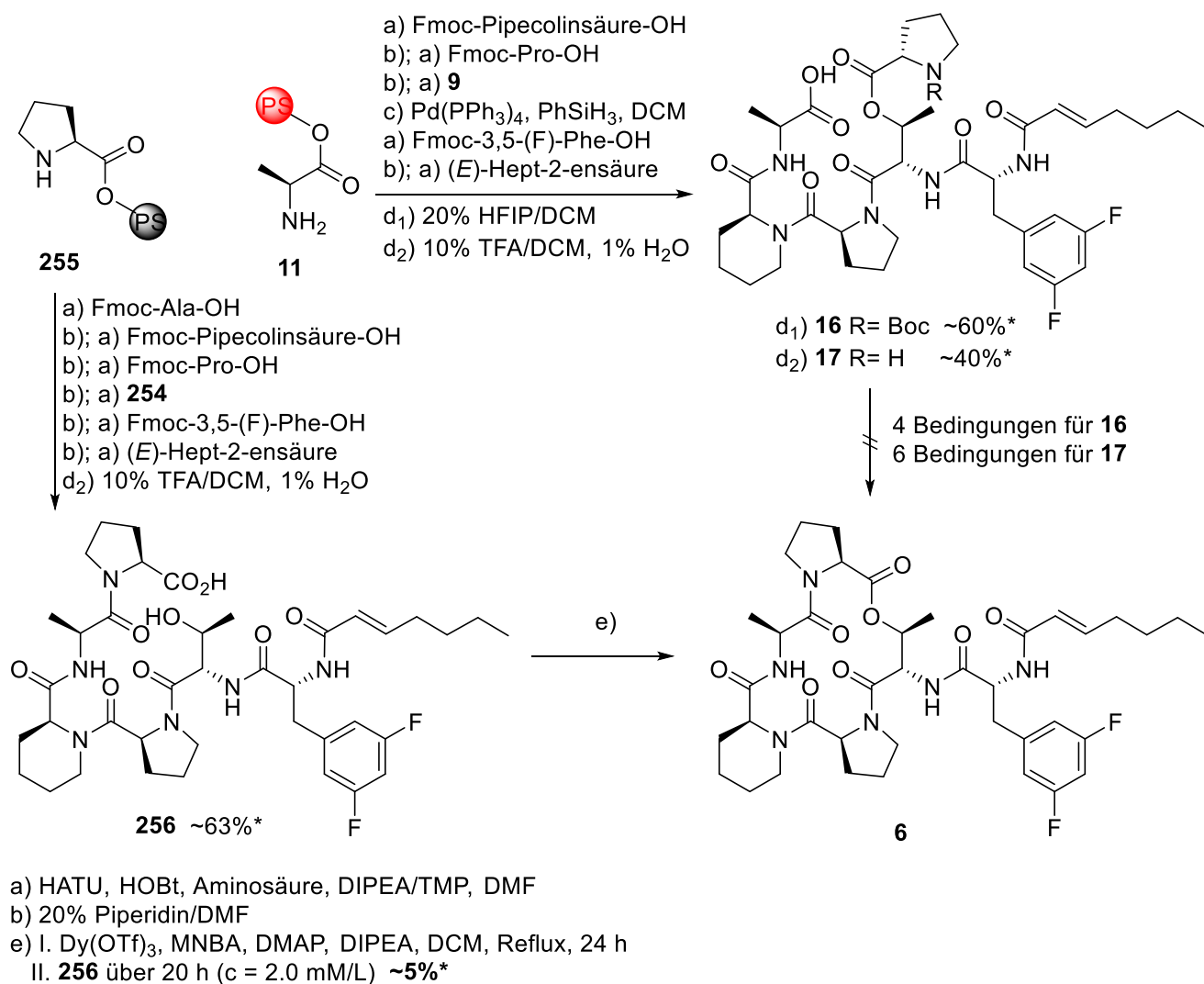
Bei der Synthese konnte weder die Veresterung unter Inversion der Konfiguration zur Verwendung des günstigeren *L*-Threonins **272**, noch die Veresterung mit der ungeschützten Carboxylgruppe des *L-allo*-Threonins **203** zur Reduktion der Synthese auf zwei Schritte realisiert werden (siehe Schema 83). Eine verlässliche Synthese zur Darstellung von Dipeptiden konnte mit drei orthogonalen Schutzgruppen erreicht werden, indem die Carboxyl- und Aminfunktion des *L-allo*-Threonins **8** vor der Veresterung geschützt werden und anschließend der *C*-Terminus oder *N*-Terminus entschützt wird. Dementsprechend wurde das Dipeptid **9** mit einer Gesamtausbeute von 52% über vier Schritte und **10** mit einer Gesamtausbeute von 30% über vier Schritte hergestellt.



Schema 83: Synthese der Dipeptide 9 und 10.

Nach letzten Reaktionsüberprüfungen für die Festphasen-Synthese wurde diese für die Synthese der Zyklisierungsvorläufer **16/17** angewandt und wurden über die Wahl der Abspaltungsbedingungen (d_1/d_2) differenziert hergestellt (siehe Schema 84). Aufgrund der Racemisierung und den Pseudoenantiomeren durch die eingeschränkte pyramidale Inversion mancher sekundären Amine war eine Trennung mittels HPLC vor der Zyklisierung nicht möglich. Die Makrolactamisierung von **16/17** konnte trotz starker Variierung der Kupplungsreagenzien nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Mit der Festphasen-Synthese

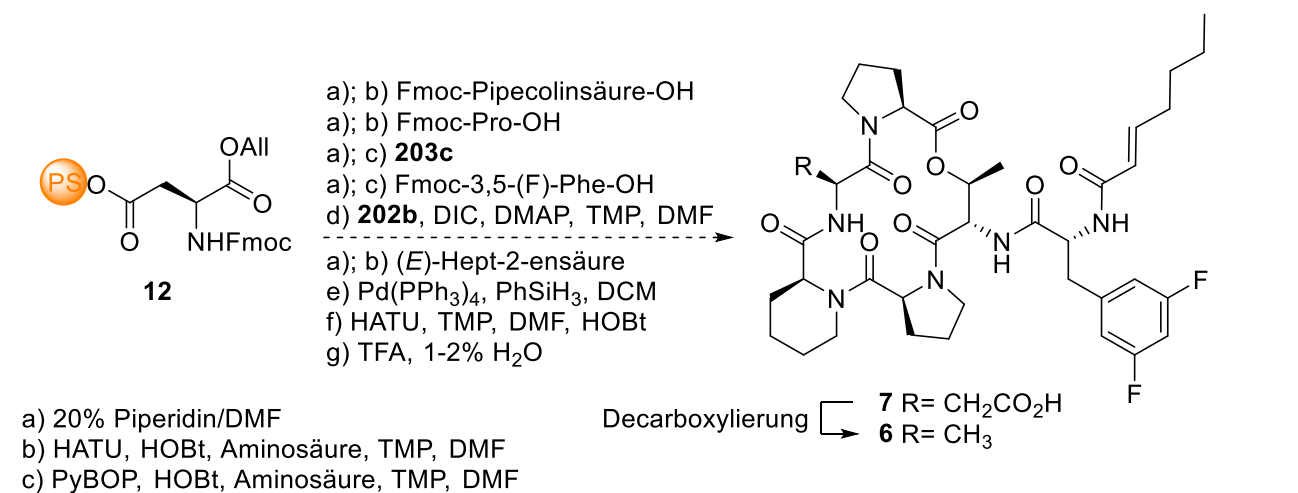
nach Batey *et al.*^[108] wurde durch eine massenspektrometrisch nachweisbare Menge des Produktes, die Abwesenheit dessen in den Versuchen zur Makrolactamisierung verifiziert.



Schema 84: Festphasensynthese mit anschließender Zyklisierung. *Schätzwert: Racemisierungsprüfung zur Güte der Kupplungsreaktion mittels NMR ist nicht aussagekräftig für eine exakte Bestimmung der Verhältnisse aller Diastereomere.

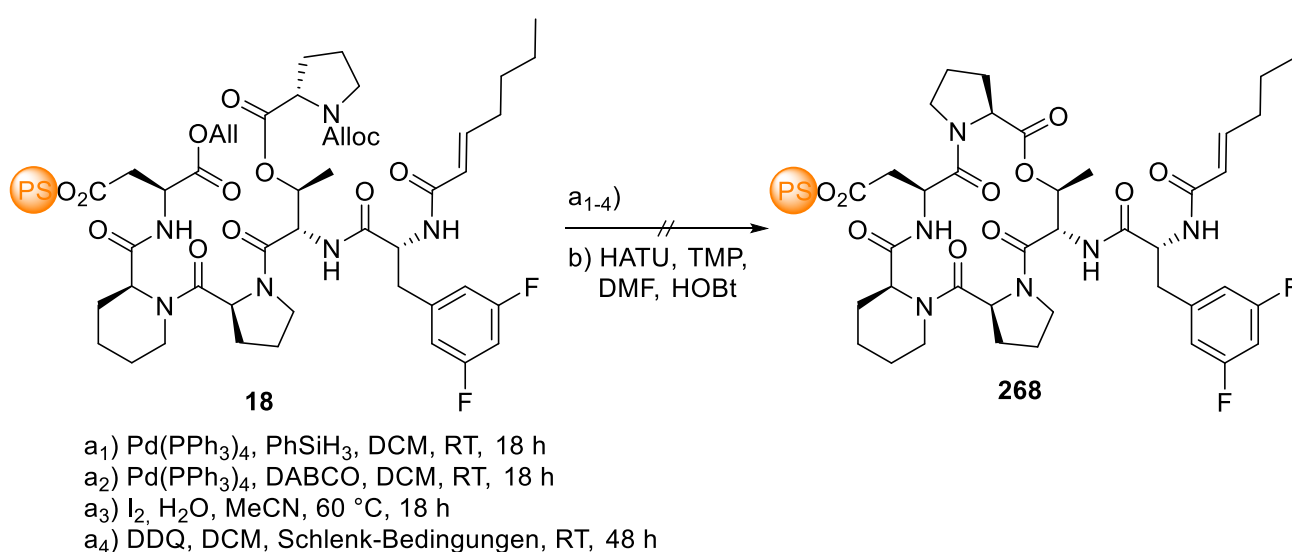
Die problematische Zyklisierung sollte im Kapitel Makrolactamisierung an der Festphase über die neue Synthese-Strategie zum Erfolg gebracht werden (siehe Schema 85). Über die Substitution von Alanin durch Asparaginsäure sollte die Zyklisierung an der Festphase durchgeführt werden. Diese Herangehensweise minimiert intermolekulare Wechselwirkung über eine Pseudoverdünnung und ermöglicht die Verwendung der Kupplungsreagenzien in hoher Konzentration. Nach der Abspaltung von der Festphase kann durch die Aspartat-4-Decarboxylierung das ADEP-Derivat **6** erhalten werden. Die Synthese von **7** sollte

in Hinsicht der Ergebnisse von Brik *et al.*^[173] mit der ungeschützten Hydroxy-Funktion des Fmoc-L-*allo*-Thr-OH (**203c**) und PyBOP für die Amidkupplung mit der freien Alkohol-Funktion durchgeführt werden.



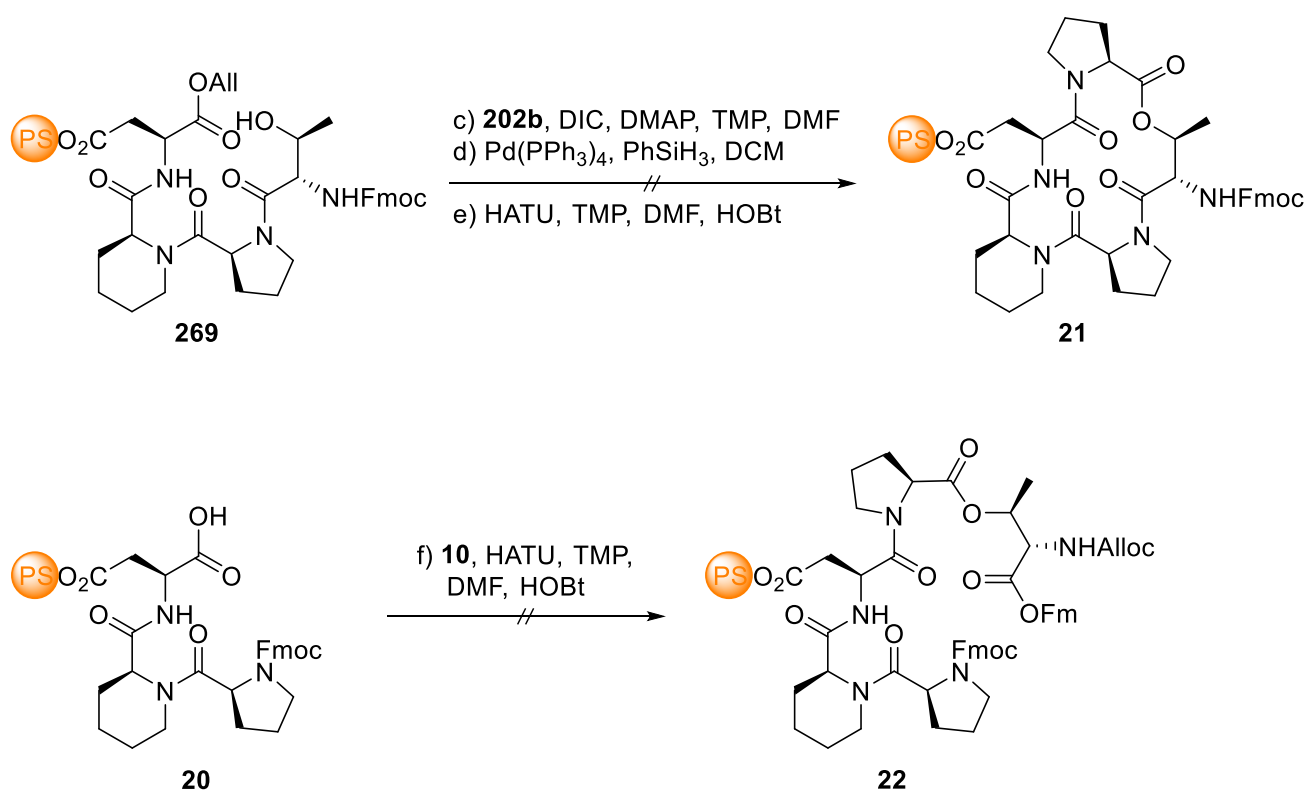
Schema 85: Neue Synthesestrategie.

Die Synthese von **18** unter der Verwendung der PyBOP-Bedingungen und Fmoc-L-*allo*-Thr-OH (**203c**) war nachweislich möglich. Die Entschützung der Allyl- und Alloc-Schutzgruppe mit den Bedingungen a₁-a₄) war nicht in der Anwesenheit der addierten (*E*)-Hept-2-ensäure und dem fluorinierten Phenylalanin realisierbar.



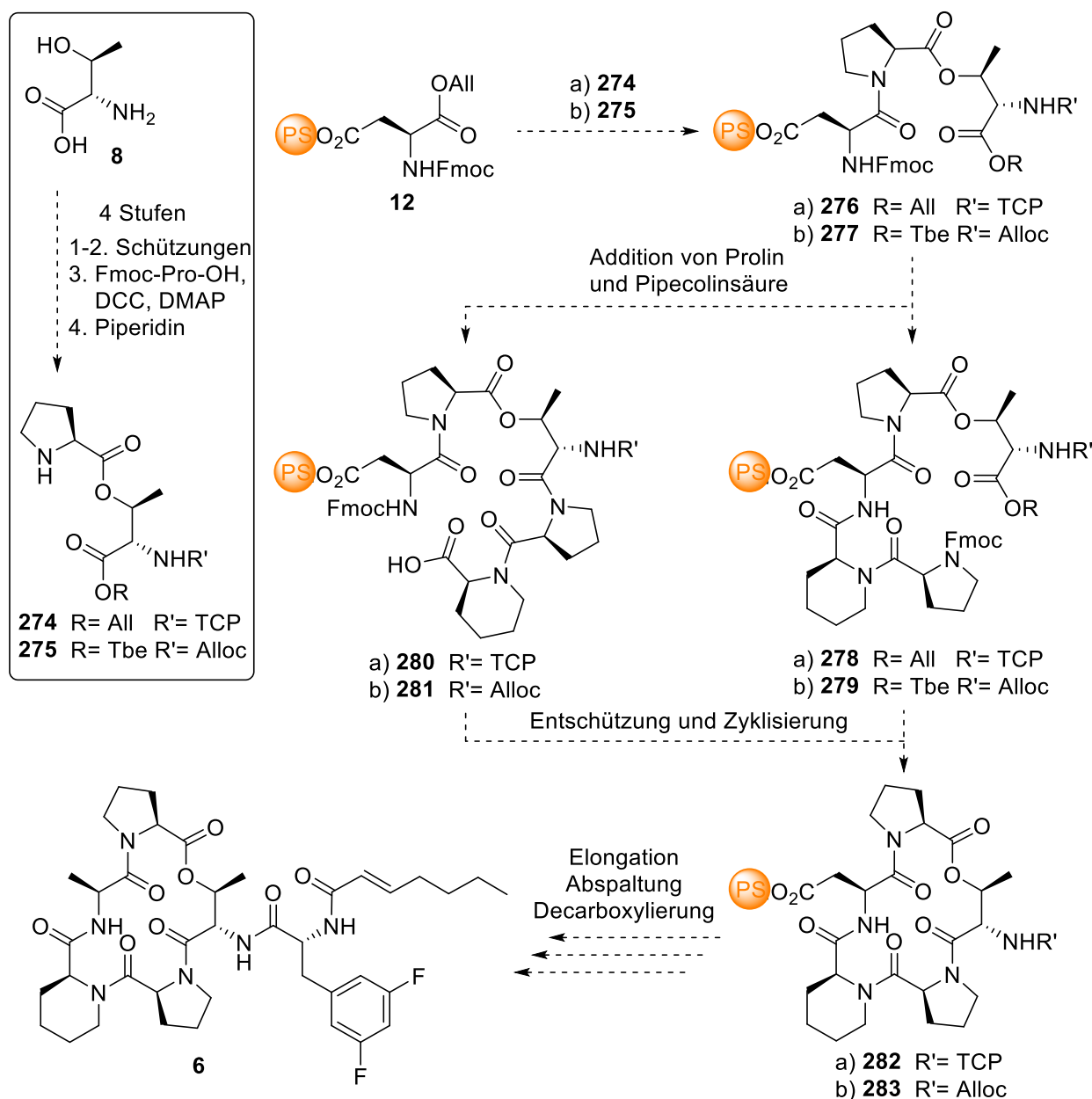
Schema 86: Problem der Allyl-Abspaltung.

Zur Untersuchung der Zyklisierung war die Allyl- und Alloc-Abspaltung vorausgesetzt. Eine Änderung der Reaktionsreihenfolge zur Darstellung des zyklisierten Pentapeptids **21** löste die Problematik der Allyl- und Alloc-Abspaltung. Die HATU-Bedingungen für die anschließende Zyklisierung waren unzureichend (siehe Schema 87). Basierend auf dem Ergebnis sollte die Position des Schlüsselschritts, die Makrolactamisierung, variiert werden. Beim Versuch die Makrolactamisierung zwischen Prolin und *L-allo*-Threonin durchzuführen, war die *C*-Terminus Verlängerung von **20** mit dem hergestellten Dipeptid **10** unter den verwendeten HATU-Bedingungen erneut unzureichend.



Schema 87: Amidkupplung zwischen Asparaginsäure und Prolin.

Die Verwendung anderer Reaktionsbedingungen für die Amidkupplung könnten die Addition des Dipeptids **10** und die optimierte Festphasen-Synthese womöglich erfolgreich abschließen. Eine vielversprechende Methode wäre die Darstellung des Säurefluorids als aktive Spezies,^[162] welche sterisch anspruchsvolle Amidkupplungen besser umsetzt, auch bei solchen Reaktionen in denen HATU und weitere Reagenzien für Amidkupplungen unzureichende Ergebnisse liefern.^[180]



Schema 88: Überprüfung der problematischen Addition und alternative Synthese.

Neben der Überprüfung von anderen Reaktionsbedingungen für die Addition des Dipeptids **10**, sollte eine Änderung der Amidkupplungsreihenfolge in Betracht gezogen werden. Eine frühzeitige Addition des Dipeptids könnte womöglich besser sein. Drei orthogonale Schutzgruppen Fmoc, Allyl^[181] und *N*-Tetrachlorphthaloyl (TCP)^[182,183] oder Fmoc, 2-(*t*-Butyldisulfanyl)ethyl (Tbe)^[184] und Alloc sollten sowohl die Synthese der Dipeptide **274** und **275**, als auch eine Differenzierung zur Verlängerung des C- oder N-Terminus von **276** und **277**, auf der Grundlage der Labilität und Stabilität der Schutzgruppen ermöglichen.^[185] Die

Anwendbarkeit der Synthese mit den Dipeptiden **274** und **275** sollte höher als eine theoretische Veresterung an der Festphase sein. Die Schutzgruppen des Dipeptids **275** sollten kompatibler als die von **274** für die angestrebte Festphasen-Synthese sein. Die variierbare Zyklisierungsposition sollte den Erfolg einer Makrolactamisierung von **278-281** zum notwendigen Pentapeptid **282/283** erhöhen. Der Syntheseansatz ermöglicht die Untersuchung der Amidkupplung zwischen Asparaginsäure und Prolin sowie die anschließende Amidkupplung der Pipecolinsäure. Wenn *C*- und *N*-Terminus der Asparaginsäure gekuppelt sind, steht die modulare Festphasensynthese für die Synthese von ADEP-Derivaten in Aussicht.

11. Experimental section

General procedure:

Reactions with anhydrous solvents were carried out under argon atmosphere in oven-dry glassware by using the schlenk-technique. The anhydrous solvents were used from solvent purification system MB-SDS 800 by MBRAUN (Garching, Munich, Germany). The ozone for reactions was generated by Sander Ozonisorator 301.7. Photochemical reactions were carried out in Rayonet RPR-200 Photochemical Reactor.

Flash column chromatography was accomplished with silica gel S (0.040-0.063 nm) purchased from Merck & Co., Inc (Kenilworth, New Jersey, United States).

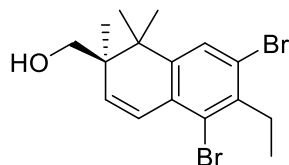
Analytic thin layer chromatography (TLC) was carried out with "Polygram® SilG/UV254" plastic sheets from Macherey-Nagel GmbH & Co. KG. Detection was carried out using short wave UV light (254 nm and 366 nm), cerium (1% $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 2.5% $[\text{MoO}_3]_{12}[\text{H}_3\text{PO}_4]$, 8 mL conc. H_2SO_4 (98 wt%) in 100 mL H_2O) or permanganate (0.6% KMnO_4 in water, with 1.0% K_2CO_3).

$^1\text{H-NMR}$ spectra were recorded at room temperature, unless otherwise described, on the following spectrometers: 300 MHz: Bruker AC-300 or Bruker DRX-300; 400 MHz: Bruker DRX-400; 500 MHz: Bruker DRX-500; 700 MHz: Bruker DRX-700. All spectra were recorded in deuteriochloroform, deuteromethanol, deuterodimethyl sulfoxid purchased from Deutero GmbH (Kastellaun, Germany). Calibration was achieved by using the solvent signal of e.g. chloroform at $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm or the used solvent residual peak.^[186] The following abbreviations were used throughout: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, m = multiplet. Coupling constants (J) are given in Hertz [Hz].

$^{13}\text{C-NMR}$ spectra were recorded at room temperature on the following spectrometers: 75 MHz: Bruker AC-300; 100 MHz: Bruker DRX-400; 125 MHz: Bruker DRX-500; 175 MHz: Bruker DRX-700. All spectra were recorded in the same solvent as the $^1\text{H-NMR}$ spectra. As calibration the solvent signal of e.g. deuteriochloroform: (central line of triplet) $\delta_{\text{C}} = 77.2$ ppm was used or the used solvent residual peak.^[186]

11.1. Experimental section related to salimabromide

(*R*)-(5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methanol (**80**)



Chemical Formula: C₁₆H₂₀Br₂O

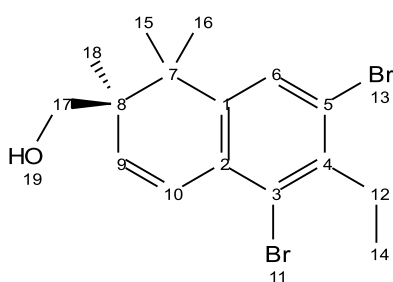
Molecular Weight: 388,1430

Method A

To a fresh prepared lithium diisopropylamide (5.75 mmol, 1.78 eq.) solution in tetrahydrofuran (24 mL) sodium methanolat (in MeOH 5.4 M; 720 μ L, 3.89 mmol, 1.21 eq.) was added. While stirring for 15 min the solution decolorized and became opaque. Both diastereomers of iodotetraline **2** (2.00 g, 3.22 mmol, 1.00 eq.) were added and stirred for 15 hours. An additional portion of sodium methanolat (in MeOH 5.4 M; 200 μ L, 1.08 mmol, 0.33 eq.) was added. After stirring for 1.5 hours aqueous sat. ammonium chloride (40 mL) was added and then extracted with diethyl ether (2x 40 mL). The organic phase was washed with aqueous sat. ammonium chloride (15 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (898 mg, 2.23 mmol, 72%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 15:1 to 5:1).

Method B

To the dissolved TBS-protected alcohol **95** (251 mg, 501 μ mol, 1.00 eq.) in diethyl ether (1 mL) conc. hypochlorite (37%; 1.04 mL, 12.5 mmol, 25.0 eq.) was added. After stirring for 18 hours at r.t. aqueous sat. sodium carbonate solution (6 mL) was added and then extracted with diethyl ether (4x 5 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (165 mg, 426 μ mol, 85%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:0 to 5:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 5:1) = 0.30.

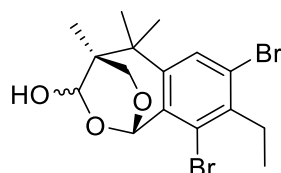
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform- d) δ [ppm]: 7.40 (s, 1H, 6), 6.96 (dd, J = 10.0, 0.7 Hz, 1H, 10), 5.80 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 9), 3.57 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H, 17), 3.40 (dd, J = 10.9, 6.4 Hz, 1H, 17), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H, 12), 1.27 (s, 3H, 16), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 14), 1.14 (s, 3H, 15), 1.09 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform- d) δ [ppm]: 146.3 (1), 140.3 (4), 137.3 (9), 131.3 (2), 128.1 (6), 126.3 (10), 125.0 (3), 123.8 (5), 67.4 (17), 42.5 (8), 40.1 (7), 31.0 (12), 25.2 (15), 21.6 (16), 17.6 (18), 12.6 (14).

HRMS (ESI $^+$): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 410.9753; found: 410.9.

The obtained data were identical to those previously reported.^[12]

(1S,3R,4R)-7,9-Dibromo-8-ethyl-4,5,5-trimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)benzo[*c*]oxepin-3-ol (103)

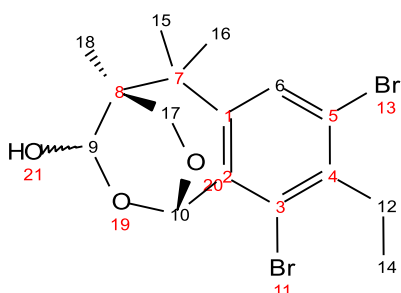


Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_3$

Molecular Weight: 420,1410

Pyridine (12.2 μL , 151 μmol , 3.01 eq.) and alkene **80** (19.5 mg, 50.2 μmol , 1.00 eq.) were

dissolved in dry dichloromethane (2.5 mL). At $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ an air stream of O_3/O_2 (1.0 A, 0.5 bar) from the ozone generator was passed over the solvent surface, while stirring for 5 min. Surplus O_3 was removed by passing a stream of O_2 . The organic phase was washed with aqueous sat. ammonium chloride (1 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (4x 1 mL). The combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless solid (4.50 mg, $10.7\text{ }\mu\text{mol}$, 21%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1).



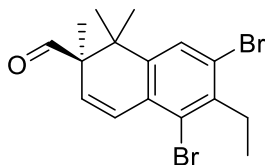
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) = 0.32.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.65 (s, 1H, 6), 6.69 (s, 1H, 10), 5.14 (s, 1H, 9), 4.01 (dd, $J = 11.1, 1.5$ Hz, 1H, 17), 3.82 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 17), 3.05 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 12), 1.35 (s, 3H, 16), 1.33 (s, 3H, 15), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 14), 1.12 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 147.8 (1), 141.2 (4), 133.6 (2), 132.4 (6), 125.2 (3), 125.0 (5), 97.0 (10), 95.2 (9), 65.5 (17), 45.1 (8), 43.9 (7), 31.2 (12), 27.2 (15), 26.5 (16), 18.9 (18), 12.4 (14).

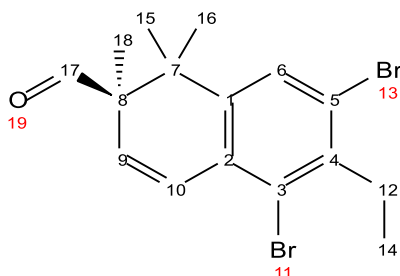
HRMS (EI): ^[a] m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [$\text{M}-\text{H}_2$]: 415.9622; found: 415.9631.

^a Only the product oxidized by the EI-process could be detected.

(R)-5,7-dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde (104)Chemical Formula: C₁₆H₁₈Br₂O

Molecular Weight: 386,1270

Alcohol **80** (146 mg, 376 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in dichloromethane (7.0 mL) and Dess–Martin periodinane (319 mg, 752 μ mol, 2.00 eq.) was added. After stirring for 1 hour at r.t. the suspension was diluted with diethyl ether (5.0 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL) and aqueous sodium thiosulfate solution (5.0 mL) were added. The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL) and the combined organic phases were dried over magnesium sulfate. After removal of the solvents under reduced pressure the residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 20:1) to afford colourless oil (142 mg, 368 μ mol, 98%).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.62

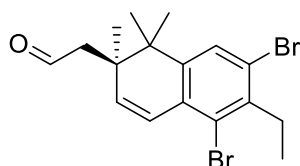
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 9.36 (s, 1H, 17), 7.43 (s, 1H, 6), 7.14 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 10), 5.67 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 9), 3.05 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, 12), 1.27 (s, 3H, 16), 1.23 (s, 3H, 18), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 14), 1.17 (s, 3H, 15).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 201.5 (17), 144.3 (1), 141.3 (4), 131.7 (9), 131.2 (2), 129.4 (10), 128.4 (6), 125.4 (3), 124.6 (5), 54.1 (8), 40.1 (7), 31.1 (12), 24.6 (15), 22.5 (16), 14.4 (18), 12.5 (14).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calc. for C₁₆H₁₈O⁷⁹Br⁷⁹Br [M+Na⁺]: 406.9617; found: 406.9619.

The obtained data were identical to those previously reported.^[12]

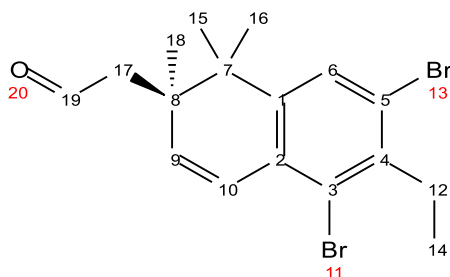
(R)-2-(5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)acetaldehyde (105)



Chemical Formula: C₁₇H₂₀Br₂O

Molecular Weight: 400,1540

To a solution of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (30.6 mg, 89.3 μ mol, 3.00 eq.) and lithium diisopropylamide (2 M; 59.6 μ L, 119 μ mol, 4.00 eq.) the aldehyde **104** (11.5 mg, 29.8 μ mol, 1.00 eq.) dissolved in tetrahydrofuran (0.4 mL) was added. After stirring for 14 hours at r.t. conc. hypochlorite (37%; 296 μ L, 3.60 mmol, 120 eq.) was added and stirred for additional 2 hours. After the addition of pH-7-buffer (1 mL), the aqueous phase was extracted with diethyl ether (6x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (8.0 mg, 20 μ mol, 67%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 45:2).



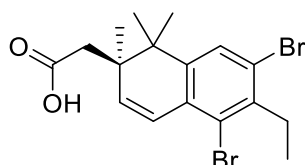
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 30:1) = 0.20.

¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 9.63 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1H, 19), 7.41 (s, 1H, 6), 6.95 (dd, *J* = 9.9, 0.7 Hz, 1H, 9), 5.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 10), 3.04 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, 12), 2.48

(dd, $J = 14.8, 2.0$ Hz, 1H, 17), 2.27 (dd, $J = 14.8, 3.4$ Hz, 1H, 17), 1.28 (s, 3H, 15), 1.21 (s, 3H, 16), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14), 1.12 (s, 3H, 18).

^{13}C -NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 202.6 (19), 145.1 (1), 140.9 (4), 137.9 (9), 131.2 (2), 128.5 (6), 126.0 (10), 125.2 (3), 124.0 (5), 77.2, 49.9 (17), 41.6 (7), 40.0 (8), 31.1 (12), 23.9 (16), 21.5 (15), 20.4 (18), 12.5 (14).

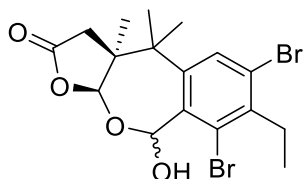
(*R*)-2-(5,7-dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)acetic acid (106)



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_2$
Molecular Weight: 416,1530

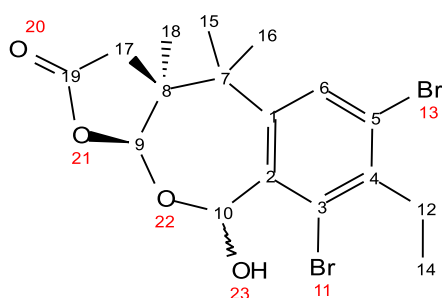
The acetic aldehyde **105** (8.0 mg, 20 μmol , 1.00 eq.) and silver(I) oxide (9.6 mg, 41 μmol , 2.1 eq.) were suspended in tetrahydrofuran (0.4 mL) and aqueous sodium hydroxide (2 M; 90 μL , 180 μmol , 9.0 eq.). The reaction was stirred under exclusion of light for 16 hours at r.t.. The solid was removed over Celite[®] and aqueous sat. ammonium chloride (1 mL) was added. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product (6.4 mg, 15 μmol , 77%) was determined through ^1H -NMR and directly used without further purification.

(3a*S*)-6,8-dibromo-7-ethyl-9-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-3a,4,9,10a-

tetrahydrobenzo[*e*]furo[2,3-*b*]oxepin-2(3*H*)-one (107)Chemical Formula: C₁₇H₂₀Br₂O₄

Molecular Weight: 448,1510

Pyridine (4.0 μ L, 50 μ mol, 3.2 eq.) and the crude acetic acid **106** (6.4 mg, 15 μ mol, 1.0 eq.) were dissolved in dichloromethane (5 mL). At -78 °C an air stream of O₃/O₂ (1.0 A, 0.5 bar) from the ozone generator was passed over the solvent surface, while stirring for 5 min. Surplus O₃ was removed by passing a stream of O₂. The organic phase was concentrated under reduced pressure. A colourless solid (8.00 mg, 15.0 μ mol, 50%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 2:1 and 1% acetic acid).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 2:1 and 1% acetic acid) = 0.39.

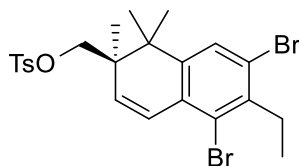
¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.56 (s, 1H, 6), 6.57 (s, 1H, 10), 4.91 (s, 1H, 9), 3.17 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, 17), 3.10 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, 12), 2.18 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, 17), 1.75 (s, 3H, 16), 1.37 (s, 3H, 15), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 14), 0.92 (s, 3H, 18).

¹³C-NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 175.3 (19), 143.9 (1), 143.0 (4), 135.3 (2), 131.2 (6), 128.7 (3), 125.9 (5), 103.4 (9), 98.3 (10), 48.1 (8), 42.2 (7), 35.4 (17), 31.3 (12), 29.9 (16), 28.1 (15), 22.2 (18), 12.3 (14).

HRMS (APCI⁺): *m/z* calc. for C₁₇H₂₀O₄⁷⁹Br⁸¹Br [M+H⁺]: 448.9782; found: 448.9806.

HRMS (APCI⁺):^[a] m/z calc. for C₁₇H₁₈O₄⁷⁹Br⁸¹Br [M+H⁺]: 446.9624; found: 446.9648.

(R)-(5,7-dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonate (117)



Chemical Formula: C₂₃H₂₆Br₂O₃S

Molecular Weight: 542,3260

Method A

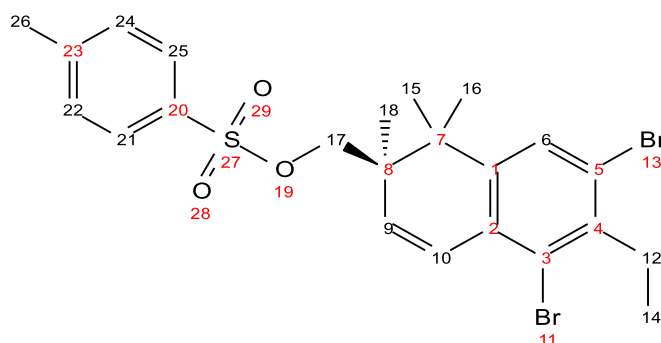
To the dissolved alcohol **80** (15.0 mg, 38.7 μmol, 1.00 eq.) in dry chloroform (0.4 mL) tosyl chloride (15.0 mg, 78.7 μmol, 2.04 eq.) and pyridine (15.0 μL, 186 μmol, 4.82 eq.) were added. The solvent was removed after stirring for 72 hours at r.t. and water (1 mL) was added, then extracted with dichloromethane (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (8.2 mg, 15 μmol, 39%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).

Method B

To the dissolved alcohol **80** (11.0 mg, 28.3 μmol, 1.00 eq.) in dry pyridine (0.2 mL) tosyl chloride (10.9 mg, 57.2 μmol, 2.02 eq.) was added. The solvent was removed after stirring for 20 hours at r.t. and water (1 mL) was added, then extracted with dichloromethane (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (8.9 mg, 16 μmol, 58%) was obtained after flash column

^a The product oxidized by the APCI-process superimposes individual signals of the product.

chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).

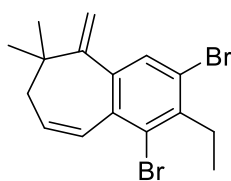


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.35.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 21, 25), 7.41 (dt, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 2H, 22, 24), 7.28 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, 6), 6.80 (dd, $J = 10.0, 0.8$ Hz, 1H, 10), 5.66 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 9), 3.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 17), 3.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 17), 3.00 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, 12), 2.44 (s, 3H, 26), 1.20 (s, 3H, 16), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 14), 1.10 (s, 3H, 15), 1.09 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 146.5 (1), 144.8 (23), 140.8 (4), 140.7 (9), 135.5 (20), 133.5 (2), 130.2 (22, 24), 129.9 (6), 129.0 (21, 25), 126.4 (3), 125.0 (10), 123.8 (5), 73.4 (17), 41.0 (8), 40.3 (7), 31.0 (12), 29.9 (15), 27.1 (16), 23.9 (26), 20.9 (18), 12.6 (14).

1,3-Dibromo-2-ethyl-6,6-dimethyl-5-methylene-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene (120)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2$
Molecular Weight: 370,1280

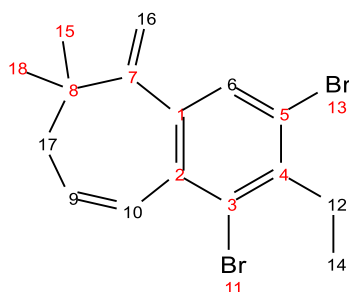
Method A

Triethylamine (13.0 μL , 93.3 μmol , 2.12 eq.) was added at -78 $^\circ\text{C}$ to the alcohol **80** (17.1 mg, 44.1 μmol , 1.00 eq.) dissolved in dichloromethane (0.2 mL). After 10 min

trifluoromethanesulfonic anhydride (1 M; 46.0 μ L, 46.0 μ mol, 1.04 eq.) was added. After 2 hours stirring at -78 °C an additional portion of trifluoromethanesulfonic anhydride (1 M; 46.0 μ L, 46.0 μ mol, 1.04 eq.) was added. The mixture was allowed to warm to r.t. and was stirred for 1.5 hours. After adding water (1 mL), it was extracted with dichloromethane (4x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (8.30 mg; 5.62 mg, 15.20 μ mol, 34%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 20:1).

Method B

The alcohol **80** (8.40 mg, 21.6 μ mol, 1.00 eq.) and methyl trifluoromethanesulfonate (7.40 μ L, 64.9 μ mol, 3.00 eq.) were stirred for 44 hours in dichloromethane (400 μ L) at r.t.. After the addition of aqueous sat. ammonium chloride (1 mL), the aqueous phase was extracted with dichloromethane (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (4.70 mg; 3.02 mg, 8.17 μ mol, 38%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 15:1).



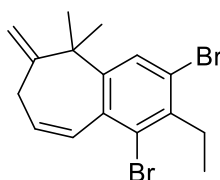
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 20:1) = 0.77.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.38 – 7.37 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 10.6, 0.7 Hz, 1H, 10), 6.20 (dt, J = 10.5, 7.1 Hz, 1H, 9), 5.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H, 16), 4.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H, 16), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H, 12), 1.96 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 17), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 14), 1.19 (s, 6H, 15, 18).

^{13}C -NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 157.3 (7), 143.8 (1), 141.3 (4), 136.0 (2), 132.3 (9), 132.2 (6), 131.4 (10), 125.3 (3), 122.5 (5), 113.5 (16), 77.2, 50.6 (8), 40.6 (17), 31.0 (12), 28.6 (15, 18), 12.6 (14).

HRMS (APCI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ [M^+]: 369.9750; found: 369.9742.

1,3-Dibromo-2-ethyl-5,5-dimethyl-6-methylene-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene (121)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2$
Molecular Weight: 370,1280

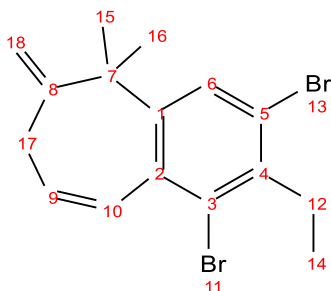
Method A

Triethylamine (13.0 μL , 93.3 μmol , 2.12 eq.) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to the alcohol **80** (17.1 mg, 44.1 μmol , 1.00 eq.) dissolved in dichloromethane (0.2 mL). After 10 min trifluoromethanesulfonic anhydride (1 M; 46.0 μL , 46.0 μmol , 1.04 eq.) was added. After 2 hours stirring at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ an additional portion of trifluoromethanesulfonic anhydride (1 M; 46.0 μL , 46.0 μmol , 1.04 eq.) was added. The mixture was allowed to warm to r.t. and was stirred for 1.5 hours. After adding water (1 mL), it was extracted with dichloromethane (4x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (8.30 mg; 2.67 mg, 7.24 μmol , 16%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 20:1).

Method B

The alcohol **80** (8.40 mg, 21.6 μmol , 1.00 eq.) and methyl trifluoromethanesulfonate (7.40 μL , 64.9 μmol , 3.00 eq.) were stirred for 44 hours in dichloromethane (400 μL) at r.t.. After the addition of aqueous sat. ammonium chloride (1 mL), the aqueous phase was extracted with

dichloromethane (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (4.70 mg; 1.68 mg, 4.54 μmol , 21%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 15:1).



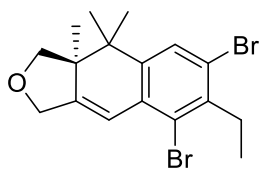
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 20:1) = 0.77.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.28 (d, J = 0.7 Hz, 1H, 6), 6.92 (dddd, J = 10.0, 2.2, 1.5, 0.7 Hz, 1H, 10), 6.12 (ddd, J = 10.0, 5.1, 4.0 Hz, 1H, 9), 5.04 (p, J = 1.5 Hz, 1H, 18), 4.87 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H, 18), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H, 12), 2.69 (ddd, J = 17.4, 4.0, 2.2 Hz, 1H, 17), 2.07 (ddd, J = 17.4, 5.1, 1.5 Hz, 1H, 17), 1.74 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 3H, 16), 1.38 (s, 3H, 15), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 148.9 (8), 142.6 (1), 140.7 (4), 132.5 (2), 129.7 (6), 129.6 (9), 126.5 (10), 125.1 (3), 123.0 (5), 113.7 (17), 44.4 (7), 34.7 (16), 31.1 (12), 25.9 (18), 20.9 (15), 12.6 (14).

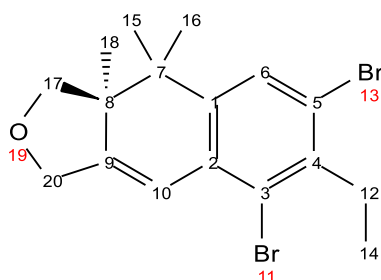
HRMS (APCI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ [M^+]: 369.9750; found: 369.9742.

(S)-6,8-Dibromo-7-ethyl-3a,4,4-trimethyl-1,3,3a,4-tetrahydronaphtho[2,3-c]furan (123)

Chemical Formula: C₁₇H₂₀Br₂O

Molecular Weight: 400,1540

To the alcohol **80** (20.0 mg, 51.5 μ mol, 1.00 eq.) and sodium hydride (60%; 3.20 mg, 80.0 μ mol, 1.55 eq.) in tetrahydrofuran (300 μ L) chloro(methoxy)methane (12.0 μ L, 158 μ mol, 3.07 eq.) was added. The reaction was stirred for 3 hours at r.t. and for further 18 hours at 40 °C. After the addition of aqueous sat. ammonium chloride (1 mL), the aqueous phase was extracted with diethyl ether (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (6.1 mg, purity 75%, **123**, 4.57 mg 11.4 μ mol, 22%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.38.

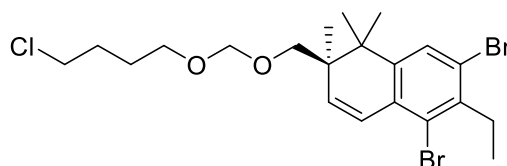
¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.39 (s, 1H, 6), 6.69 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, 10), 4.73 (dd, *J* = 14.7, 2.2 Hz, 1H, 20), 4.44 (dd, *J* = 14.7, 2.1 Hz, 1H, 20), 4.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 17), 3.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 17), 3.07 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, 12), 1.38 (s, 3H, 15), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 14), 1.12 (s, 3H, 16), 1.02 (s, 3H, 18).

¹³C-NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 151.3 (9), 144.8 (1), 140.3 (4), 132.3 (2), 127.9 (6), 124.9 (3), 122.9 (5), 114.3 (10), 75.3 (17), 70.5 (20), 48.8 (8), 40.3 (7), 31.0 (12), 24.8 (16), 22.4 (15), 18.9, 12.5 (14).

HRMS (APCI⁺): m/z calc. for C₁₇H₁₉⁷⁹Br⁸¹Br [M-H⁻]: 398.9777; found: 398.977.

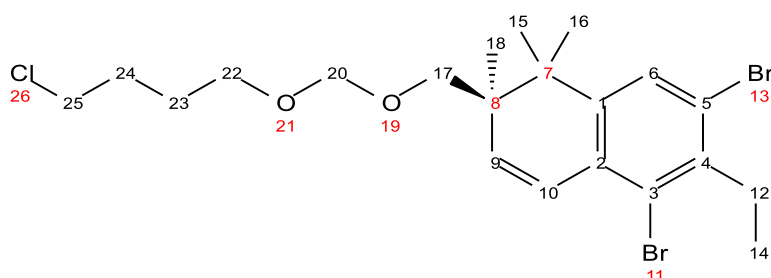
HRMS (APCI⁺): m/z calc. for C₁₇H₁₉⁷⁹Br⁸¹Br [M+OH⁺]: 414.9726; found: 414.972.

(R)-5,7-Dibromo-2-(((4-chlorobutoxy)methoxy)methyl)-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (124)



Chemical Formula: C₂₁H₂₉Br₂ClO₂
Molecular Weight: 508,7190

To the alcohol **80** (14.7 mg, 37.9 μmol, 1.00 eq.) and trimethylamine (8.00 μL, 57.7 μmol, 1.51 eq.) in tetrahydrofuran (300 μL) was added chloro(methoxy)methane (8.65 μL, 114 μmol, 3.00 eq.). The reaction was stirred for 96 hours at 40 °C, before further chloro(methoxy)methane (20.1 μL, 265 μmol, 7.00 eq.) was added. The reaction was stirred for additional 144 hours at 60 °C. After the addition of aqueous sat. ammonium chloride (1 mL), the aqueous phase was extracted with diethyl ether (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (7.1 mg, 14.0 μmol, 37%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).



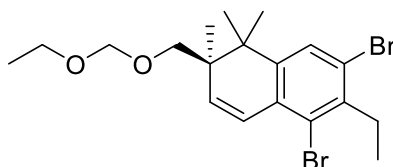
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.47.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.39 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, 6), 6.86 (dd, $J = 10.0, 0.7$ Hz, 1H, 10), 5.86 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 9), 4.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 20), 4.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 20), 3.53 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 25), 3.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 22), 3.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 17), 3.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 17), 3.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 12), 1.84 – 1.77 (m, 2H, 23), 1.71 – 1.64 (m, 2H, 24), 1.23 (s, 3H, 16), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14), 1.17 (s, 3H, 15), 1.10 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 145.8 (1), 140.3 (4), 138.4 (9), 131.5 (2), 128.1 (6), 124.8 (10), 124.8 (3), 123.4 (5), 95.7 (20), 71.9 (17), 67.1 (22), 45.0 (25), 41.4 (8), 40.4 (7), 31.0 (12), 29.7 (23), 27.2 (24), 23.9 (15), 22.4 (16), 17.9 (18), 12.6 (14).

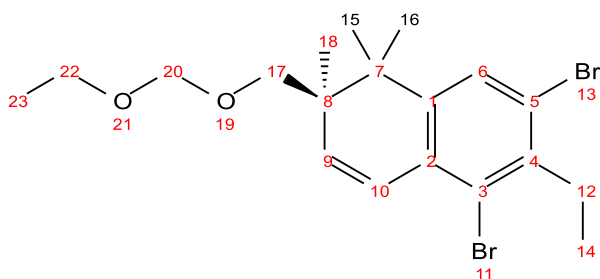
HRMS (APCI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClO}_2^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 509.0275; found: 509.0273.

(*R*)-5,7-Dibromo-2-((ethoxymethoxy)methyl)-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (125)



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_2$
Molecular Weight: 446,2230

To the alcohol **80** (14.8 mg, 38.1 μmol , 1.00 eq.) and trimethylamine (8.00 μL , 57.7 μmol , 1.51 eq.) in dichloromethane (300 μL) was added 1-(chloromethoxy)-2-methoxyethane (94%; 10.0 μL , 82.3 μmol , 2.16 eq.). The reaction was stirred for 20 hours at r.t.. After the addition of aqueous sat. ammonium chloride (1 mL), the aqueous phase was extracted with dichloromethane (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (1.5 mg, 3.4 μmol , 9%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.58.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.39 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, 6), 6.86 (dd, $J = 10.0, 0.7$ Hz, 1H, 10), 5.87 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 9), 4.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 20), 4.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 20), 3.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 22), 3.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 17), 3.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 17), 3.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 12), 1.22 (s, 3H, 16), 1.18 (s, 3H, 15), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 23), 1.09 (s, 3H, 18).

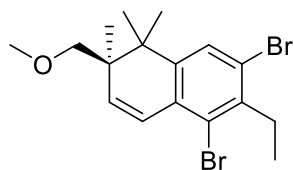
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 145.9 (1), 140.3 (4), 138.5 (9), 131.5 (2), 128.1 (6), 124.8 (3, 10), 123.4 (5), 95.5 (20), 71.8 (17), 63.3 (22), 41.4 (8), 40.4 (7), 31.0 (12), 23.9 (15), 22.5 (16), 17.9 (18), 15.2 (23), 12.6 (14).

HRMS (APCI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 447.0353; found: 447.0356.

HRMS (APCI⁺):^[a] m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 400.9933; found: 400.994.

(*R*)-5,7-Dibromo-6-ethyl-2-(methoxymethyl)-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (126)

^a The main signal is the methoxyl-alkyne generated by elimination of ethanol.



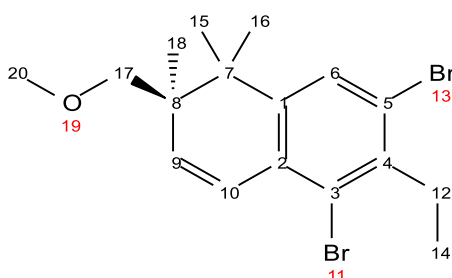
Chemical Formula: C₁₇H₂₂Br₂O
Molecular Weight: 402,1700

Method A

The alcohol **80** (8.40 mg, 21.6 μ mol, 1.00 eq.) and methyl trifluoromethanesulfonate (7.40 μ L, 64.9 μ mol, 3.00 eq.) were stirred for 44 hours in dichloromethane (400 μ L) at r.t.. After the addition of aqueous sat. ammonium chloride (1 mL), the aqueous phase was extracted with dichloromethane (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (2.8 mg, 3.4 μ mol, 32%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 15:1).

Method B

The alcohol **80** (32.2 mg, 98.4 μ mol, 1.00 eq.), silver(I)oxid (111 mg, 479 μ mol, 4.87 eq.) and iodomethane (82.0 μ L, 1.32 mmol, 13.4 eq.) were stirred for 9 d in diethyl ether (400 μ L) at r.t.. The solid was removed over Celite[®] and the organic phase was concentrated under reduced pressure. A colourless oil (29.5 mg, 73.4 μ mol, 75%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 40:1 to 30:1).



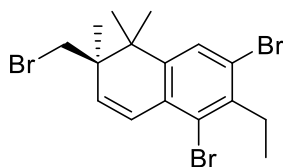
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.54.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.39 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, 6), 6.85 (dd, $J = 10.0, 0.7$ Hz, 1H, 10), 5.86 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 9), 3.27 (s, 3H, 20), 3.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 17), 3.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 17), 3.04 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 12), 1.21 (s, 3H, 16), 1.18 (s, 3H, 15), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14), 1.06 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 145.9 (1), 140.2 (4), 138.6 (9), 131.5 (2), 128.1 (6), 124.8 (3), 124.6 (10), 123.3 (5), 77.1 (17), 59.5 (20), 41.7 (8), 40.5 (7), 31.0 (12), 23.9 (15), 22.8 (16), 17.7 (18), 12.6 (14).

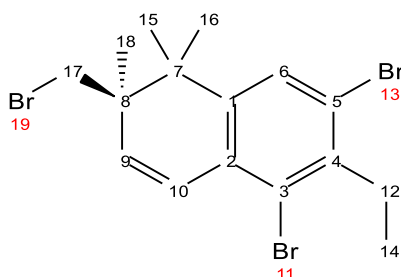
HRMS (EI): m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [M]: 400.0035; found: 400.0026.

(R)-5,7-Dibromo-2-(bromomethyl)-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (284)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Br}_3$
Molecular Weight: 451,0400

To the alcohol **80** (10.4 mg, 26.8 μmol , 1.00 eq.) and thiourea (4.40 mg, 57.8 μmol , 2.16 eq.) was added hydrobromic acid (48%; 18.0 μL , 159 μmol , 5.94 eq.). The reaction was stirred for 18 hours at 70 °C, before sodium hydroxide (3 M; 58.1 μL , 174 μmol , 6.50 eq.) was added. The reaction was stirred for additional 4 hours at 70 °C. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (6x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (6.8 mg, 15.1 μmol , 56%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).



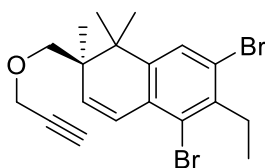
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.52.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.39 (s, 1H, 6), 6.90 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 10), 5.89 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 9), 3.49 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 17), 3.40 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 17), 3.04 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 12), 1.27 (s, 3H, 16), 1.22 (s, 3H, 15), 1.21 (s, 3H, 18), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 145.0 (1), 140.8 (4), 138.0 (9), 131.3 (2), 128.2 (6), 125.3 (10), 125.2 (3), 123.8 (5), 41.8 (7), 41.6 (17), 40.9 (8), 31.1 (12), 25.1 (15), 21.8 (16), 19.1 (18), 12.6 (14).

HRMS (EI): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [M]: 447.9037; found: 447.9031.

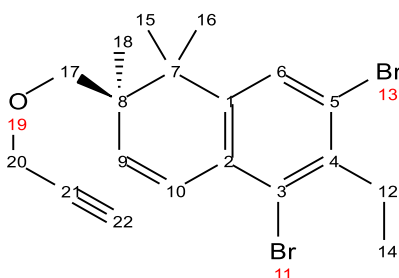
(*R*)-5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1,2-dihydronaphthalene (134a)



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}$
Molecular Weight: 426,1920

To the alcohol **80** (10.0 mg, 25.8 μmol , 1.00 eq.) and propargyl bromide (9.2 M; 8.40 μL , 77.3 μmol , 3.00 eq.) in tetrahydrofuran (200 μL) sodium hydride (60%; 3.90 mg, 97.5 μmol , 3.78 eq.) was added. The reaction was stirred for 18 hours at r.t., before further propargyl bromide (9.2 M; 8.40 μL , 77.3 μmol , 3.00 eq.) and sodium hydride (60%; 3.90 mg, 97.5 μmol ,

3.78 eq.) were added. The reaction was stirred for additional 16 hours at r.t.. After the addition of aqueous sat. ammonium chloride (0.5 mL) and water (0.5 mL), the aqueous phase was extracted with diethyl ether (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (8.1 mg, 19.0 μ mol, 74%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).



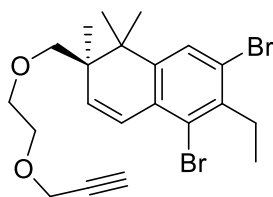
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 20:1) = 0.49.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H, 6), 6.86 (dd, J = 10.0, 0.7 Hz, 1H, 10), 5.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 9), 4.11 (dd, J = 15.9, 2.4 Hz, 1H, 20), 4.04 (dd, J = 15.9, 2.4 Hz, 1H, 20), 3.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 17), 3.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 17), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H, 12), 2.38 (t, J = 2.4 Hz, 1H, 22), 1.22 (s, 3H, 15), 1.20 (s, 3H, 16), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 14), 1.07 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 145.8 (1), 140.3 (4), 138.3 (9), 131.5 (2), 128.2 (6), 124.8 (3), 124.8 (10), 123.4 (5), 80.0 (21), 74.4 (22), 74.1 (17), 58.8 (20), 41.6 (7), 40.5 (8), 31.0 (12), 23.9 (16), 22.9 (15), 17.8 (18), 12.6 (14).

HRMS (EI): m/z calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [M]: 424.0037; found: 424.0033.

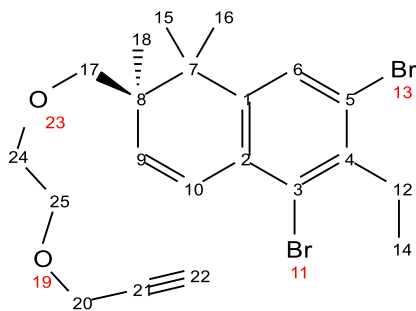
(*R*)-5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-2-((2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethoxy)methyl)-1,2-dihydronaphthalene (134b)



Chemical Formula: C₂₁H₂₆Br₂O₂

Molecular Weight: 470,2450

To the alcohol **80** (28.9 mg, 74.5 μ mol, 1.00 eq.) and 3-(2-bromoethoxy)prop-1-yne (**143**) (15.0 mg, 92.0 μ mol, 1.24 eq.) in tetrahydrofuran (300 μ L) sodium hydride (60%; 5.98 mg, 149 μ mol, 2.00 eq.) was added. The reaction was stirred at r.t. over 5 hours, additional 3-(2-bromoethoxy)prop-1-yne (**143**) (15.0 mg, 92.0 μ mol, 1.24 eq.) and sodium hydride (60%; 4.00 mg, 149 μ mol, 1.34 eq.) was added after each hour. The reaction was stirred for additional 14 hours at r.t.. After the addition of aqueous sat. ammonium chloride (0.5 mL) and water (0.5 mL), the aqueous phase was extracted with diethyl ether (5x 1 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (6.9 mg, 14.7 μ mol, 20%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 15:1).

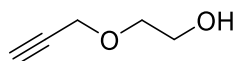


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 15:1) = 0.26.

¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.39 (s, 1H, 6), 6.85 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 10), 5.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 9), 4.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, 20), 3.62 – 3.59 (m, 2H, 25), 3.52 (dd, *J* = 5.7, 3.9 Hz, 2H, 24), 3.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 17), 3.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 17), 3.03 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, 12), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, 22), 1.22 (s, 3H, 15), 1.18 (s, 3H, 16), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 14), 1.06 (s, 3H, 18).

^{13}C -NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 146.1 (1), 140.1 (4), 138.6 (9), 131.6 (2), 128.1 (6), 124.8 (10), 124.7 (3), 123.3 (5), 80.0 (21), 75.5 (17), 74.4 (22), 71.2 (24), 69.2 (25), 58.6 (20), 41.8 (7), 40.3 (8), 31.0 (12), 24.1 (16), 22.7 (15), 17.8 (18), 12.6 (14).

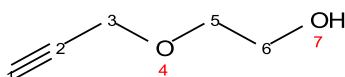
2-(Prop-2-yn-1-yloxy)ethan-1-ol (**141**)



Chemical Formula: $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$

Molecular Weight: 100,1170

To ethylene glycol (950 μL , 17.0 mmol, 5.05 eq.) in tetrahydrofuran (200 μL) sodium hydride (60%; 269 mg, 6.72 μmol , 2.00 eq.) was added dropwise at 0 °C. After 1 hour stirring at 0 °C, propargyl bromide (**140**) (9.2 M; 365 μL , 3.36 mmol, 1.00 eq.) was added. The reaction was stirred for 18 hours at r.t.. The reaction solution was filtered through Celite[®] and concentrated under reduced pressure. The product (197 mg, 1.97 mmol, 59%) was obtained after flash column chromatography (dichloromethane/methanol 24:1).

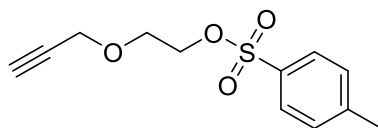


R_f (dichloromethane/methanol 24:1) = 0.32.

^1H -NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 4.20 (d, J = 2.4 Hz, 2H, 3), 3.78 – 3.75 (m, 2H, 6), 3.67 – 3.63 (m, 2H, 5), 2.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H, 1).

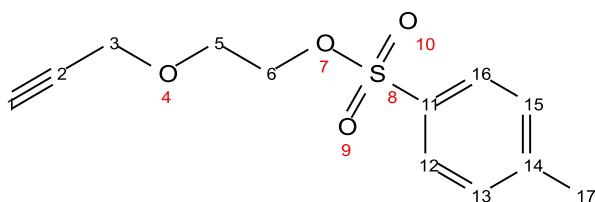
^{13}C -NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 79.6 (2), 74.8 (1), 71.3 (5), 61.9 (6), 58.6 (3).

2-(Prop-2-yn-1-yloxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (**142**)

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₄S

Molecular Weight: 254,3000

2-(Prop-2-yn-1-yloxy)ethan-1-ol (**142**) (288 mg, 2.88 mmol, 1.00 eq.) and trimethylamine (610 μ L, 4.32 mmol, 1.50 eq.) dissolved in dichloromethane (8.00 mL) was stirred for 15 minutes at r.t.. *p*-Toluenesulfonyl chloride (604 mg, 3.17 mmol, 1.10 eq.) was added and the reaction was stirred for 3 hours at r.t.. After the addition of water (4 mL), the aqueous phase was extracted with dichloromethane (4x 4 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless oil (558 mg, 2.20 mmol, 76%) was obtained after flash column chromatography (dichloromethane to cyclohexane/dichloromethane 1:2).

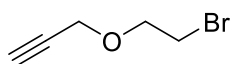


R_f (cyclohexane/ dichloromethane 1:2) = 0.22.

¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.82 – 7.79 (m, 2H, 12, 16), 7.36 – 7.32 (m, 2H, 13, 15), 4.21 – 4.17 (m, 2H, 6), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H, 3), 3.74 – 3.71 (m, 2H, 5), 2.45 (s, 3H, 17), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H, 1).

¹³C-NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 145.0 (14), 133.1 (11), 130.0 (13, 15), 128.1 (12, 16), 79.0 (2), 75.2 (1), 69.0 (6), 67.3 (5), 58.5 (3), 21.8 (17).

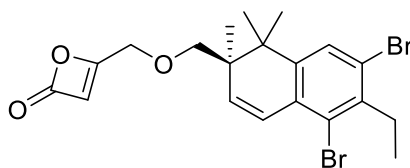
3-(2-Bromoethoxy)prop-1-yne (**143**)



Chemical Formula: C₅H₇BrO
Molecular Weight: 163,0140

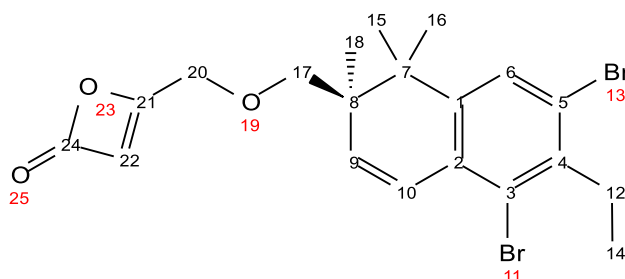
Tosylate **142** (370 mg, 1.46 mmol, 1.00 eq.) and lithium bromide (1.21 g, 13.9 mmol, 9.56 eq.) were suspended in dimethylformamide (6.00 mL) and stirred at r.t. for 22 hours. After the addition of water (18 mL), the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x 8 mL). The organic phase was washed with brine (15 mL) dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The work-up was repeated in the presence of DMF residues. The crude product (245 mg) was used for the next reaction without further purification.

(R)-4-(((5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methoxy)methyl)-2H-oxet-2-one (144)



Chemical Formula: C₂₀H₂₂Br₂O₃
Molecular Weight: 470,2010

To the in tetrahydrofuran solved alkyne **134a** (13.7 mg, 32.2 μmol, 1.00 eq.) was added lithium chloride (0.5 M, 64.3 μL, 32.2 μmol, 1.00 eq.), palladium(II) chloride (860 μg, 4.85 μmol, 0.15 eq.) and tetramethylthiourea (640 μg, 4.84 μmol, 0.15 eq.). The reaction was stirred at 60 °C under an atmospheric pressure of carbon monoxide for 48 hours. The reaction solution was filtered through Celite[®] and concentrated under reduced pressure. The product (4.7 mg, 10.0 μmol, 31%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 20:1).

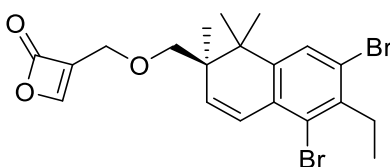


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.30.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform- d) δ [ppm]: 7.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H, 6), 6.89 (dd, J = 10.0, 0.7 Hz, 1H, 10), 6.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H, 22), 5.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 9), 4.00 (d, J = 1.6 Hz, 2H, 20), 3.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 17), 3.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 17), 3.03 (qd, J = 7.5, 1.1 Hz, 2H, 12), 1.24 (s, 3H, 15), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 14), 1.17 (s, 3H, 16), 1.12 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform- d) δ [ppm]: 164.0 (24), 145.8 (1), 145.4 (21), 140.4 (4), 137.8 (10), 131.4 (2), 128.0 (6), 125.4 (3), 124.9 (9), 123.6 (5), 115.4 (22), 75.7 (17), 74.3 (20), 41.8 (8), 40.2 (7), 31.1 (12), 24.4 (16), 22.4 (15), 17.9 (18), 12.6 (14).

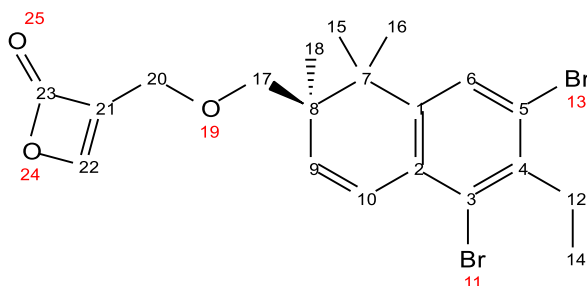
(R)-3-(((5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methoxy)methyl)-2H-oxet-2-one (145)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_3$
Molecular Weight: 470,2010

To the in tetrahydrofuran solved alkyne **134a** (13.7 mg, 32.2 μmol , 1.00 eq.) was added lithium chloride (0.5 M, 64.3 μL , 32.2 μmol , 1.00 eq.), palladium(II) chloride (860 μg , 4.85 μmol , 0.15 eq.) and tetramethylthiourea (640 μg , 4.84 μmol , 0.15 eq.). The reaction was stirred at 60 °C under an atmospheric pressure of carbon monoxide for 48 hours. The reaction solution

was filtered through Celite[®] and concentrated under reduced pressure. The product (5.2 mg, 11.1 μmol , 34%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 20:1).

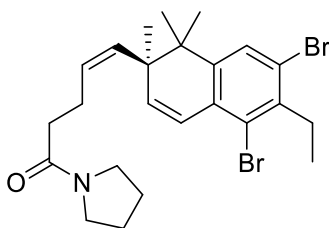


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.34.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.42 (s, 1H, 22), 7.37 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, 6), 6.83 (dd, $J = 10.0, 0.7$ Hz, 1H, 10), 5.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 9), 4.25 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, 20), 3.35 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, 17), 3.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 12), 1.18 (s, 3H, 15), 1.18 (s, 3H, 16), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14), 1.02 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 164.7 (23), 146.0 (1), 140.2 (4), 138.4 (10), 136.4 (22), 132.2 (21), 131.5 (2), 128.1 (6), 124.8 (3), 124.8 (9), 123.3 (5), 74.9 (17), 64.6 (20), 41.8 (8), 40.4 (7), 31.0 (12), 23.9 (16), 23.1 (15), 17.7 (18), 12.6 (14).

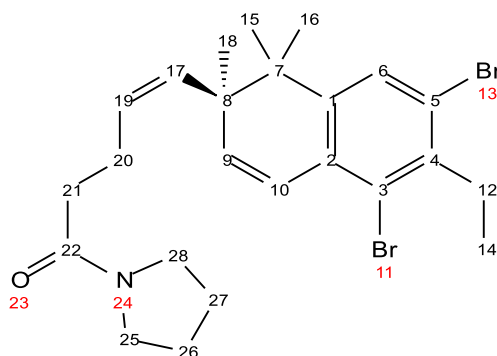
(*R,Z*)-5-(5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)pent-4-en-1-one (3)



Chemical Formula: $C_{24}H_{31}Br_2NO$
Molecular Weight: 509,3260

To 3-(ethoxycarbonyl)propyltriphenylphosphonium bromide (**152**) (660 mg, 1.44 mmol, 3.00 eq.) cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sodium bis(trimethylsilyl)amide (1 M; 1.63 mL, 1.63 mmol, 3.40 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 minutes, evaporated and suspended in toluene (5.0 mL). The aldehyde **104** (185 mg, 480 μmol , 1.00 eq.) solved in toluene (10 mL) was added. The reaction was stirred for 16 hours at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, before an additional portion of the Wittig-salt **153** (1.50 eq.) was added and the reaction was stirred for additional 4 hours. After removal of the solvent, the residue was solved in dichloromethane (0.3 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and filtered through Celite[®] and silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 10:1). After all salts were removed, the crude product **154** (204 mg) was without further purification.

The crude product **154** (204 mg) was stirred for 48 hours in pyrrolidine (2.50 mL) at $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. After removal of the solvent, the product, a yellowish, viscous oil (116 mg, 209 μmol , 44% (58% brsm)) and starting material (48.5 mg, 126 μmol , 26%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1 to 1:1).



154 R_f (cyclohexane/ethyl acetate 25:1) = 0.27.

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) = 0.20.

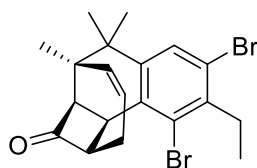
Optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform- d) δ [ppm]: 7.39 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, 6), 6.82 (dd, $J = 10.0, 0.7$ Hz, 1H, 10), 6.15 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 9), 5.44 – 5.38 (m, 2H, 17, 19), 3.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 28), 3.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 25), 3.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 12), 2.67 – 2.61 (m, 1H, 20), 2.53 – 2.48 (m, 1H, 20), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 21), 1.95 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H, 26), 1.85 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H, 27), 1.25 (s, 3H, 16), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14), 1.16 (s, 3H, 15), 1.08 (s, 3H, 18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform- d) δ [ppm]: 170.9 (22), 145.6 (1), 141.1 (9), 140.2 (4), 134.4 (17), 131.5 (2), 131.3 (19), 128.2 (6), 124.8 (3), 123.6 (10), 123.2 (5), 46.7 (25), 45.8 (28), 44.3 (8), 42.3 (7), 35.0 (21), 31.1 (12), 26.3 (26), 25.6 (15), 25.1 (20), 24.6 (27), 22.4 (18), 21.7 (16), 12.6 (14).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 508.0845; found: 508.0829.

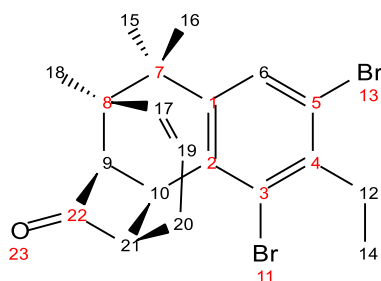
(1*R*,2*aR*,3*R*,8*bS*)-6,8-Dibromo-7-ethyl-3,4,4-trimethyl-2*a*,3,4,8*b*-tetrahydro-3,1-prop[1]enocyclobuta[*a*]naphthalen-2(1*H*)-one (5)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}$
Molecular Weight: 438,2030

The acid amide **3** (93.4 mg, 183 μmol , 3.00 eq.) and trifluoromethanesulfonic anhydride (1 M; 366 μL , 366 μmol , 2.00 eq.) were stirred for 30 min in toluene (11 mL) at r.t. and additional 30 min at 70 °C. After the addition of 2-fluoropyridine (31.6 μL , 367 μmol , 2.00 eq.), the solution turned deep blue to black in a few moments. The reaction was stirred at 70 °C for 2 hours and additional 18 hours at 140 °C. After the addition of water (8 mL), the mixture was

stirred for further 2 hours. To the cold mixture aqueous sodium hydroxide solution (2 M; 3 mL) was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (15 mL). Brine (3 mL) was added to the aqueous phase, which was then extracted a second time with diethyl ether (15 mL). Aqueous sat. ammonium chloride (4 mL) was added to the aqueous phase, which was then extracted a third time with diethyl ether (15 mL). The combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A yellow-brown crystalline solid (44.0 mg, 100 μ mol, 55%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 25:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 25:1) = 0.21.

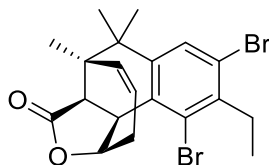
Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} = +236^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.43 (s, 1H, 6), 5.36 (ddt, $J = 12.6, 2.8, 1.8$ Hz, 1H, 17), 5.22 (dddd, $J = 12.5, 5.1, 2.6, 1.1$ Hz, 1H, 19), 3.98 – 3.93 (m, 1H, 21), 3.65 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 10), 3.47 (ddd, $J = 8.4, 6.7, 1.9$ Hz, 1H, 9), 3.04 (qd, $J = 7.5, 3.9$ Hz, 2H, 12), 2.32 (dtd, $J = 18.8, 5.2, 1.6$ Hz, 1H, 20), 1.80 (dq, $J = 18.7, 2.8$ Hz, 1H, 20), 1.39 (s, 3H, 16), 1.28 (s, 3H, 18), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14), 1.09 (s, 3H, 15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 210.0 (22), 148.6 (1), 140.1 (4), 134.9 (17), 132.9 (2), 128.9 (6), 128.1 (3), 126.5 (19), 123.1 (5), 63.2 (9), 61.6 (21), 42.3 (7), 40.2 (8), 32.9 (10), 30.9 (12), 28.0 (15), 27.1 (20), 21.9 (16), 21.7 (18), 12.7 (14).

HRMS (EI): m/z calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [M]: 436.0037; found: 436.0031.

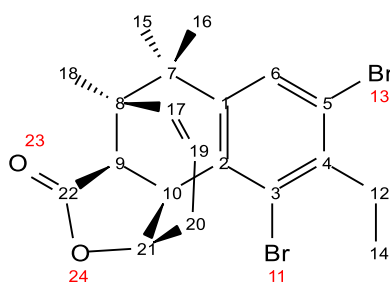
(1*R*,3*aR*,4*R*,9*bS*)-7,9-Dibromo-8-ethyl-4,5,5-trimethyl-3*a*,4,5,9*b*-tetrahydro-4,1-prop[1]enonaphtho[1,2-*c*]furan-3(1*H*)-one (170)



Chemical Formula: C₂₀H₂₂Br₂O₂

Molecular Weight: 454,2020

Selenium dioxide (3.40 mg, 30.6 mmol, 1.51 eq.) and *t*butyl hydroperoxide (5.5 M; 5.50 μ L, 30.3 μ mol, 1.49 eq.) were stirred for 30 min in dichloromethane (300 μ L) at r.t.. After the addition of the unsaturated ketone **5** (8.9 mg, 20.3 mmol, 1.00 eq.) the reaction was stirred for 24 hours. After removal of the solvent, the product mixture, a yellowish, viscous oil (5.60 mg, 13.3 μ mol, 61%; **170** 3.30 mg, 7.27 μ mol, 36%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).



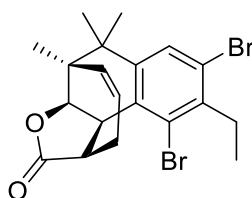
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.19.

¹H-NMR (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.53 (s, 1H, 6), 5.70 (dddd, J = 7.9, 4.2, 2.2, 1.3 Hz, 1H, 21), 5.36 (ddt, J = 12.8, 2.9, 1.4 Hz, 2H, 17), 5.13 (dddd, J = 12.8, 6.4, 2.2, 1.3 Hz, 1H, 19), 4.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H, 10), 3.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 12), 2.98 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H, 9), 2.50 (dddt, J = 18.7, 6.2, 4.1, 0.9 Hz, 1H, 20), 1.72 (ddt, J = 18.7, 4.9, 2.1 Hz, 1H, 20), 1.46 (s, 3H, 18), 1.42 (s, 3H, 16), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 14), 1.11 (s, 3H, 15).

^{13}C -NMR (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 177.7 (22), 148.0 (1), 140.9 (4), 135.2 (17), 131.4 (2), 130.5 (6), 127.0 (3), 124.2 (5), 121.8 (19), 77.9 (21), 77.2, 44.0 (9), 43.6 (7), 43.3 (10), 42.5 (8), 32.5 (20), 31.3 (12), 29.4 (15), 22.7 (16), 21.3 (18), 12.6 (14).

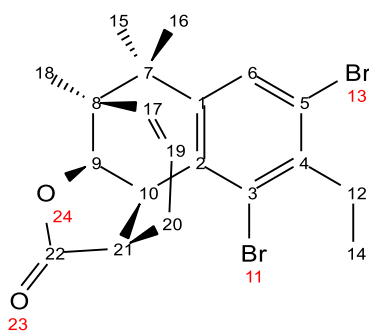
HRMS (APCI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 453.0059; found: 453.0056.

