

Synthetische Studien zu Analoga von
Caprazamycin-Antibiotika

Dissertation

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

von

Ruth Linder, M.Sc.

Saarbrücken

2023

Tag des Kolloquiums:

12. Juli 2023

Dekan:

Prof. Dr. Ludger Santen

Berichterstatter:

Prof. Dr. Christian Ducho
Prof. Dr. Uli Kazmaier

Vorsitz:

Prof. Dr. Mark Schneider

Akad. Beisitzer:

Dr. Josef Zapp

Die vorliegende Arbeit wurde an der Universität des Saarlandes an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät in der Fachrichtung Pharmazie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. C. Ducho im Zeitraum von April 2014 bis Dezember 2017 angefertigt.

Für meine Familie

Zusammenfassung

Caprazamycine gehören zur Klasse der MraY-inhibierenden Nucleosid-Antibiotika, die den Prozess der bakteriellen Zellwand-Biosynthese hemmen. In der vorliegenden Dissertation wurden Wege zur Synthese von Analoga der Caprazamycin-Antibiotika untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass diese Routen synthetisch sehr aufwendig, prinzipiell aber möglich sind. Die Synthesewege wurden stereoselektiv und modular konzipiert. Darüber hinaus konnte eine effektive Syntheseroute für unterschiedliche β -Hydroxy- α -Aminosäure-Grundbausteine etabliert werden. Mit Hilfe dieser Bausteine kann der Aufbau des Caprazamycin-Grundgerüsts flexibel über verschiedene Routen durchgeführt werden. Außerdem ist diese Struktureinheit in vielen anderen Naturstoffen vorhanden, sodass diese Methodik von generellem Nutzen für die Totalsynthese von peptidischen Naturstoffen nützlich sein kann.

Abstract

Caprazamycins belong to the class of MraY-inhibiting nucleoside antibiotics, which block the process of bacterial cell wall biosynthesis. In this dissertation, pathways for the synthesis of caprazamycin analogues were studied. It was shown that the synthetic routes towards such analogues of caprazamycin antibiotics are very complex, but feasible in principle. The routes were designed in a stereoselective and modular manner. Furthermore, an efficient synthetic route for different β -hydroxy- α -amino acid building blocks could be established. Using these building blocks, the assembly of the caprazamycin scaffold can be carried out in a flexible way via different routes. Furthermore, such structural motifs are present in many other natural products, so that this methodology could be generally useful for the total synthesis of peptide-derived natural products.

Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D^{20}$	Drehwert [°] (Polarimetrie)
Abb.	Abbildung
bidesabs.	absolut
Ac	Acetyl
Ala	Alanin
Asp	Asparaginsäure
Äq.	Äquivalent
ATP	Adenosintriphosphat
BAIB	(Diacetoxyiodo)benzol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDC	Center for Disease Control and Prevention
COSY	correlation spectroscopy (NMR)
CPZ	Caprazamycin
δ	chemische Verschiebung [ppm] (NMR)
d	Dublett
DAP	<i>meso</i> -2,6-Diaminopimelinsäure
DBAD	Dibenzylazodicarboxylat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
[DHQD] ₂ AQN	Hydrochinidin-(anthrachinon-1,4-diyl)-diether
DEPBT	3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3 <i>H</i>)-on
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin (Hünig-Base)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid

Abkürzungsverzeichnis

DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMTr	Dimethoxytrityl
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EARS	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ϵ	Molarer dekadischer Extinktionskoeffizient
e	Elementarladung
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
ESI	Elektrosprayionisation (MS)
Et	Ethyl
et al.	und andere
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FT	Fouriertransformation
GARDP	Global Antibiotic Research & Development Partnership
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
HIPS	Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence (NMR)
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	heteronuclear single quantum coherence (NMR)
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>Iso</i>
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarote elektromagnetische Strahlung
J	skalare Kopplungskonstante [Hz] (NMR)
Kap.	Kapitel
KHMDS	Kalium-Bis-(trimethylsilyl)-amid
konz.	konzentriert
λ_{\max}	Wellenlängen (nm) (UV)
LC	Flüssigkeitschromatographie
Leu	Leucin

Abkürzungsverzeichnis

M	molar
m	Multipllett
m/z	Masse pro Ladung [Th = u/e] (MS)
MDR-TB	multiresistenter Tuberkulose
Me	Methyl
Met	Methionin
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MIC	minimum inhibitory concentration (Minimale Inhibitorische Konzentration)
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie
Mur	Muraminsäure
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [cm^{-1}] (IR)
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
nOe	Nuclear Overhauser Effect
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
<i>p</i> Ns	<i>Para</i> -Nitrobenzolsulfonyl
POM	Pivaloyloxymethyl
ppm	Parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
Pr	Propyl
PrOH	Propanol
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphoniumhexafluororosphat
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin	Quintett
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor (DC)
Rh	Rhodium
RNA	Ribonucleinsäure

Abkürzungsverzeichnis

(<i>R,R</i>)-Me-	(-)-1,2-Bis-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimethylphospholano)-benzol-(cyclooctadien)-
DUPHOS-Rh	rhodium(I)-tetrafluoroborat
RP	Reversed-Phase
RT	Raumtemperatur
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung
s	Singulett
(<i>S,S</i>)-Me-	(+)-1,2-Bis-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dimethylphospholano)-benzol-(cyclooctadien)-
DUPHOS-Rh	rhodium(I)-tetrafluoroborat
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TB	Tuberkulose
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TCA	Trichloressigsäure
TES	Triethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
T _m	Schmelzpunkt [°C]
TOF	Time-of-flight (MS)
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
Trp	Tryptophan
TsOH	Toluolsulfonsäure
Tyr	Tyrosin
UDP	Uridindiphosphat
UMP	Uridinmonophosphat
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UV	ultraviolett
VIS	Sichtbare elektromagnetische Strahlung

Abkürzungsverzeichnis

VRE	Vancomycin-resistente <i>Enterococcus faecium</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XDR-TB	extensiv resistenten Tuberkulose

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Kenntnisstand	5
2.1	Die bakterielle Zellwand-Biosynthese als Target für Antibiotika.....	5
2.1.1	Targets für Antibiotika	5
2.1.2	Die bakterielle Zellwand und ihre Biosynthese	6
2.1.3	Die bakterielle Translocase I (MraY).....	9
2.2	Nucleosid-Antibiotika	12
2.2.1	Caprazamycine	14
2.2.2	CPZEN-45	18
2.2.3	Muraymycine	19
2.3	Synthese von Caprazamycinen	21
2.3.1	Aufbau der Diazepanon-Einheit.....	21
2.3.2	Synthese nach Ichikawa und Matsuda.....	24
2.3.3	Synthese nach Igarashi und Takemoto.....	27
2.3.4	Synthese von Nucleosyl-Aminosäuren	29
2.3.5	Synthese der Aminosäure-Bausteine.....	30
2.3.6	Totalsynthese von CPZEN-45.....	31
3	Aufgabenstellung und Planung der Arbeit	33
3.1	Aufgabenstellung der Arbeit	33
3.2	Planung und retrosynthetische Betrachtung	35
4	Resultate und Diskussion	39
4.1	Synthese des Uridinyl-Glycin-Grundbausteins 66	39
4.2	Synthese des TBDPS-geschützten Aminosäure-Grundbausteins 3S-26	42
4.2.1	Synthese des Garner-Aldehyds 27	42
4.2.2	Synthese von Allylalkohol 70 mittels Grignard-Reaktion	43

Inhaltsverzeichnis

4.2.3	Stereochemische Konfiguration des Allylalkohols 70	45
4.2.4	Synthese der TBDPS-geschützten β -Hydroxy- α -Aminosäure 83	49
4.3	Aufbau des TBDPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids	58
4.3.1	Synthese des TBDPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 64	58
4.3.2	Aldehyd-Generierung über Bishydroxylierung	60
4.3.3	Eintopf-Reaktion zur Generierung des Aldehyds 107	66
4.3.4	Ozonolyse zur Generierung des Aldehyds	68
4.3.5	Synthese des acetylierten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 118	70
4.4	Synthese des TIPS-geschützten Aminosäure-Grundbausteins	73
4.4.1	Synthese der TIPS-geschützten β -Hydroxy- α -Aminosäure 123	73
4.5	Aufbau des TIPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids	76
4.5.1	Einführung der Aldehyd-Funktion mit anschließender Reduktion	76
4.5.2	Peptidkupplung mit freier Hydroxyl-Funktion im Aminosäure-Baustein	77
4.5.3	Peptidkupplung mit TES-Schutzgruppe auf der Hydroxyl-Funktion	78
4.5.4	Peptidkupplung mit DMTr-Schutzgruppe auf der Hydroxyl-Funktion	80
4.5.5	Peptidkupplung mit Dimethoxy-Schutzgruppe auf der Aldehyd-Funktion	82
4.6	Aufbau des Diazepanon-Rings	85
4.6.1	Cbz-Entschützung mit anschließender reduktiver Aminierung an der TBDPS-geschützten Verbindung 107	85
4.6.2	Cbz-Entschützungen an TIPS-geschützten Verbindungen	86
4.6.3	Cbz-Entschützungen mit Verbindungen 132 und 143	90
4.6.4	Aldehyd-Generierung aus den Aminen 150 und 154	91
4.6.5	Aldehyd-Generierung aus der Cbz-geschützten Verbindung 143	94
4.6.6	Cbz-Entschützung mit anschließender Reaktion auf der Chromatographie- Säule	97
4.7	Finale Entschützungen am Diazepanon-Derivat	100
5	Zusammenfassung	105
6	Ausblick	115

Inhaltsverzeichnis

7	Experimentalteil	121
7.1	Allgemeines	121
7.1.1	Allgemeine Arbeitsweisen	121
7.1.2	Verwendete Chemikalien	121
7.1.3	Lösungsmittel	121
7.1.4	Absolute Lösungsmittel.....	122
7.1.5	Chromatographie	123
7.1.6	Instrumentelle Analytik.....	124
7.2	Synthesen.....	126
7.2.1	Synthese des Uridinyl-Glycin-Grundbausteins 66	126
7.2.2	Synthese des TBDPS-geschützten Aminosäure-Grundbausteins.....	131
7.2.3	Aufbau des TBDPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids.....	159
7.2.4	Synthese der TIPS-geschützten β -Hydroxy- α -Aminosäure 123	177
7.2.5	Aufbau des TIPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids	184
7.2.6	Aufbau des Diazepanon-Rings	207
7.2.7	Finale Entschützungen am Diazepanon-Derivat	220
8	Literaturverzeichnis.....	224

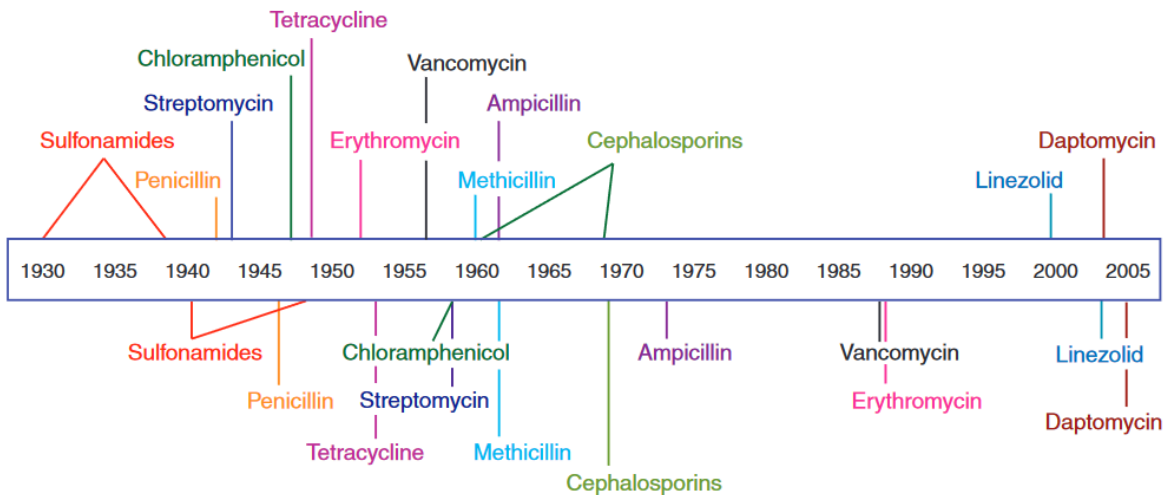
1 Einleitung

Antibiotika haben die Welt verändert. Krankheiten, die als unheilbar galten, wurden behandelbar. Millionen Menschenleben konnten seit der Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika gerettet werden und die Lebenserwartung hat sich dadurch erhöht.^[1-3] Doch dieser bemerkenswerte Fortschritt ist durch das zunehmende Auftreten von Antibiotika-Resistenzen bedroht und erfordert eine dringende Reaktion.^[4,5]

Unter Antibiotika-Resistenz versteht man die durch Gewöhnung, Selektion oder Mutation erworbene oder natürlich vorhandene Unempfindlichkeit von Mikroorganismen, beispielsweise Bakterien, auf ein oder mehrere Antibiotika.^[6] Die Resistenzbildung kann auf unterschiedliche Mechanismen zurückgeführt werden, wie zum Beispiel die Modifizierung des Targetproteins,^[7] eine Verringerung der Aufnahme des Antibiotikums in die Zelle,^[8] eine Verstärkung des Efflux,^[9] die Bildung eines neuen Enzyms für die gehemmte Stoffwechselreaktion^[10] oder die enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums.^[11] Auf Grund des Selektionsdrucks überleben die am besten angepassten Bakterien. Dies trifft auf resistente Bakterien zu. Sie können anschließend ihre Resistenzen bei der Vermehrung oder über Plasmide weitergeben.^[10] Die unreflektierte Verschreibung von Antibiotika, oftmals auch für virale Krankheiten in der Humanmedizin, und die übermäßige Antibiotikaverwendung in der Veterinärmedizin sind ausschlaggebende Ursachen für die Bildung von Resistenzen.^[12,13] Dabei entstehen unter anderem Kreuzresistenzen, welche auftreten, wenn ein Mikroorganismus nicht nur eine Resistenz gegen das eingesetzte Antibiotikum, sondern auch gegen weitere Antibiotika mit dem gleichem Wirkmechanismus ausbildet.^[14,15]

Alexander Fleming, der Co-Entdecker des Penicillins, warnte bereits 1945 in seiner Rede anlässlich der Nobelpreisverleihung vor dem Auftreten von Resistenzen durch einen Fehlgebrauch dieses Antibiotikums.^[16] Obwohl durch zunehmendes Auftreten resistenter Keime die Entwicklung neuer Antibiotika dringend notwendig wäre, schließen viele Pharmaunternehmen nach und nach ihre Antibiotika-Forschungsabteilungen.^[17,18] Infolge eines umsichtigen und möglichst seltenen Gebrauchs von neu entwickelten Antibiotika, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden, ist die Antibiotika-Entwicklung oft nicht profitabel. Außerdem ist unklar, wie schnell eine Resistenz gegen ein neuentwickeltes Antibiotikum ausgebildet wird.^[19]

Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

Abb. 1 Einführung von Antibiotika und Auftreten der ersten Resistenzen
(aus: Clatworthy et al., *Nat. Chem. Biol.* 2007, 3, 541-548).

Bisher wurden mehr als 80 gegen unterschiedliche Bakterienarten wirksame Antibiotika-Klassen entwickelt (Stand 2020). Die meisten Antibiotika wurden in den 1940er- bis 1960er-Jahren, der sogenannten "Goldene Ära" der antibiotischen Wirkstoffforschung, entwickelt (siehe Abb. 1). Danach kam es zu einem Stillstand in der Weiterentwicklung, da die Gefahr durch bakterielle Infektionen abgewandt schien.^[20,21] Doch die Resistenzbildung, die durch einen verschwenderischen Gebrauch von Antibiotika noch weiter angetrieben wurde, schritt immer weiter voran.^[22] Zunächst wurde das Problem durch Modifikation der bestehenden Antibiotika umgangen, doch immer mehr Kreuzresistenzen traten auf.^[23] Immerhin sechs neue Antibiotika-Klassen wurden seit der Jahrtausendwende zugelassen. Außerdem befinden sich zur Zeit mehrere Antibiotika im Zulassungsverfahren und eine ganze Reihe von Antibiotika sind in der Erprobung mit Patienten (klinischen Phase II und III).^[24] Trotz der Wiederaufnahme der Antibiotika-Forschung in den letzten Jahren können die wenigen neu entdeckten Antibiotika den erheblichen, unter anderem durch Resistenzen bedingten Bedarf nach neuen Antibiotika nicht decken. Um die Entwicklung von Antibiotika voranzutreiben, gründeten die WHO sowie die EU-Kommission mehrere Organisationen (z.B. GARDP (Global Antibiotic Research & Development Partnership) und das EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)), damit global und in Zusammenarbeit nach neuen Ansätzen in der Antibiotika-Forschung gesucht werden kann. Die Veröffentlichungen von mehreren Staaten und Organisationen zum derzeitigen Stand der Antibiotika-Forschung und eine Priorisierung der kritischsten Antibiotika-resistenten Bakterien beinhalten unterschiedliche Lösungsansätze des immensen Problems. Unter

anderem sollen sogenannte Public-Private-Partnerships die Forschung und Entwicklung von Antibiotika auch wirtschaftlich lukrativer machen.^[17,25–29] Zu den kritischen Bakterien gehören unter anderem das Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*, Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* (VRE), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Mycobacterium tuberculosis*.^[30]

Nach neuesten Schätzungen des EARS-Net treten jedes Jahr 670.000 Infektionen in der EU auf, die auf Antibiotika-resistente-Bakterien zurückgeführt werden können. Davon sterben ungefähr 33.000 Menschen als direkte Folge von der nicht mehr möglichen Behandlung.^[31] In den USA liegt die Zahl laut einer Studie des CDC (Center for Disease Control and Prevention/eine Behörde des US-amerikanische Gesundheitsministeriums) aus dem Jahr 2019 mit 2,8 Millionen Infektionen durch Antibiotika-resistente Bakterien sogar deutlich höher. Für mehr als 35.000 Menschen endete diese Infektion tödlich.^[32] Noch deutlicher wird die Dringlichkeit der Antibiotika-Entwicklung durch eine Studie der WHO, die prognostiziert, dass 2050 bis zu 10 Millionen Menschen jährlich in Folge von Antibiotika-Resistenzen sterben könnten.^[26,27]

Tuberkulose (TB) war nach einer Untersuchung der Weltgesundheitsorganisation in 2016 eine der zehn häufigsten Todesursachen weltweit.^[33] Die Zahl der neuen Tuberkulose-Fälle wurde auf jährlich 10,4 Millionen bestimmt, wovon ungefähr 1,8 Millionen tödlich endeten. Dazu kommt, dass die Anzahl der neuen Patienten, die an multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) erkrankten, bei 490.000 Menschen lag, wovon wiederum 6.2 % an der extensiv resistenten Tuberkulose (XDR-TB) litten. Die WHO definiert die MDR-TB als eine Form von Tuberkulose, bei der eine simultane Resistenz der Erreger gegenüber mindestens den beiden wirksamsten Medikamenten, Isoniazid und Rifampicin, vorliegt. Bei der XDR-TB handelt es sich laut der CDC um ein MDR-TB, bei der außerdem eine zusätzliche Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und gegenüber einem weiteren Zweitrangmedikament wie Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin vorliegt. Außerdem gab es bereits Fälle, bei denen Resistenzen gegen alle derzeit vorhandenen Medikamente beobachtet wurden.^[34] XDR-TB-Fälle konnten schon weltweit festgestellt werden und verlaufen auf Grund der eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten meist ohne Therapieerfolg. Der Anstieg der MDR-TB und XDR-TB-Fälle kann auch auf den geringen Forschungsfortschritt gegen Tuberkulose in den letzten vier Jahrzehnten zurückgeführt werden.

Aus diesen Gründen ist die Entwicklung neuer antibiotisch aktiver Substanzen von hoher Bedeutung. Hierbei ist es wichtig, dass nicht nur etablierte Antibiotika weiterentwickelt werden, indem sie semisynthetisch oder vollsynthetisch modifiziert werden, sondern auch

strukturell neue Substanzklassen mit neuen oder bislang ungenutzten Wirkmechanismen entwickelt werden.^[35,36] In diesem Zusammenhang ist die Klasse der Nucleosid-Antibiotika von Interesse (siehe Kap.2.2). Diese hemmen die bakterielle Translocase I (MraY; siehe Kap. 2.1.3), ein bisher ungenutztes Target, welches in der Zellwand-Biosynthese der Bakterien (siehe Kap. 2.1.2) involviert und somit ein neuer Wirkmechanismus ist.^[37-39]

Eine Verhinderung von Infektionen, zum Beispiel durch gesteigerte Hygienemaßnahmen und ein gesunden Lebensstil, sowie ein verbesserter Einsatz von Antibiotika bei Menschen und Tieren können dazu beitragen, die Resistenzbildung gegen bekannte wie auch kommende Antibiotika zu verzögern. Infolgedessen wird die aufwendige Entwicklung von neuen Antibiotika, wie zum Beispiel den Caprazamycinen^[40] als vielversprechende Nucleosid-Antibiotika, die antibakterielle Aktivitäten gegen *Mycobacterium tuberculosis*, MRSA und VRE zeigten, lohnenswerter.

2 Kenntnisstand

Dieses Kapitel befasst sich mit den möglichen Angriffspunkten von Antibiotika, insbesondere bei der bakteriellen Zellwand-Biosynthese. Dabei werden die Struktur und die Funktion der bakteriellen Zellwand sowie die für diese Arbeit herausragende Rolle des Membranenzym *MraY* erläutert. Außerdem werden Nucleosid-Antibiotika vorgestellt. Hierbei geht es besonders um die Synthese und Struktur-Aktivitäts-Beziehungs(SAR)-Studien von Caprazamycinen.

2.1 Die bakterielle Zellwand-Biosynthese als Target für Antibiotika

2.1.1 Targets für Antibiotika

Damit Antibiotika selektiv gegen Bakterien wirken können, müssen sie ein spezielles, möglichst nur bei Prokaryoten vorkommendes Target haben. Die vier klassischen Angriffspunkte sind in Abb. 2 dargestellt: (a) die Biosynthese der bakteriellen Zellwand, (b) die bakterielle Protein-Biosynthese, (c) die bakterielle Replikation der DNA und RNA und (d) der bakterielle Folat-Metabolismus.^[35] Der Großteil der Wirkmechanismen von Antibiotika adressiert eines dieser vier Targets.

Die bakterielle Zellwand-Biosynthese (a) ist ein guter Angriffspunkt für Antibiotika, da sie essentiell für das Überleben der Bakterien ist und nicht in eukaryotischen Zellen vorkommt. Die vorliegende Arbeit beruht auf diesem Prinzip, daher wird es in Kap. 2.1.2 gesondert im Detail erläutert.

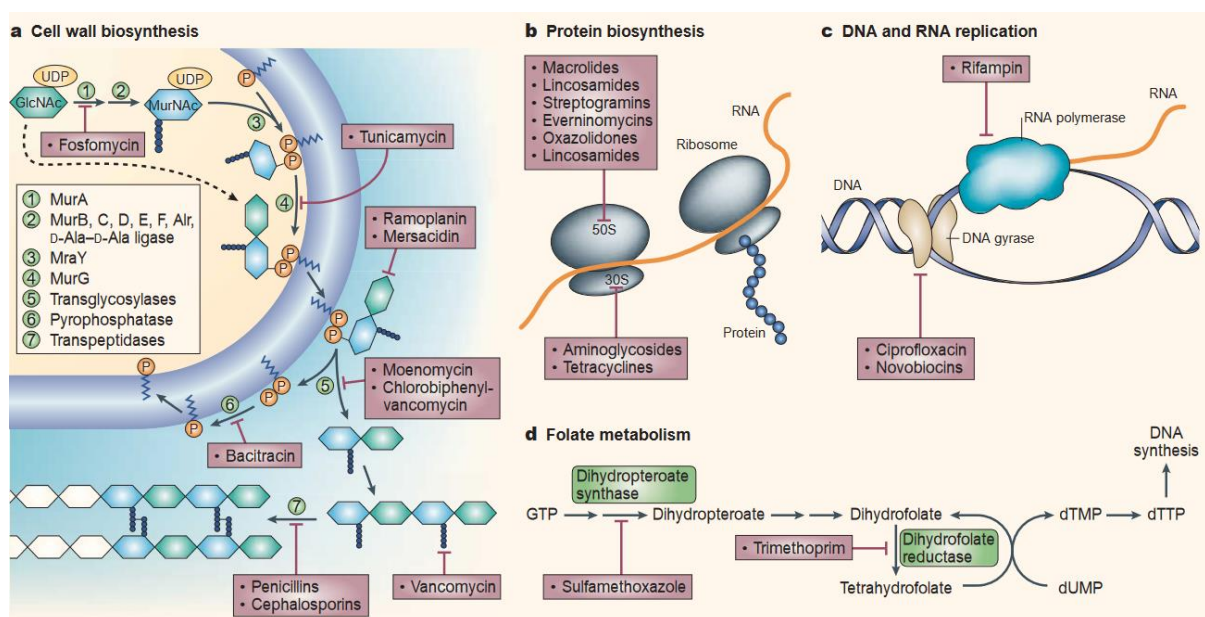


Abb. 2 Die vier klassischen Targets für Antibiotika (aus: C. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* 2003, 1, 65).

Die Protein-Biosynthese (b) findet an Ribosomen statt. Hierbei unterscheiden sich bakterielle Ribosome strukturell von eukaryotischen Ribosomen.^[41] Wirkstoffe (z.B. Aminoglycoside und Tetracycline) können an verschiedene Untereinheiten der ribosomalen RNA binden, wodurch es zur Inhibition der Protein-Biosynthese und somit zur Unterbindung der Bakterienvermehrung kommt.^[42,43] Durch verschiedene Angriffspunkte am Ribosom können viele unterschiedliche Wirkstoffe angewendet werden, ohne dass Resistenzen zu erwarten sind.

Die Beeinträchtigung der DNA- und RNA-Replikation (c) geschieht durch die Hemmung der DNA-Gyrase^[44] und der RNA-Polymerase.^[41,45] Bei der DNA-Gyrase handelt es sich um eine Topoisomerase II, welche die Superspiralisierung der DNA katalysiert.

Beim vierten Target, dem Folat-Metabolismus (d), verhindern die antibiotischen Wirkstoffe (z.B. Sulfonamide und Trimethoprim) den Aufbau der für die Erreger lebenswichtigen Folsäure.^[46] Folsäure ist ein unverzichtbares Intermediat in der Thymidylat-Biosynthese, welches wiederum bei der DNA-Synthese benötigt wird. Im Gegensatz zu Säugetieren können Bakterien die Folsäure auch nicht durch die Nahrung aufnehmen, wodurch eine Hemmung der Folsäuresynthese unweigerlich zu deren Absterben führt.

2.1.2 Die bakterielle Zellwand und ihre Biosynthese

Bakterien besitzen alle eine widerstandsfähige äußere Schicht, die Zellwand, welche sie unter anderem vor mechanischer Beschädigung oder der osmotischen Lyse schützt.^[47] Peptidoglycan (Abb. 3) ist der Hauptbestandteil der bakteriellen Zellwand und ist, durch

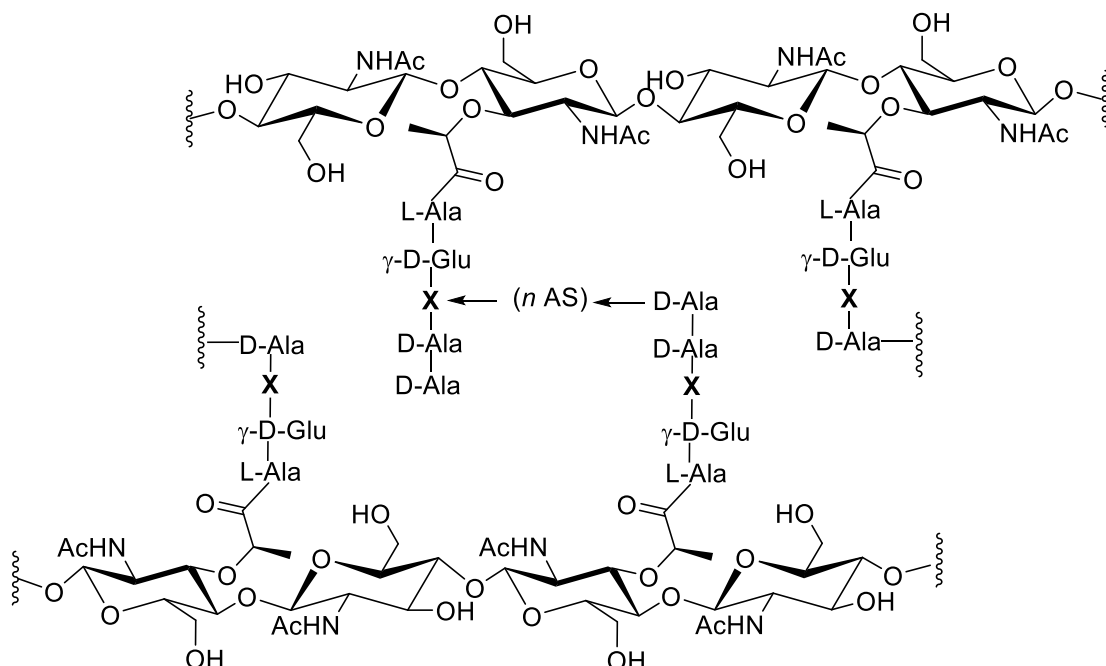


Abb. 3 Ausschnitt aus der Struktur des Peptidoglycans; X = L-Lysin (Gram-positive Bakterien) oder *meso*-Diaminopimelinsäure (Gram-negative Bakterien).

stabile Quervernetzungen, verantwortlich für die Starrheit der Zellwand. Peptidoglycan besteht aus linearen β -1,4-verknüpften Polysaccharidketten der Zucker *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc) und *N*-Acetylmuraminsäure (MurNAc).^[48,49] Die einzelnen Stränge sind durch Oligopeptidketten miteinander verknüpft. Diese Peptidketten variieren in unterschiedlichen Bakterienarten und bestehen unter anderem aus L- und D-Alanin, γ -D-Glutamat und je nach Art des Bakteriums aus L-Lysin (Gram-positive Bakterien) oder *meso*-Diaminopimelinsäure (Gram-negative Bakterien).^[49] Da Peptidoglycan nicht in tierischen Zellen vorkommt, aber unverzichtbar für das Bakterium ist, ist seine Biosynthese ein geeigneter Angriffspunkt für Antibiotika.^[38]

Eine Einteilung von Bakterien kann nach der Dicke der Zellwand erfolgen und durch die sogenannte Gram-Färbung unterschieden werden.^[50] Gram-positive Bakterien, wie z.B. *S. aureus* oder *B. subtilis*, haben eine mehrschichtige Zellwand (ca. 30-100 nm dick), bestehend aus quervernetztem Peptidoglycan. Gram-negative Bakterien, wie z.B. *E. coli* oder *P. aeruginosa*, haben wiederum eine dünne Monoschicht-Zellwand (ca. 15 nm dick), jedoch eine zusätzliche äußere Lipid-Doppelschicht als Diffusionsbarriere, welche für Antibiotika schwer zu passieren ist.^[51,52] Mykobakterien, die eigentlich zu den Gram-positiven Bakterien

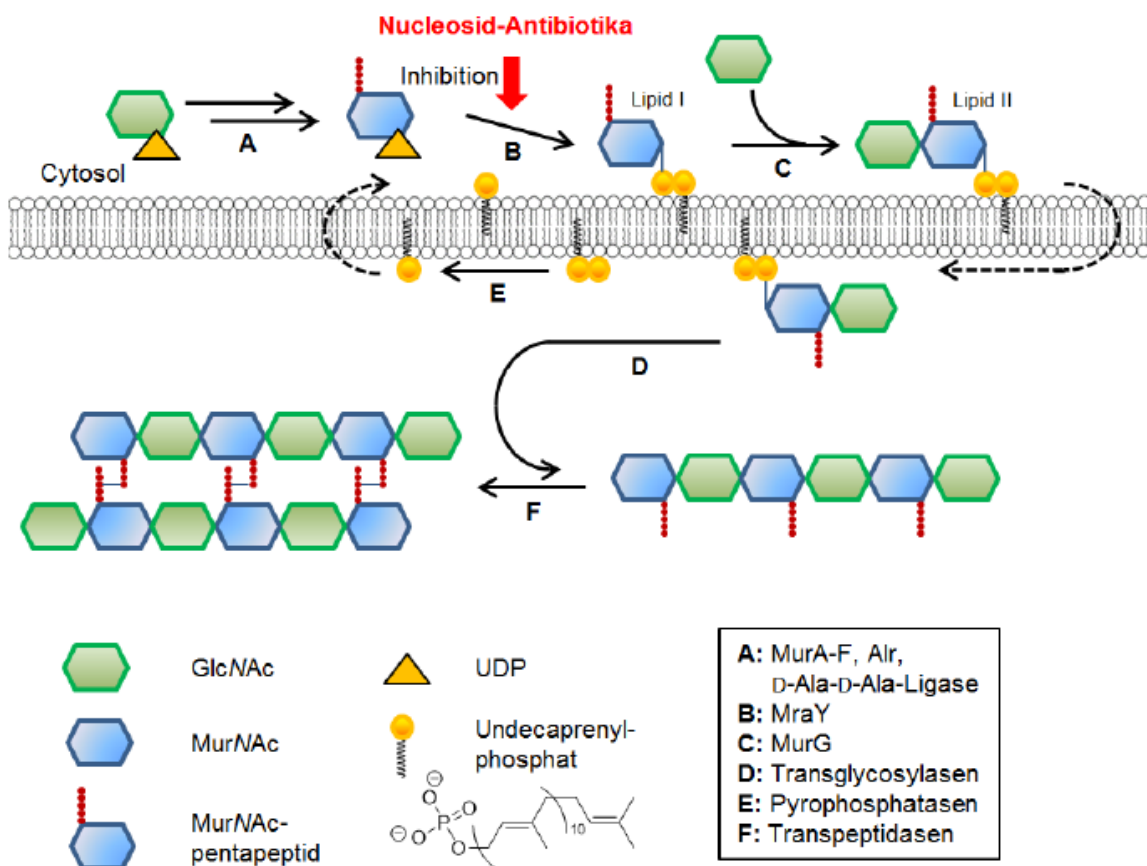


Abb. 4 Schematische Peptidoglycan-Biosynthese
 (nach Koppermann aus: D. Wiegmann et al., *Beilstein J. Org. Chem.* 2016, 12, 769-795).

gehören, lassen sich mit der Gram-Färbung schlecht nachweisen. Mykobakterien besitzen auf der aus Peptidoglycan bestehenden Zellwand eine zusätzliche Pseudo-Membran, bestehend aus Arabinose und Galactose (Arabinogalactan), an das verschiedene langkettige Lipide, vorwiegend Mykolsäure, kovalent gebunden sind. Diese Schicht gibt den Mykobakterien, wie z.B. *Mycobacterium tuberculosis*, eine besondere Festigkeit und agiert als Permeabilitätsbarriere.^[37,53-56] Diese Permeabilitätsbarriere trägt vermutlich zur ausgeprägten Antibiotikaresistenz der Mykobakterien bei.

Die Biosynthese der Zellwand wurde in der Literatur bereits detailliert in verschiedenen Übersichtsartikeln erläutert.^[49,52,57-60] Die Peptidoglycan-Biosynthese lässt sich in drei Hauptabschnitte unterteilen (Abb. 4). Im ersten Abschnitt (Abb. 4, Schritt A) werden erste Vorstufen im Cytosol aufgebaut.^[49] Im zweitem Abschnitt werden die Vorstufen mit der

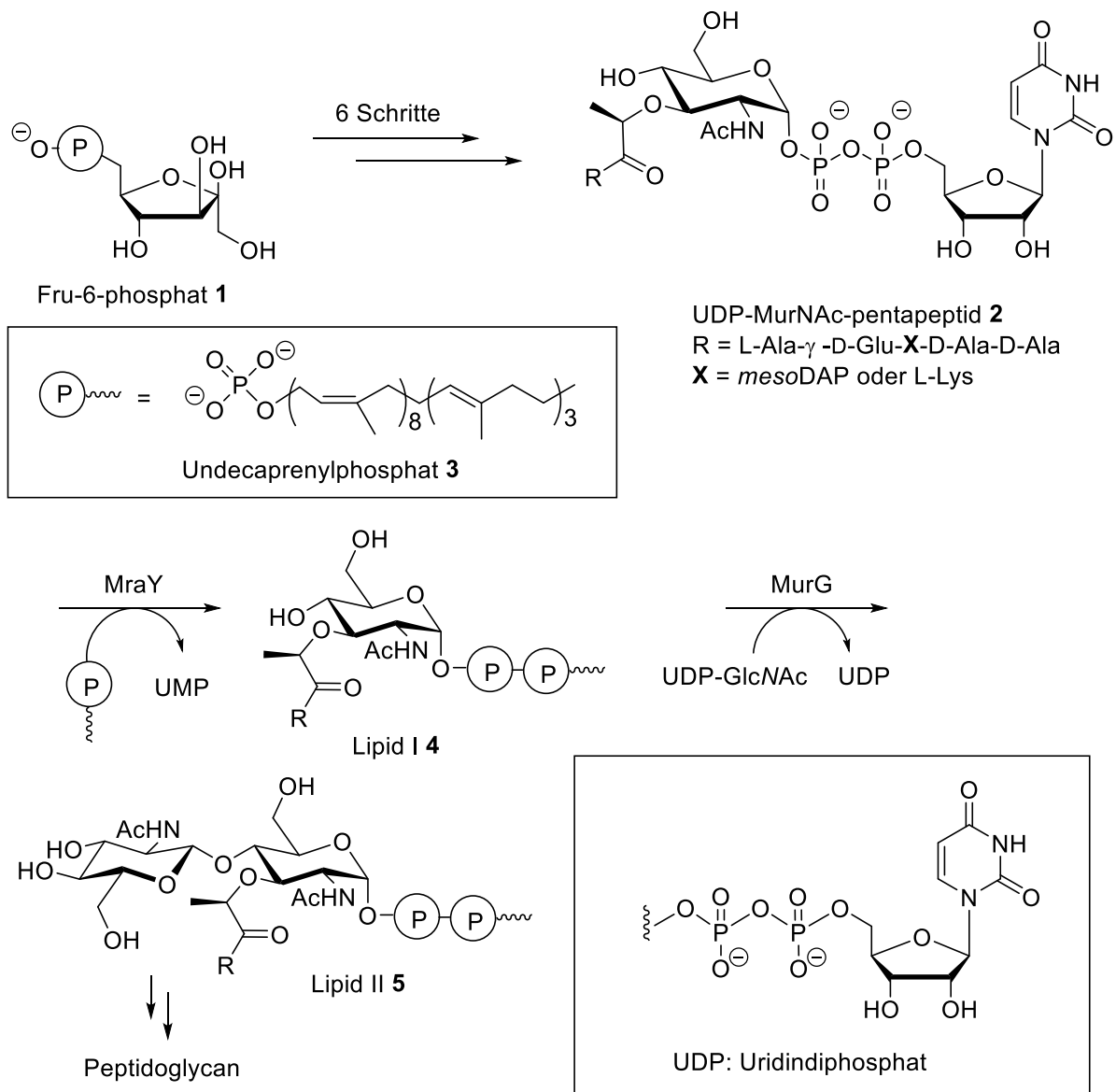


Abb. 5 Zusammenfassendes Schema der Peptidoglycan-Biosynthese.

Membran verknüpft und durch die Membran auf deren Außenseite transferiert (Abb. 4, Schritte B und C). Im dritten Abschnitt werden die einzelnen Monomereinheiten auf der Außenseite der Membran polymerisiert und über Peptidketten quervernetzt (Abb. 4, Schritte D und F).^[61] Im Detail stellt sich die Peptidoglycan-Biosynthese wie folgt dar. Ausgehend von Fructose-6-phosphat **1** wird über 4 Stufen mit Hilfe der Enzyme GlmS^[62], GlmM^[63] und GlmU^[64] der für die Peptidoglycan-Biosynthese wichtige Grundbaustein Uridinphosphat-*N*-acetylglucosamin (UDP-GlcNAc) generiert. Anschließend wird, katalysiert durch das Enzym MurA,^[65] reversibel eine Phosphoenolpyruvat-Einheit in 3-Position auf das UDP-GlcNAc übertragen und dann irreversibel durch die Reduktase MurB^[66] zu Uridindiphosphat-*N*-acetylmuraminsäure (UDP-MurNAc) reduziert. Die Enzyme MurC bis MurF^[67–70] katalysieren die abschließende Generierung von UDP-MurNAc-Pentapeptid **2**, auch Park's Nucleotid^[71] genannt, in vier ATP-abhängigen Stufen (Abb. 5).^[38,49] Das Pentapeptid **2** wird im darauf folgenden Schritt (Schritt B, Abb. 4) auf den Membran-gebundenen Undecaprenylphosphat-Lipidcarrier **3** übertragen. Dieser Schritt wird durch das Enzym Translocase I (MraY, siehe Kap. 2.1.3) katalysiert und es entsteht Lipid I **4**.

MurG (Translocase II) katalysiert dann die Übertragung einer UDP-GlcNAc Einheit auf Lipid I **4** unter Abspaltung von UDP, wodurch Lipid II **5** (Peptidoglycan-Monomerbaustein) entsteht.^[72] Lipid II **5** wird anschließend durch einen bisher ungeklärten Mechanismus durch die Membran in das Periplasma transferiert. Mutmaßlich ist eine Flippase dafür verantwortlich.^[58] An der Außenseite der Membran werden die Lipid II-Grundbausteine zu Polysaccharid-Ketten verknüpft. Dies wird katalysiert durch Transglycosylasen.

Viele bekannte Antibiotika hemmen einen späten Schritt der Peptidoglycan-Biosynthese – z. B. Penicillin als ein Vertreter der β -Lactame, welches die Quervernetzung der Peptidketten hemmt. Daher ist es für neuartige antibiotische Wirkstoffe vorteilhaft, einen frühen, intrazellulären Schritt der Peptidoglycan-Biosynthese zu stören, um bereits resistente Bakterien bekämpfen zu können.

2.1.3 Die bakterielle Translocase I (MraY)

Wie schon in Kapitel 2.1.2 beschrieben, katalysiert das Transmembranprotein UDP-*N*-Acetylmuramoyl-Pentapeptid:Undecaprenyl-phosphat-Phospho-*N*-Acetylmuramoyl-Pentapeptid-Transferase (MraY, Translocase I) einen intrazellulären, Membran-gebundenen Schritt der Peptidoglycan-Biosynthese. UDP-MurNAc-pentapeptid **2** reagiert mit Undecaprenylphosphat **3** katalysiert von MraY zu Lipid I **4** (Abb. 5). 1991 wurde von Ikeda et al. erstmals das MraY-codierende *mraY*-Gen identifiziert.^[73] Daraufhin zeigten Boyle und

Donachie 1998, dass *MraY* ein essentielles Enzym für das Zellwachstum von *E. coli* ist und die Senkung der *MraY*-Konzentration ein Anschwellen mit anschließender Lyse der Zelle bewirkt.^[74] Da es jedoch bislang keine klinischen Studien zu Inhibitoren von *MraY* gibt, stellt dieses ein interessantes und neues Target für antibiotisch aktive Substanzen dar. Als mögliche Inhibitoren wurden mehrere nucleosidische Naturstoffklassen identifiziert: Tunicamycine^[75], Mureidomycine^[76], Muraymycine^[77], Liposidomycine^[78] und Caprazamycine^[40] (siehe Kap. 2.2).

Struve et al. fanden heraus, dass bei der reversiblen *MraY*-katalysierten Reaktion Mg^{2+} als Cofaktor agiert.^[79,80] Als Reaktionsmechanismus wurde zunächst basierend auf kinetischen Studien von Neuhaus und Mitarbeitern ein Zwei-Stufen-Mechanismus postuliert.^[81,82] Dieser konnte 2008 von Bouhss und Mitarbeitern widerlegt werden.^[83] Sie fanden heraus, dass in einem einstufigen Mechanismus UDP-MurNAc-Pentapeptid **2** nukleophil vom enzymatisch aktivierten, deprotonierten Undecaprenylphosphat **3** unter Ausbildung von Lipid I **4** und eines Uridylat-Restes (UMP) als Nebenprodukt angegriffen wird.