(1*R*,3*aR*,4*S*,9*bR*)-7,9-Dibromo-8-ethyl-4,5,5-trimethyl-3*a*,4,5,9*b*-tetrahydro-4,1-prop[1]enonaphtho[2,1-*b*]furan-2(1*H*)-one (171)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_2$
Molecular Weight: 454,2020

Selenium dioxide (3.40 mg, 30.6 μmol , 1.51 eq.) and *t*-butyl hydroperoxide (5.5 m ; 5.50 μL , 30.3 μmol , 1.49 eq.) were stirred for 30 min in dichloromethane (300 μL) at r.t.. After the addition of the unsaturated ketone **5** (8.9 mg, 20.3 μmol , 1.00 eq.) the reaction was stirred for 24 hours. After removal of the solvent, the product mixture, a yellowish, viscous oil (5.60 mg, 13.3 μmol , 61%; **171** 2.30 mg, 5.06 μmol , 25%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 10:1).



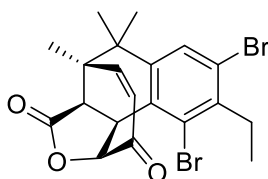
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) = 0.19.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.51 (s, 1H, 6), 5.25 (dddd, $J = 12.9, 6.4, 1.9, 1.0$ Hz, 1H, 19), 5.19 (dddd, $J = 12.9, 2.9, 1.9, 0.8$ Hz, 1H, 17), 4.96 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H, 9), 4.10 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, 10), 3.67 (dtd, $J = 8.6, 4.1, 0.8$ Hz, 1H, 21), 3.04 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 12), 2.45 (dddt, $J = 18.6, 6.4, 4.1, 0.8$ Hz, 1H, 20), 1.72 (ddt, $J = 18.6, 4.9, 2.1$ Hz, 1H, 20), 1.42 (s, 3H, 16), 1.35 (s, 3H, 18), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14), 1.15 (s, 3H, 15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 178.9 (22), 147.9 (1), 141.0 (4), 133.3 (17), 132.1 (2), 130.4 (6), 127.6 (3), 124.3 (19), 124.1 (5), 81.6 (9), 46.4 (8), 43.8 (7), 43.6 (10), 40.5 (21), 31.3 (12), 29.5 (15), 29.2 (20), 23.6 (16), 20.5 (18), 12.5 (14).

HRMS (APCI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 453.0059; found: 453.0056.

(+)-Salimabromide (1)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_3$
Molecular Weight: 468,1850

Method A

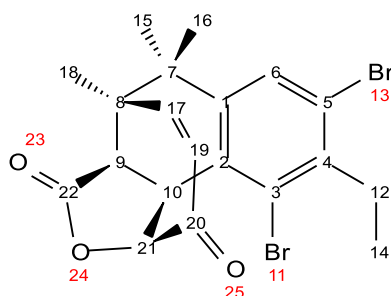
The unsaturated ketone **5** (19.5 mg, 44.5 μmol , 1.00 eq.), sodium chlorite (80%; 30.2 mg, 267 μmol , 6.00 eq.) and *t*butyl hydroperoxide (5.5 M; 240 μL , 1.33 mmol, 30.0 eq.) were dissolved in acetonitrile (3.0 mL) and water (1.0 mL). The reaction was stirred for 72 hours at 50 °C. Twice, sodium chlorite (80%; 30.2 mg, 267 mmol, 6.00 eq.) and *t*butyl hydroperoxide (5.5 M; 240 μL , 1.33 mmol, 30.0 eq.) were added after every 24 hours.

The solution was concentrated under reduced pressure. Sodium chlorite (80%; 30.2 mg, 267 mmol, 6.00 eq.) and *t*butyl hydroperoxide (5.5 M; 240 μL , 1.33 mmol, 30.0 eq.) were added, dissolved in acetonitrile (500 μL) and water (170 μL). After additional 48 hours at 50 °C,

the solvent was removed and water (1.0 mL) was added to the residue. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5x 1 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (3.20 mg, 6.83 μmol , 15%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 4:1).

Method B

The unsaturated ketone **5** (10.0 mg, 22.8 μmol , 1.00 eq.), copper(I) oxide (9.08 mg, 114 μmol , 5.00 eq.), *t*-butyl hydroperoxide (5.5 M; 41.5 μL , 228 mmol, 10.0 eq.) were dissolved in acetonitrile (0.4 mL). The reaction was stirred for 72 hours at 60 °C. Within the 72 hours, *t*-butyl hydroperoxide (5.5 M; 41.5 μL , 228 mmol, 10.0 eq.) was added 5 times at 6- and 18-hour intervals. Water (2.0 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5x 1 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (1.60 mg, 3.42 μmol , 15%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 4:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 4:1) = 0.29.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{23} = +188.3^\circ$ ($c=0.6$, CHCl_3)

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} = +181.1^\circ$ ($c=0.53$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ [ppm]: 7.63 (s, 1H, 6), 6.33 (dd, $J = 13.1, 1.4$ Hz, 1H, 17), 5.68 (dd, $J = 13.1, 2.0$ Hz, 1H, 19), 5.63 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, 21), 4.42 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, 10), 3.36 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H, 9), 3.12 – 3.04 (m, 2H, 12), 1.60 (s, 3H, 18), 1.50 (s, 3H, 16), 1.24 (s, 3H, 15), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14).

^{13}C -NMR (175 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 197.7 (20), 177.9 (22), 149.8 (17), 147.5 (1), 142.7 (4), 131.5 (6), 130.1 (2), 128.1 (3), 126.5 (19), 125.7 (5), 83.5 (21), 45.8 (8), 45.1 (9), 44.7 (7), 42.6 (10), 31.9 (12), 29.1 (15), 22.5 (16), 21.8 (18), 12.7 (14).

^1H -NMR (700 MHz, Chloroform- d) δ [ppm]: 7.48 (s, 1H, 6), 6.12 (dd, $J = 13.0, 1.4$ Hz, 1H, 17), 5.69 – 5.66 (m, 2H, 19, 21), 4.22 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, 10), 3.15 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 9), 3.07 – 2.97 (m, 2H, 12), 1.59 (s, 3H, 18), 1.45 (s, 3H, 16), 1.20 (s, 3H, 15), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14).

^{13}C -NMR (175 MHz, Chloroform- d) δ [ppm]: 195.7 (20), 176.1 (22), 147.4 (17), 145.5 (1), 142.1 (4), 130.4 (6), 127.8 (2), 127.4 (3), 126.1 (19), 125.4 (5), 82.1 (21), 44.6 (8), 44.2 (9), 43.6 (7), 41.7 (10), 31.3 (12), 29.2 (15), 22.5 (16), 21.7 (18), 12.4 (14).

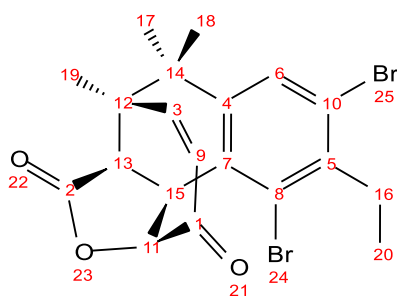
HRMS (EI): m/z calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}$ [M]: 465.9779; found: 465.9791.

UV (MeCN): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 210 nm (1.5).

CD (MeCN): $\Delta\epsilon_{202} = -2.54 \frac{\text{deg cm}^2}{\text{cmol}}$, $\Delta\epsilon_{212} = 5.19 \frac{\text{deg cm}^2}{\text{cmol}}$, $\Delta\epsilon_{221} = 1.67 \frac{\text{deg cm}^2}{\text{cmol}}$, $\Delta\epsilon_{238} = 4.84 \frac{\text{deg cm}^2}{\text{cmol}}$.

Comparison of synthetic (+)-salimabromide and natural salimabromide^[11]

See Table 5 on page 46 for a direct and exact comparison with calibration according to the literature (Tabelle 5).

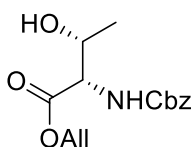


entry	^1H NMR (700 MHz, MeOD) synthetic (+)-Salimabromide [ppm]	^1H NMR (500 MHz, MeOD) natural Salimabromide [ppm]	^{13}C NMR (175 MHz, MeOD) synthetic (+)-	^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) natural

	($\delta\text{H} = 3.3349$ ppm)	($\delta\text{H} = 3.35$ ppm)	Salimabromide [ppm]	Salimabromide [ppm]
1			197.7	197.7
2			177.9	177.9
3	6.33 (dd, $J = 13.1, 1.4$ Hz, 1H)	6.35 (dd, $J = 13.1$ Hz, 1H)	149.8	149.8
4			147.5	147.6
5			142.7	142.7
6	7.63 (s, 1H)	7.65 (s, 1H)	131.5	131.5
7			130.1	130.1
8			128.1	128.1
9	5.68 (dd, $J = 13.1, 2.0$ Hz, 1H)	5.70 (dd, $J = 13.1$ Hz, 1H)	126.5	126.5
10			125.7	125.7
11	5.63 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H)	5.65 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H)	83.5	83.5
12			45.8	45.8
13	3.36 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H)	3.38 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H)	45.1	45.2
14			44.7	44.7
15	4.42 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H)	4.44 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H)	42.6	42.6
16	3.12 – 3.04 (m, 2H)	3.09 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H)	31.9	31.9
17	1.24 (s, 3H)	1.25 (s, 3H)	29.1	29.1
18	1.50 (s, 3H)	1.52 (s, 3H)	22.5	22.5
19	1.60 (s, 3H)	1.61 (s, 3H)	21.8	21.8
20	1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)	1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)	12.7	12.7

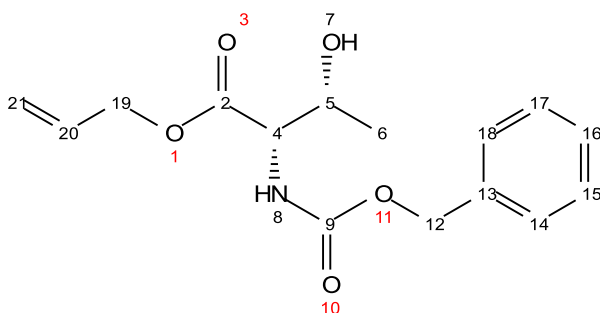
11.2. Experimental section related to ADEP

Allyl ((benzyloxy)carbonyl)-L-threoninate (205a)



Chemical Formula: C₁₅H₁₉NO₅
Molecular Weight: 293,3190

((Benzyloxy)carbonyl)-L-threoninate (500 mg, 1.97 mmol, 1.00 eq.) and caesium carbonate (322 mg, 987 μ mol, 0.50 eq.) were dissolved in dimethylformamide (7.5 mL) and water (2.5 mL). After 30 minutes stirring at r.t. the residue was removed and the solution was concentrated and dried over three times azeotropic removal with toluene. The solid obtained was dissolved in dimethylformamide (5.0 mL). After addition of allyl bromide (255 μ L, 2.95 mmol, 1.49 eq.) at 0 °C, the reaction was stirred for 24 hours at r.t.. The solvent was removed and water (7.5 mL) was added to the residue. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x 7.5 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (554 mg, 1.89 mmol, 96%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 2:1).

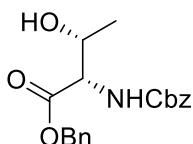


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 2:1) = 0.15.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.37 – 7.35 (m, 4H, 14, 15, 17, 18), 7.34 – 7.30 (m, 1H, 16), 5.90 (ddt, $J = 16.6, 11.0, 5.7$ Hz, 1H, 20), 5.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 8), 5.34 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, 21), 5.26 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, 21), 5.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H, 12), 4.67 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, 19), 4.38 – 4.34 (m, 2H, 4, 5), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 6).

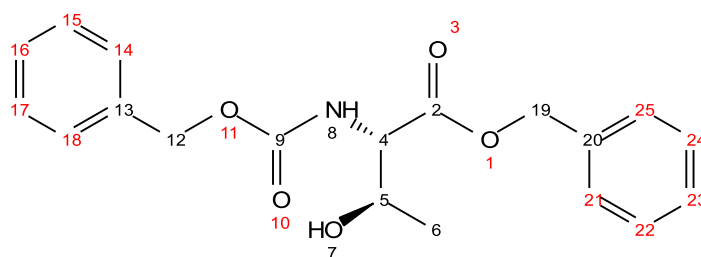
$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 170.8 (2), 156.7 (9), 136.2 (13), 131.4 (20), 128.6 (15, 17), 128.2 (16), 128.1 (14, 18), 119.0 (21), 68.1 (5), 67.2 (12), 66.2 (19), 59.1 (4), 20.0 (6).

Benzyl ((benzyloxy)carbonyl)-L-threoninate (205b)



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 343,3790

((Benzyloxy)carbonyl)-L-threoninate (1.00 g, 3.95 mmol, 1.00 eq.) and caesium carbonate (645 mg, 1.98 mmol, 0.50 eq.) were dissolved in dimethylformamide (15 mL) and water (5 mL). After 30 minutes stirring at r.t. the residue was removed and the solution was concentrated and dried over three times azeotropic removal with toluene. The solid obtained was dissolved in dimethylformamide (10 mL). After addition of benzyl bromide (710 μL , 5.98 mmol, 1.51 eq.) at 0 °C, the reaction was stirred for 24 hours at r.t.. The solvent was removed and water (15 mL) was added to the residue. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x 15 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (1.28 g, 3.73 mmol, 94%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1).



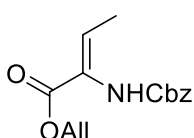
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) = 0.09.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.39 – 7.30 (m, 10H, 14-18 & 21-25), 5.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 8), 5.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H, 19), 5.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H, 19), 5.13 (s, 2H, 12), 4.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4), 4.35 (q, J = 6.4 Hz, 1H, 5), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 171.1 (2), 156.9 (9), 136.3 (13), 135.3 (20), 128.8*, 128.7*, 128.7*, 128.4*, 128.4*, 128.2*, 68.2 (5), 67.5 (19), 67.4 (12), 59.3 (4), 20.1 (6).

* Signals cannot be clearly assigned to 14-18 & 21-25.

Allyl (Z)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)but-2-enoate (**211.1**)

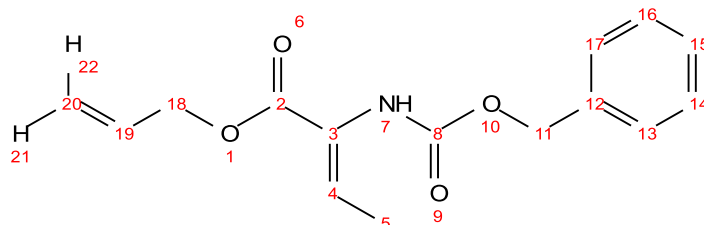


Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

Molecular Weight: 275,3040

Diisopropyl azodicarboxylate (1.9 M; 43.6 μL , 82.8 μmol , 1.50 eq.) and tri-*n*-butylphosphine (95%; 26.5 μL , 102 μmol , 1.85 eq.) were stirred at 0 °C for 30 minutes. Allyl ((benzyloxy)carbonyl)-L-threoninate (**205a**) (16.2 mg, 55.2 μmol , 1.00 eq.) was added. After stirring for 4 hours at r.t. (*t*-butoxycarbonyl)-L-proline (**202a**) (17.8 mg, 82.8 μmol , 1.50 eq.) was added and stirred for additional 20 hours. A colourless viscous oil (3.60 mg, 13.1 μmol , 24%)

was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 2:1) and starting material (10.9 mg, 37.1 μmol , 67%) recovered.

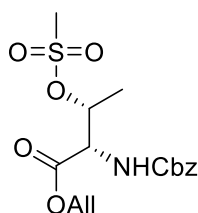


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 2:1) = 0.38.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.42 – 7.38 (m, 4H, 13, 14, 16, 17), 7.38 – 7.34 (m, 1H, 15), 6.82 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 5), 6.24 (s, 1H, 7), 5.94 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.7 Hz, 1H, 19), 5.35 (dq, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H, 22), 5.27 (dq, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H, 21), 5.18 (s, 2H, 11), 4.68 (dt, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H, 18), 1.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 164.2 (2), 153.9 (8), 136.0 (12), 133.5 (5), 131.8 (19), 128.6 (14, 16), 128.3 (15), 128.2 (13, 17), 126.3 (4), 118.6 (20), 67.4 (11), 66.0 (18), 14.4 (6).

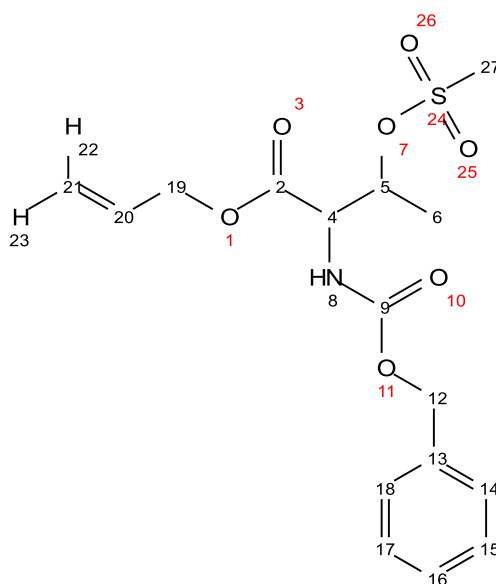
Allyl *N*-((benzyloxy)carbonyl)-*O*-(methylsulfonyl)-*L*-threoninate (**212.1**)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$
Molecular Weight: 371,4040

Allyl ((benzyloxy)carbonyl)-*L*-threoninate (**205a**) (20.6 mg, 70.2 μmol , 1.00 eq.), pyridine (17.0 μL , 211 μmol , 3.00 eq.) and mesyl chloride (6.50 μL , 84.2 μmol , 1.20 eq.) were stirred in dichloromethane (250 μL) for 24 hours at r.t.. Additional mesyl chloride (5.40 μL , 69.8 μmol , 1.00 eq.) and diisopropylethylamine (12.2 μL , 70.2 μmol , 1.00 eq.) were added and stirred for

additional 8 hours at r.t.. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (4x 1 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless liquid (10.5 mg, 28.3 μ mol, 40%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 4:1 to 3:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 2:1) = 0.21.

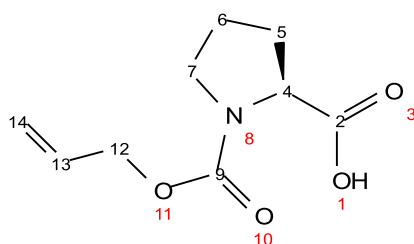
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.39 – 7.36 (m, 4H, 14, 15, 17, 18), 7.36 – 7.32 (m, 1H, 16), 5.93 (ddt, J = 16.6, 10.4, 6.0 Hz, 1H, 20), 5.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H, 8), 5.36 (dt, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H, 22), 5.31 (qd, J = 6.5, 2.2 Hz, 1H, 5), 5.29 (dd, J = 10.5, 0.8 Hz, 1H, 23), 5.15 (d, J = 3.2 Hz, 2H, 12), 4.71 (ddt, J = 13.0, 6.1, 1.3 Hz, 1H, 19), 4.64 (ddt, J = 13.0, 5.9, 1.3 Hz, 1H, 19), 4.58 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H, 4), 2.95 (s, 3H, 27), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 168.9 (2), 156.6 (9), 136.0 (13), 131.3 (20), 128.7 (15, 17), 128.5 (16), 128.3 (14, 18), 119.8 (21), 78.2 (5), 67.7 (12), 67.1 (19), 58.2 (4), 38.7 (27), 18.5 (6).

((Allyloxy)carbonyl)-L-proline (202b)Chemical Formula: C₉H₁₃NO₄

Molecular Weight: 199,2060

L-Proline (1.00 g, 8.69 mmol, 1.00 eq.) and sodium carbonate (921 mg, 8.69 mmol, 1.00 eq.) were dissolved in tetrahydrofuran (6 mL) and water (6 mL). Allyl chloroformate (940 μ L, 8.84 mmol, 1.02 eq.) was added at 0 °C and the reaction was stirred for 72 hours at r.t.. The mixture was acidified to pH \approx 4 and then extracted with ethyl acetate (2x 6 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless viscous oil (1.71 g, 8.58 mmol, 99%) was obtained.



The signals described are those of the double data set.

The restricted inversion of the pyramidal proline nitrogen atom generates a duplicate data set. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard (¹H-NMR & ¹³C-NMR).

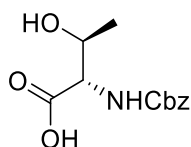
¹H-NMR (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 5.94 (ddt, J = 16.2, 10.8, 5.5 Hz, ²/₃H, 13), 5.87 (ddt, J = 16.2, 10.8, 5.5 Hz, ¹/₃H, 13), 5.32 (d, J = 17.3 Hz, ²/₃H, 14), 5.27 (d, J = 17.4 Hz, ¹/₃H, 14), 5.23 (d, J = 10.5 Hz, ²/₃H, 14), 5.17 (d, J = 10.5 Hz, ¹/₃H, 14), 4.66 – 4.61 (m, ⁴/₃H, 12), 4.60 – 4.57 (m, ²/₃H, 12), 4.40 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, ²/₃H, 4), 4.37 (dd, J = 9.0, 3.7 Hz, ¹/₃H, 4), 3.60 (d, J = 9.9 Hz, ¹/₃H, 7), 3.58 – 3.54 (m, ²/₃H, 7), 3.53 – 3.50 (m, ¹/₃H, 7), 3.49 – 3.43 (m, ²/₃H, 7), 2.26 (ddd, J = 32.1, 12.4, 6.7 Hz, 1H, 5), 2.19 – 2.09 (m, 1H, 5), 2.02 – 1.88 (m, 2H, 6).

^{13}C -NMR (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 178.0 (2), 175.6 (2), 156.2 (9), 154.4 (9), 132.8 (13), 132.6 (13), 118.0 (14), 117.4 (14), 66.7 (12), 66.1 (12), 59.6 (4), 58.7 (4), 47.0 (7), 46.8 (7), 31.7 (5), 31.1 (5), 23.6 (6), 22.8 (6).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 200.0917; found: 200.0922.

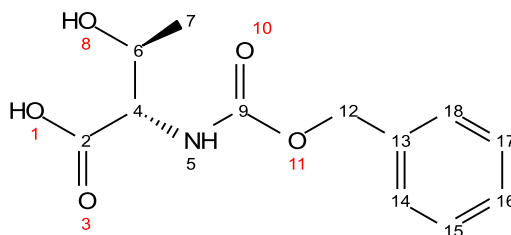
HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 222.0737; found: 222.0742.

((Benzyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (203a)



Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 253,2540

L-Allothreonine (**8**) (100 mg, 839 μmol , 1.00 eq.) and sodium carbonate (90.8 mg, 856 μmol , 1.02 eq.) were dissolved in tetrahydrofuran (2 mL) and water (2 mL). Benzyl chloroformate (120 μL , 856 μmol , 1.02 eq.) was added at 0 °C and the reaction was stirred for 20 hours at r.t.. The mixture was acidified to $\text{pH} \approx 3$ and then extracted with ethyl acetate (4x 5 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A white power (202 mg, 798 μmol , 95%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:1 and 0.5% acetic acid to 0:1 and 0.5%).



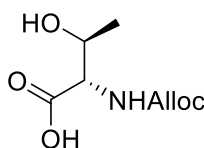
R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:1 and 0.5% acetic acid) = 0.08.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.35 – 7.28 (m, 5H, 14, 15, 16, 17, 18), 5.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 5), 5.10 (s, 2H, 12), 4.40 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H, 4), 4.17 (td, J = 6.6, 4.0 Hz, 1H, 6), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 173.2 (2), 156.8 (9), 135.8 (13), 128.6 (15, 17), 128.3 (16), 128.2 (14, 18), 69.0 (6), 67.5 (12), 59.3 (4), 18.8 (7).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 254.1023; found: 254.1029.

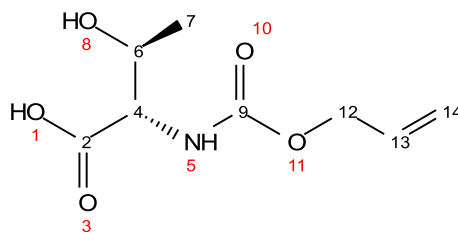
((Allyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (203b)



Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$

Molecular Weight: 203,1940

L-Allothreonine (**8**) (200 mg, 1.68 mmol, 1.00 eq.) and sodium carbonate (183 mg, 1.73 mmol, 1.03 eq.) were dissolved in tetrahydrofuran (2 mL) and water (5 mL). Allyl chloroformate (183 mg, 1.73 mmol, 1.03 eq.) was added at 0 °C and the reaction was stirred for 96 hours at r.t.. The mixture was acidified to pH \approx 3 and then extracted with ethyl acetate (4x 5 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless viscous oil (307 mg, 1.51 mmol, 90%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:1 and 0.5% acetic acid to 0:1 and 0.5%).

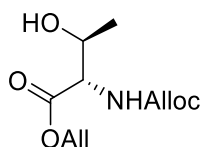


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:1 and 0.5% acetic acid) = 0.09.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 5.95 – 5.87 (m, 1H, 13), 5.35 – 5.29 (m, 1H, 14), 5.23 (dq, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H, 14), 4.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, 12), 4.43 – 4.37 (m, 1H, 4), 4.22 – 4.17 (m, 1H, 6), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 173.2 (2), 156.9 (9), 132.4 (13), 118.4 (14), 69.2 (6), 66.5 (12), 59.4 (4), 19.1 (7).

Allyl ((allyloxy)carbonyl)-L-allothreoninate (204a)



Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 243,2590

Method A

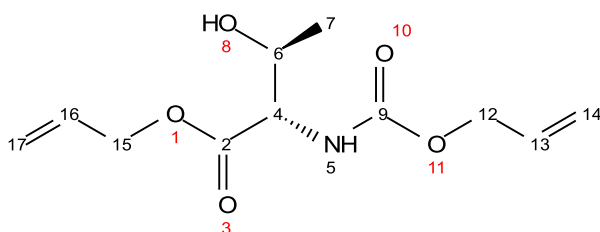
((Allyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (**203b**) (244 mg, 1.20 mmol, 1.00 eq.) and sodium carbonate (146 mg, 1.38 mmol, 1.15 eq.) were dissolved in dimethylformamide (2.0 mL) and water (1.0 mL). After 30 minutes stirring at r.t. the residue was removed and the solution was concentrated and dried over three times azeotropic removal with toluene. The solid obtained was dissolved in dimethylformamide (2.0 mL). After addition of allyl bromide (155 μL , 1.80 mmol, 1.50 eq.) at 0 °C, the reaction was stirred for 18 hours at r.t.. The solvent was

removed and water (4.0 mL) was added to the residue. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x 3 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (224 mg, 921 μ mol, 77%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 2:1 to 1:2).

Method B

L-Allothreonine (**8**) (200 mg, 1.68 mmol, 1.00 eq.) and sodium carbonate (183 mg, 1.73 mmol, 1.03 eq.) were dissolved in tetrahydrofuran (2 mL) and water (5 mL). Allyl chloroformate (183 mg, 1.73 mmol, 1.03 eq.) was added at 0 °C and the reaction was stirred for 96 hours at r.t.. The mixture was acidified to pH \approx 3 and then extracted with ethyl acetate (4x 5 mL). A colourless viscous oil (350 mg) was used without further purification.

The viscous oil (350 mg) and sodium carbonate (90.5 mg, 854 μ mol, 0.51 eq.) were dissolved in dimethylformamide (2.0 mL) and water (1.0 mL). After 30 minutes stirring at r.t. the residue was removed and the solution was concentrated and dried over three times azeotropic removal with toluene. The solid obtained was dissolved in dimethylformamide (2.5 mL). After addition of allyl bromide (218 μ L, 2.52 mmol, 1.50 eq.) at 0 °C and the reaction was stirred for 18 hours at r.t.. The solvent was removed and water (4.0 mL) was added to the residue. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x 3 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (307 mg, 1.26 mmol, 75% over two steps) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 2:1 to 1:2).

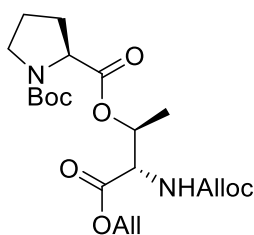


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) = 0.30.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 5.92 (ddtd, $J = 17.4, 10.4, 5.8, 1.4$ Hz, 2H, 13, 16), 5.64 (s, 1H, 5), 5.36 (dq, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H, 17), 5.32 (dq, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H, 14), 5.28 (dq, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, 17), 5.23 (dq, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, 14), 4.70 – 4.66 (m, 2H, 15), 4.59 (dt, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 2H, 12), 4.46 (dd, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 1H, 4), 4.21 – 4.16 (m, 1H, 6), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 7).

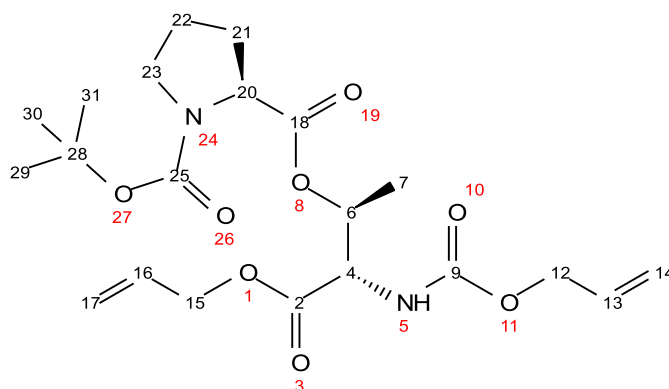
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 170.1 (2), 156.6 (9), 132.5 (13), 131.3 (16), 119.5 (17), 118.3 (14), 69.2 (6), 66.5 (15), 66.4 (12), 59.5 (4), 19.0 (7).

2-((3S)-4-(Allyloxy)-3-(((allyloxy)carbonyl)amino)-4-oxobutan-2-yl) 1-(tert-butyl) (2S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (206b)



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$
Molecular Weight: 440,4930

(*t*-Butoxycarbonyl)-L-proline (**202a**) (279 mg, 1.35 mmol, 1.50 eq.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimid (311 mg, 1.44 mmol, 1.60 eq.) and 4-dimethylaminopyridine (27.6 mg, 225 μmol , 0.25 eq.) were dissolved in dichloromethane (1.0 mL). Allyl ((allyloxy)carbonyl)-L-allotheoninate (**204a**) (219 mg, 902 μmol , 1.00 eq.) solved in dichloromethane (1.5 mL) was added. After 24 hours at r.t. the reaction solution was filtered through Celite[®] and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (374 mg, 848 μmol , 94%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 2:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) = 0.45.

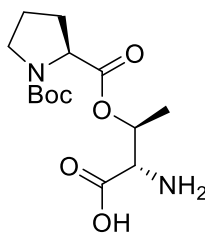
The signals described are those of the double data set.

The restricted inversion of the pyramidal proline nitrogen atom generates a duplicate data set. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard ($^1\text{H-NMR}$ & $^{13}\text{C-NMR}$).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 5.97 – 5.88 (m, 2H, 13, 16), 5.41 – 5.20 (m, 5H, 6, 14, 17), 4.74 – 4.66 (m, 2H, 15), 4.66 – 4.62 (m, 1H, 4), 4.61 – 4.53 (m, 2H, 12), 4.28 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 0.5H, 20), 4.19 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 0.5H, 20), 3.57 (ddt, $J = 10.3, 7.7, 4.7$ Hz, 1H, 23), 3.52 – 3.37 (m, 1H, 23), 2.22 – 2.14 (m, 1H, 21), 2.07 – 1.98 (m, 1H, 21), 1.98 – 1.92 (m, 1H, 22), 1.91 – 1.84 (m, 1H, 22), 1.50 (s, 4.5H, 29, 30, 31), 1.43 (s, 4.5H, 29, 30, 31), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.5H, 7), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.5H, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 172.5 (18), 172.1 (18), 168.8 (2), 155.9 (9), 155.6 (9), 154.7 (25), 153.7 (25), 132.6 (13), 132.4 (13), 131.4 (16), 131.2 (16), 119.4 (17), 119.1 (17), 118.0 (14), 117.7 (14), 80.1 (28), 79.9 (28), 71.4 (6), 71.0 (6), 66.5 (15), 66.2 (15), 66.1 (12), 65.9 (12), 59.0 (20), 58.9 (20), 57.4 (4), 57.2 (4), 46.7 (23), 46.4 (23), 30.7 (21), 29.9 (21), 28.5 (29, 30, 31), 28.4 (29, 30, 31), 24.3 (22), 23.5 (22), 16.4 (7), 16.3 (7).

***O*-((*Tert*-butoxycarbonyl)-*L*-prolyl)-*L*-allothreonine (222)**



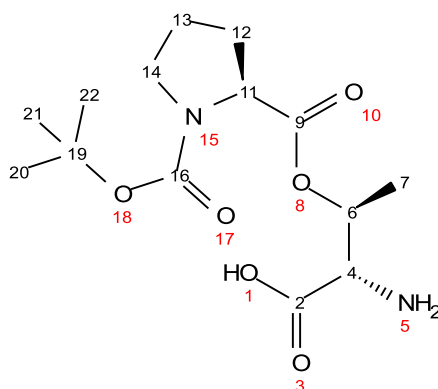
Chemical Formula: C₁₄H₂₄N₂O₆
Molecular Weight: 316,3540

Method A

The protected dipeptid **206b** (25.1 mg, 57.0 μmol , 1.00 eq.), tetrakis(triphenylphosphane) palladium(0) (3.29 mg, 2.85 μmol , 0.05 eq.), silica gel (10 mg) and phenylsilane (15.5 μL , 125 μmol , 2.20 eq.) were suspended in dichloromethane (300 μL). After 20 hours at r.t. the reaction was concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (14.0 mg, 44.3 μmol , 78%) was obtained after flash column chromatography (chloroform/methanol 3:1). The column chromatography must be carried out carefully, as the phenylsilane-carbamate is cleaved on the surface with formation of gas.

Method B

The protected dipeptid **9** (10.0 mg, 25.0 μmol , 1.00 eq.), iodine (19.0 mg, 74.9 μmol , 3.00 eq.) and water (1.35 μL , 74.9 μmol , 3.00 eq.) were dissolved in acetonitrile (300 μL). After 18 hours at 60 °C aqueous sat. sodium thiosulfate (0.5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (4x 1 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (5.50 mg, 17.4 μmol , 70%) was obtained after flash column chromatography (dichloromethane to dichloromethane/methanol 2:1 and 1% acetic acid).



R_f (chloroform/methanol 3:1) = 0.26.

The signals described are those of the double data set.

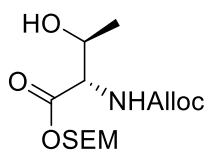
The restricted inversion of the pyramidal proline nitrogen atom generates a duplicate data set. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard ($^1\text{H-NMR}$ & $^{13}\text{C-NMR}$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 5.49 – 5.40 (m, 1H, 6), 4.30 (ddd, $J = 12.6, 8.7, 4.0$ Hz, 2H, 11), 3.86 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.5H, 4), 3.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.5H, 4), 3.57 – 3.49 (m, 1H, 14), 3.47 – 3.40 (m, 1H, 14), 2.36 – 2.24 (m, 1H, 12), 2.15 – 2.04 (m, 2H, 12), 2.03 – 1.88 (m, 2H, 13), 1.50 (s, 4.5H, 20, 21, 22), 1.44 (s, 4.5H, 20, 21, 22), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, 7), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 172.3 (2), 172.0 (9), 155.2 (16), 154.4 (16), 80.3 (19), 80.2 (19), 70.2 (6), 70.1 (6), 58.9 (11), 58.9 (11), 58.0 (4), 57.7 (4), 46.6 (14), 46.2 (14), 30.3 (12), 29.5 (12), 27.3 (20, 21, 22), 27.3 (20, 21, 22), 23.9 (13), 23.0 (13), 13.9 (7), 13.3 (7).

HRMS (ESI $^+$): m/z calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 317.1707; found: 317.1709.

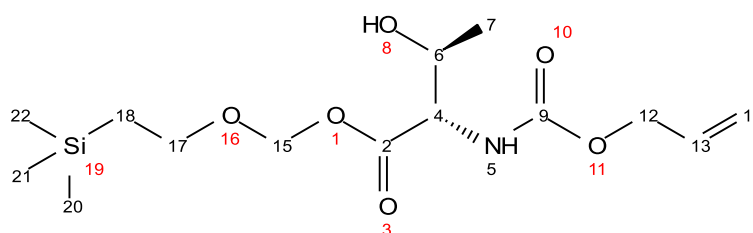
(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl ((allyloxy)carbonyl)-L-allothreoninate (204b)



Chemical Formula: C₁₄H₂₇NO₆Si

Molecular Weight: 333,4560

((Allyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (**203b**) (268 mg, 1.32 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (368 μ L, 2.64 mmol, 2.00 eq.) were stirred in dimethylformamide (4.0 mL) for 10 minutes at r.t.. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (257 μ L, 1.45 mmol, 1.10 eq.) was added at 0 °C and the reaction was stirred for 20 hours at r.t.. The solvent was removed and the aqueous phase was acidified (with pH-3-buffer and conc. HCl) to pH \approx 3 and then extracted with ethyl acetate (4x 5 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (350 mg, 1.05 mmol, 80%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 2:1).

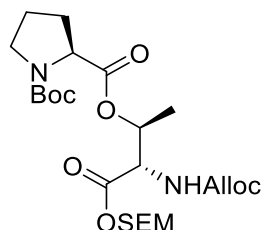


R_f (cyclohexane/ethyl acetate 2:1) = 0.18.

¹H-NMR (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, 13), 5.65 (d, J = 7.1 Hz, 1H, 5), 5.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 15), 5.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H, 15), 5.32 (ddt, J = 17.0, 1.4, 1.4 Hz, 1H, 14), 5.23 (ddt, J = 10.4, 1.4, 1.4 Hz, 1H, 14), 4.59 (dt, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H, 12), 4.46 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H, 4), 4.24 – 4.17 (m, 1H, 6), 3.73 (t, J = 8.4 Hz, 1H, 17), 3.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H, 17), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 7), 0.98 – 0.94 (m, 2H, 18), 0.02 (s, 9H, 20, 21, 22).

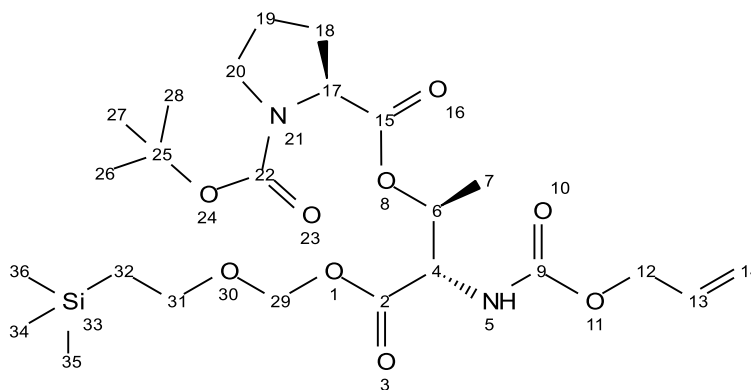
¹³C-NMR (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 170.1 (2), 156.7 (9), 132.5 (13), 118.3 (14), 90.2 (15), 69.2 (6), 68.5 (17), 66.4 (12), 59.6 (4), 18.9 (7), 18.2 (18), -1.3 (20, 21, 22).

2-((2*S*,3*S*)-3-(((Allyloxy)carbonyl)amino)-4-oxo-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)butan-2-yl) 1-(*tert*-butyl) (*S*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (206c)



Chemical Formula: C₂₄H₄₂N₂O₉Si
Molecular Weight: 530,6900

Double-protected L-allothreonine **204b** (350 mg, 1.05 mmol, 1.00 eq.), (*t*butoxycarbonyl)-L-proline (355 mg, 1.65 mmol, 1.58 eq.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimid (340 mg, 1.65 mmol, 1.57 eq.) and 4-dimethylaminopyridine (33.5 mg, 274 μmol, 0.26 eq.) were dissolved in dichloromethane (5.0 mL). After 18 hours at r.t. the reaction solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in cyclohexane/ethyl acetate 3:1 and filtered through Celite[®]. A crystalline colourless solid (556 mg, 1.05 mmol, quant.) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) = 0.20.

The signals described are those of the double data set.

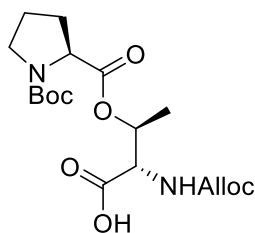
The restricted inversion of the pyramidal proline nitrogen atom generates a duplicate data set. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard (¹H-NMR & ¹³C-NMR).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 5.89 (dtd, $J = 20.4, 10.1, 4.8$ Hz, 1H, 13), 5.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 29), 5.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 29), 5.33 – 5.25 (m, 2H, 6, 14), 5.21 (ddq, $J = 13.1, 10.4, 1.3$ Hz, 1H, 14), 4.66 – 4.60 (m, 1H, 4), 4.58 – 4.55 (m, 2H, 12), 4.27 (dd, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 0.5H, 17), 4.17 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 0.5H, 17), 3.77 – 3.69 (m, 2H, 31), 3.58 – 3.45 (m, 1H, 20), 3.45 – 3.36 (m, 1H, 20), 2.20 – 1.99 (m, 2H, 18), 1.98 – 1.81 (m, 2H, 19), 1.47 (s, 4.5H, 26, 27, 28), 1.41 (s, 4.5H, 26, 27, 28), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, 7), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, 7), 1.01 – 0.90 (m, 2H, 32), 0.02 (s, 4.5H, 34, 35, 36), 0.02 (s, 4.5H, 34, 35, 36).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 172.5 (15), 172.1 (15), 168.9 (2), 155.9 (9), 155.6 (9), 154.7 (22), 153.7 (22), 132.6 (13), 132.4 (13), 118.0 (14), 117.7 (14), 90.2 (29), 89.9 (29), 80.0 (25), 79.9 (25), 71.2 (6), 70.8 (6), 68.4 (31), 68.3 (31), 66.1 (12), 65.9 (12), 58.9 (17), 58.9 (17), 57.3 (4), 57.2 (4), 46.6 (20), 46.4 (20), 30.7 (18), 29.8 (18), 28.5 (26, 27, 28), 28.3 (26, 27, 28), 24.3 (19), 23.5 (19), 18.0 (32), 18.0 (32), 16.3 (7), 16.1 (7), -1.5 (34, 35, 36).

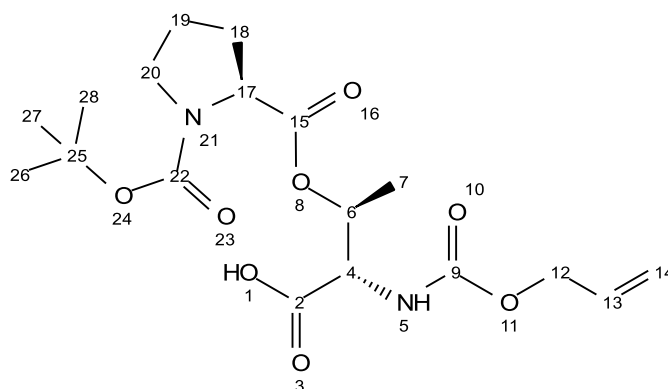
HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 531.2732; found: 531.2725.

***N*-((allyloxy)carbonyl)-*O*-((*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-prolyl)-*L*-allothreonine (9)**



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$
Molecular Weight: 400,4280

The protected dipeptide **206c** (465 mg, 877 μmol , 1.00 eq.) and carbon tetrabromide (29.1 mg, 87.7 μmol , 0.10 eq.) were dissolved in *i*propanol (4.8 mL). After 3 hours at 100 °C the reaction solution was concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (254 mg, 635 μmol , 72%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:2 and 1% acetic acid).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:2 and 1% acetic acid) = 0.32.

The signals described are those of the double data set.

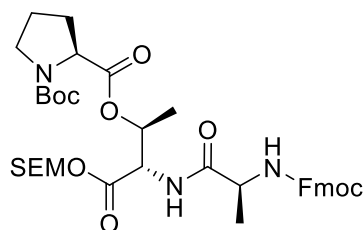
The restricted inversion of the pyramidal proline nitrogen atom generates a duplicate data set. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard ($^1\text{H-NMR}$ & $^{13}\text{C-NMR}$).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 5.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.5H, 5), 5.90 (ddd, $J = 17.3$, 10.6, 5.2 Hz, 1H, 13), 5.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H, 5), 5.32 (dd, $J = 3.2$, 1.7 Hz, 1H, 14), 5.27 (dd, $J = 6.7$, 3.2 Hz, 1H, 6), 5.22 (dd, $J = 15.1$, 10.7 Hz, 2H, 14), 4.63 – 4.56 (m, 1H, 4), 4.57 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, 12), 4.29 (dd, $J = 8.6$, 4.2 Hz, 0.6H, 17), 4.21 (dd, $J = 8.7$, 3.7 Hz, 0.4H, 17), 3.54 (ddd, $J = 10.3$, 7.9, 4.7 Hz, 0.4H, 20), 3.47 (ddd, $J = 10.3$, 7.9, 4.7 Hz, 0.6H, 20), 3.44 (dt, $J = 10.6$, 7.3 Hz, 0.4H, 20), 3.39 (dt, $J = 10.6$, 7.3 Hz, 0.6H, 20), 2.22 – 2.14 (m, 1H, 18), 2.05 – 1.98 (m, 1H, 18), 1.97 – 1.82 (m, 2H, 19), 1.47 (s, 5H, 26, 27, 28), 1.42 (s, 4H, 26, 27, 28), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.8H, 7), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.2H, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 172.5 (15), 172.1 (2), 156.2 (9), 155.9 (9), 155.2 (22), 154.2 (22), 132.6 (13), 132.5 (13), 118.2 (14), 117.9 (14), 80.7 (25), 80.6 (25), 71.8 (6), 71.4 (6), 66.3 (12), 66.2 (12), 59.3 (17), 59.2 (17), 57.4 (4), 57.3 (4), 46.9 (20), 46.5 (20), 30.8 (18), 30.1 (18), 28.6 (26, 27, 28), 28.5 (26, 27, 28), 24.4 (19), 23.7 (19), 16.7 (7), 16.5 (7).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 401.1918; found: 401.1913.

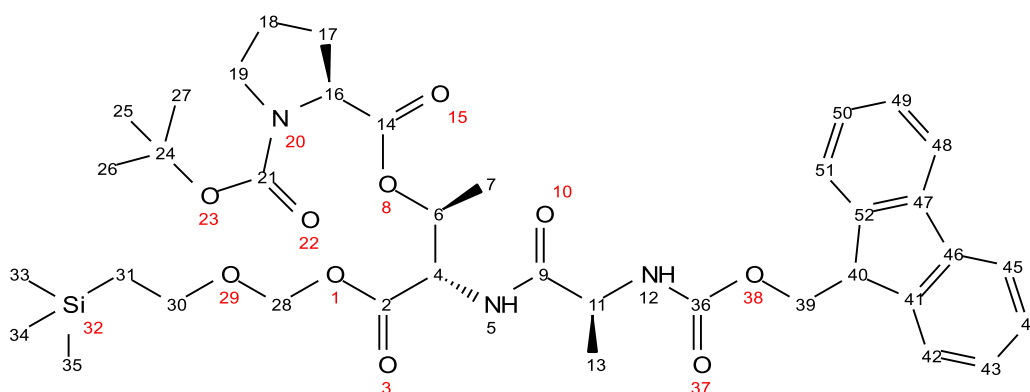
2-((2*S*,3*S*)-3-((*S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)propanamido)-4-oxo-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)butan-2-yl) 1-(*tert*-butyl) (*S*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (223b)



Chemical Formula: C₃₈H₅₃N₃O₁₀Si
Molecular Weight: 739,9380

Mixture A: Fmoc-Ala-OH (11.7 mg, 37.7 μmol, 2.00 eq.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimid (7,80 mg, 37.9 μmol, 2.00 eq.) and hydroxybenzotriazole monohydrate (5.8 mg, 38.1 μmol, 2.01 eq.) were stirred for 2 hours at r.t. in dichloromethane (200 μL).

Mixture A was added to a solution of protected dipeptide **206c** (10.0 mg, 18.8 μmol, 1.00 eq.), tetrakis(triphenylphosphane) palladium(0) (2.20 mg, 1.90 μmol, 0.1 eq.) and phenylsilane (7.00 μL, 56.5 μmol, 3.00 eq.) in dichloromethane (100 μL). After 90 minutes at r.t. the reaction solution was concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (9.80 mg, 13.2 μmol, 70%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) = 0.26.

The signals described are those of the double data set.

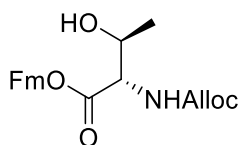
The restricted inversion of the pyramidal proline nitrogen atom generates a duplicate data set. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard ($^1\text{H-NMR}$ & $^{13}\text{C-NMR}$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.76 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 2H, 45, 48), 7.60 (dd, $J = 10.7, 7.4$ Hz, 2H, 42, 51), 7.40 (td, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 2H, 44, 49), 7.34 – 7.28 (m, 2H, 43, 50), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5H, 5), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H, 5), 5.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 12), 5.45 – 5.23 (m, 3H, 6, 28), 4.86 – 4.79 (m, 1H, 4), 4.46 – 4.37 (m, 2H, 39), 4.39 – 4.29 (m, 1H, 11), 4.29 – 4.25 (m, 1H, 16), 4.25 – 4.19 (m, 1H, 40), 3.78 – 3.68 (m, 2H, 30), 3.57 – 3.35 (m, 2H, 19), 2.18 – 1.96 (m, 2H, 17), 1.95 – 1.82 (m, 2H, 18), 1.47 (s, 4.5H, 25, 26, 27), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 13), 1.39 (s, 4.5H, 25, 26, 27), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 7), 0.99 – 0.92 (m, 2H, 31), 0.02 (s, 4.5H, 33, 34, 35), 0.02 (s, 4.5H, 33, 34, 35).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 172.4 (9), 172.3 (9), 172.1 (14), 171.2 (14), 168.4 (2), 168.0 (2), 155.8 (36), 155.5 (36), 154.9 (21), 153.7 (21), 143.9 (41, 52), 143.8 (41, 52), 141.3 (46, 47), 127.8 (44, 49), 127.7 (44, 49), 127.1 (43, 50), 127.1 (43, 50), 125.1 (42, 51), 125.0 (42, 51), 120.0 (45, 48), 119.9 (45, 48), 90.3 (28), 89.9 (28), 80.3 (24), 79.9 (24), 70.7 (6), 70.5 (6), 68.4 (30), 68.3 (30), 67.2 (39), 67.0 (39), 59.0 (16), 58.8 (16), 56.0 (4), 55.5 (4), 50.7 (11), 50.5 (11), 47.2 (40), 47.1 (40), 46.8 (19), 46.4 (19), 30.6 (18), 30.0 (18), 28.5 (25, 26, 27), 28.3 (25, 26, 27), 24.3 (17), 23.5 (17), 19.0 (13), 18.4 (13), 18.0 (31), 16.6 (7), 16.6 (7), -1.4 (33, 34, 35).

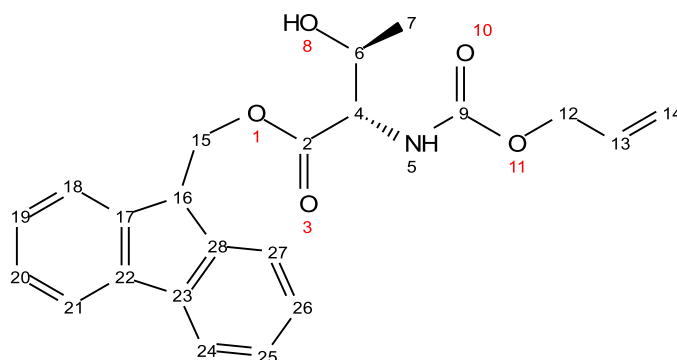
HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 740.3573; found: 740.3581.

(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl ((allyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (204c)



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 381,4280

((Allyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (**203b**) (255 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq.), 9-fluorenylmethanol (370 mg, 1.88 mmol, 1.88 eq.) and camphorsulfonic acid (CSA) (14.5 μ g, 62.5 μ mol, 0.05 eq.) were dissolved in toluene (5 mL). The reaction was heated to reflux for 15 hours with a Dean-Stark apparatus to remove the reaction water. The solution was concentrated under reduced pressure. A crystalline colourless solid (230 mg, 603 μ mol, 48%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 5:1 to 3:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) = 0.22.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.77 (ddt, $J = 7.6, 3.3, 1.0$ Hz, 2H, 21, 24), 7.59 (ddq, $J = 8.4, 7.5, 0.9$ Hz, 2H, 18, 27), 7.41 (tdt, $J = 7.4, 6.4, 0.9$ Hz, 2H, 20, 25), 7.33 (dtd, $J = 9.4, 7.4, 1.1$ Hz, 2H, 19, 26), 5.91 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, 13), 5.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 5), 5.32 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, 14), 5.23 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, 14), 4.64 (dd, $J = 10.9, 6.2$ Hz, 1H, 15), 4.58 (dd, $J = 10.9, 6.2$ Hz, 1H, 15), 4.58 (dt, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 2H, 12), 4.42 – 4.37 (m, 1H, 4), 4.23 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, 16), 4.02 – 3.95 (m, 1H, 6), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 7).

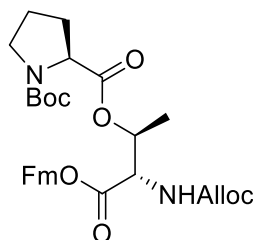
$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 170.2 (2), 156.6 (9), 143.4 (17, 28)*, 143.3 (17, 28)*, 141.6 (22, 23)*, 141.5 (22, 23)*, 132.5 (13), 128.2 (20, 25)*, 128.1 (20, 25)*, 127.4 (19, 26)*, 127.4 (19, 26)*, 125.0 (18, 27)*, 124.9 (18, 27)*, 120.3 (21, 24)*, 120.3 (21, 24)*, 118.3 (14), 69.1 (6), 67.1 (15), 66.3 (12), 59.5 (4), 46.9 (16), 18.7 (7).

* Signals cannot be clearly assigned.

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 382.1649; found: 382.1651.

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for C₂₂H₂₃NO₅ [M+Na⁺]: 404.1468; found: 404.1471.

2-((2*S*,3*S*)-4-((9*H*-Fluoren-9-yl) methoxy)-3-(((allyloxy)carbonyl)amino)-4-oxobutan-2-yl) 1-(tert-butyl) (5*S*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (206d**)**



Chemical Formula: C₃₂H₃₈N₂O₈
Molecular Weight: 578,6620

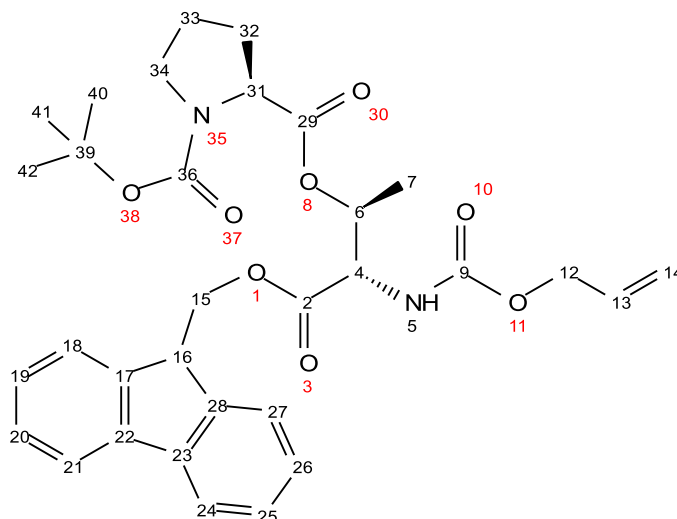
Method A

Double-protected L-allothreonine **204c** (225 mg, 590 μ mol, 1.00 eq.), (*t*-butoxycarbonyl)-L-proline (**202a**) (152 mg, 708 μ mol, 1.20 eq.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimid (152 mg, 737 μ mol, 1.25 eq.) and 4-dimethylaminopyridine (14.4 mg, 118 μ mol, 0.20 eq.) were dissolved in dichloromethane (5.0 mL). After 18 hours at r.t., the reaction solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether and filtered through Celite[®]. A crystalline colourless solid (239 mg, 413 μ mol, 70%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1).

Method B

Dipeptid **9** (71.7 mg, 179 μ mol, 1.00 eq.), 9-fluorenylmethanol (141 mg, 716 μ mol, 4.00 eq.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimid (40.6 mg, 197 μ mol, 1.10 eq.) and 4-dimethylaminopyridine (4.40 mg, 36.0 μ mol, 0.20 eq.) were dissolved in dichloromethane (5.0 mL). After 18 hours at r.t., the reaction solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether and filtered through Celite[®]. A crystalline colourless solid (70.8 mg,

122 mmol, 68%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 6:1 to 3:1).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) = 0.23.

The signals described are those of the double data set.

The restricted inversion of the pyramidal proline nitrogen atom generates a duplicate data set. The restricted rotation led to an additional splitting of the ^{13}C -NMR signals with lower intensity. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard (^1H -NMR & ^{13}C -NMR).

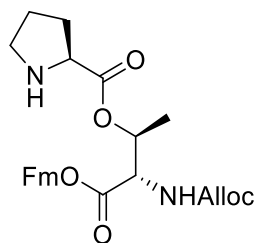
^1H -NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.77 (dd, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 2H, 21, 24), 7.60 (dd, $J = 20.5, 7.5$ Hz, 2H, 18, 27), 7.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 20, 25), 7.35 – 7.29 (m, 2H, 19, 26), 5.91 (ddt, $J = 16.3, 10.7, 5.6$ Hz, 1H, 13), 5.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5H, 5), 5.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5H, 5), 5.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 14), 5.26 – 5.18 (m, 1.5H, 6, 14), 5.17 – 5.11 (m, 0.5H, 6), 4.68 – 4.61 (m, 1H, 4), 4.59 – 4.53 (m, 3H, 12, 15), 4.50 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 1H, 15), 4.27 – 4.22 (m, 0.5H, 31), 4.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, 16), 4.12 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 0.5H, 31), 3.57 – 3.34 (m, 2H, 34), 2.16 – 1.78 (m, 2H, 32, 33), 1.47 (s, 4H, 40, 41, 42), 1.42 (s, 5H, 40, 41, 42), 1.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 7), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 7).

^{13}C -NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 172.4 (29), 169.2 (2), 155.9 (9), 154.3 (36), 143.4 (17, 28), 141.4 (22, 23), 132.4 (13), 128.0 (20, 25), 128.0 (20, 25), 127.3 (19, 26), 127.3 (19,

26), 125.0 (18, 27), 125.0 (18, 27), 124.9 (18, 27), 120.1 (21, 24), 120.1 (21, 24), 118.1 (14), 117.8 (14), 80.1 (39), 79.9 (39), 71.2 (6), 67.4 (15), 66.1 (12), 66.0 (15), 59.0 (31), 58.9 (31), 57.2 (4), 46.7 (34), 46.7 (16), 46.4 (34), 30.7 (32), 29.9 (32), 28.5 (40, 41, 42), 28.4 (40, 41, 42), 24.3 (33), 23.6 (33), 16.2 (7), 15.8 (7).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for C₃₂H₃₈N₂O₈ [M+H⁺]: 579.2701; found: 579.2698.

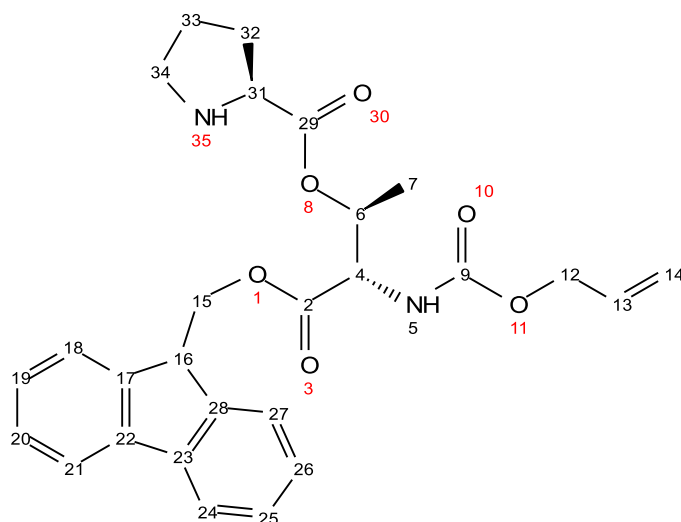
**2-((2*S*,3*S*)-4-((9*H*-Fluoren-9-yl) methoxy)-3-(((allyloxy)carbonyl)amino)-4-oxobutan-2-yl
L-prolinate (10)**



Chemical Formula: C₂₇H₃₀N₂O₆

Molecular Weight: 478,5450

Protected L-allothreonine **206d** (234 mg, 404 μmol, 1.00 eq.) was stirred in trifluoroacetic acid (TFA) (370 μL, 4.83 mmol, 12.0 eq.) for 30 minutes at r.t.. A crystalline colourless solid (194 mg, 404 μmol, quant.) was obtained after intensive removal of TFA under reduced pressure.



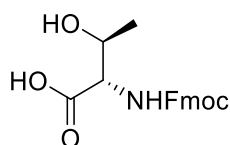
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.78 (ddt, $J = 7.6, 4.3, 1.0$ Hz, 2H, 21, 24), 7.61 – 7.55 (m, 2H, 18, 27), 7.42 (qd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 2H, 20, 25), 7.33 (dtd, $J = 12.7, 7.5, 1.2$ Hz, 2H, 19, 26), 6.15 (bs, 1H, 35), 5.88 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 5.7$ Hz, 1H, 13), 5.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5), 5.30 (ddd, $J = 17.1, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, 14), 5.23 (ddd, $J = 10.4, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, 14), 5.13 (qd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 1H, 6), 4.74 (dd, $J = 8.0, 3.1$ Hz, 1H, 4), 4.67 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H, 15), 4.58 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H, 15), 4.54 (ddt, $J = 5.7, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, 12), 4.49 – 4.44 (m, 1H, 31), 4.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 16), 3.54 – 3.48 (m, 1H, 34), 3.42 – 3.35 (m, 1H, 34), 2.39 – 2.30 (m, 1H, 32), 2.22 – 2.15 (m, 1H, 32), 2.14 – 1.99 (m, 2H, 33), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 168.4 (2, 29)*, 168.3 (2, 29)*, 156.3 (9), 143.0 (17, 28)*, 142.8 (17, 28)*, 141.5 (22, 23)*, 141.3 (22, 23)*, 132.2 (13), 128.2 (20, 25)*, 128.2 (20, 25)*, 127.4 (19, 26)*, 127.3 (19, 26)*, 124.7 (18, 27), 120.3 (21, 24), 118.2 (14), 73.6 (6), 67.6 (15), 66.3 (12), 59.4 (31), 56.3 (4), 46.7 (16), 46.6 (34), 28.6 (32), 24.1 (33), 14.0 (7).

* Signals cannot be clearly assigned.

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 479.2177; found: 479.2173.

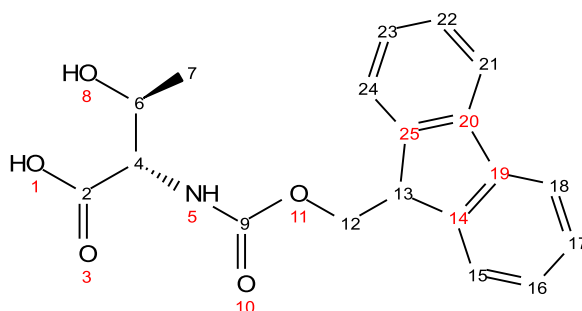
((*9H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonine (203c)



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 341,3630

L-Allothreonine (**8**) (208 mg, 1.75 mmol, 1.00 eq.), 10% aqueous sodium carbonate (3.50 mL, 3.50 mmol, 2.00 eq.) were suspended in dioxane (1.5 mL). 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-succinimide (649 mg, 1.92 mmol, 1.10 eq.) dissolved under heat in dioxane (2.0 mL) was added at 0 °C to the suspension. After 18 hours at r.t. the reaction was concentrated under reduced pressure. Water (15 mL) was added and the aqueous phase was extracted with

diethyl ether (2x 10 mL) to remove 9-fluorenylmethanol. The aqueous phase was acidified (with pH-3-buffer) to pH \approx 4. The resulting white suspension was extracted with ethyl acetate (3x 15 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved twice in dichloromethane (3 ml) and precipitated by adding *n*-hexane (15 ml). A white voluminous powder (494 mg, 1.45 mmol, 83%) was obtained after removing the solvent.



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) = 0.16.

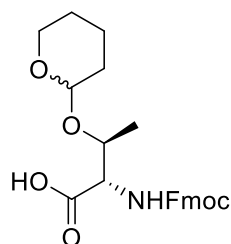
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 18, 21), 7.70 (dd, J = 7.6, 4.2 Hz, 2H, 15, 24), 7.43 – 7.39 (m, 2H, 17, 22), 7.33 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H, 16, 23), 4.39 (dd, J = 19.3, 10.7 Hz, 1H, 12), 4.38 (dd, J = 19.7, 10.7 Hz, 1H, 12), 4.28 – 4.24 (m, 1H, 13), 4.25 – 4.22 (m, 1H, 4), 4.11 (p, J = 6.2 Hz, 1H, 6), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 172.4 (2), 157.3 (9), 143.9 (14, 25)*, 143.8 (14, 25)*, 141.2 (19, 20), 127.4 (17, 22), 126.8 (16, 23)*, 126.7 (16, 23)*, 124.9 (15, 24)*, 124.8 (15, 24)*, 119.5 (18, 21), 67.4 (12), 66.7 (6), 59.9 (4), 47.0 (13), 18.0 (7).

* Signals cannot be clearly assigned.

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 342.1336; found: 342.134.

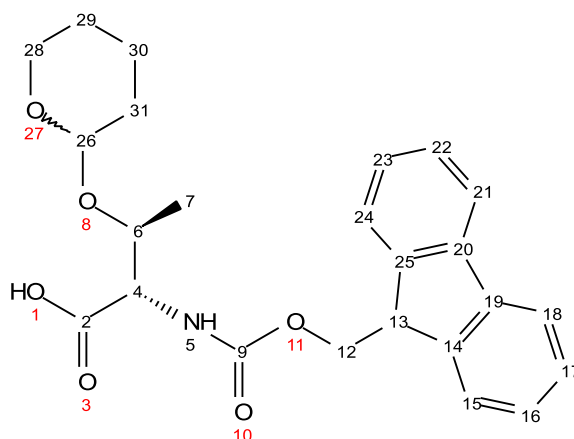
***N*-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-*O*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-*L*-allothreonine (254)**



Chemical Formula: C₂₄H₂₇NO₆
Molecular Weight: 425,4810

(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonine (**203c**) (127 mg, 372 μmol, 1.00 eq.) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) (5.61 μg, 22.3 μmol, 0.06 eq.) were dried over three times azeotropic removal with toluene (3 mL). The residue was dissolved in tetrahydrofuran (1.5 ml) and 3,4-dihydropyran (DHP) (295 μL, 3.26 μmol, 8.75 eq.) was added. After 3 hours at 50 °C, the reaction was concentrated under reduced pressure. Tetrahydrofuran (3 mL) and pH 8-phosphat-buffer (3 mL) were added and stirred for 3 hours at 50 °C. Ethyl acetate (6 mL) was added and the solution was washed with brine (3x 4 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure.

The residue was dissolved in diethyl ether (5 mL) and ⁿhexane (5 mL). The diethyl ether was removed under reduced pressure and the resulting solid was filtered off at 0 °C. This procedure was repeated twice. A white voluminous powder (149 mg, 349 μmol, 94%) was obtained after removing the remained solvent.



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) = 0.35.

The signals described are those of the diastereomers. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard ($^1\text{H-NMR}$ & $^{13}\text{C-NMR}$).

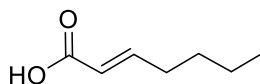
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.76 (ddt, $J = 7.6, 2.0, 1.0$ Hz, 2H, 18, 21), 7.64 – 7.57 (m, 2H, 15, 24), 7.42 – 7.37 (m, 2H, 17, 22), 7.31 (tdt, $J = 7.5, 4.3, 1.1$ Hz, 2H, 16, 23), 6.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H, 5), 5.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5H, 5), 4.80 – 4.76 (m, 0.5H, 26), 4.64 – 4.56 (m, 1H, 4, 26), 4.45 – 4.34 (m, 2.5H, 4, 12), 4.27 – 4.18 (m, 1.5H, 6, 13), 4.08 (td, $J = 6.5, 3.4$ Hz, 0.5H, 6), 3.99 – 3.87 (m, 1H, 28), 3.57 – 3.47 (m, 1H, 28), 1.84 – 1.67 (m, 2H, 30, 31), 1.58 – 1.48 (m, 6H, 29, 30, 31), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H, 7), 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 173.4 (2), 173.4 (2), 156.3 (9), 156.1 (9), 144.0 (14, 25), 143.8 (14, 25), 143.7 (14, 25), 141.3 (19, 20), 127.7 (17, 22), 127.7 (17, 22), 127.1 (16, 23), 127.0 (16, 23), 127.0 (16, 23), 125.2 (15, 24), 125.1 (15, 24), 120.0 (18, 21), 120.0 (18, 21), 119.9 (18, 21), 98.8 (26), 98.2 (26), 74.8 (6), 72.8 (6), 67.2 (12), 67.1 (12), 64.0 (28), 63.1 (28), 58.2 (4), 56.9 (4), 47.1 (13), 47.1 (13), 31.6 (31), 31.1 (31), 25.2 (29), 25.1 (29), 20.3 (30), 19.7 (30), 17.5 (7), 17.3 (7).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 426.1911; found: 426.191.

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 448.1731; found: 448.173.

(*E*)-Hept-2-enoic acid (285)

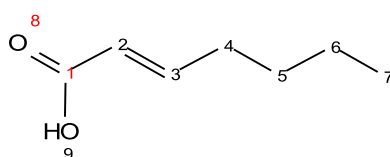


Chemical Formula: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$

Molecular Weight: 128,1710

Sodium chlorite (80%; 2.65 g, 23.5 mmol, 5.00 eq.) and sodium dihydrogen phosphate (1.69 g, 14.1 mmol, 3.00 eq.) were dissolved in water (10 mL). After addition of *t*butyl alcohol (25 mL)

and 2-methylbut-2-en (2 M; 12.9 mL, 25.8 mmol, 5.5 eq.), (*E*)-hept-2-enal (620 μ L, 4.70 mmol, 1.00 eq.) was added. The reaction was stirred for 90 minutes at r.t.. After the addition of aqueous sat. sodium thiosulfate (5 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x 20 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A colourless viscous oil (515 mg, 4.00 mmol, 85%) was obtained after flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1 and 1% acetic acid).



R_f (cyclohexane/ethyl acetate 3:1 and 1% acetic acid) = 0.40.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 7.09 (dt, $J = 15.6, 7.1$ Hz, 1H, 3), 5.82 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H, 2), 2.24 (qd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H, 4), 1.48 – 1.42 (m, 2H, 6), 1.39 – 1.32 (m, 2H, 5), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 7).

The obtained data were identical to those previously reported.^[108]

11.3. Experimental section related to ADEP on solid-phase

SPPS-General protocol:

Monitoring solutions:

Coupling- and deprotection-reactions were monitored via Kaiser test and additionally chloranil test for secondary amines.

Kaiser test (Ninhydrin test):

Solution A: KCN (660 μ g) in distilled water (1.0 mL) and pyridine (49.0 mL).

Solution B: Ninhydrin (1.00 g) in *n*-butanol (20.0 mL).

Solution C: Phenol (40.0 g) in *n*-butanol (20.0 mL).

After washings, sample a few resin beads in an Eppendorf tube and add 2 drops of each described solutions (A-C). Heat for 2–6 minutes. Primary amines: Blue solution indicate the presence of resin-bound free amines. Secondary amines: Blue resin beads indicate the presence of resin-bound free amines.

Chloranil test (Secondary amine):

Solution A: Acetaldehyde (1.0 mL) in DMF (49.0 mL).

Solution B: *p*-Chloranil (1.00 g) in DMF (49.0 mL).

After washings, sample a few resin beads in an Eppendorf tube and add 2 drops of each described solutions (A-B). Wait for 2–6 minutes. Heat if resin beads remain unchanged. Blue resin beads indicate the presence of resin-bound free amines.

Resin Loading:

Resin loading was monitored by a chloranil test and the result was determined by gravimetric measurement of the cleaned and dry resin.

2-Cl-Trt-Resin:

L_T: After swelling (5 minutes) and washing the resin with DMF (three times), triethylamine (3 eq.) and amino acid (3 eq.) were added and the mixture was shaken for 1 hour. Resin was washed five times with DMF (HPLC grade) and DCM (HPLC grade). Coupling and washing was repeated a second time.

Wang-Resin (-OH):

L_W: After swelling (5 minutes) and washing the resin with DMF (three times), DIC (3 eq.), DMAP (3 eq.) and amino acid (3 eq.) were added and the mixture was shaken for 3 hours. Resin was washed five times with DMF (HPLC grade) and DCM (HPLC grade). Coupling and washing was repeated a second time.

Coupling:

HOBt can be replaced by HOAt for improvement.

Standard protocol:

C_N: HATU (3 eq.), HOBt (3 eq.), diisopropylethylamine (3 eq.) and amino acid (3 eq.) dissolved in DMF (1.0 mL / 100 mg resin) were added to the swollen resin and the mixture was shaken for 90 minutes. Resin was washed five times with DMF (I). Coupling and washing were repeated a second time.

Improved protocol (reduced racemization; reagents):

C_r: HATU (3 eq.), HOBt (3 eq.), TMP (3 eq.) and amino acid (3 eq.) dissolved in DMF (1.0 mL / 100 mg resin) were added to the swollen resin and the mixture was shaken for 4 hours. Resin was washed five times with DMF (I).

With free Hydroxy-function (Do not use HOAt):

C_p: PyBOP (3 eq.), HOBt (3 eq.), TMP (3 eq.) and amino acid (3 eq.) dissolved in DMF (1.0 mL / 100 mg resin) were added to the swollen resin and the mixture was shaken for 4 hours. Resin was washed five times with DMF (I).

Esterification:

E: DIC (3 eq.), DMAP (3 eq.) and amino acid (3 eq.) dissolved in DMF (1.0 mL / 100 mg resin) were added to the swollen resin and the mixture was shaken for 4 hours. Resin was washed five times with DMF (I).

Cleavage of protecting groups:

Deprotecting of the first resin-bound amino acid was performed with twice the described deprotection time.

Fmoc- Cleavage:

D_F: 20% Piperidine/DMF (2.0 mL / 100 mg resin) was added to the swollen resin and the mixture was shaken for 15 minutes. Resin was washed five times with DMF (II) and 20% Piperidine/DMF (2.0 mL / 100 mg resin) was added a second time for 20 minutes. Resin was washed four times with DMF (II), DCM and DMF (III).

Alloc- & All- Cleavage:

D_A: Pd(PPh₃)₄ (0.2 eq.), phenyl silane (6 eq.) dissolved in DCM (1.0 mL / 100 mg resin) were added to the swollen resin and the mixture was shaken for 45 minutes. Resin was washed five times with DCM. Cleavage was repeated a second time. Resin was washed four times with DCM, DMF (II), DCM and DMF (III).

Attention, gas development during deprotection under wet conditions. Compensation volume is recommended.

Cleavage from the resin:**2-Trt-Resin:**

S_T: 20% HFIP/DCM (1.0 mL / 100 mg resin) was added to the swollen resin and the mixture was shaken for 1 hour. Resin was extracted three times with DCM. Cleavage and extracting were repeated twice.

2-Trt-Resin and Boc- / THP-protecting group:

S_P: 10% TFA/DCM +1% distilled water (1.0 mL / 100 mg resin) was added to the swollen resin and the mixture was shaken for 1 hour. Resin was extracted three times with DCM. Cleavage and extracting were repeated twice.

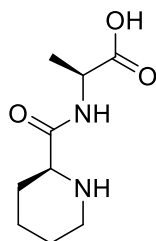
Wang-Resin:

S_W: TFA +1% distilled water (1.0 mL / 100 mg resin) was added to the swollen resin and the mixture was shaken for 30 minutes. Resin was extracted three times with DCM. Cleavage and extracting were repeated twice.

Purification after cleavage from the resin:

P: The organic phase was added to diethyl ether (10 mL / 100 mg resin) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM/methanol and precipitated in the cold by adding diethyl ether. The solid was separated off and the procedure repeated 2-3 times. The remaining solvent was removed under reduced pressure to yield the product as solid.

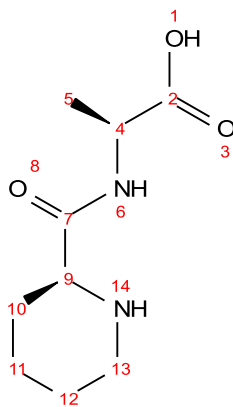
((S)-Piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (228)



Chemical Formula: $C_9H_{16}N_2O_3$
Molecular Weight: 200,2380

SPPS: 2-Ala-OH-Trt-Resin (25.0 mg, 0.8 mmol/g, 20.0 μ mol, 1.00 eq.); C_N (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; S_T ; P.

Isolated (3.60 mg) with correction factor by observed racemization ($C_R = 0.97$) (3.49 mg, 17.4 μ mol, 87%).

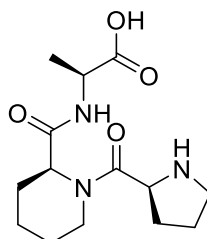


$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 4.44 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, 4), 3.79 (dd, $J = 12.1, 3.4$ Hz, 1H, 9), 3.39 (dq, $J = 12.7, 3.4$ Hz, 1H, 13), 3.02 (td, $J = 12.7, 3.4$ Hz, 1H, 13), 2.27 (dq, $J = 14.2, 3.4, 1.4$ Hz, 1H, 10), 1.95 (dpd, $J = 12.7, 3.4, 1.4$ Hz, 1H, 11), 1.88 (dpd, $J = 14.3, 3.4, 1.5$ Hz, 1H, 12), 1.73 (ddd, $J = 14.3, 12.1, 3.4$ Hz, 1H, 10), 1.71 (qt, $J = 14.3, 3.4$ Hz, 1H, 12), 1.63 (qt, $J = 12.7, 3.4$ Hz, 1H, 11), 1.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 175.3 (2), 169.7 (7), 59.0 (9), 49.3 (4), 44.9 (13), 28.5 (10), 23.0 (11), 22.9 (12), 17.5 (5).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 201.1234; found: 201.1240.

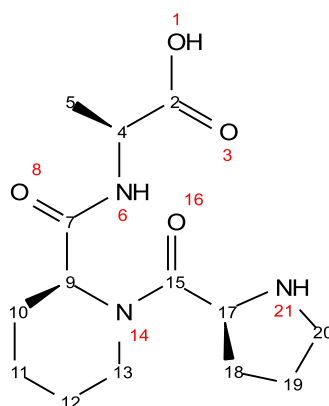
((S)-1-(L-Prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (229)



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$
Molecular Weight: 297,3550

SPPS: 2-Ala-OH-Resin (20.0 mg, 0.8 mmol/g, 16.0 μmol , 1.00 eq.); C_N (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; C_N (Fmoc-Pro-OH); D_F ; S_T ; P.

Isolated (4.19 mg) with correction factor by observed racemization ($\text{C}_\text{R} = 0.69$) (2.89 mg, 9.72 μmol , 61%).