Nach Analyse der Primärstruktur des *MraY*-Proteins wurde dieses auf Grund seiner alternierenden hydrophoben und hydrophilen Sequenzen als Membranprotein identifiziert.^[73] Außerdem konnte es in zehn transmembrane α -Helices sowie fünf cytoplasmische Loops und einschließlich des C- und N-Terminus sechs periplasmische Loops eingeteilt werden.^[58,84] Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde von Bugg und Mitarbeitern das aktive Zentrum von *MraY* aus *E. coli* modelliert.^[85] Dabei wurden drei Aspartat-Reste (Asp-115, Asp-116 und Asp-267) als unabdingbar für die katalytische Aktivität eingeordnet. Es wurde vermutet, dass die ersten beiden Aspartat-Reste von Mg^{2+} als Cofaktor gebunden werden und dass Asp-267 als Nucleophil in dem zunächst vorgeschlagenen zweistufigen Mechanismus benötigt wird. Bouhss und Mitarbeiter fanden in späteren Studien mit *MraY* aus *B. subtilis* aber heraus, dass bei einer Mutation des entsprechenden Asp-267-Restes die katalytische

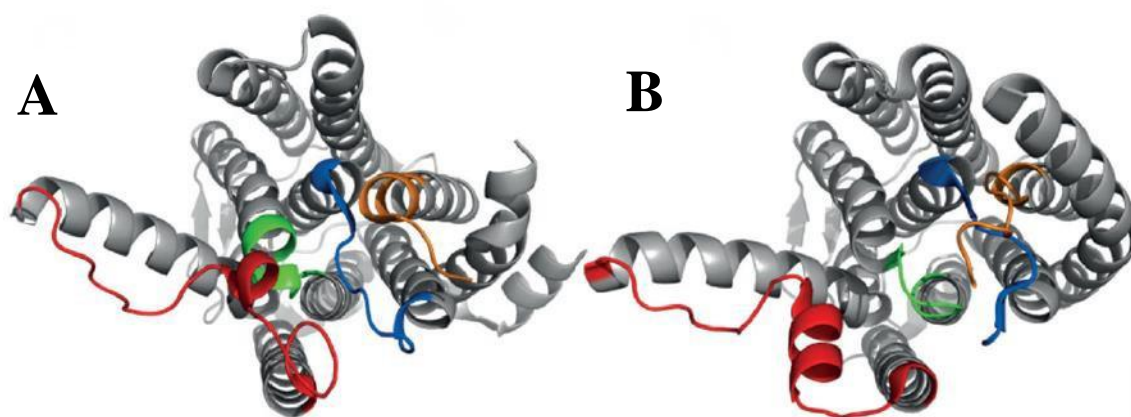


Abb. 6 A: apoMraY_{AA}; B: Muraymycin-D2 gebundenes MraY_{AA} mit Ligand
(aus: S. Koppermann, C. Ducho, *Angew. Chem.* 2016, 138, 11896-11898).

Aktivität nicht verloren geht und widerlegten damit diese Hypothese.^[83,86] Lee und Mitarbeitern gelang es 2013, eine Röntgen-Kristallstruktur des schwer zu kristallisierenden *MraY* aus *Aquifex aeolicus* als Dimer aufzunehmen.^[87] Anhand dieser Ligand-freien Struktur konnten die zuvor gemachten Überlegungen zum aktiven Zentrum und zum Aufbau von *MraY* bestätigt werden. Es konnte in dieser Veröffentlichung auch gezeigt werden, dass das asymmetrische Dimer einen Tunnel zwischen den Monomer-Einheiten mit hauptsächlich hydrophoben Aminosäure-Resten aufweist, in dem genug Platz für lange lipophile Reste ist.^[87] 2016 konnten von derselben Arbeitsgruppe röntgenkristallographische Strukturen eines Cokristalls von *MraY* mit Muraymycin D2 (MD2, ein Nucleosid-Antibiotikum, welches *MraY* inhibiert) aufgenommen werden. Der *MraY*-MD2-Komplex kristallisierte hierbei genau wie das Enzym ohne Ligand als Dimer. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass das aktive Zentrum von *MraY* aus *Aquifex aeolicus* auf der cytosolischen Seite der Zellmembran liegt. Bemerkenswerterweise konnten keine Interaktionen des Inhibitors zu den zuvor als unabdingbar postulierten drei Aspartat-Resten nachgewiesen werden. Außerdem erfährt das Protein eine erhebliche Konformationsänderung durch die Ligandenbindung. Einzelne Reste legen Strecken zwischen fünf und 17 Å zurück. Auf Grund dieser hohen konformationellen Flexibilität von *MraY*, der Größe der Inhibitoren und der daraus resultierenden Bewegungsfreiheitsgrade wird es weiterhin herausfordernd sein, verlässliche Docking-Experimente und molekulares Modelling durchzuführen.^[88]

Die antibiotische Potenz von *MraY*-Inhibitoren wird meistens mit der Minimalen Inhibitorischen Konzentration (MIC) angegeben. Der MIC-Wert ist definiert als die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, welche das Bakterienwachstum sichtlich unterbindet. Dies hängt unter anderem auch vom Bakterienstamm ab. Außerdem wird auch der MIC₅₀-Wert verwendet. Dieser gibt die benötigte Konzentration an, um 50 % des Bakteriumwachstums zu inhibieren.^[89] Vorteilhaft ist, dass der MIC-Wert leicht bestimmbar ist und er zudem auch Informationen über Wechselwirkungen mit dem Target sowie über die Zellgängigkeit gibt. Trotzdem ist es ein zusätzlicher Informationsgewinn, separat die inhibitorische Aktivität (IC₅₀) des Wirkstoffes gegenüber dem Target-Protein *MraY* zu bestimmen, insbesondere um Leitstrukturen für Struktur-Aktivitäts-(SAR)-Studien zu entwickeln. Dazu stehen zurzeit drei unterschiedliche *in vitro*-*MraY*-Assays zu Verfügung. Bugg und Mitarbeiter entwickelten einen auf Fluoreszenz basierenden Assay.^[75,76] Dabei kann durch das Markieren von UDP-MurNAc-pentapeptid **2** mit einem fluoreszierenden Marker die *MraY*-katalysierte Reaktion verfolgt werden, da durch die Reaktion mit dem Undecaprenylphosphat **3** das Fluoreszenz-Signal erhöht wird. Das für diesen Assay

verwendete dansylierte Park's-Nucleotid konnte erfolgreich von Ducho und Mitarbeitern synthetisiert werden.^[90,91] Ein weiterer Assay, entwickelt von Bouhss und Mitarbeitern, verwendet radioaktiv markiertes UDP-MurNAc-pentapeptid **2**.^[92] Außerdem entwickelten Shapiro et al. einen Assay, der auf Förster-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) basiert.^[93]

2.2 Nucleosid-Antibiotika

Die MraY-inhibierenden Nucleosid-Antibiotika sind eine vielversprechende Klasse von antibiotisch aktiven Naturstoffen mit einer nucleosidischen Grundstruktur. Bisher gibt es keine Substanz in klinischen Studien, welche dieses Target adressiert. Daher ist das Auftreten von Resistenzen unwahrscheinlich. Unabhängig von der nucleosidischen Grundstruktur können Nucleosid-Antibiotika, wie in Abb. 7 ersichtlich, strukturell recht verschieden und vielfältig sein. Trotzdem beinhalten sie einige ähnliche Struktureinheiten. Zur Klasse der Liponucleoside gehören unter anderem die Liposidomycine^[78], Caprazamycine^[40,94] und A-90289^[95]. Sie haben neben der Uridin-Nucleosid-Einheit eine Aminoribose und den sieben gliedrigen Diazepanon-Ring gemeinsam, an welchem eine lange Kohlenwasserstoffkette befestigt ist. Aus struktureller Sicht sind diese Verbindungen sehr faszinierend, da sie mit einer Nucleosid-Einheit, Zucker-Einheiten, Aminosäuren und Fettsäuren viele prinzipiell biologisch aktive Untereinheiten in einem Molekül vereinen. Lange Kohlenwasserstoffketten können auch in Tunicamycinen^[96–98], Muraymycinen^[77] und Sphaerimicin^[99] gefunden werden. Eine Aminoribose-Einheit tritt ebenfalls in Muraymycinen und Sphaerimicin auf. Muraymycine, Mureidomycine^[100–102], Pacidamycine^[103–105], Napsamycine^[106] und Sansanmycine^[107,108] beinhalten eine Harnstoff-Einheit. Muraymycine, Liposidomycine, Caprazamycine, A-90289, CPZEN-45 und Sphaerimicin weisen eine Uridinyl-Glycin-Einheit auf.

Die unterschiedlichen Klassen unterscheiden sich auch in ihrer antibakteriellen Wirkung. Muraymycine, Tunicamycine, Capuramycine und Sphaerimicine inhibieren eher Gram-positive Bakterien. Mureidomycine hingegen inhibieren kaum Gram-positive Bakterien, sind aber aktiv gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Pacidamycine, Napsamycine und Sansanmycine sind ebenfalls aktiv gegen *P. aeruginosa*. Einige Caprazamycine zeigten gute Aktivitäten gegen eine Vielzahl an Bakterien, die sowohl Gram-negative als auch Gram-positive Bakterienstränge und Mykobakterien wie *Mycobacterium tuberculosis* beinhalten. Die zu den Caprazamycinen strukturell sehr ähnlichen Liposidomycine zeigten eine gute Aktivität gegen *M. phlei*, sind jedoch gegen die meisten anderen Bakterien inaktiv. Das Caprazamycin-Derivat CPZEN-45 adressiert neben MraY ebenfalls die Enzyme WecA und TacO. Die

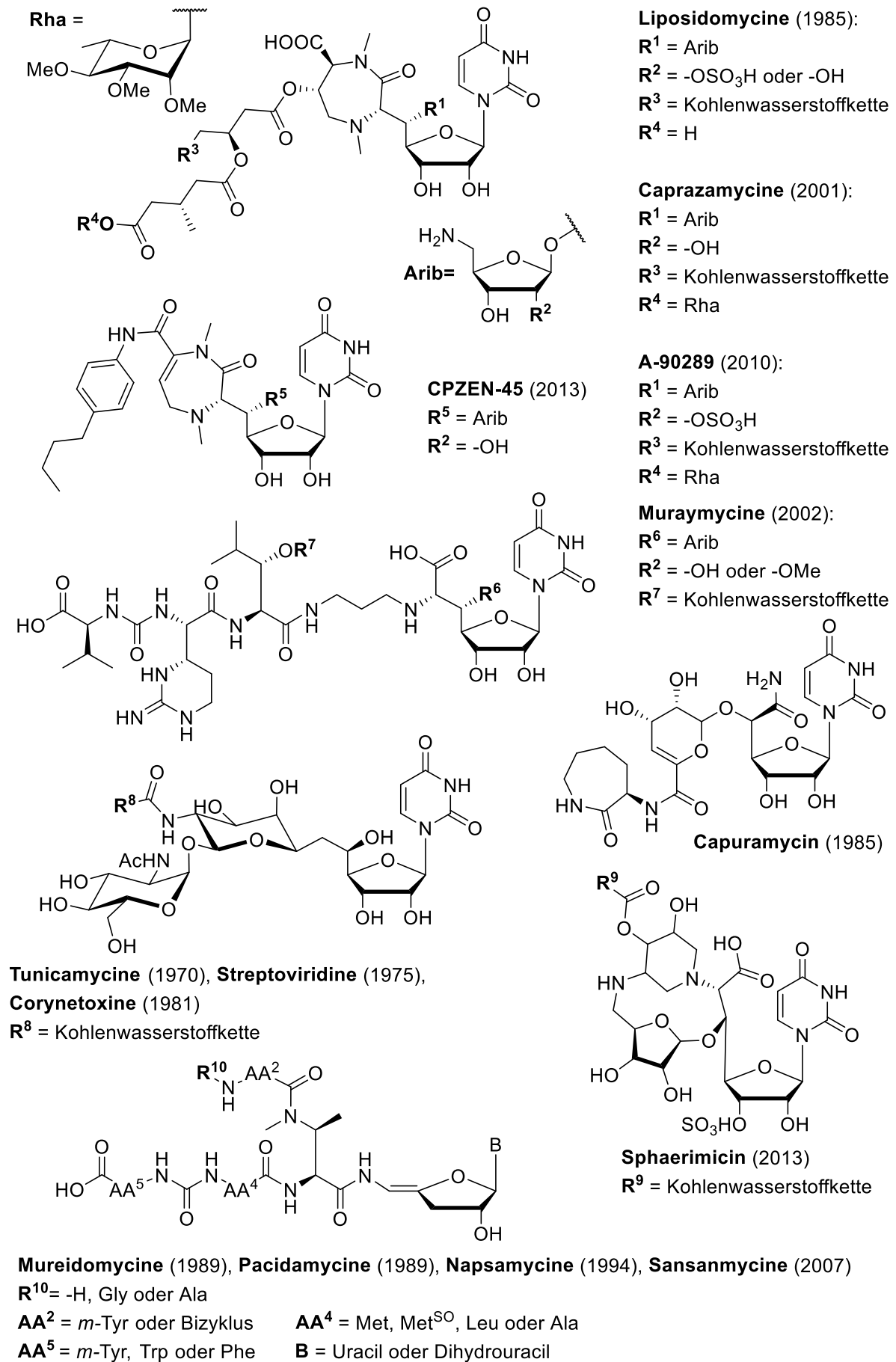


Abb. 7 Strukturen einiger Nucleosid-Antibiotika (in Klammern ist das Entdeckungsjahr angegeben).

Gründe für die unterschiedlichen antimikrobiellen Aktivitäten der Nucleosid-Antibiotika sind bisher wenig aufgeklärt. Aus dem breiten Wirkspektrum kann man ablesen, dass Nucleosid-Antibiotika eine gute Leitstruktur für detaillierte SAR-Studien sind, um neue Antibiotika zu entwickeln.

Als erstes bekanntes Nucleosid-Antibiotikum wurde 1971 Tunicamycin aus *Streptomyces lysosuperficus* von Takatsuki und Tamura isoliert. Die strukturell sehr ähnlichen Streptovirudine^[109–111] und Corynetoxine^[112] wurden kurze Zeit später entdeckt. Diese drei Nucleosid-Antibiotika zeigten allerdings nur Aktivitäten gegen Gram-positive Bakterien. Außerdem erwiesen sie sich als cytotoxisch, weshalb sie keine guten Leitstrukturen zur Entwicklung von neuartigen Antibiotika sind.^[113]

Capuramycin wurde 1985 aus *Streptomyces griseus* isoliert und teilt nur die Nucleosid-Struktur mit den anderen Klassen. Es zeigte Aktivitäten gegen Gram-positiven *Streptococcus pneumoniae* und *Mycobacterium smegmatis*, ist aber ebenfalls inaktiv gegen Gram-negative Stränge.^[114–116]

Die Mureidomycine, Pacidamycine, Napsamycine und Sansanmycine wurden zwischen den Jahren 1989 und 2007 entdeckt. Sie bestehen aus einer 3'-Desoxy-Uridineinheit mit einzigartiger Enamid-Bindung sowie aus der nicht-proteinogenen Aminosäure *N*-Methyl-2,3-diaminobuttersäure, an welche sich zwei aromatische Aminosäuren anschließen.

Auf die Caprazamycine, das Caprazamycin-Derivat CPZEN-45 und die Muraymycine wird im Folgenden detaillierter eingegangen.

2.2.1 Caprazamycine

Die Caprazamycine wurden 2003 von Igarashi et al.^[40] als Anti-Tuberkulose-Antibiotika entdeckt. Sie wurden aus den *Streptomyces* sp. MK730-62F isoliert. Das Grundgerüst ähnelt sehr den Liposidomycin-Antibiotika, mit welchen Isono et al. sich bereits 1985 befasst hatten.^[78] Im Gegensatz zu den Liposidomycinen besitzen sie eine methylierte Rhamnose am Ende der Kohlenwasserstoffkette, wohingegen ihnen eine Sulfat-Gruppe an der Aminoribose fehlt (Abb. 7). Diese fehlende Sulfat-Gruppe führt wahrscheinlich zur gesteigerten Aktivität der Caprazamycine im Vergleich zu den Liposidomycinen, da die hydrophile Sulfat-Gruppe zur schlechteren Permeabilität durch die Zellmembran zum aktiven Zentrum von MraY führt. Die bisher gefundenen natürlich vorkommenden Caprazamycine können in sieben Klassen mit gleichem Grundgerüst und unterschiedlichen lipophilen Seitenketten A-G eingeordnet werden (Abb. 8). Das Grundgerüst besteht aus einer Uridinyl-Glycin-Einheit an die in 5'-Position eine Aminoribose und ein Diazepanon geknüpft ist. Der Diazepanon-Ring ist ein

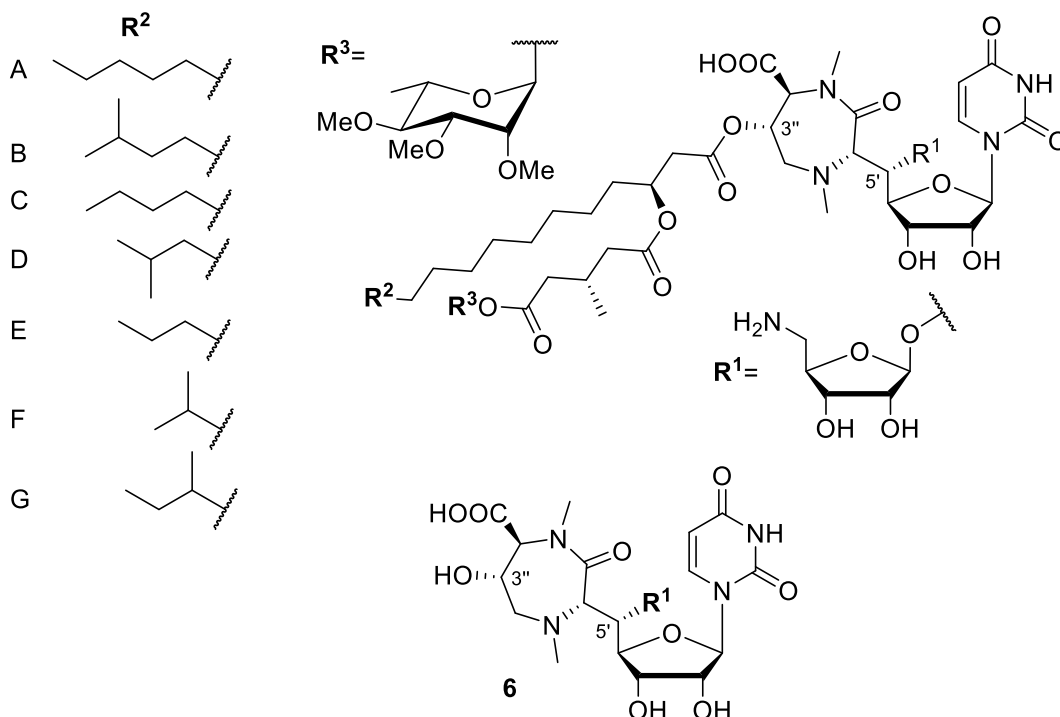


Abb. 8 Caprazamycine A-G und Caprazol 6.

Siebenring, der zwei Stickstoff-Atome beinhaltet. Dieses Grundgerüst wird Caprazol **6** genannt (Abb. 8). An der 3"-Position des Diazepanon-Ringes befindet sich eine lange komplexe Fettsäurekette, an deren Verzweigung eine glutaryl-verknüpfte methylierte L-Rhamnose positioniert ist.

Die absolute Konfiguration der Caprazamycine wurde durch eine Kristallstruktur von Caprazol **6** bestimmt und anschließend durch die Totalsynthese von Caprazol bestätigt.^[94] Außerdem konnte das Gencluster für die Biosynthese von Caprazamycinen identifiziert werden.^[119,120]

Tabelle 1 Aktivitäten von natürlich vorkommenden Caprazamycinen gegen ausgewählte Bakterien-Strämme.

CPZ	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	A	B	C	E	F
<i>M. smegmatis</i>	0.78- 1.56 ^[117]	1.56- 3.13 ^[117,118]	0.78- 1.56 ^[117]	0.39- 1.56 ^[117]	0.78- 1.56 ^[117]
<i>M. tuberculosis</i>	1.56 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]	3.13 ^[118] 1.56 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]	0.78 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]	0.78 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]	1.56 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]
<i>M. intracellulare</i>	0.78 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]	3.13 ^[118] 0.78 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]	0.78 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]	0.78 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]	1.56 $\mu\text{g/mg}$ ^[117]
<i>S. aureus</i>	0.78-1.56 ^[118]				
<i>B. subtilis</i>	1.56 ^[118]				

Die Caprazamycine fallen durch ihre exzellente Aktivitäten sowohl gegen multiresistente als auch sensitive Stämme von *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB und XDR-TB) auf. Dabei konnte keine signifikante Toxizität in Studien an Mäusen nachgewiesen werden. Unter den Caprazamycinen zeigte Caprazamycin B die vielversprechendste Anti-Tuberkulose-Aktivität (MIC = 3.13 µg/mL).^[40,94] In einer Kurzzeit-Studie mit *M. tuberculosis*-H37Rv-infizierten Mäusen konnte nach Gabe von Caprazamycin B in Dosen von 5 und 1.5 mg/kg/Tag bei intranasaler Verabreichung eine dosis-abhängige Reduktion der Anzahl der Tuberkelbakterien in den Lungen beobachtet werden, was auf die *in-vivo*-Wirksamkeit von Caprazamycinen hindeutet.^[121]

Desweiteren konnten Aktivitäten gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Bakterienstämme (MRSA) und Vancomycin-resistente *Enterococci*-Bakterienstämme (VRE) sowie gegen viele weitere Mykobakterien-Stämme und beispielweise *Bacillus subtilis* nachgewiesen werden. Einige ausgewählte Aktivitäten sind in Tabelle 1 dargestellt.

2005 wurde die erste Totalsynthese von Caprazol von Ichikawa und Matsuda publiziert.^[122]

Darauf aufbauend folgten Totalsynthesen von Shibasaki, Takemoto und Watanabe, sodass auch die komplexe Struktur von Caprazamycin A und B synthetisiert werden konnte.^[123–125]

Auf die Synthese der Caprazamycine wird genauer in Kap. 2.3 eingegangen. Außerdem wurden bereits mehrere SAR-Studien zur Vereinfachung des Grundgerüsts durchgeführt (siehe Kap. 2.2.1.1).

2.2.1.1 SAR-Studien an Caprazamycin-Derivaten

Durch die erste Totalsynthese von (+)-Caprazol^[122] eröffnete sich die Möglichkeit für SAR-Studien. Caprazol selbst besitzt keine antibakterielle Aktivität mehr. Durch das Einführen einer einfachen linearen lipophilen Seitenkette (Palmitinsäure) in Verbindung **7** konnte die biologische Aktivität wieder zurückgewonnen werden (Abb. 9).^[126] Auch die direkte Fixierung dieser lipophilen Seitenkette über eine C-C-Verknüpfung führte zu keinem

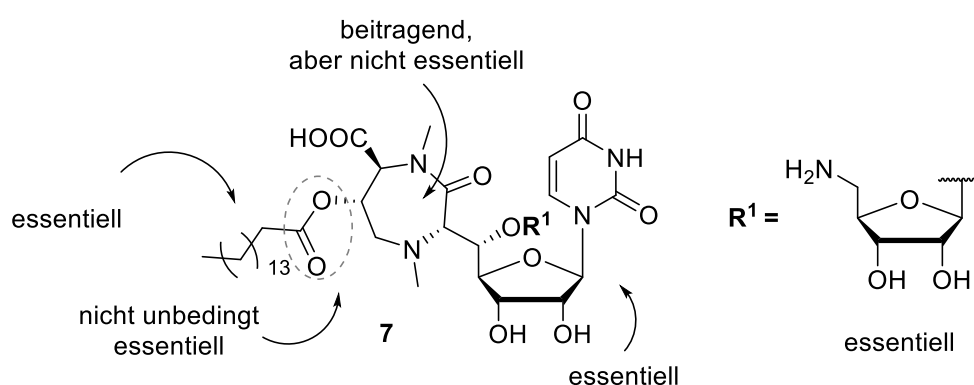


Abb. 9 Struktur-Einheiten und ihre Rolle im Palmitoyl-Caprazol.