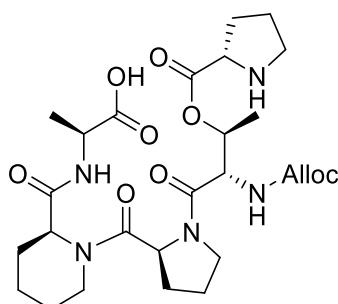


$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 5.15 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H, 9), 4.77 (dd, $J = 9.0, 6.4$ Hz, 1H, 17), 4.39 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, 4), 3.78 – 3.75 (m, 1H, 13), 3.51 – 3.48 (m, 1H, 13), 3.46 – 3.42 (m, 1H, 20), 3.36 – 3.31 (m, 1H, 20), 2.54 – 2.49 (m, 1H, 18), 2.34 – 2.30 (m, 1H, 10), 2.15 – 2.07 (m, 2H, 18, 19), 2.04 (tdd, $J = 13.4, 6.8, 2.1$ Hz, 1H, 19), 1.85 – 1.78 (m, 1H, 10, 11), 1.76 – 1.71 (m, 1H, 12), 1.61 – 1.55 (m, 2H, 11, 12), 1.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 175.8 (2), 172.7 (7), 169.9 (15), 60.1 (17), 54.4 (9), 49.3 (4), 47.6 (20), 45.0 (13), 29.4 (18), 28.3 (10), 25.9 (11), 25.0 (19), 21.0 (12), 17.4 (5).

HRMS (ESI $^+$): m/z calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 298.1761; found: 298.1769.

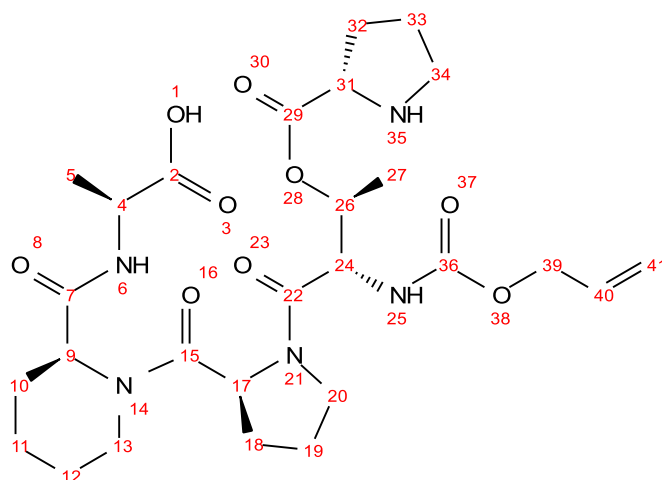
((S)-1-(O-(L-Prolyl)-N-((allyloxy)carbonyl)-L-allothroonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (230)



Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_9$
Molecular Weight: 579,6510

SPPS: 2-Ala-OH-Resin (10.0 mg, 0.8 mmol/g, 8.00 μ mol, 1.00 eq.); C_N (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F; C_N (Fmoc-Pro-OH); D_F; C_N dipeptid **9**; S_P; P.

Isolated (3.95 mg) with correction factor by observed and assumed racemization ($C_R = 0.55$) (2.17 mg, 3.74 μ mol, 47%). Result is not absolute.



The spectrum was used to determine the product. Rotational and *N*-inversion isomers together with impurities lead to a diffuse spectrum and an imprecise assignment. Low intensity ¹³C-signals were identified and assigned according to HMQC-NMR.

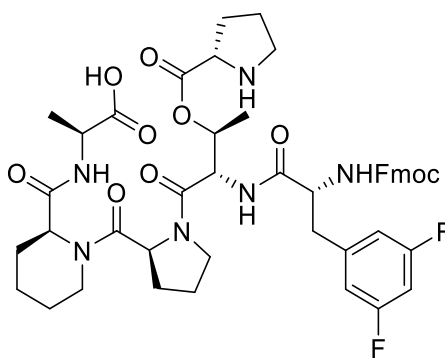
¹H-NMR (700 MHz, Dimethyl sulfoxide-*d*₆) δ [ppm]: 5.90 (ddtd, $J = 17.1, 10.7, 5.3, 3.8$ Hz, 1H, 40), 5.33 – 5.26 (m, 1H, 41), 5.21 – 5.18 (m, 1H, 41), 5.18 – 5.15 (m, 1H, 26), 5.00 – 4.90 (m, 1H, 9), 4.89 – 4.86 (m, 1H, 31), 4.76 – 4.62 (m, 1H, 24), 4.52 – 4.46 (m, 2H, 39), 4.37 – 4.28 (m, 1H, 17), 4.19 – 4.15 (m, 1H, 4), 3.90 – 3.80 (m, 1H, 13), 3.74 – 3.46 (m, 4H, 20, 34), 3.29 – 3.26 (m, 1H, 13), 2.22 – 2.10 (m, 3H, 10, 18), 2.09 – 2.01 (m, 1H, 32), 1.92 – 1.73 (m, 6H, 18, 19, 32, 33), 1.61 – 1.51 (m, 4H, 11, 12), 1.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 5), 1.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 27).

¹³C-NMR (175 MHz, Dimethyl sulfoxide-*d*₆) δ [ppm]: 174.1 (22), 174.1 (2), 170.6 (7, 15), 169.1 (29), 133.4 (40), 117.2 (41), 71.4 (26), 64.8 (39), 58.9 (17), 56.8 (31), 54.9 (24), 51.7 (9), 47.5

(4), 46.9 (20, 34), 46.9 (20, 34), 42.8 (13), 28.0 (18, 32), 27.0 (10), 27.0 (11), 24.7 (19, 33), 20.0 (12), 16.9 (5), 14.9 (27).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for C₂₇H₄₁N₅O₉ [M+H⁺]: 580.2977; found: 580.2984.

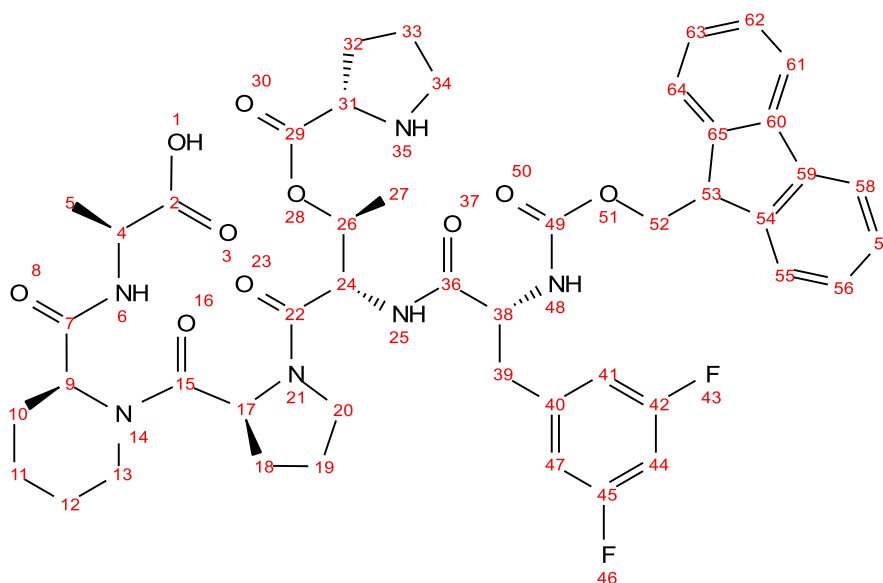
((S)-1-(N-((R)-2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propanoyl)-O-(L-prolyl)-L-allothroeyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (232)



Chemical Formula: C₄₇H₅₄F₂N₆O₁₀
Molecular Weight: 900,9778

SPPS: 2-Ala-OH-Resin (10.0 mg, 0.8 mmol/g, 8.00 μmol, 1.00 eq.); C_N (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F; C_N (Fmoc-Pro-OH); D_F; C_N dipeptid **9**; D_A; C_N (Fmoc-3,5-(F)-Phe-OH); S_P; P.

Isolated (6.24 mg) with correction factor by observed and assumed racemization (C_R= 0.52) (3.24 mg, 3.60 μmol, 45%). Result is not absolute.



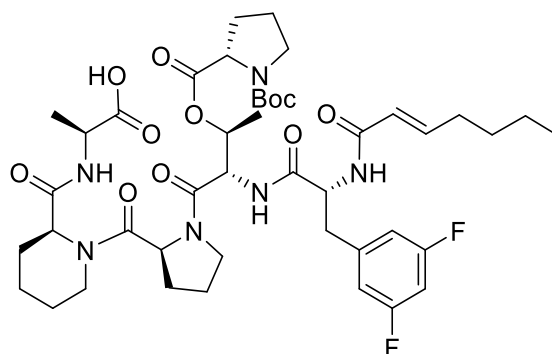
The spectrum was used to determine the product. Rotational and *N*-inversion isomers together with impurities lead to a diffuse spectrum and an imprecise assignment. Low intensity ^{13}C -signals were identified and assigned according to HMQC-NMR. The low resolution of the HMQC-NMR only allowed a rough analysis.

^1H -NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 7.81 – 7.76 (m, 2H, 58, 61), 7.64 – 7.55 (m, 2H, 55, 64), 7.40 – 7.35 (m, 2H, 56, 63), 7.32 – 7.26 (m, 2H, 57, 62), 7.00 – 6.87 (m, 2H, 41, 47), 6.83 – 6.77 (m, 1H, 44), 5.26 – 5.15 (m, 1H, 26), 5.12 – 4.91 (m, 2H, 9, 31), 4.56 – 3.78 (m, 7H, 4, 17, 24, 38, 52, 53), 3.76 – 3.55 (m, 2-3H, 13, 20, 34), 3.52 – 3.35 (m, 3-4H, 13, 20, 34), 3.14 – 2.80 (m, 2H, 39), 2.32 – 2.17 (m, 3H, 10, 18, 32), 2.05 – 1.80 (m, 6H, 18, 19, 32, 33), 1.78 – 1.51 (m, 5H, 10, 11, 12), 1.41 – 1.37 (m, 3H, 5), 1.30 – 1.22 (m, 3H, 27).

^{13}C -NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 175.9 (22), 173.4 (2, 15, 36), 169.7 (29), 163.4 (42, 45), 155.8 (49), 145.2 (54, 65), 142.6 (40, 59, 60), 128.8 (57, 62), 128.2 (56, 63), 126.2 (55, 64), 120.9 (58, 61), 113.4 (41, 47), 103.2 (44), 71.2 (26), 68.0 (52), 60.4 (24), 58.6 (17), 57.6 (31), 57.2 (38), 54.1 (9), 49.6 (4), 48.3 (53), 47.5 (20, 34), 44.8 (13), 38.5 (39), 28.6 (18, 32), 28.1 (10), 27.2 (11), 25.8 (19, 33), 21.2 (12), 17.5 (5), 15.3 (27).

HRMS (ESI $^+$): m/z calc. for $\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_{10}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 901.3942; found: 901.3946.

((S)-1-(O-((tert-Butoxycarbonyl)-L-prolyl)-N-((R)-3-(3,5-difluorophenyl)-2-((E)-hept-2-enamido)propanoyl)-L-allothroonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (16)



Chemical Formula: C₄₄H₆₂F₂N₆O₁₁
Molecular Weight: 889,0078

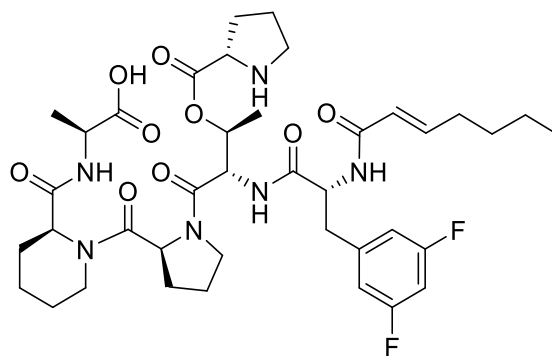
SPPS: 2-Ala-OH-Trt-Resin (62.5 mg, 0.8 mmol/g, 50.0 μmol, 1.00 eq.); C_T (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F; C_T (Fmoc-Pro-OH); D_F; C_T (dipeptid **9**); D_A; C_T (Fmoc-3,5-(F)-Phe-OH); D_F; C_T ((E)-hept-2-en acid (**285**)); S_T; P.

Isolated (35.7 mg) with correction factor by observed and assumed racemization (C_R= 0.75) (26.8 mg, 30.2 μmol, 60%). Result is not absolute.

Identified by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HMQC, HMBC with the comparison to ((S)-1-(N-((R)-2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propanoyl)-O-(L-prolyl)-L-allothroonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (**232**).

HRMS (ESI): m/z calc. for C₄₄H₆₂F₂N₆O₁₁ [M-H⁺]: 887.4372; found: 887.4376.

((S)-1-(O-(L-Prolyl)-N-((R)-3-(3,5-difluorophenyl)-2-((E)-hept-2-enamido)propanoyl)-L-allothroonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (17)



Chemical Formula: $C_{39}H_{54}F_2N_6O_9$

Molecular Weight: 788,8908

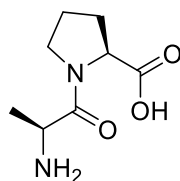
SPPS: 2-Ala-OH-Trt-Resin (62.5 mg, 0.8 mmol/g, 50.0 μ mol, 1.00 eq.); C_N (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; C_N (Fmoc-Pro-OH); D_F ; C_N (dipeptid **9**); D_A ; C_N (Fmoc-3,5-(F)-Phe-OH); D_F ; C_N ((*E*)-hept-2-en acid (**285**)); S_P ; P.

Isolated (31.8 mg) with correction factor by observed and assumed racemization ($C_R = 0.50$) (15.9 mg, 20.2 μ mol, 40%). Result is not absolute.

Identified by 1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, HMQC, HMBC with the comparison to ((*S*)-1-(*N*-((*R*)-2-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propanoyl)-*O*-(*L*-prolyl)-*L*-allothreonyl-*L*-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-*L*-alanine (**232**).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $C_{39}H_{54}F_2N_6O_9$ [$M+H^+$]: 789.3993; found: 789.3988.

L-Alanyl-L-proline (256b)

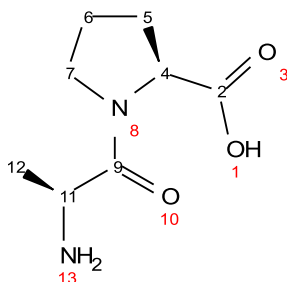


Chemical Formula: $C_8H_{14}N_2O_3$

Molecular Weight: 186,2110

SPPS: 2-Pro-OH-Trt-Resin (30.0 mg, 0.6 mmol/g, 18.0 μ mol, 1.00 eq.); C_N (Fmoc-Ala-OH); D_F; S_P; P.

Isolated (3.07 mg) with correction factor by observed racemization ($C_R = 0.80$) (2.48 mg, 13.2 μ mol, 73%).

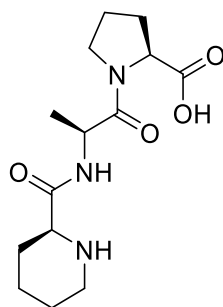


¹H-NMR (700 MHz, Methanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.52 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 1H, 4), 3.70 (dt, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 1H, 7), 3.66 – 3.61 (m, 1H, 7), 3.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 11), 2.34 – 2.30 (m, 1H, 5), 2.13 – 2.08 (m, 1H, 6), 2.07 – 2.02 (m, 2H, 5, 6), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 12), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, signal of diastereomer or duplicate data set based on restricted inversion of the pyramidal proline nitrogen atom).

¹³C-NMR (175 MHz, Methanol-*d*₄) δ [ppm]: 174.9 (2), 169.5 (9), 66.9 (11), 60.5 (4), 48.0 (7), 30.1 (5), 25.9 (6), 16.0 (12).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for C₈H₁₄N₂O₃ [M+H⁺]: 187.1077; found: 187.1084.

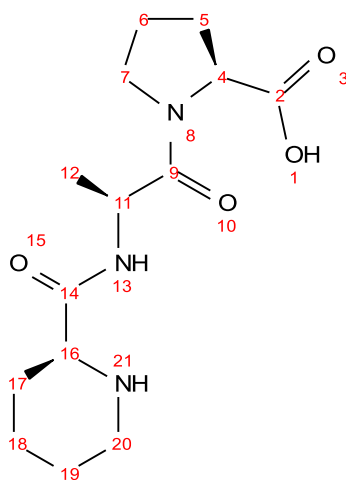
((S)-Piperidine-2-carbonyl)-L-alanyl-L-proline (256c)



Chemical Formula: $C_{14}H_{23}N_3O_4$
Molecular Weight: 297,3550

SPPS: 2-Pro-OH-Trt-Resin (25.0 mg, 0.6 mmol/g, 15.0 μ mol, 1.00 eq.); C_N (Fmoc-Ala-OH); D_F ; C_N (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; S_P ; P.

Isolated (3.89 mg) with correction factor by observed racemization ($C_R = 0.77$) (3.00 mg, 10.1 μ mol, 67%).

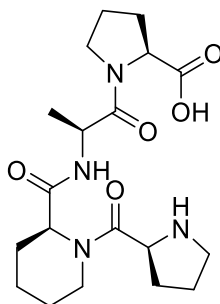


1H -NMR (700 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 4.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 11), 4.45 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H, 4), 3.83 – 3.80 (m, 2H, 7, 16), 3.69 (ddd, $J = 9.7, 7.4, 5.4$ Hz, 1H, 7), 3.43 – 3.39 (m, 1H, 20), 3.06 – 3.01 (m, 1H, 20), 2.31 – 2.27 (m, 1H, 5), 2.27 – 2.24 (m, 1H, 17), 2.12 – 2.05 (m, 2H, 6), 2.05 – 2.02 (m, 1H, 5), 1.98 – 1.94 (m, 1H, 18), 1.91 – 1.87 (m, 1H, 19), 1.73 – 1.68 (m, 1H, 18), 1.68 – 1.61 (m, 2H, 17, 19), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 12).

^{13}C -NMR (175 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 175.2 (2), 172.8 (9), 169.6 (14), 60.4 (4), 59.0 (16), 48.5 (11), 48.1 (7), 45.0 (20), 30.1 (5), 28.5 (17), 25.9 (6), 23.0 (18), 22.8 (19), 16.7 (12).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for C₁₄H₂₃N₃O₄ [M+H⁺]: 298.1761; found: 298.1763.

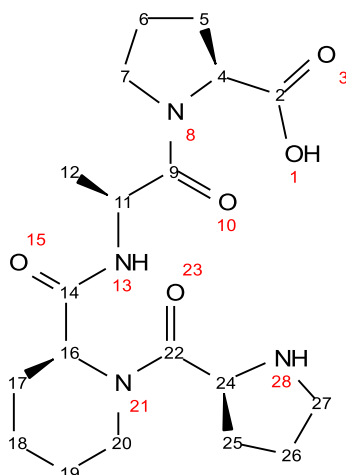
((S)-1-(L-Prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanyl-L-proline (256d)



Chemical Formula: C₁₉H₃₀N₄O₅
Molecular Weight: 394,4720

SPPS: 2-Pro-OH-Trt-Resin (25.0 mg, 0.6 mmol/g, 15.0 μmol, 1.00 eq.); C_N (Fmoc-Ala-OH); D_F; C_N (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F; C_N (Fmoc-Pro-OH); D_F; S_P; P.

Isolated (5.35 mg) with correction factor by observed racemization (C_R= 0.56) (3.00 mg, 7.59 μmol, 51%).



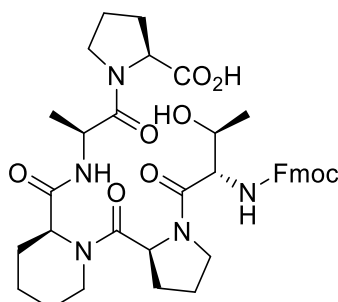
¹H-NMR (700 MHz, Methanol-*d*₄) δ [ppm]: 5.15 (dd, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 1H, 16), 4.76 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H, 24), 4.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, 11), 4.48 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H, 4), 3.81 (dt, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1H, 27), 3.78 – 3.74 (m, 1H, 20), 3.68 (ddd, *J* = 10.0, 7.4, 5.6 Hz, 1H, 27), 3.46 – 3.45 (m,

1H, 20), 3.45 – 3.42 (m, 1H, 7), 3.37 – 3.34 (m, 1H, 7), 2.55 – 2.49 (m, 1H, 25), 2.32 – 2.30 (m, 1H, 5), 2.30 – 2.28 (m, 1H, 17), 2.13 – 2.02 (m, 6H, 5, 6, 25, 26), 1.81 – 1.76 (m, 2H, 17, 18), 1.73 – 1.69 (m, 1H, 19), 1.58 – 1.51 (m, 2H, 18, 19), 1.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 12).

^{13}C -NMR (175 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 175.2 (2), 173.2 (9), 172.5 (14), 169.9 (22), 60.4 (4), 60.1 (24), 54.3 (16), 48.5 (11), 48.1 (27), 47.6 (7), 44.9 (20), 30.1 (5), 29.5 (25), 28.2 (17), 25.9 (18), 25.9 (6), 25.0 (26), 21.1 (19), 16.6 (12).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 395.2289; found: 395.2295.

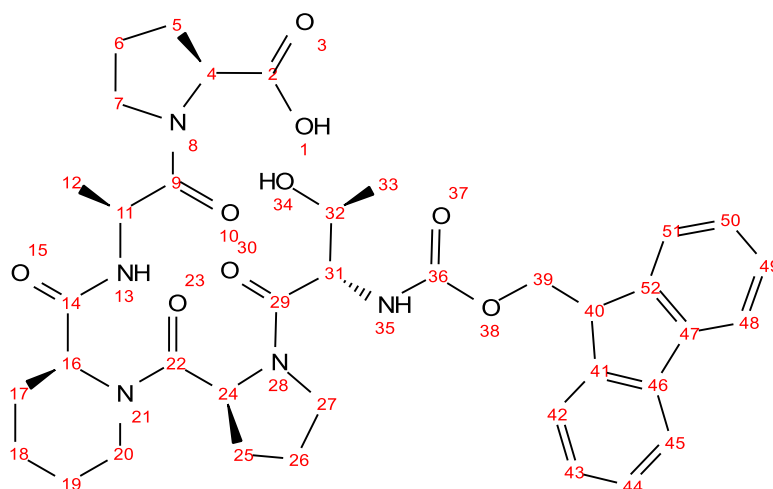
((S)-1-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanyl-L-proline (256e)



Chemical Formula: $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$
Molecular Weight: 717,8200

SPPS: 2-Pro-OH-Trt-Resin (15.0 mg, 0.6 mmol/g, 9.00 μmol , 1.00 eq.); C_N (Fmoc-Ala-OH); D_F ; C_N (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; C_N (Fmoc-Pro-OH); D_F ; C_N (*N*-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-*O*-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-L-allothreonine (**254**)); D_F ; S_P ; P.

Isolated (5.57 mg) with correction factor by observed and assumed racemization ($\text{C}_\text{R} = 0.46$) (2.56 mg, 3.57 μmol , 40%). Result is not absolute.



The spectrum was used to determine the product. Rotational and *N*-inversion isomers together with impurities lead to a diffuse spectrum and an imprecise assignment. Low intensity ^{13}C -signals were identified and assigned according to HMQC-NMR.

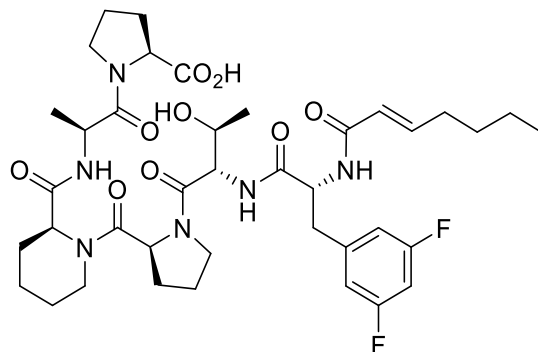
^1H -NMR (700 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 7.81 – 7.78 (m, 2H, 45, 48), 7.67 – 7.64 (m, 2H, 42, 51), 7.41 – 7.37 (m, 2H, 44, 49), 7.32 – 7.29 (m, 2H, 43, 50), 5.02 – 4.98 (m, 1H, 16), 4.61 – 4.57 (m, 1H, 11), 4.48 – 4.42 (m, 2H, 4, 24), 4.41 – 4.34 (m, 3H, 31, 39), 4.24 – 4.20 (m, 1H, 40), 3.94 – 3.88 (m, 1H, 32), 3.84 – 3.75 (m, 3H, 7, 20, 27), 3.69 – 3.62 (m, 2H, 7, 27), 3.44 – 3.38 (m, 1H, 20), 2.34 – 2.18 (m, 4H, 5, 17, 25), 2.14 – 1.95 (m, 6H, 5, 6, 25, 26), 1.77 – 1.59 (m, 2H, 18, 19), 1.55 – 1.47 (m, 2H, 18, 19), 1.43 – 1.27 (m, 3H, 12), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 33).

^{13}C -NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 175.3 (2), 173.3 (29), 173.2 (9), 172.3 (14), 171.6 (22), 145.2 (41, 52), 145.2 (41, 52), 142.6 (46, 47), 128.8 (44, 49), 128.2 (43, 50), 126.2 (42, 51), 120.9 (45, 48), 69.7 (32), 68.0 (39), 60.3 (4, 24), 59.7 (31), 54.2 (16), 48.1 (11, 40), 48.0 (7, 27), 44.8 (20), 30.1 (5, 25), 28.1 (17), 25.9 (6, 18, 26), 21.2 (19), 19.4 (33), 16.7 (12).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 718.3447; found: 718.3451.

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 740.3266; found: 740.3267.

((S)-1-(((R)-3-(3,5-Difluorophenyl)-2-((E)-hept-2-enamido)propanoyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanyl-L-proline (256)



Chemical Formula: $C_{39}H_{54}F_2N_6O_9$
Molecular Weight: 788,8908

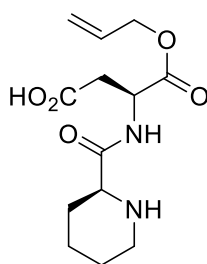
SPPS: 2-Pro-OH-Trt-Resin (84.5 mg, 0.6 mmol/g, 50.7 μ mol, 1.00 eq.); C_T (Fmoc-Ala-OH); D_F; C_T (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F; C_T (Fmoc-Pro-OH); D_F; C_T (*N*-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-*O*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-L-allothreonine (**254**)); D_F; C_T (Fmoc-3,5-(F)-Phe-OH); D_F; C_T ((*E*)-hept-2-en acid (**285**)); S_P; P.

Isolated (33.4 mg) with correction factor by observed and assumed racemization ($C_R = 0.75$) (25.1 mg, 31.8 μ mol, 63%). Result is not absolute.

Identified by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HMQC, HMBC with the comparison to ((*S*)-1-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanyl-L-proline (**256e**).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calc. for $C_{39}H_{54}F_2N_6O_9$ [M+H⁺]: 789.3993; found: 789.3988.

((S)-4-(Allyloxy)-4-oxo-3-((S)-piperidine-2-carboxamido)butanoic acid (264)

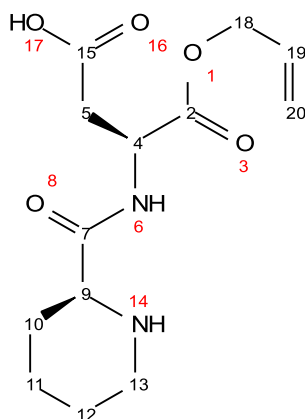


Chemical Formula: C₁₃H₂₀N₂O₅

Molecular Weight: 284,3120

SPPS: Wang-Resin (20.0 mg, 0.82 mmol/g, 16.4 μmol, 1.00 eq.); L_w; C_T (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F; S_w; P.

Isolated (4.09 mg) with correction factor by observed racemization (C_R= 0.84) (3.44 mg, 12.1 μmol, 74%).



The signals described are those of the double data set. The ratios indicate rotational or *N*-isomers. Racemization cannot be ruled out. Duplicate assignments and integrals should be noted in this regard (¹H-NMR & ¹³C-NMR).

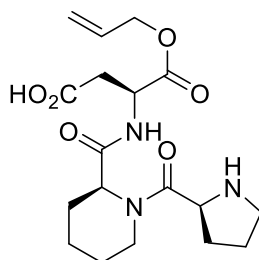
¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ [ppm]: 5.94 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, 1H, 19), 5.34 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, 20), 5.23 (dq, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, 20), 4.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 4), 4.64 (ddt, *J* = 5.3, 3.7, 1.5 Hz, 2H, 18), 3.82 (dd, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 0.5H, 9), 3.50 – 3.46 (m, 0.5H, 9), 3.41 – 3.37 (m, 0.5H, 13), 3.34 – 3.32 (m, 0.5H, 13), 3.01 (td, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 0.5H, 13), 2.95 (td, *J* =

12.2, 3.3 Hz, 0.5H, 13), 2.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, 5), 2.29 – 2.23 (m, 1H, 10), 1.95 (dd, $J = 13.9$, 3.1 Hz, 1H, 11), 1.91 – 1.85 (m, 1H, 12), 1.74 – 1.58 (m, 4H, 10, 11, 12).

^{13}C -NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 174.0 (15), 171.6 (2), 170.0 (7), 133.2 (19), 118.8 (20), 67.2 (18), 60.3 (9), 59.0 (9), 50.6 (4), 49.6 (4), 44.9 (13), 44.8 (13), 36.9 (5), 28.6 (10), 28.0 (10), 23.5 (11), 23.2 (11), 23.0 (12), 22.9 (12).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 285.1445; found: 285.1448.

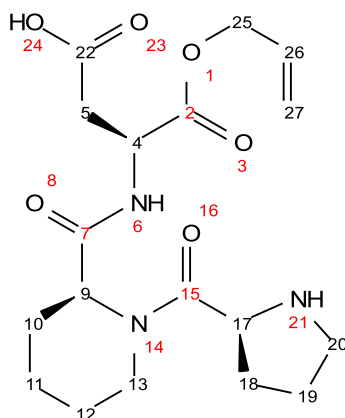
(S)-3-((S)-1-(L-Prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-(allyloxy)-4-oxobutanoic acid (265)



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$
Molecular Weight: 381,4290

SPPS: Wang-Resin (20.0 mg, 0.82 mmol/g, 16.4 μmol , 1.00 eq.); L_w ; C_T (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; C_T (Fmoc-Pro-OH); D_F ; S_W ; P.

Isolated (5.80 mg) with correction factor by observed racemization ($\text{C}_R = 0.72$) (4.18 mg, 11.0 μmol , 65%).



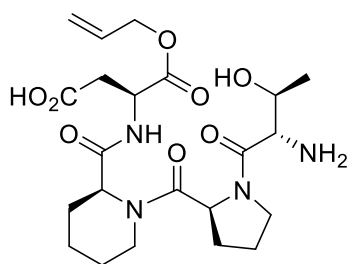
The spectrum was used to determine the product. Rotational and *N*-inversion isomers together with impurities lead to a diffuse spectrum and an imprecise and multiple assignment. Low intensity ^{13}C -signals were identified and assigned according to HMQC-NMR.

^1H -NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 5.99 – 5.87 (m, 1H, 26), 5.38 – 5.29 (m, 1H, 27), 5.26 – 5.19 (m, 1H, 27), 4.84 – 4.78 (m, 1H, 4), 4.67 – 4.57 (m, 2H, 25), 4.35 (dd, $J = 8.7, 7.1$ Hz, 1H, 17), 3.98 – 3.79 (m, 1H, 9), 3.42 – 3.32 (m, 3H, 13, 20), 3.00 (dd, $J = 17.2, 4.9$ Hz, 1.5H, 5, 13), 2.89 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 5), 2.77 (dd, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 0.5H, 5), 2.33 – 2.23 (m, 1H, 10), 2.21 – 2.15 (m, 1H, 18), 2.10 – 1.92 (m, 1H, 19), 1.90 – 1.85 (m, 1H, 12), 1.81 – 1.76 (m, 1H, 18), 1.73 – 1.61 (m, 5H, 10, 11, 12, 19).

^{13}C -NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ [ppm]: 171.4 (22), 133.1 (26), 118.8 (27), 67.2 (25), 60.8 (17), 60.2 (9), 59.0 (9), 58.3 (9), 52.7 (4), 50.4 (4), 50.0 (4), 47.1 (20), 44.9 (13), 38.6 (5), 36.5 (5), 31.2 (18), 28.6 (10), 25.5 (11), 25.4 (19), 24.6 (19), 23.0 (12).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 382.1973; found: 382.1973.

(S)-3-((S)-1-(L-allothroonyl-L-prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-(allyloxy)-4-oxobutanoic acid (266)



Chemical Formula: $C_{22}H_{34}N_4O_8$

Molecular Weight: 482,5340

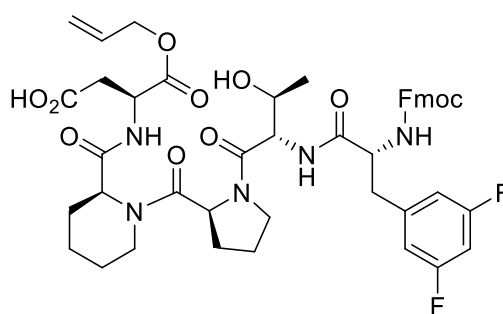
SPPS: Wang-Resin (10.0 mg, 0.82 mmol/g, 8.20 μ mol, 1.00 eq.); L_W; C_T (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F; C_T (Fmoc-Pro-OH); D_F; C_P [(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonine (**203c**)]; D_F; S_W; P.

Isolated (3.51 mg) with correction factor by observed and assumed racemization ($C_R = 0.62$) (2.18 mg, 4.51 μ mol, 55%). Result is not absolute.

Identified by 1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, HMQC, HMBC with the comparison to (*S*)-3-((*S*)-1-(*L*-Prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-(allyloxy)-4-oxobutanoic acid.

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $C_{22}H_{34}N_4O_8$ [M+H⁺]: 483.2449; found: 483.2463.

(*S*)-3-((*S*)-1-(((*R*)-2-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propanoyl)-*L*-allothreonyl-*L*-prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-(allyloxy)-4-oxobutanoic acid (7e**)**



Chemical Formula: $C_{46}H_{51}F_2N_5O_{11}$

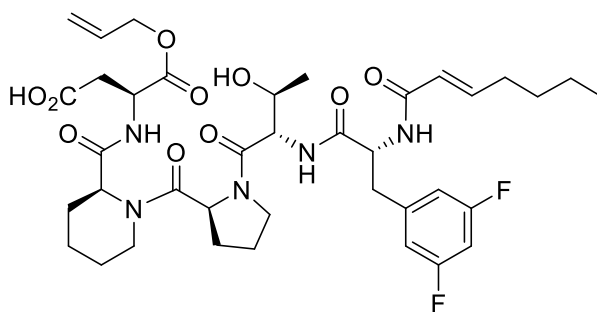
Molecular Weight: 887,9348

SPPS: Wang-Resin (10.0 mg, 0.82 mmol/g, 8.20 μmol , 1.00 eq.); L_W ; C_T (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; C_T (Fmoc-Pro-OH); D_F ; C_P [(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonine (**203c**)]; D_F ; C_P (Fmoc-3,5-(F)-Phe-OH); S_W ; P.

Isolated (6.23 mg) with correction factor by observed and assumed racemization ($C_R = 0.60$) (3.74 mg, 4.21 μmol , 51%). Result is not absolute.

Identified by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HMQC, HMBC with the comparison to (*S*)-3-((*S*)-1-(L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-(allyloxy)-4-oxobutanoic acid (**266**).

(*S*)-4-(allyloxy)-3-((*S*)-1-(((*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-2-((*E*)-hept-2-enamido)propanoyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-oxobutanoic acid (7f**)**



Chemical Formula: $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_{10}$
Molecular Weight: 775,8478

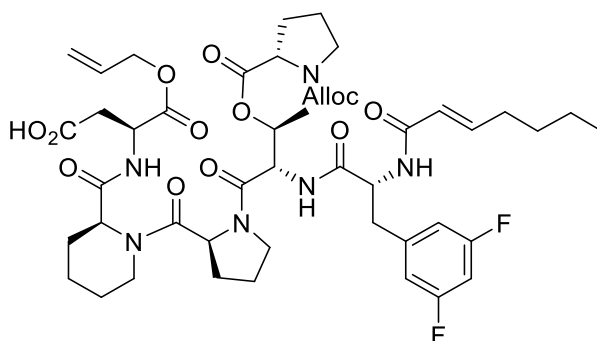
SPPS: Wang-Resin (10.0 mg, 0.82 mmol/g, 8.20 μmol , 1.00 eq.); L_W ; C_T (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; C_T (Fmoc-Pro-OH); D_F ; C_P [(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonine (**203c**)]; D_F ; C_P (Fmoc-3,5-(F)-Phe-OH); D_F ; C_P ((*E*)-hept-2-en acid (**285**)); S_W ; P.

Isolated (5.28 mg) with correction factor by observed and assumed racemization ($C_R = 0.58$) (3.06 mg, 3.95 μmol , 48%). Result is not absolute.

Identified by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HMQC, HMBC with the comparison to (*S*)-3-(((*S*)-1-(((*R*)-2-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propanoyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-(allyloxy)-4-oxobutanoic acid (**7e**).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_{10}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 798.3496; found: 798.3509.

(*S*)-4-(allyloxy)-3-(((*S*)-1-(*O*-(((allyloxy)carbonyl)-L-prolyl)-*N*-(((*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-2-((*E*)-hept-2-enamido)propanoyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-oxobutanoic acid (267**)**



Chemical Formula: $\text{C}_{47}\text{H}_{62}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_{13}$
Molecular Weight: 957,0388

SPPS: Wang-Resin (10.0 mg, 0.82 mmol/g, 8.20 μmol , 1.00 eq.); L_W ; C_T (Fmoc-pipecolic acid-OH); D_F ; C_T (Fmoc-Pro-OH); D_F ; C_P [(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonine (**203c**)]; D_F ; C_P (Fmoc-3,5-(F)-Phe-OH); D_F ; C_P ((*E*)-hept-2-en acid (**285**)); E [((Allyloxy)carbonyl)-L-proline (**202b**)]; S_W ; P .

Isolated (5.96 mg) with correction factor by observed and assumed racemization (C_R = 0.58) (3.46 mg, 3.61 μmol , 44%). Result is not absolute.

Identified by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HMQC, HMBC with the comparison to (*S*)-4-(allyloxy)-3-(((*S*)-1-(((*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-2-((*E*)-hept-2-enamido)propanoyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-oxobutanoic acid (**7f**).

HRMS (ESI⁺): m/z calc. for $\text{C}_{47}\text{H}_{62}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_{13}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 979.4235; found: 979.4239.

12. Literaturverzeichnis

- ¹ A. Palm, C. Knopf, B. Schmalzbauer, D. Menche, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1939.
- ² W. Müller-Esterl, *Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2011**.
- ³ E. Pichersky, D. R. Gang, *Trends in Plant Science* **2000**, *5*, 439.
- ⁴ A. Luch (Ed.) *Experientia Supplementum, Vol. 99*, Birkhäuser Basel, Basel, **2009**. (S. 20 ff.).
- ⁵ R. H. F. Manske, *The alkaloids. Chemistry and physiology*, Academic Press, New York, **1965**. (S. 673 ff.).
- ⁶ R. Firn, *Nature's chemicals. The natural products that shaped our world*, Oxford University Press, Oxford, New York, **2010**.
- ⁷ F. Ververidis, E. Trantas, C. Douglas, G. Vollmer, G. Kretzschmar, N. Panopoulos, *Biotechnology journal* **2007**, *2*, 1214.
- ⁸ T. K. Lindhorst, *Essential of carbohydrate chemistry and biochemistry*. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- ⁹ J. Huffman, R. Gerber, L. Du, *Biopolymers* **2010**, *93*, 764.
- ¹⁰ *Organic chemistry: Breakthroughs and perspectives* (K. Ding, L.-X. Dai, ed.) Wiley-VCH Verlag: Weinheim, **2012**.
- ¹¹ S. Felder, S. Dreisigacker, S. Kehraus, E. Neu, G. Bierbaum, P. R. Wright, D. Menche, T. F. Schäberle, G. M. König, *Chemistry* **2013**, *19*, 9319.
- ¹² B. Schmalzbauer: *Totalsynthese von Dysidavaron A und Studien zur Totalsynthese von Salimabromid*. Diss., Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2015**.
- ¹³ S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488.
- ¹⁴ S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523.
- ¹⁵ B. Schmalzbauer, D. Menche, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2956.
- ¹⁶ A. Palm: *Beiträge zur Totalsynthese von Salimabromid*, Masterarbeit, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2017**.
- ¹⁷ R. M. Neyyappadath, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 2555.
- ¹⁸ R. Willand-Charnley, T. J. Fisher, B. M. Johnson, P. H. Dussault, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2242.
- ¹⁹ G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44.
- ²⁰ D. L. J. Clive, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7731.
- ²¹ E. Campaigne, W. M. LeSuer, *Org. Synth.* **1953**, *33*, 94.
- ²² R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 150.
- ²³ R. Criegee, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745.
- ²⁴ C. Geletneky, S. Berger, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1625.
- ²⁵ A. L. Henne, P. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 752.
- ²⁶ a) H. Meerwein, R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 221.

- b) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537; b₂) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 1871; b₃) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1927**, 41, 788.
- c) W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138.
- ²⁷ T. Ooi, T. Miura, K. Marouka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2347.
- ²⁸ E. C. Meurer, L. S. Santos, R. A. Pilli, M. N. Eberlin, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1391.
- ²⁹ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden (3rd ed.)*, Spektrum Akademischer Verlag, **2009**.
- ³⁰ K. Schwetlick, *Organikum*. Wiley-VCH Verlag, **2004**.
- ³¹ P. G. M. Wuts, *Greene's protective groups in organic synthesis (5th ed.)*, John Wiley & Sons, **2013**.
- ³² A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7827.
- ³³ G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1275.
- ³⁴ E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 809.
- ³⁵ J. Arnarp, L. Kenne, B. Lindberg, J. Lönngren, *Carbohydr. Res.* **1975**, 44, C5.
- ³⁶ Warriner, Ed., in Category 4, Compounds with Two Carbon Heteroatom Bonds, *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag, **2007**, 117.
- ³⁷ A. E. Greene, C. L. Drian, P. Crabbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7583.
- ³⁸ K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie (H. Butenschon, ed.)*, Wiley-VCH Verlag, **2005**.
- ³⁹ P. L. Pauson, I. U. Khand, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2.
- ⁴⁰ A. K. Mandal, D. G. Jawalkar, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2364.
- ⁴¹ T. Li-Min, D. H. Burtron, *Appl. Catal.* **1989**, 53, 263.
- ⁴² A. Williamson, *Philos. Mag.* **1850**, 37, 350.
- ⁴³ T. Mayer, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 4711.
- ⁴⁴ A. G. Schwaib, W. Ruangsiriluk, A. R. Reyes, S. Cabral, F. Rajamohan, M. Tu, J. Ward, P. A. Carpino, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 1993.
- ⁴⁵ L.-J. Deng, J. Liu, J.-Q. Huang, Y. Hud, M. Chen, Y. Lan, J.-H. Chen, A. Lei, Z. Yang, *Synthesis* **2007**, 16, 2565.
- ⁴⁶ Y. Tang, L. Deng, Y. Zhang, G. Dong, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2005**, 7, 593.
- ⁴⁷ M. Schmid, A. S. Grossmann, K. Wurst, T. Magauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 8444.
- ⁴⁸ a) A. B. Charette, S. Mathieu, J. Martel, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5401.
- b) G. Pelletier, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2290.
- ⁴⁹ K. L. White, M. Mewald, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7403.
- ⁵⁰ B. Peng, D. Geerdink, C. Farès, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5462.
- ⁵¹ M. Lachia, H. C. Wolf, A. de Mesmaeker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2123.
- ⁵² R. P. Law, S. Ukuser, D. T. Tape, E. P. A. Talbot, *Synthesis* **2017**, 49, 3775.
- ⁵³ H. C. Brown, D. H. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3752.
- ⁵⁴ J. N. Brönsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1923**, 42, 718.

- ⁵⁵ G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762.
- ⁵⁶ G. Evano, M. Lecomte, P. Thilmany, C. Theunissen, *Synthesis* **2017**, *49*, 3183.
- ⁵⁷ D. Kaiser, N. Maulide, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4421.
- ⁵⁸ A. B. Charette, M. Grenon, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.
- ⁵⁹ F. Ito, T. Nakanaga, K.-I. Sugawara, H. Takeo, M. Sugie, C. Matsumura, *J. Mol. Spectrosc.* **1991**, *140*, 177.
- ⁶⁰ J.-B. Falmagne, J. Escudero, S. Taleb-Sahraoui, L. Ghosez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 879.
- ⁶¹ I. P. Oliveri, G. Maccarrone, S. Di Bella, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8879.
- ⁶² E. N. Trachtenberg, C. H. Nelson, J. R. Carver, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1653.
- ⁶³ L. M. Stephenson, D. R. Speth, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4683.
- ⁶⁴ E. N. Trachtenberg, C. H. Nelson, J. R. Carver, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1653.
- ⁶⁵ K. B. Sharpless, K. M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 300.
- ⁶⁶ M. A. Warpehoski, B. Chabaud, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2897.
- ⁶⁷ C. M. Shafer, D. I. Morse, T. F. Molinski, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14475.
- ⁶⁸ Y. Zou, C.-H. Chen, C. D. Taylor, B. M. Foxman, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825.
- ⁶⁹ M. A. Umbreit, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526.
- ⁷⁰ A. E. Greene, M. T. Edgar, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1468.
- ⁷¹ M. Martín-Rodríguez, R. Galán-Fernández, A. Marcos-Escribano, F. A. Bermejo, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1798.
- ⁷² a) A. Wohl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 51.
b) K. Ziegler, G. Schenck, E. W. Krockow, A. Siebert, A. Wenz, H. Weber, *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *551*, 1.
- ⁷³ J. Adam, P. A. Gosselain, P. Goldfinger, *Nature* **1953**, *171*, 704.
- ⁷⁴ T. K. M. Shing, Y.-Y. Yeung, P. L. Su, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149.
- ⁷⁵ S. M. Silvestre, J. A.; Salvador, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2439.
- ⁷⁶ M. Zhu, G. Diao, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 82.
- ⁷⁷ D. H. Barton, V. N. Le Gloahec, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15457.
- ⁷⁸ A. Zask, G. Ellestad, *Chirality* **2018**, *30*, 157
- ⁷⁹ G. C. Brophy, J. Mohandas, M. Slaytor, S. Sternhell, T. R. Watson, L. A. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 5159.
- ⁸⁰ A. Leverrier, M. E. T. H. Dau, P. Retailleau, K. Awang, F. Guéritte, M. Litaudon, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3638.
- ⁸¹ J. Kinjo, H. Uemura, T. Nohara, M. Yamashita, N. Marubayashi, K. Yoshihira, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5599.
- ⁸² A. N. L. Batista, F. M. dos Santos, J. M. Batista, Q. B. Cass, *Molecules* **2018**, *23*, 492.
- ⁸³ J. Mutanyatta, M. Bezabih, B. M. Abegaz, M. Dreyer, R. Brun, N. Kocher, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8475.
- ⁸⁴ J. Da Silva Mota, A. C. Leite, J. M. Batista Junior, S. Noelí López, D. Luz Ambrósio, G. Duó Passerini, M. J. Kato, V. Da Silva Bolzani, R. M. Barretto Cicarelli, M. Furlan, *Planta Med.* **2009**, *75*, 620.

- ⁸⁵ C. Keller-Juslén, H. D. King, M. Kuhn, H.-R. Loosli, W. Pache, T. J. Petcher, H. P. Weber, A. V. Wartburg, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 142.
- ⁸⁶ H. N. Cooper, J. Cortes, D. J. Bevitt, P. F. Leadlay, J. Staunton, *Biochem. Soc. Trans.* **1993**, *21*, 31S.
- ⁸⁷ K. H. Michel, R. E. Kastner, (Eli Lilly and Company), A54556, U.S. Patent 4492650, **1985**.
- ⁸⁸ H. Osada, T. Yano, H. Koshino, K. Isono, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1463.
- ⁸⁹ H. Brötz-Oesterhelt, D. Beyer, H.-P. Kroll, R. Endermann, C. Ladel, W. Schroeder, B. Hinzen, S. Raddatz, H. Paulsen, K. Henninger, J. E. Bandow, H.-G. Sahl, H. Labischinski, *Nat. Med.* **2005**, *11*, 1082.
- ⁹⁰ M. Gersch, K. Famulla, M. Dahmen, C. Göbl, I. Malik, K. Richter, V. S. Korotkov, P. Sass, H. Rübsamen-Schaeff, T. Madl, H. Brötz-Oesterhelt, S. A. Sieber, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6320.
- ⁹¹ P. Sass, M. Josten, K. Famulla, G. Schiffer, H.-G. Sahl, L. Hamoen, H. Brötz-Oesterhelt, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 17474.
- ⁹² J. Kirstein, A. Hoffmann, H. Lilie, R. Schmidt, H. Rübsamen-Waigmann, H. Brötz-Oesterhelt, A. Mogk, K. Turgay, *Mol. Med.* **2009**, *1*, 37.
- ⁹³ J. D. Goodreid, K. Wong, E. Leung, S. E. McCaw, S. D. Gray-Owen, A. Lough, W. A. Houry, R. A. Batey, *Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2170.
- ⁹⁴ B. Hinzen, S. Raddatz, H. Paulsen, T. Lampe, A. Schumacher, D. Häbich, V. Hellwig, J. Benet-Buchholz, R. Endermann, H. Labischinski, H. Brötz-Oesterhelt, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 689.
- ⁹⁵ K. S. Wong, M. F. Mabanglo, T. V. Seraphim, A. Mollica, Y.-Q. Mao, K. Rizzolo, E. Leung, M. T. Moutaoufik, L. Hoell, S. Phanse, J. Goodreid, L. R. S. Barbosa, C. H. I. Ramos, M. Babu, V. Mennella, R. A. Batey, A. D. Schimmer, W. A. Houry, *Cell Chem. Biol.* **2018**, *25*, 1017.
- ⁹⁶ A. M. Socha, N. Y. Tan, K. L. LaPlante, J. K. Sello, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7193.
- ⁹⁷ D. W. Carney, K. R. Schmitz, J. V. Truong, R. T. Sauer, J. K. Sello, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1922.
- ⁹⁸ C.S. Leung, S.S. Leung, J. Tirado-Rives, W.L. Jorgensen, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4489.
- ⁹⁹ J. D. Goodreid, J. Janetzko, J. P. S. Maria, Jr., K. S. Wong, E. Leung, B. T. Eger, S. Bryson, E. F. Pai, S. D. Gray-Owen, S. Walker, W. A. Houry, R. A. Batey, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 624.
- ¹⁰⁰ B.-G. Lee, E. Y. Park, K.-E. Lee, H. Jeon, K. H. Sung, H. Paulsen, H. Rübsamen-Schaeff, H. Brötz-Oesterhelt, H. K. Song, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2010**, *17*, 471.
- ¹⁰¹ D. H. S. Li, Y. S. Chung, M. Gloyd, E. Joseph, R. Ghirlando, G. D. Wright, Y.-Q. Cheng, M. R. Maurizi, A. Guarné, J. Ortega, *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 959.
- ¹⁰² K. R. Schmitz, D. W. Carney, J. K. Sello, R. T. Sauer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, E4587.
- ¹⁰³ I. T. Malik, H. Brötz-Oesterhelt, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 815.
- ¹⁰⁴ D. H. S. Li, Y. S. Chung, M. Gloyd, E. Joseph, R. Ghirlando, G. D. Wright, Y. Q. Cheng, M. R. Maurizi, A. Guarné, J. Ortega, *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 959.
- ¹⁰⁵ B. Hinzen, H. Brötz, R. Endermann, K. Henninger, H. Paulsen, S. Raddatz, T. Lampe, V. Hellwig, A. Schumacher (Bayer AG), WO 03024996, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 271978].
- ¹⁰⁶ U. Schmidt, K. Neumann, A. Schumacher, S. Weinbrenner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1110.
- ¹⁰⁷ U. Schmidt, J. Langner, *J. Peptide Res* **1997**, *49*, 67.
- ¹⁰⁸ J. D. Goodreid, E. da Silveira dos Santos, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2182.

- ¹⁰⁹ Guang Wu, C. Van Alsenoy, H. J. Geise, E. Sluyts, B. J. Van der Veken, I. F. Shishkov, and Khristenko, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, 1576.
- ¹¹⁰ G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1990**, *35*, 161.
- ¹¹¹ R. Bollhagen, M. Schmiedberger, K. Barlos, E. Grell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2559.
- ¹¹² V. Pozhydaiev, M. Power, V. Gandon, J. Moran, D. Leboeuf, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11548.
- ¹¹³ W. M. Haynes, D. R. Lide, T. J. Bruno, *CRC handbook of chemistry and physics (97th ed.)*, CRC Press, **2016**, (S.954 ff.).
- ¹¹⁴ A. Previero, L.-G. Barry, M.-A. Coletti-Previero, *Bio- chim. Biophys. Acta* **1972**, *263*, 7.
- ¹¹⁵ P. Wipf, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267.
- ¹¹⁶ O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
- ¹¹⁷ D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487.
- ¹¹⁸ R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3119.
- ¹¹⁹ B. Helferich, W. Schaefer, *Org. Synth.* **1929**, *9*, 32.
- ¹²⁰ J. Clayden, S. Warren, N. Greeves, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2000**, (S.276 ff.).
- ¹²¹ P.A. Stadler, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1675.
- ¹²² a) C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 246.
b) D. P. N. Satchell, *J. Chem. Soc.* **1963**, 555.
c) C. A. Bunton, J. H. Fendler, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2307.
d) R. E. Motie, D. P. N. Satchell, W. N. Wassef, *J. Chem. Soc.* **1993**, 1087.
e) C. George, J. Y. Saison, J. L. Ponche, P. Mirabel, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10857.
- ¹²³ a) C. G. Swain, R. B. Mosely, D. E. Bown, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3731.
b) J. Miller, O.-L. Ying, *J. Chem. Soc.* **1985**, 323.
c) B. D. Song, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8470.
d) D. N. Kevill, M. J. D'Souza, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7044.
- ¹²⁴ a) M. L. Bender, J. M. Jones, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3771.
b) I. Lee, C. S. Shim, S. Y. Chung, H. Y. Kim, H. W. Lee, *J. Chem. Soc.* **1988**, 1919.
c) B. D. Song, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8479.
d) M. Jedrzejczak, R. E. Motie, D. P. N. Satchell, *J. Chem. Soc.* **1993**, 599.
e) B. C. Lee, D. S. Sohn, J. H. Yoon, S. M. Yang, I. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 621.
f) M. Jedrzejczak, R. E. Motie, D. P. N. Satchell, R. S. Satchell, W. N. Wassef, *J. Chem. Soc.* **1994**, 1471.
- ¹²⁵ Y. Ogiwara, N. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 574.
- ¹²⁶ M. Pittelkow, F. S. Kamounah, U. Boas, B. Pedersen, J. B. Christensen, *Synthesis*, **2004**, *15*, 2485.
- ¹²⁷ S. T. Heller, R. Sarpong, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8851.
- ¹²⁸ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 522.

- ¹²⁹ Z. Wang, *Comprehensive organic name reactions and reagents: 3 Volume set*. Wiley-Blackwell, **2009**, (S.2651 ff.).
- ¹³⁰ L. A. Carpino, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 401.
- ¹³¹ K. Jin, I.H. Sam, K. H. L. Po, D. Lin, E. H. G. Zadeh, S. Chen, Y. Yuan, X. Li, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12394.
- ¹³² A. Parmar, A. Iyer, C. S. Vincent, D. Van Lysebetten, S. H. Prior, A. Madder, E. J. Taylor, I. Singh, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6060.
- ¹³³ P. Jouin, J. Poncet, M. N. Dufour, A. Pantaloni, B. Castro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 617.
- ¹³⁴ D. R. Vutukuri, P. Bharathi, Z. Yu, K. Rajasekaran, M.-H. Tran, S. Thayumanavan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146.
- ¹³⁵ M. Dessolin, M.-G. Guillerez, N. Thieriet, F. Guibé, A. Loffet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5741.
- ¹³⁶ S. Pothukanuri, N. Winssinger, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2223.
- ¹³⁷ B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *35*, 3343.
- ¹³⁸ A. Leboff, A.-C. Carbonnelle, J.-P. Alazard, C. Thal, A. S. Kende, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4163.
- ¹³⁹ X.-A. Zheng, R. Kong, H.-S. Huang, J.-Y. Wei, J.-Z. Chen, S.-S. Gong, Q. Sun, *Synthesis* **2019**, *51*, 944.
- ¹⁴⁰ A. Vakalopoulos, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1447.
- ¹⁴¹ A. S.-Y. Lee Y.-J. Hu, S.-F. Chu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2121.
- ¹⁴² E. C. Roos, P. Bernabe, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, W. H. J. Boesten, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1733.
- ¹⁴³ R. H. Szumigala Jr., E. Onofiok, S. Karady, J. D. Armstrong, R. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4403.
- ¹⁴⁴ E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595.
- ¹⁴⁵ T. Christensen, *Acta Chem. Scand. B* **1979**, *33*, 763.
- ¹⁴⁶ T. I. Al-Warhi, H. M.A. Al-Hazimi, A. El-Faham, *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 97.
- ¹⁴⁷ L. P. Miranda, P. F. Alewood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 1181.
- ¹⁴⁸ A. L. Norick, T. Li, *J. Chromatogr. Sci.* **2005**, *43*, 526.
- ¹⁴⁹ L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.
- ¹⁵⁰ M. del Fresno, A. El-Faham, L. A. Carpino, M. Royo, F. Albericio, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3539.
- ¹⁵¹ M. Arujõe, A. Ploom, A. Mastitski, J. Järv, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3421.
- ¹⁵² L. A. Carpino, H. Imazumi, B. M. Foxman, M. J. Vela, P. Henklein, A. El-Faham, J. Klose, M. Bienert, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2253.
- ¹⁵³ L. A. Carpino, D. Ionescu, A. El-Faham, P. Henklein, H. Wenschuh, M. Bienert, M. Beyermann, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 241.
- ¹⁵⁴ L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401.
- ¹⁵⁵ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522.
- ¹⁵⁶ L. A. Carpino, H. Imazumi, A. El-Faham, F. J. Ferrer, C. Zhang, Y. Lee, B. M. Foxman, P. Henklein, C. Hanay, C. Mügge, H. Wenschuh, J. Klose, M. Beyermann, M. Bienert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 441.
- ¹⁵⁷ L. A. Carpino, A. El-Faham, C. A. Minor, F. Albencio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 201.

- ¹⁵⁸ F. Albericio, A. El-Faham, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 760.
- ¹⁵⁹ E. Falb, Y. Yechezkel, Y. Salitra, C. Gilon, *J. Pept. Res.* **1999**, *53*, 507.
- ¹⁶⁰ A. C. Sapia, U. Slomczynska, G. R. Marshall, *Letts. Pept. Sci.* **1994**, *1*, 283.
- ¹⁶¹ Y. J. Pu, R. K. Vaid, S. K. Boini, R. W. Towsley, C. W. Doecke, D. Mitchell, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 310.
- ¹⁶² H. Wenschuh, M. Beyermann, R. Winter, M. Bienert, D. Ionescu, L. A. Carpino, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5483.
- ¹⁶³ A. Kumar, Y. E. Jad, B. G. de la Torre, A. El-Faham, F. Albericio, *J. Pept. Sci.* **2017**, *23*, 763.
- ¹⁶⁴ J. Katz, 1998-12-15, "Advances in Peptide Coupling", Harvard University.
- ¹⁶⁵ J. Klose, A. El-Faham, P. Henklein, L. A. Carpino, M. Bienert, *Tetraheriron Lett.* **1999**, *40*, 2045.
- ¹⁶⁶ F. Albeicio, R. Chinchilla, D. J. Dodsworth, C. Nájera, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 203.
- ¹⁶⁷ G. F. Sigler, W. D. Fuller, N. C. Chaturvedi, M. Goodman, M. Verlander, *Biopolymers* **1983**, *22*, 2157.
- ¹⁶⁸ M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.
- ¹⁶⁹ A. Meister, H. A. Sober, S. V. Tice, *J. Biol. Chem.* **1951**, *189*, 577.
- ¹⁷⁰ D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939.
- ¹⁷¹ D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979.
- ¹⁷² C. Xueming, Z. Chi, M. Pengcheng, T. Anjin, Y. Jiancheng (Hybio Pharmaceutical Co., Ltd.), WO 2019/218382 A1.
- ¹⁷³ H. Sun, R. Meledin, S. M. Mali, A. Brik, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1661.
- ¹⁷⁴ C. Zorn, F. Gnad, S. Salmen, T. Herpin, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7049.
- ¹⁷⁵ P. Kumar, S. K. Cherian, R. Jain, K. Show, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7172.
- ¹⁷⁶ T. L. Deegan, O. W. Gooding, S. Baudart, J. A. Porco Jr., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4973.
- ¹⁷⁷ U. Schmidt, J. Langner, *J. Pept. Sci.* **1997**, *49*, 67.
- ¹⁷⁸ C. L. Martin, S. Nakamura, R. Otte, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 138.
- ¹⁷⁹ B. M. Trost, J. D. Chisholm, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743.
- ¹⁸⁰ M. E. Due-Hansen, S. K. Pandey, E. Christiansen, R. Andersen, S. V. F. Hansen, T. Ulven, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 430.
- ¹⁸¹ A. C. Ross, H. Liu, V. R. Pattabiraman, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 462.
- ¹⁸² E. Cros, M. Planas, G. Barany, E. Bardaji, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *17*, 3633.
- ¹⁸³ S. Monroc, L. Feliu, J. Serra, M. Planas, E. Bardaji, *Synlett* **2006**, *17*, 2743.
- ¹⁸⁴ J. Chen, T. Cui, S. Sun, Y. Guo, J. Chen, J. Wang, D. Bierer, Y.-M. Li, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8610.
- ¹⁸⁵ A. Isidro-Llobet, M. Álvarez, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2455.
- ¹⁸⁶ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

13. Spektrenanhang

The following assignments are based on COSY, HMQC and HMBC spectra. Additional assignments of possible solvent residues were not noted in the spectra. The possible solvent residues were determined according to Nudelman *et al.*^[186] In the spectra of product mixtures, the other compounds contained are shown without assignment.

13.1. Spektrenanhangsverzeichnis

13.1.11.1. Spektrenanhang im Zusammenhang zu Salimabromid

(<i>R</i>)-(5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methanol (80).....	212
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-7,9-Dibromo-8-ethyl-4,5,5-trimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)benzo[<i>c</i>]oxepin-3-ol (103).....	214
(<i>R</i>)-5,7-dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde (104).....	216
(<i>R</i>)-2-(5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)acetaldehyde (105).....	218
(3 <i>aS</i>)-6,8-dibromo-7-ethyl-9-hydroxy-3 <i>a</i> ,4,4-trimethyl-3 <i>a</i> ,4,9,10 <i>a</i> -tetrahydrobenzo[<i>e</i>]furo[2,3- <i>b</i>]oxepin-2(3 <i>H</i>)-one (107).....	220
(<i>R</i>)-(5,7-dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonate (117).....	222
1,3-Dibromo-2-ethyl-6,6-dimethyl-5-methylene-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[7]annulene (120).....	224
1,3-Dibromo-2-ethyl-5,5-dimethyl-6-methylene-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[7]annulene (121).....	226
(<i>S</i>)-6,8-Dibromo-7-ethyl-3 <i>a</i> ,4,4-trimethyl-1,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahydronaphtho[2,3- <i>c</i>]furan (123).....	228
(<i>R</i>)-5,7-Dibromo-2-(((4-chlorobutoxy)methoxy)methyl)-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (124).....	230
(<i>R</i>)-5,7-Dibromo-2-((ethoxymethoxy)methyl)-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (125).....	232
(<i>R</i>)-5,7-Dibromo-6-ethyl-2-(methoxymethyl)-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (126).....	234
(<i>R</i>)-5,7-Dibromo-2-(bromomethyl)-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (284).....	236
(<i>R</i>)-5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1,2-dihydronaphthalene (134a).....	238
(<i>R</i>)-5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-2-((2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethoxy)methyl)-1,2-dihydronaphthalene (134b).....	240
2-(Prop-2-yn-1-yloxy)ethan-1-ol (141).....	242
2-(Prop-2-yn-1-yloxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (142).....	244

(<i>R</i>)-4-(((5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methoxy)methyl)-2 <i>H</i> -oxet-2-one (144).....	246
(<i>R</i>)-3-(((5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)methoxy)methyl)-2 <i>H</i> -oxet-2-one (145).....	248
(<i>R,Z</i>)-5-(5,7-Dibromo-6-ethyl-1,1,2-trimethyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)pent-4-en-1-one (3).....	250
(1 <i>R</i> ,2 <i>aR</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>bS</i>)-6,8-Dibromo-7-ethyl-3,4,4-trimethyl-2 <i>a</i> ,3,4,8 <i>b</i> -tetrahydro-3,1-prop[1]enocyclobuta[<i>a</i>]naphthalen-2(1 <i>H</i>)-one (5).....	252
(1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,9 <i>bS</i>)-7,9-Dibromo-8-ethyl-4,5,5-trimethyl-3 <i>a</i> ,4,5,9 <i>b</i> -tetrahydro-4,1-prop[1]enonaphtho[1,2- <i>c</i>]furan-3(1 <i>H</i>)-one (170).....	254
(1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,9 <i>bR</i>)-7,9-Dibromo-8-ethyl-4,5,5-trimethyl-3 <i>a</i> ,4,5,9 <i>b</i> -tetrahydro-4,1-prop[1]enonaphtho[2,1- <i>b</i>]furan-2(1 <i>H</i>)-one (171).....	256
(+)-Salimabromide (1).....	258

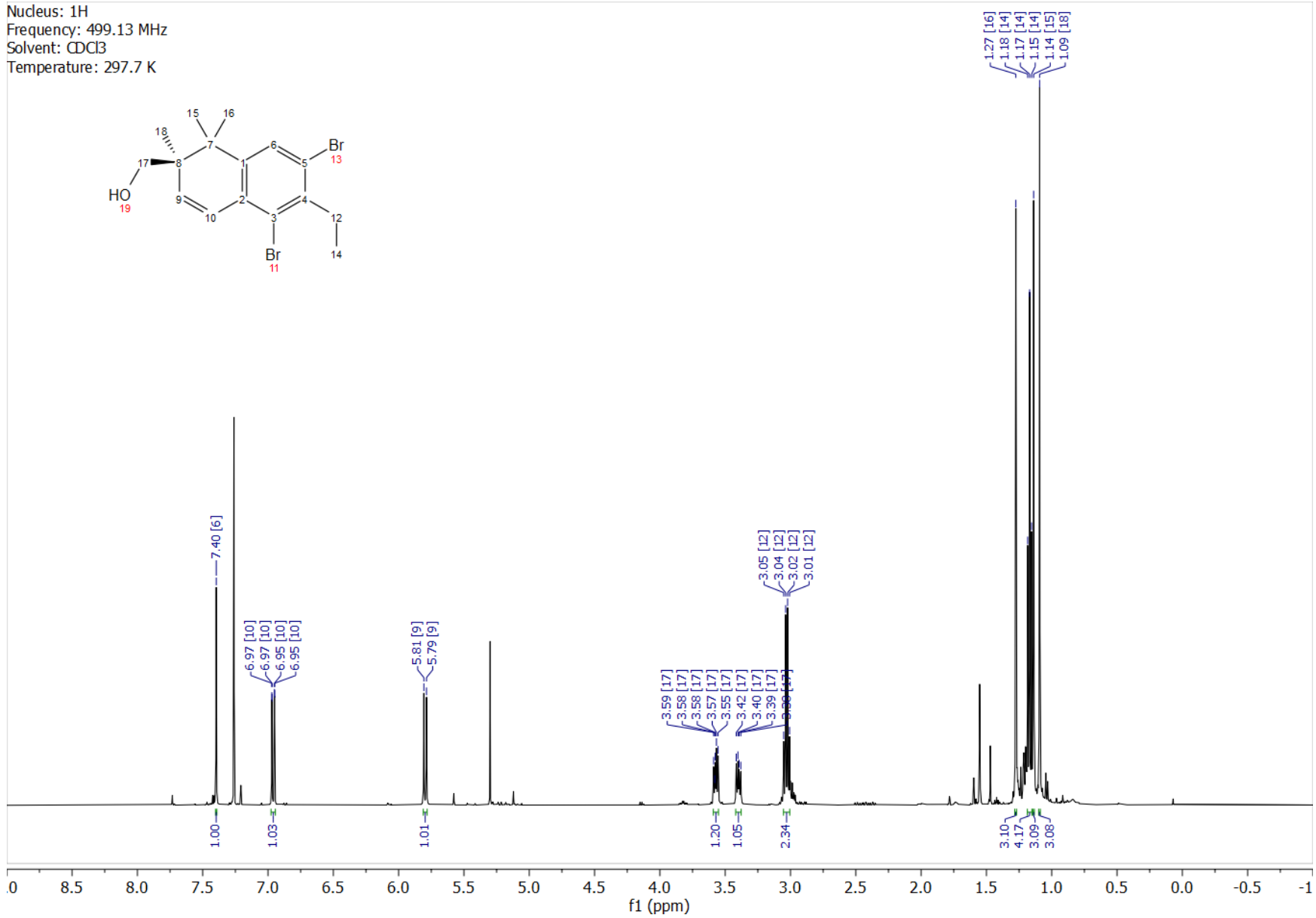
13.1.11.2. Spektrenanhang im Zusammenhang zu ADEP

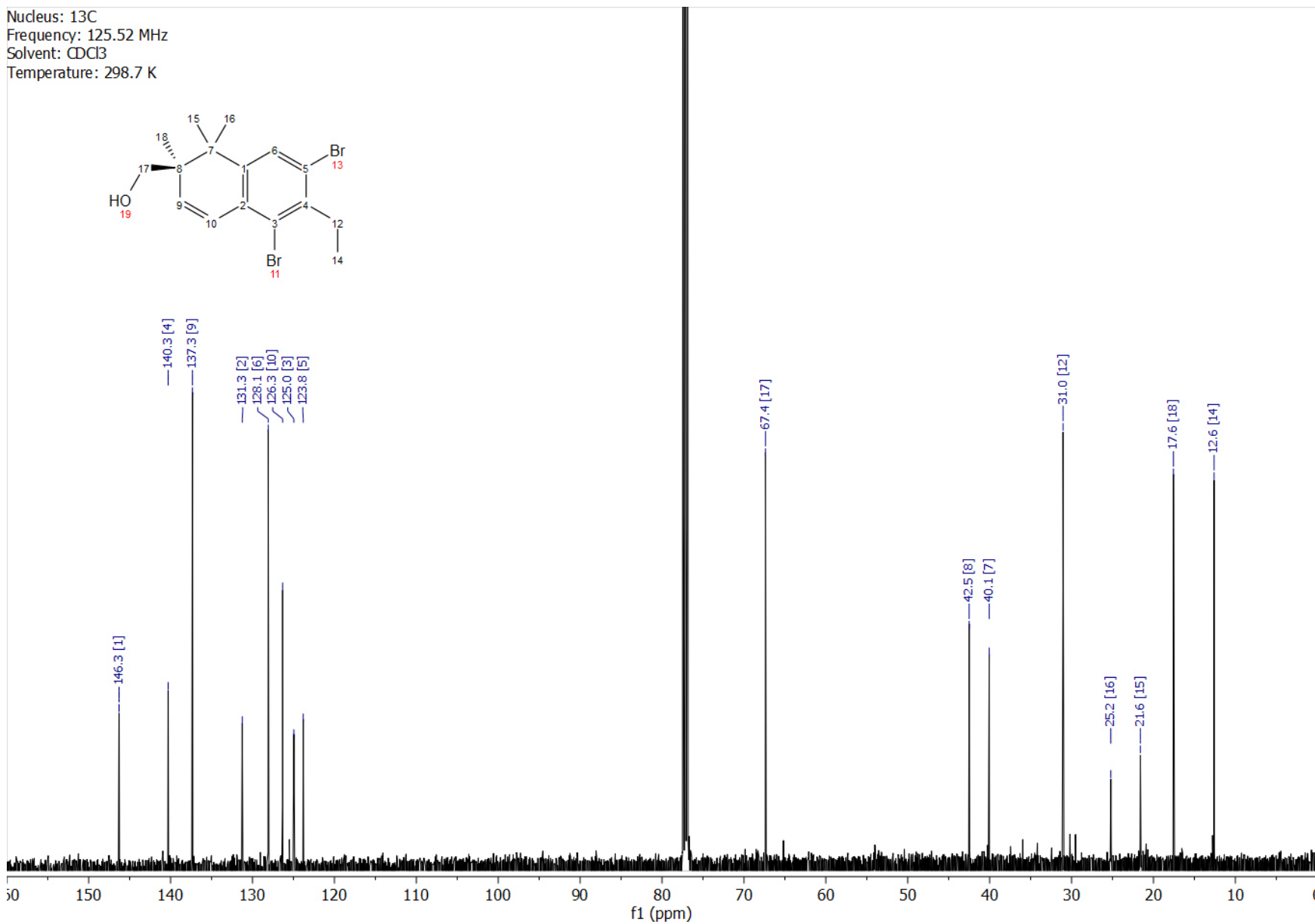
Allyl ((benzyloxy)carbonyl)-L-threoninate (205a).....	262
Benzyl ((benzyloxy)carbonyl)-L-threoninate (205b).....	264
Allyl (<i>Z</i>)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)but-2-enoate (211).....	266
Allyl <i>N</i> -((benzyloxy)carbonyl)- <i>O</i> -(methylsulfonyl)-L-threoninate (212a).....	268
((Allyloxy)carbonyl)-L-proline (202b).....	270
((Benzyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (203a).....	272
((Allyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (203b).....	274
Allyl ((allyloxy)carbonyl)-L-allothreoninate (204a).....	276
2-((3 <i>S</i>)-4-(Allyloxy)-3-(((allyloxy)carbonyl)amino)-4-oxobutan-2-yl) 1-(<i>tert</i> -butyl) (2 <i>S</i>)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (206b).....	278
<i>O</i> -((<i>Tert</i> -butoxycarbonyl)-L-prolyl)-L-allothreonine (222).....	280
(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl ((allyloxy)carbonyl)-L-allothreoninate (204b).....	282
2-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(((Allyloxy)carbonyl)amino)-4-oxo-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)butan-2-yl) 1-(<i>tert</i> -butyl) (5)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (206c).....	284
<i>N</i> -((allyloxy)carbonyl)- <i>O</i> -((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-L-prolyl)-L-allothreonine (9).....	286

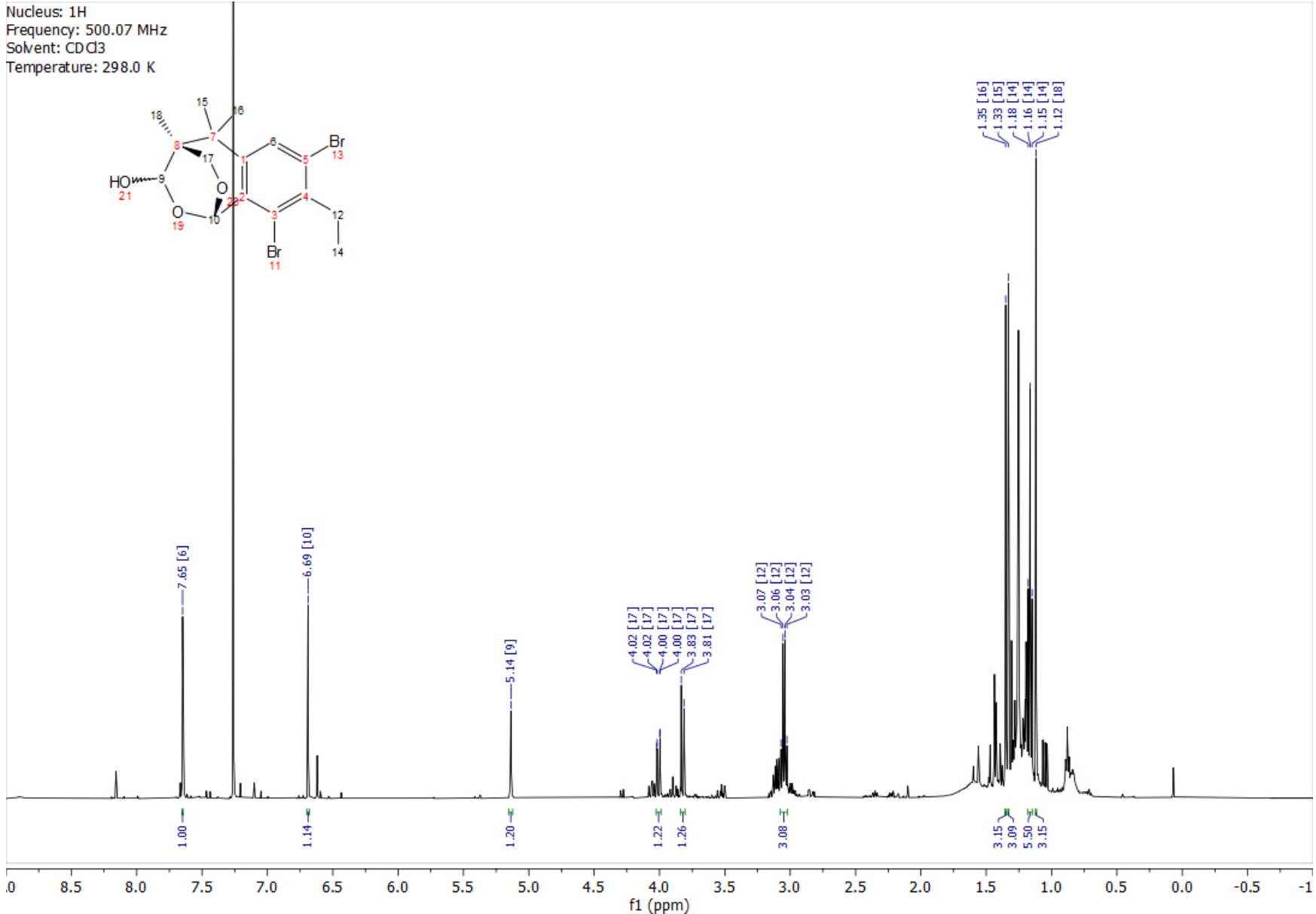
2-((2S,3S)-3-((S)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)propanamido)-4-oxo-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)butan-2-yl) 1-(<i>tert</i> -butyl) (S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (223b).....	288
(9H-Fluoren-9-yl)methyl ((allyloxy)carbonyl)-L-allothreonine (204c).....	290
2-((2S,3S)-4-((9H-Fluoren-9-yl) methoxy)-3-(((allyloxy)carbonyl)amino)-4-oxobutan-2-yl) 1-(<i>tert</i> -butyl) (S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (206d).....	292
2-((2S,3S)-4-((9H-Fluoren-9-yl) methoxy)-3-(((allyloxy)carbonyl)amino)-4-oxobutan-2-yl L-prolinate (10).....	294
(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonine (203c).....	296
<i>N</i> -(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)- <i>O</i> -(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)-L-allothreonine (254).....	298
(<i>E</i>)-Hept-2-enoic acid (285).....	300