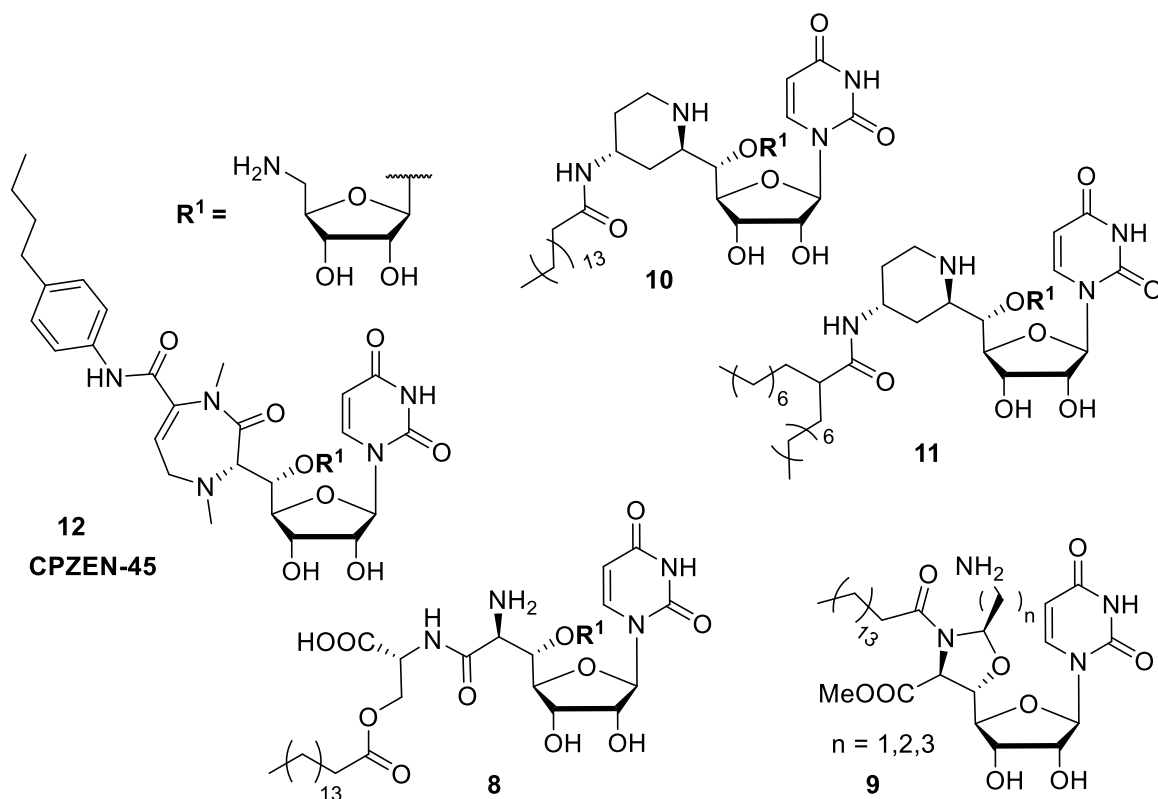


Abb. 10 Caprazamycin-Analoga ohne Diazepanon-Struktur.

drastischen Aktivitätsverlust, dafür aber zu einer Stabilitätssteigerung, da keine instabile β -Acyloxy-Carbonsäure-Einheit mehr vorhanden ist.^[128] Weiterführende SAR-Studien zeigten, dass die Uridin-Einheit und die Aminoribose-Einheit essentiell für die biologische Aktivität sind.^[127,131] Der Diazepanon-Ring begünstigt die biologische Aktivität, da er als ein räumliches Gerüst fungiert, ist aber nicht zwingend notwendig für die Aktivität. In Abb. 10

Tabelle 2 Aktivitäten von Caprazamycin-Analoga. Die IC₅₀-Werte (in vitro) zur *MraY*-Inhibition sind schwer miteinander vergleichbar, da das verwendete aufgereinigte *MraY* aus unterschiedlichen Kulturen isoliert wurde.

	MIC $\mu\text{g/mL}$					
	7	12	10	11	8	9
<i>M. tuberculosis</i>		1.56 ^[118]				
<i>M. smegmatis</i>	6.25 ^[126]	6.25 ^[118]			50 ^[127]	
<i>E. faecalis</i>	2 ^[128]		2 ^[129]	4 ^[129]	50 ^[127]	16-64 ^[130]
(VRE)	6.25 ^[126]					
<i>S. aureus</i>	0.5 ^[128]	100 ^[118]	16 ^[129]	8 ^[129]	25-50	8-13 ^[130]
(MRSA)	12.5 ^[126]					
IC ₅₀	1.2 nM ^[128]		24 nM ^[129]			920-1200 μM ^[130]
(<i>MraY</i> in vitro)	(<i>S. aureus</i> <i>MraY</i>)		(<i>S. aureus</i> <i>MraY</i>)			(<i>B. subtilis</i> <i>MraY</i>)

sind Analoga ohne Diazepanon-Struktur abgebildet. Die offenkettige Struktur **8** zeigte die geringsten Aktivitäten (Tabelle 2).^[127] Durch die Fixierung der Reste in einem Oxazolidin-Ring **9** oder Piperidin-Ring **10** konnten passable Aktivitäten erzielt werden.^[129,130]

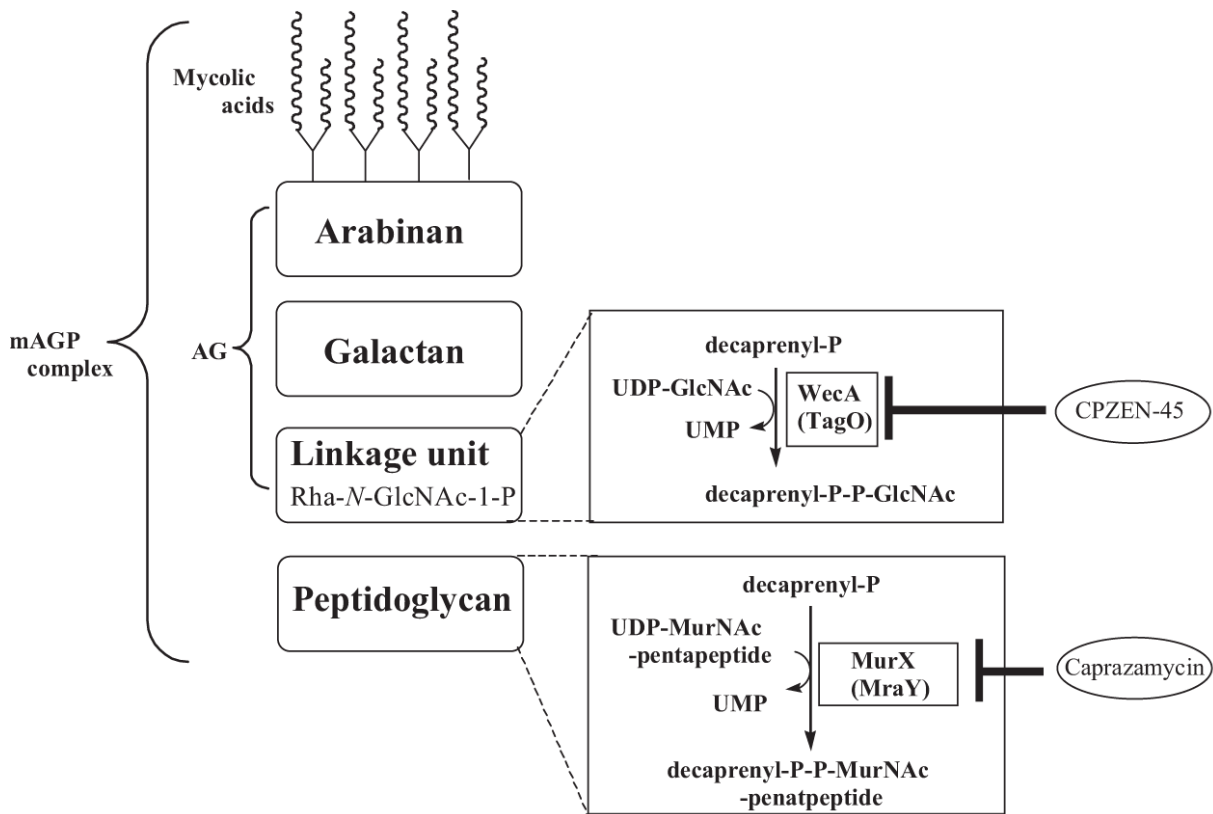
Anhand der Analoga **10** und **11** stellte sich außerdem heraus, dass ein verzweigter Fettsäure-Rest auf Grund von verringerter Cytotoxizität besser geeignet ist.^[129] Durch die Einführung einer Doppelbindung im Diazepanon-Ring wurde in semisynthetischen Studien die hochpotente Verbindung CPZEN-45 **12** entdeckt (siehe Kap. 2.2.2).^[118,132]

2.2.2 CPZEN-45

In einer semisynthetischen Studie über Caprazamycine wurde die besonders interessante Verbindung CPZEN-45 **12** (Abb. 10) erhalten. Sie entstand aus dem biologisch inaktiven Caprazen, welches aus einem Gemisch aus unterschiedlichen Caprazamycinen isoliert werden konnte.^[118] Später wurde eine Totalsynthese entwickelt.^[133]

CPZEN-45 **12** zeigte exzellente antibakterielle Aktivitäten gegen *Mycobacterium tuberculosis* unter anderem auch gegen multiresistente Stämme. Außerdem zeigte es eine vielversprechende therapeutische Wirksamkeit in einem Tuberkulose-infizierten Maus-Modell mit XDR-TB-Stämmen, die resistent gegen zehn Tuberkulose-Medikamente waren.^[134] Generell zeigte CPZEN-45 gute Aktivitäten gegen langsam wachsende Mykobakterien, ist jedoch nahezu inaktiv gegen andere Gram-positive Bakterien wie *S. aureus* (siehe Tabelle 2).^[132]

CPZEN-45 zeigte keine Kreuzresistenzen mit Caprazamycinen, weshalb vermutet wurde, dass es einen anderen Wirkmechanismus besitzt.^[132] Untersuchungen ergaben, dass CPZEN-45 die Biosynthese von Mycolyl-Arabinogalactan hemmt (Abb. 11). CPZEN-45 inhibiert WecA, welches in die Mycolyl-Arabinogalactan-Biosynthese in *Mycobacterium tuberculosis* involviert ist (IC_{50} (WecA) = 6.4 nM).^[132] Das primäre Target von CPZEN-45 in *Bacillus subtilis* ist jedoch die Undecaprenyl-Phosphat-GlcNAc-1-Phosphat-Transferase (TagO: ein Ortholog von WecA, welches in die Biosynthese von Teichonsäuren involviert ist).^[56,132,135,136] Somit besitzt CPZEN-45 ein anderes Target im Vergleich zu den Caprazamycinen, die *MraY* inhibieren (Abb. 10). Die Arabinogalactan-Schicht ist für *Mycobacterium tuberculosis* genauso essenziell wie die Peptidoglycan-Schicht. WecA und *MraY* waren bisher in keiner klinischen Studie das Target für Anti-Tuberkulose-Medikamente. Von daher ist insbesondere CPZEN-45 ein vielversprechender Kandidat für die Entwicklung eines solchen Medikamentes. CPZEN-45 befindet sich in präklinischen Studien als Anti-Tuberkulose-Präparat.^[137]



(mAGP: mycolyl-arabinogalactan-peptidoglycan, AG: arabinogalactan)

Abb. 11 Zellwandstruktur von *Mycobacterium tuberculosis*
(aus: K. Kimura, *J. Antibiot.* 2019, 72, 877–889).

Insgesamt überwindet CPZEN-45 einige Nachteile der Caprazamycine. So zeigte es eine einfachere semisynthetische als auch totalsynthetische Zugänglichkeit und eine bessere Wasserlöslichkeit.

2.2.3 Muraymycine

Der derzeitige Stand von Synthese und SAR-Studien zu Muraymycinen ist in einem Übersichtsartikel zusammengefasst.^[138]

Ducho und Mitarbeiter entwickelten eine Synthese für 5'-defunktionalisierte Muraymycine. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die von Mc Donald et al. isolierten Muraymycine **A1** und **A5** tendenziell die besten Aktivitäten aufwiesen, wobei Muraymycin **A5** eine Abwandlung von Muraymycin **A1** ohne Aminoribose-Einheit ist (Abb. 12).^[77]

Die 5'-defunktionalisierten Analoga von Muraymycin **C4** und **D2** wurden im Arbeitskreis Ducho synthetisiert.^[139–142] Das natürlich vorkommende Muraymycin **C4** besitzt in der 5'-Position eine Hydroxyl-Funktion und Muraymycin **D2** eine Aminoribose.

Das 5'-Desoxy-Muraymycin **C4** zeigte *in-vitro*-Aktivität gegen *MraY* aus *S. aureus* ($IC_{50} = 95 \pm 19 \text{ nM}$)^[143] und *in cellulo* gegen *E. coli*-Stämme (DH5 alpha und $\Delta tolC$). Außerdem zeigte es gute metabolische Stabilitäten sowie keine Cytotoxizität gegenüber humanen Zellen.^[138]

Das 5'-defunktionalisierte Muraymycin **D2** zeigte *in-vitro*-Aktivität gegen *MraY* aus *S. aureus* ($IC_{50} = 0.67 \pm 0.12 \mu\text{M}$). Das natürlich vorkommende Muraymycin **D2** wurde ebenfalls von Ducho und Mitarbeitern getestet. Es zeigte einen IC_{50} -Wert von $0.39 \pm 0.11 \text{ nM}$, welcher 2000-mal so hoch ist wie der des defunktionalisierten Analogons.^[144] Durch Weglassen der Aminoribose-Einheit wird folglich die Target-Interaktion geschwächt. Dennoch ist die defunktionalisierte Form ein guter Inhibitor im nanomolaren Bereich. Durch die deutlich vereinfachte Synthese sind 5'-defunktionalisierte Muraymycine somit gute Leitstrukturen für SAR-Studien, da sie immer noch ausreichende inhibitorische Aktivitäten für nachvollziehbare SAR-Ergebnisse aufweisen.

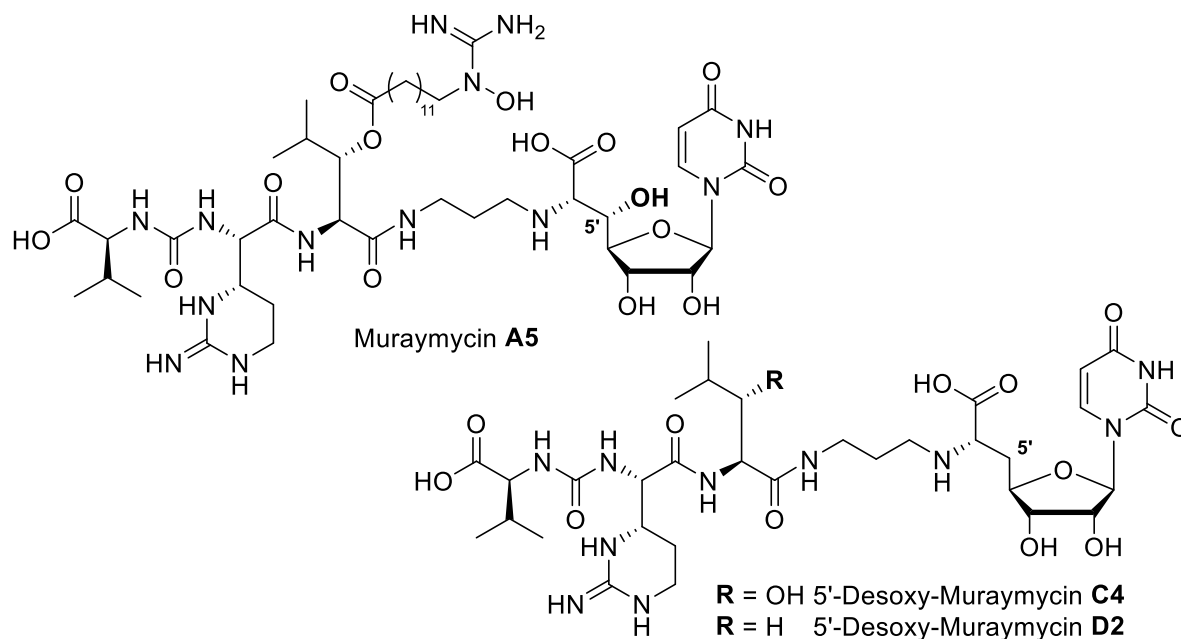


Abb. 12 Muraymycin **A5** und 5'-Desoxy Muraymycin **C4** und **D2**.

In 2016 wurde von Lee und Mitarbeitern eine Kristallstruktur vom Target-Enzym *MraY* aus *Aquifex aeolicus* komplexiert mit Muraymycin **D2** als Inhibitor berichtet (siehe Abb. 6).^[145]

Sie fanden heraus, dass das Enzym signifikante Konformationsänderungen bei der Inhibitor-Bindung eingeht. Einige Reste legen dabei Distanzen von 5 bis 17 Å zurück. Dazu konnten zwei Bindungstaschen für die Uridin-Einheit und die Aminoribose-Einheit identifiziert werden. Die Peptidkette adressiert keine Bindungstasche und liegt auf der Oberfläche des Proteins. Auf Grund der hohen Flexibilität des Enzyms ist es schwierig, Wechselwirkungen mit neuartigen Inhibitoren vorauszusagen.

2.3 Synthese von Caprazamycinen

Die Synthese der komplexen Struktur der Caprazamycine ist sehr aufwendig. Caprazamycine besitzen beispielsweise insgesamt 19 Stereozentren. Zunächst wurden nur sehr vereinfachte Strukturen, wie z.B. Uridyldiazepanon, synthetisiert, oftmals mit falscher Stereochemie. 2005 erfolgte die erste Totalsynthese von Caprazol **6**, welches als Grundbaustein für alle Caprazamycine angesehen werden kann (siehe Kap. 2.3.2).^[122] 2015 folgten dann die ersten Totalsynthesen von Caprazamycin A und B, in der die labile Fettsäureseitenkette erfolgreich an die Caprazol-Struktur gekuppelt wurde.^[124,125] Außerdem unterschied sich die restliche Synthese von Caprazamycin A ebenfalls deutlich von der vorherigen Totalsynthese des Caprazols (siehe Kap. 2.3.3).

Generell kann als schwierigster Schlüsselschritt in der Synthese der Caprazamycine der Aufbau des Diazepanon-Ringes (siehe Kap. 2.3.1) angesehen werden. Dies geschieht in der Regel durch einen Nucleosyl-Aminosäure-Baustein (siehe Kap. 2.3.4) und einen Aminosäure-Baustein (siehe Kap. 2.3.5). Im Folgenden wird zunächst auf die unterschiedlichen Strategien zum Aufbau des Diazepanon-Ringes eingegangen. Anschließend folgen die Totalsynthesen von Ichikawa und Matsuda sowie von Igarashi und Takemoto und abschließend wird auf die Synthese der Nucleosyl-Aminosäure-Bausteine und Aminosäurebausteine eingegangen. Außerdem werden kurz die Schlüsselschritte der Synthese des Caprazamycin-Derivates CPZEN-45 beschrieben.

2.3.1 Aufbau der Diazepanon-Einheit

Bisher gibt es fünf unterschiedliche Möglichkeiten den Diazepanon-Ring aus Caprazamycinen aufzubauen. Jedoch erfolgten viele Studien zu Modell-Verbindungen ohne Uridin-Einheit. Nachfolgend sind die Möglichkeiten 1-4 (Kap. 2.3.1.1-2.3.1.4) beschrieben (Abb. 13). Auf Variante 1 (reduktive Aminierung) wird zusätzlich in der Totalsynthese von

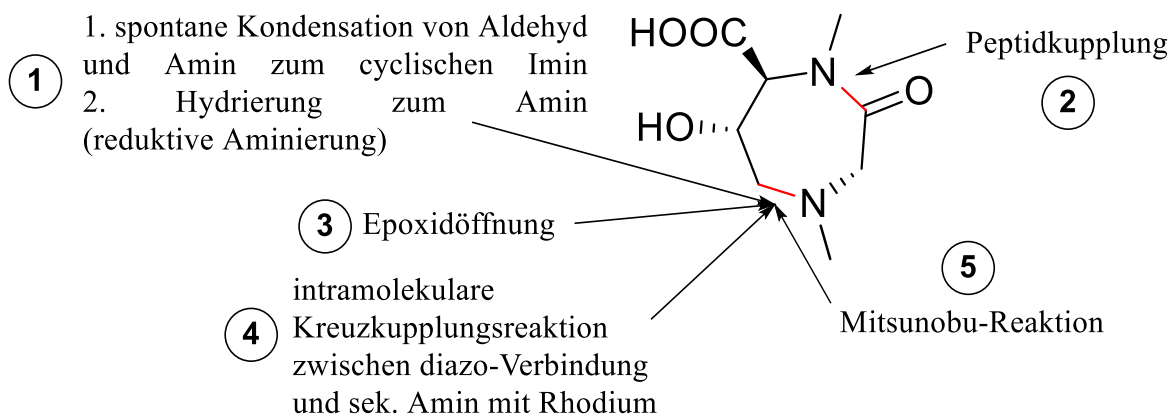


Abb. 13 Varianten zum Aufbau der Diazepanon-Einheit.

Ichickawa und Matsuda (Kap. 2.3.2) und auf Variante 5 in der Totalsynthese von Igarashi und Takemoto (Kap. 2.3.3) eingegangen.

2.3.1.1 Ringschluss über spontane Iminbildung gefolgt von Hydrierung

Erste synthetische Arbeiten zu den Liposidomycinen wurden bereits 1992 von Isono et al. veröffentlicht.^[146] Sie synthetisierten ein Ribosyl-Diazepanon-Derivat als Vorstufe zu den Liposidomycinen. Der Ringschluss zum Diazepanon erfolgte nach der Hydrierung eines Azides. Durch eine spontane intramolekulare Kondensation des entstandenenamins mit einem zuvor im Molekül installierten Aldehyd kam es zur Ausbildung eines cyclischen Imins (Reaktion nicht abgebildet). Es fand allerdings keine Reduktion des Imins zum im Diazepanon vorhandenen Amin statt.