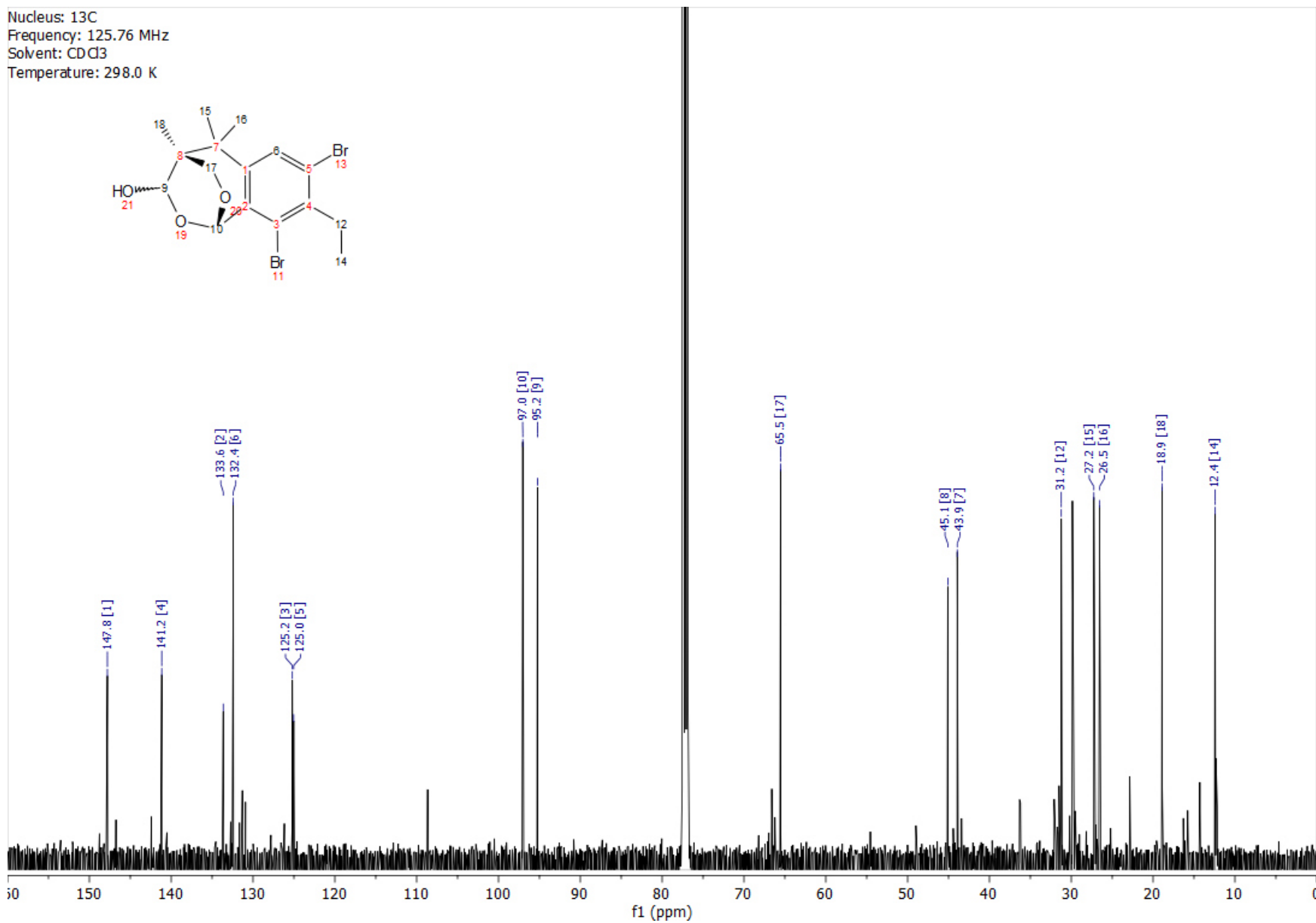
13.1.11.3. Spektrenanhang im Zusammenhang zu ADEP an der Festphase

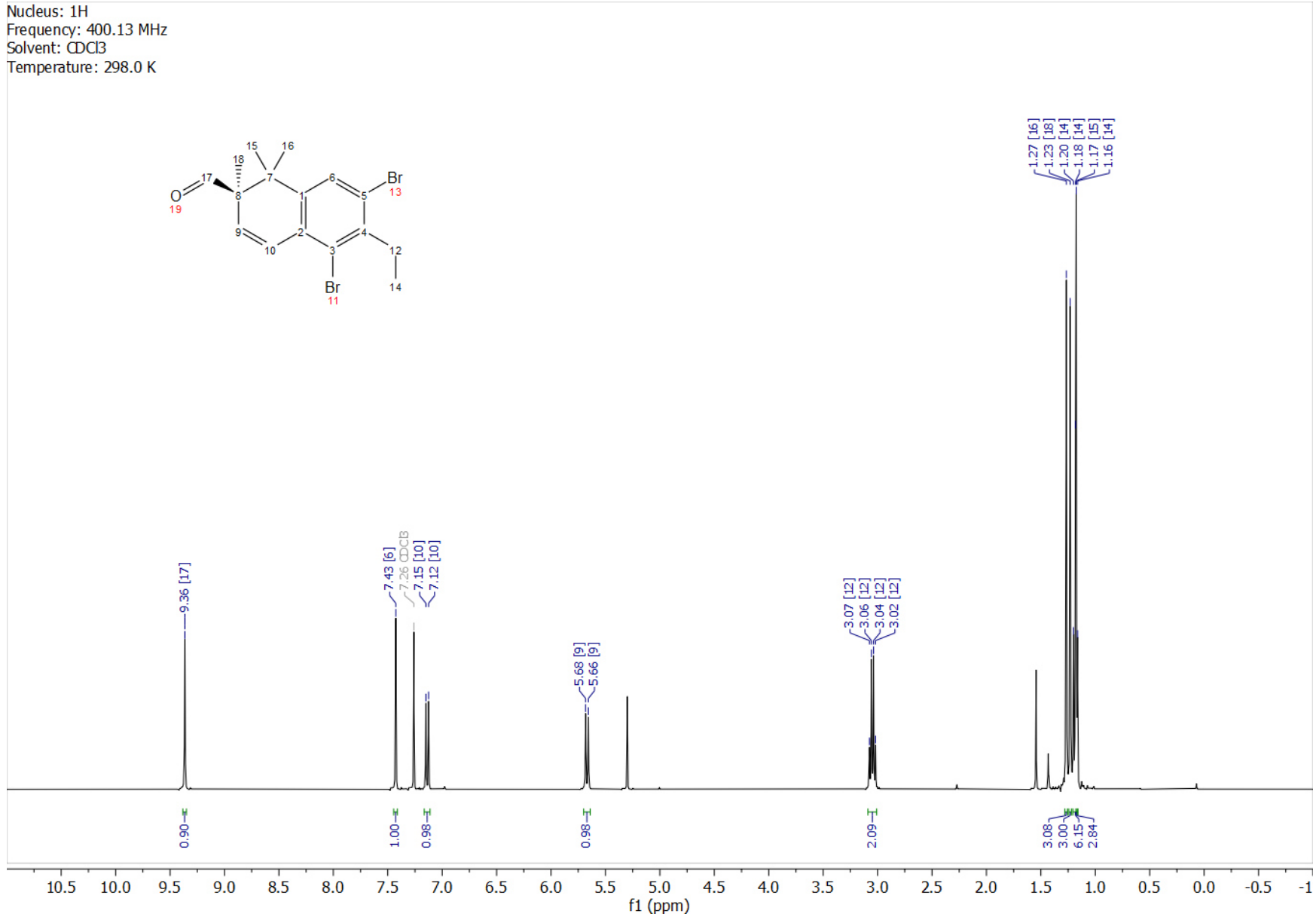
((S)-Piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (228).....	302
((S)-1-(L-Prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (229).....	304
((S)-1-(<i>O</i> -(L-Prolyl)- <i>N</i> -((allyloxy)carbonyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (230).....	306
((S)-1-(<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propanoyl)- <i>O</i> -(L-prolyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanine (232).....	308
L-Alanyl-L-proline (256b).....	310
((S)-Piperidine-2-carbonyl)-L-alanyl-L-proline (256c).....	312
((S)-1-(L-Prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanyl-L-proline (256d).....	314
((S)-1-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-allothreonyl-L-prolyl)piperidine-2-carbonyl)-L-alanyl-L-proline (256e).....	316
(S)-4-(Allyloxy)-4-oxo-3-((S)-piperidine-2-carboxamido)butanoic acid (264).....	318
(S)-3-((S)-1-(L-Prolyl)piperidine-2-carboxamido)-4-(allyloxy)-4-oxobutanoic acid (265).....	320

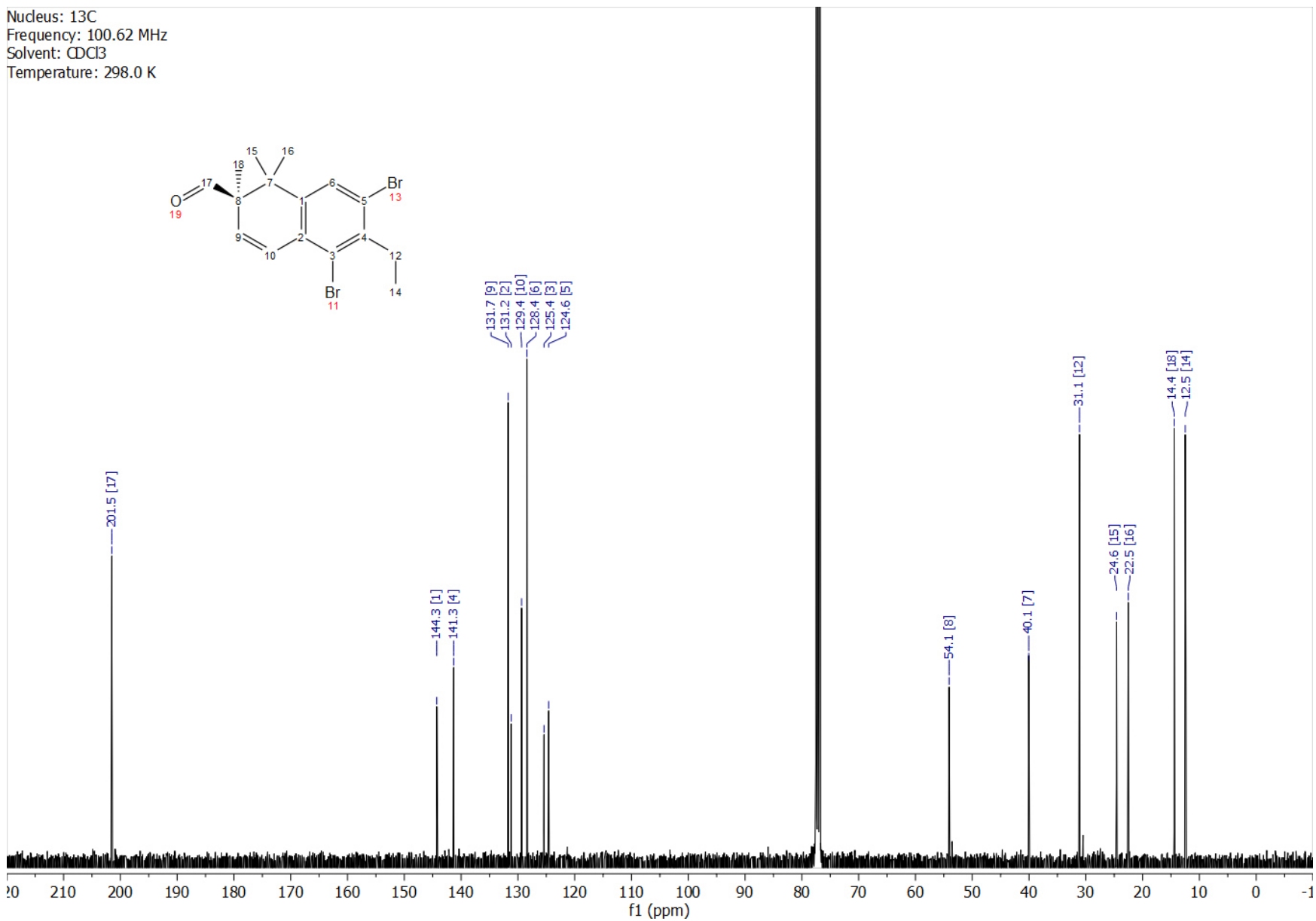


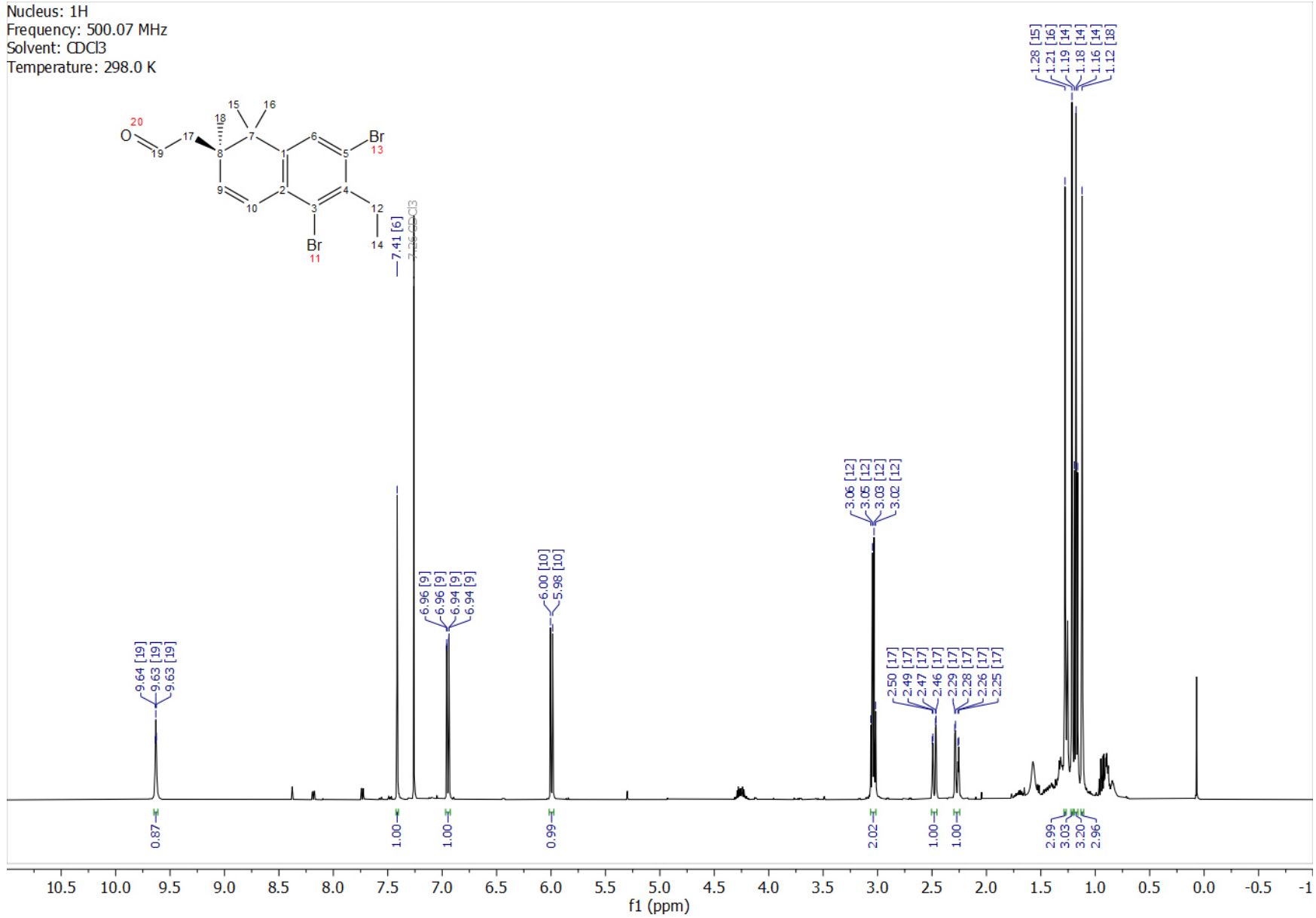


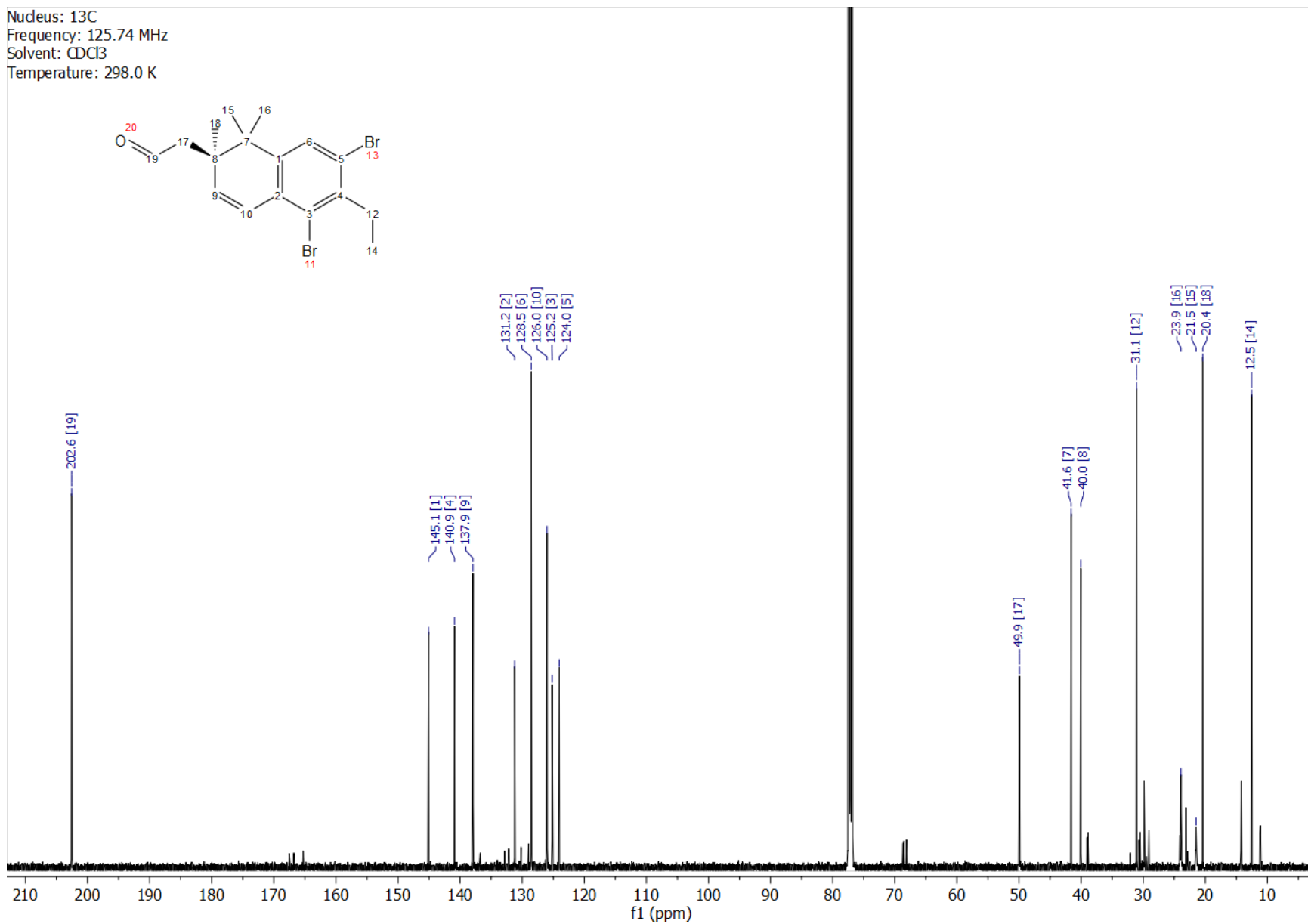


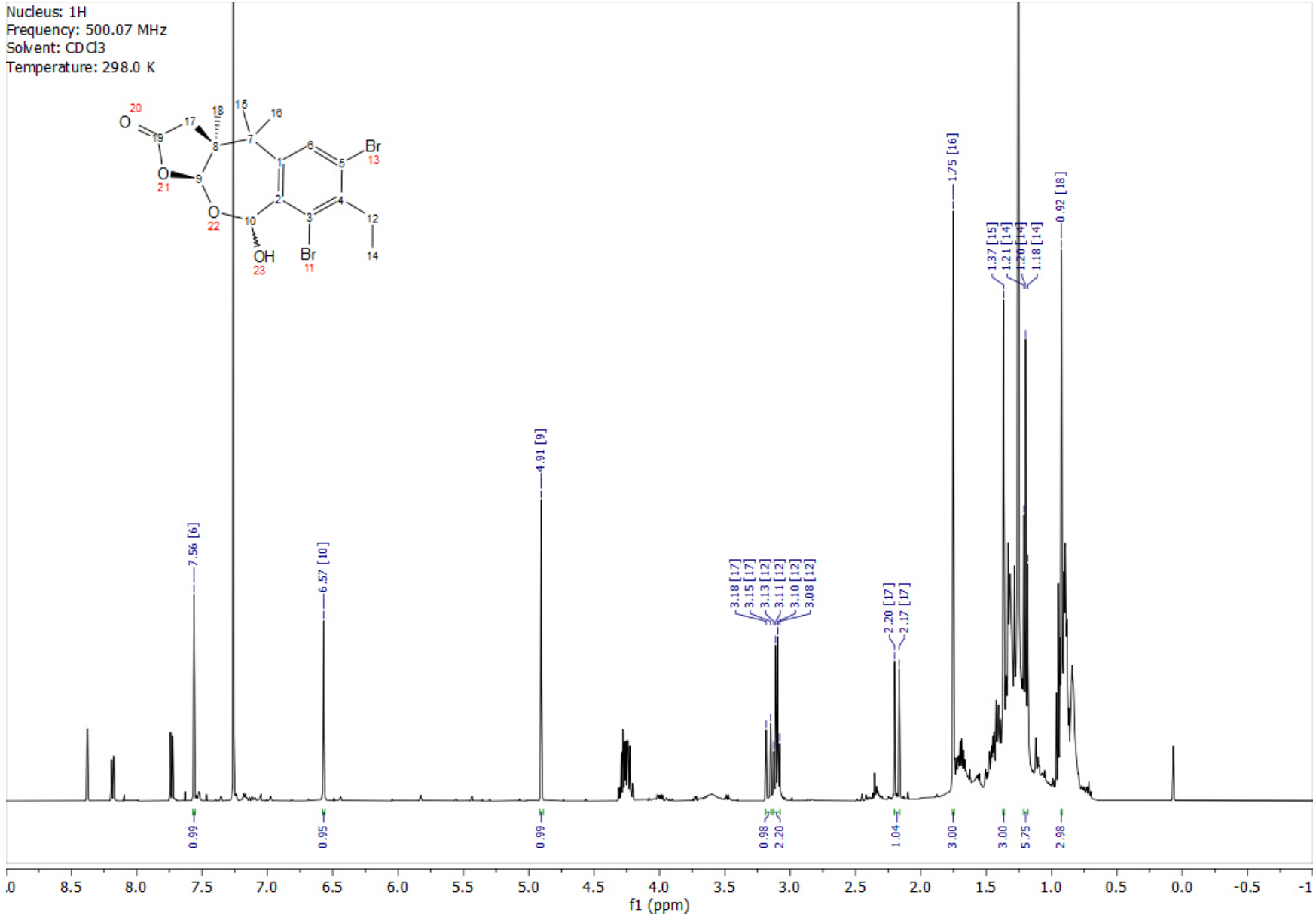


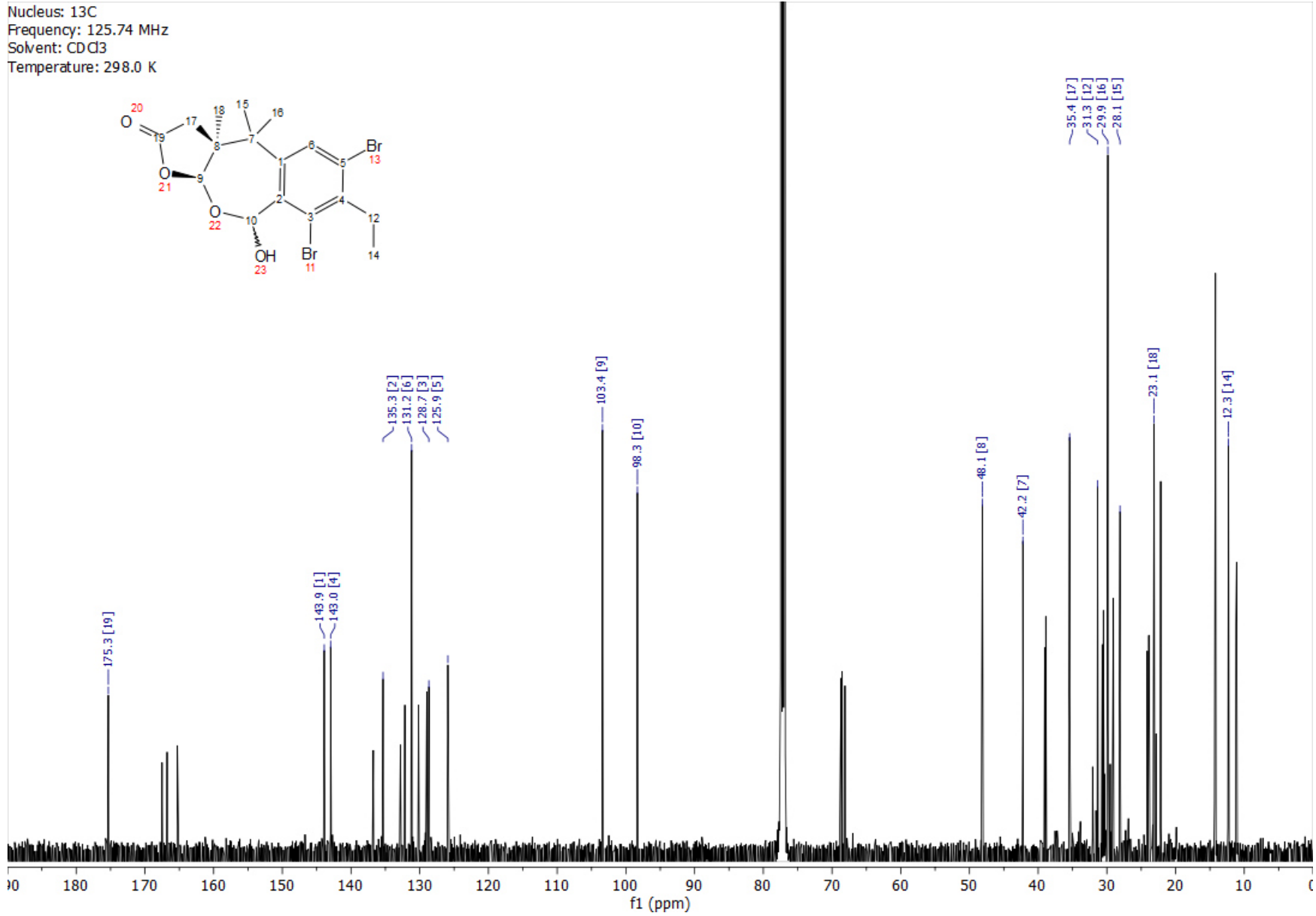


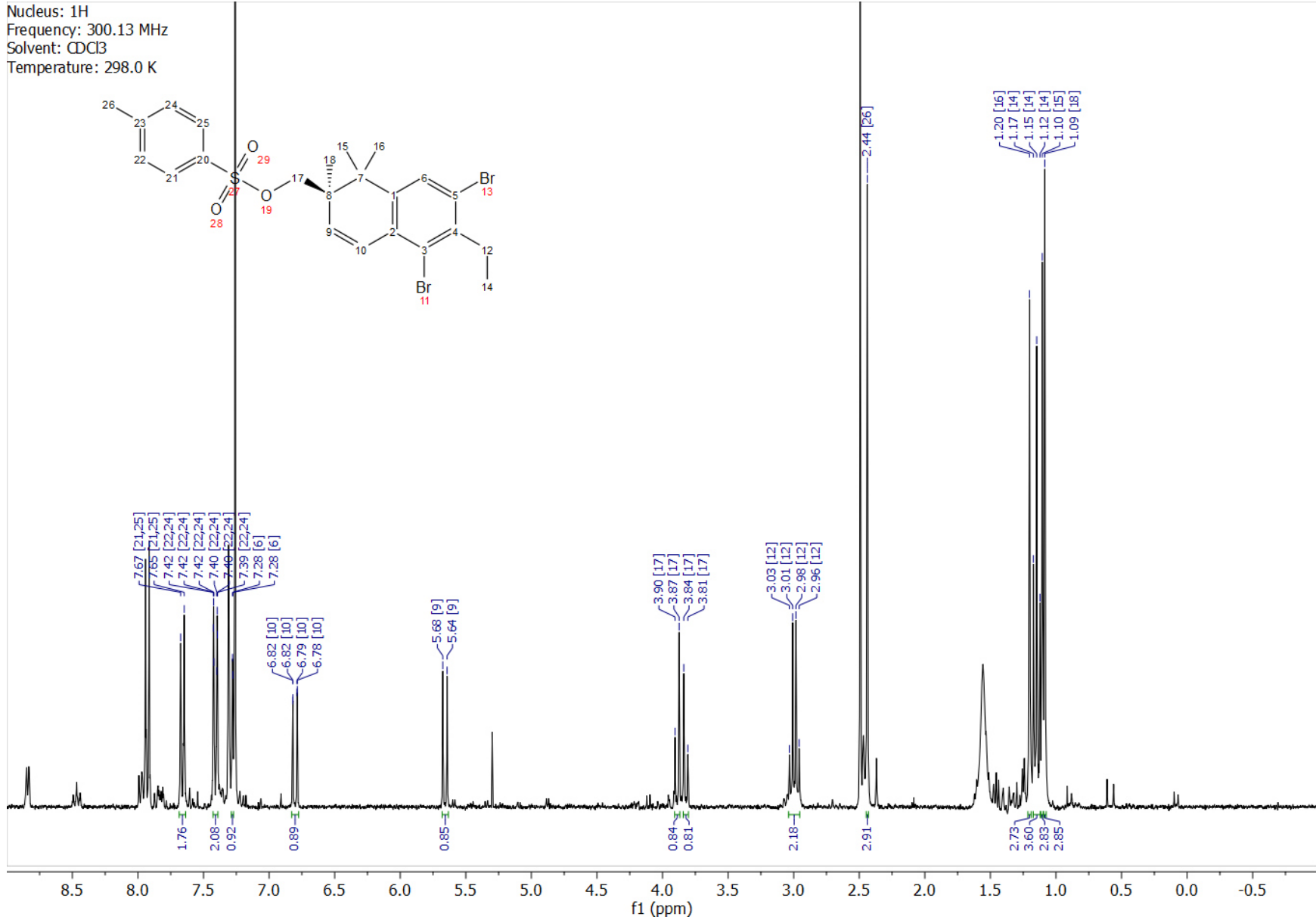


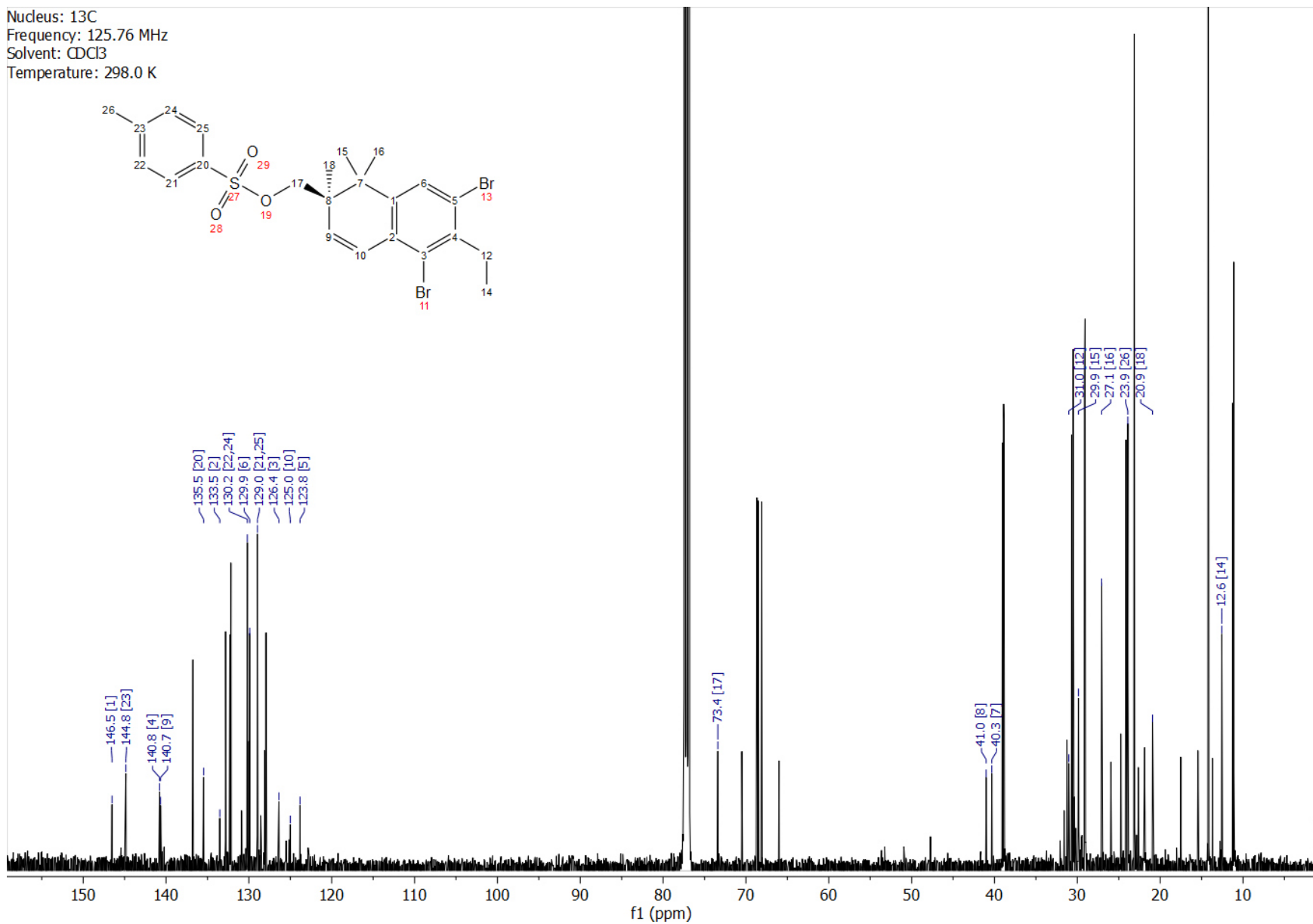


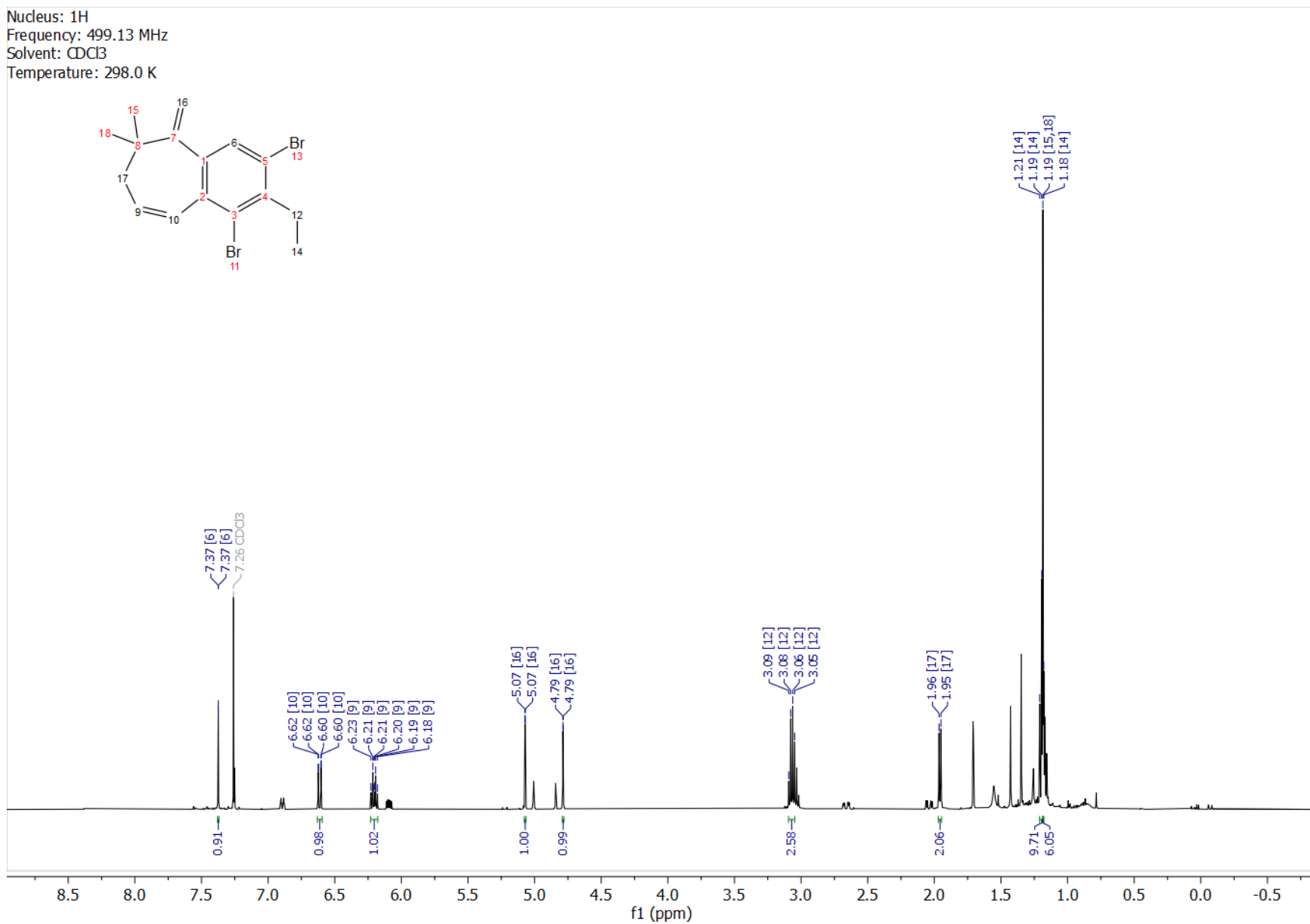


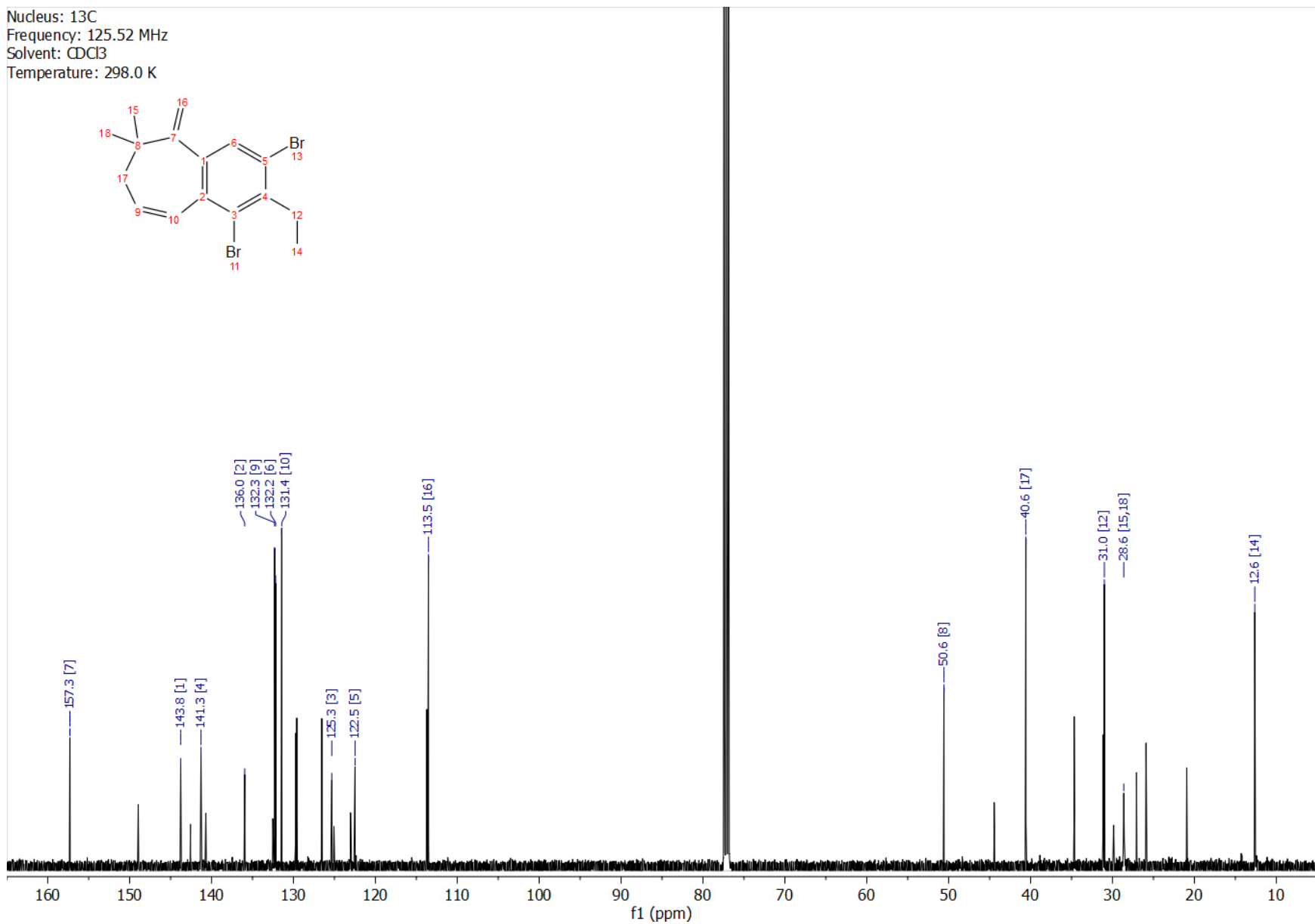


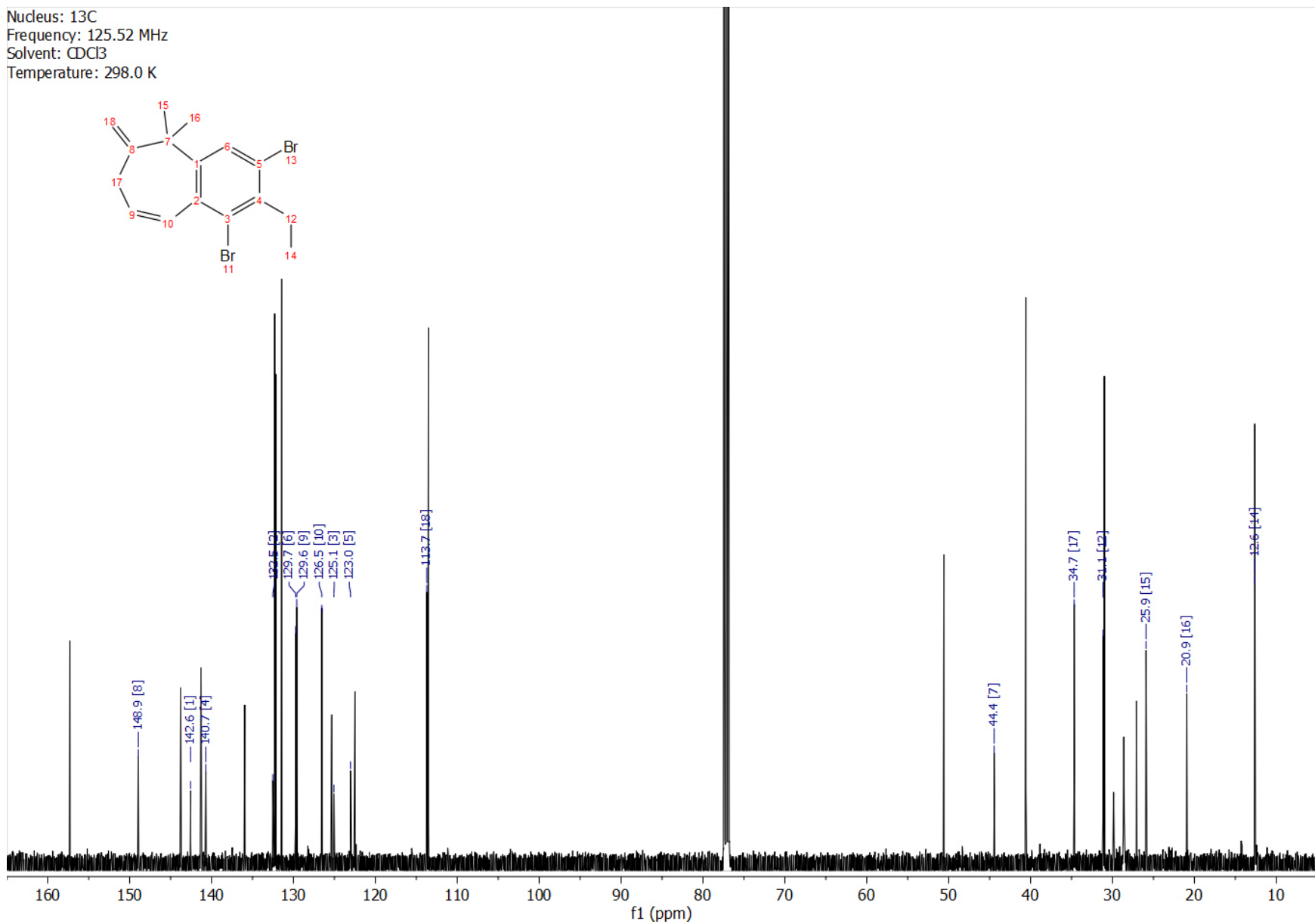


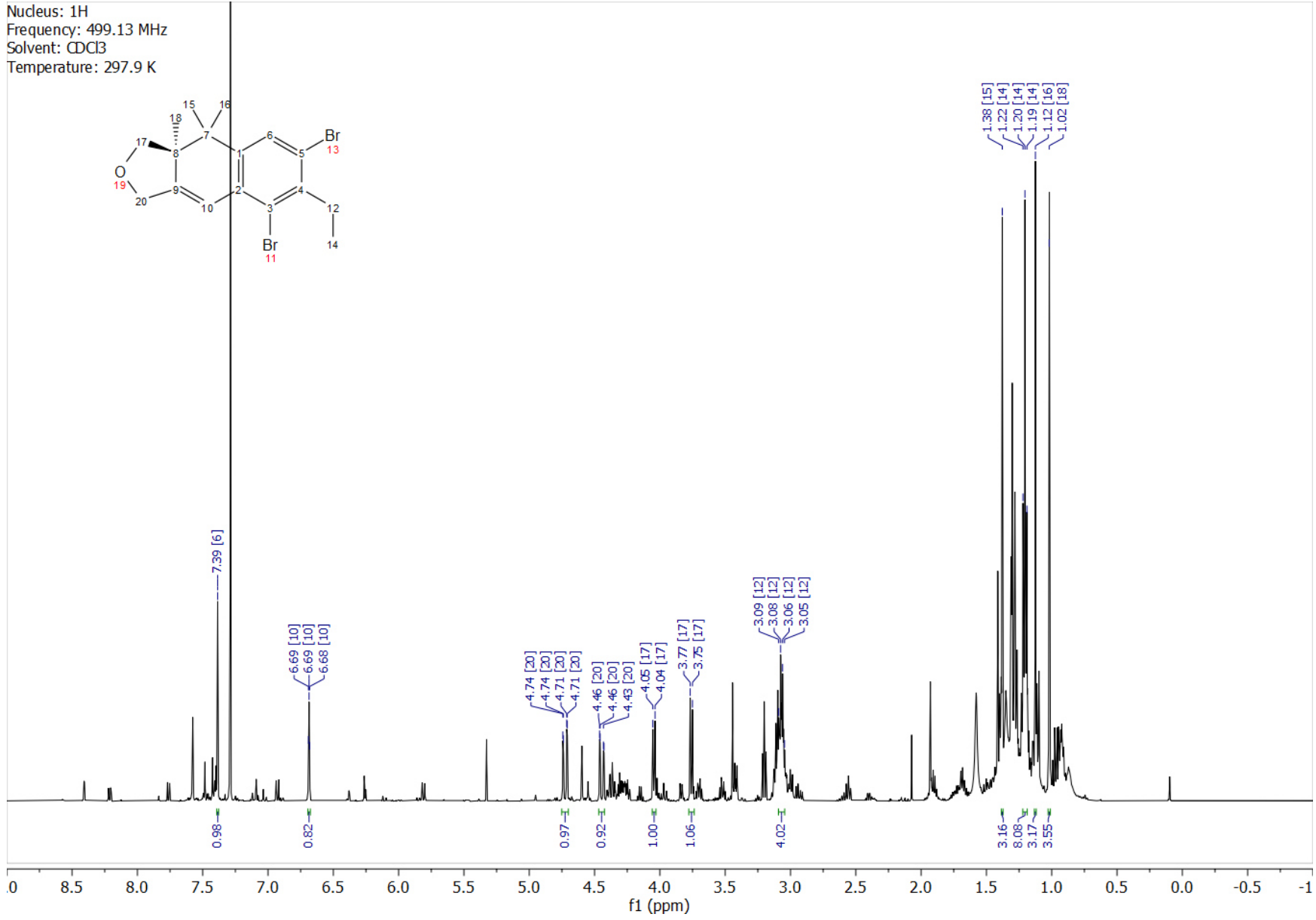


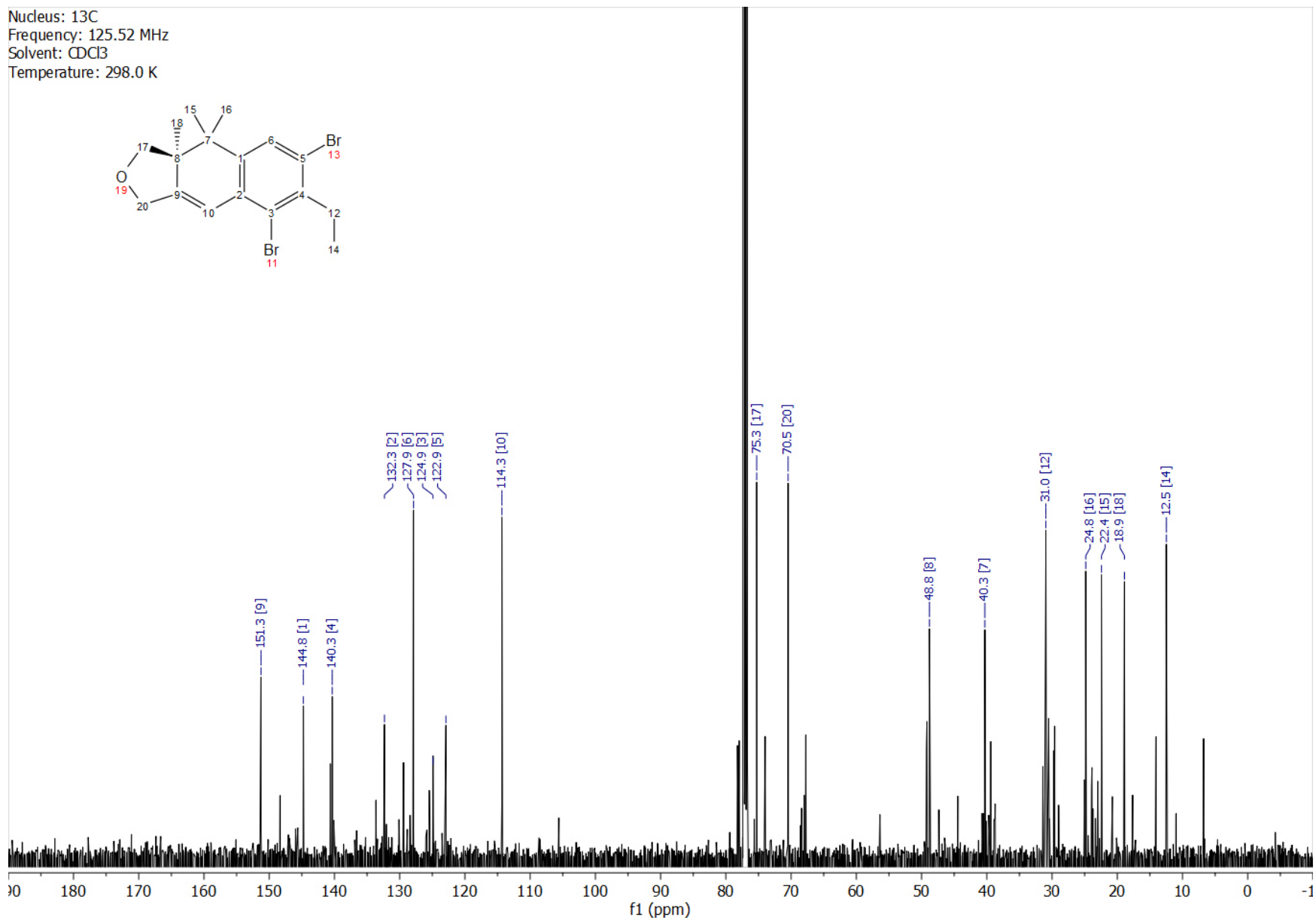


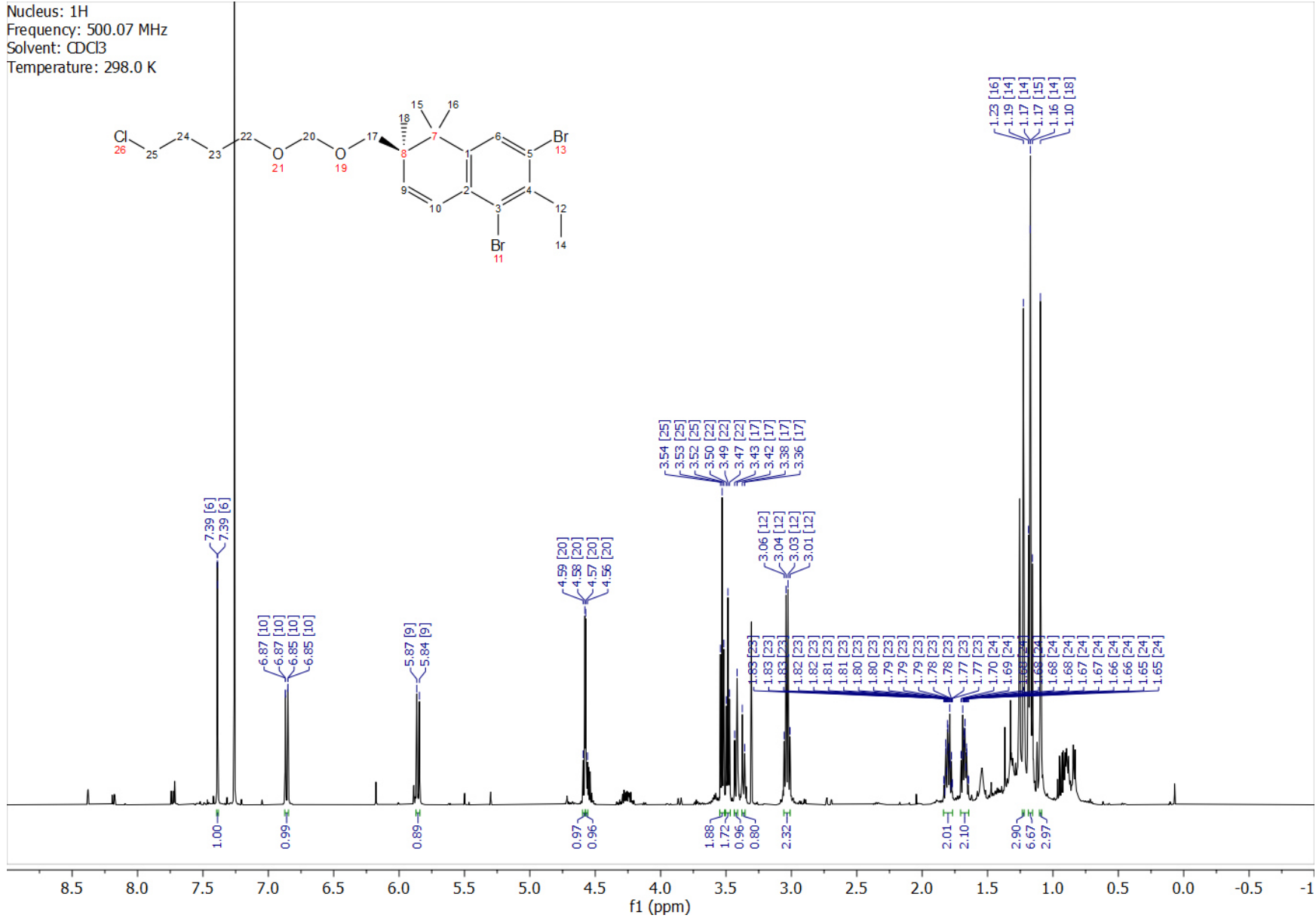


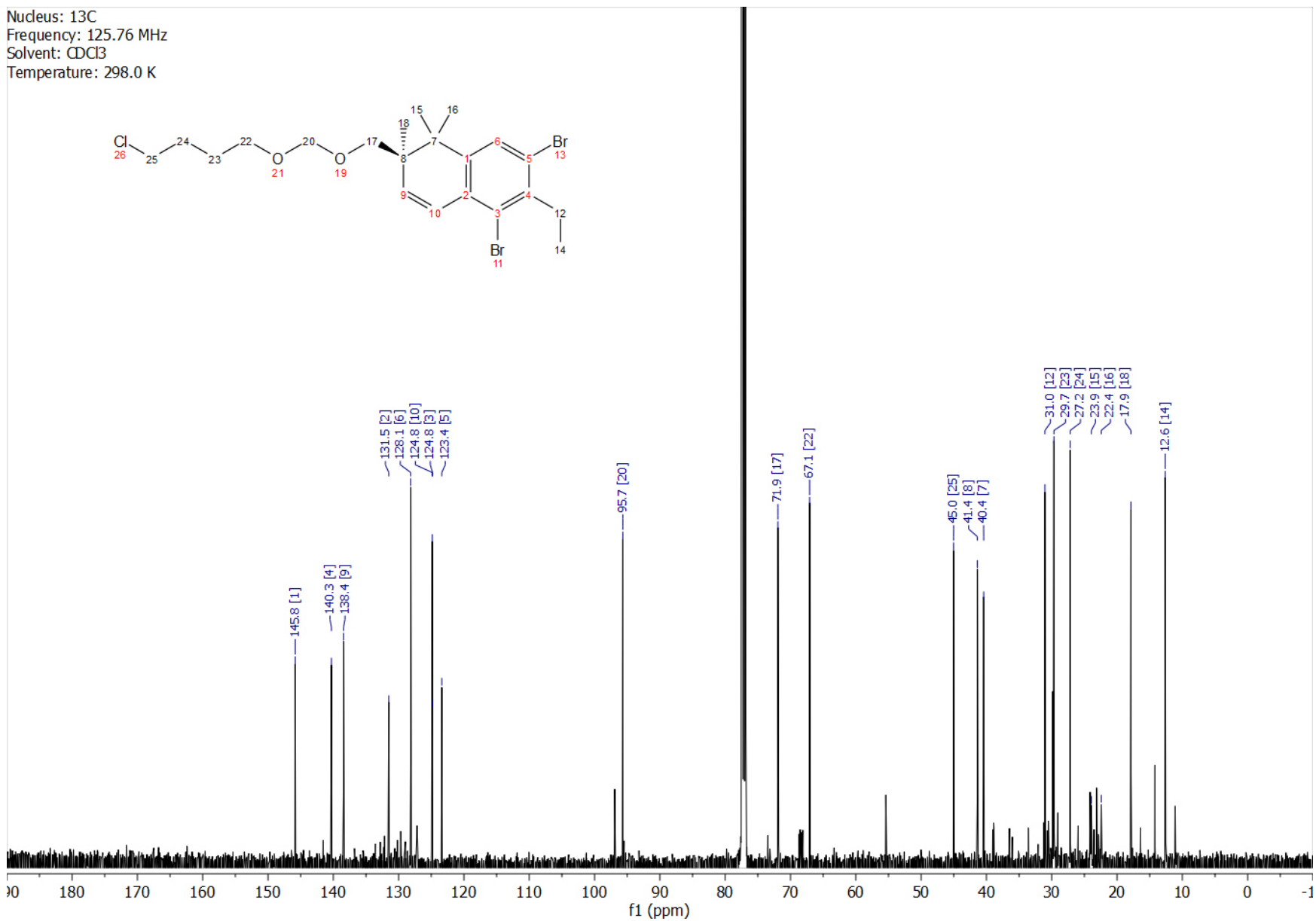


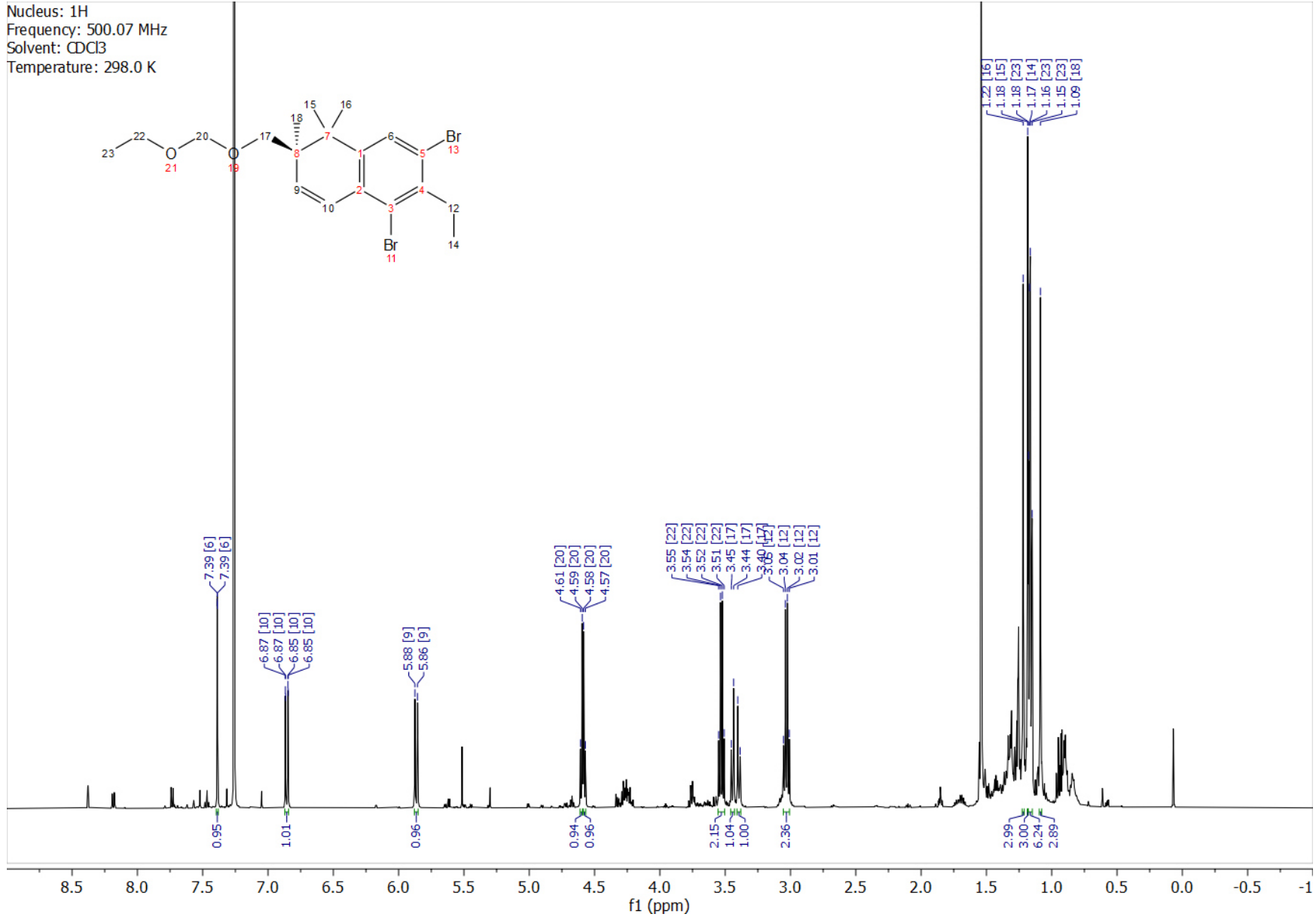


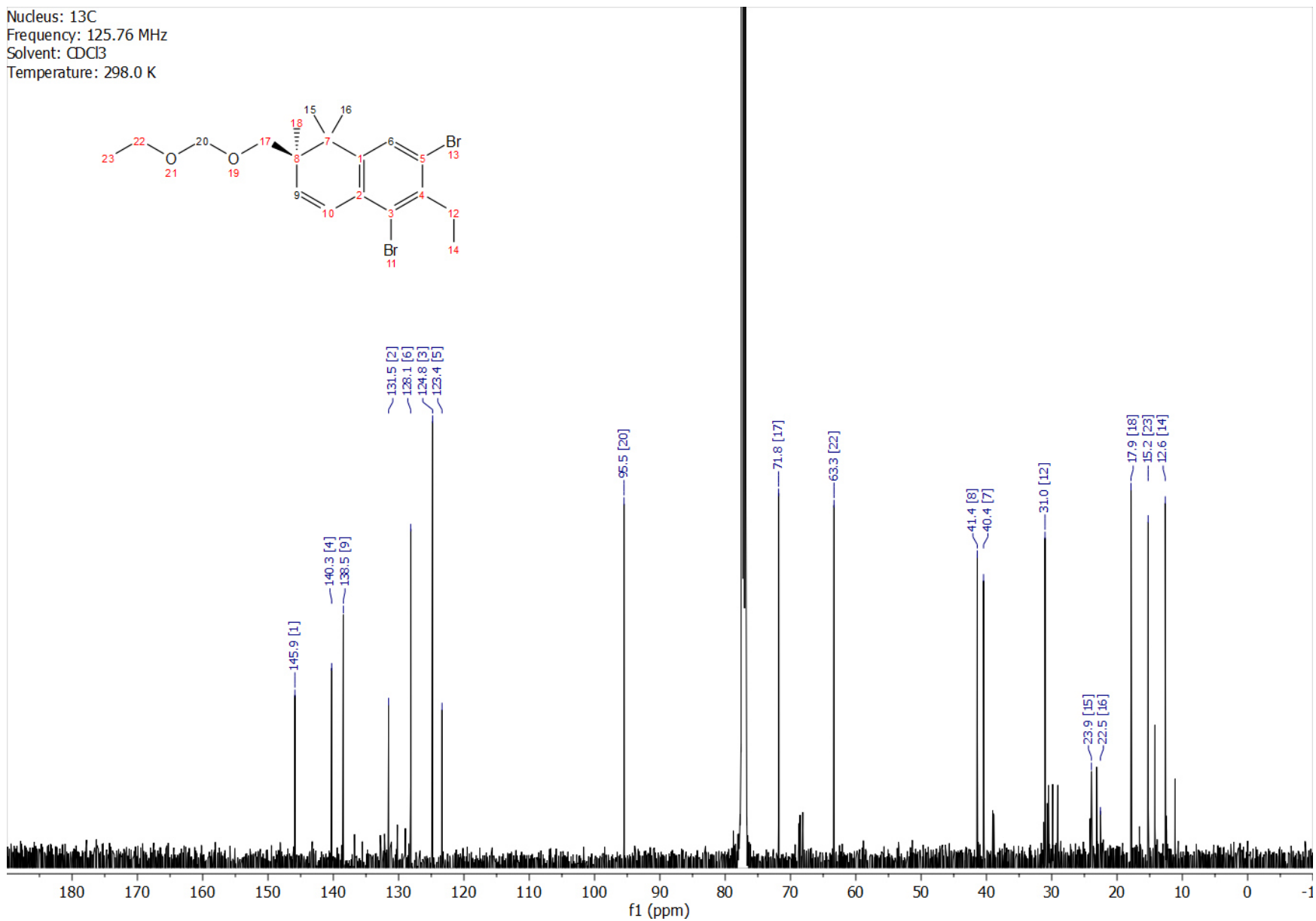


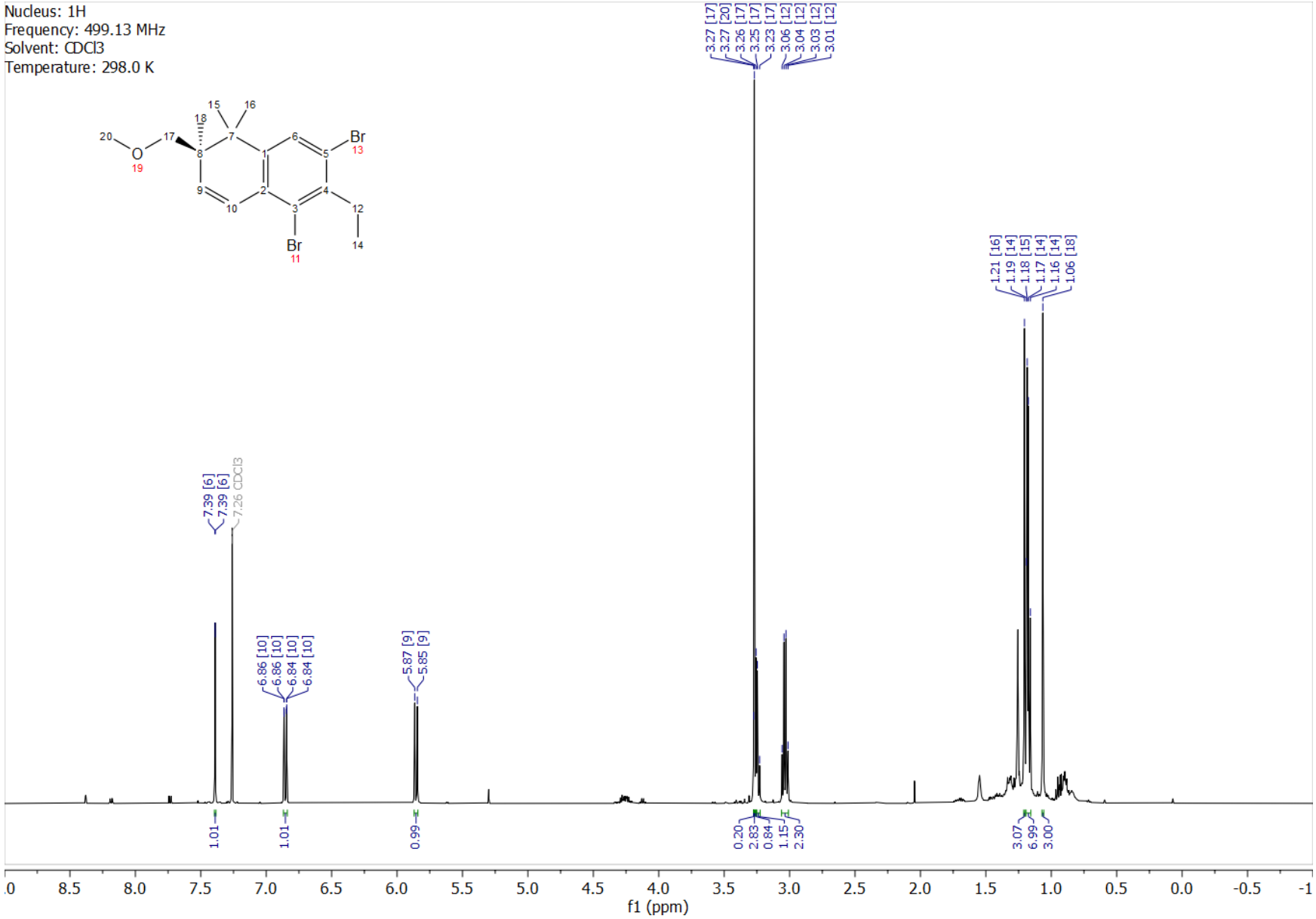


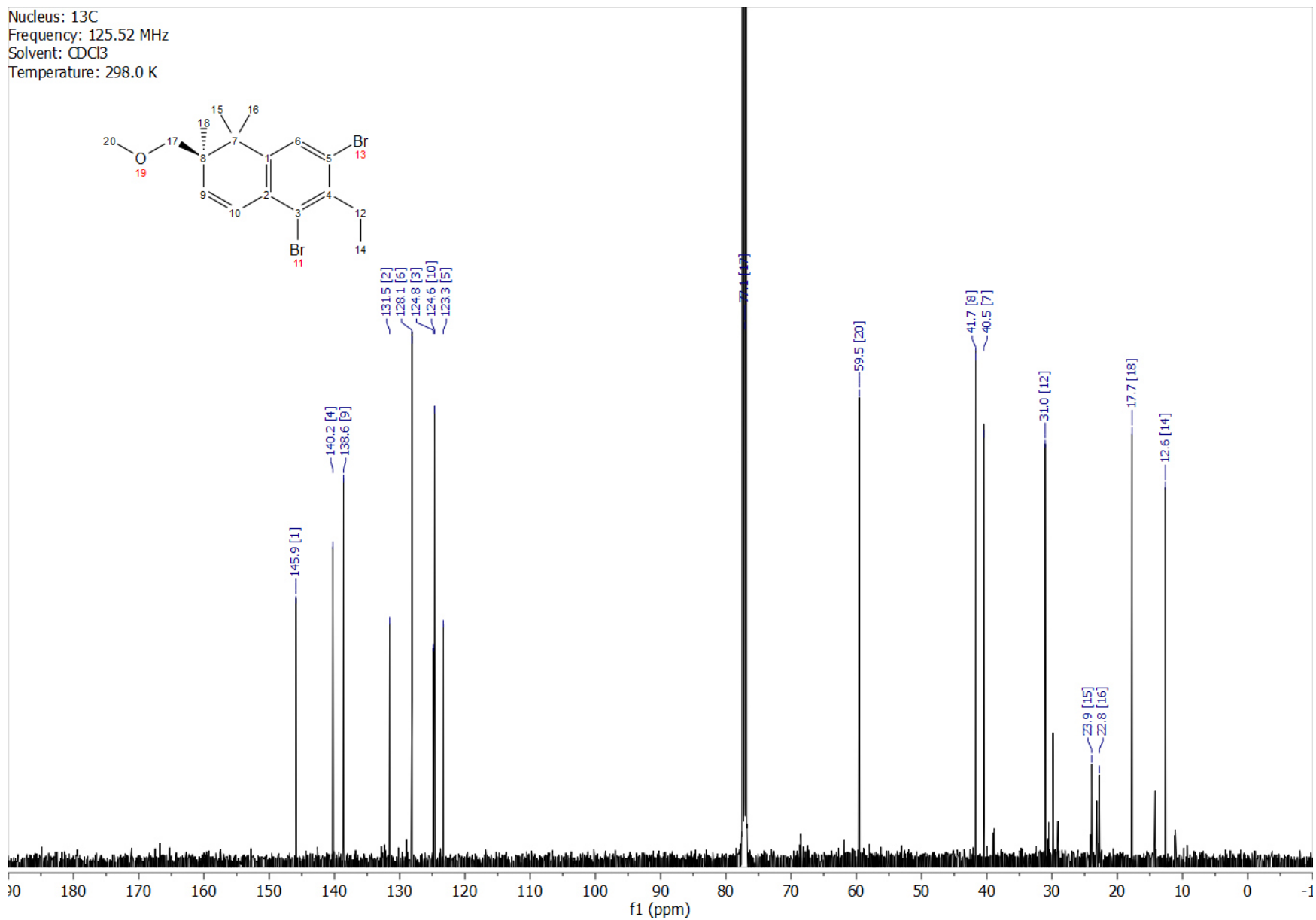


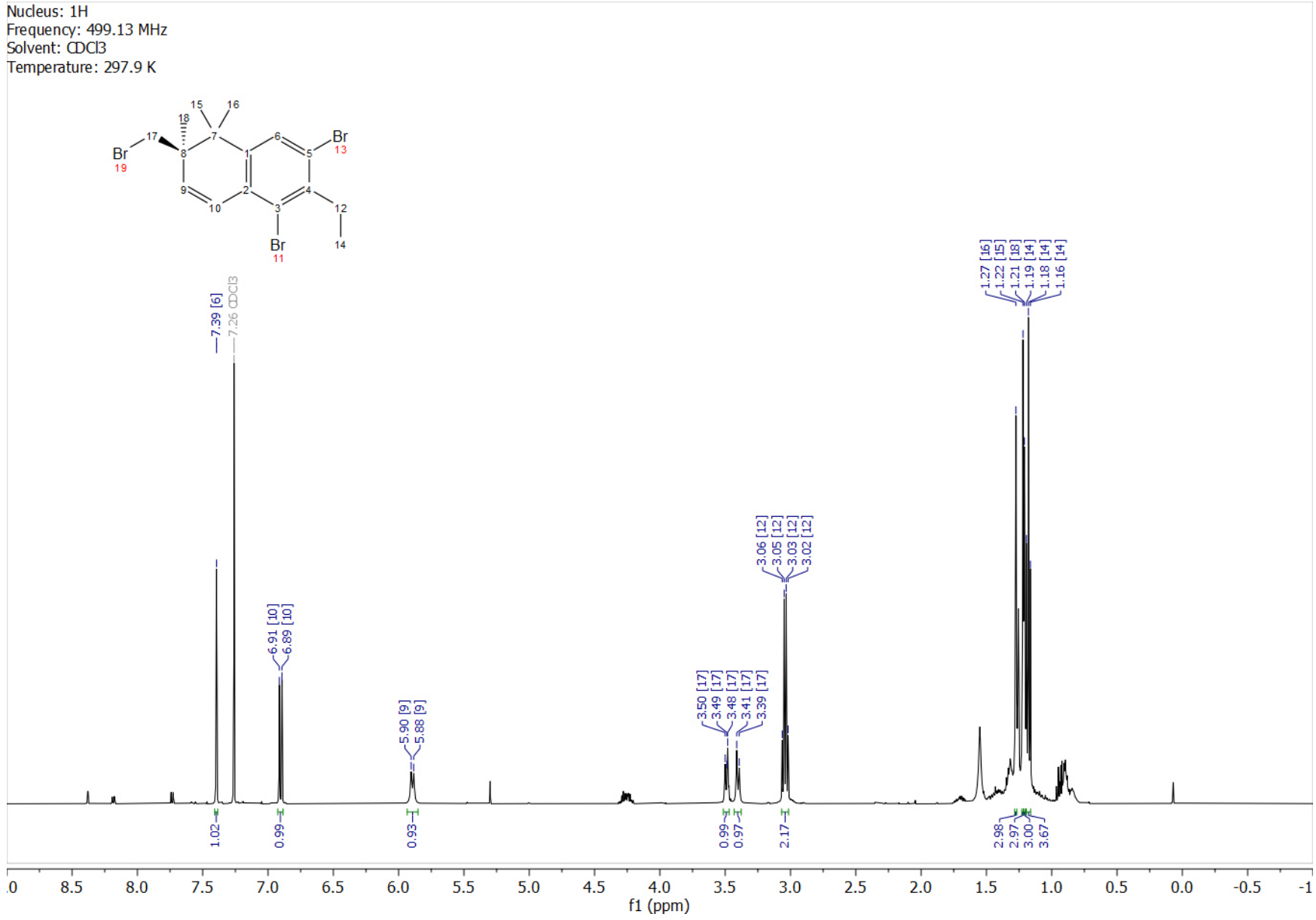


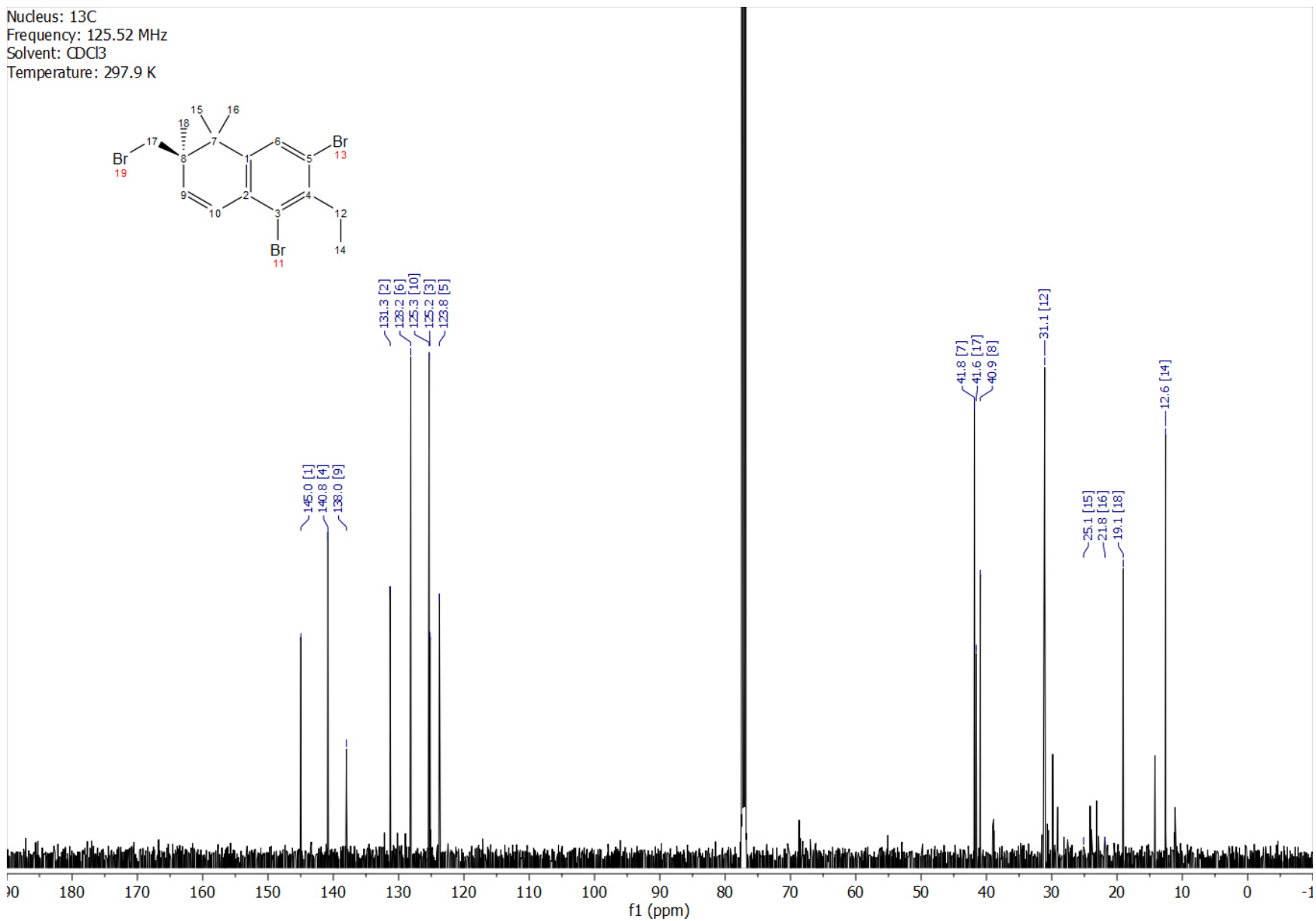


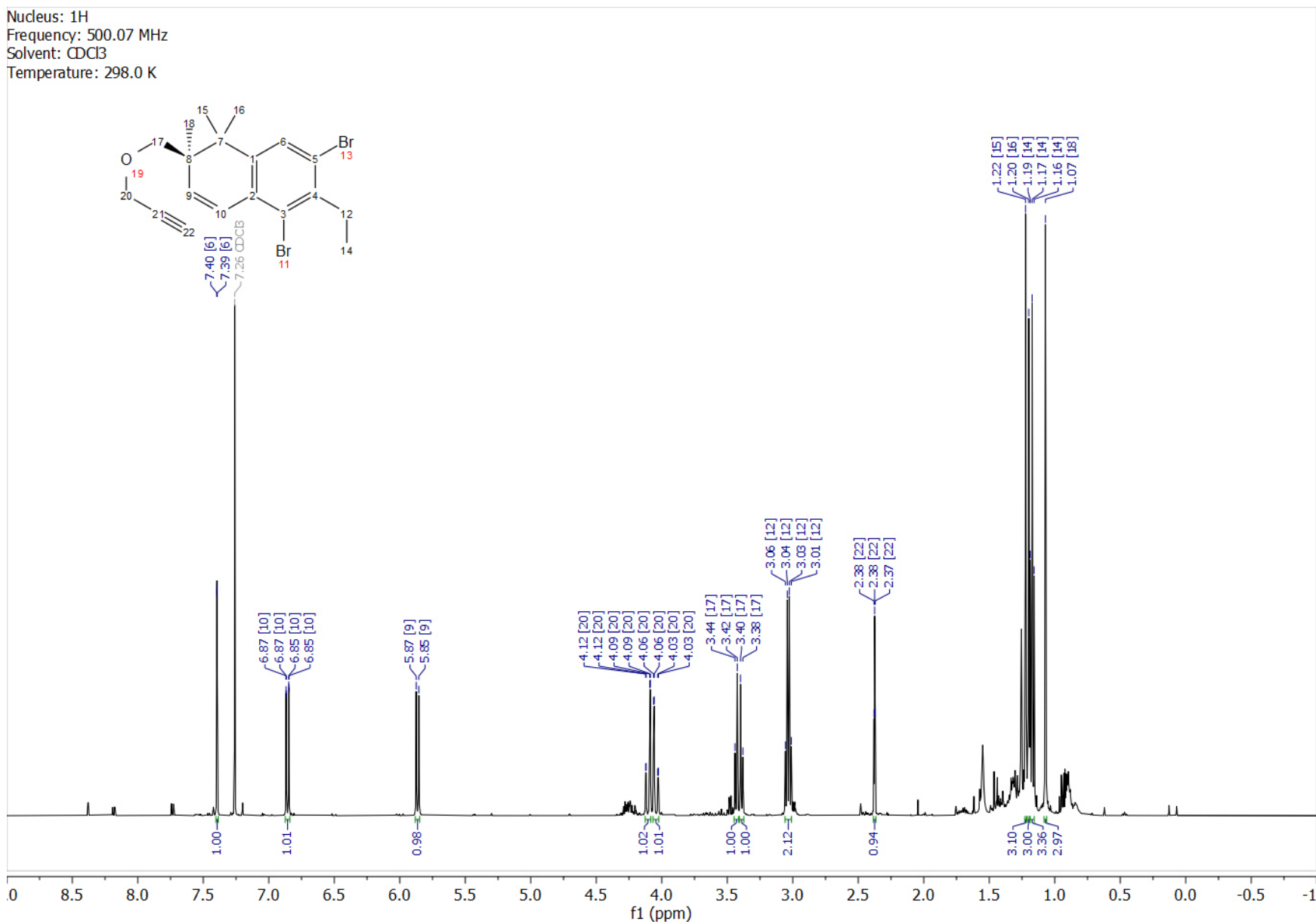


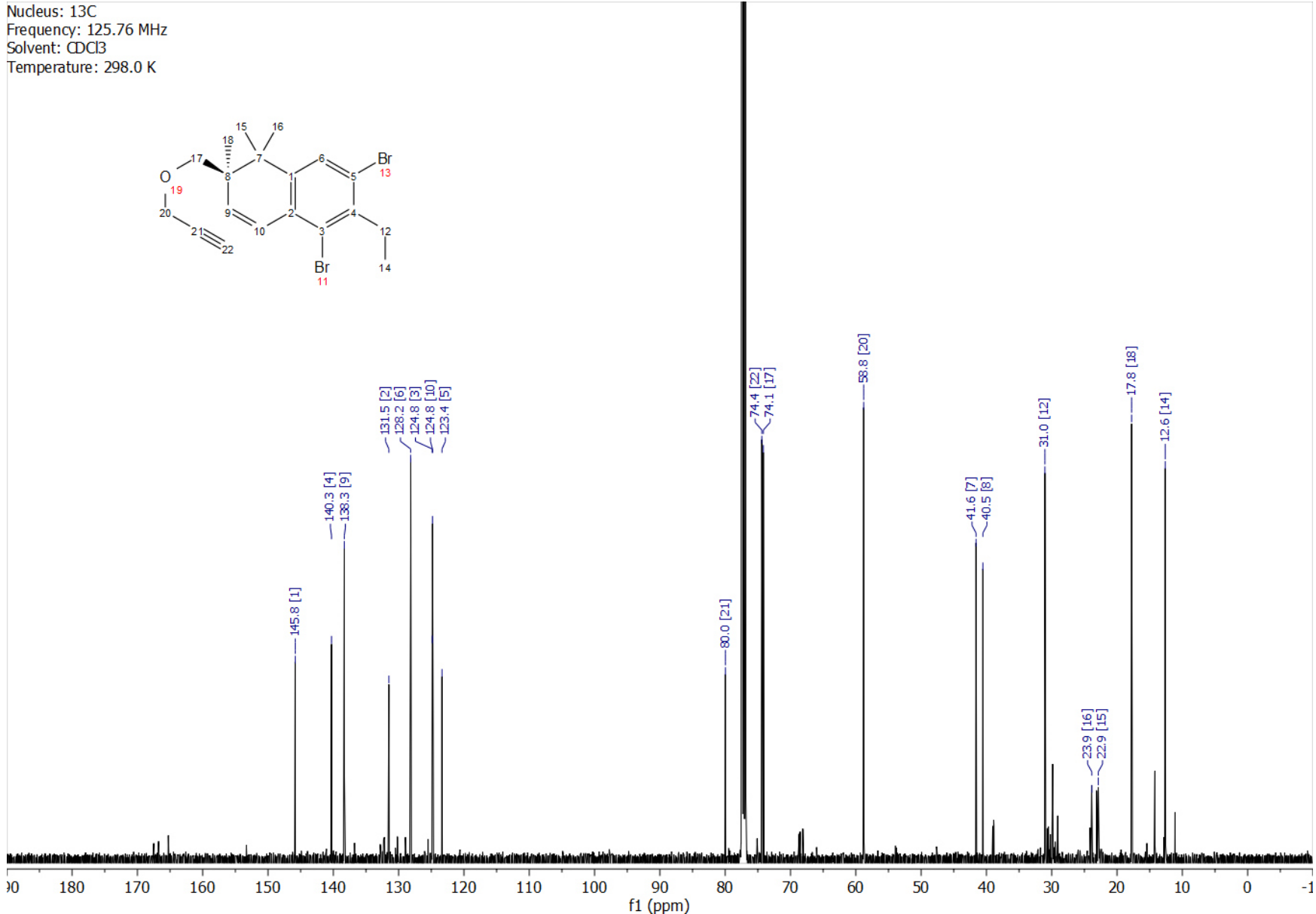


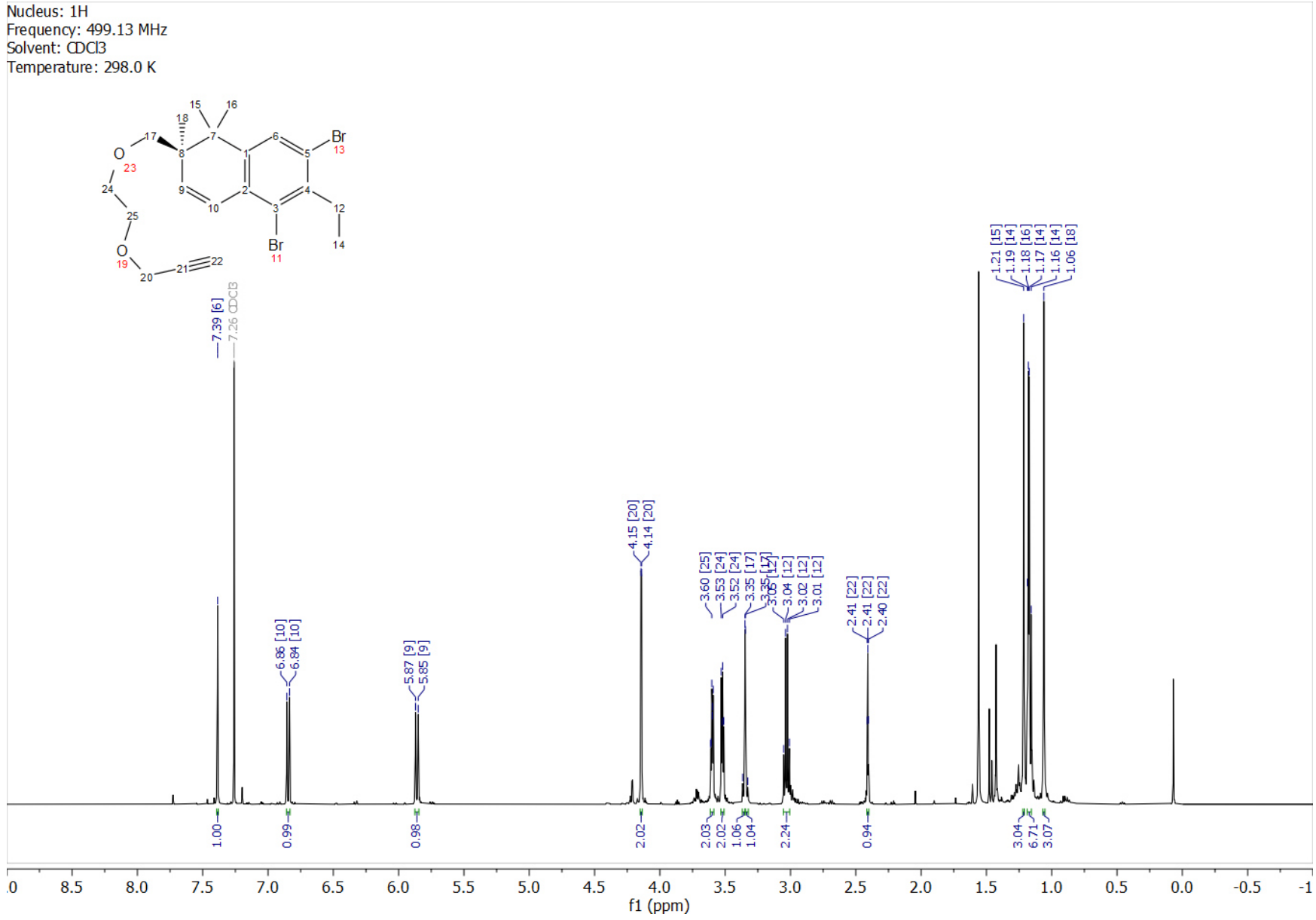