Die Synthese diente als Vorbild für die Gruppe von Knapp et al. zur Synthese von Uridyldiazepanon-Derivaten. Sie führten eine Ozonolyse am terminalen Olefin gefolgt von der Hydrierung einer Azid-Einheit durch und konnten im Anschluss das spontan gebildete cyclische Imin durch reduktive Aminierung zum Diazepanon umsetzen (Reaktion nicht abgebildet).^[147]

In einer abgewandelten Form synthetisierten sie auch den Diazepanon-Ring **13** (Abb. 14).^[148] Hier erfolgte die Cyclisierung ebenfalls nach der Ozonolyse des terminalen Olefins in Verbindung **14**. Das Amin wurde, im Gegensatz zu den vorherigen Synthesen, durch die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe unter Wasserstoffatmosphäre generiert. Das gebildete cyclische Imin reagierte unter diesen Bedingungen direkt zum Amin **13**. Der Nachteil dieser Methode ist, dass man ein racemisches Gemisch erhält und somit keine Aussage zur absoluten Konfiguration tätigen kann. Nakajima und Ubukata synthetisierten ebenfalls ein Diazepanon-Derivat durch Swern-Oxidation eines Alkohols gefolgt von der Hydrierung eines Azids mit simultaner Iminbildung.^[149] In folgenden Synthesen war es ihnen jedoch nicht möglich, das Diazepanon-Derivat mit einer Uracil-Einheit zu verbinden.^[150]

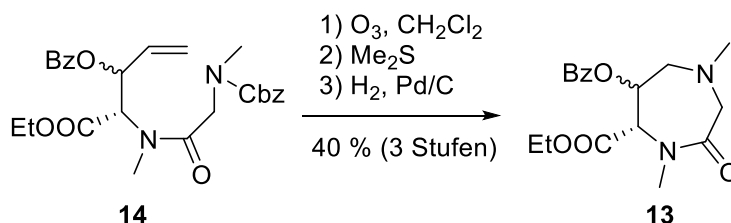


Abb. 14 Ringschluss nach Knapp et al.

2.3.1.2 Ringschluss über Peptidkupplung

Kim et al. synthetisierten den Diazepanon-Ring **15** in einer intramolekularen Peptidkupplung von **16** mit DCC als Kupplungsreagenz (Abb. 15).^[151] Anschließend wurde der Diazepanon-

Ring in einer Aldol-Reaktion mit dem Uridin-5'-Aldehyd verknüpft, welche jedoch nicht stereoselektiv ablief. Le Merrer und Gravier-Pelletier führten die Lactamisierung unter ähnlichen Bedingungen durch.^[152]

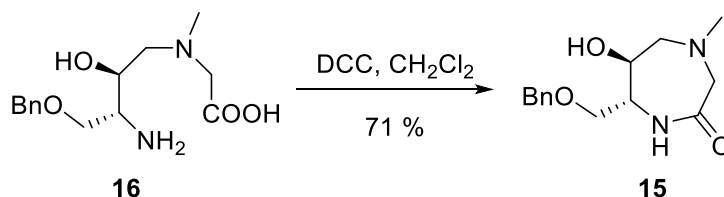


Abb. 15 Ringschluss nach Kim et al.

Greck et al. synthetisierten ein epimeres Ribosyl-Diazepanon-Derivat und stellten den Diazepanon-Ring unter der Verwendung von HOBT, DMAP und EDC als Kupplungsreagenzien da.^[153] Die Ausbeute lag allerdings nur bei 28 %.

2.3.1.3 Ringschluss über Epoxidöffnung

Der Ringschluss über Epoxidöffnung stellte sich als schwierig heraus. Sarabia et al. entwickelten eine Methode, in der Epoxid **17** mit dem zweizähligen Nucleophil *N,N*-Dimethylpropandiamin funktionalisiert wurde. Das so entstandene *N*-Methylamid-Intermediat **18** cyclisierte spontan zum Diazepanon-Derivat **19** (Abb. 16).^[154] Um durch diese Methode zu Caprazol-Derivaten zu gelangen, wurde die Reaktion mit funktionalisierten *N,N*-Dimethylpropandiamin-Fragmenten wiederholt. Eine Ringschluss-Reaktion war unter diesen Bedingungen aber nicht möglich.^[155] Letztendlich führte nur eine reduktive Aminierung eines Aldehyds nach einer Oxiran-Ringöffnung durch Methylamin zum gewünschten funktionalisierten Diazepanon-Derivat. Alle Derivate hatten epimere Konfigurationen im Vergleich zum Caprazol. Miyaoka et al. erzielten den Ringschluss unter ähnlichen Bedingungen wie Sarabia et al. Bei einer Epoxidöffnung durch einen intramolekularen nucleophilen Angriff eines sekundärenamins in siedendem Tetrahydrofuran wurde der Siebenring des 6'-Epimers geschlossen.^[156]

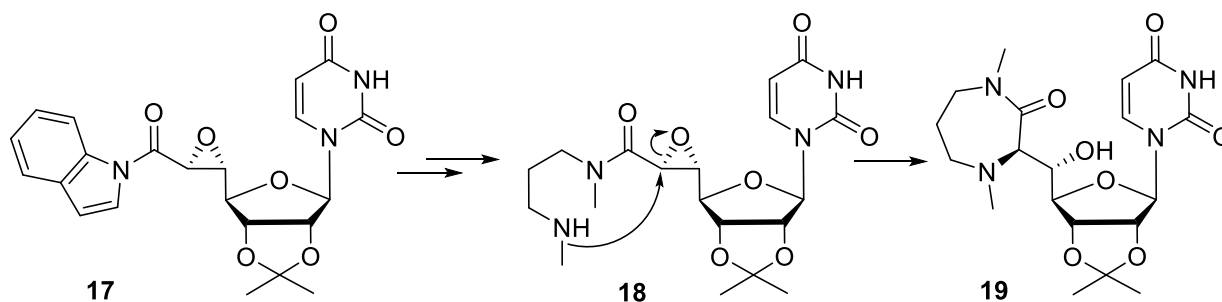


Abb. 16 Diazepanon-Ringschluss nach Sarabia et al.

2.3.1.4 Ringschluss über Kreuzkupplung

Sarabia et al. verfolgten ebenfalls einen Ansatz, in dem der Ringschluss durch eine intramolekulare Kreuzkupplung mit einem Rhodium-Katalysator zwischen einer Diazo-Verbindung und dem methylierten sekundären Amin erfolgte. Das sekundäre Amin war zuvor ebenfalls durch einen nucleophilen Angriff von Methylamin an einen Oxiran-Ring ins Molekül eingeführt worden. Mit dieser Methode konnte allerdings nur das 6'-*epi*-Caprazol-Derivat generiert werden.^[155]

2.3.2 Synthese nach Ichikawa und Matsuda

Die erste Totalsynthese eines Caprazamycin-Derivats ((+)-Caprazol) wurde 2005 von Ichikawa und Matsuda veröffentlicht.^[122] Daraufhin wurden SAR-Studien durchgeführt (vgl. Kap. 2.2.1.1) und die leicht modifizierte Syntheseroute des biologisch aktiven Palmitoyl-Caprazols **7** publiziert, welche im Folgenden näher betrachtet wird.^[126]

Das Caprazol-Derivat wurde aus dem Nucleosid-Grundbaustein **20** und dem Aminosäure-Grundbaustein **21** aufgebaut, und der Ringschluss zum Diazepanon erfolgte durch eine intramolekulare reduktive Aminierung.

2',3'-*O*-Isopropyliden-geschütztes Uridin **22** wurde mit IBX^[157] zum Aldehyd oxidiert und in einer Wittig-Reaktion^[158] zum α,β -ungesättigten Ester **23** umgesetzt (Abb. 17). Durch eine asymmetrische *Sharpless*-Aminohydroxylierung^[159] wurde die (5'*S*,6'*S*)-Nucleosyl-

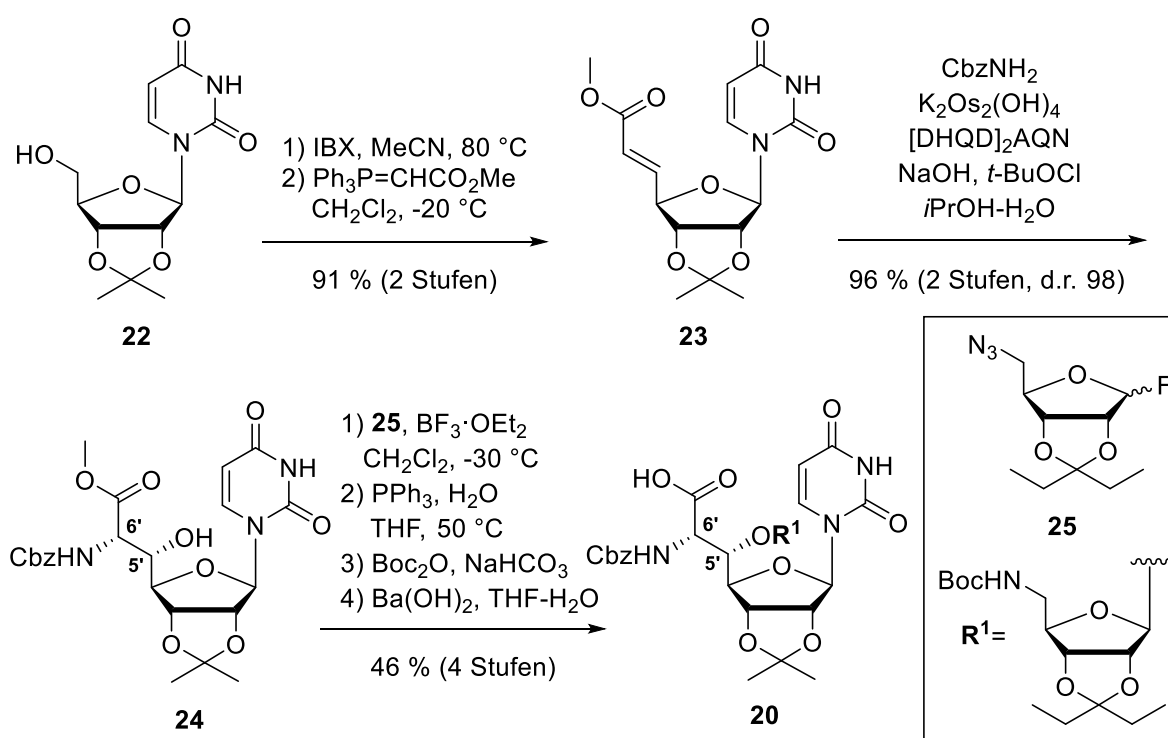


Abb. 17 Synthese des Nucleosid-Grundbausteins **20** von Ichikawa und Matsuda.

Aminosäure **24** stereoselektiv erzeugt. Die Ribosylierung erfolgte mit dem Fluorid-Donor **25**, welcher die β -Selektivität durch sterische Hinderung der auf der α -Seite der Ribofuranose installierten Schutzgruppe kontrollierte. Die Reaktion wurde mit Bortrifluoriddiethyletherat als Promotor mit einer guten β -Selektivität ($\beta/\alpha = 24/1$) durchgeführt.^[160] Diese Ribosylierung stellt einen limitierenden Faktor in der Totalsynthese von vielen Nucleosid-Antibiotika dar, unter anderem bei den Muraymycinen.^[161]

Durch Veränderung der funktionellen Gruppen und Schutzgruppen wurde der Nucleosid-Grundbaustein **20** in einer Ausbeute von 46 % über 4 Stufen erhalten. Im Gegensatz zu vorherigen Syntheserouten wurde auf eine Schützung der Uracil-Einheit verzichtet, da diese die Konstruktion des Diazepanon verkomplizierte und sich die Entschützung als problematisch erwiesen hatte.^[122,162]

Die Synthese des Aminosäure-Grundbausteins **26** wurde im Gegensatz zur 2005 publizierten Synthese modifiziert, da die am Diazepanon-Ring vorkommende Carbonsäure nicht in Anwesenheit des Acyl-Restes aus einem Alkohol generiert werden konnte und somit in einem früheren Syntheseschritt eingeführt werden musste. Der Aminosäure-Grundbaustein **26** wurde ausgehend von D-Serin, welches zum Garner-Aldehyd^[163,164] **27** nach literaturbekannter Synthese umgesetzt wurde, synthetisiert. Die Einführung der Hydroxyvinyl-Funktion erfolgte über eine Grignard-Reaktion gefolgt von einer Umschüttung zu Verbindung **28** (Abb. 18).

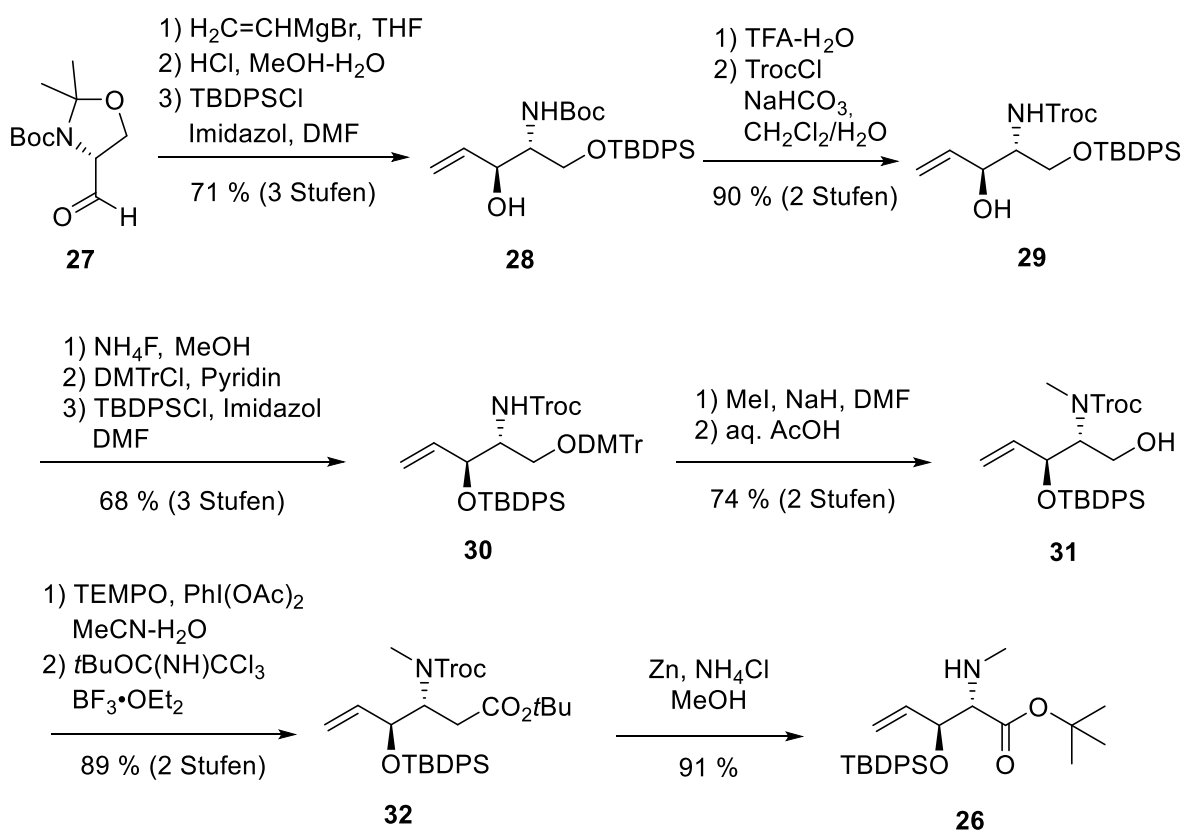


Abb. 18 Synthese des Aminosäure-Grundbausteins nach Ichikawa und Matsuda.

Zwei weitere Umschüttungen, zuerst am Amin zur Verbindung **29** und dann an der primären Hydroxyl-Funktion, sowie eine Schüttung der sekundären Hydroxyl-Funktion folgten. Nachdem die so entstandene geschüttete Verbindung **30** mit Hilfe von Methyljodid *N*-methyliert wurde, wurde die primäre Hydroxyl-Funktion wieder sauer entschüttet. Der primäre Alkohol **31** wurde mittels TEMPO und BAIB zur Carbonsäure oxidiert und diese wurde als *tert*-Butyl-Ester geschüttet. Der vollstüttig geschüttete Baustein **32** wurde zuletzt am

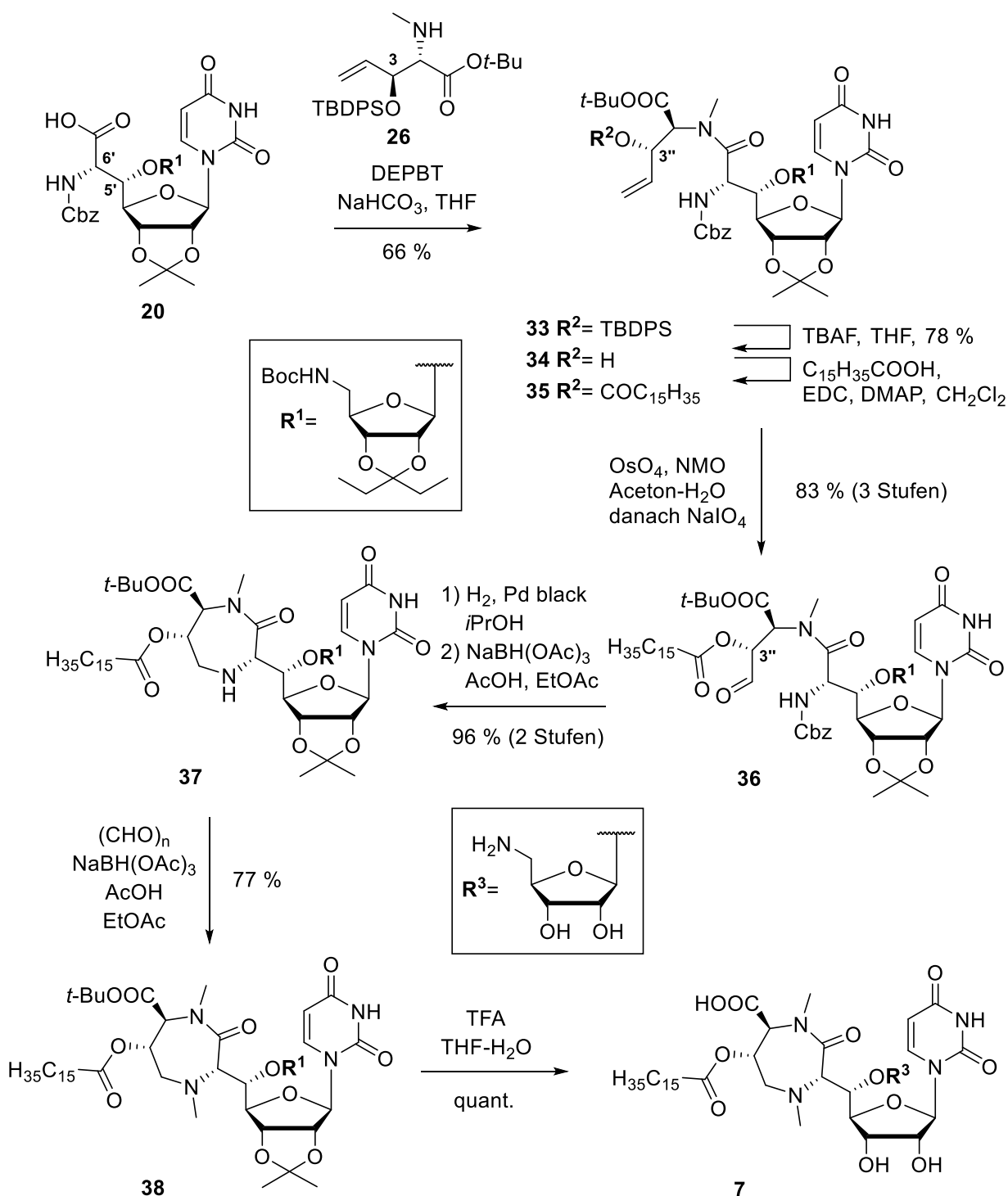


Abb. 19 Aufbau des Palmitoyl-Caprazols 7.

Amin selektiv entschützt. Somit konnte der Aminosäure-Grundbaustein **26** in 17 Schritten in einer Ausbeute von 16 % synthetisiert werden.

Die beiden synthetisierten Grundbausteine **20** und **26** wurden in einer Peptidkupplung mit DEPBT als Kupplungsreagenz zum Peptid **33** verknüpft (Abb. 19). Anschließend wurde die 3"-Hydroxyl-Funktion durch TBAF entschützt, damit Alkohol **34** mit Palmitinsäure unter Verwendung von EDC und DMAP zu Verbindung **35** verestert werden konnte. Das terminale Olefin wurde nun durch Osmiumtetroxid bishydroxyliert und anschließend wurde durch die Zugabe von Natriumperiodat das gebildete Diol oxidativ gespalten. Der so entstandene Aldehyd **36** wurde mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle Cbz-entschützt, damit das entstandene Amin und der Aldehyd in einer intramolekularen reduktiven Aminierung zum Diazepanon-Ring **37** cyclisieren können. Hierzu wurde Natriumtriacetoxyborhydrid verwendet und die Reaktion lief ausgehend vom Aldehyd **36** in einer Ausbeute von 96 % ab. Abschließend wurde das sekundäre Amin im Diazepanon-Ring durch eine reduktive Aminierung mit *para*-Formaldehyd methyliert und dann wurde die Verbindung **38** global mit Trifluoressigsäure zum Palmitoyl-Caprazol **7** entschützt.

2.3.3 Synthese nach Igarashi und Takemoto

Die Totalsynthese der vollständigen Caprazamycin-Struktur ist auch auf Grund der substituierten Fettsäure-Seitenkette schwierig. Sie beinhaltet eine β -Acyloxycarbonyl-Struktur sowie eine *O*-Acyl-Glycosidische Bindung, die beide labil sind. Takemoto et al. publizierten 2015 dennoch die erste Totalsynthese von Caprazamycin A.^[125] Die wichtigen Schritte der Syntheseroute (Abb. 21) sind die Einführung und der Aufbau der lipophilen Seitenketten **39** und **40**, der Diazepanon-Ringschluss zu **41** über eine Mitsunobu-Reaktion, ausgehend vom Alkohol **42** (Abb. 20), sowie der Aufbau des Uridinyl-Glycin-Grundbausteins **43** mit Hilfe einer diastereoselektiven Aldol-Reaktion zwischen Isocyanat **44** und dem geschützten Uridin-

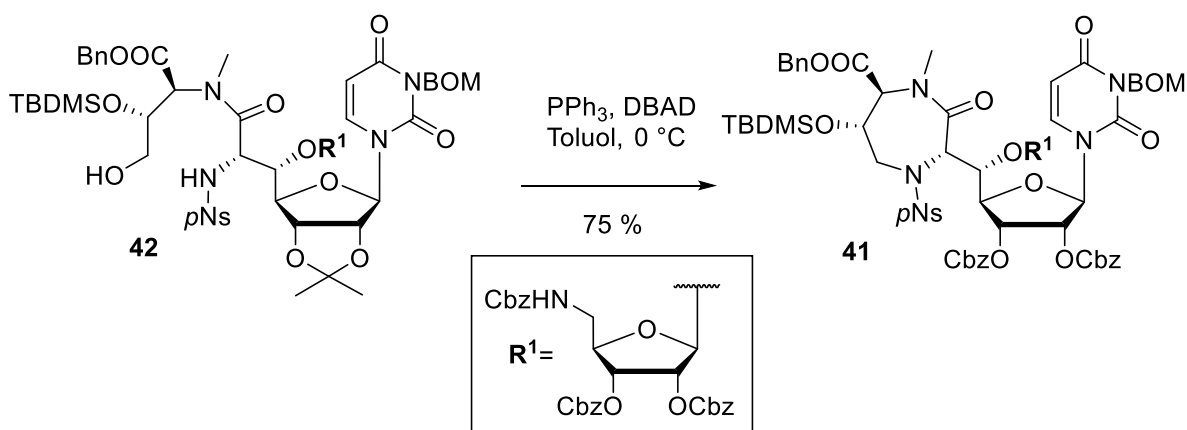


Abb. 20 Synthese von **39**.

5'-Aldehyd **45**, welche von der Thioharnstoff-Verbindung **46** katalysiert wurde (Abb. 21). Der Aminosäurebaustein **47** wurde in 10 Schritten ausgehend von (+)-Diethyl-L-tartrat **41** synthetisiert und anschließend mit dem Nucleosyl-Baustein **43** mit Hilfe des Ghosez-Reagenz^[165] zum Peptid umgesetzt. 2019 wurde von den gleichen Wissenschaftlern eine leicht modifizierte, skalierbare Totalsynthese von Caprazamycin A veröffentlicht.^[166] Hierbei standen der stereoselektive Aufbau der Nucleosyl-Aminosäure mittels einer diastereoselektiven Aldol-Reaktion sowie die Einführung der labilen Fettsäure-Seitenkette im Fokus.

Sarabia et al. war es hingegen nicht möglich gewesen, den Siebenring über eine Mitsunobu-Reaktion aufzubauen.^[155]

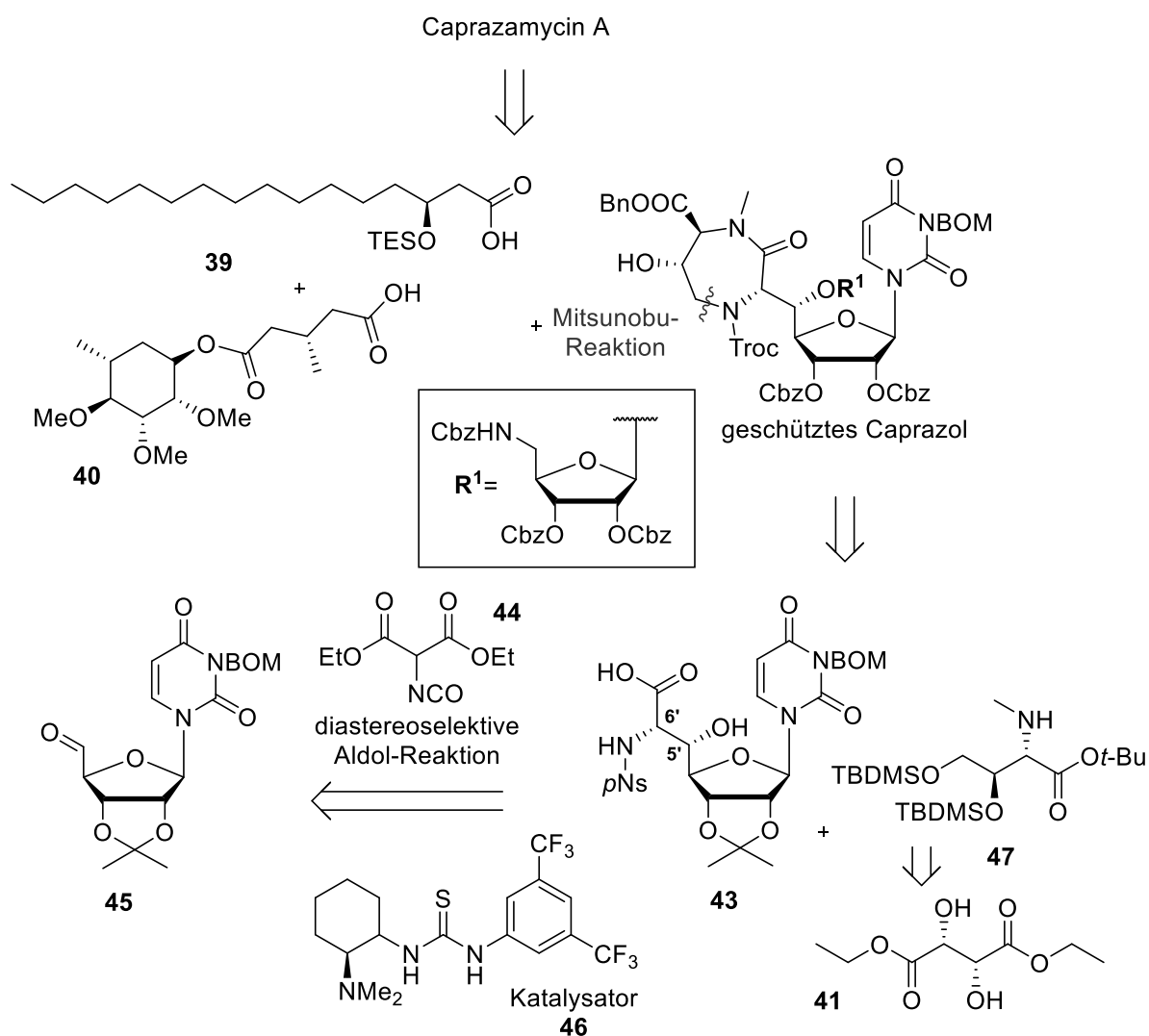


Abb. 21 Retrosynthese von Caprazamycin A nach Takemoto et al.

2.3.4 Synthese von Nucleosyl-Aminosäuren

Die Nucleosyl-Aminosäure-Struktur findet man nicht nur in den Caprazamycinen, sondern auch in vielen anderen Nucleosid-Antibiotika, wie zum Beispiel in Muraymycinen, Liposidomycinen oder Sphaerimicin (vgl. Abb. 7). Ichikawa und Matsuda verwendeten zum Aufbau dieser Einheit eine Wittig-Horner-Reaktion sowie eine asymmetrische Sharpless-Aminohydroxylierung^[159], gefolgt von einer Ribosylierung mit einem Fluorid-Donor (Abb. 17). Takemoto baute die Nucleosyl-Aminosäure durch eine diastereoselektive Aldol-Reaktion auf (Abb. 21).

Ducho und Mitarbeiter entwickelten ebenfalls eine Synthesestrategie für ribosylierte (5'S,6'S)-Nucleosyl-Aminosäuren mit einem anderen Schutzgruppen-Muster. Ausgehend von Fluorid-Donor **25**, welcher ebenfalls von Ichikawa und Matsuda verwendet worden war (Abb. 17), konnte das *n*-Pentenyl-Glycosid **48** dargestellt werden. Die Glycosylierung des Akzeptors **48** stellte sich auf Grund von sterischen Wechselwirkungen als schwierig heraus. Dennoch konnte eine milde und robuste Ribosylierungs-Methode unter der Verwendung von *N*-Iodsuccinimid (NIS) und katalytischer Mengen von Triethylsilyltriflat (TESOTf) entwickelt werden und somit **49** erfolgreich mit einer Ausbeute von 36 % ausgehend von **50** dargestellt werden (Abb. 22). Der Nucleosyl-Aminosäure-Baustein **51** konnte nach drei weiteren Schritten isoliert werden.

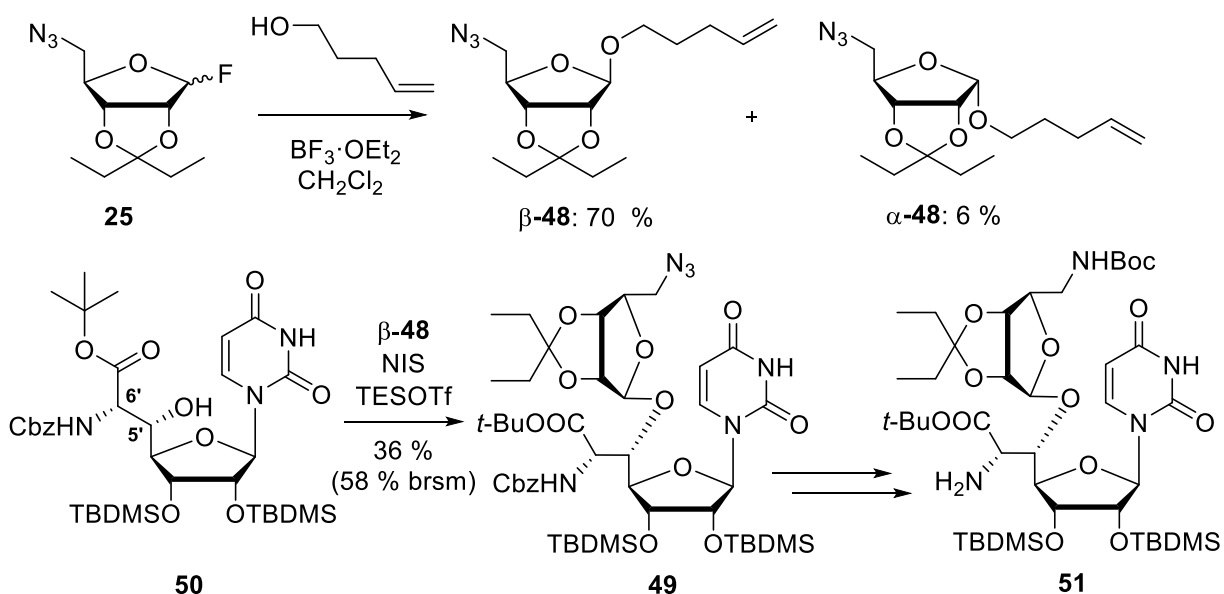


Abb. 22 Synthese des *n*-Pentenyl-Glycosyl-Donors **48** und des Nucleosyl-Aminosäurebausteins **51** nach Ducho und Mitarbeitern.

Außerdem wurde von Ducho et al. eine Syntheseroute für 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäuren entwickelt (Abb. 23).^[167–169] Diese Analoga sind synthetisch einfacher zugänglich. Dabei wurde der TBDMS-geschützte Uridin-5'-Aldehyd **52** durch dreifache TBDMS-Schätzung mit anschließender selektiver Entschätzung der 5'-Hydroxyl-Funktion und IBX-Oxidation aus Uridin gewonnen. Anschließend wurde **52** in einer Z-selektiven Wittig-Horner-Reaktion mit dem Phosphonat **53** umgesetzt. Das resultierende Olefin **54** wurde mit einer hohen Diastereoselektivität gebildet. Anschließend wurde in einer homogenen, asymmetrischen Hydrierung mit dem chiralen Katalysator (*S,S*)-Me-DUPHOS-Rh^[170] oder (*R,R*)-Me-DUPHOS-Rh^[170] die diastereomerenreine (6'*S*)- oder (6'*R*)-Nucleosyl-Aminosäure **55** oder **56** erhalten.

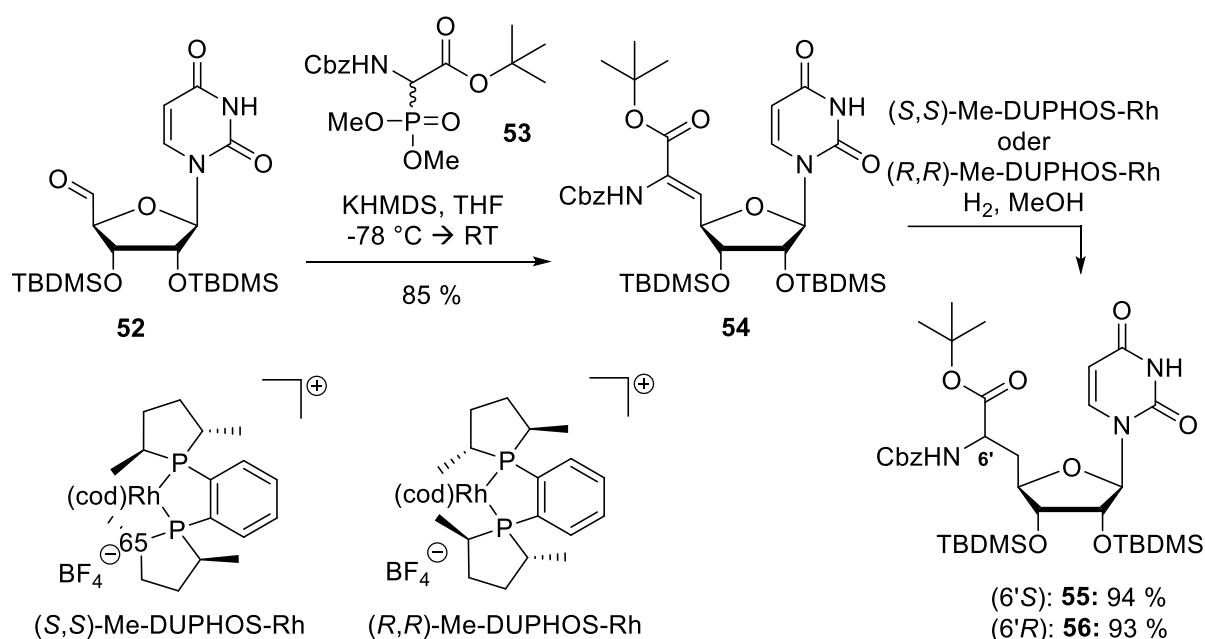


Abb. 23 Synthese von 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Bausteinen.

2.3.5 Synthese der Aminosäure-Bausteine

Zum Aufbau des Diazepanon-Ringes wird neben einer Nucleosyl-Aminosäure ein weiterer Aminosäure-Baustein benötigt. Dieser wurde auf unterschiedlichsten Routen synthetisiert. Ichikawa und Matsuda generierten diesen Baustein ausgehend von D-Serin über einen Garner-Aldehyd (Abb. 18). Takemoto und Mitarbeiter erhielten ihren Aminosäure-Baustein **47** ausgehend von L-(+)-Diethyltartrat **41** (Abb. 21). Watanabe und Shibasaki entwickelten eine katalytische enantioselektive Nitroaldol-Reaktion ausgehend von Zimtaldehyd und *O*-Benzylnitroethanol zum Aminosäure-Baustein.^[123] Sarabia stellte seine für Synthesen von 6'-*epi*-Caprazol benötigte Aminosäure über eine Sharpless-Aminohydroxylierung ausgehend von L-Methionin dar.^[154,155] Miyaoka verwendete ebenfalls den Garner-Aldehyd, den er

ausgehend von D-Serin erhielt.^[156] Diese verschiedenen Synthesemöglichkeiten zeigen, dass die Entwicklung einer einheitlichen Syntheseroute zum Aufbau von Caprazamycinen sinnvoll wäre. Somit könnten ohne großen zusätzlichen synthetischen Aufwand die unterschiedlichen Möglichkeiten zum Aufbau des Diazepanon getestet werden.

2.3.6 Totalsynthese von CPZEN-45

Der Aufbau des Diazepinon-Ringes von CPZEN-45 unterscheidet sich vom Diazepanon-Ring der Caprazamycine. Die Totalsynthese von CPZEN-45 wurde 2016 von Takemoto und Mitarbeitern publiziert.^[133] Hierbei konnte die Nucleosyl-Aminosäure zunächst analog zu den Caprazamycinen aufgebaut werden.^[125] Anschließend wurde die Cyclisierungs-Vorstufe **57** durch eine reduktive Aminierung von **58** mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **59** erhalten. Danach reagierte das Vinylidiod **57** durch Kupferiodid, Caesiumcarbonat und Ethylenglykol in Ethanol zum gewünschten Siebenring **60** (Abb. 24). Dieser konnte in mehreren Syntheseschritten unter anderem durch Einführung der Seitenkette zum CPZEN-45 umgewandelt werden.

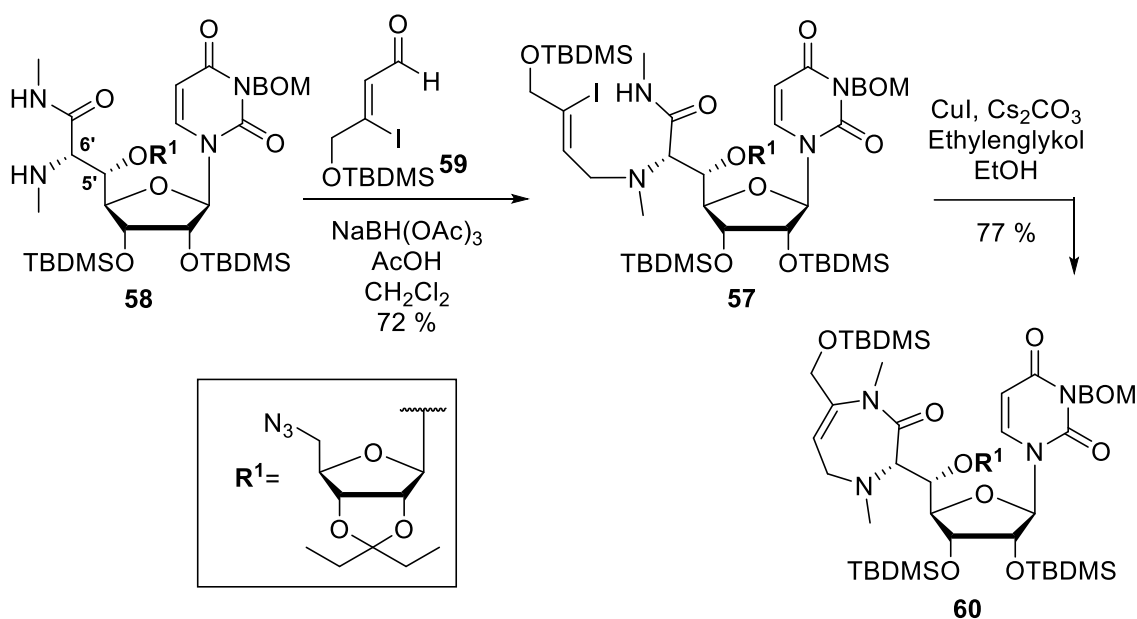


Abb. 24 Schlüsselschritte in der Syntheseroute von CPZEN-45 nach Takemoto und Mitarbeitern.

3 Aufgabenstellung und Planung der Arbeit

Synthetische Studien zu Analoga von Caprazamycin-Antibiotika

3.1 Aufgabenstellung der Arbeit

Die Arbeitsgruppe Ducho beschäftigt sich vor dem Hintergrund von zunehmenden Resistenzen gegenüber Antibiotika mit Nucleosid-Antibiotika, die mit dem Enzym *MraY* ein interessantes neues Target in bakteriellen Organismen adressieren.^[5,38,138,171] Die Caprazamycine, z.B. Caprazamycin B **61** (Abb. 25), zeigten *in vitro* eine hohe Aktivität, unter anderem gegen multiresistente als auch medikamentensensitive Stämme von *Mycobacterium tuberculosis* (MIC: 3.13 $\mu\text{g mL}^{-1}$)^[118], Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente *Enterococci* (VRE). Desweiteren zeigten sie keine signifikante Toxizität in *in vivo*-Studien mit Mäusen und sind insofern eine interessante Leitstruktur zur Entwicklung neuartiger Antibiotika.^[40,94]

Da die synthetische Darstellung der Caprazamycine langwierig und aufwendig ist, war das Ziel dieser Arbeit die Vereinfachung des Grundgerüsts bei gleichbleibender oder gesteigerter biologischer Aktivität und verkürzter Syntheseroute. Hierbei konnte auf publizierte Studien zu vereinfachten Caprazamycin-Derivaten mit vielversprechenden Aktivitäten zurückgegriffen werden.^[172]

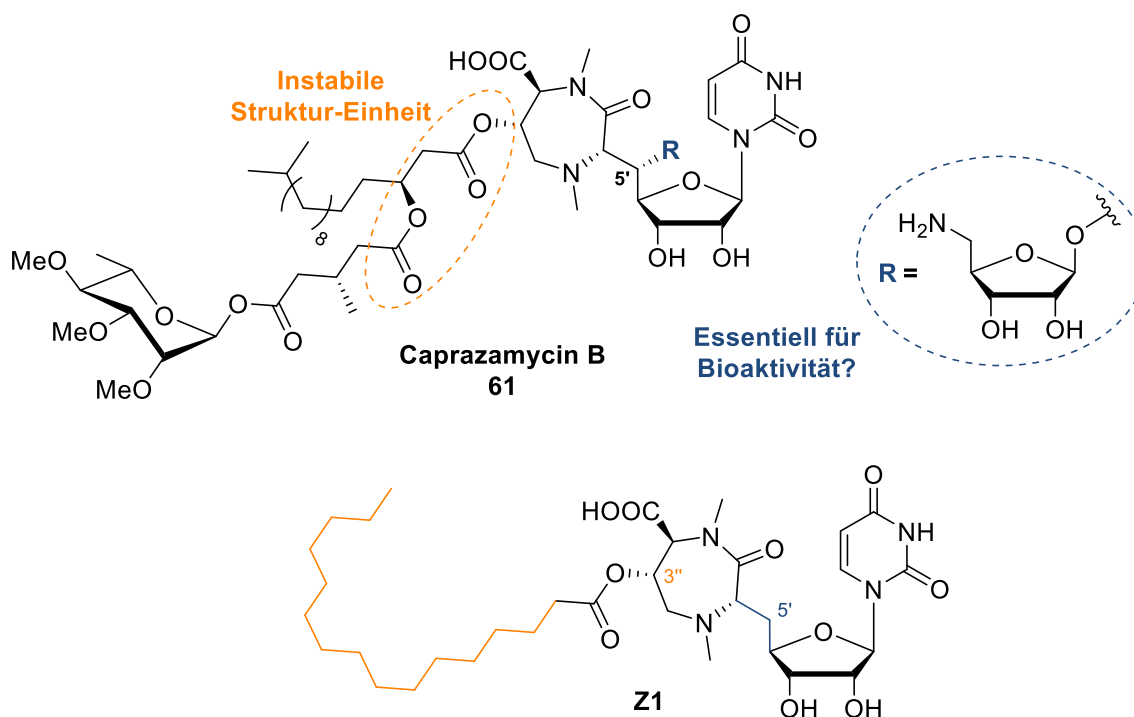


Abb. 25 Caprazamycin B und Zielverbindung 5'-Desoxy-3''-palmitoyl-caprazol Z1

Basierend auf bereits publizierten Totalsynthesen von Caprazamycin-Derivaten (siehe 2.3)^[122,124,126,127,173] sollte zunächst eine leicht modifizierbare, Strukturabwandlungen tolerierende und verkürzte Syntheseroute zur Herstellung des Grundgerüsts entwickelt werden. Anschließend sollte diese an verschiedenen Syntheseschritten abgewandelt werden, um Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-(SAR)-Studien mit den resultierenden Verbindungen durchzuführen. Die biologischen Aktivitäten der synthetisierten Verbindungen sollten durch einen *MraY*-Assay (IC_{50} -Werte), wodurch der Einfluss der Modifizierung auf die inhibitorische Wirksamkeit gegenüber dem Target evaluiert werden kann, und durch die antibakteriellen Aktivitäten (MIC -Werte) bestimmt werden. Auf dieser Grundlage sollten dann weitere Struktur-Analoga entworfen und dargestellt werden.