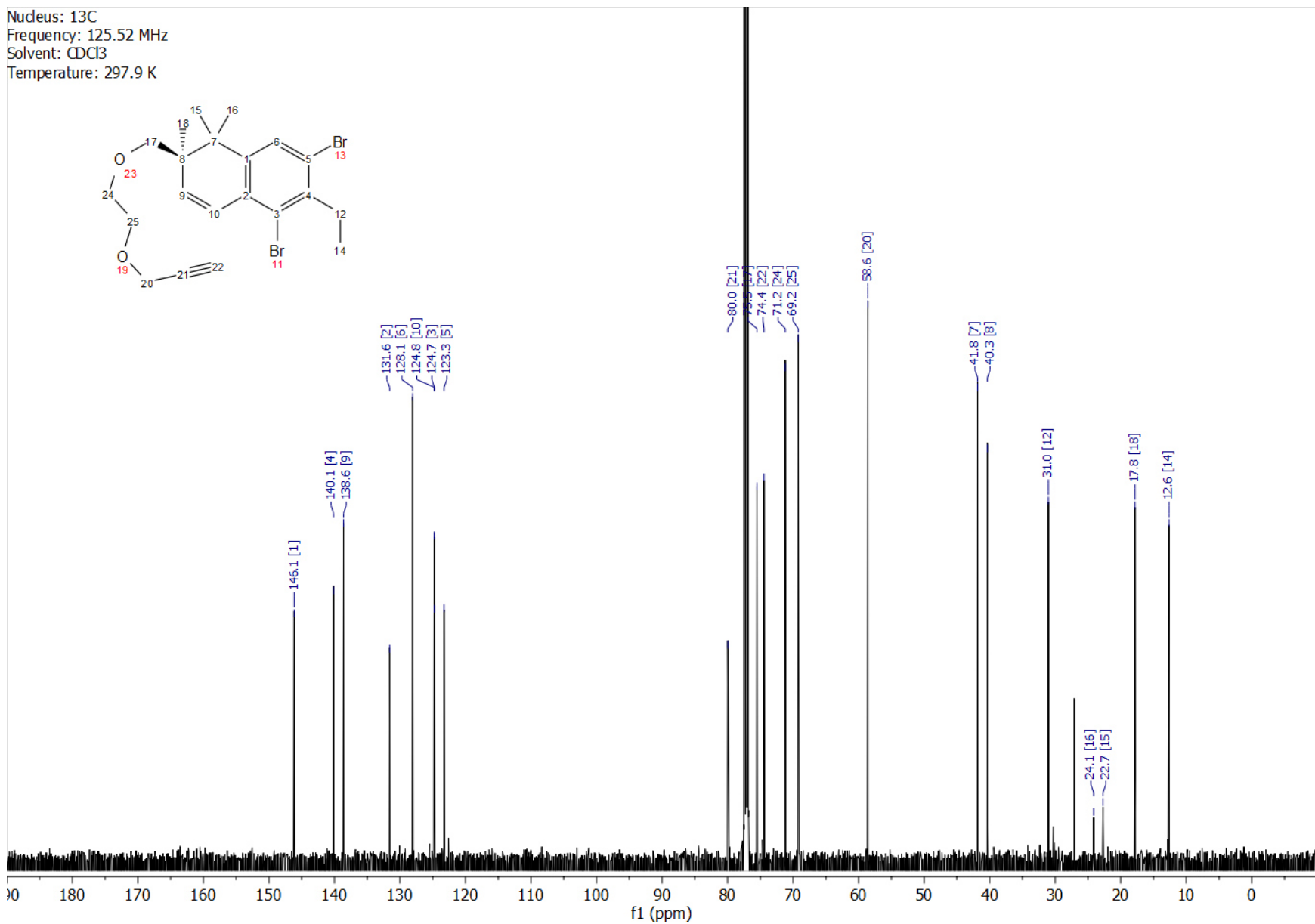


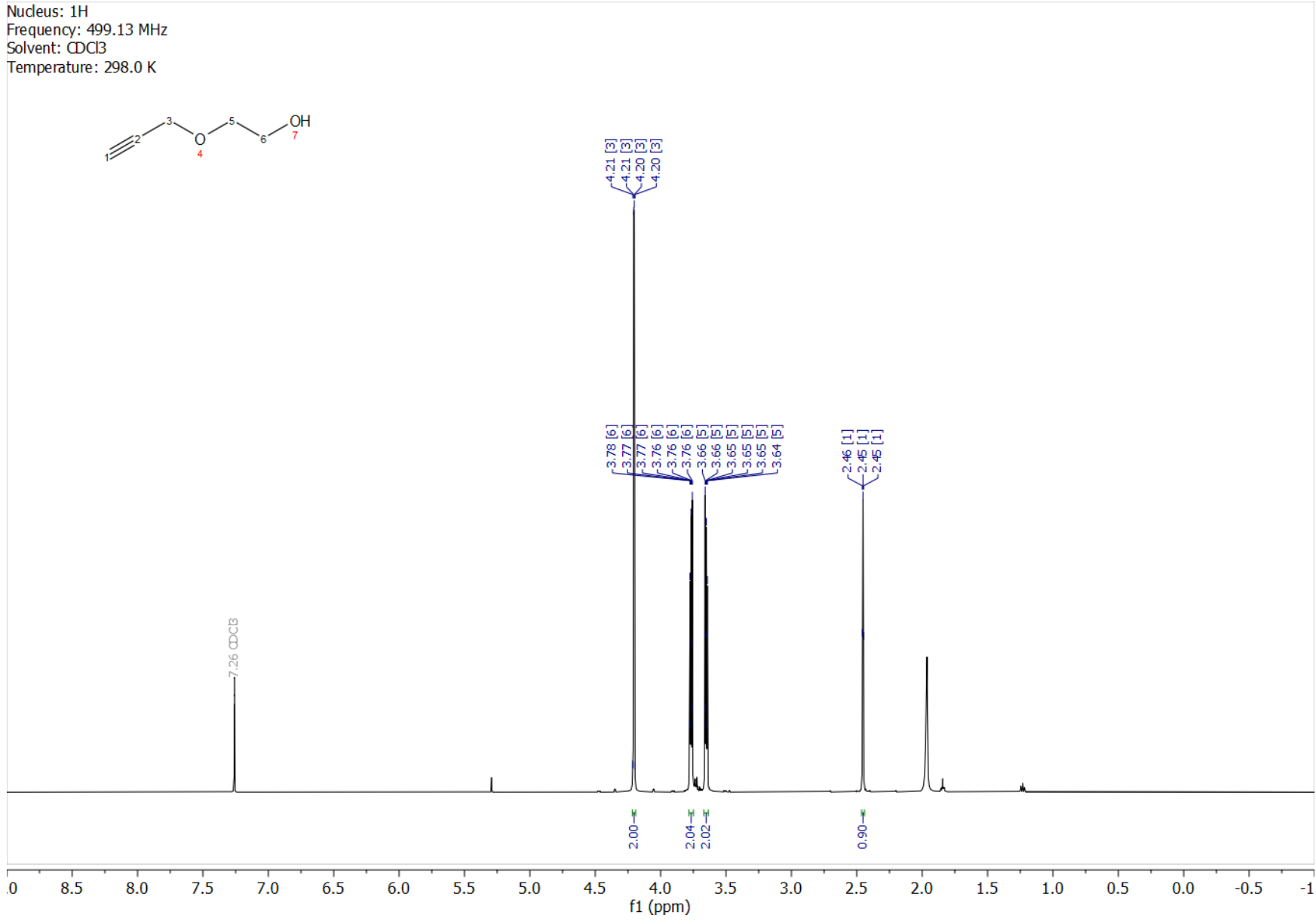


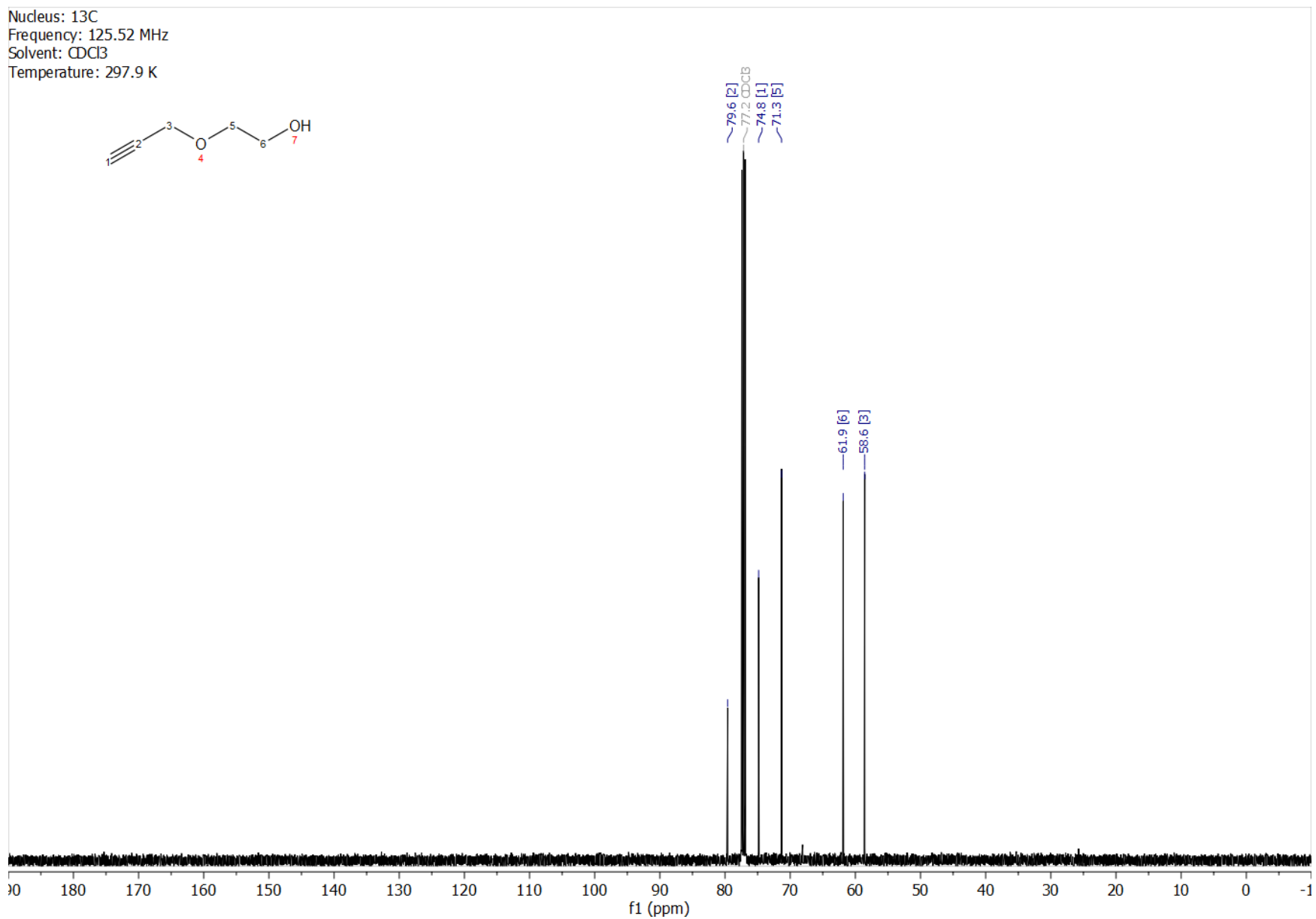




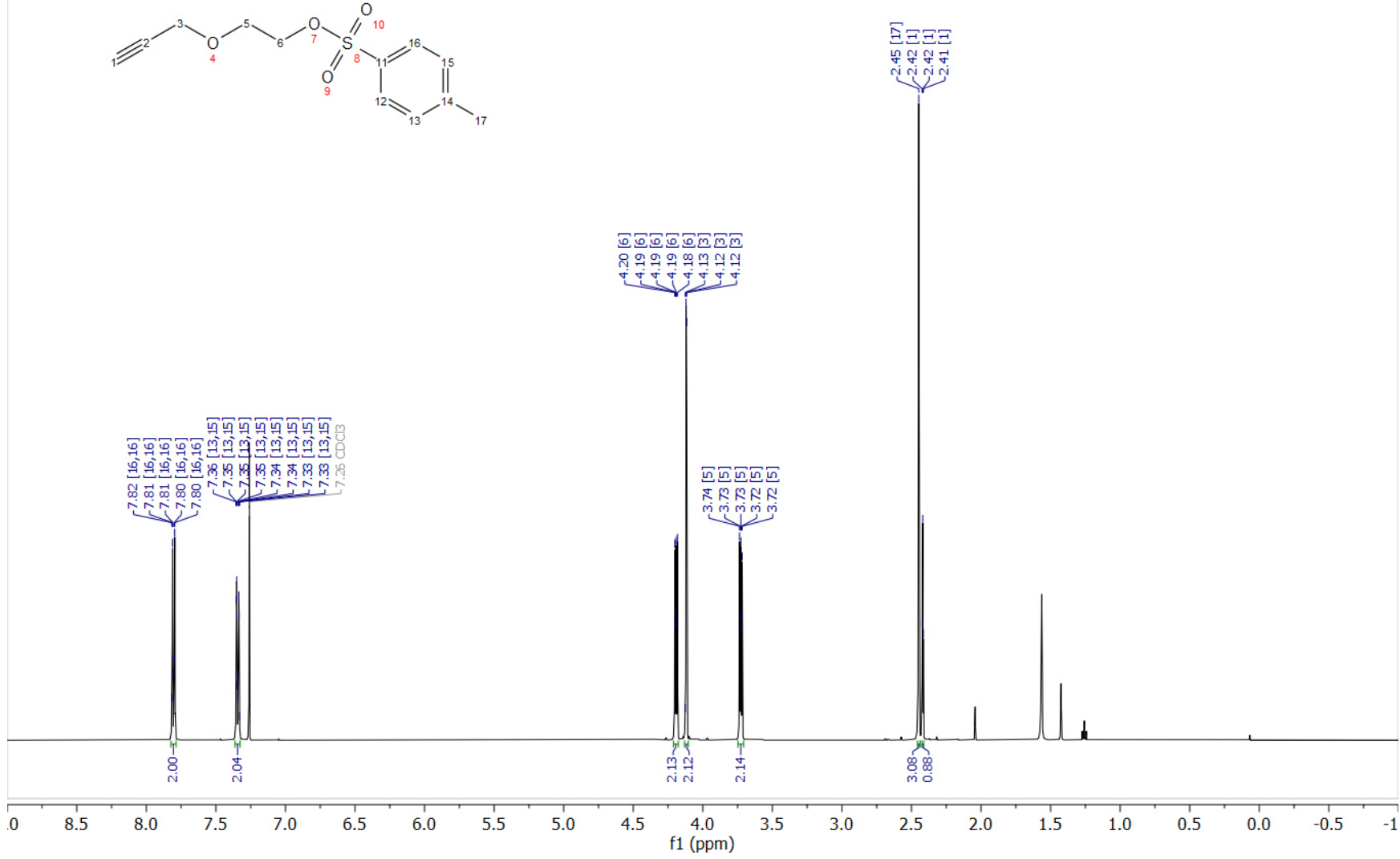


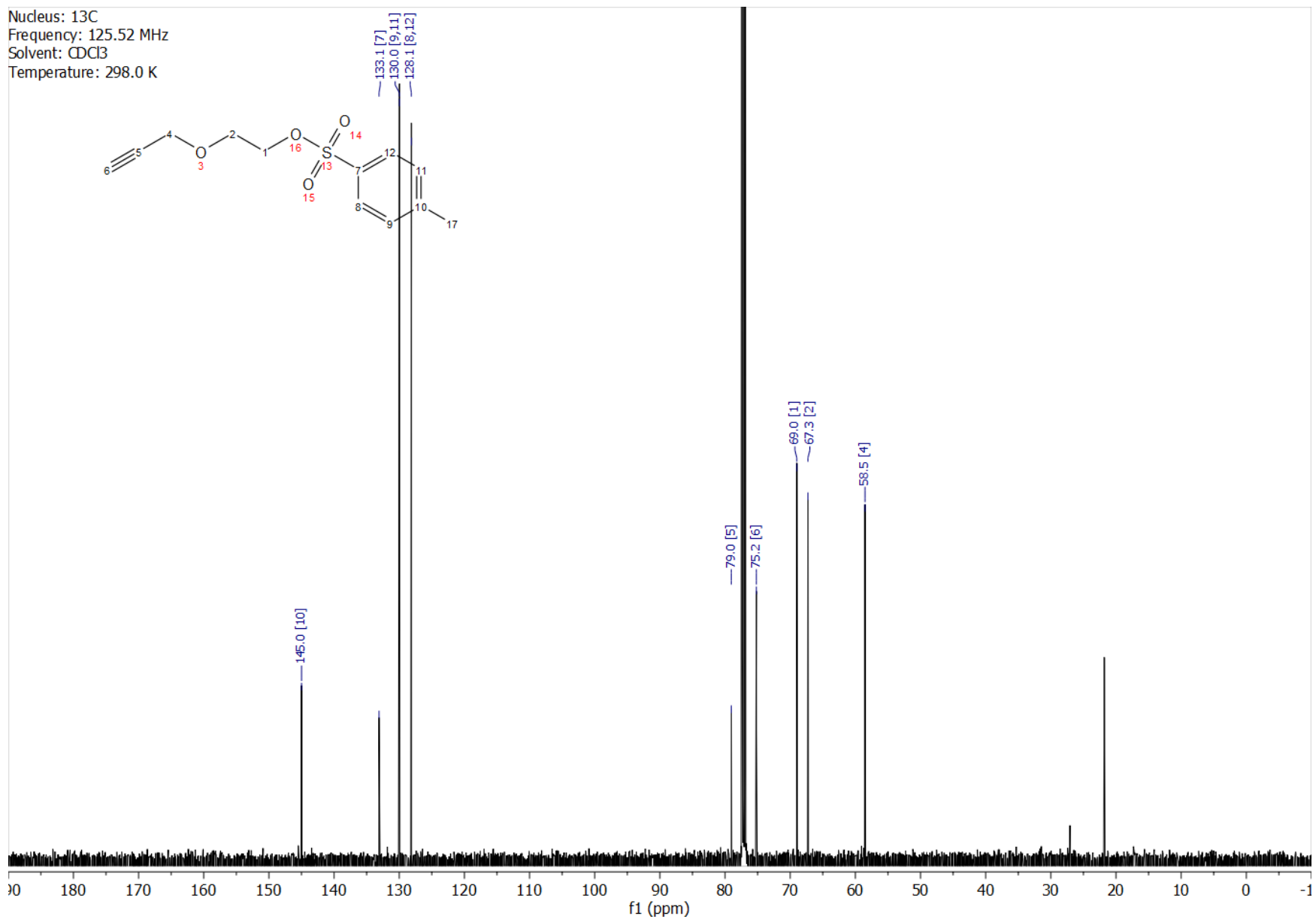


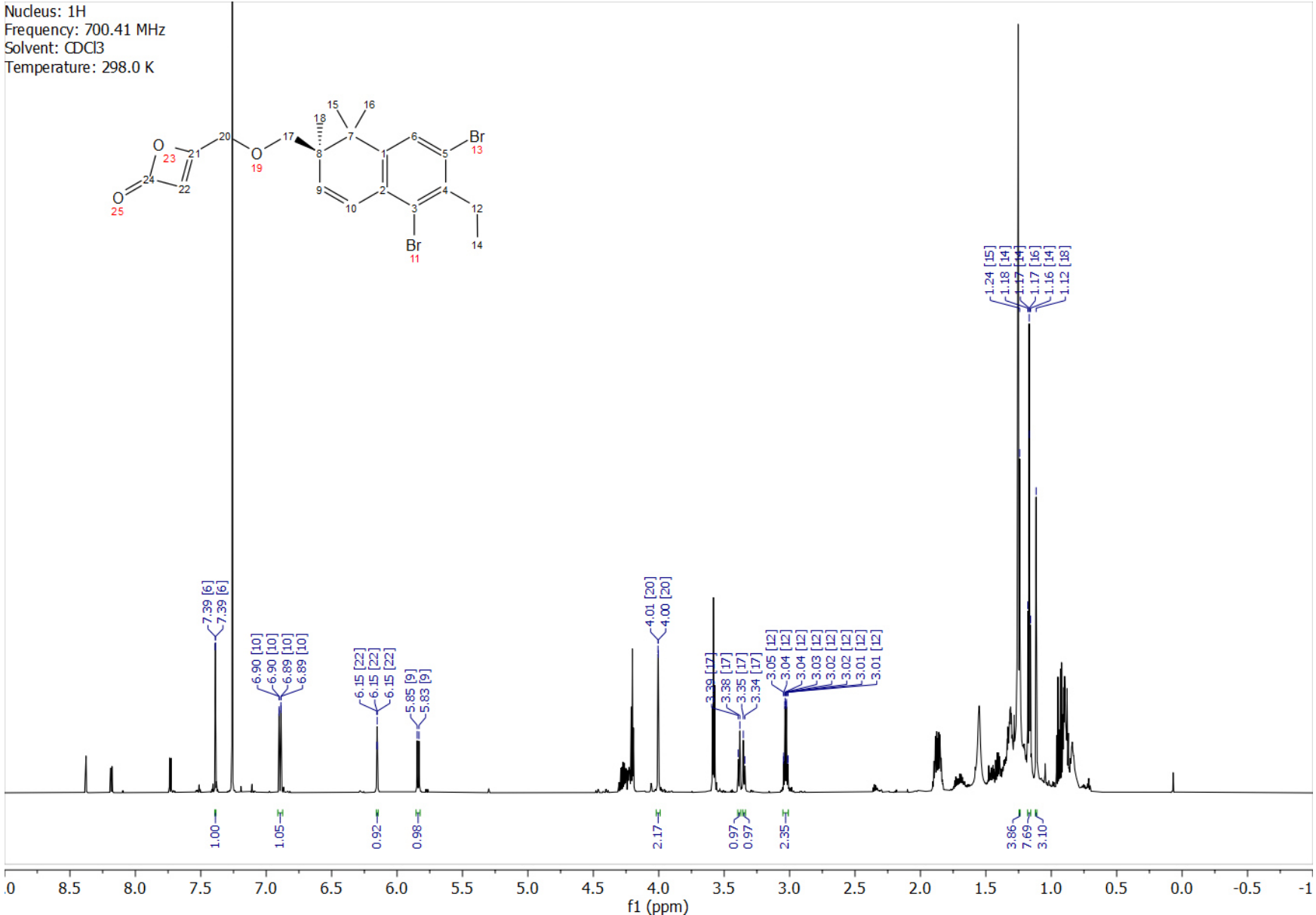


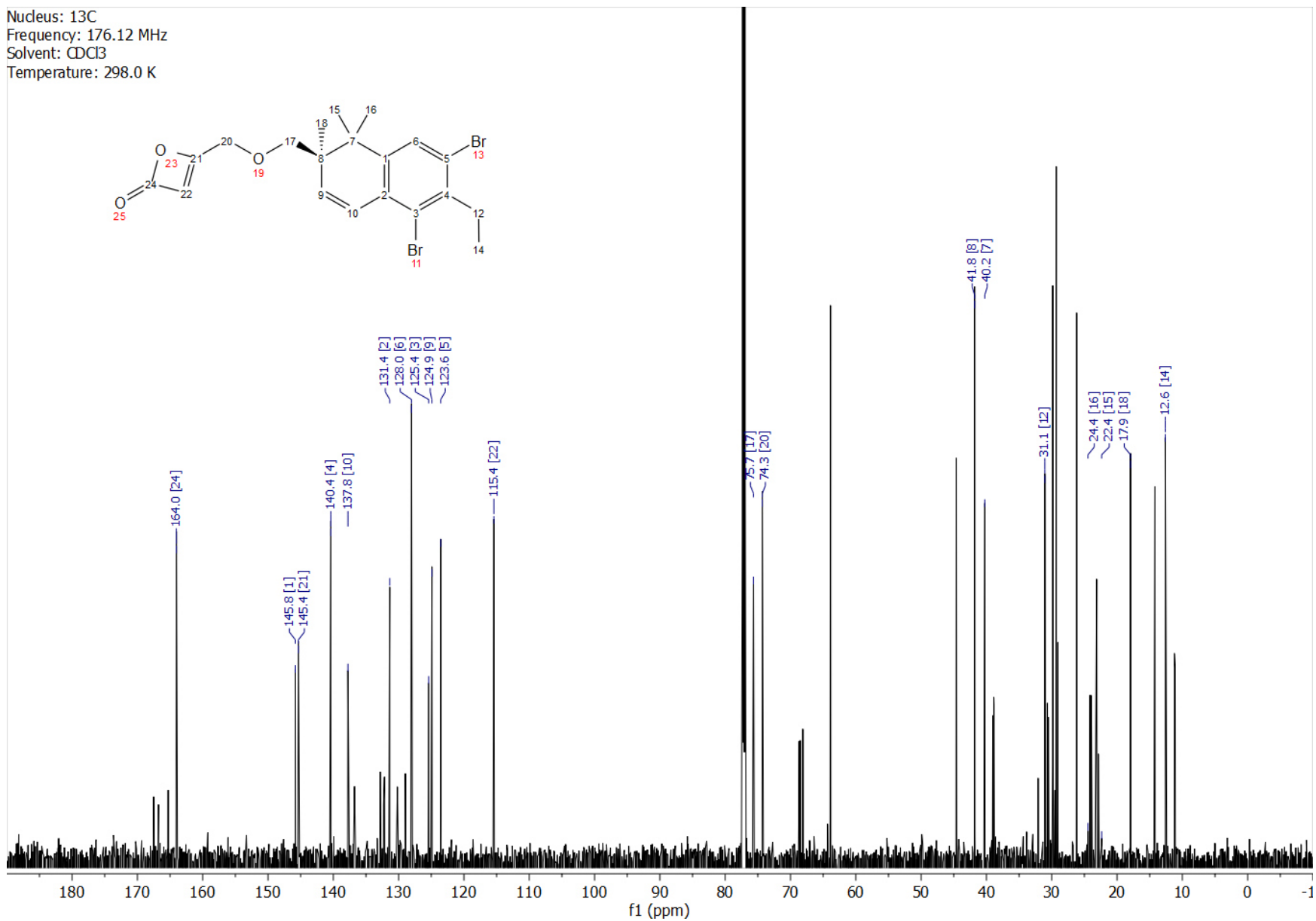


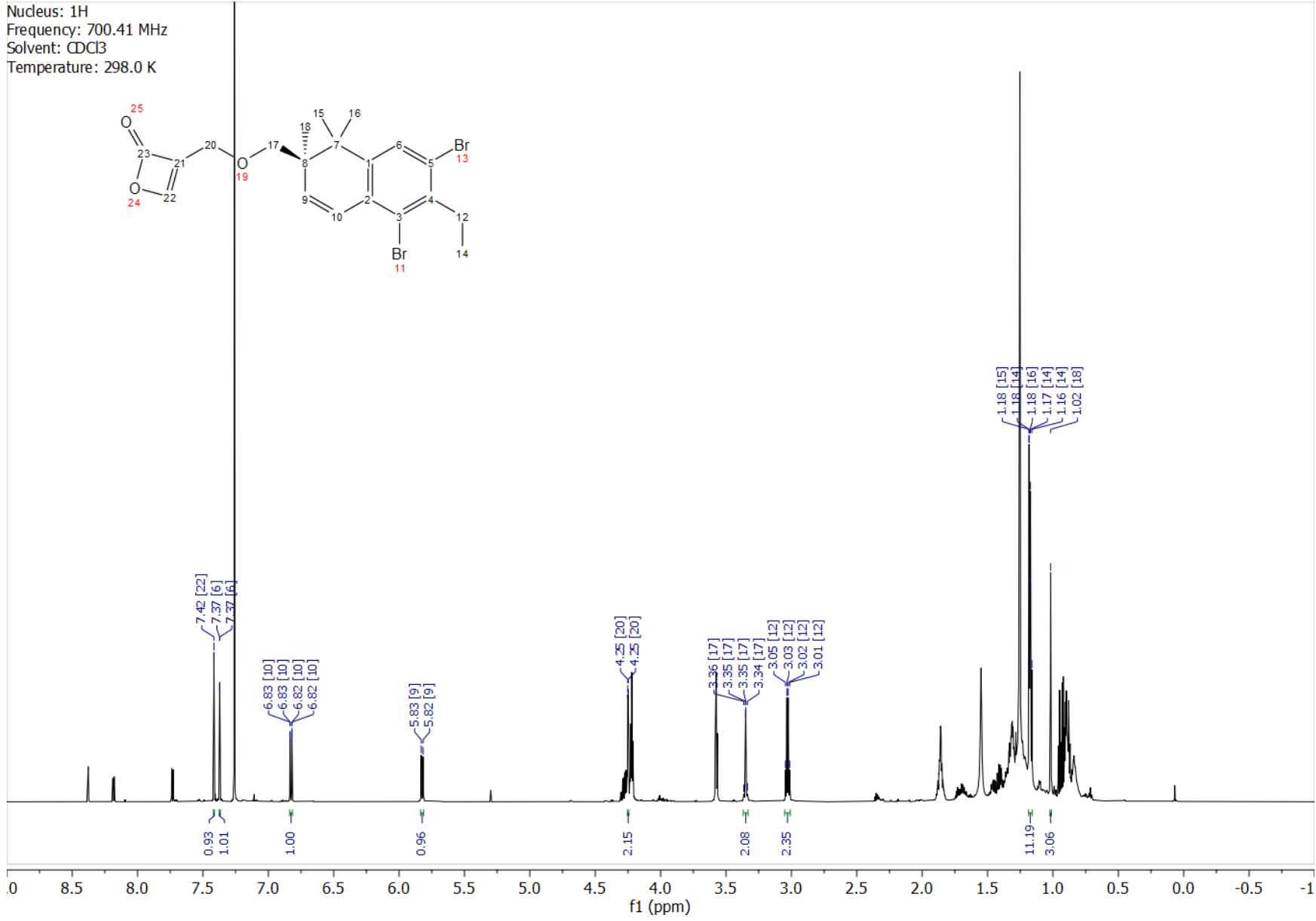
Nucleus: 1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

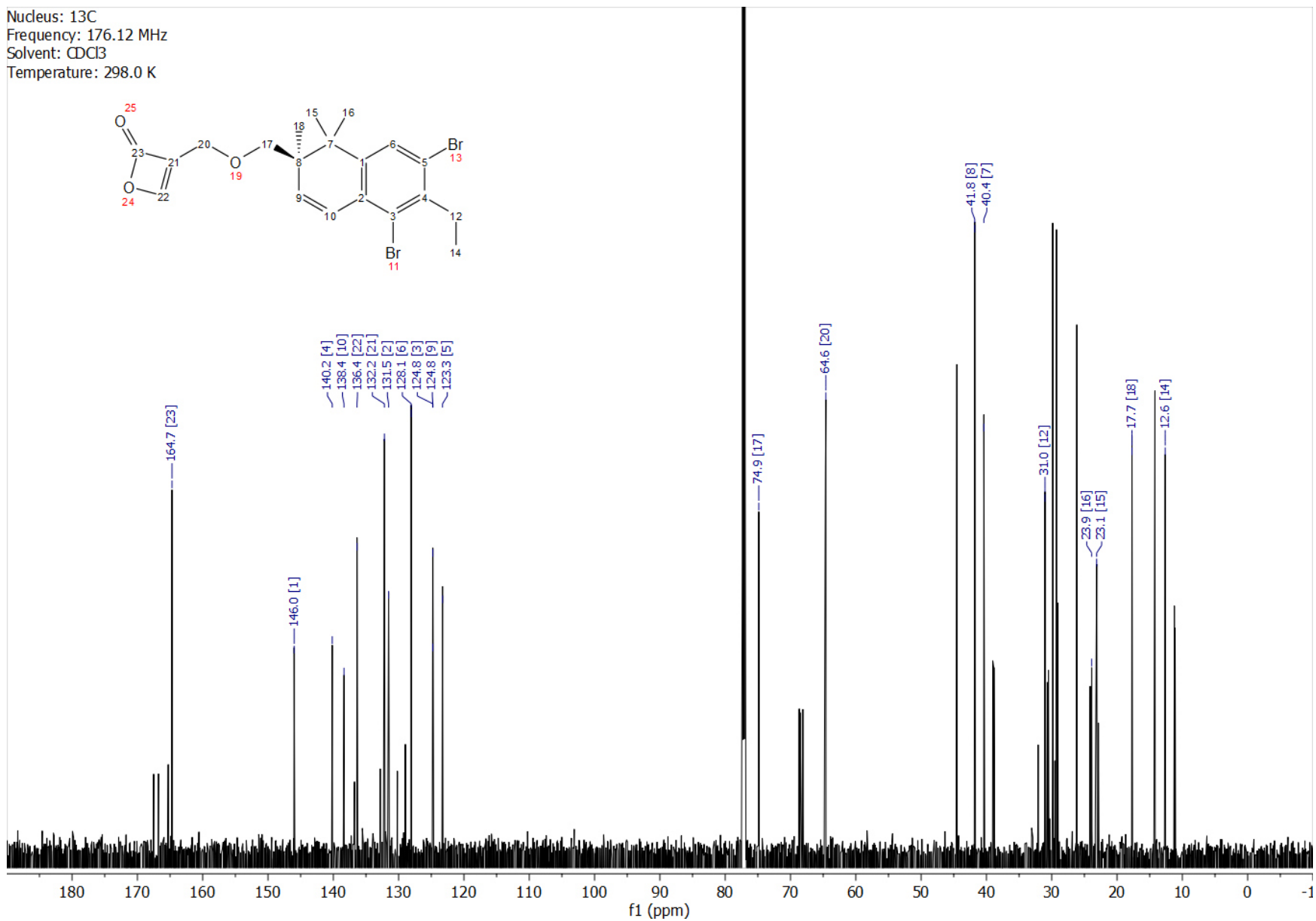




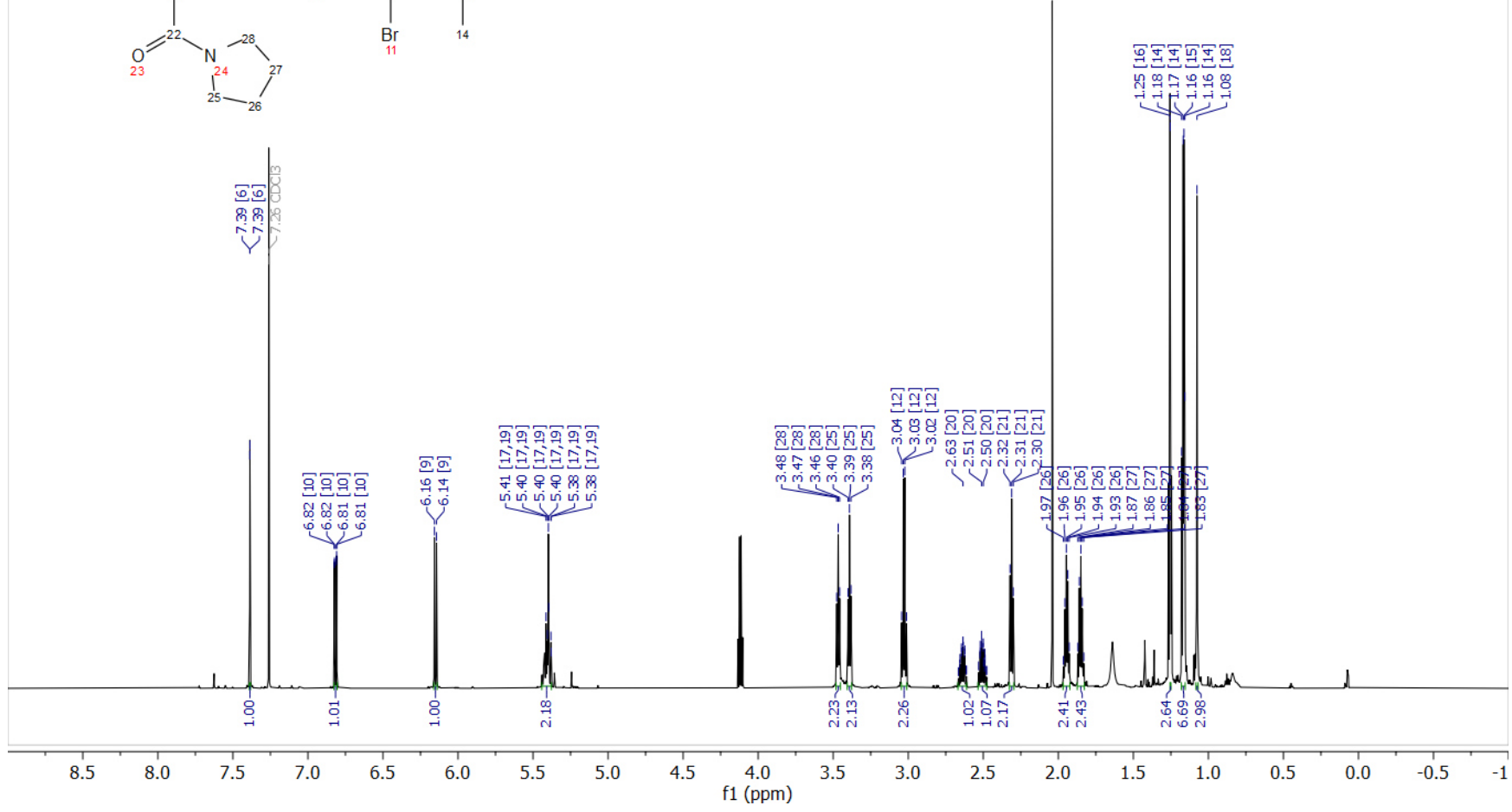
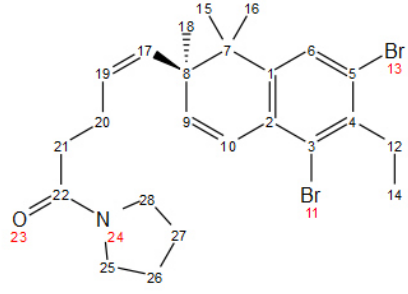


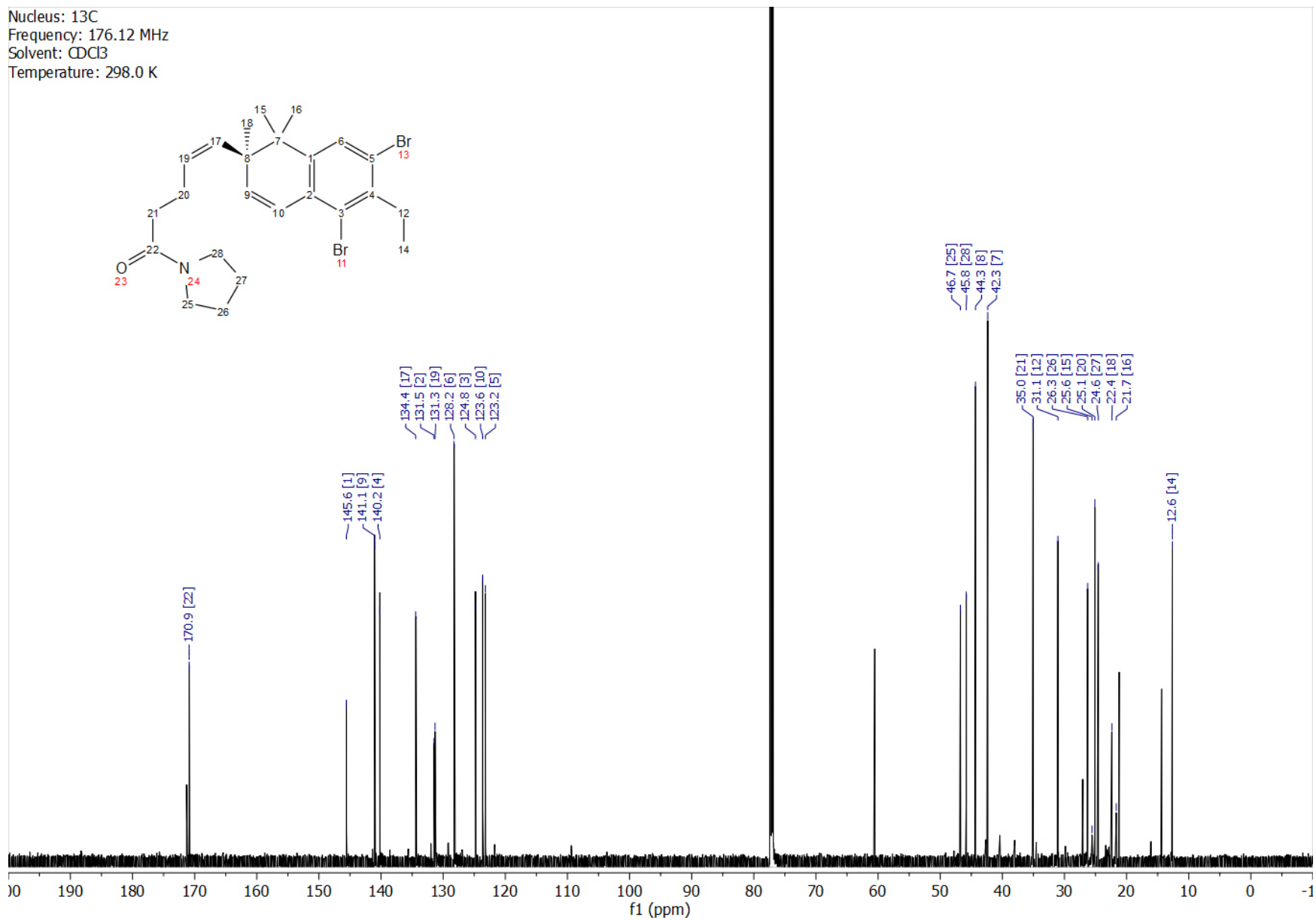




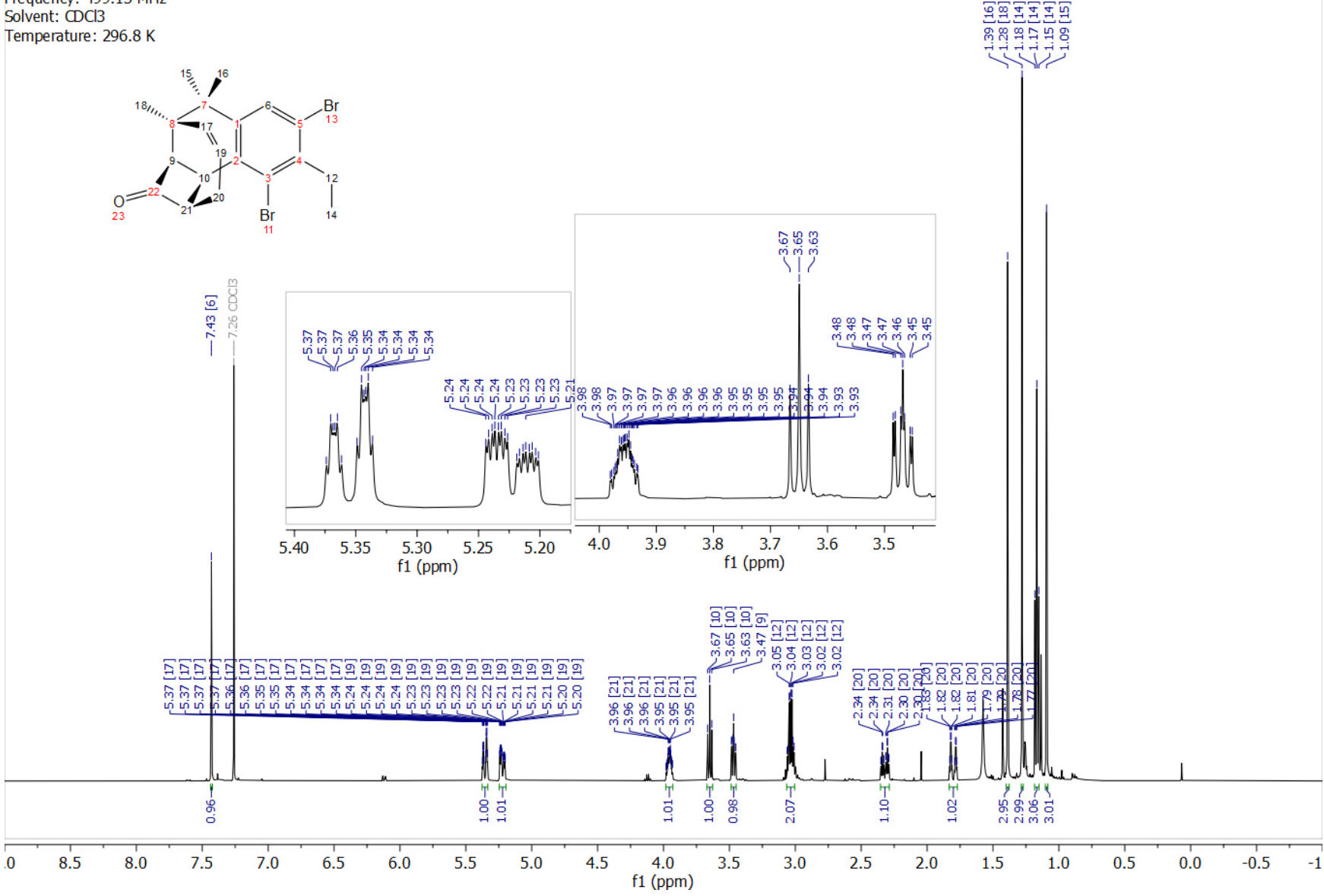
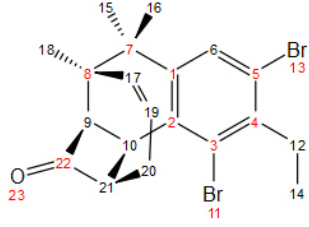


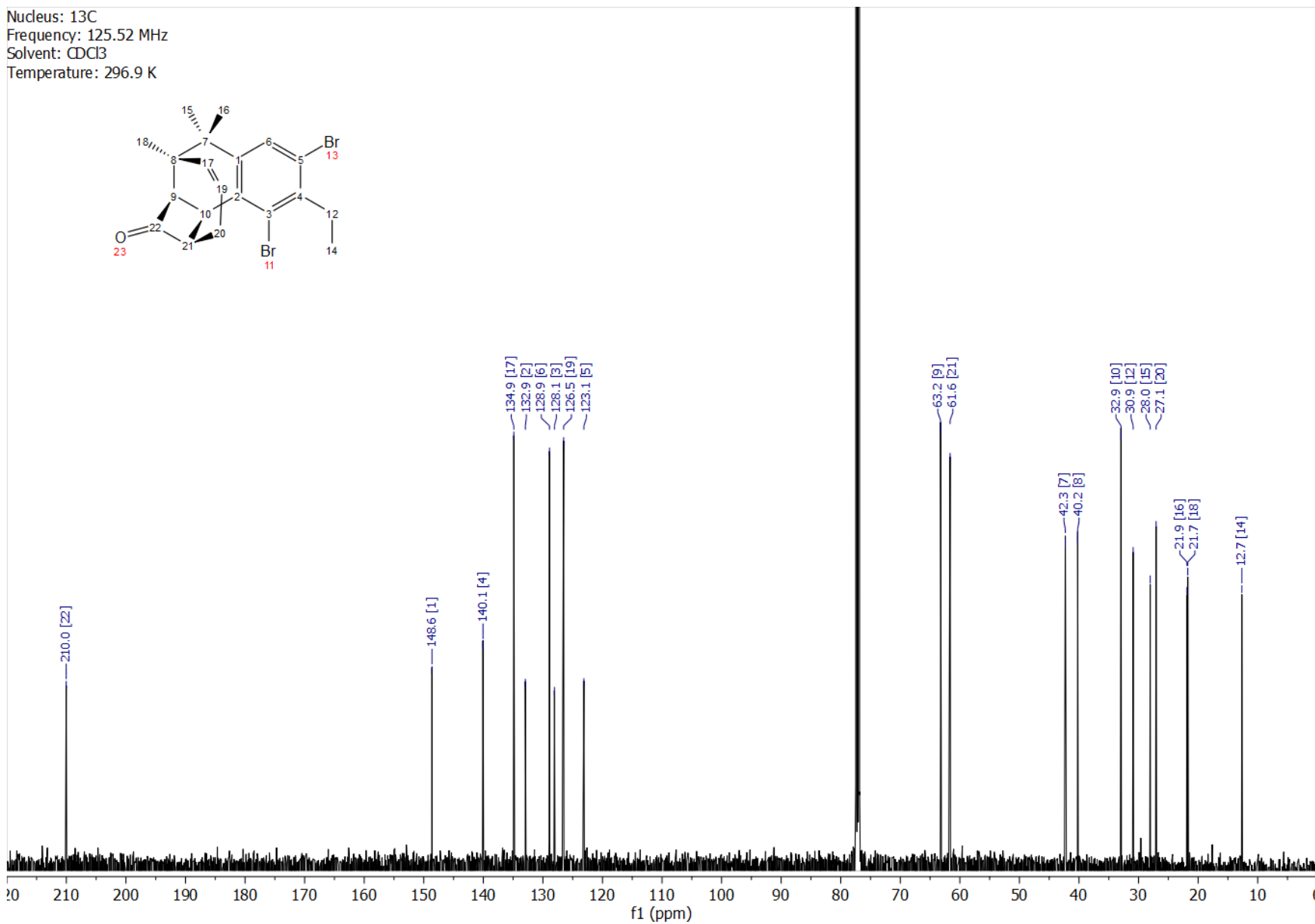
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

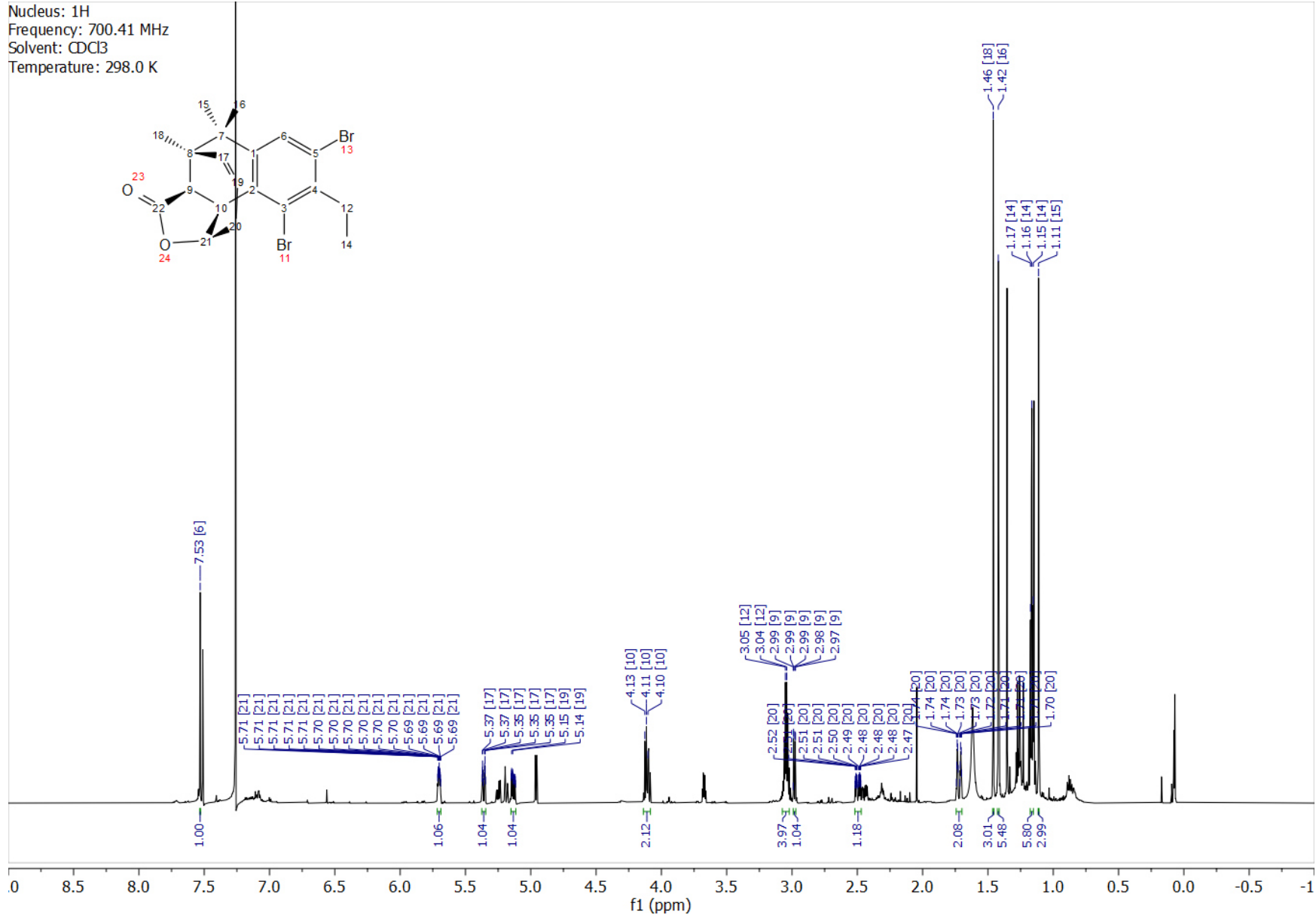


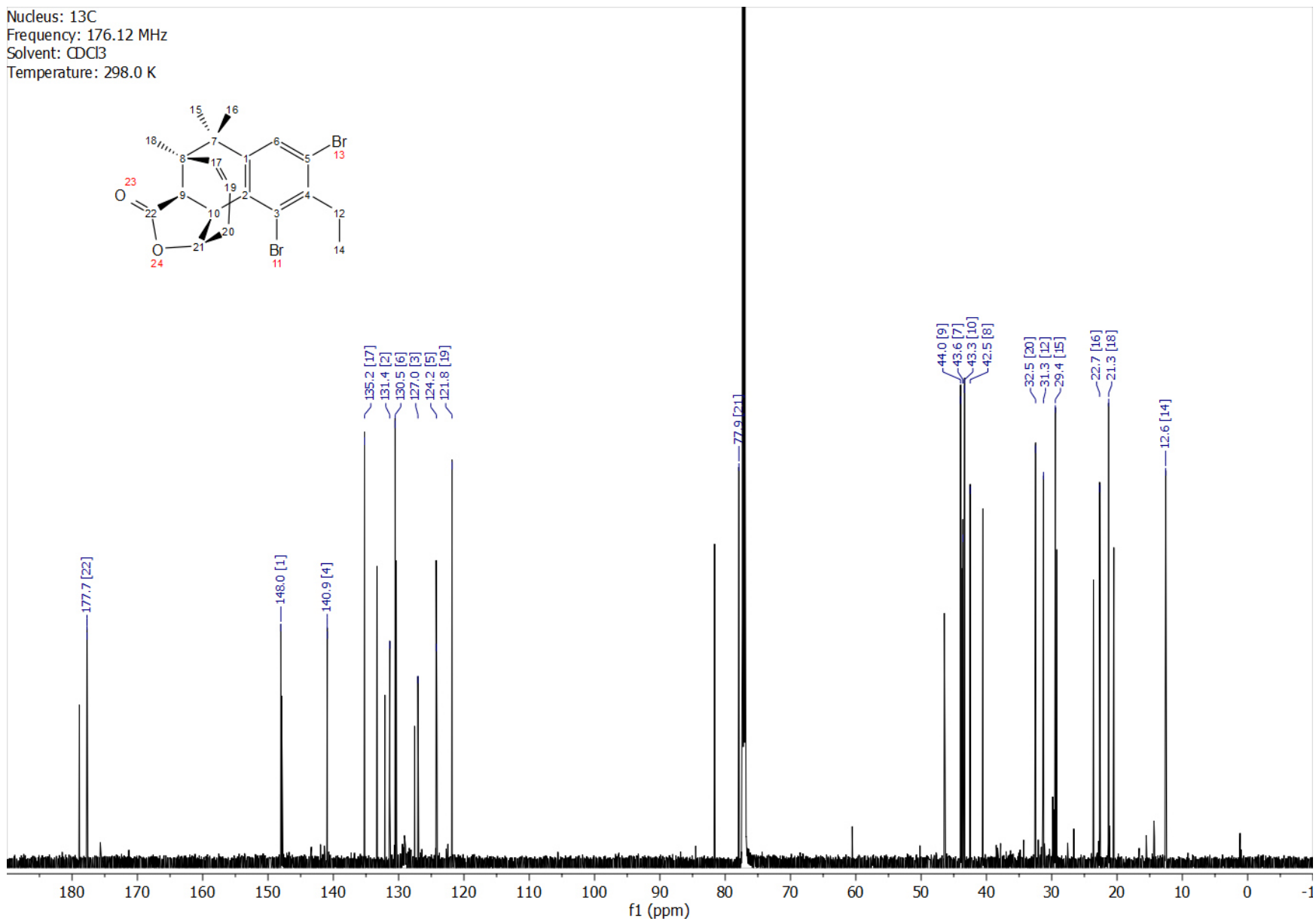


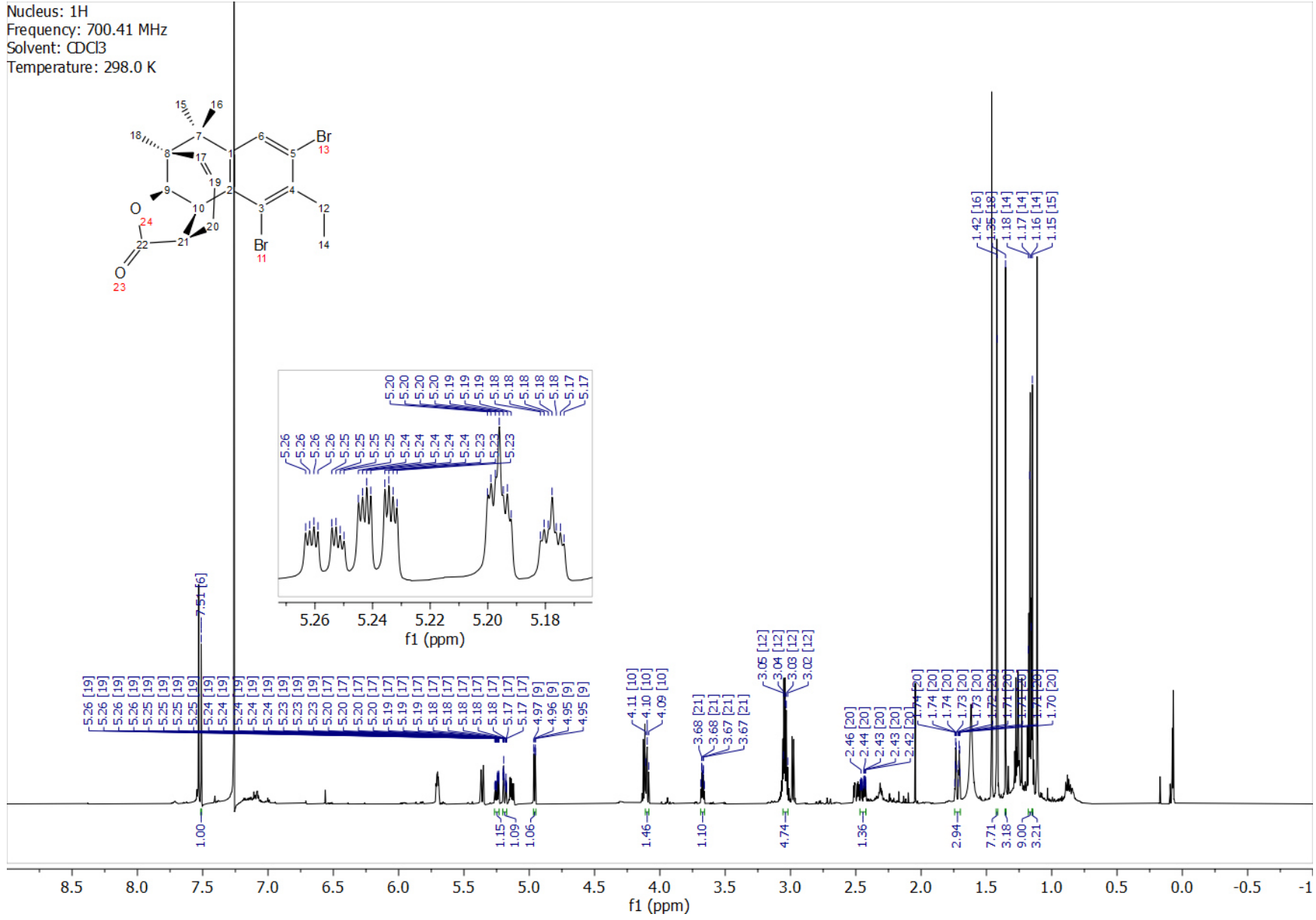
Nucleus: 1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 296.8 K

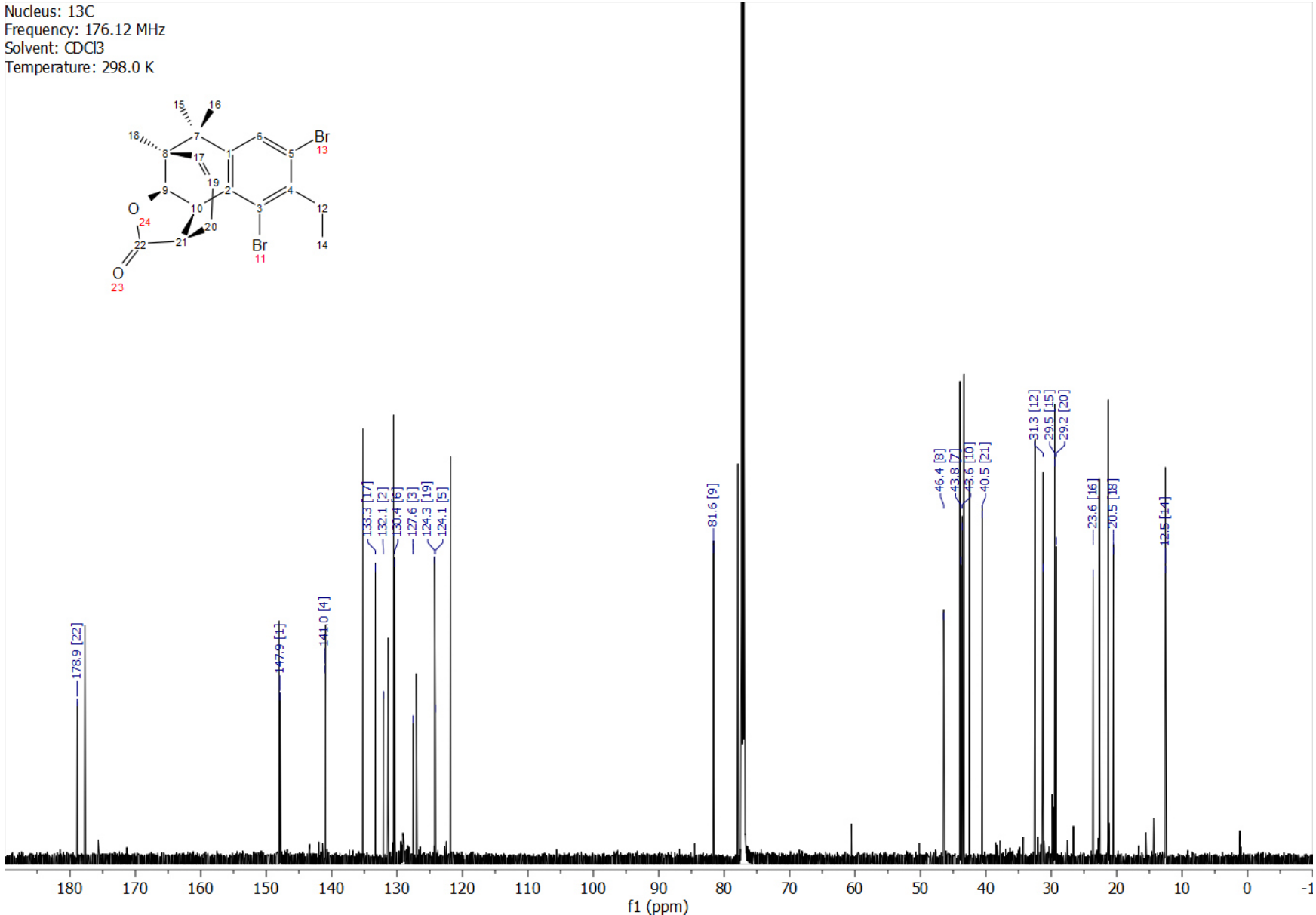


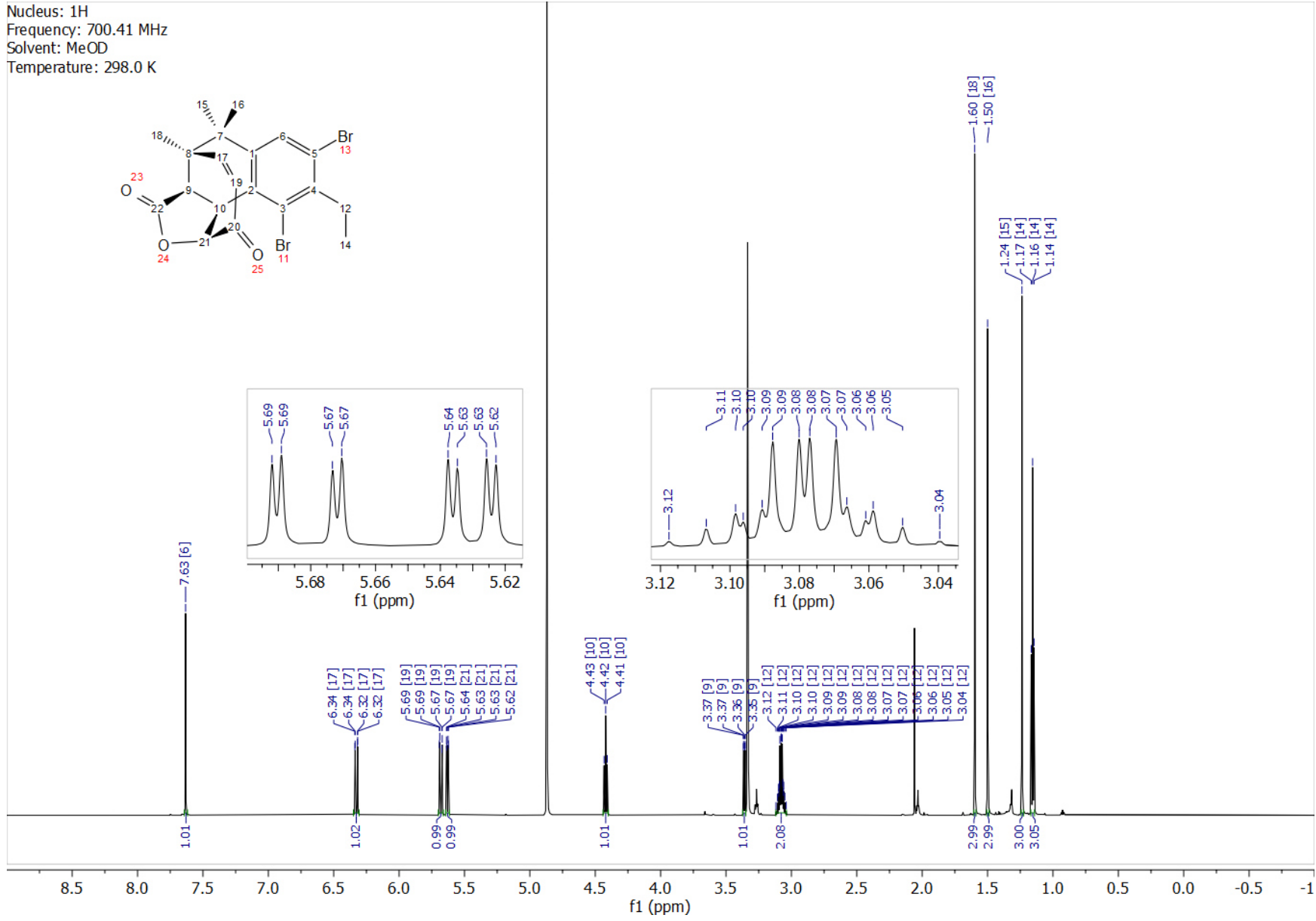


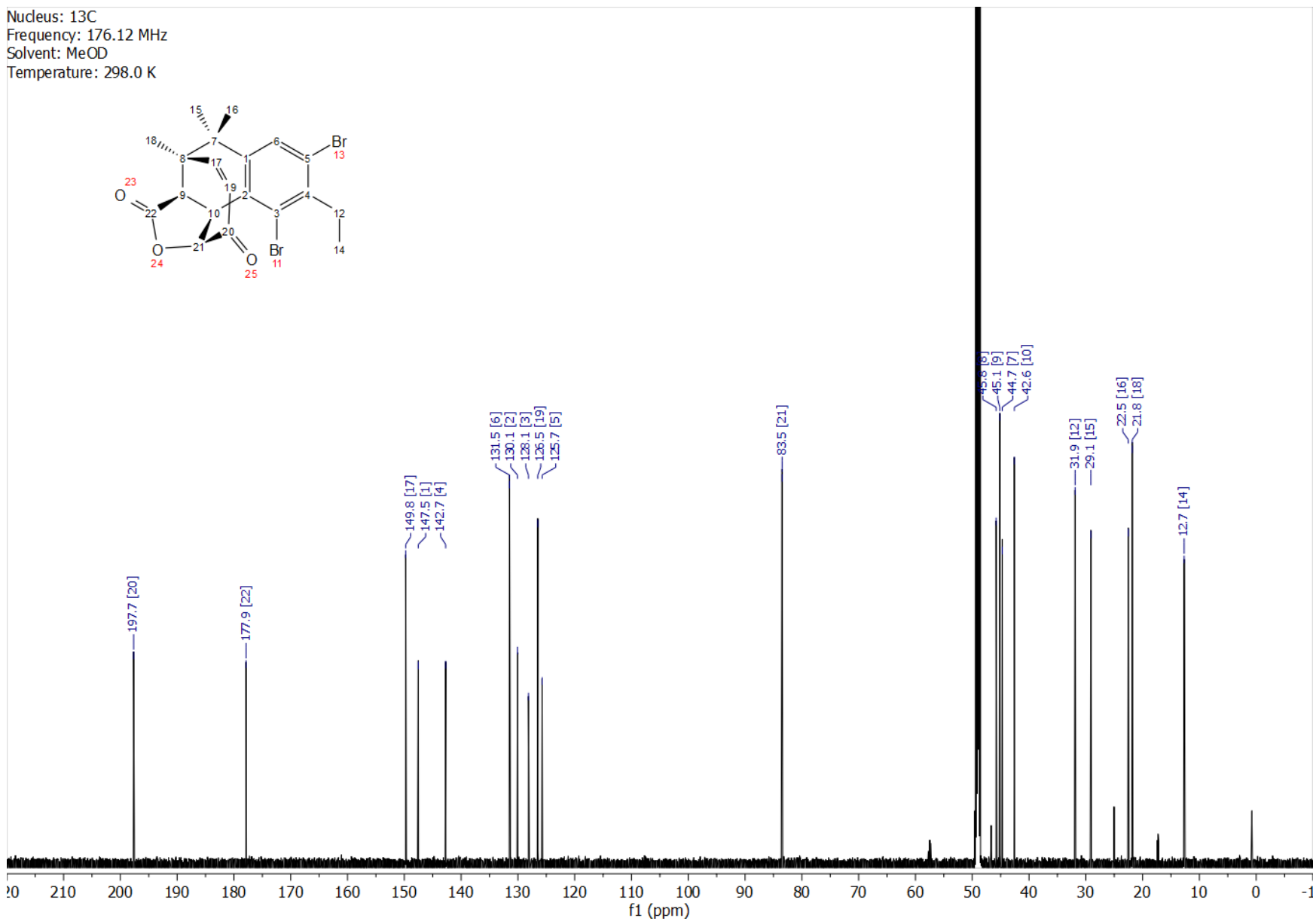


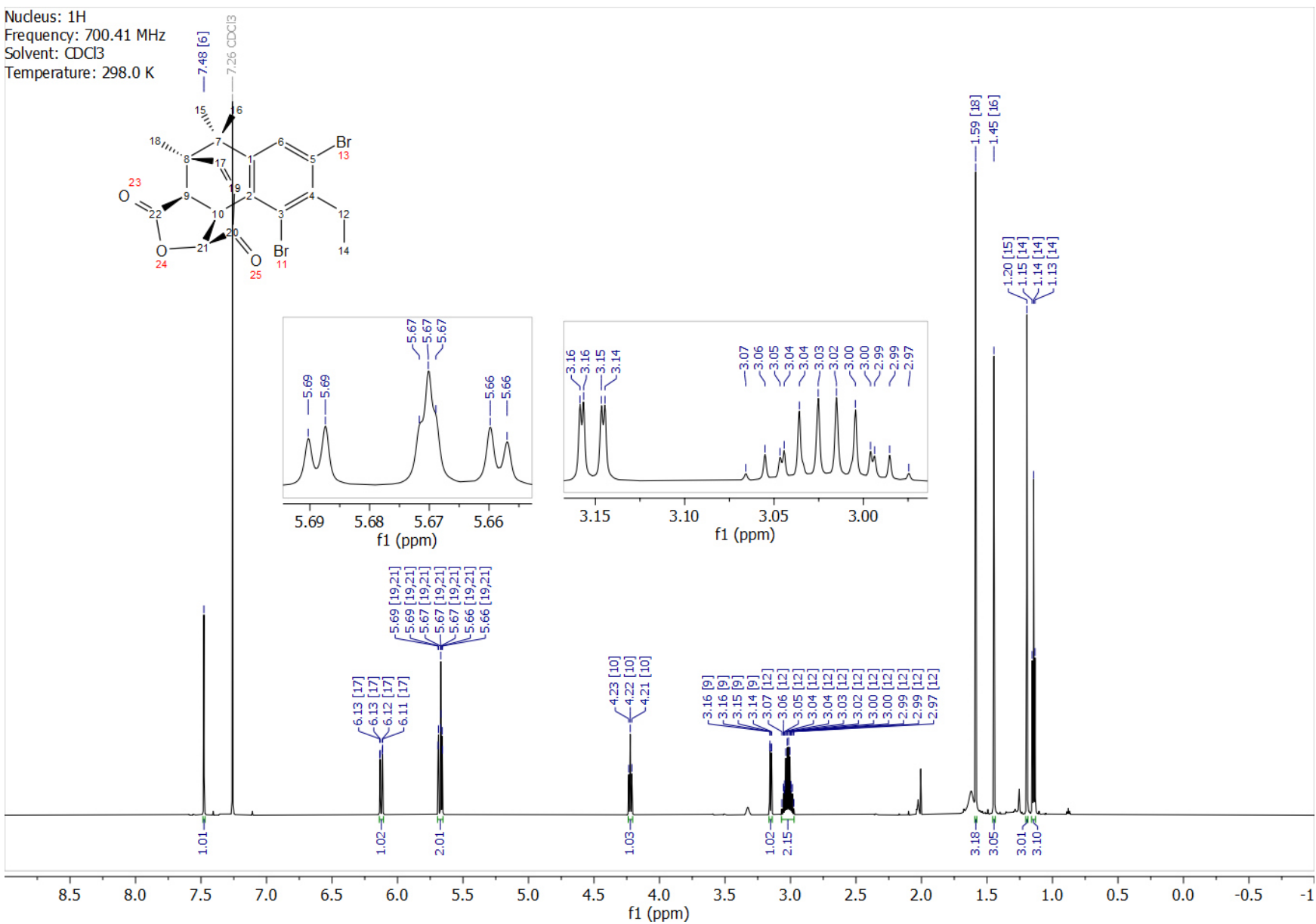


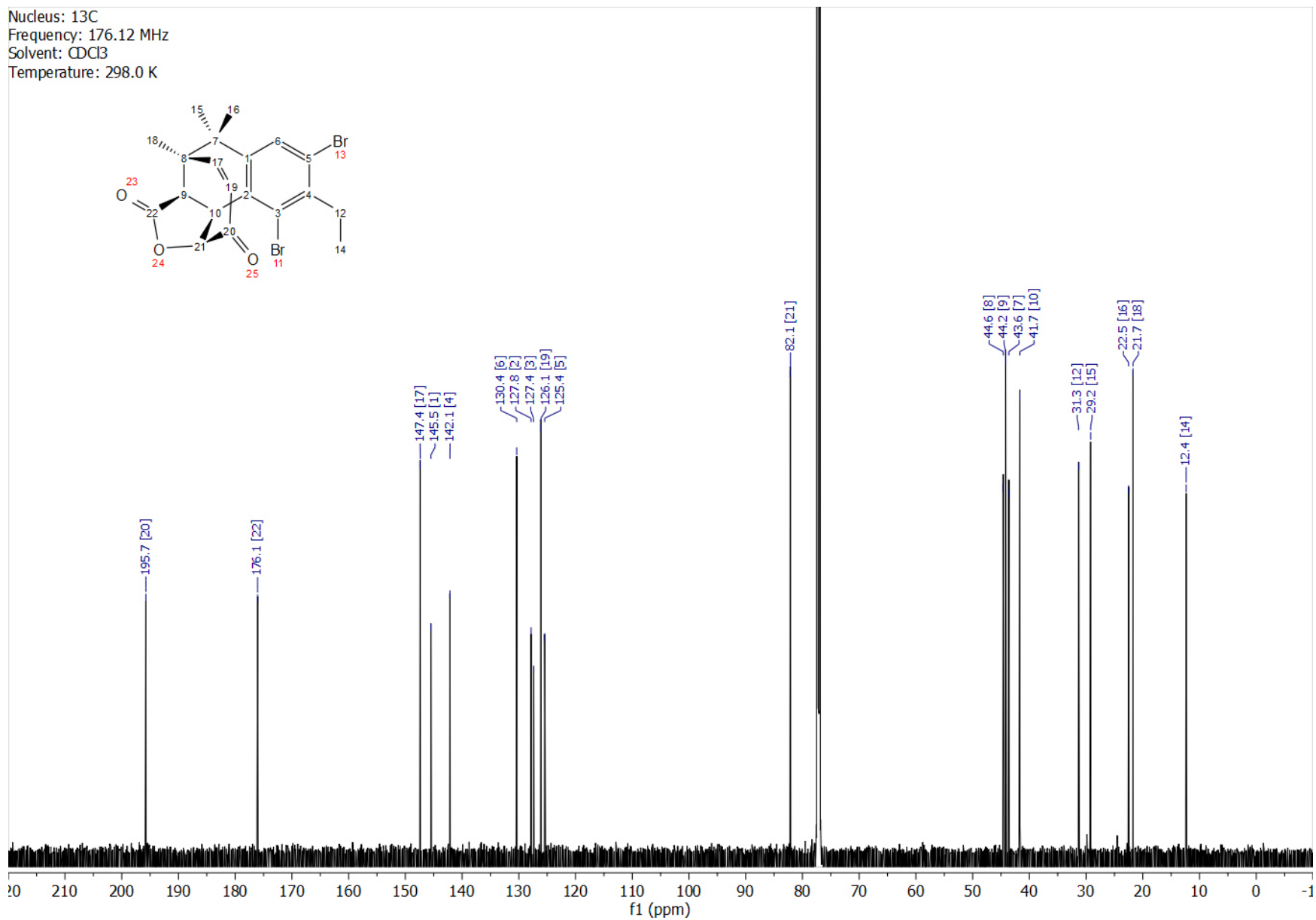


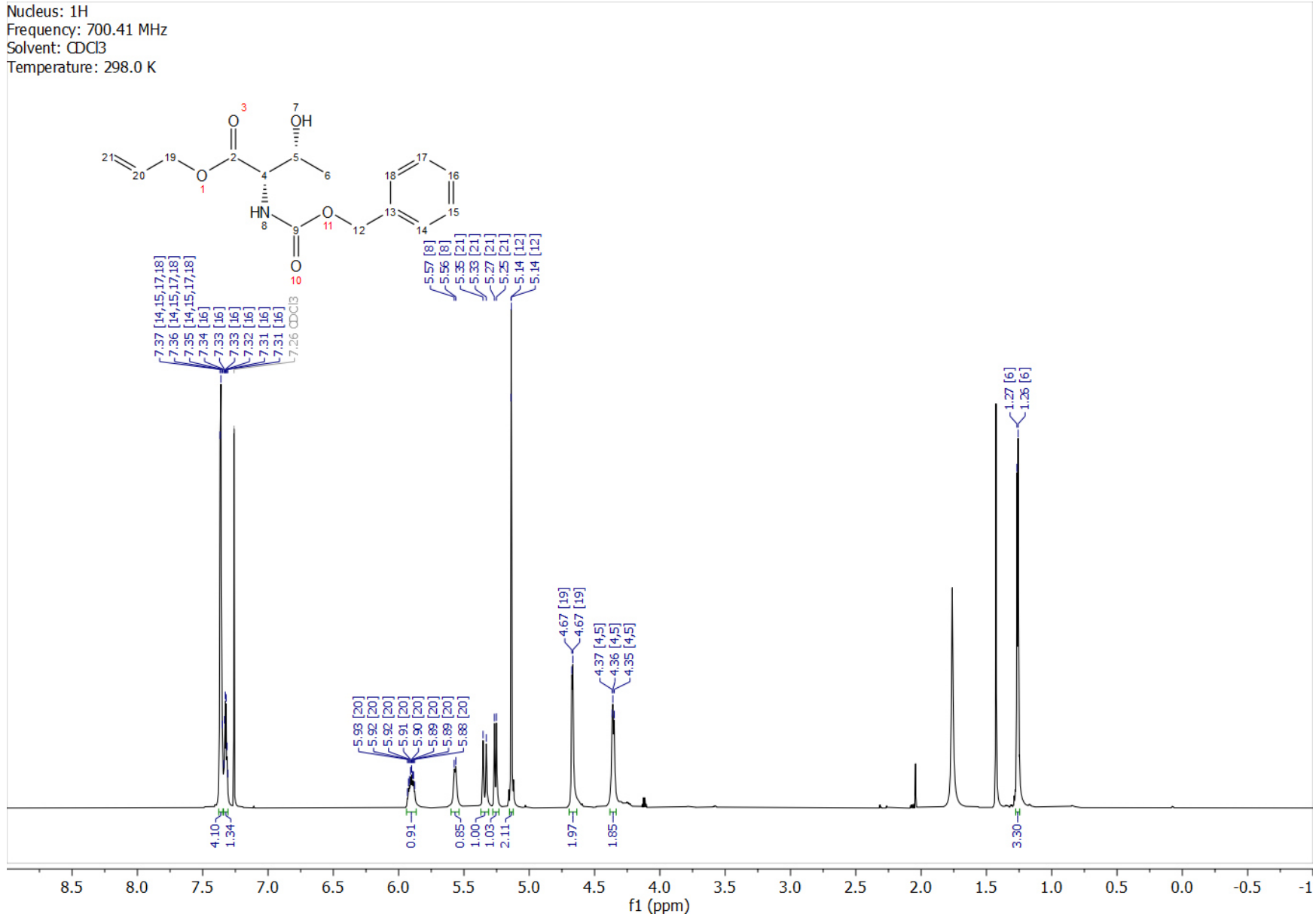


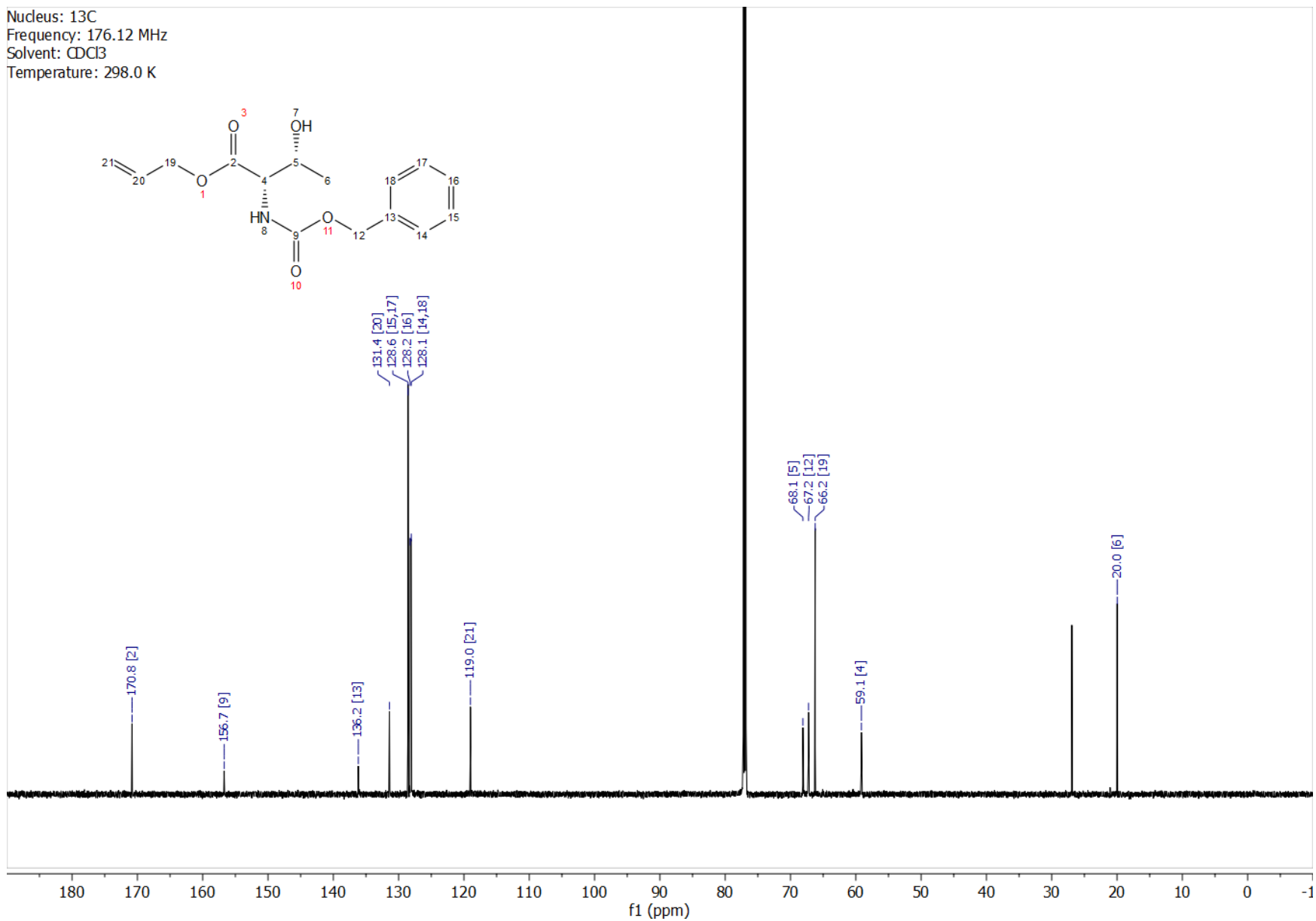


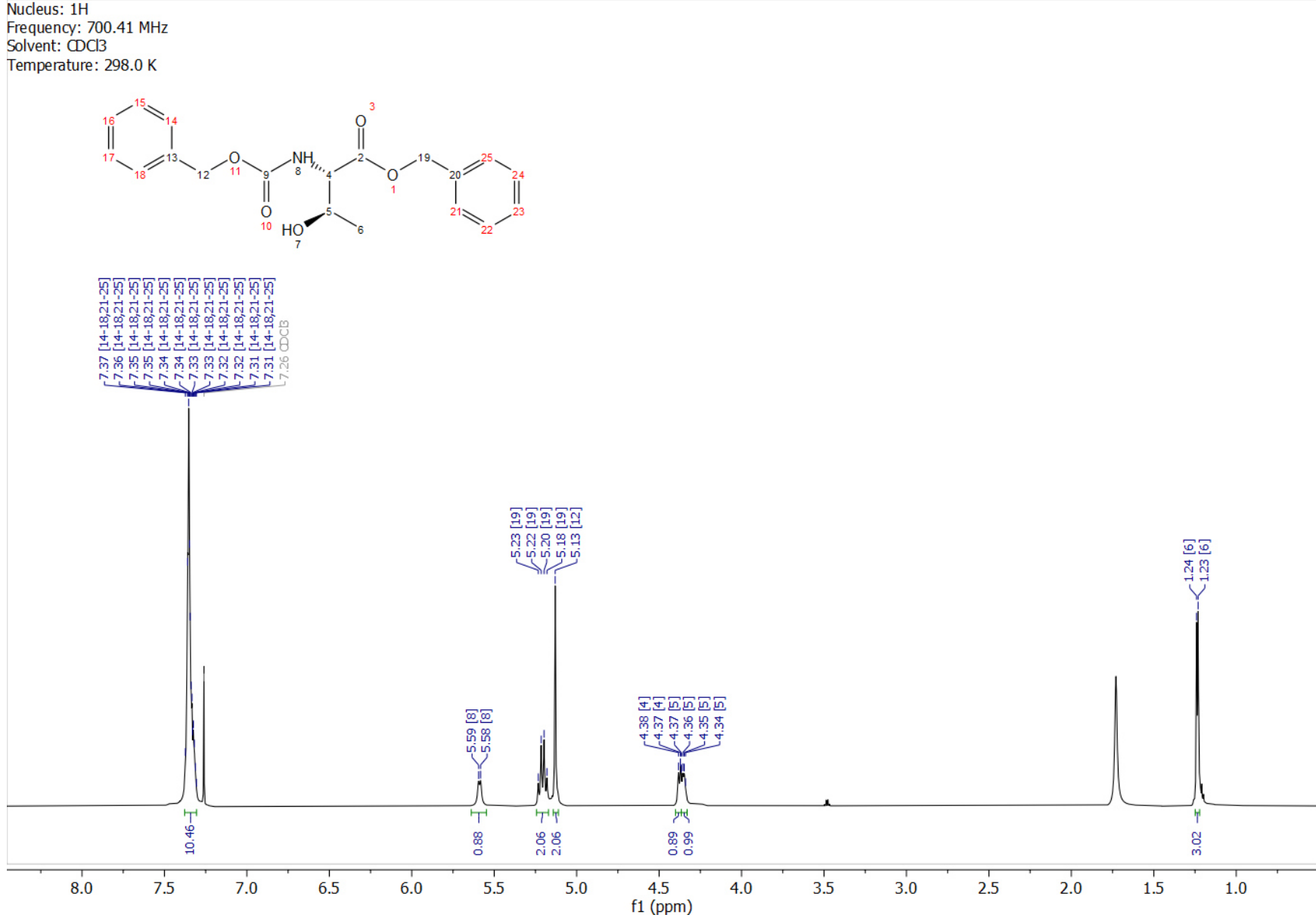


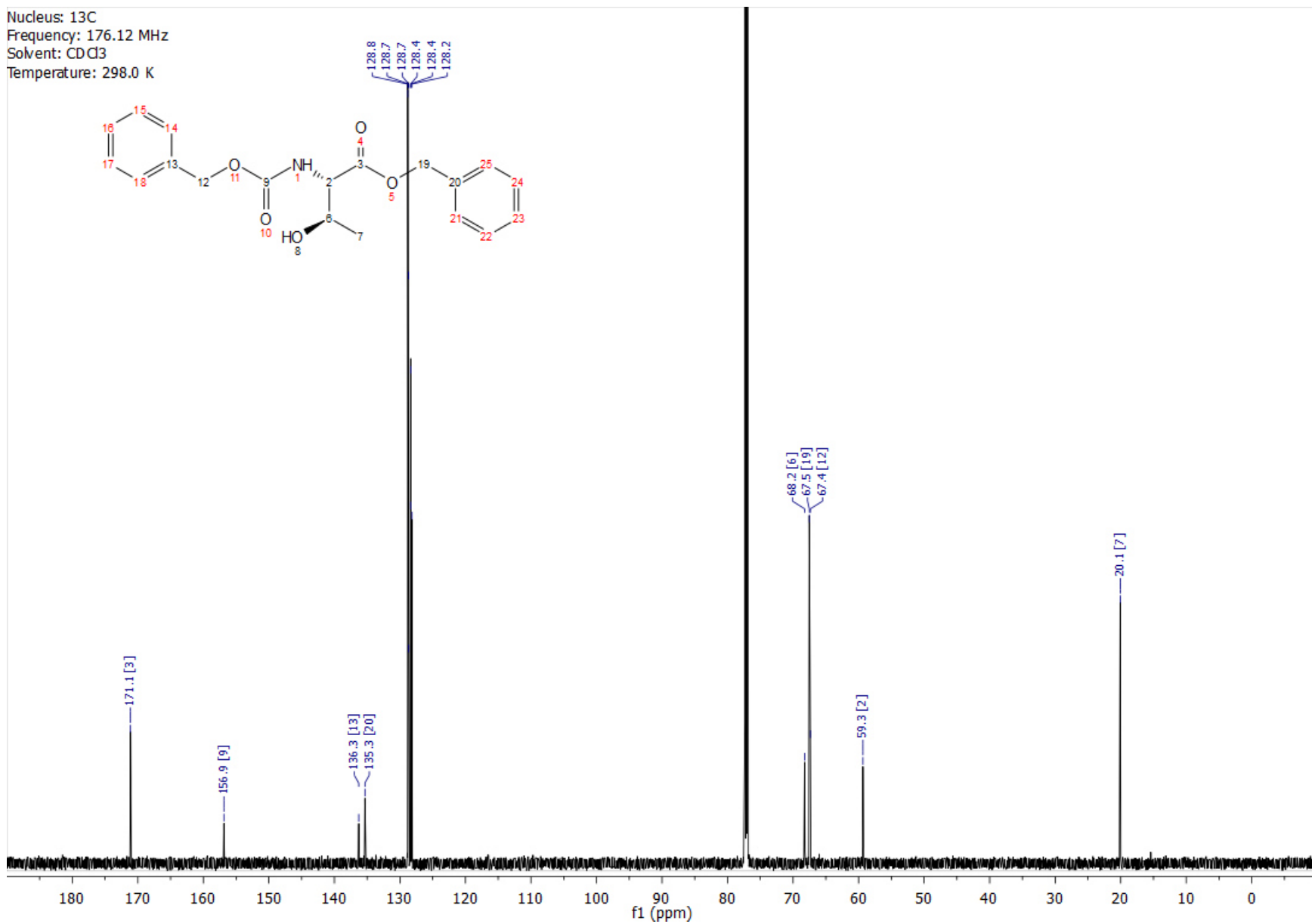


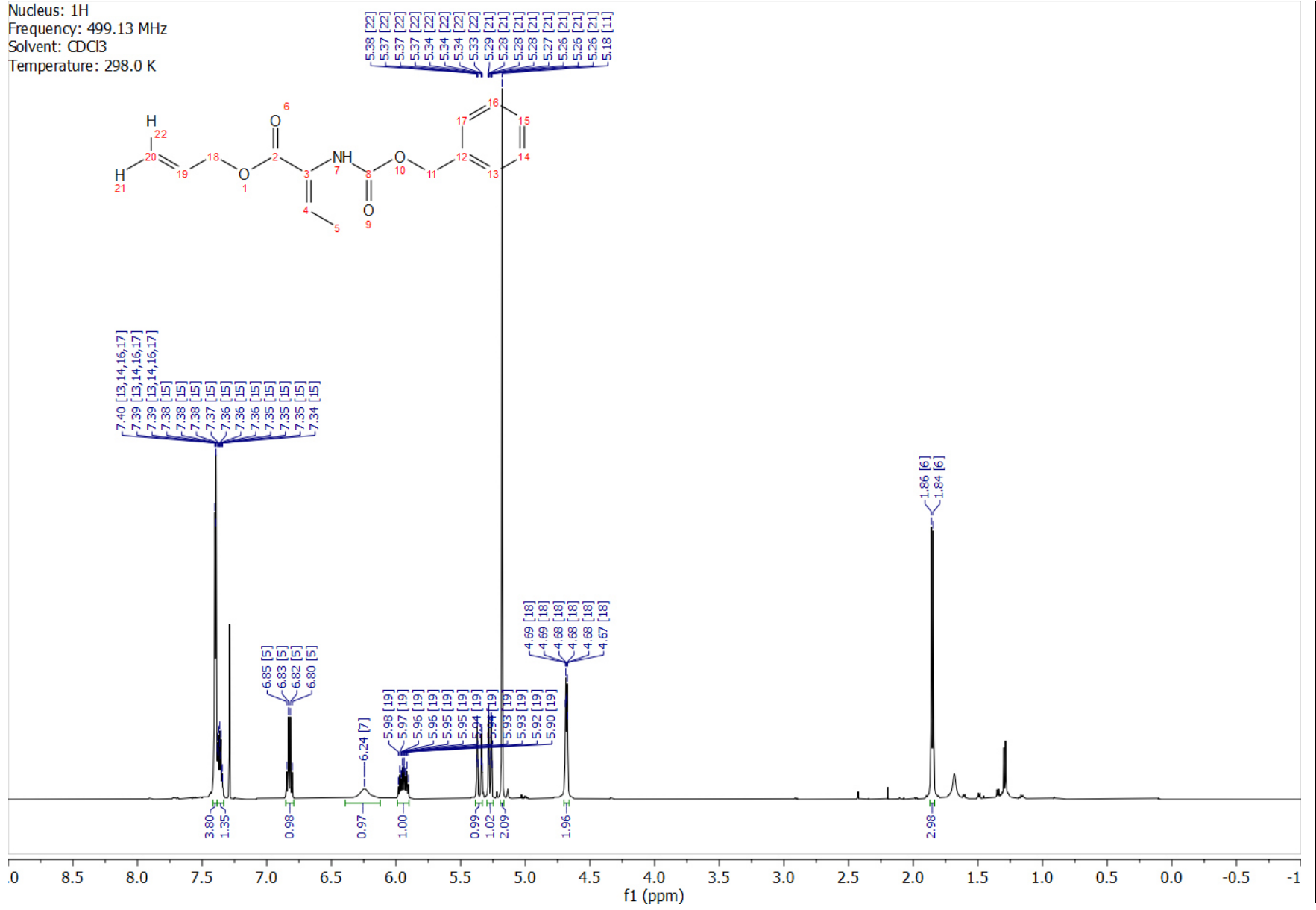


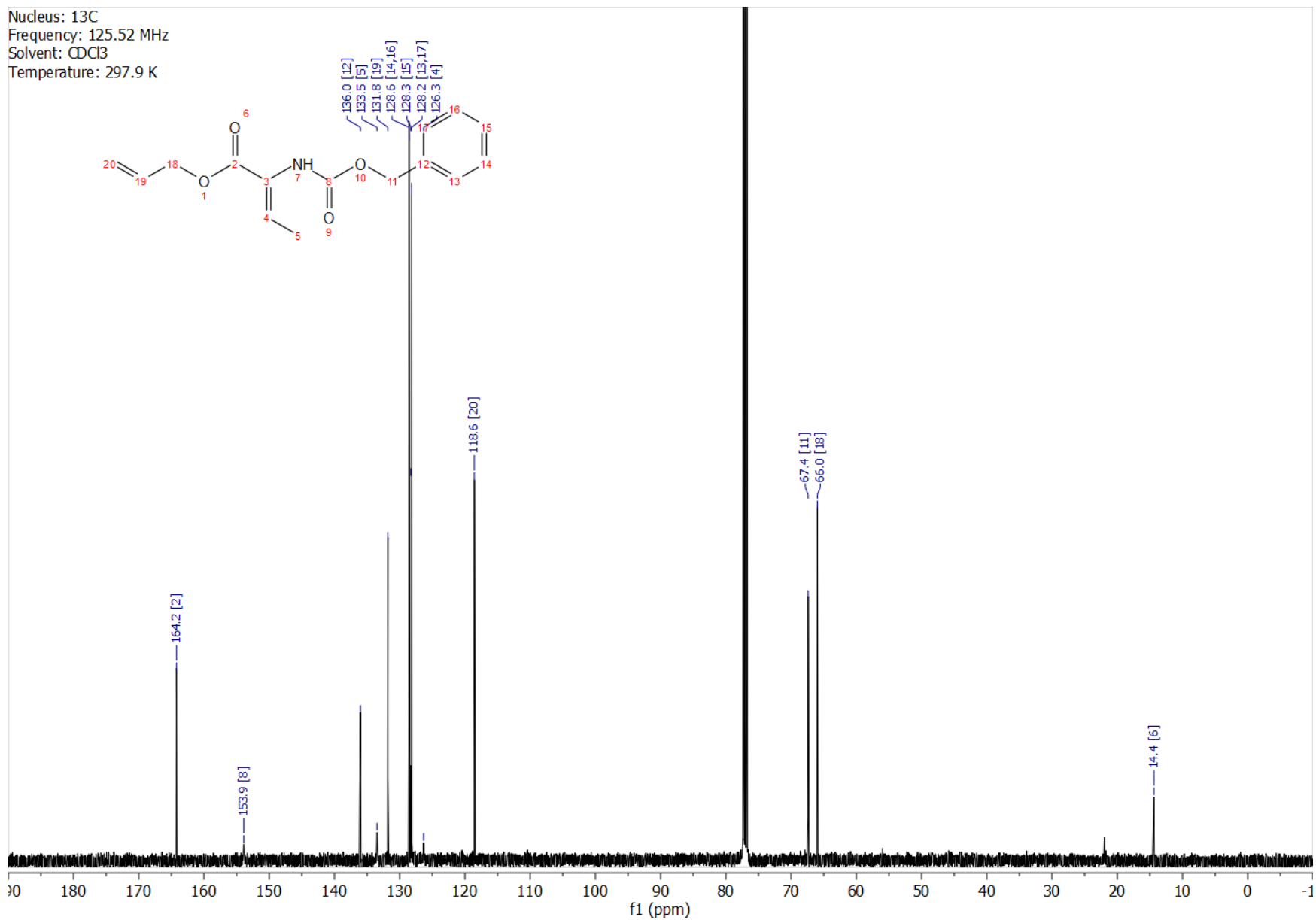


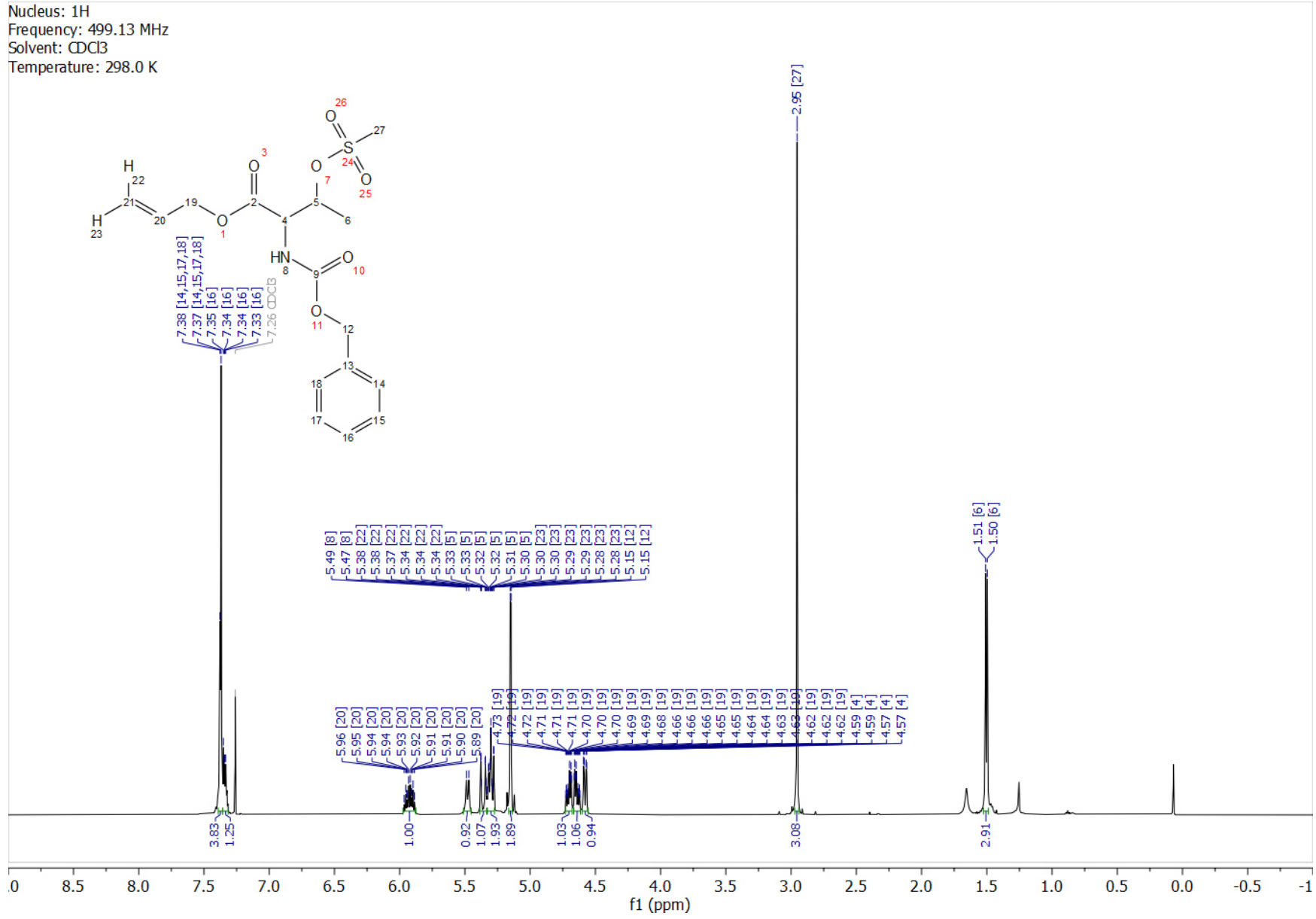


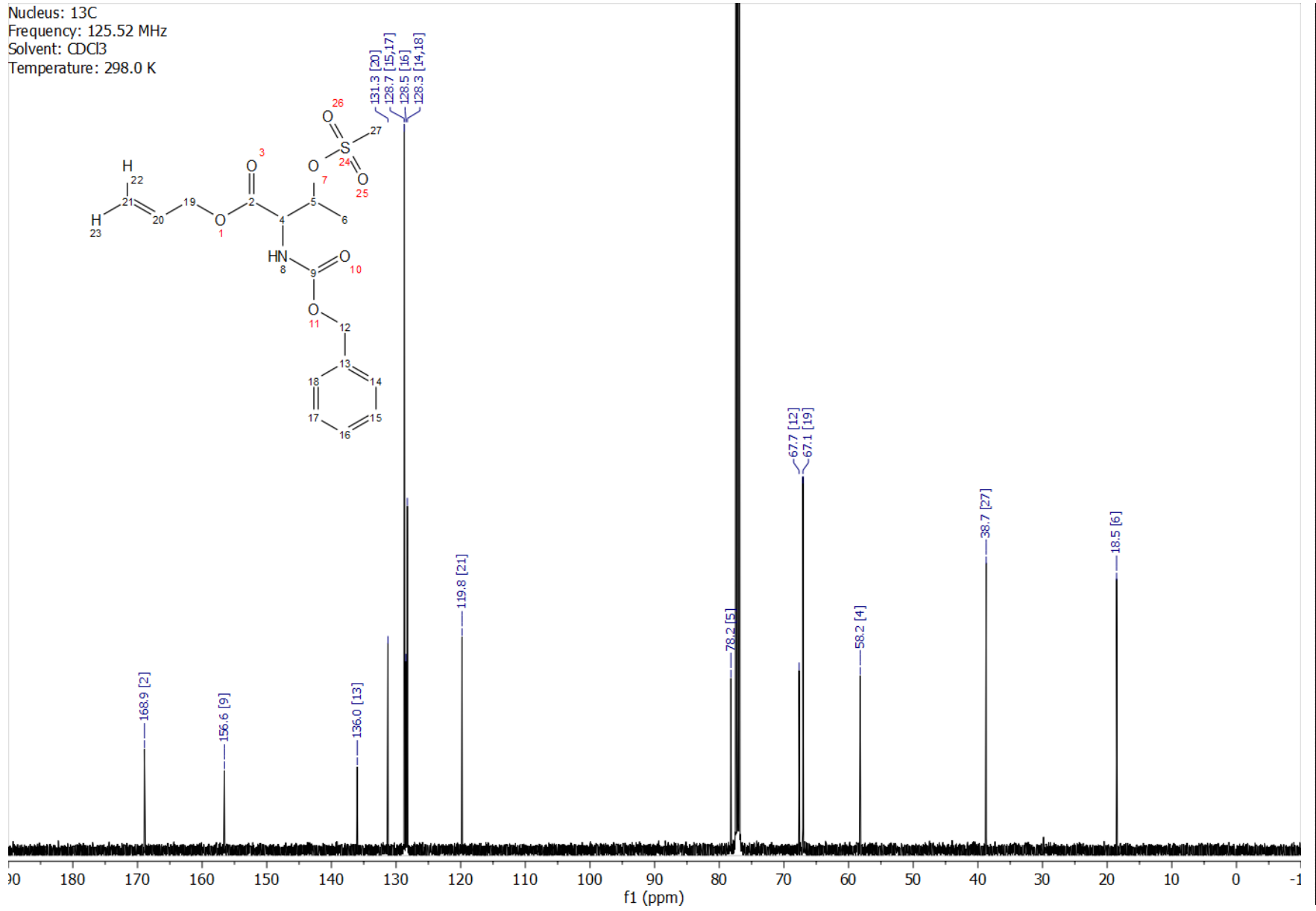


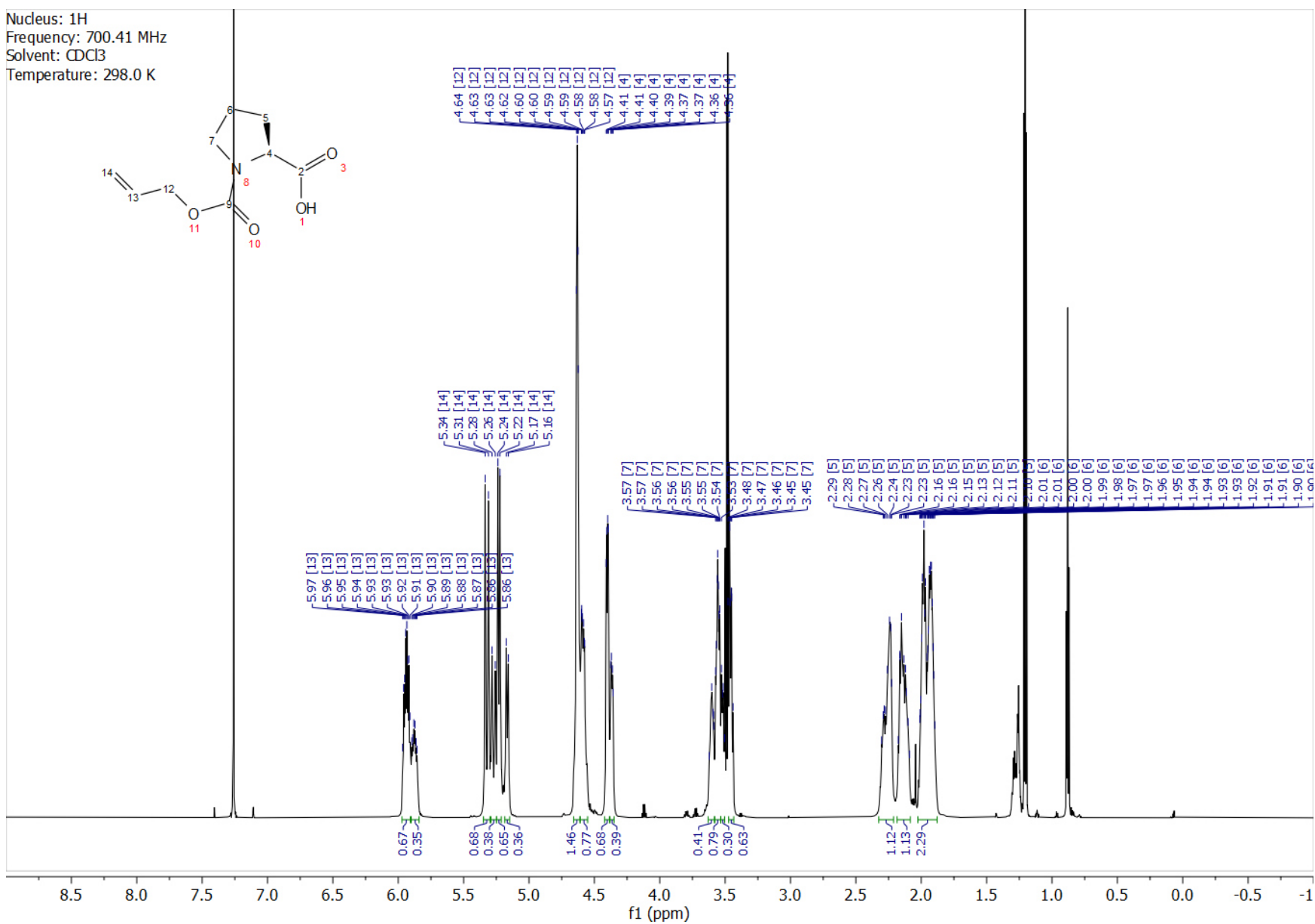


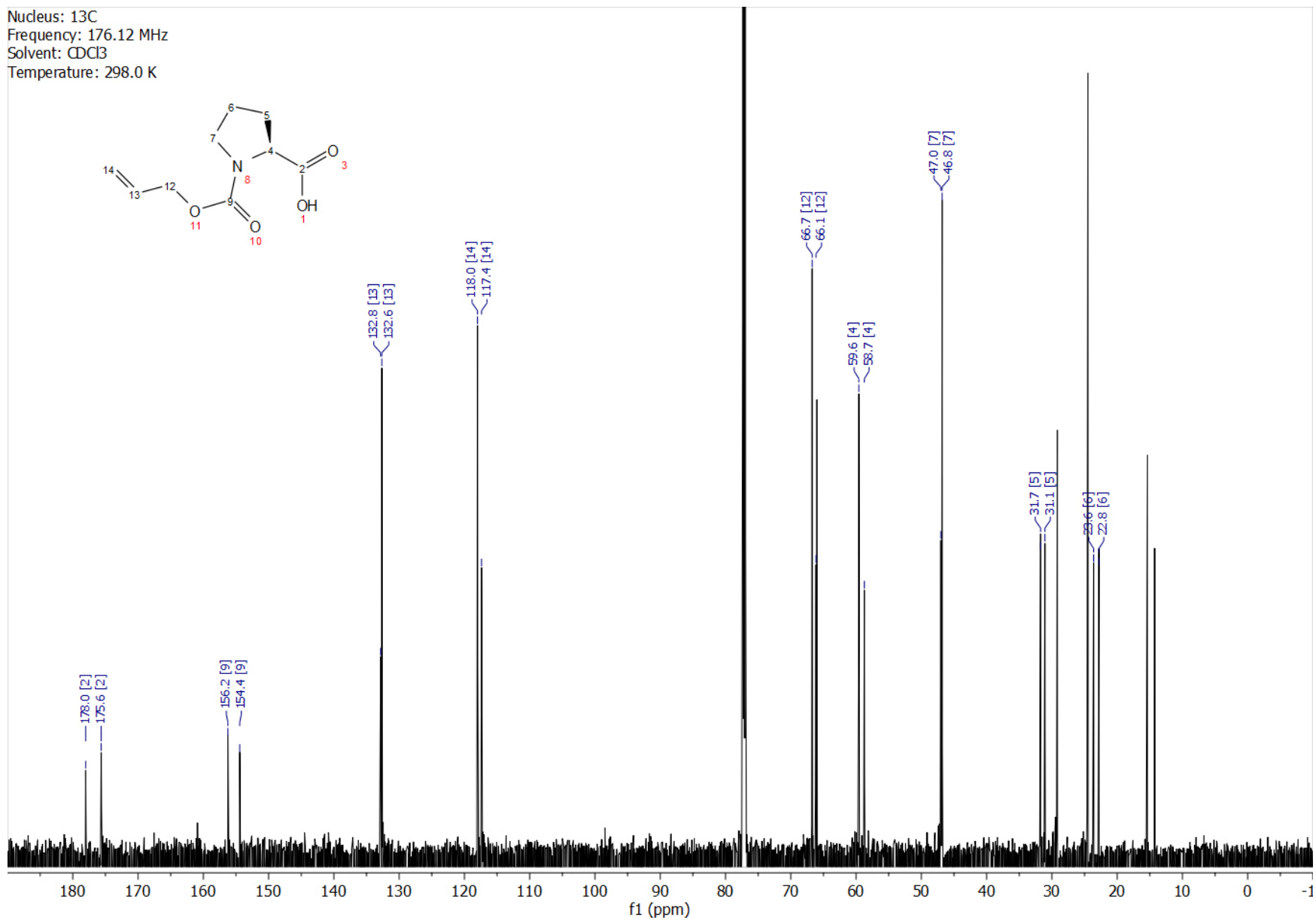


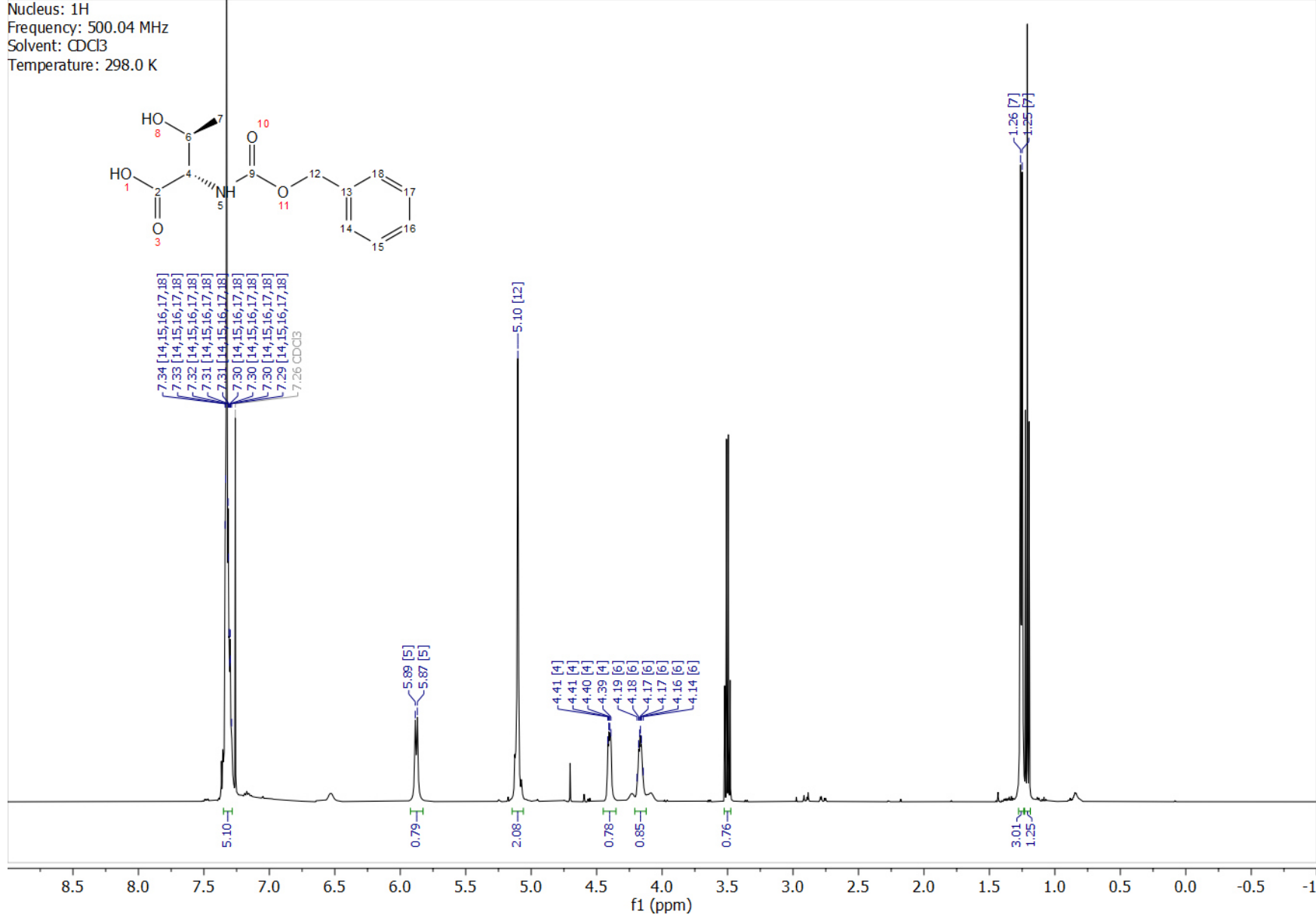


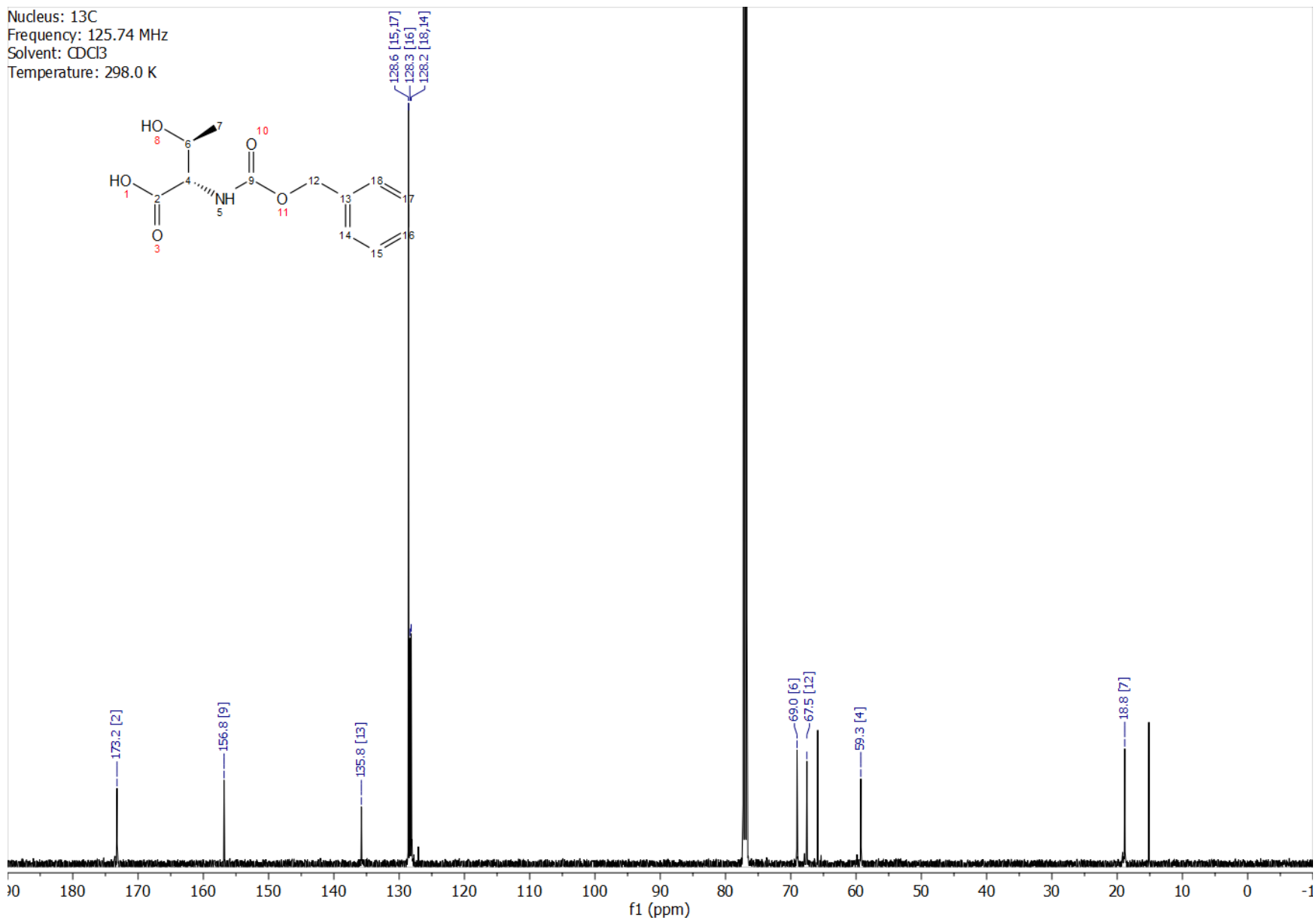


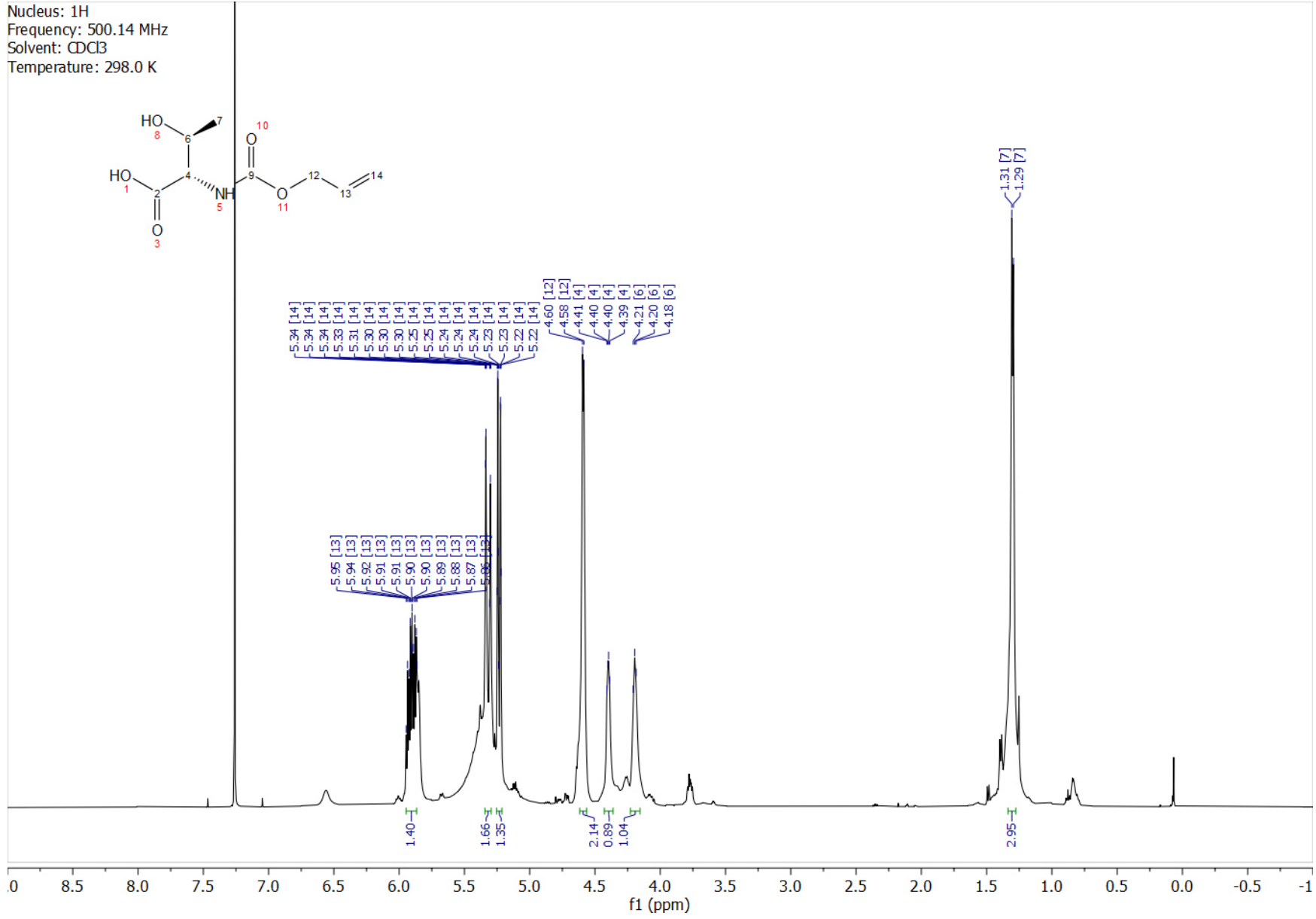


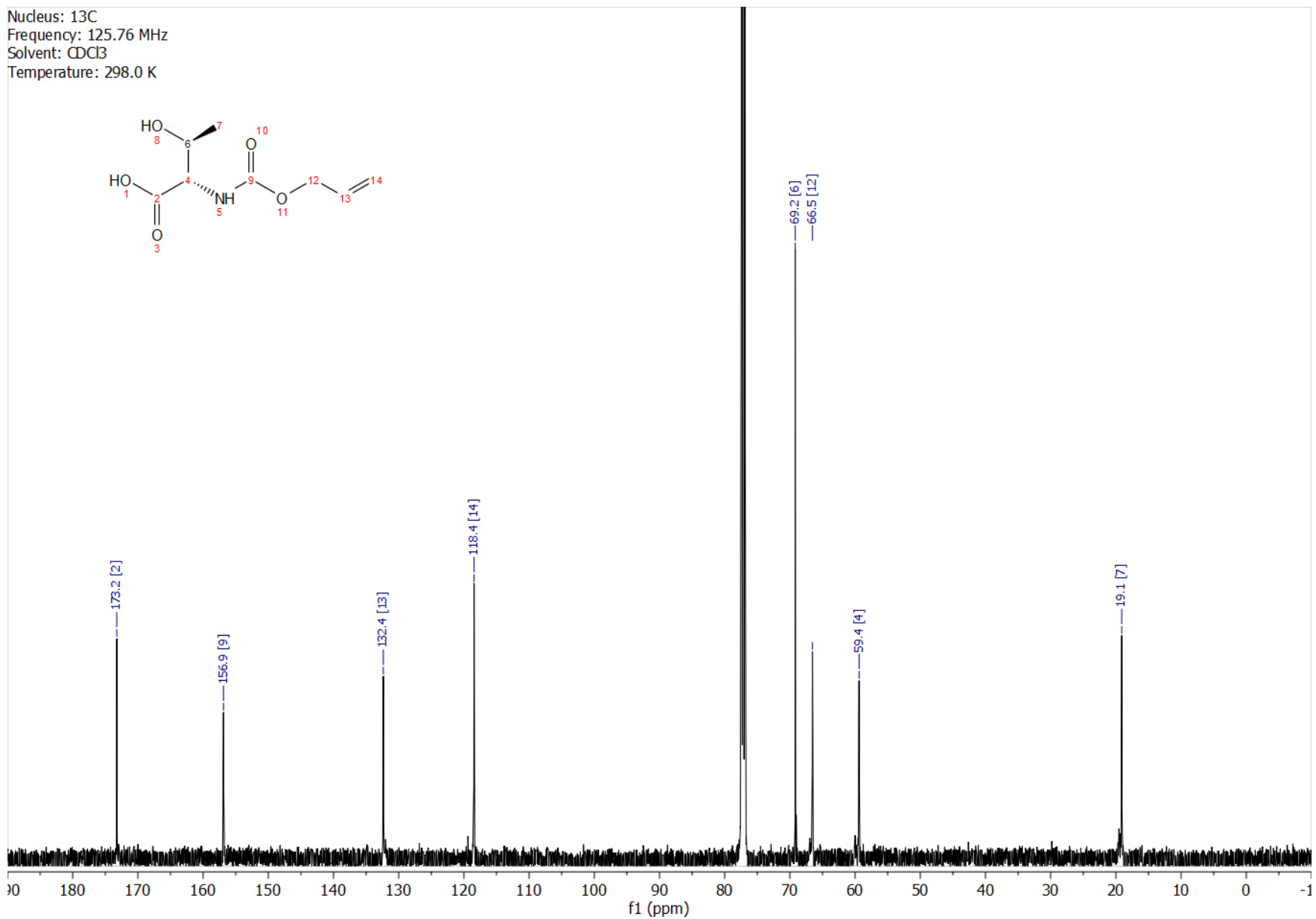


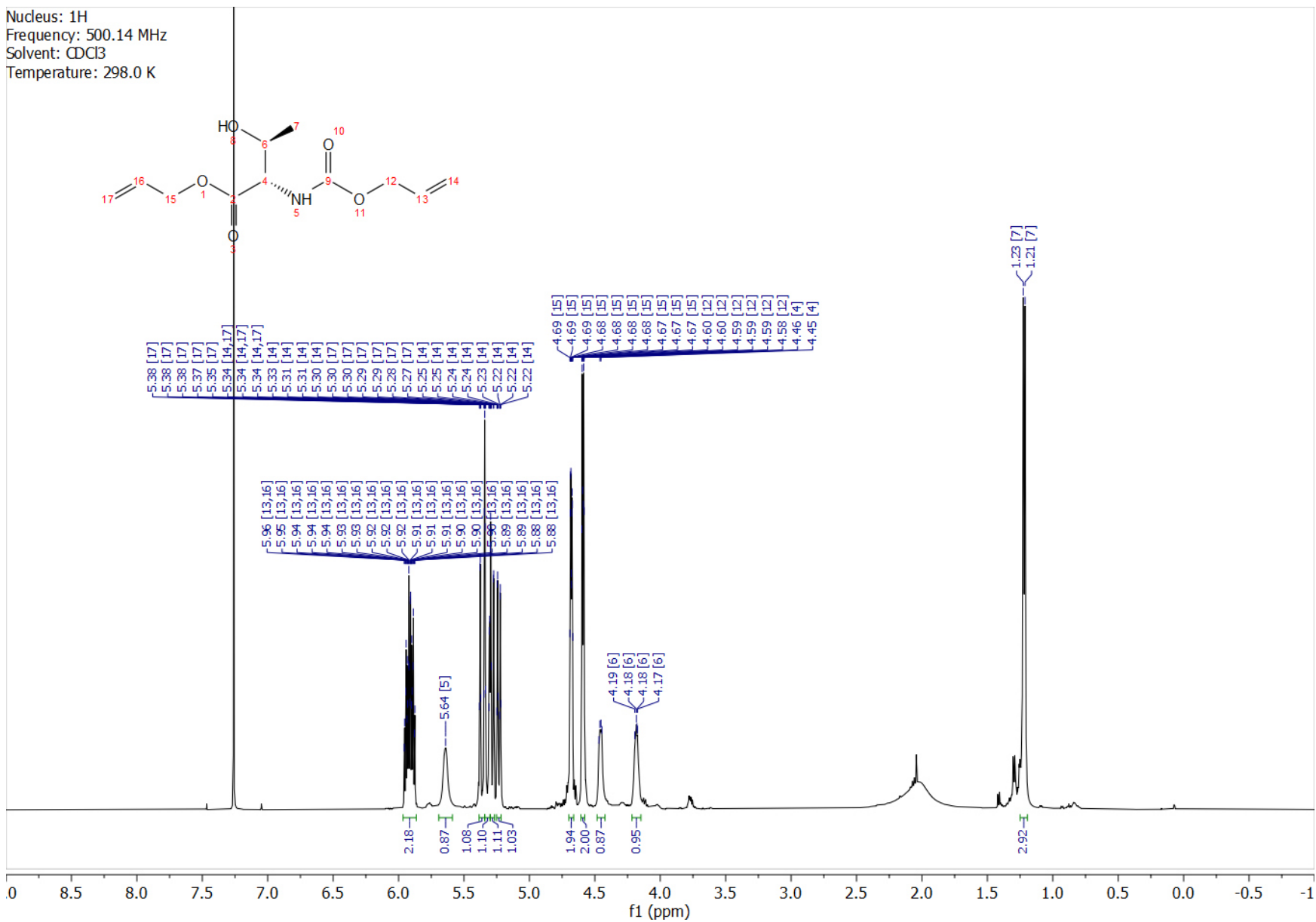


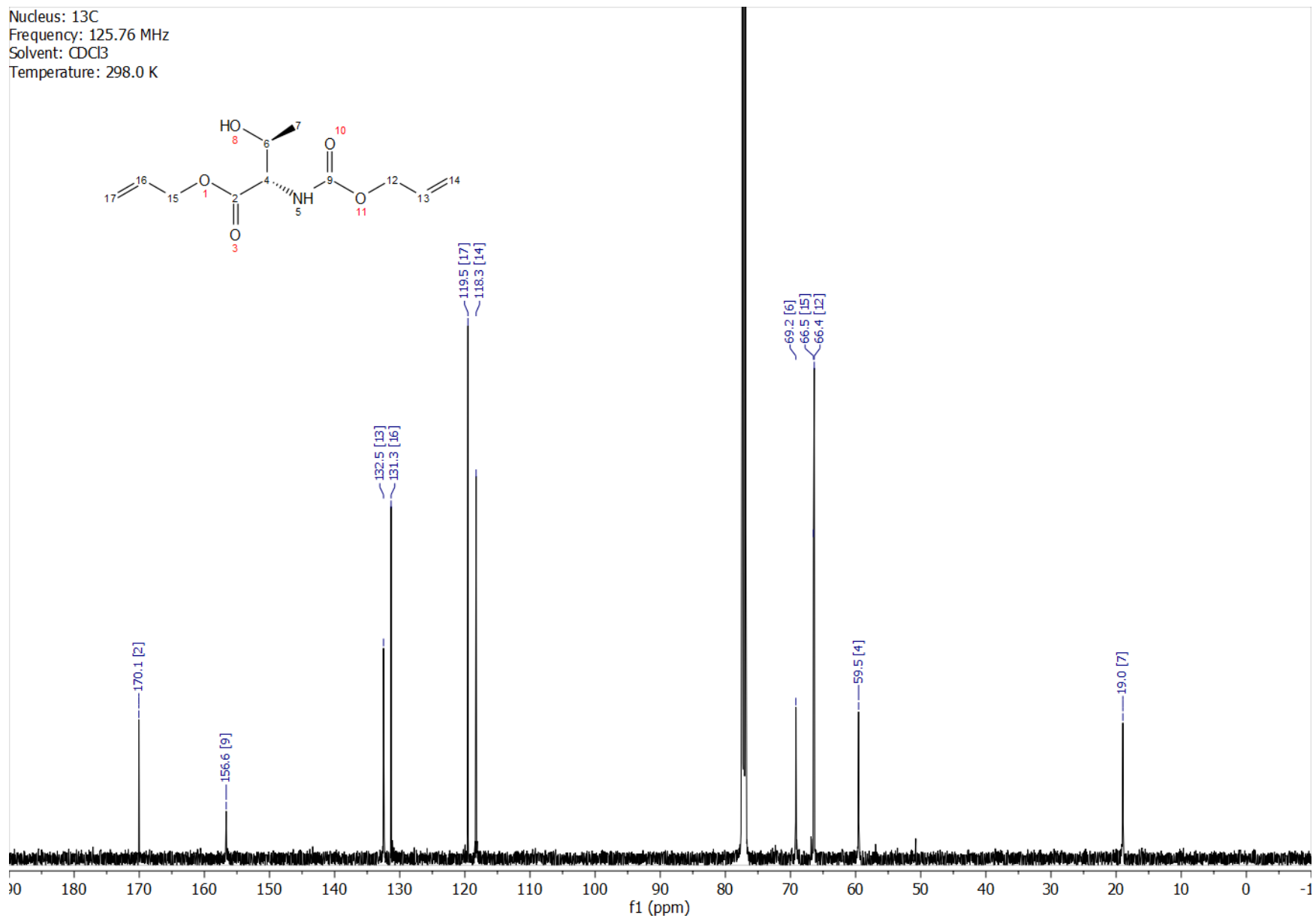


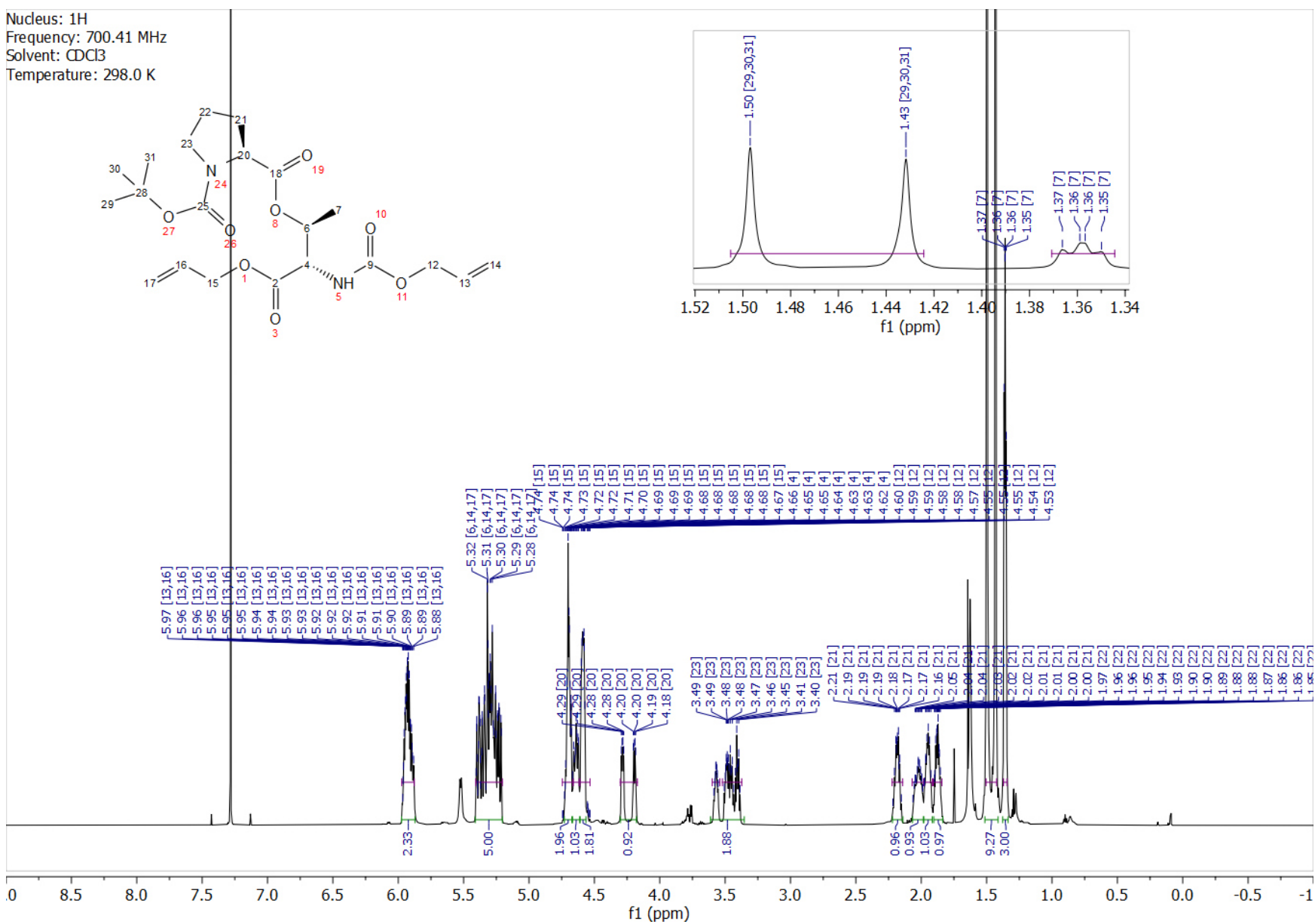


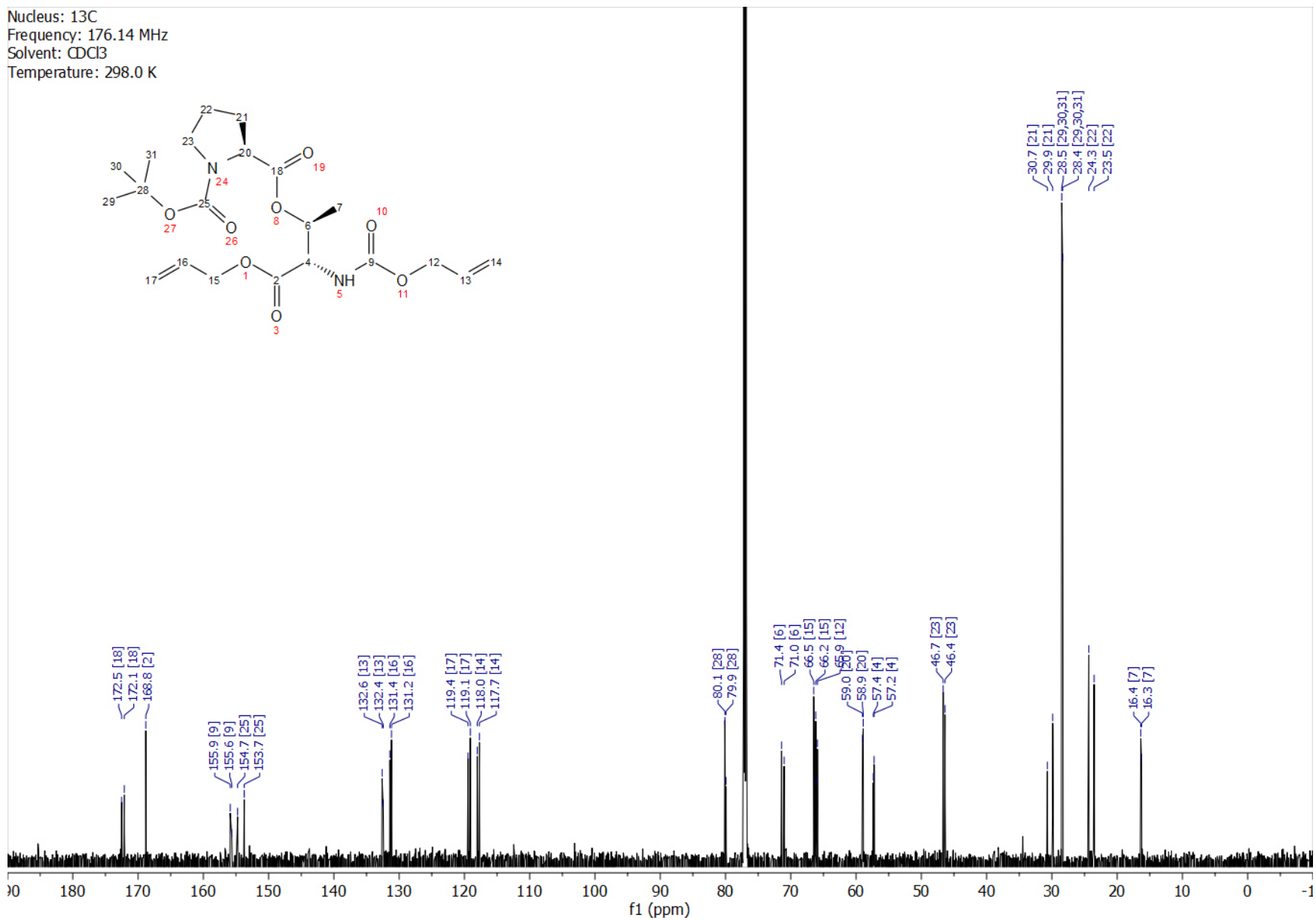


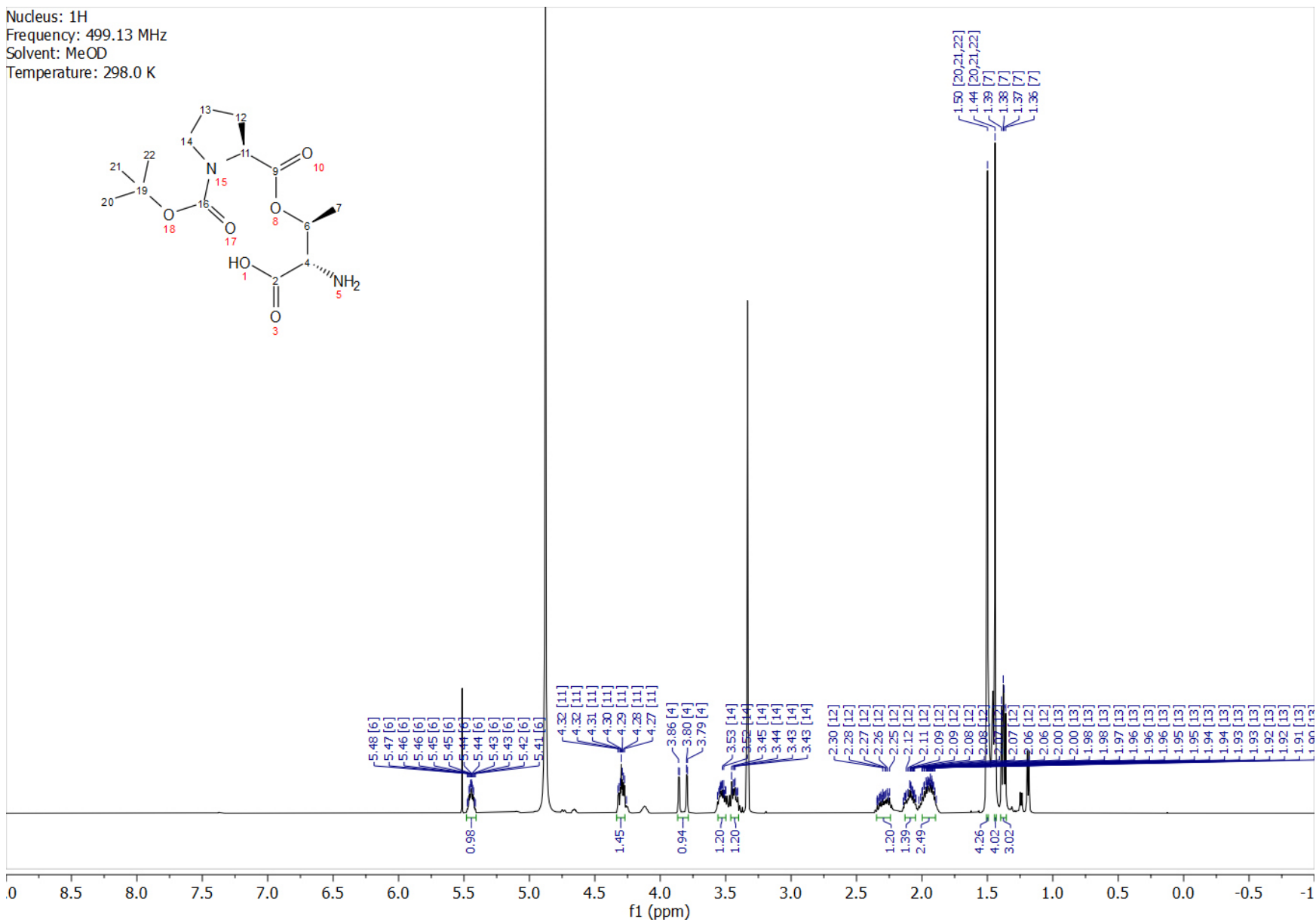


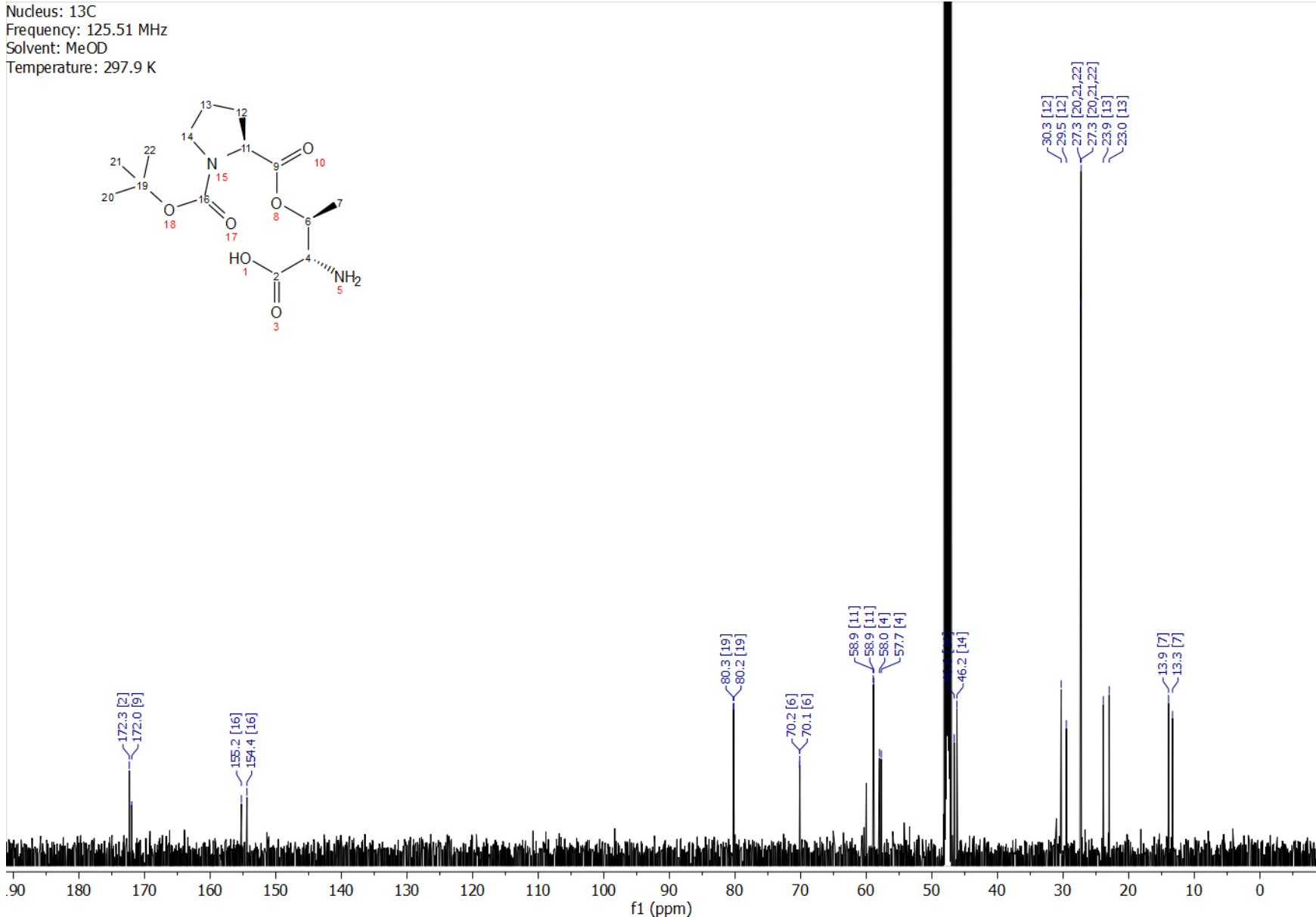


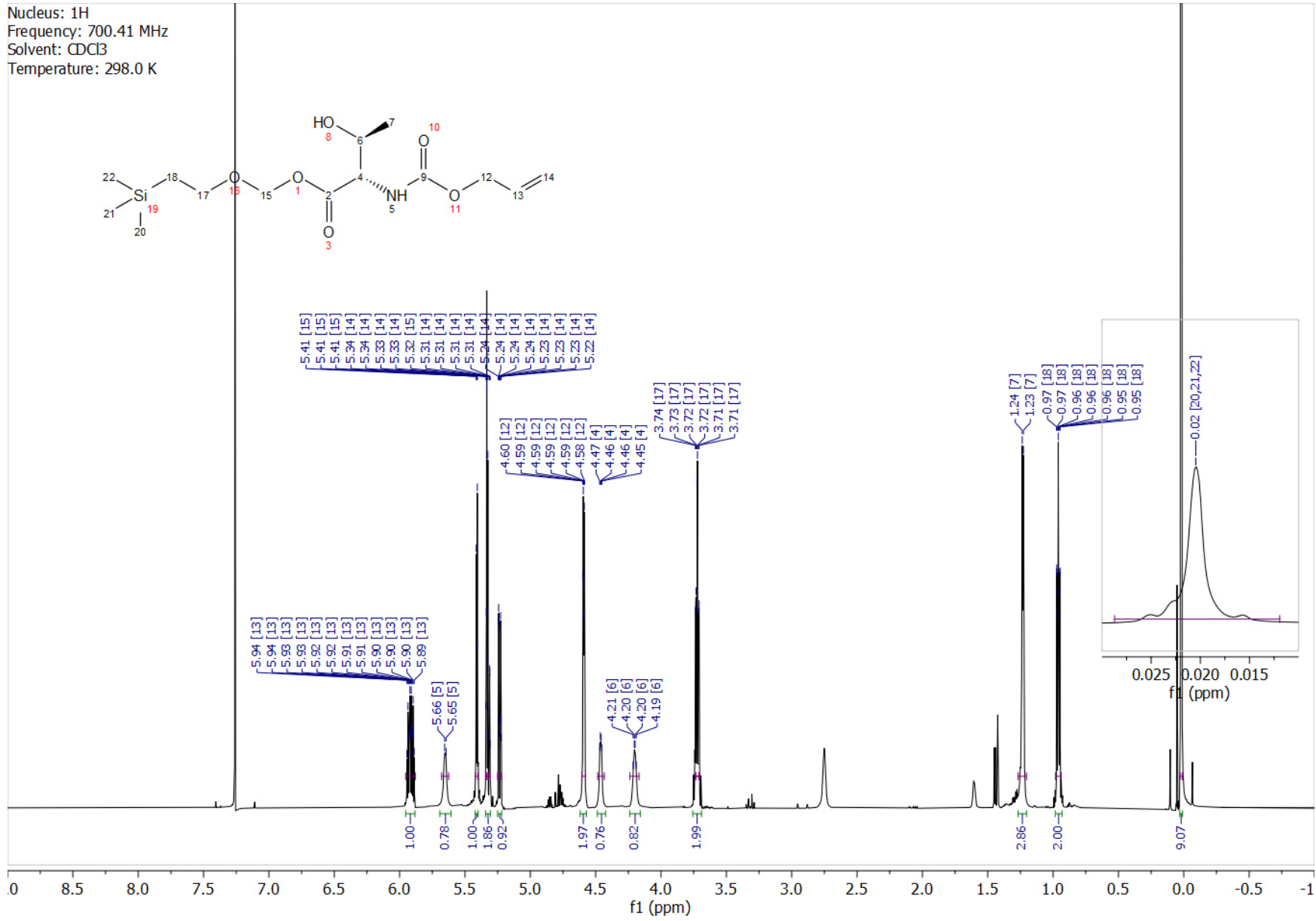


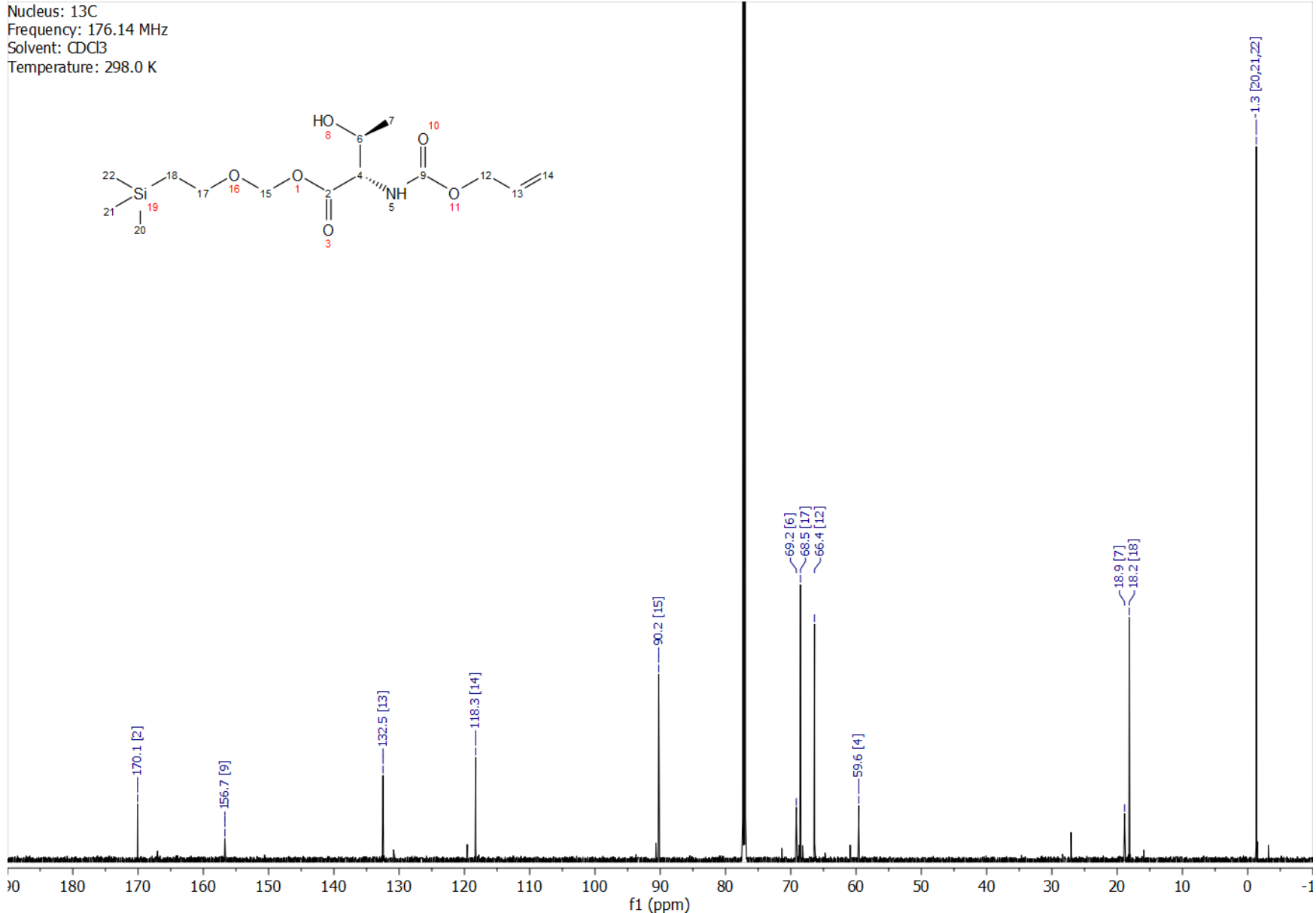




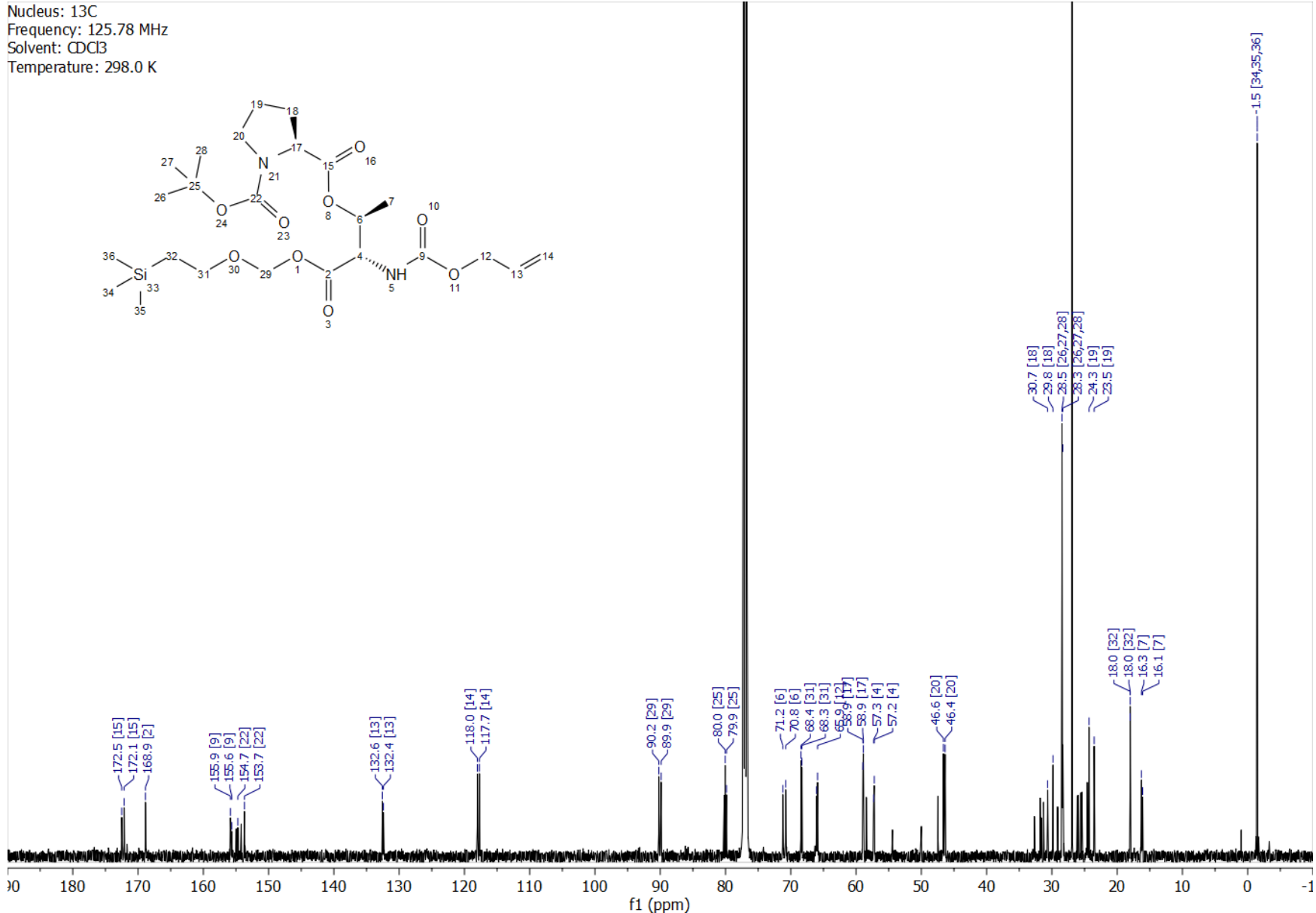


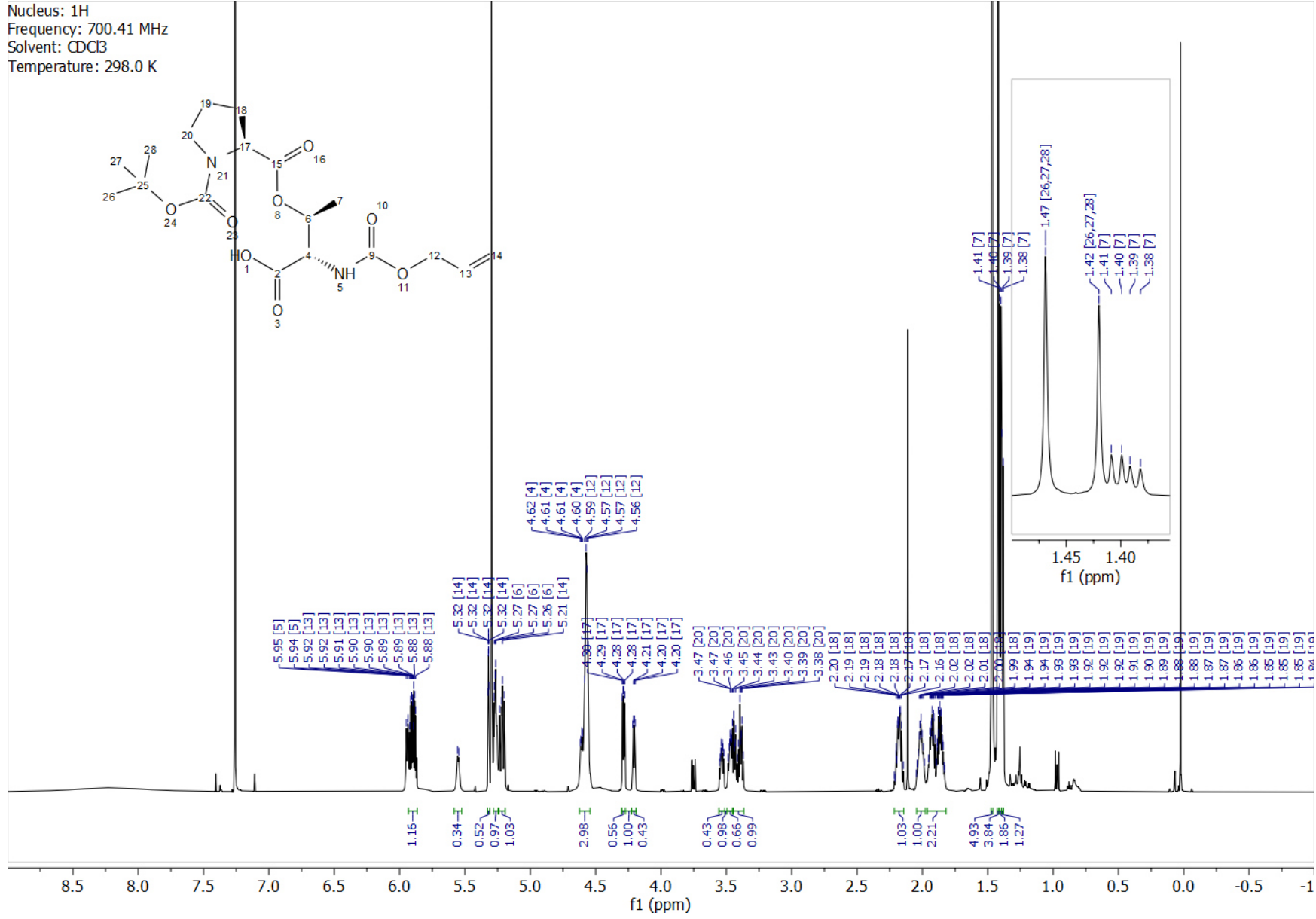


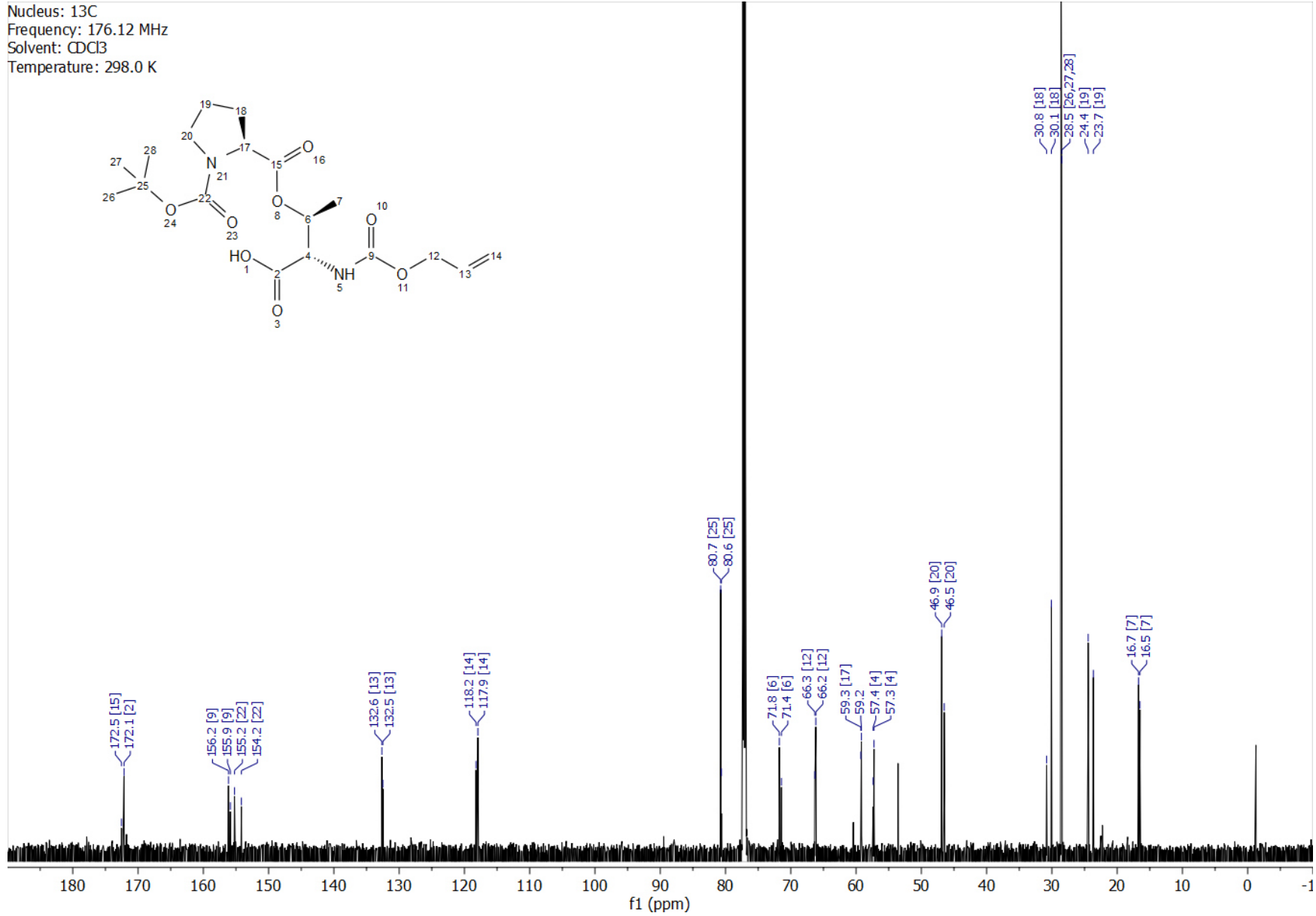


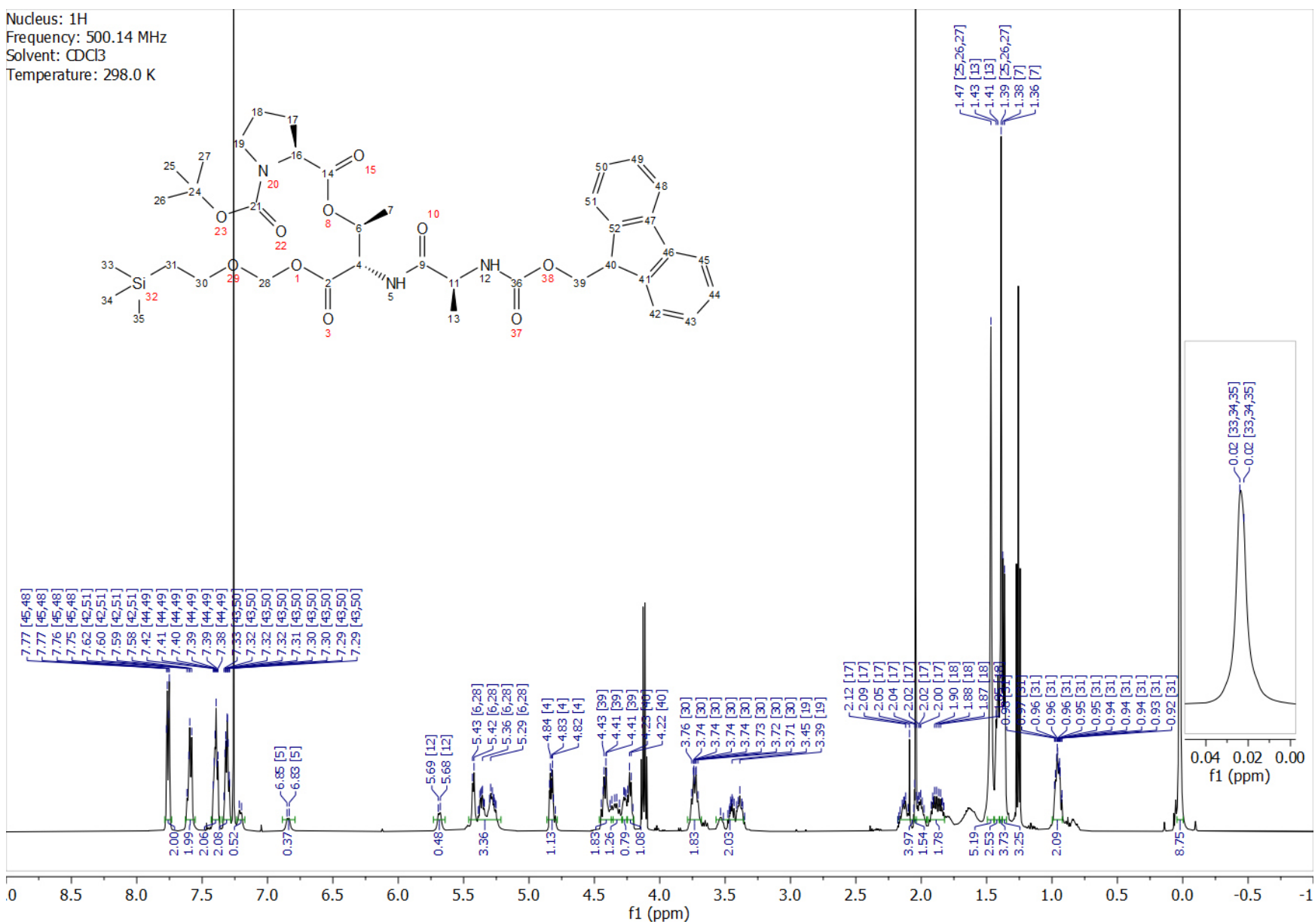


Nucleus: ¹³C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl₃
Temperature: 298.0 K

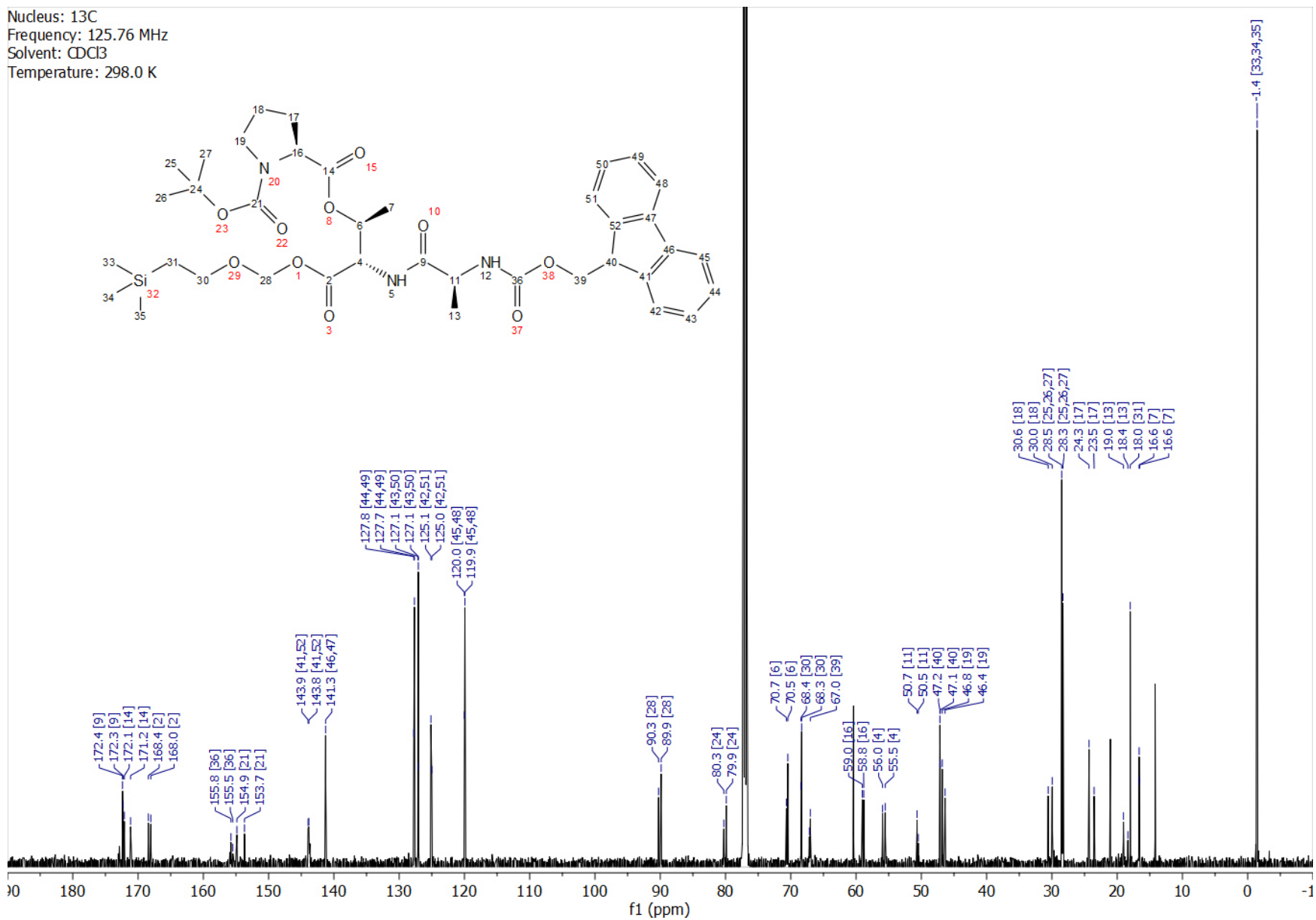


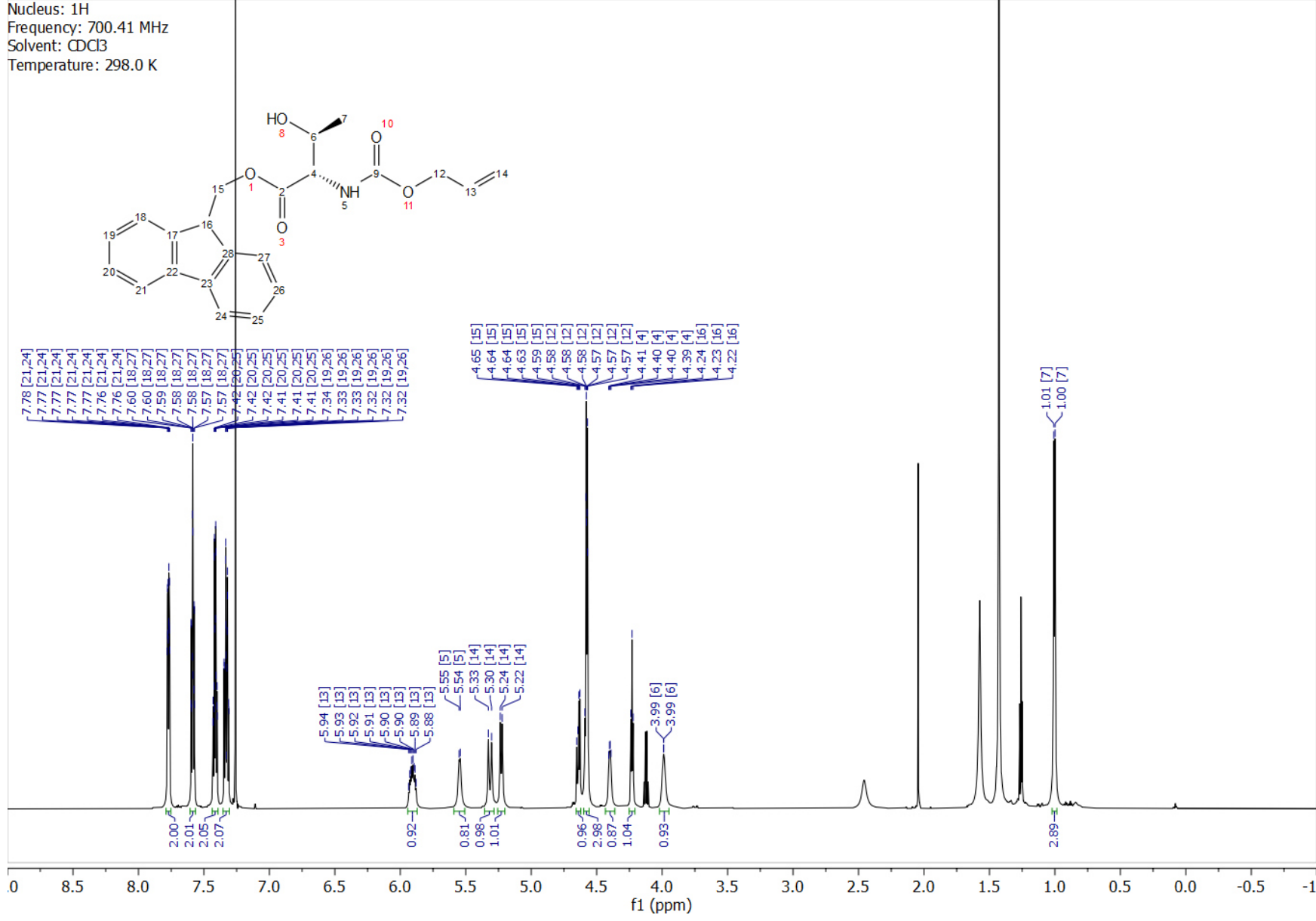


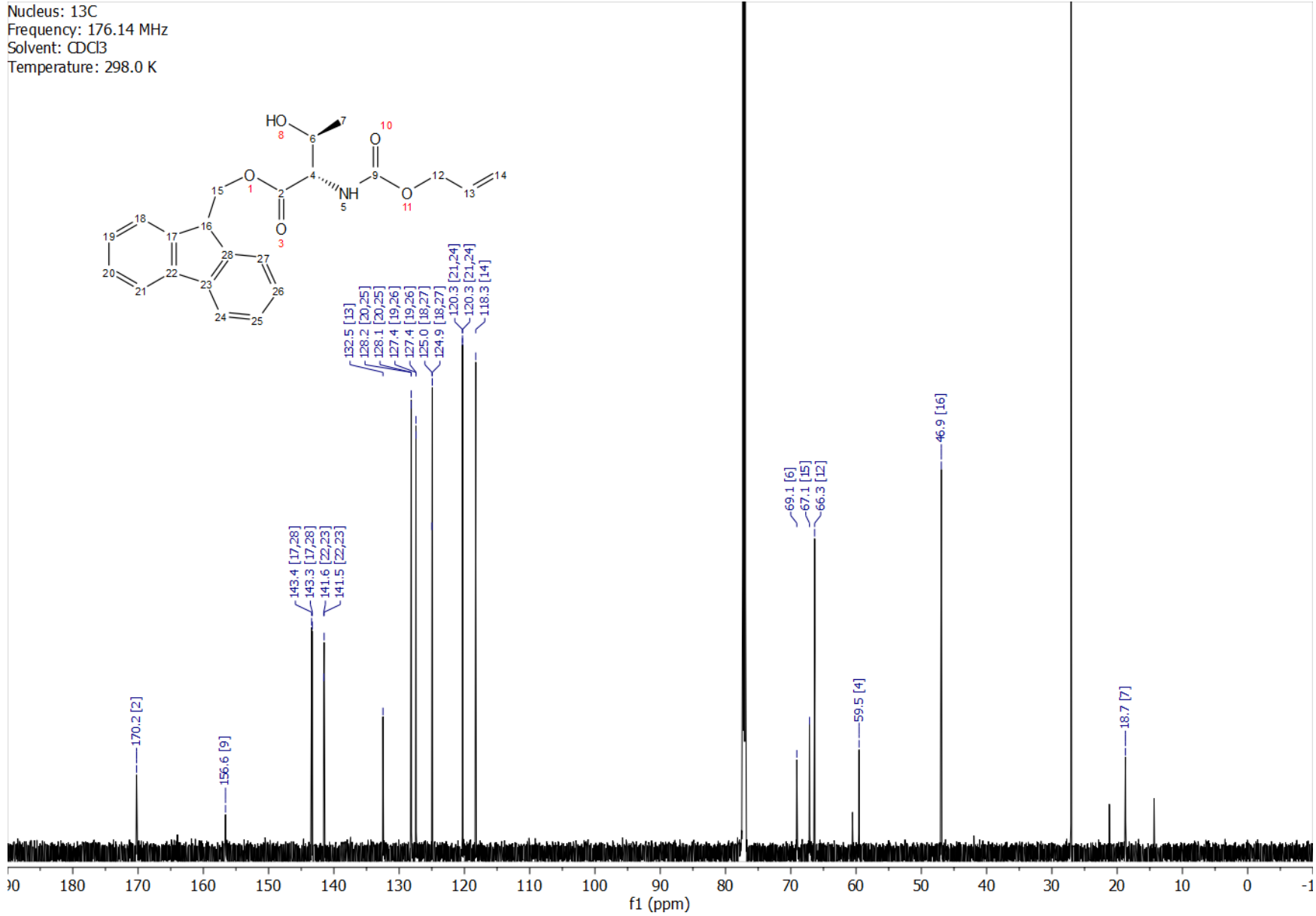


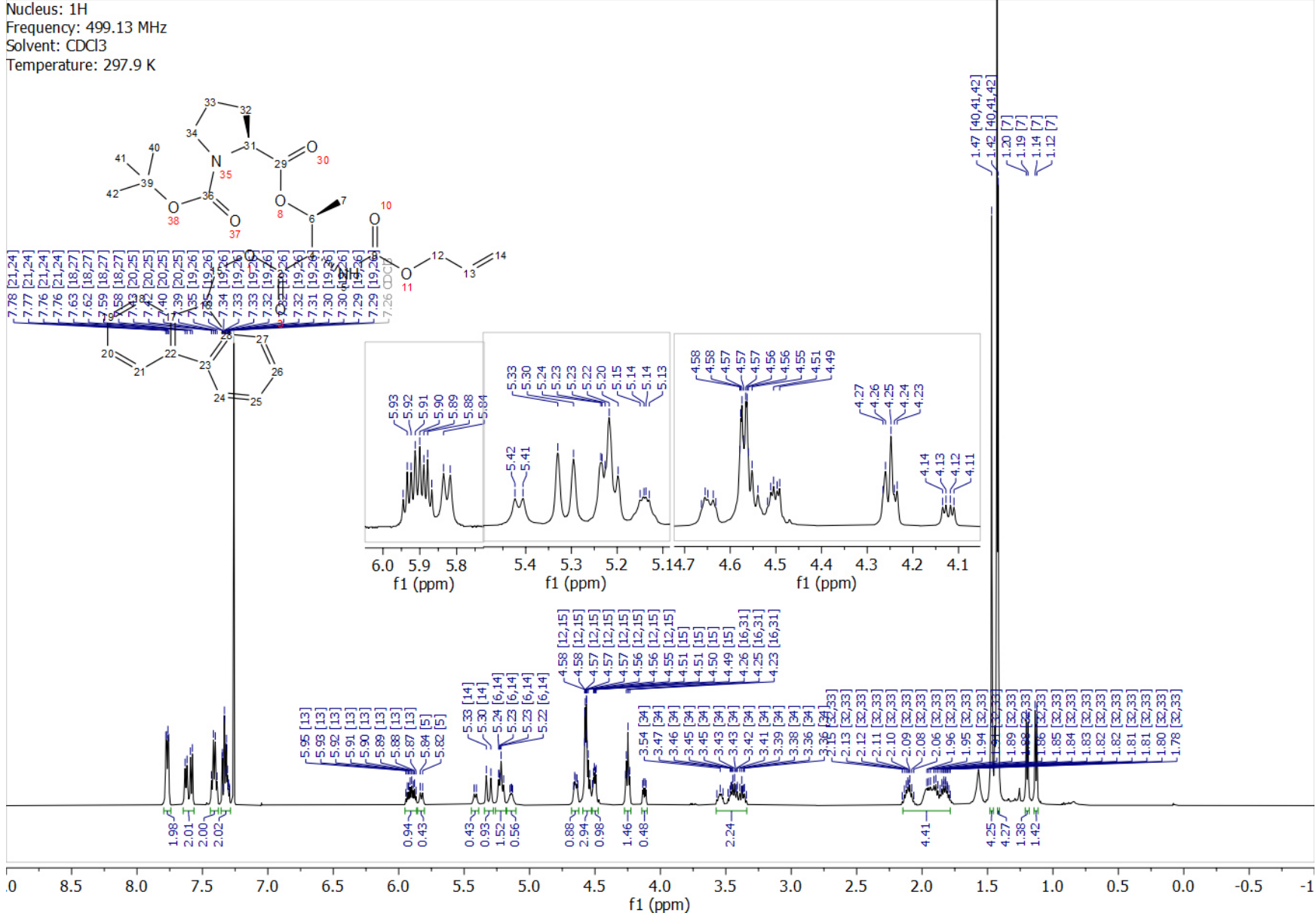


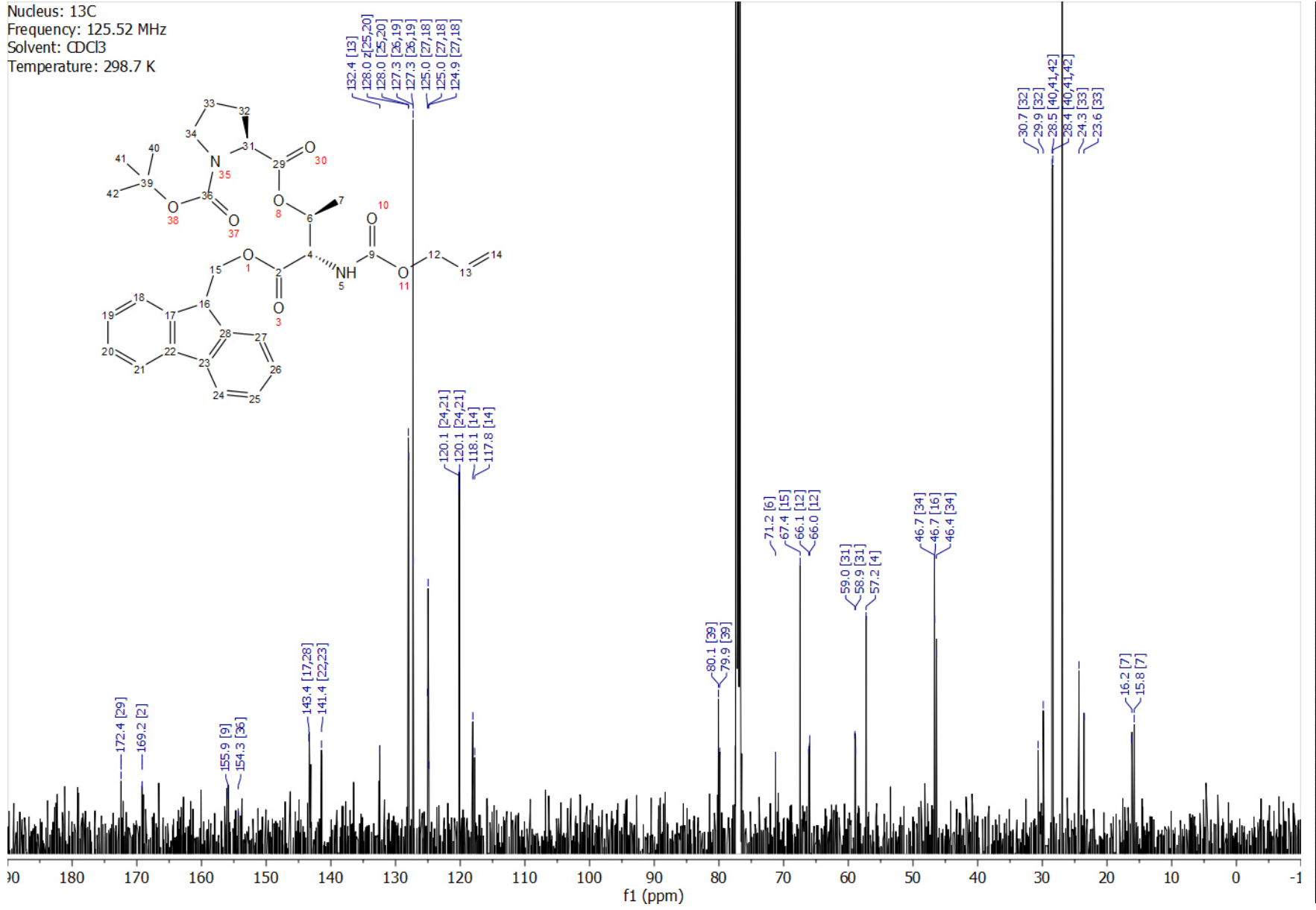
Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.76 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K