Die erste zu synthetisierende Verbindung sollte das 5'-Desoxy-3''-palmitoyl-caprazol **Z1** sein (Abb. 25). 3''-Palmitoyl-caprazol zeigte nach Ergebnissen von Ichikawa und Matsuda eine gute antibakterielle Aktivität (z. B. $MIC_{50} = 2,50 \mu\text{g mL}^{-1}$ gegen *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, $MIC = 6,25 \mu\text{g mL}^{-1}$ gegen *Staphylococcus aureus* MS16526 (MRSA)) sowie eine gute Inhibierung des Targets *MraY* ($IC_{50} = 1.2 \text{ nm}$; *in vitro*-Aktivität gegen *MraY* aus *S. aureus*).^[126,128,131] Die Struktur-Vereinfachung von Ichikawa führte zu einer deutlich kürzeren Syntheseroute, und die labile β -Acyloxyester-Struktur, welche zu β -Eliminierung und Acyl-Umlagerungen neigt, kann ausgespart werden. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit für Epimerisierung, β -Eliminierung oder eine Retro-Aldol-Reaktion am Diazepanon-Ring geringer. Im Arbeitskreis Ducho konnte bei den analogen Muraymycin-Derivaten gezeigt werden, dass verschiedene 5'-Desoxy-Varianten der Muraymycine eine inhibitorische Aktivität gegen *MraY* aufweisen (*in vitro*-Aktivität von 5'-Desoxy-Muraymycin C4 (Abb. 12) gegen *MraY* aus *S. aureus* $IC_{50} = 95 \pm 19 \text{ nM}$).^[139] Im Vergleich zur komplizierten, für Nebenreaktionen anfälligen Darstellung von 5'-aminoribosylierten Nucleosid-Strukturen^[161,174-177] ist die synthetische Zugänglichkeit der 5'-Desoxy-Nucleosid-Struktur einfacher.^[139,142,169,178]

Anschließende Variationen von Caprazamycin-Analoga könnten beispielsweise eine Modifizierung des 3''-Fettsäurerestes, die Variation der Stereochemie am Diazepanon-Ring, sowie der Austausch der funktionellen Gruppen und ihrer Seitenketten am Diazepanon beinhalten. Desweiteren könnten, analog zu Studien an den Muraymycinen, auch Prodrugs durch die Modifizierung der 3''-Hydroxyl-Funktion oder der 2''-Carboxylat-Funktion dargestellt werden. In Folge könnten detaillierte Einblicke in die bakterielle Zellaufnahme erhalten werden.

3.2 Planung und retrosynthetische Betrachtung

Der Schlüsselschritt in der Synthese von Caprazamycinen ist der Aufbau des sieben-gliedrigen-Diazepanon-Rings. Zum Zeitpunkt der Planung dieser Arbeit waren mehrere Syntheserouten zum Caprazol, einer inaktiven Vorstufe der Caprazamycine, publiziert. Sowohl Ichikawa und Matsuda als auch Watanabe und Shibasaki konstruierten den Diazepanon-Ring über eine reduktive Aminierung mit vorausgehender Peptidkupplung.^[122,123,173] Sarabia et al. synthetisierten ein 6'-*epi*-Caprazol-Derivat mit einer Rhodium-(II)-katalysierten Carben-Insertion als Schlüsselreaktion zum Aufbau des Diazepanon-Ringes.^[155] In Miyaokas Synthese zum 5'-*epi*-Caprazol wurde der Ringschluss durch eine intramolekulare nucleophile Epoxid-Öffnung erzielt.^[156]

Angelehnt an die Syntheseroute von Ichikawa und Matsuda zum Caprazol wurde der in Abb. 26 gezeigte Synthesepfad aufgestellt.^[122,126,175] Die Zielverbindung **62** sollte nach Einführung einer Fettsäure an der Hydroxyl-Funktion von **63** und abschließender saurer globaler Entschützung erhalten werden. Die späte Einführung der Fettsäure ermöglicht es prinzipiell, SAR-Studien mit relativ geringem synthetischen Aufwand durchzuführen. Die Schlüsselreaktion der Reaktionssequenz ist der Aufbau des Diazepanons. Der Ringschluss sollte durch eine intramolekulare reduktive Aminierung erfolgen. Das hierbei entstandene Amin kann ebenfalls durch reduktive Aminierung mit *para*-Formaldehyd methyliert werden. Die reduktive Aminierung sollte nach Transformation des terminalen Olefins von **64** durch Bishydroxylierung mit anschließender oxidativer Spaltung zum Aldehyd, gefolgt von Cbz-Entschützung zum Amin zu Verbindung **65** erfolgen. **64** sollte mittels Peptidkupplung aus der nicht-proteinogenen Aminosäure **3S-26** und der Nucleosyl-Aminosäure **66** dargestellt werden. Die 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure sollte nach einer im Arbeitskreis Ducho etablierten Synthese, jedoch mit einer alternativen Schutzgruppe an den 2'- und 3'-Hydroxyl-Funktionen, durchgeführt werden, da diese Schutzgruppe ebenfalls von Ichikawa und Matsuda verwendet worden war.^[139,142]

Ausgehend von Uridin **67** sollte nach Schützung der 2'- und 3'-Hydroxyl-Funktionen aus dem durch IBX-Oxidation entstandenen 5'-Uridin-Aldehyd in einer Z-selektiven Wittig-Horner-Reaktion mit einem Phosphonat die Verbindung **68** entstehen. In einer anschließenden diastereoselektiven asymmetrischen Hydrierung mit dem chiralen Rhodium-(I)-DuPHOS-Katalysator und nach folgender saurer Entschützung der Carboxylat-Funktion sollte der Grundbaustein **66** dargestellt werden.

Der zweite Baustein, die nicht-proteinogene Aminosäure **3S-26**, sollte basierend auf einer Synthese von Ichikawa und Matsuda^[126] nach TEMPO/BAIB-Oxidation des zuvor mild sauer

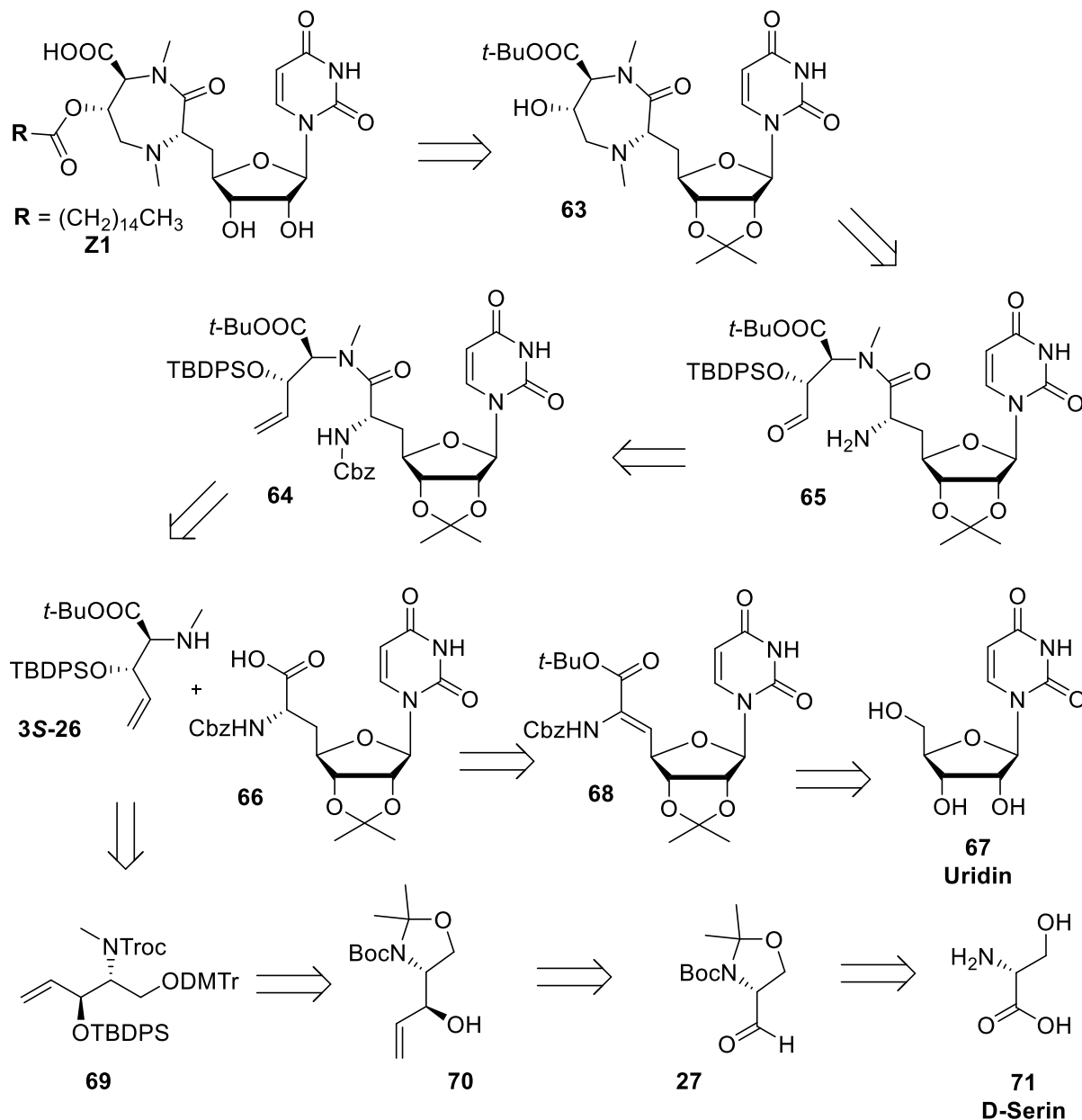


Abb. 26 Retrosynthetische Überlegungen.

entschützten primären Alkohols **69** zur Carbonsäure mit anschließender *tert*-Butyl-Schätzung mit Hilfe von *tert*-Butyltrichloracetimidat und selektiver Entschätzung des Amins erhalten werden. Die Verbindung **69** sollte nach einer *N*-Methylierung und Umschätzung der funktionellen Gruppen aus Allylalkohol **70** erhalten werden. Bei der Wahl von milden Bedingungen während der Methylierung könnte gegebenenfalls auf eine Schutzgruppe am primären Alkohol verzichtet werden.

Allylalkohol **70** sollte ausgehend von kommerziell erhältlichem D-Serin **71** über den Garner-Aldehyd **27**, dessen Synthese literaturbekannt ist,^[179] dargestellt werden. In einer Grignard-Reaktion aus **27** und Vinylmagnesiumbromid sollte bevorzugt das Felkin-Anh-Produkt **70** gebildet werden, dessen Stereochemie am C-3 mittels NMR-spektroskopischen Experimenten

überprüft werden sollte.^[163] Dazu wurden zwei zuvor schon im Arbeitskreis Ducho verwendete Methoden gewählt, die jeweils die Synthese eines cyclischen Derivates von Allylalkohol **70** beinhalteten.^[91,141]

4 Resultate und Diskussion

4.1 Synthese des Uridinyl-Glycin-Grundbausteins 66

Der Uridinyl-Glycin-Baustein beinhaltet die Nucleosid-Grundstruktur, welche essentiell für den Aufbau des neuartigen Nucleosid-Antibiotikums **Z1** ist. Da dieser Grundbaustein in vielen unterschiedlichen Strukturklassen vorkommt, gibt es in der Literatur bereits verschiedene Syntheseansätze (vgl. Kapitel 2.3.4).

Die Synthese dieser Nucleosyl-Aminosäure wurde analog zur im Arbeitskreis Ducho entwickelten Synthese^[142] ausgehend von kommerziell erhältlichem Uridin **67** durchgeführt. Im Unterschied zu dieser zuvor entwickelten Synthese befanden sich an der 2'- und 3'-Hydroxyl-Funktion des Uridins **67** nicht jeweils eine TBDMS-Gruppe, sondern mit Isopropyliden eine andere Schutzgruppe. Die Schlüsselschritte dieser fünfstufigen Synthese

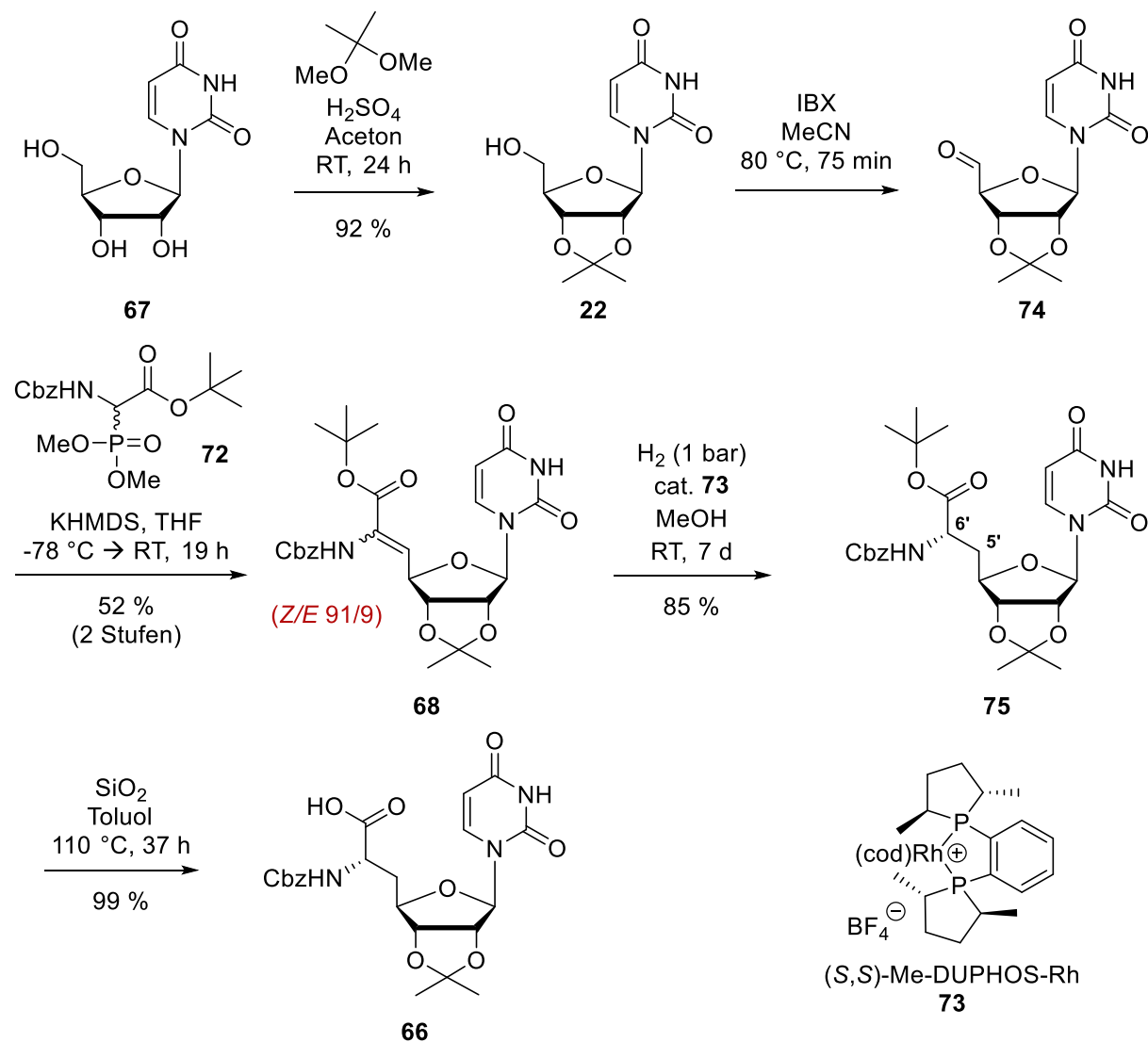


Abb. 27 Synthese des Uridinyl-Glycin-Grundbausteins 66.

(Abb. 27) waren eine Wittig-Horner-Reaktion mit dem Phosphonat **72** gefolgt von einer asymmetrischen Hydrierung mit dem chiralen Rhodium-Katalysator **73**.

Im ersten Schritt wurden die 2'- und 3'-Hydroxy-Gruppen von Uridin säurekatalytisch durch Schwefelsäure mit Dimethoxypropan in Aceton als Isopropyliden-geschützt. Die Schützung wurde zunächst nach einem Protokoll von *Smrt et al.*^[180] mit wässriger Aufarbeitung in einer eher geringen Ausbeute von 32 % durchgeführt. Die mäßige Ausbeute kann wahrscheinlich auf eine partielle Hydrolyse des gebildeten Acetals **22** unter den noch schwefelsauren Bedingungen zurückgeführt werden. Daher wurde in einem weiteren Versuch die Reaktionslösung durch Zugabe von Triethylamin erst neutralisiert und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Methanol und anschließender säulenchromatographischer Reinigung der Mutterlauge konnte durch die so geänderte Aufarbeitung^[181] eine exzellente Ausbeute von 92 % erreicht werden.

Der labile Aldehyd **74** wurde unter milden Bedingungen durch Oxidation des 5'-Alkohols mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) in refluxierendem Acetonitril dargestellt. Die Reduktions- und Abbauprodukte von IBX sowie IBX selbst konnten aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in Acetonitril bei 0 °C abfiltriert werden. Aufgrund der Instabilität der Verbindung wurde der Aldehyd **74** nur mittels ¹H-NMR-Spektroskopie analysiert und jeweils frisch für die unverzüglich anschließende Reaktion dargestellt. In dieser Wittig-Horner-Reaktion^[182,183] des Aldehyds **74** und des zuvor im Arbeitskreis Ducho synthetisierten, literaturbekannten Glycin-abgeleiteten Phosphonats **72**^[184-186] sollte selektiv^[187] der Z-konfigurierte α,β -Didehydro-Aminosäureester **68** dargestellt werden. Hierzu wurde das Phosphonat **72** bei -78 °C mit Hilfe der Base Kaliumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran deprotoniert und dann mit einem Überschuss vom Aldehyd **74** (1.1 Äq.) umgesetzt. Die sehr anfällige Reaktion konnte nur mit einer Ausbeute von 52 % über 2 Stufen ausgehend von **22** durchgeführt werden. Eine Verunreinigung des Phosphonats **72** sowie die Verwendung von zu altem Kaliumhexamethyldisilazan führten in mehreren Ansätzen zu Ausbeuten von lediglich 30 %. Desweiteren wurde vermutlich durch Isomerisierung während der Reaktion ein *E/Z*-Gemisch im Verhältnis 9/91 beobachtet. Die Zuordnung der *E/Z*-Isomere erfolgte mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen. Die Isomere konnten trotz diverser Versuche mittels Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden. In einem vorherigen Fall wurde an einem ähnlichen Molekül im Arbeitskreis Ducho eine *E/Z*-Verhältnis beobachtet (*E/Z* 8/92), wobei das *Z*-Isomer als Hauptisomer ebenfalls mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen bestätigt werden konnte.^[142] Da das gewünschte *Z*-Isomer, welches die erforderliche L-Aminosäure ergeben würde, im Überschuss vorlag wurde zunächst mit dem

E/Z-Gemisch weitergearbeitet. Der chirale Katalysator (*S,S*)-Me-DUPHOS-Rh **73**^[170] war bereits zuvor in der Arbeitsgruppe Ducho^[178] und in der Literatur^[188,189] für homogene asymmetrische Hydrierungen von *Z*- α,β -Didehydro-Aminosäureestern zu den entsprechenden *L*-Aminosäuren verwendet worden. Die Reaktion wurde mit dem *Z/E*-Gemisch **68** in Methanol über einen Zeitraum von sieben Tagen unter Wasserstoff-Atmosphäre (≈ 1 bar) durchgeführt. Die daraus resultierenden (*6'R/S*)-Isomere konnten säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden. Da während der Reaktion ein weißer Feststoff ausfiel, wurde das Isomeren-Gemisch aus Methanol umkristallisiert. Glücklicherweise kristallisierte dabei nur das gewünschte (*6'S*)-Isomer **75** aus, welches abfiltriert werden konnte, sodass insgesamt eine Ausbeute von 85 % erzielt wurde. Die absolute Konfiguration an der 6'-Position der Verbindung **75** konnte durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse (Abb. 28) der ausgefallenen Kristalle bestätigt werden. Der Uridinyl-Glycin-Grundbaustein **66** konnte abschließend durch die Spaltung des *tert*-Butylesters unter schwach sauren Bedingungen mit Hilfe von Kieselgel in Toluol bei 110 °C erhalten werden. Diese Reaktion wurde nach einem Protokoll von B. Schmidt Gall aus dem Arbeitskreis Ducho^[190] durchgeführt. Durch das direkte Auftragen des Reaktionsgemisches auf die Chromatographiesäule ohne vorherige Aufarbeitung konnte die Ausbeute von mäßigen 55 % nach dem ursprünglichen Protokoll von B. Schmidt Gall auf exzellente 99 % verbessert werden. Der Grundbaustein **66** konnte somit in einer Gesamtausbeute von 40 % über fünf Stufen ausgehend von Uridin **67** synthetisiert werden.

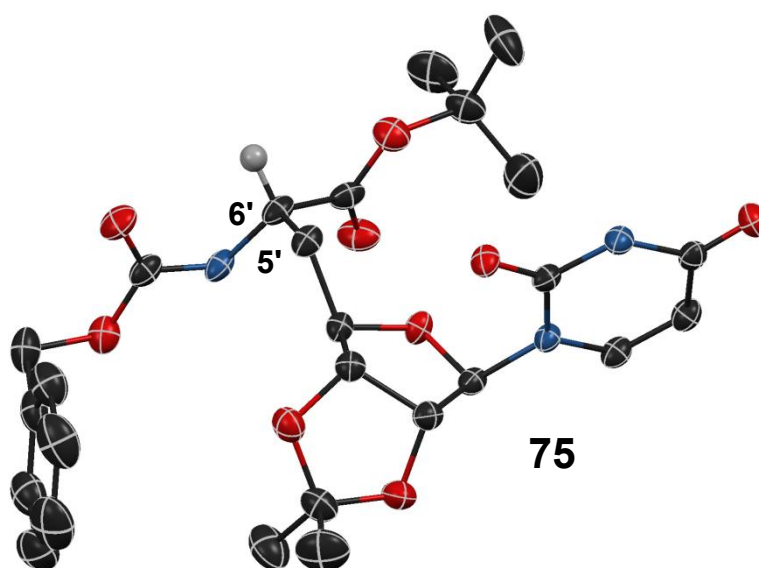


Abb. 28 Röntgenkristallographischer Beleg der absoluten Konfiguration an der 6'-Position der Verbindung **75**.

4.2 Synthese des TBDPS-geschützten Aminosäure-Grundbausteins 3S-26

Der Aminosäure-Grundbaustein bietet eine Möglichkeit für Modifikationen an der Caprazamycin-Grundstruktur. Durch die Einführung von unterschiedlichen funktionellen Gruppen im Aminosäuregrundbaustein mit entsprechender Konfiguration kann der Diazepanon-Ring stereospezifisch aufgebaut und abgeändert werden. Daher war es von großer Bedeutung, eine leicht modifizierbare Syntheseroute für diesen Grundbaustein zu entwickeln und zu etablieren.