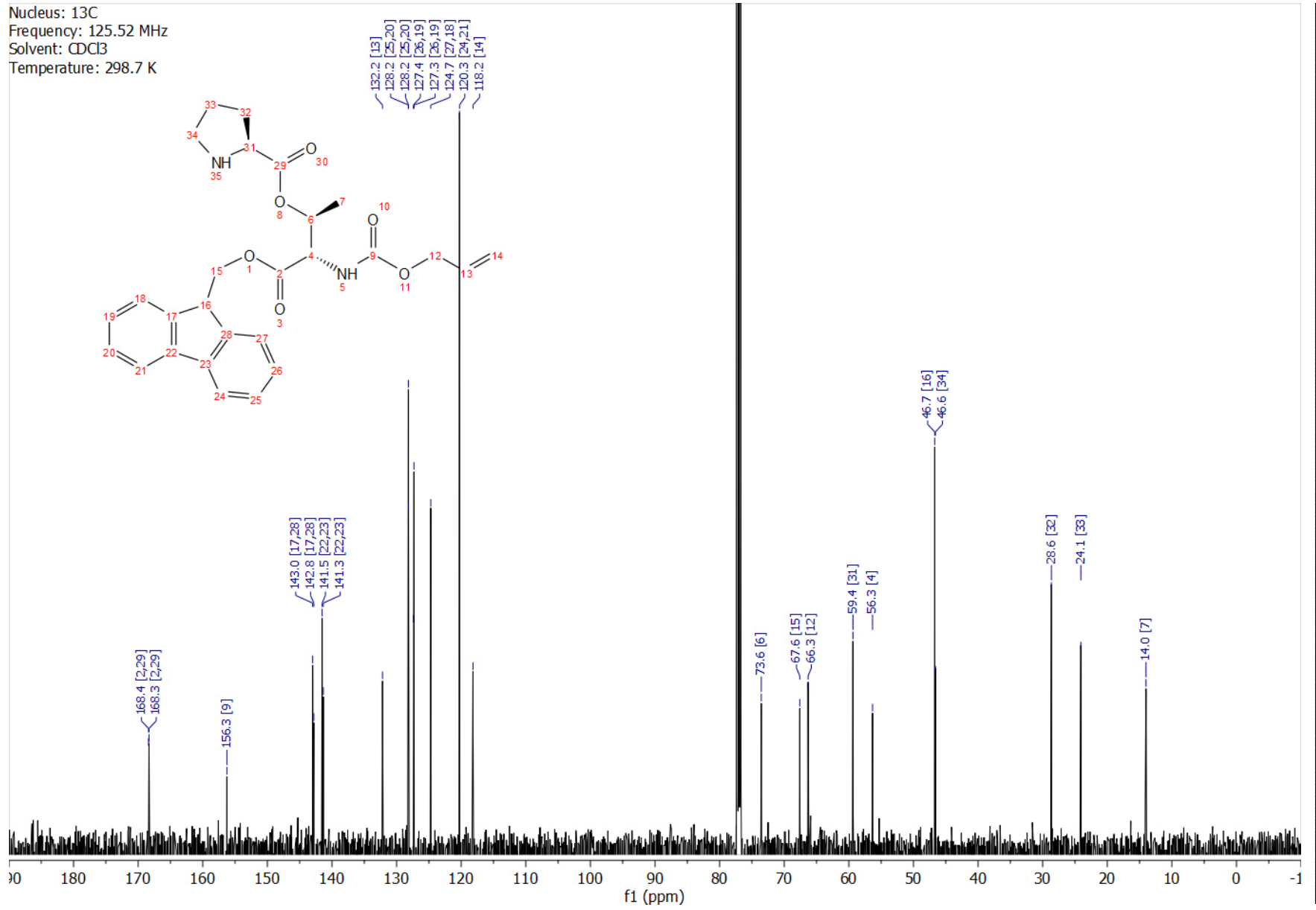


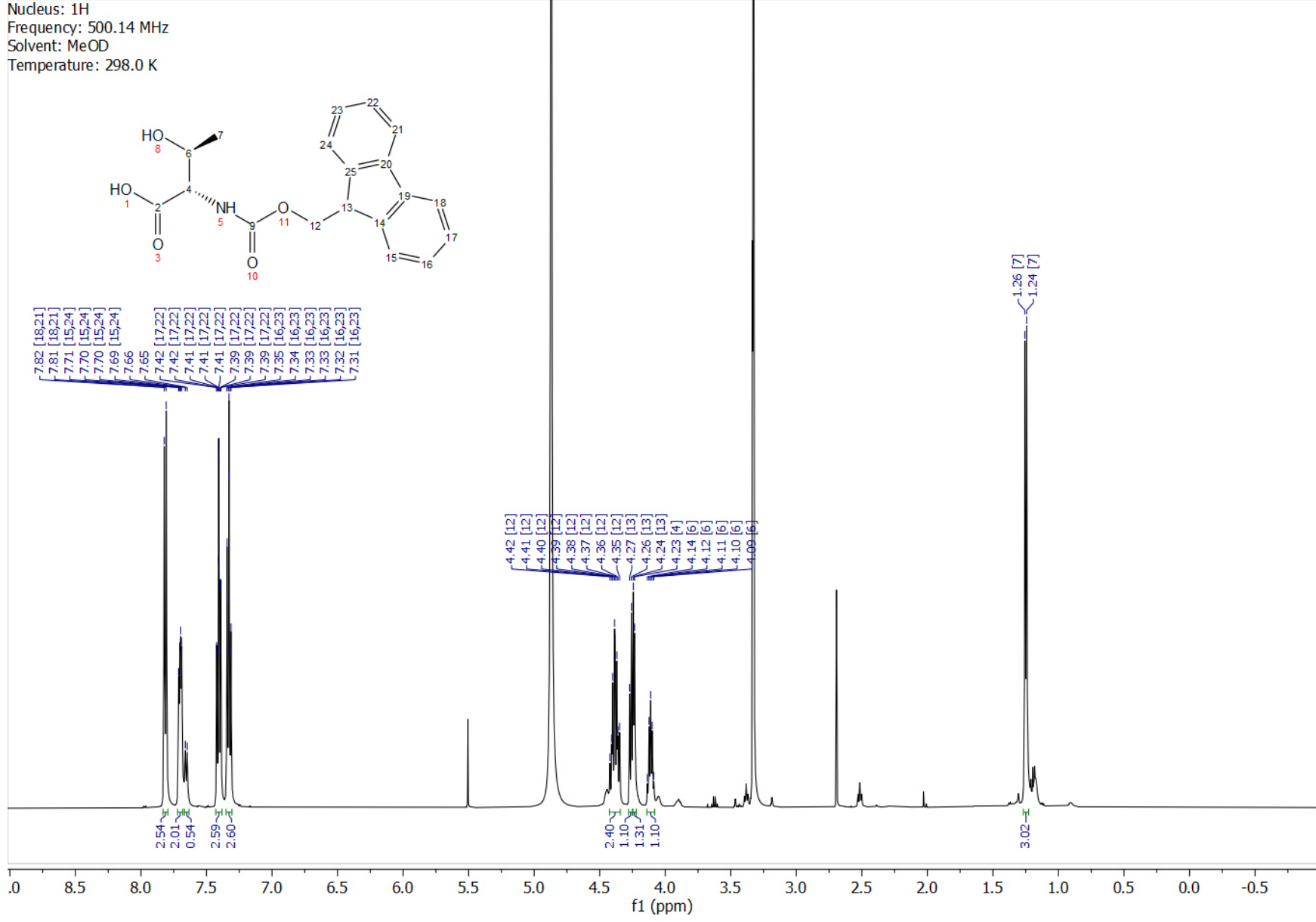


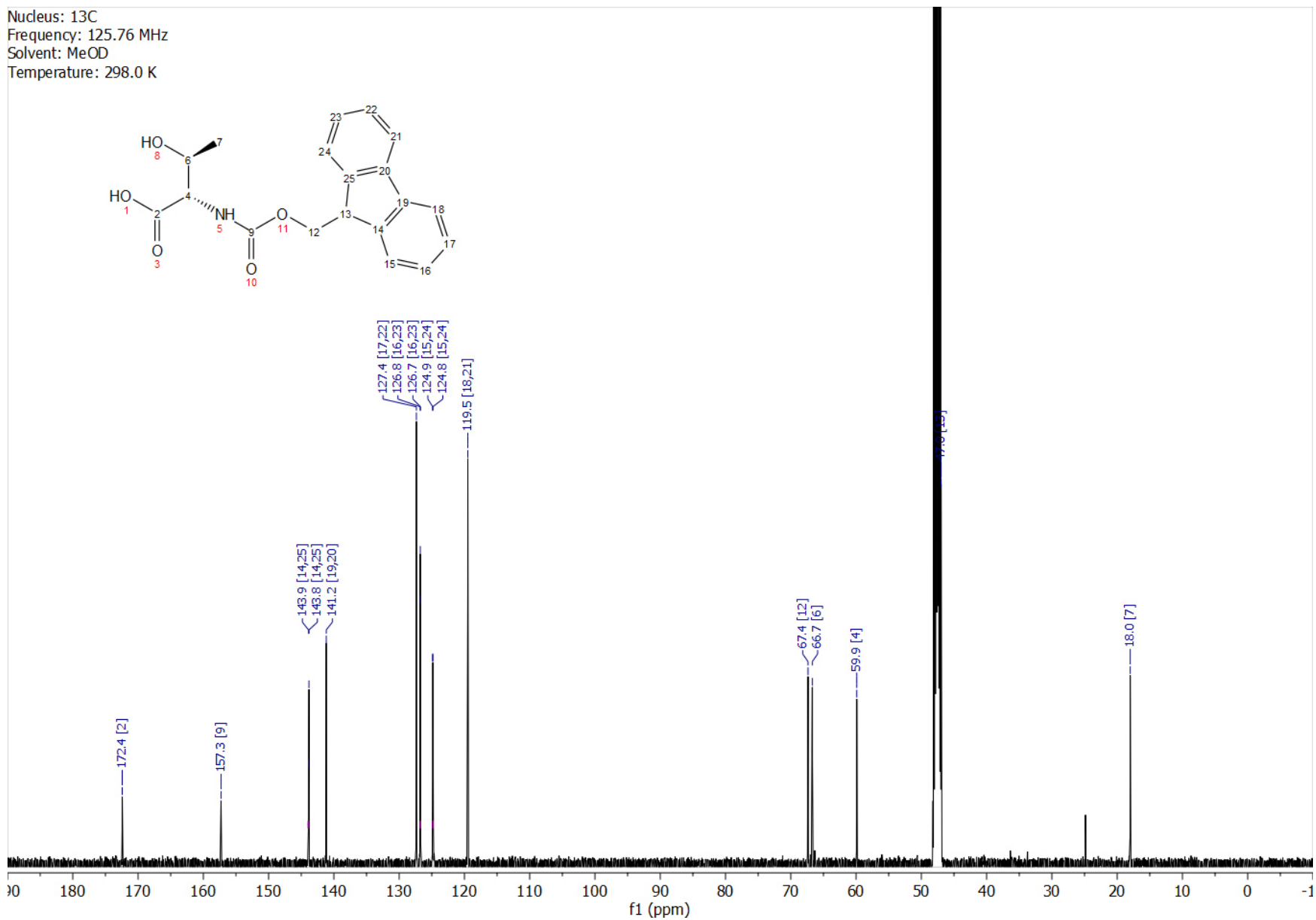


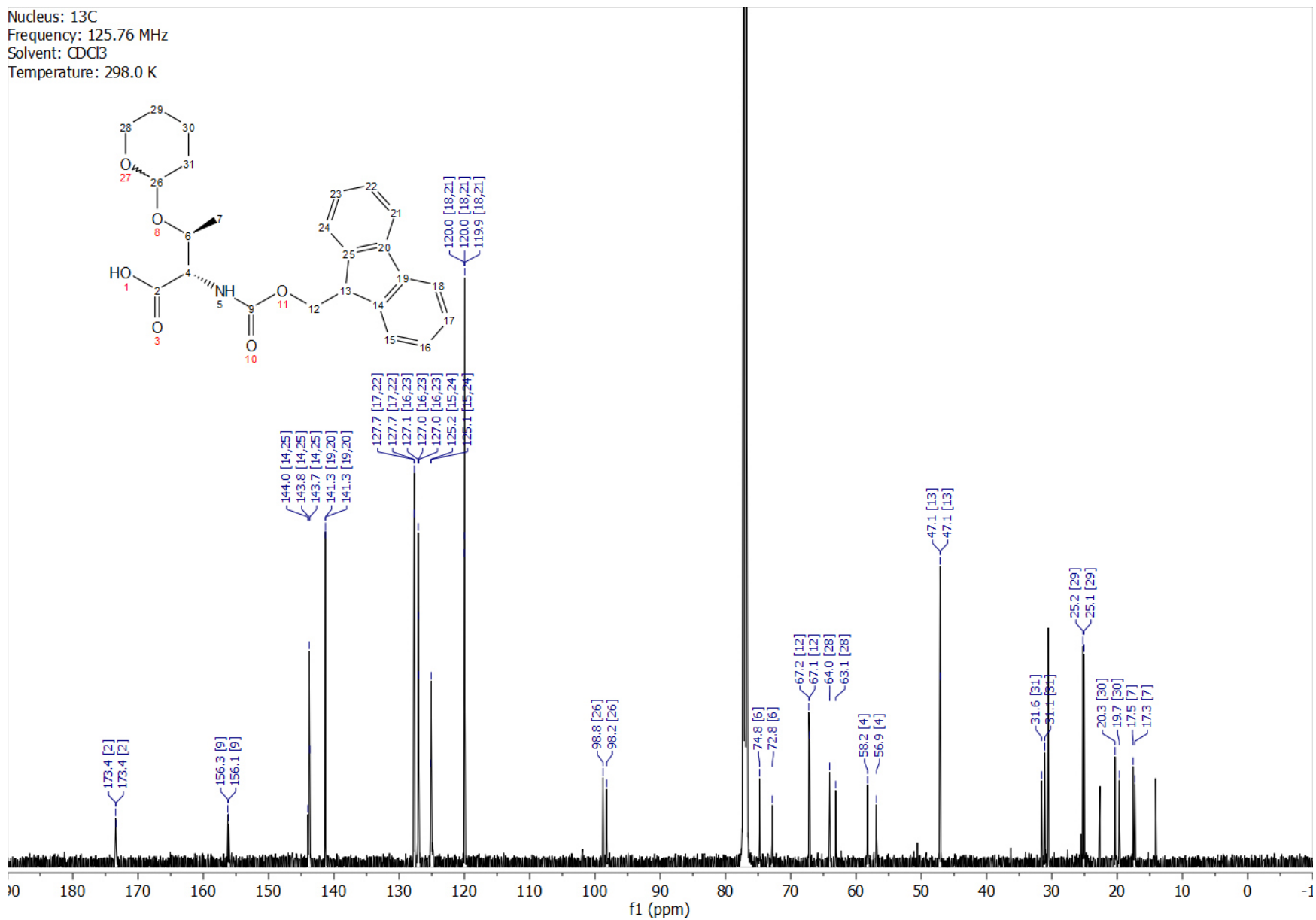


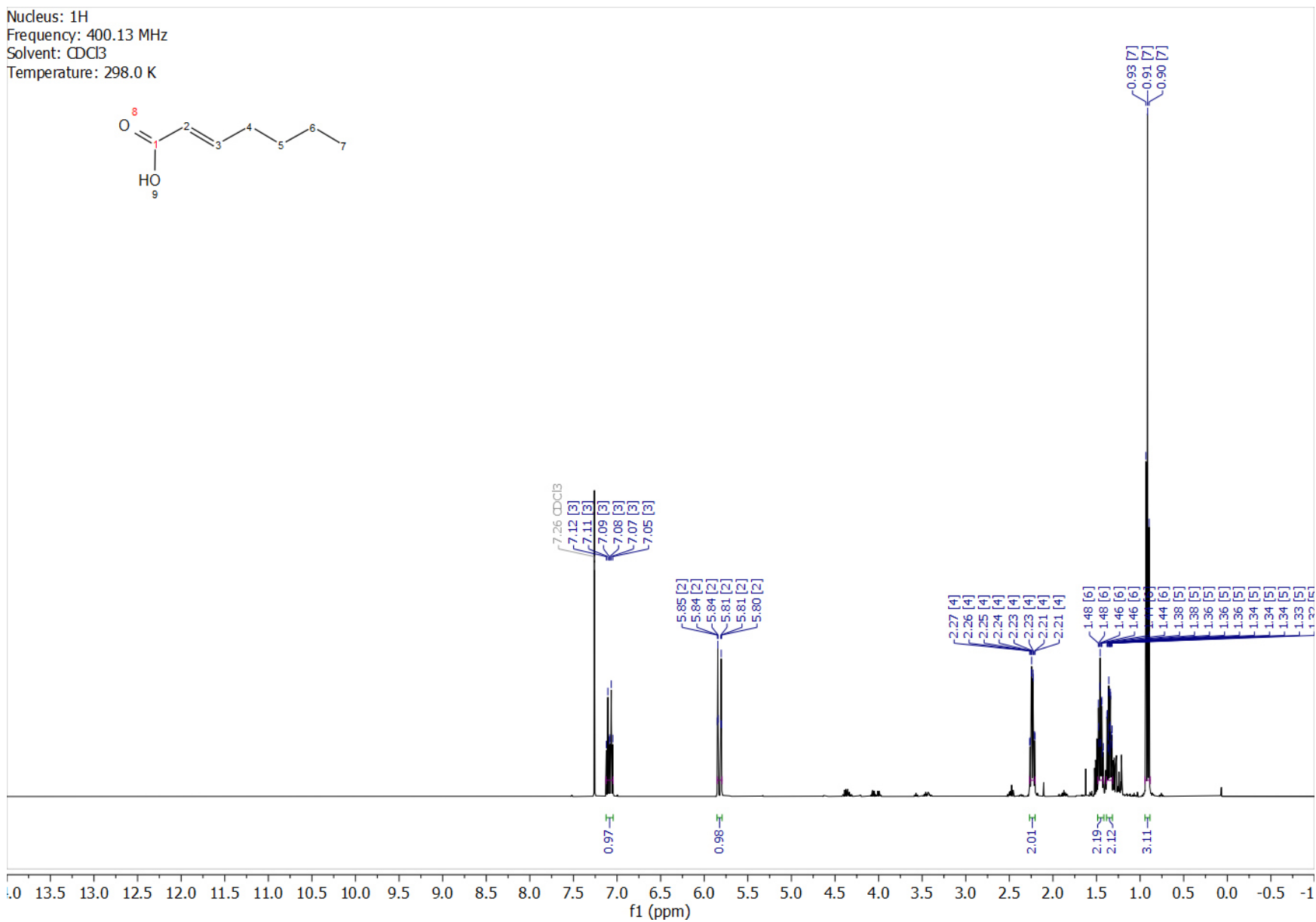


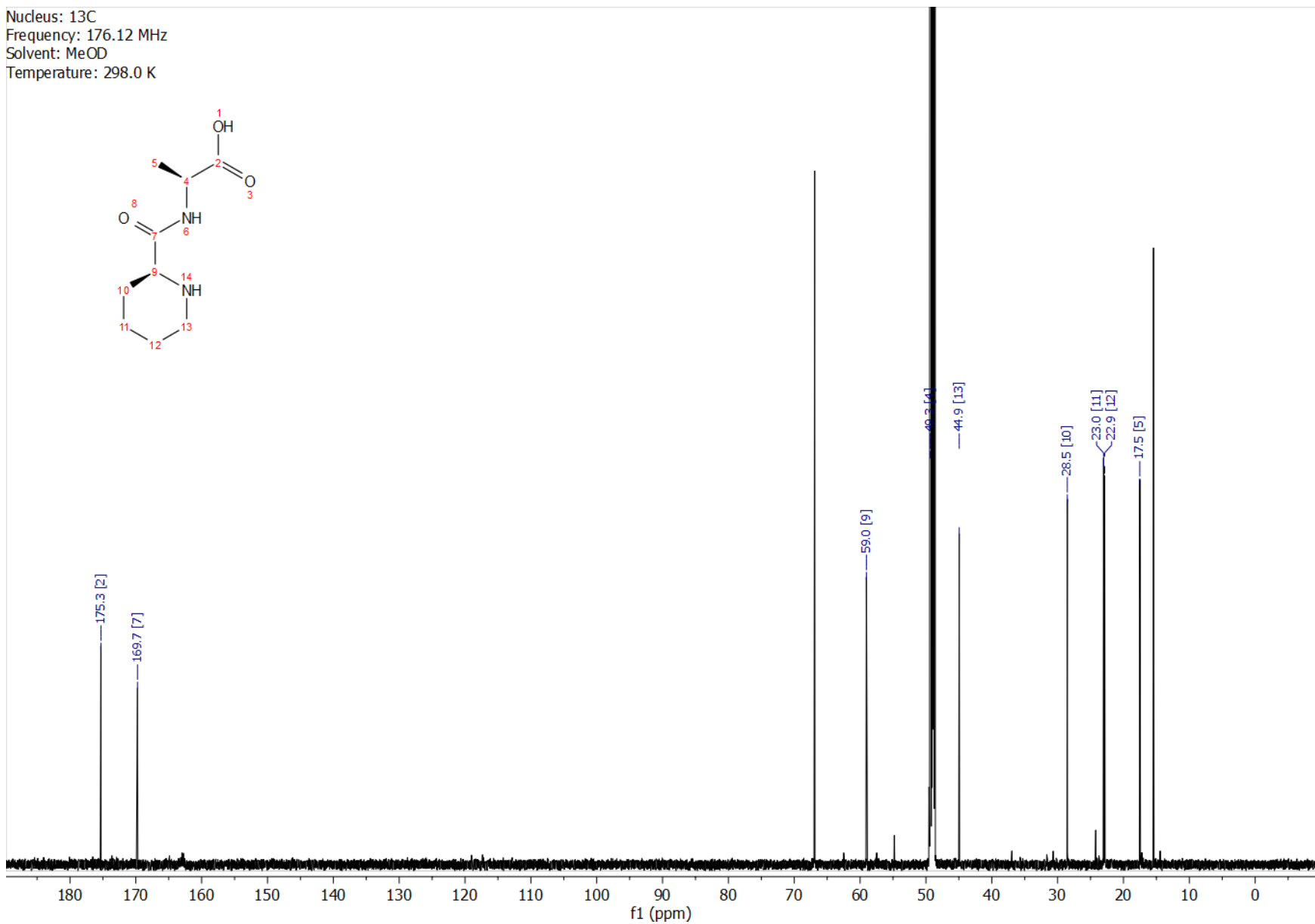


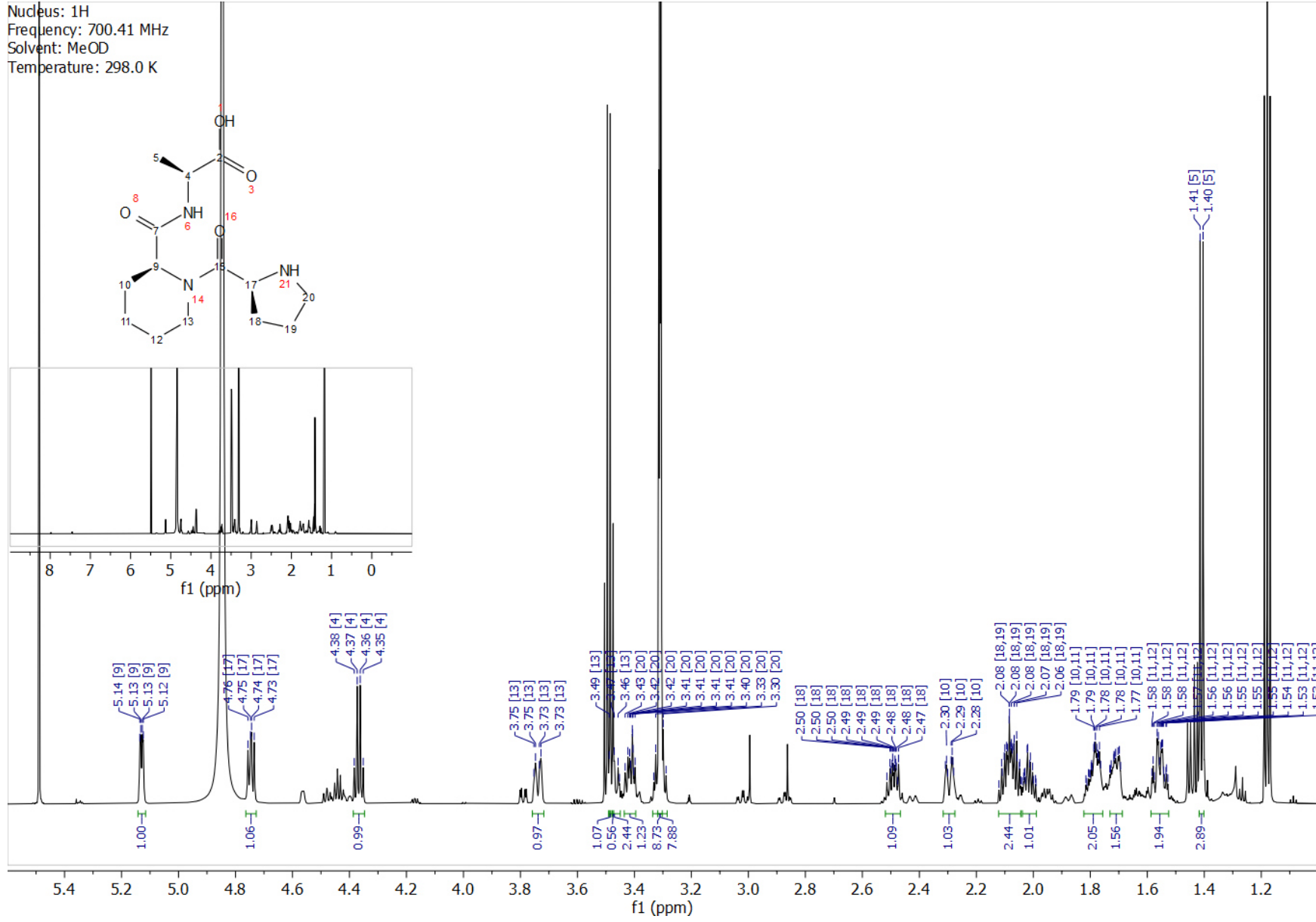


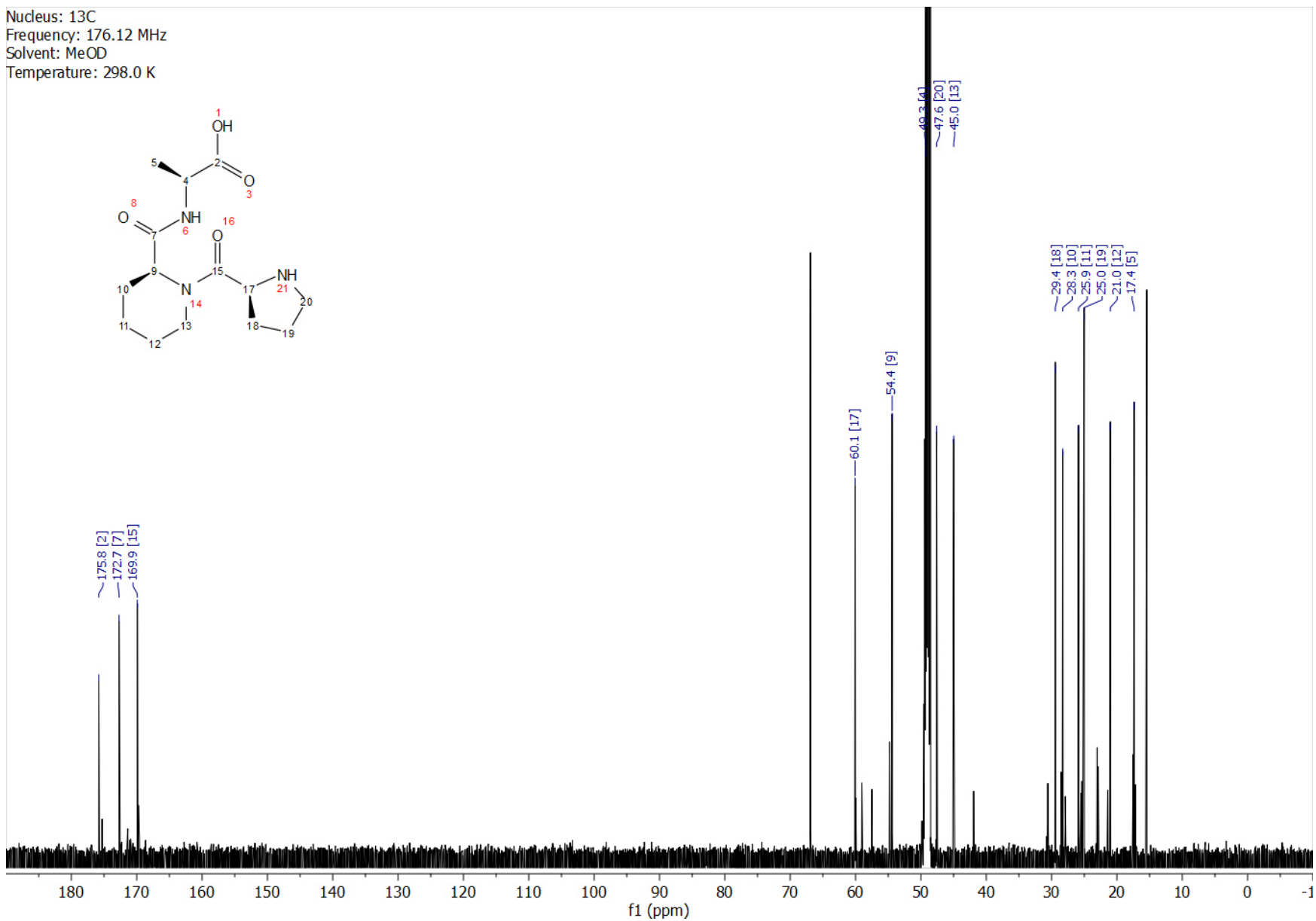


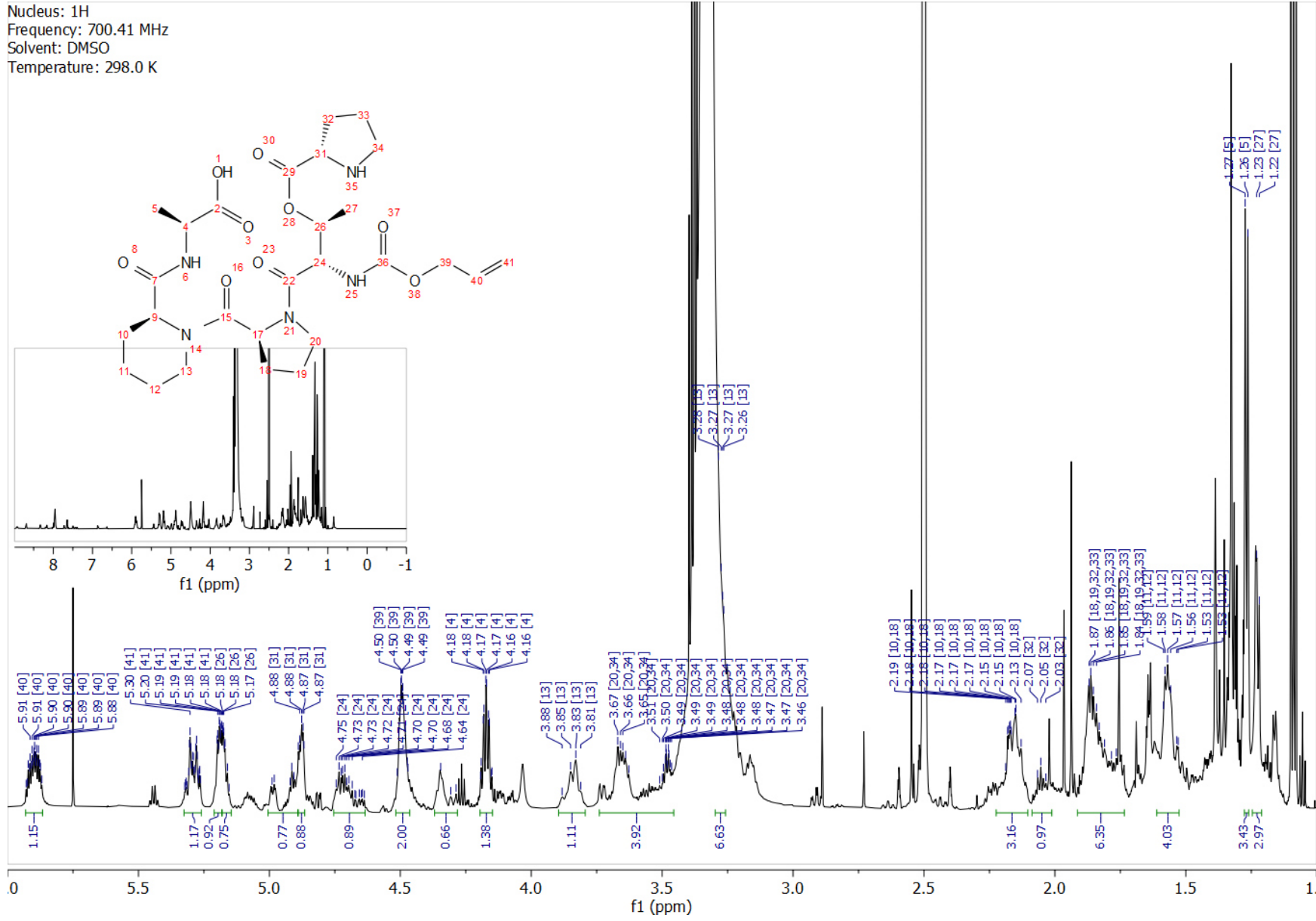


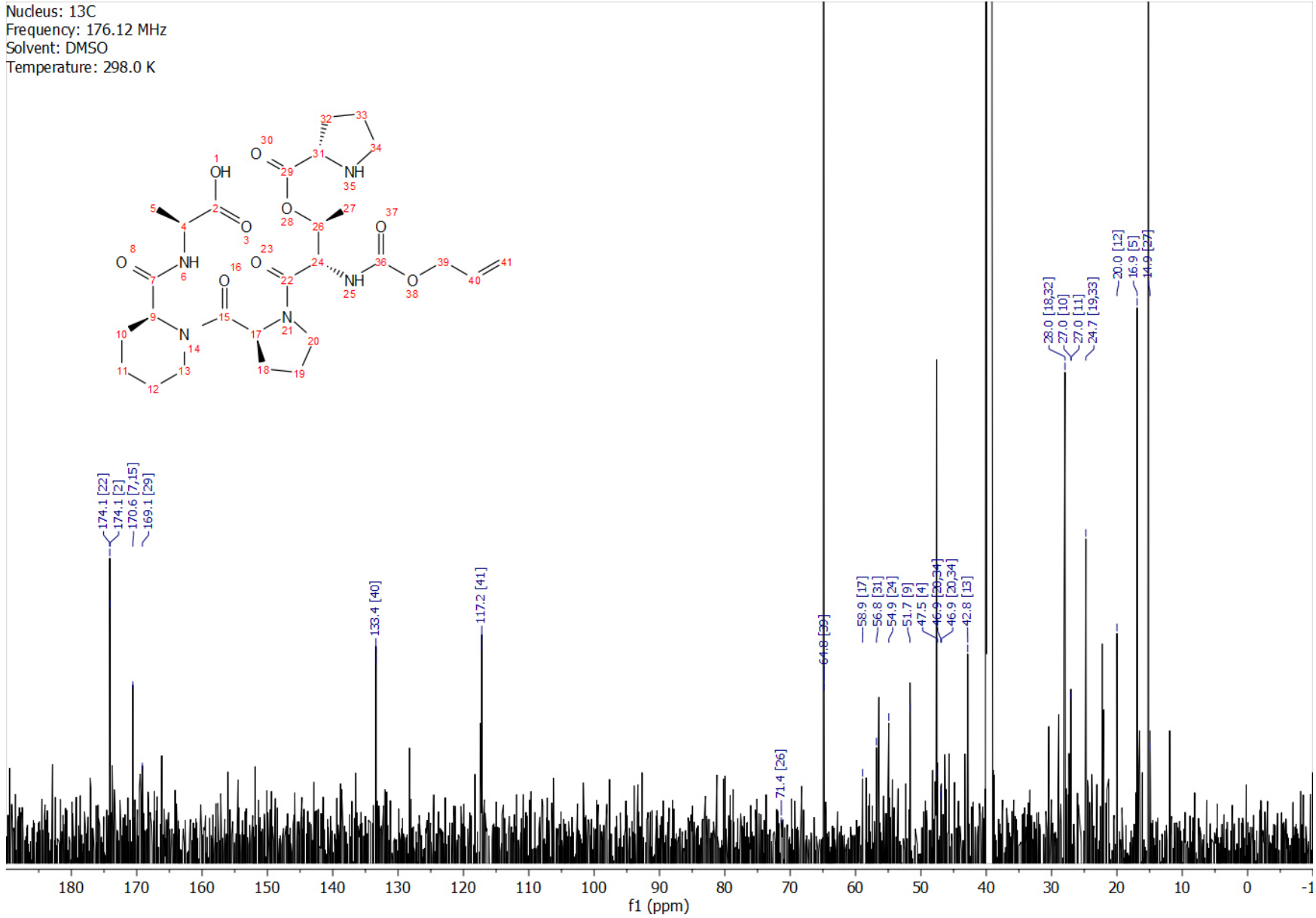




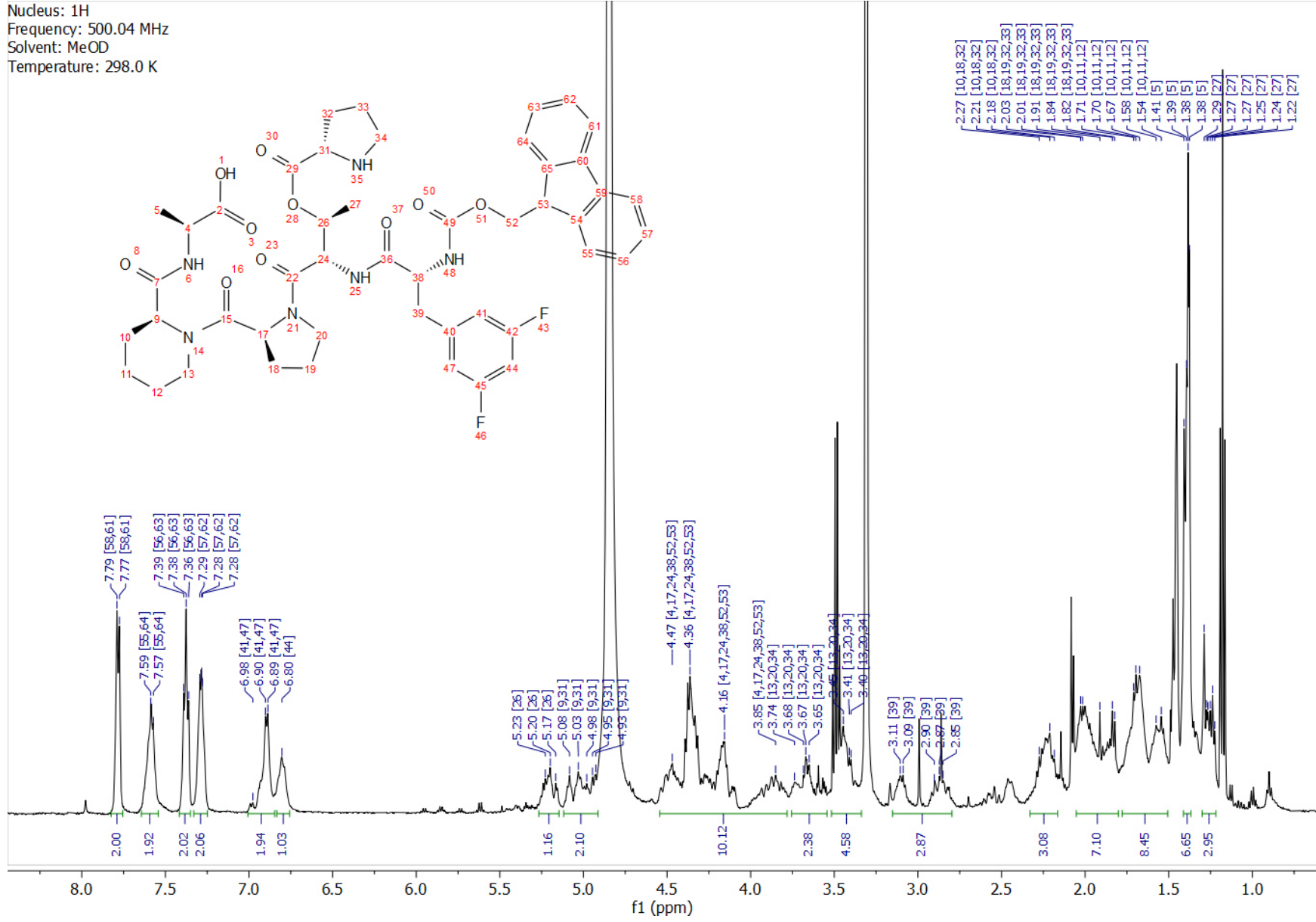




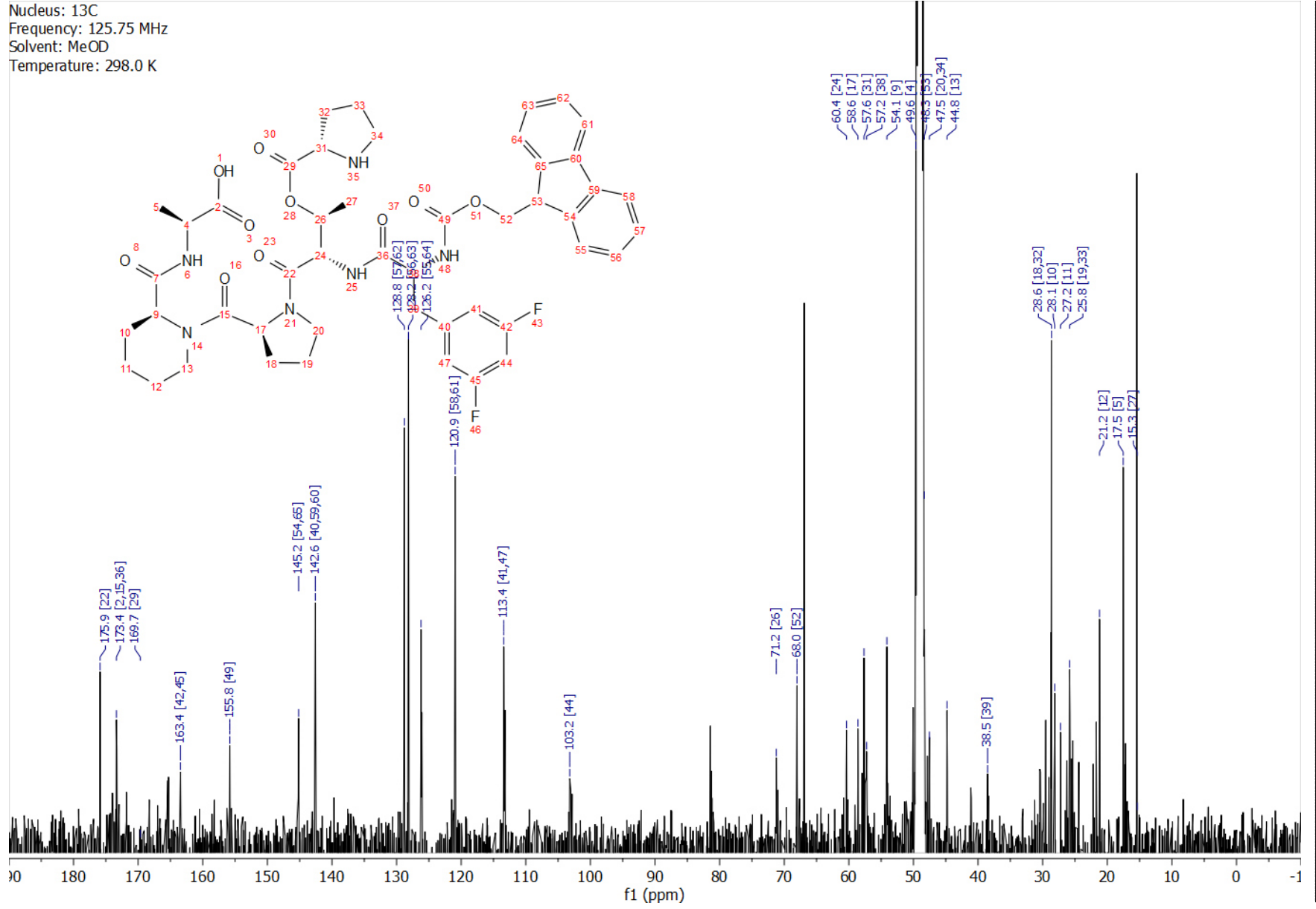


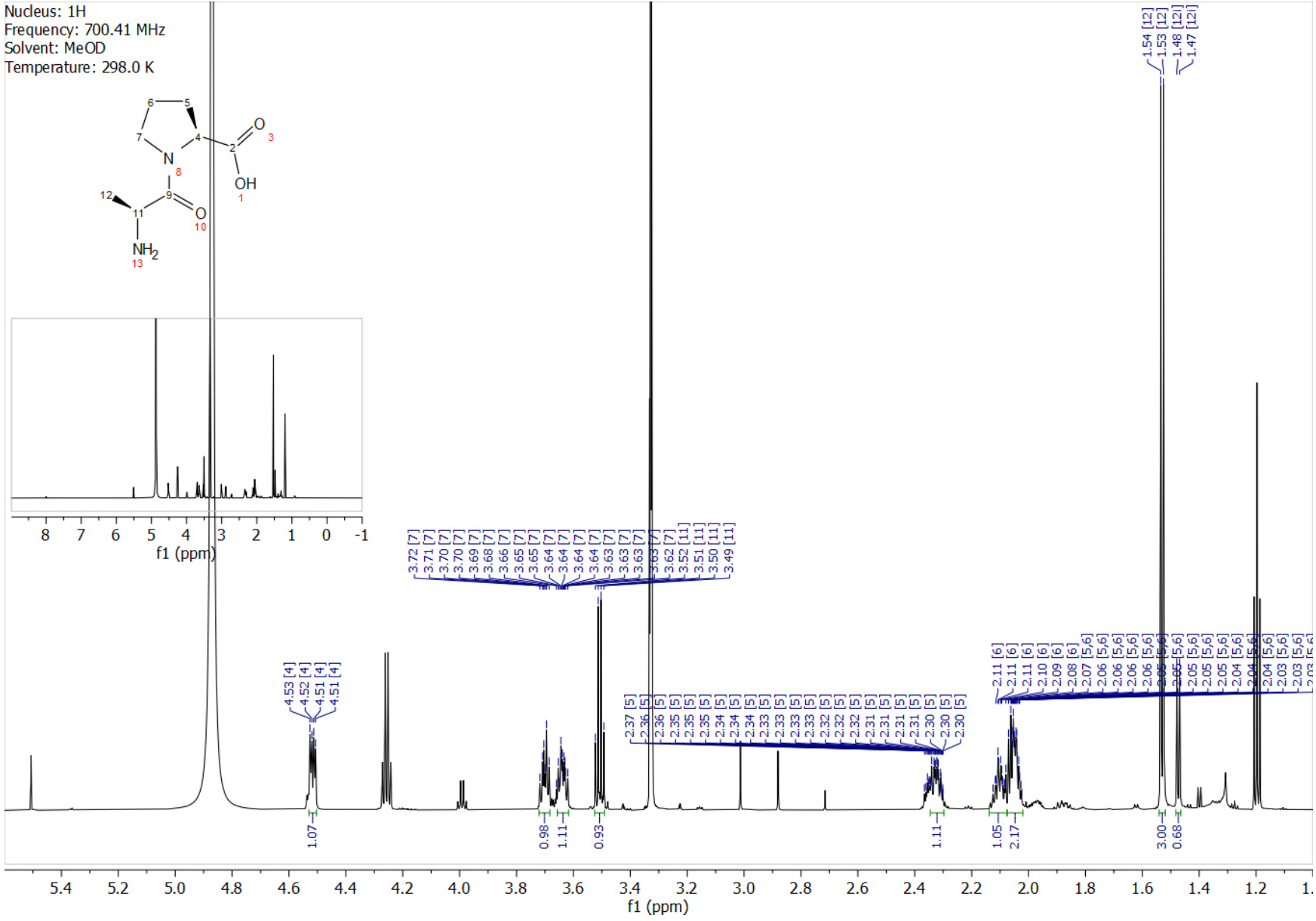


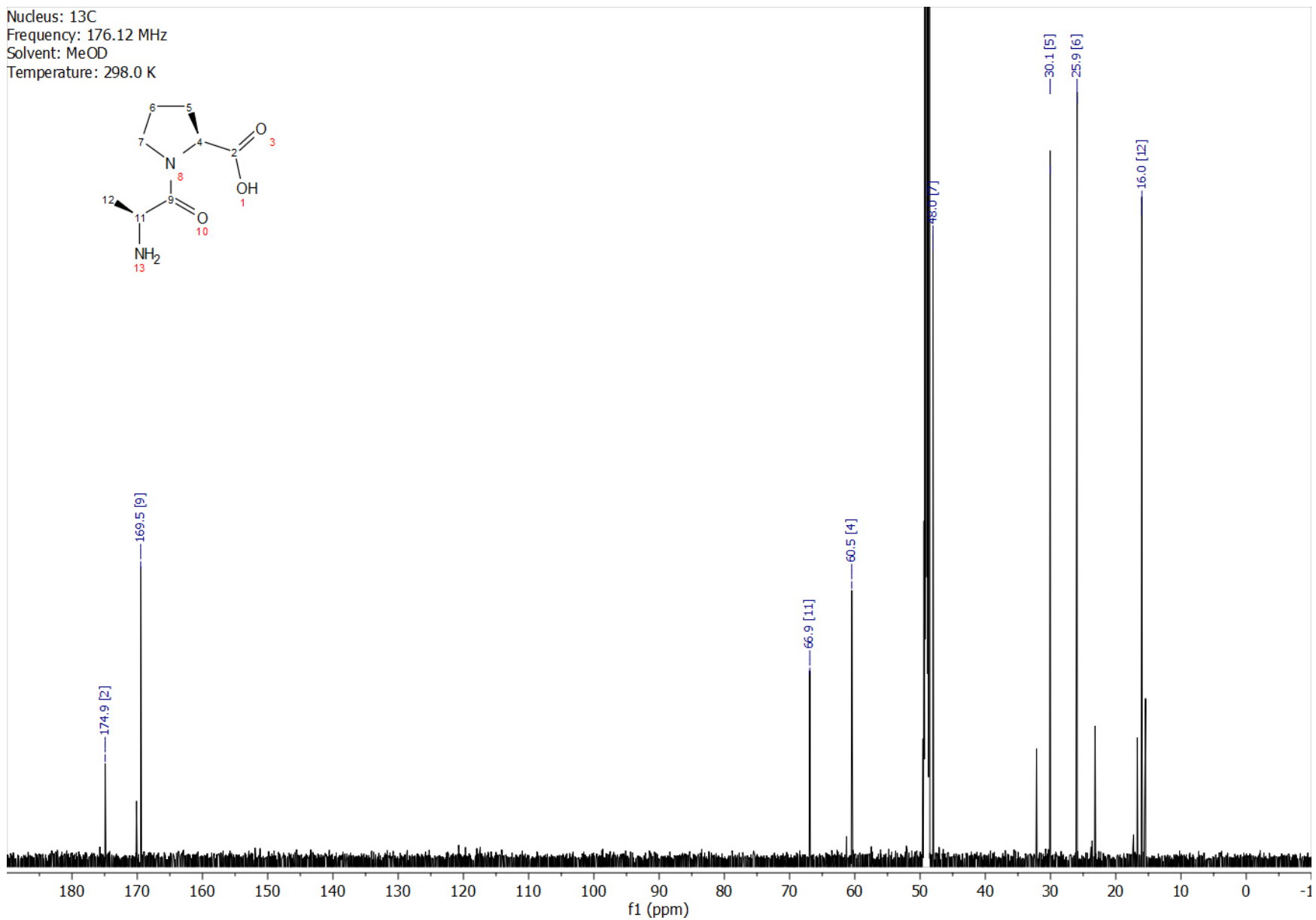
Nucleus: 1H
Frequency: 500.04 MHz
Solvent: MeOD
Temperature: 298.0 K

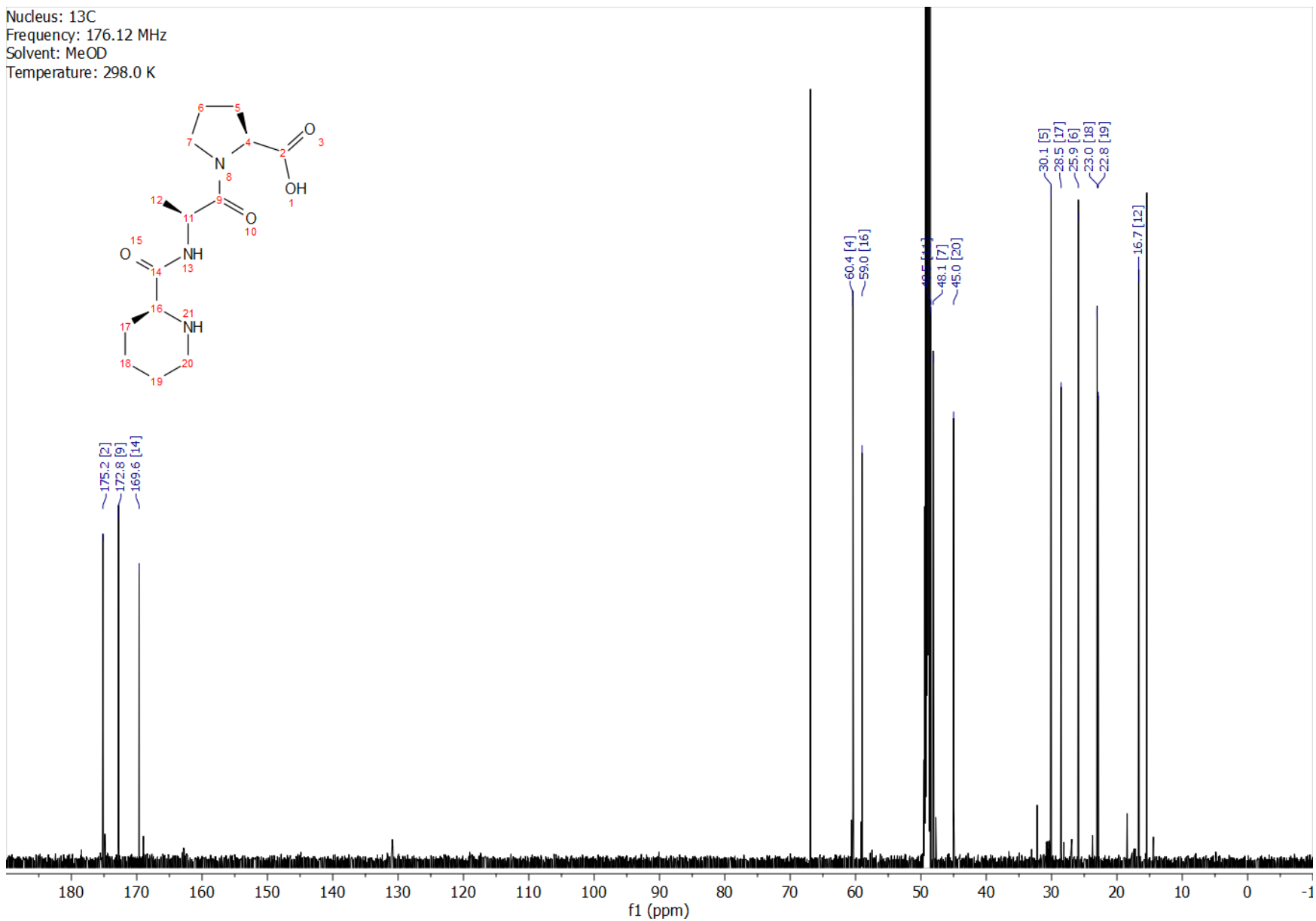


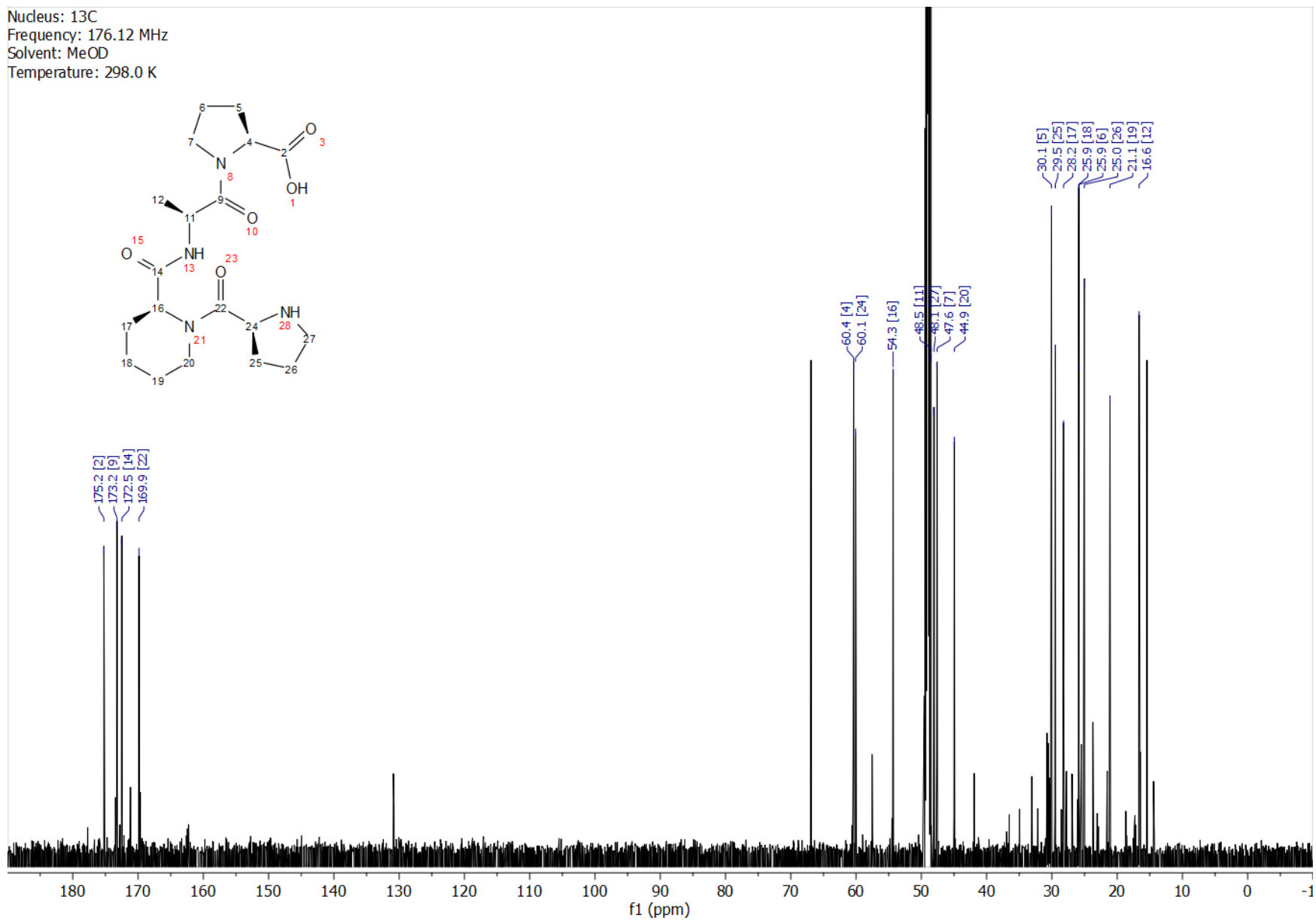
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.75 MHz
Solvent: MeOD
Temperature: 298.0 K

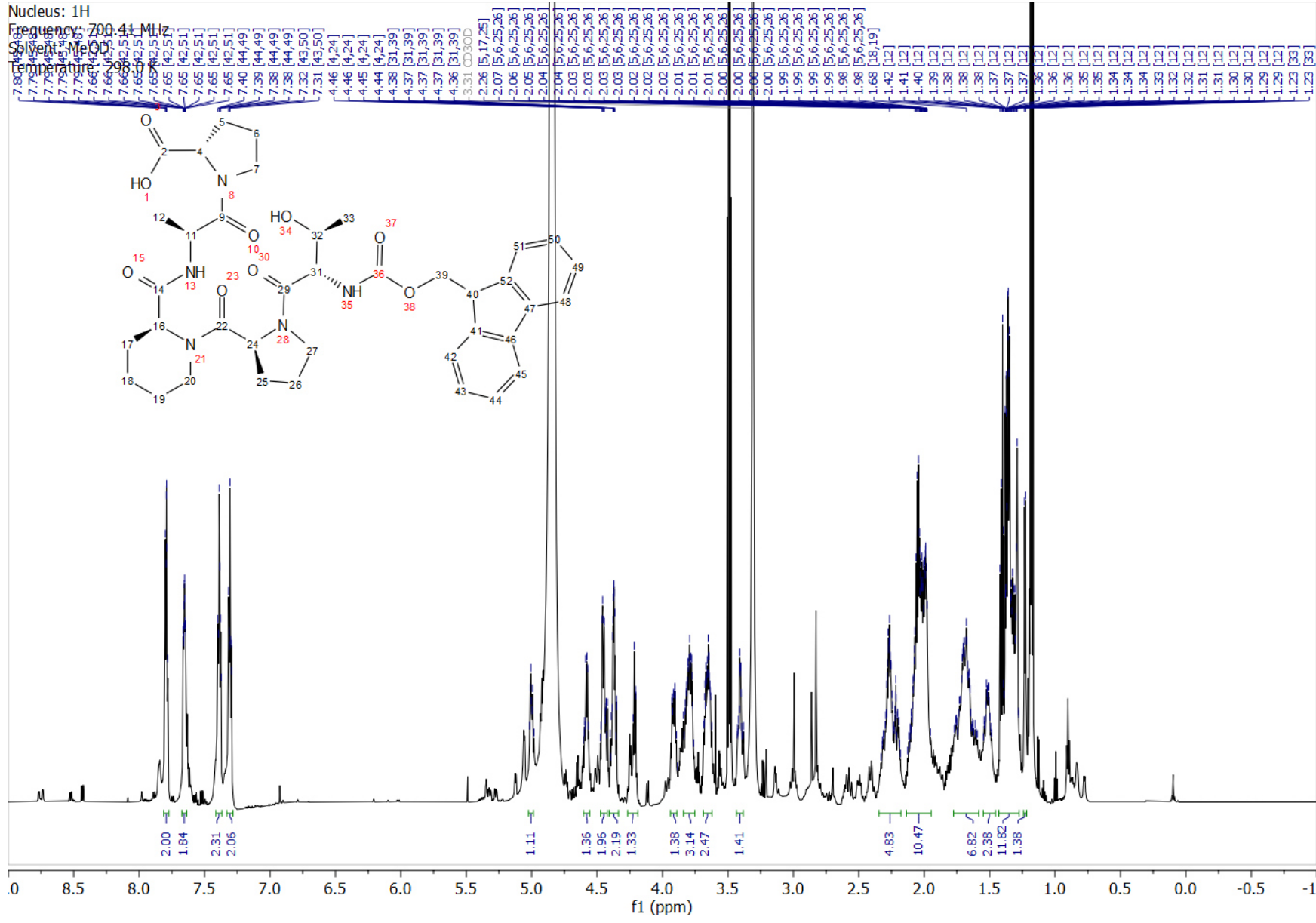


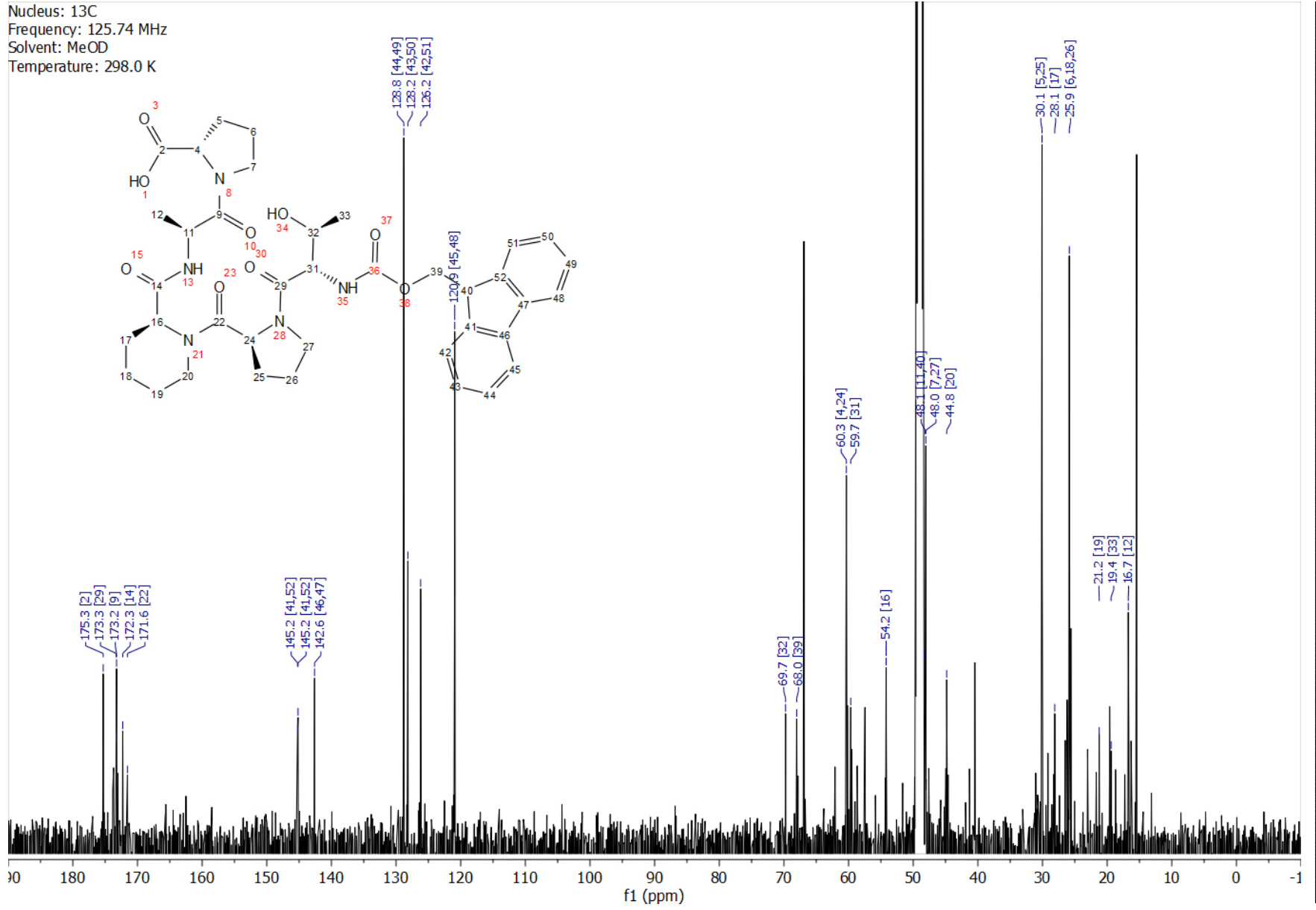


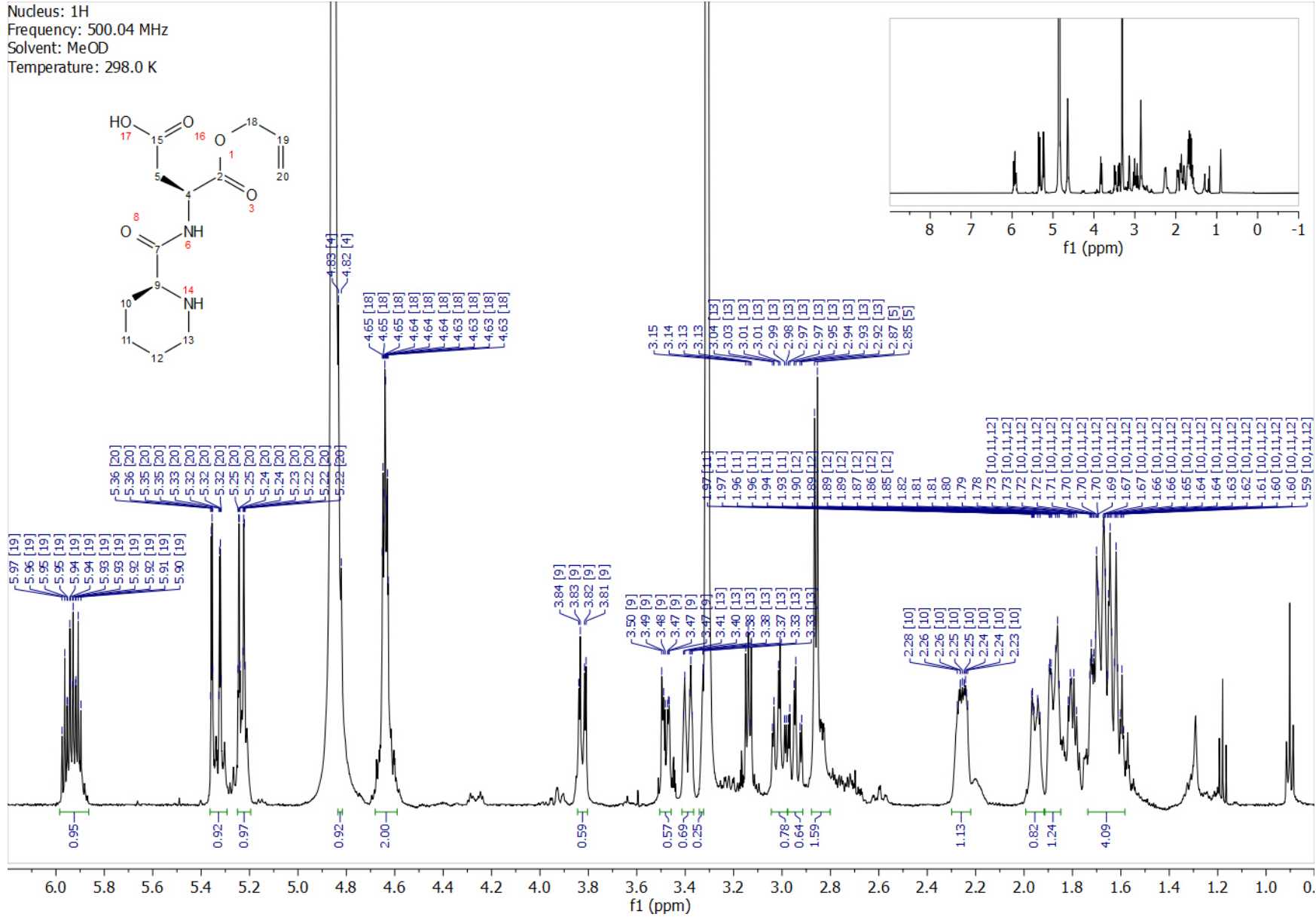


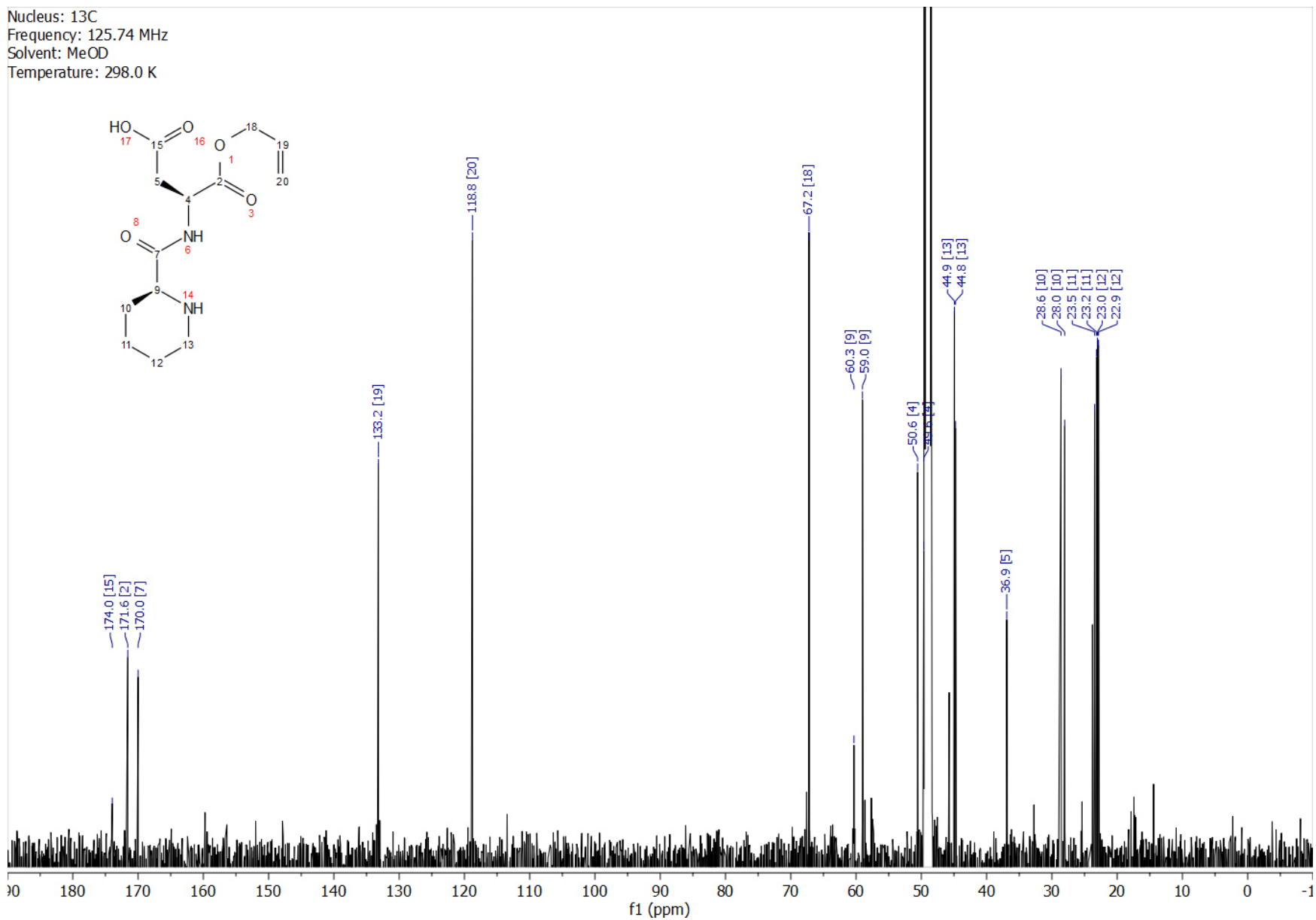


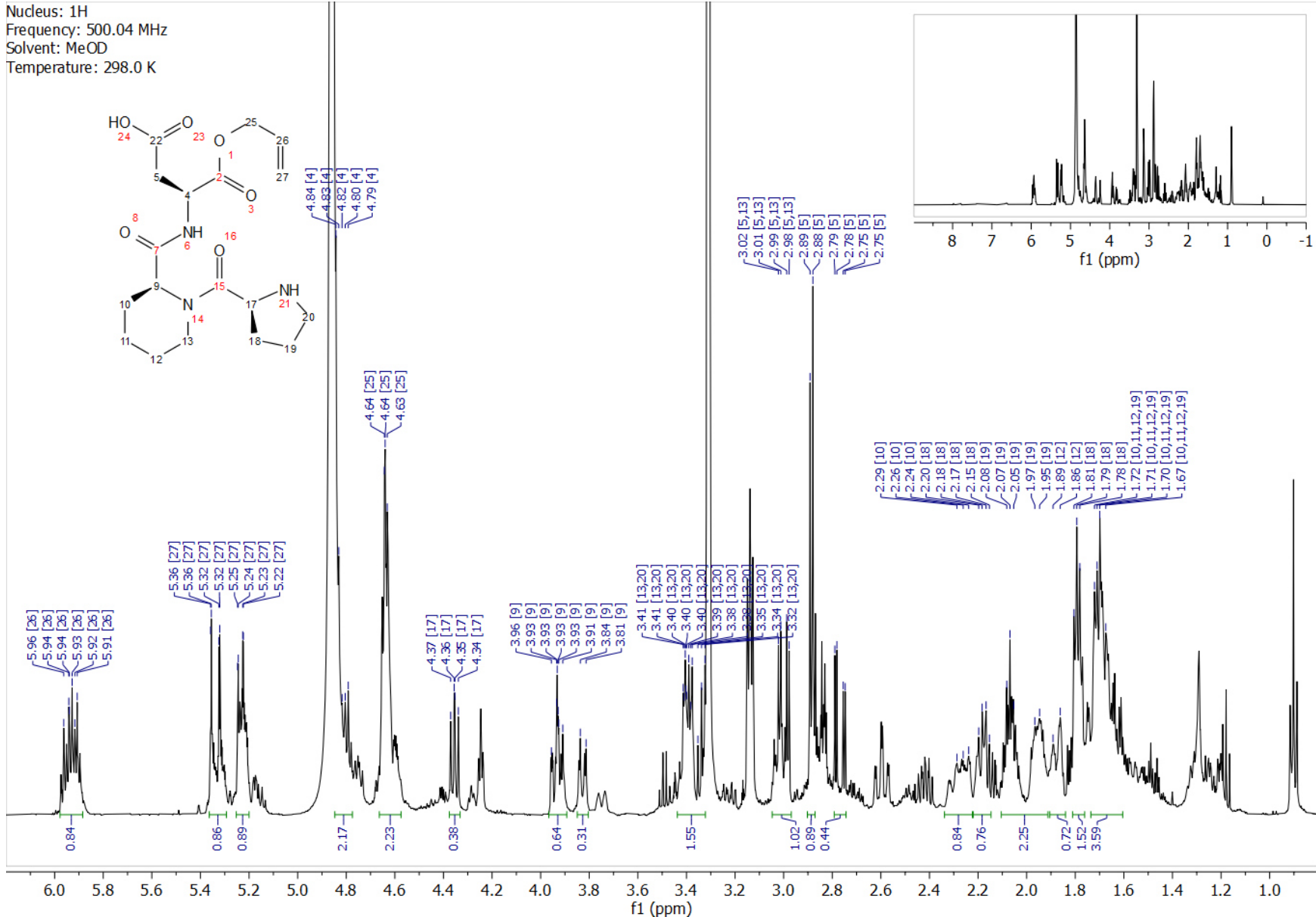


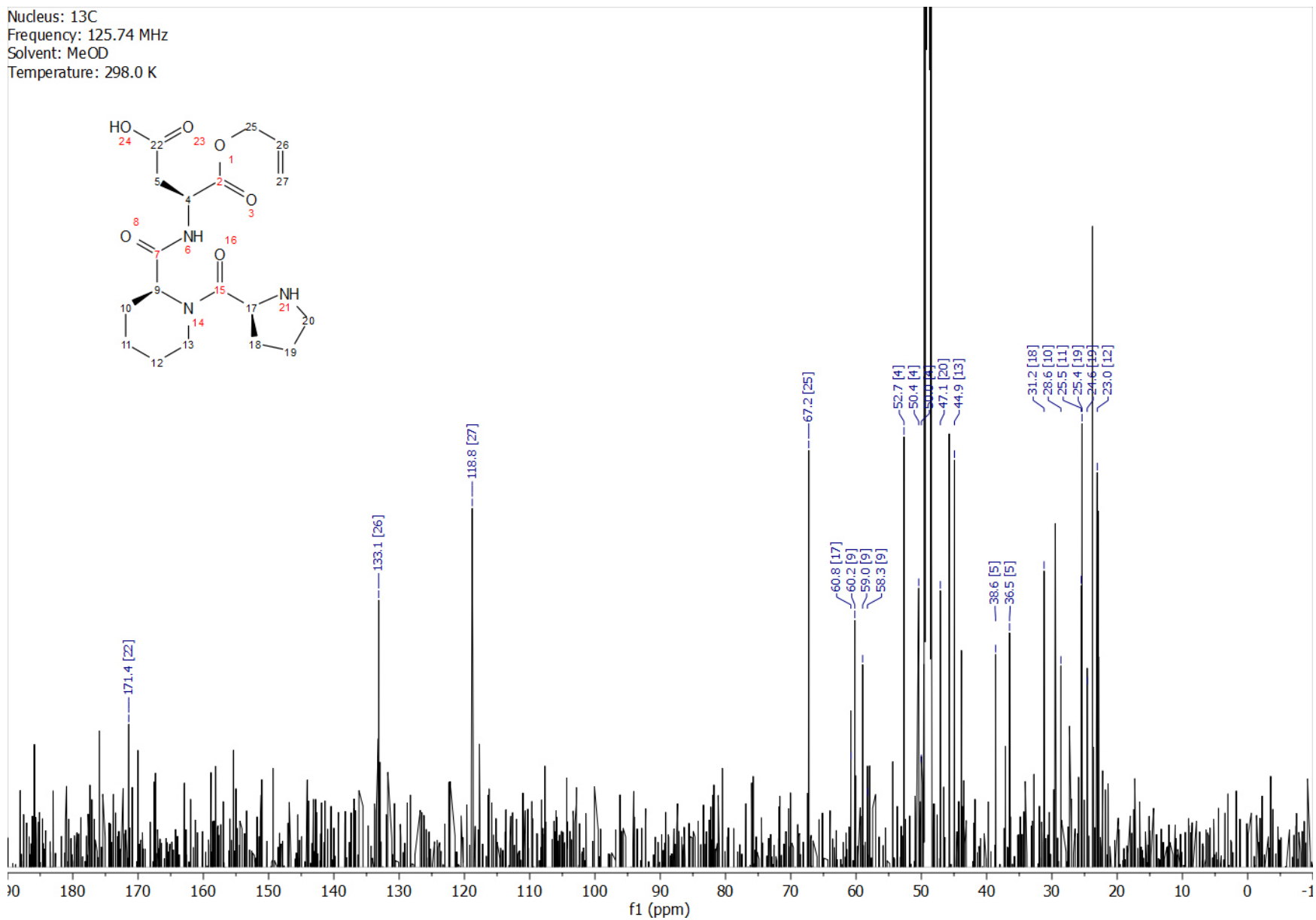






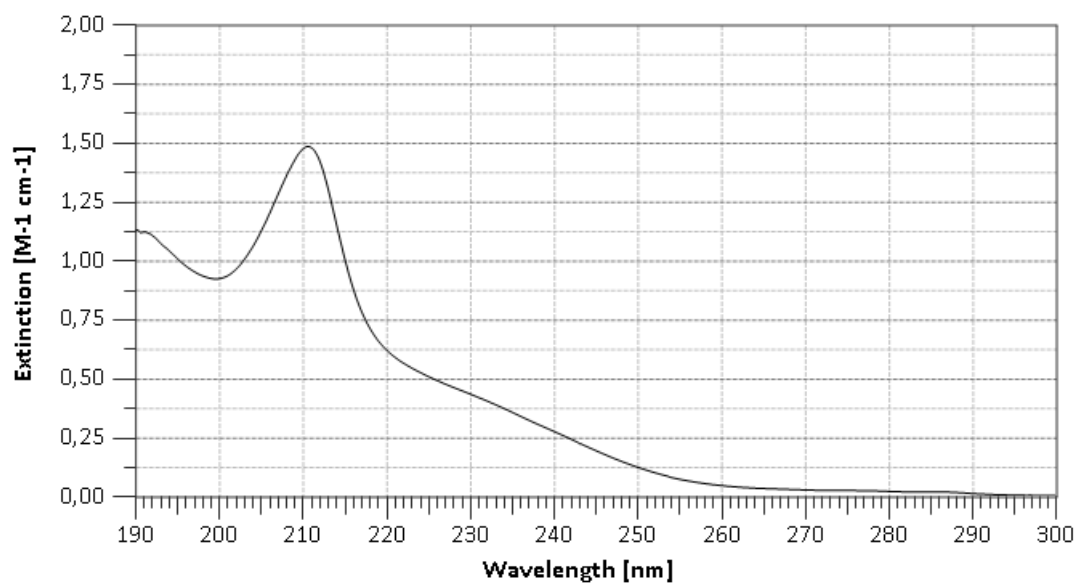






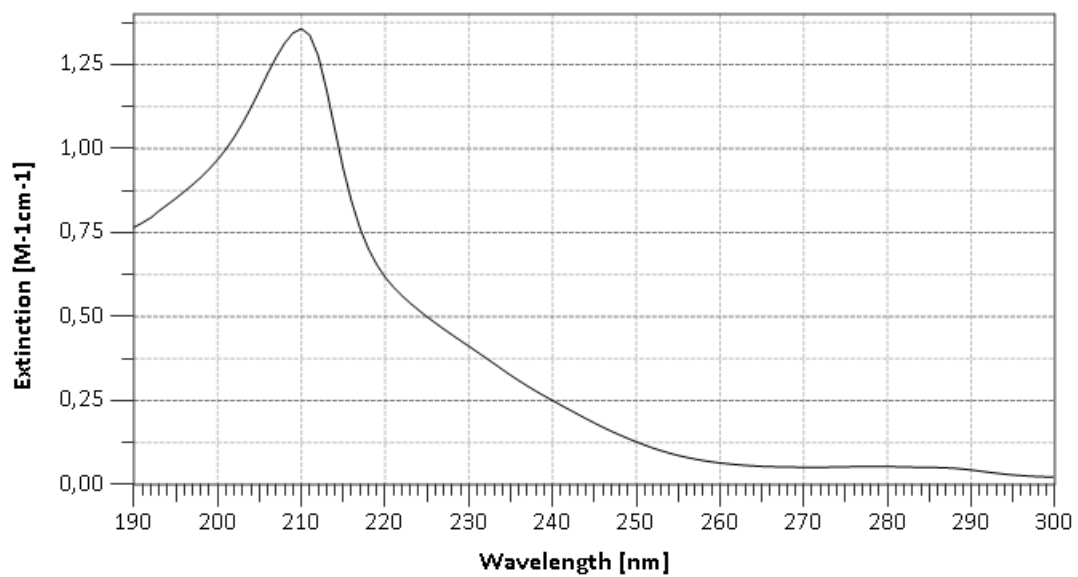
14. UV/Vis-, CD-Spektrum & chirale analytische Separationsdaten

UV/Vis-Spektrum von dem synthetischen (+)-Salimabromid (1)



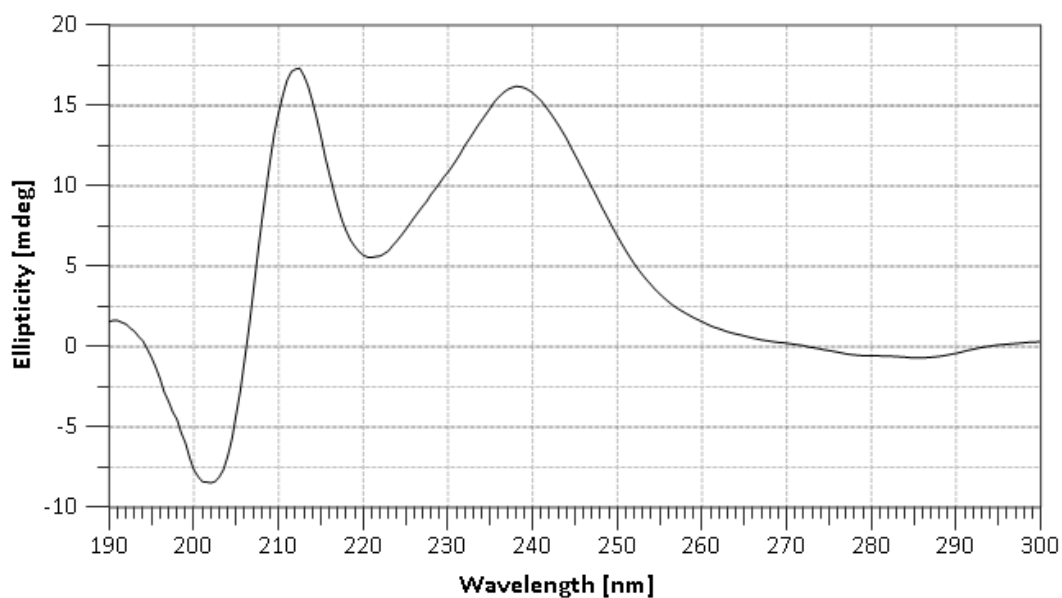
UV (MeCN): $\lambda_{\text{max}} (\log \varepsilon) = 210 \text{ nm} (1.5)$

UV/Vis-Spektrum von der natürlichen Salimabromidprobe



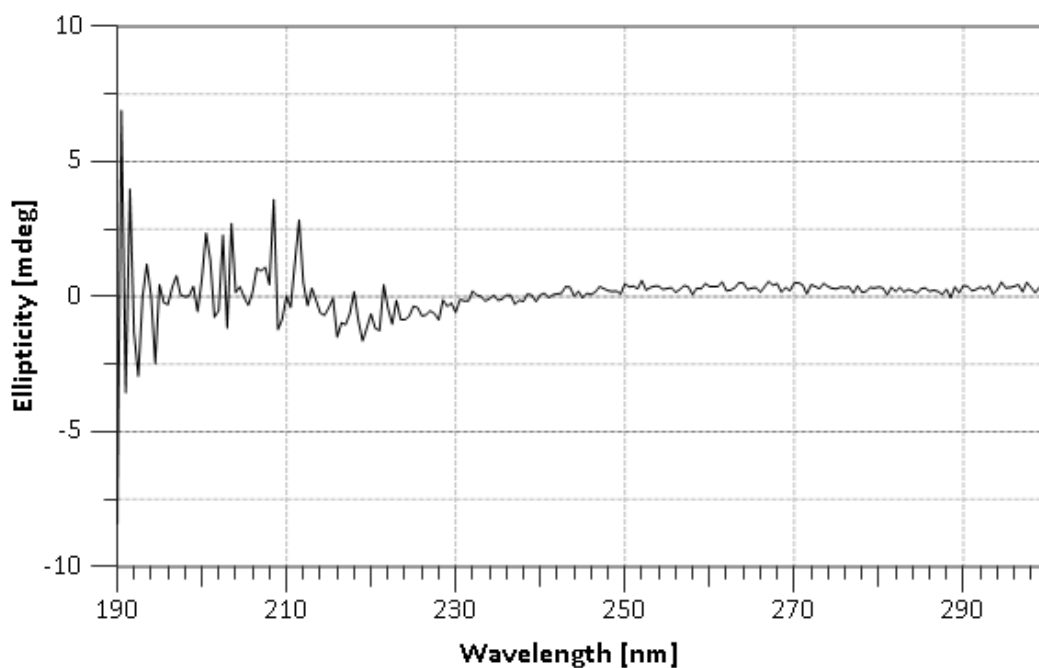
UV (MeCN): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 210 \text{ nm} (1.4)$

CD-Spektrum von dem synthetischen (+)-Salimabromid (1)

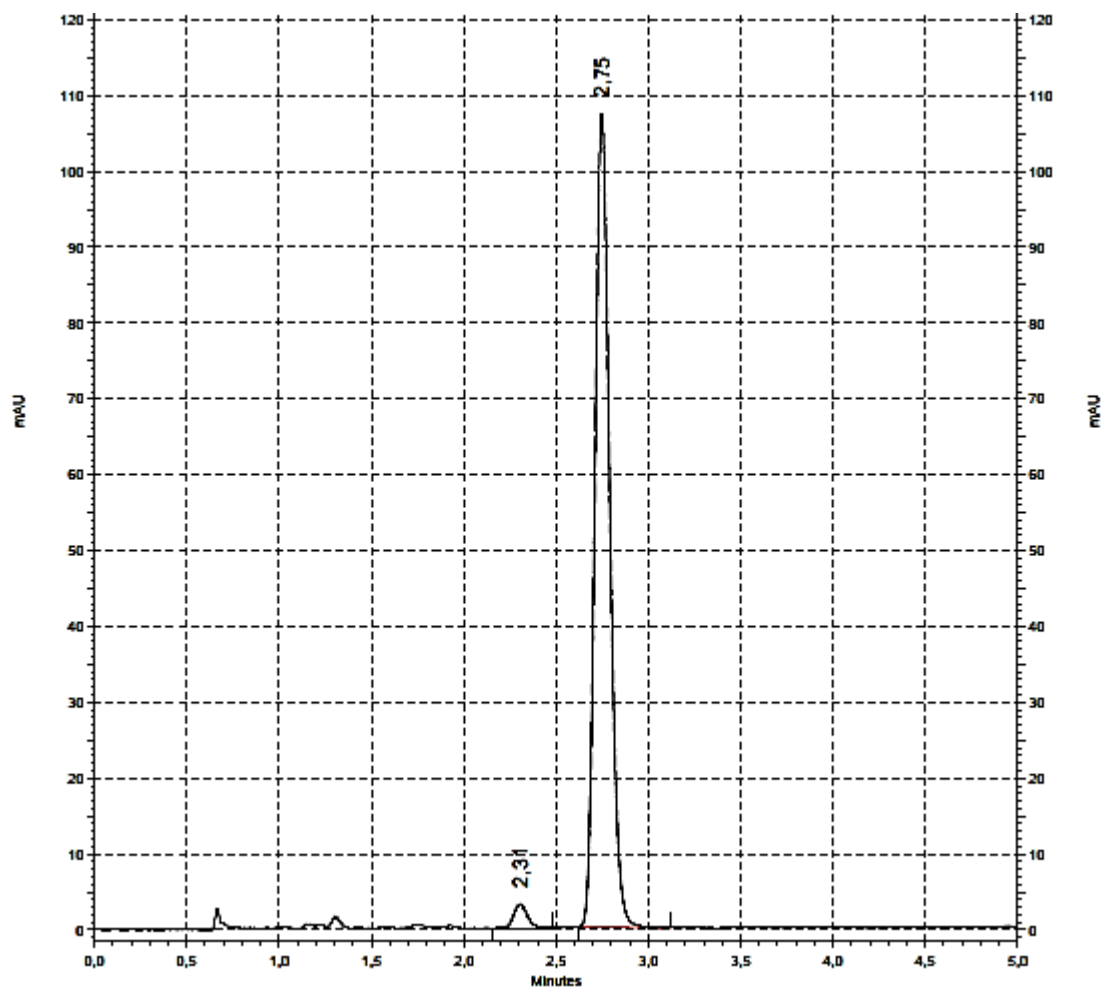


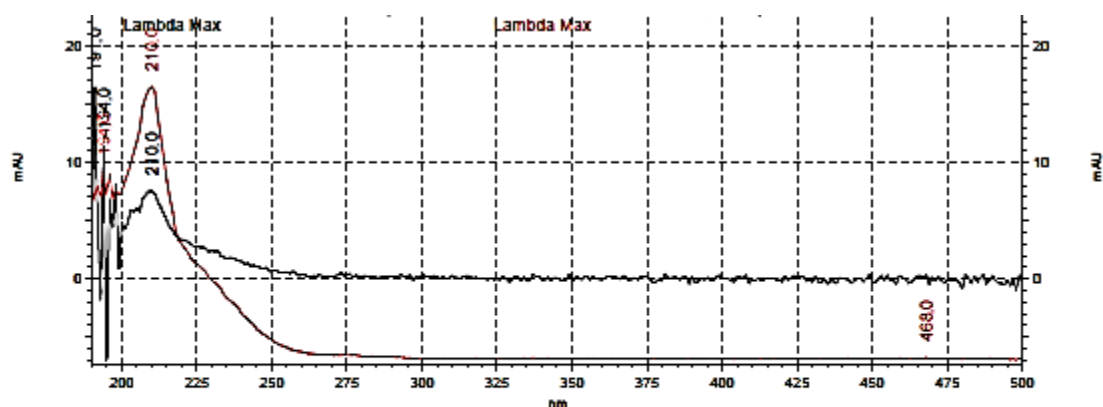
CD (MeCN): $\Delta\epsilon_{202} = -2.54 \frac{\text{deg cm}^2}{\text{cmol}}$, $\Delta\epsilon_{212} = 5.19 \frac{\text{deg cm}^2}{\text{cmol}}$, $\Delta\epsilon_{221} = 1.67 \frac{\text{deg cm}^2}{\text{cmol}}$, $\Delta\epsilon_{238} = 4.84 \frac{\text{deg cm}^2}{\text{cmol}}$

CD-Spektrum von der natürlichen Salimabromidprobe



Chirale analytische Separationsdaten von dem synthetischen (+)-Salimabromid (1)





DAD6.1L [210

nm, 8 nm] Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
2,304	3332222	2,60	661023	2,86
2,747	124640496	97,40	22482217	97,14

Totals				
	127972718	100,00	23143240	100,00

DAD6.1L [220

nm, 8 nm] Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
2,305	1628494	2,67	315584	2,86
2,747	59315238	97,33	10724081	97,14

Totals				
	60943732	100,00	11039665	100,00

DAD6.1L [240

nm, 8 nm] Results

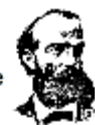
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
2,304	613486	2,63	120911	2,85
2,748	22689443	97,37	4119030	97,15

Totals				
	23302929	100,00	4239941	100,00



Andreas J. Schneider
Raum 5.087 / 5.088
Telefon: 73-5817
Mail: hplcpool@uni-bonn.de

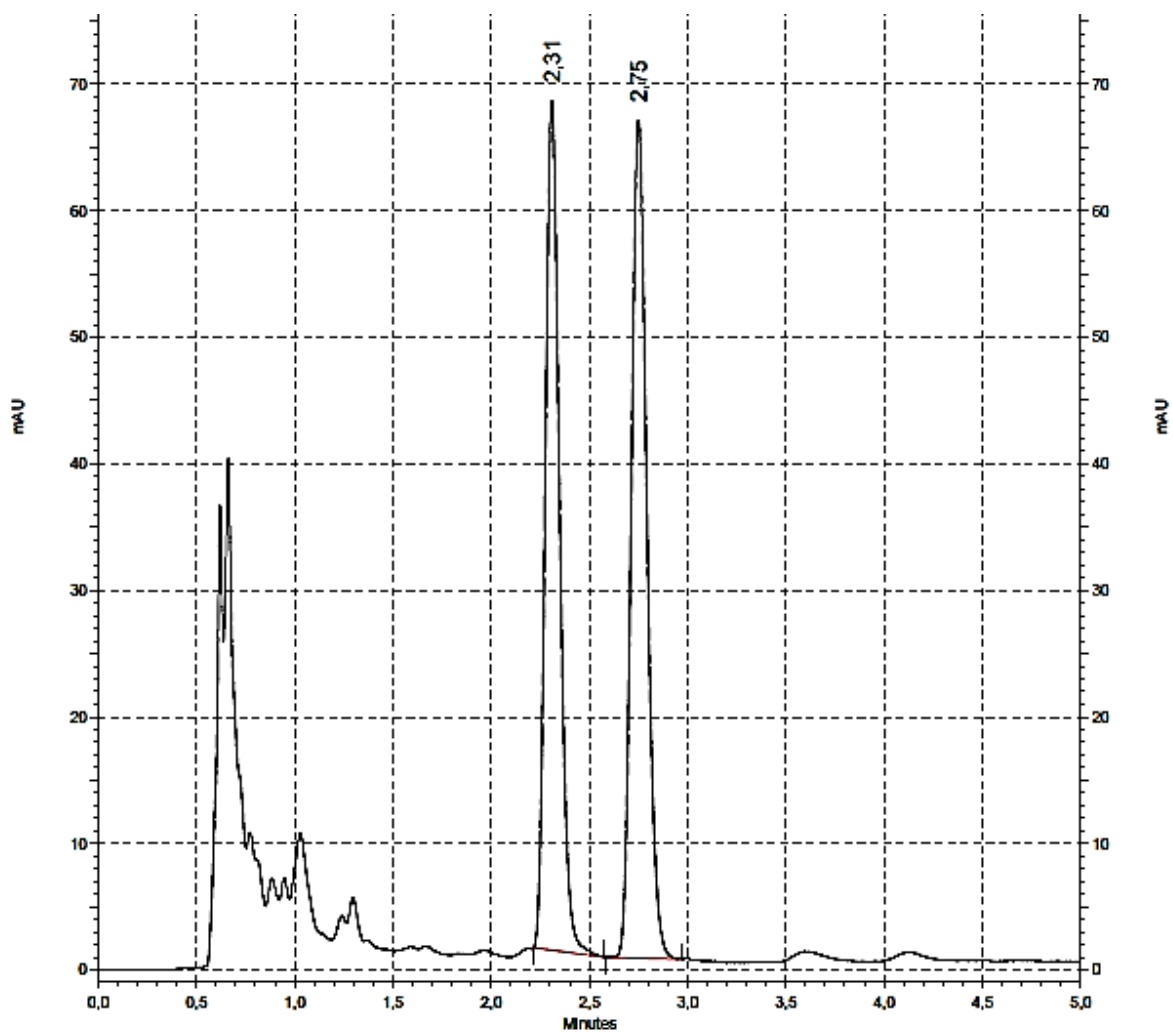
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
HPLC-Pool – hplcpool.uni-bonn.de

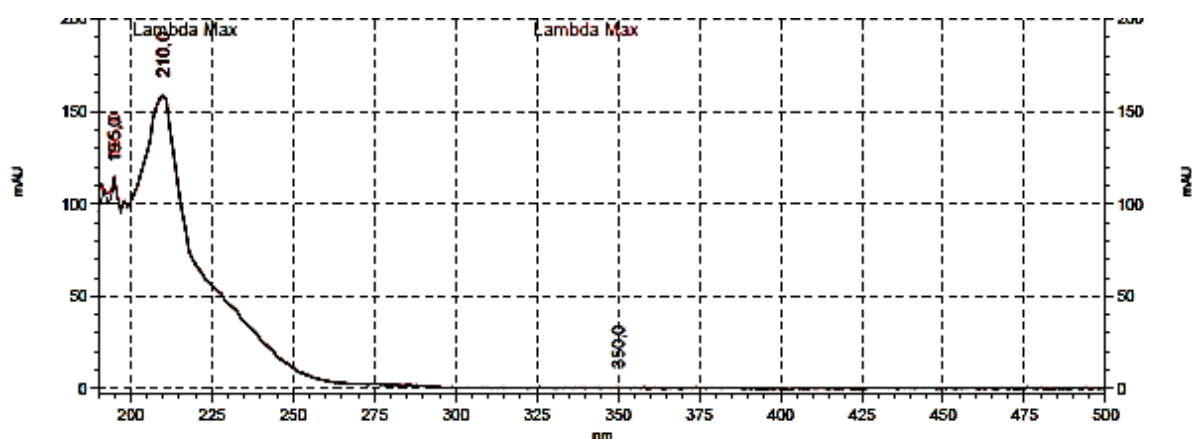


Messprotokoll ANALYTISCHE HPLC-Trennung

Datum: 29. 01. 2019	Name: André Palm	AK-Nr.: ME-042		
Chiffre Substanz: AP-53c	Chiffre HPLC: ME-040-04			
PROBENVORBEREITUNG				
Menge: ca. 2,8 mg	gelöst in 6,0 ml n-Hexan / 2-Propanol 9:1	Ultraschallbad? JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>		
Filteriert? JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	Filterbezeichnung: SARTORIUS MiniSart SRP15 (PTFE) 0,2 µm			
Anmerkungen: farblose Lösung				
SYSTEMANGABEN				
System KALLISTO+ <input checked="" type="checkbox"/>	System GANYMED+ <input type="checkbox"/>	System EUROPA <input type="checkbox"/> 210, 220, 240 nm		
UV/Vis-DAD <input checked="" type="checkbox"/>	Meßbereich: X 190 – 600 nm <input type="checkbox"/> 190 – 900 nm - Rate: 50 Hz / 0,01 sec			
Ri-Detektor <input type="checkbox"/>	Range:			
Eluenten	A: n-Hexan <i>HPLC grade</i>	B: Ethanol <i>absolut</i>		
LAUF 01	Flußrate: 0,85 ml/min	Druck: 524 bar	Injektion: 1 µl	Temperatur: 25 °C
Pumpe	%A: 75	%B: 25	Vial: 1A2	Laufzeit: 05,0 Minuten
Isokratisch <input checked="" type="checkbox"/>	Gradient <input type="checkbox"/> - Details:			
Säule: DAICEL Chiralpak IC-U, < 2 µm, 3,0 x 100 mm				
Filename: ME-040-04-290119-01	Anmerkungen: ca. 95% ee		Plot? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input checked="" type="checkbox"/>	
LAUF 02	Flußrate: 0,85 ml/min	Druck: 524 bar	Injektion: 1 µl	Temperatur: 25 °C
Pumpe	%A: 75	%B: 25	Vial: 1A2	Laufzeit: 05,0 Minuten
Isokratisch <input checked="" type="checkbox"/>	Gradient <input type="checkbox"/> - Details:			
Säule: DAICEL Chiralpak IC-U, < 2 µm, 3,0 x 100 mm				
Filename: ME-040-04-290119-02	Anmerkungen: reprod. Lauf 01		Plot? JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	

Chirale analytische Separationsdaten von der natürlichen Salimabromidprobe





DAD6.1L [210

nm, 8 nm] Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
2,309	70882020	48,06	14087098	50,30
2,750	76612770	51,94	13921580	49,70

Totals	147494790	100,00	28008678	100,00
---------------	------------------	---------------	-----------------	---------------

DAD6.1L [220

nm, 8 nm] Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
2,309	33847862	48,31	6713484	50,35
2,750	36218348	51,69	6620582	49,65

Totals	70066210	100,00	13334066	100,00
---------------	-----------------	---------------	-----------------	---------------

DAD6.1L [240

nm, 8 nm] Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
2,309	13051979	48,39	2581321	50,38
2,750	13922663	51,61	2542738	49,62

Totals	26974642	100,00	5124059	100,00
---------------	-----------------	---------------	----------------	---------------



Andreas J. Schneider
Raum 5.087 / 5.088
Telefon: 73-5817
Mail: hplcpool@uni-bonn.de

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
HPLC-Pool – hplcpool.uni-bonn.de



Messprotokoll ANALYTISCHE HPLC-Trennung

Datum: 29. 01. 2019	Name: André Palm	AK-Nr.: ME-042		
Chiffre Substanz: AP-SB	Chiffre HPLC: ME-040-03			
PROBENVORBEREITUNG				
Menge: ca. 0,6 mg	gelöst in 1,5 ml n-Hexan / 2-Propanol 9:1	Ultraschallbad? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input checked="" type="checkbox"/>		
Filtert? JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	Filterbezeichnung: SARTORIUS MiniSart SRP15 (PTFE) 0,2 µm			
Anmerkungen:				
SYSTEMANGABEN				
System KALLISTO+ <input checked="" type="checkbox"/>	System GANYMED+ <input type="checkbox"/>	System EUROPA <input type="checkbox"/> 210, 220, 240 nm		
UV/Vis-DAD <input checked="" type="checkbox"/>	Meßbereich: <input checked="" type="checkbox"/> 190 – 600 nm <input type="checkbox"/> 190 – 900 nm - Rate: 50 Hz / 0,01 sec			
Ri-Detektor <input type="checkbox"/>	Range:			
Eluenten	A: n-Hexan <i>HPLC grade</i>	B: Ethanol <i>absolut</i>		
LAUF 01	Flußrate: 0,85 ml/min	Druck: 524 bar	Injektion: 5 µl	Temperatur: 25 °C
Pumpe	%A: 75	%B: 25	Vial: 1A1	Laufzeit: 05,0 Minuten
Isokratisch <input checked="" type="checkbox"/>	Gradient <input type="checkbox"/> - Details:			
Säule: DAICEL Chiralpak IC-U, < 2 µm, 3,0 x 100 mm				
Filename: ME-040-03-290119-01	Anmerkungen: gute Trennung		Plot? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input checked="" type="checkbox"/>	
LAUF 02	Flußrate: 0,85 ml/min	Druck: 524 bar	Injektion: 5 µl	Temperatur: 25 °C
Pumpe	%A: 75	%B: 25	Vial: 1A1	Laufzeit: 05,0 Minuten
Isokratisch <input checked="" type="checkbox"/>	Gradient <input type="checkbox"/> - Details:			
Säule: DAICEL Chiralpak IC-U, < 2 µm, 3,0 x 100 mm				
Filename: ME-040-03-290119-02	Anmerkungen: reprod. Lauf 01		Plot? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input checked="" type="checkbox"/>	
LAUF 03	Flußrate: 0,85 ml/min	Druck: 524 bar	Injektion: 5 µl	Temperatur: 25 °C
Pumpe	%A: 75	%B: 25	Vial: 1A1	Laufzeit: 05,0 Minuten
Isokratisch <input checked="" type="checkbox"/>	Gradient <input type="checkbox"/> - Details:			
Säule: DAICEL Chiralpak IC-U, < 2 µm, 3,0 x 100 mm				
Filename: ME-040-03-290119-03	Anmerkungen: reprod. Lauf 01		Plot? JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	