4.2.1 Synthese des Garner-Aldehyds 27

Als Grundbaustein für die Synthese einer Vielzahl verschiedener nicht-proteinogener Aminosäuren^[191–193] wird häufig der Garner-Aldehyd^[164] verwendet. Ausgehend von D- oder L-Serin kann der Garner-Aldehyd in fünf Schritten mit unterschiedlichen Schutzgruppen synthetisiert werden. In dieser Arbeit sollte der Garner-Aldehyd als Reagenz für eine stereoselektive Grignard-Reaktion zur Einführung einer Vinyl-Einheit verwendet werden. Hierzu wurde der (*R*)-konfigurierte Boc-geschützte Garner-Aldehyd **27** ausgehend von D-Serin **71** unter Variation einiger Bedingungen nach einem publizierten Protokoll von Dondoni und Perrone^[179] dargestellt (Abb. 29).

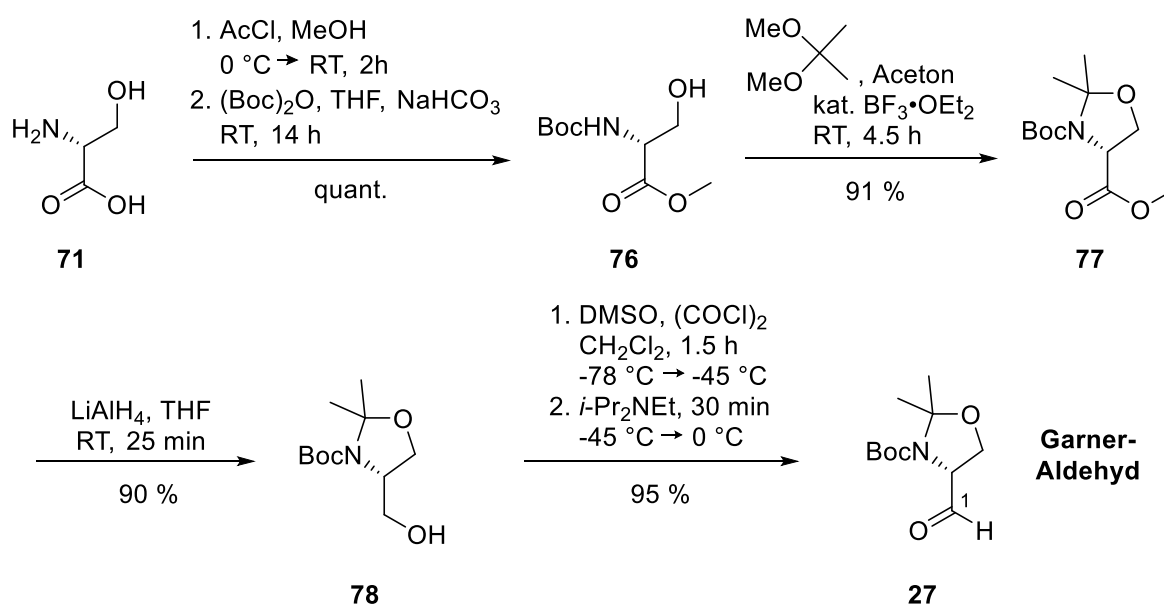


Abb. 29 Synthese des Garner-Aldehyds 27.

D-Serin **71** wurde in einer säurekatalysierten Veresterung mit Acetylchlorid in Methanol bei 0 °C zu D-Serinmethylester-hydrochlorid (nicht abgebildet) umgesetzt. Das nicht gereinigte Produkt wurde in Tetrahydrofuran aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Zugabe von Di-*tert*-Butyldicarbonat (Boc₂O)

konnte *N*-Boc-D-serinmethylester **76** in nahezu quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Der primäre Alkohol von Methylester **76** wurde anschließend als Oxazolidin mit einer Ausbeute von 91 % (Acetonid **77**) geschützt. Hierzu wurden Dimethoxypropan und als Lewis-Säure Bortrifluorid-diethyletherat verwendet. Auf Grund der hohen Hydrolyse-Empfindlichkeit von Bortrifluorid-diethyletherat musste besonders auf wasserfreie Reaktionsbedingungen geachtet werden. Die Reduktion des Methylesters **77** zum primären Alkohol **78** wurde unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 25 Minuten bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 90 % durchgeführt. Der Aldehyd **27** wurde unter *Swern*-Bedingungen dargestellt. Aus Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid in Dichlormethan wurde das reaktive Chlorsulfoniumion gebildet, welches zuerst nucleophil vom Alkohol **78** angegriffen und dann durch Zugabe von Triethylamin deprotoniert wird. Diese milde Oxidation lieferte den Garner-Aldehyd **27** mit einer Ausbeute von 95 %. Ausgehend von D-Serin **71** konnte über fünf Stufen eine Ausbeute von 78 % erreicht werden.

4.2.2 Synthese von Allylalkohol **70** mittels Grignard-Reaktion

Einer der Schlüsselschritte in der Syntheseroute war die Generierung der richtigen Konfiguration am Stereozentrum C-3 der Verbindung **70**. Das Stereozentrum sollte durch eine Grignard-Reaktion in das Molekül eingeführt werden.

Während der Grignard-Reaktion kann das Kohlenstoff-Nucleophil die Carbonylgruppe von zwei unterschiedlichen Seiten angreifen, sodass zwei diastereomere Allylalkohole entstehen können. Das Verhältnis der Diastereomere kann von vielen Faktoren beeinflusst werden.

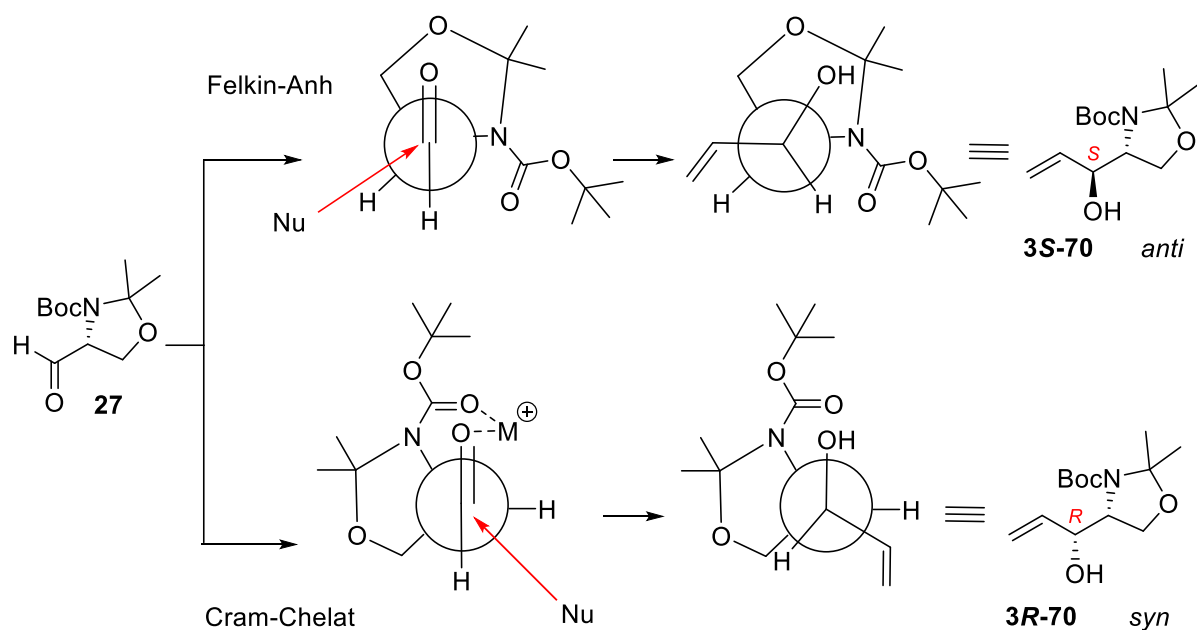


Abb. 30 Stereochemischer Verlauf der Grignard-Reaktion.

Durch die Bevorzugung eines Übergangszustands wird in der Regel ein Diastereomer bevorzugt gebildet. Die Diastereoselektivität hängt von der Carbonylverbindung selbst, dem Grignard-Reagenz und der Zugabe von Additiven, wie zum Beispiel Lewis-Säuren, ab. Zur Vorhersage der Stereochemie gibt es zwei theoretische Modelle: das Felkin-Anh-Modell und das Cram-Chelat-Modell (Abb. 30). Das Felkin-Anh-Prinzip beruht darauf, dass der elektronenziehende Rest orthogonal zur Carbonylgruppe steht und der nucleophile Angriff im Bürgi-Dünitz-Winkel (107°)^[194] an der Seite mit dem kleinsten Rest erfolgt. Die Orbitalüberlappung des π^*_{CO} -Orbitals und des $\sigma^*_{\text{C-EWG}}$ führt zu einer Absenkung des π^*_{CO} LUMOs. Wenn Lewis-Säuren zum Gemisch gegeben werden, kann auf Grund eines chelatisierenden Effekts die Anordnung der Reste anders sein, sodass das *syn*-Produkt gebildet wird. Dieses Prinzip ist das Cram-Chelat-Modell. Auf Grund vorheriger Arbeiten^[195,196] wurde angenommen, dass ohne Zugabe von Lewis-Säuren der nicht-chelatisierende Felkin-Anh-Übergangszustand bevorzugt wird und so das gewünschte *anti*-(*S*)-Isomer bevorzugt gebildet werden sollte.

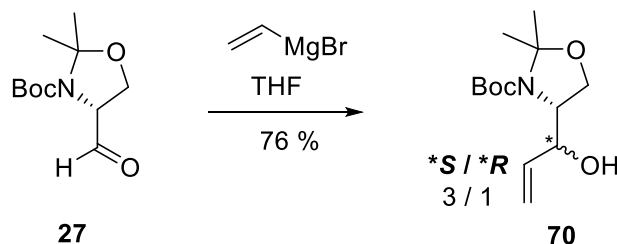


Abb. 31 Grignard-Reaktion.

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung des Garner-Aldehyds **27** in THF wurde Vinylmagnesiumbromid getropft und innerhalb von 2 Stunden langsam auf 0°C gebracht. Aufgrund der säurelabilen Schutzgruppen wurde das Alkoholat durch gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung protoniert. Das Diastereomeren-Gemisch von **70** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie auf ein Verhältnis von *S*/*R* = 3/1 bestimmt bei einer Ausbeute von insgesamt 76 % (Abb. 31). Die Reaktion konnte mehrmals mit dem gleichen Ergebnis reproduziert werden. Die Diastereomere konnten trotz vieler Versuche mit unterschiedlichsten Lösungsmitteln, Säulendurchmessern und -längen sowie durch Variation des angelegten Drucks nicht mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Es war lediglich möglich, die Diastereomere in unterschiedlichen Fraktionen anzureichern.

4.2.3 Stereochemische Konfiguration des Allylkohols **70**

Die theoretischen Überlegungen hinsichtlich der Stereochemie des Allylkohols **70** wurden durch folgende Methoden überprüft. Eine klassische Methode zur Bestimmung der Stereochemie von chiralen Alkoholen ist die Synthese von sogenannten Mosher-Estern.^[197] Hierbei wird α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure, die sogenannte Mosher-Säure, mit der Alkoholfunktion des zu untersuchenden (*R*)- und (*S*)-Derivates verestert. Die erhaltenen Produkte werden anschließend mittels ^1H - sowie ^{19}F -NMR-Spektroskopie untersucht. Durch die Anordnung der Substituenten am stereogenen Zentrum relativ zur Phenylgruppe der Mosher-Säure können die Derivate auf Grund ihrer unterschiedlichen chemischen Verschiebungen unterschieden werden.^[198] Bei dem Versuch, den entsprechenden Mosher-Ester aus **70** darzustellen, musste festgestellt werden, dass keine Umsetzung des Diastereomeren-Gemisches **70** und der Mosher-Säure stattgefunden hat, sodass alternative Methoden zur Überprüfung der Stereochemie herangezogen wurden.

In gesättigten Sechsring-Strukturen können die Reste am Ring in der energetisch günstigen Sessel-Konformation entweder axial (a) oder äquatorial (e) zur Ringebene stehen. Für große, sperrige Reste ist es energetisch günstiger, wenn diese äquatorial orientiert sind. Vicinale Protonen können in einer axialen-axialen *trans*-Stellung mit großem Torsionswinkel oder in eine axialen-äquatorialen *cis*-Stellung mit kleinerem Torsionswinkel stehen. Anhand der Karplus-Beziehung^[199] lassen sich dabei die unterschiedlich großen Kopplungskonstanten erklären. Eine Kopplungskonstante zweier axial zueinander stehender Protonen ($J_{\text{Ha-Ha}}$) liegt bei 8-13 Hz und die eines axialen und äquatorialen Protons bei 1-6 Hz (Abb. 33).^[200,201]

Durch die Überführung von Allylkohol **70** in das 1,3-Dioxan **79** (Abb. 32) konnte anhand der unterschiedlichen Kopplungskonstanten die Konfiguration am Kohlenstoffatom C-4 in Molekül **79** relativ zum zu Kohlenstoffatom C-5 bestimmt werden. Da die absolute

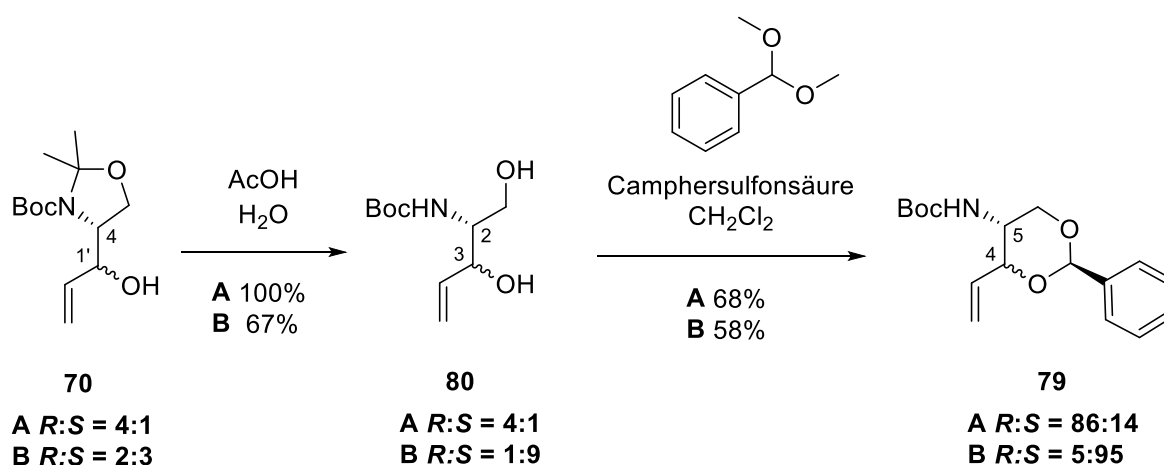


Abb. 32 Synthese der 1,3-Dioxane **79** zur Bestimmung der relativen Konfiguration mittels ^1H -NMR-Spektroskopie.

Konfiguration am benachbarten Kohlenstoffatom C-5 bekannt war, konnte somit aus der relativen Konfiguration die absolute Konfiguration des durch die Grignard-Reaktion neu gebildeten stereogenen Zentrums abgeleitet werden.

Damit das 1,3-Dioxan **79** gebildet werden konnte, wurde zunächst die Acetonid-Schutzgruppe unter mild sauren Bedingungen selektiv gespalten, sodass die sauer spaltbare Boc-Schutzgruppe nicht abgespalten wurde. Hierzu wurde Essigsäure (3 Äq.) zum Allylkohol **70** in Wasser gegeben. Die milden Reaktionsbedingungen verlangten sehr lange Reaktionszeiten, wodurch erst nach zwei Tagen Rühren bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz zum Diol **80** zu beobachten war. Positiv zu vermerken ist, dass bei dieser Reaktion keine Aufarbeitung notwendig war. Die Reaktion wurde mit zwei unterschiedlichen Diastereomerenverhältnissen durchgeführt, wobei zuvor jeweils ein Diastereomer angereichert worden war (Ansätze **A** und **B**). Durch die Anreicherung des vermeintlichen (*S*)-Isomers war die Ausbeute in Ansatz **B** geringer im Vergleich zur quantitativen Umsetzung des Ansatzes **A**. Die Diole **80** wurden mit einer katalytischen Menge Camphersulfonsäure und α,α -Dimethoxytoluol in Dichlormethan in moderaten Ausbeuten zu den Benzylidenacetalen **79** umgesetzt. Die Diastereomere konnten auch in diesem Fall nicht voneinander getrennt werden. Die zwei zur Verfügung stehenden Proben hatten aber jeweils eine eindeutige Hauptkomponente, sodass die NMR-Spektren eindeutig auswertbar waren. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war ein deutlicher Unterschied der Kopplungskonstanten ersichtlich. Das Proton am C-4 der Minderkomponente aus Ansatz **B** konnte auf Grund eines Multipletts nicht genauer ausgewertet werden. Es ist aber ersichtlich dass die Kopplungen nicht größer als $J = 1-6$ Hz sein können (linkes Signal, Abb. 33). Das Proton am C-4 der Hauptkomponente aus Ansatz **B** zeigte Kopplungskonstanten von $J = 5.9$ und 9.8 Hz, wobei die kleinere Kopplung aus der Kopplung zum benachbarten Vinyl-Proton stammte (rechtes Signal, Abb. 33). Diese Ergebnisse zeigten, dass in der Hauptkomponente eine axial-axiale Kopplung zu beobachten war, die der (*S*)-Stereochemie entsprach. Das NMR-spektroskopische Experiment bestätigte

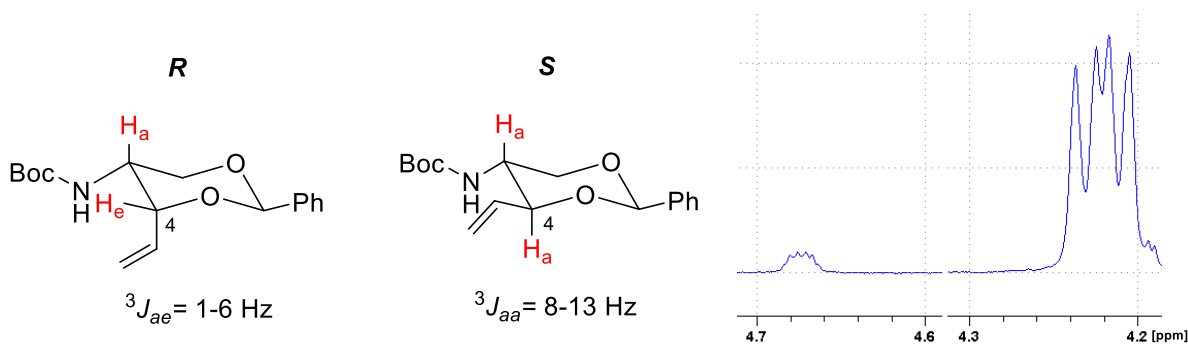


Abb. 33 links: Vicinale Kopplungskonstanten in 1,3-Dioxan, rechts: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Protons am C-4.

demzufolge die Stereochemie, die auf Grund der Felkin-Anh-Theorie (siehe Kapitel 4.2.2) erwartet worden war.

Als eine weitere Methode zur Überprüfung der postulierten Konfiguration am neu gebildeten Stereozentrum wurde ein 1D-NMR-nOe-Experiment (Kern-Overhauser-Verstärkungsspektroskopie) durchgeführt. Hierbei wird eine NMR-Probe mit der Resonanzfrequenz des zu untersuchenden Protons angeregt. Bei der Relaxation dieser Protonen wird Spinpolarisation auf die Nachbarkerne in bis zu 5 Å Entfernung, welche durch Dipol-Dipol-Kopplung mit dem angeregten Proton verbunden sind, übertragen. Dadurch kommt es zur einer Verstärkung der Intensität der benachbarten Kerne von bis zu 50 % und dies ermöglicht eine detaillierte Strukturaufklärung organischer Verbindungen.^[202] Damit keine Simultananregung bei ähnlicher chemischer Verschiebung auftritt, müssen die zu untersuchenden Protonen chemisch hinreichend verschieden sein.

Damit dieses der Fall war, wurden die beiden diastereomeren Alkohole **70** in die beiden Oxazolidinone **81** überführt. Dies wurde zunächst nach einer im Arbeitskreis Ducho zuvor entwickelten Methode mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Dichlormethan und Pyridin durchgeführt.^[203,204] Wichtig bei dieser Umsetzung ist, dass eine Inversion der Konfiguration am Stereozentrum des C-1'-Kohlenstoffatoms stattfindet. Zunächst wird die Hydroxylgruppe als Triflat zu **82** aktiviert. Dann wird die *O-tert*-Butyl-Bindung gespalten und gleichzeitig in einer E1-Eliminierung Isobuten gebildet, sodass das Carbonyl-Sauerstoffatom der Boc-Gruppe nucleophil unter Abspaltung von Triflat das C-1'-Kohlenstoffatom angreifen kann. In Abb. 34 ist dieser Mechanismus beispielhaft für das (*S*)-Isomer **81** dargestellt. Idealerweise sollten die Diastereomere für eine bessere 1D-NMR-nOe-Analyse voneinander getrennt werden. Dies konnte durch verschiedene säulenchromatographische Methoden allerdings erneut nicht erreicht werden. Daher wurde die Reaktion mehrmals mit unterschiedlichen Diastereomeren-Verhältnissen durchgeführt, jedoch konnten keine besseren Ausbeuten als 24 % erreicht werden. Daher wurde eine weitere Methode zur Bildung der Oxazolidinone

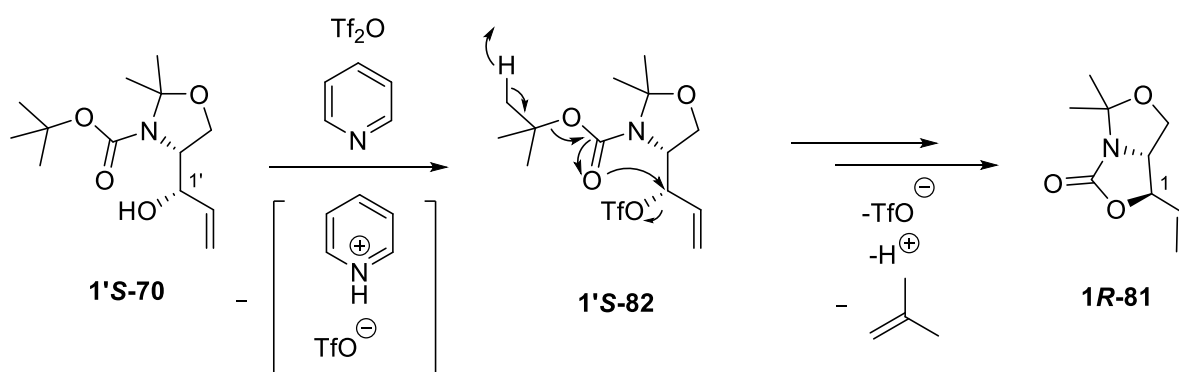


Abb. 34 Mechanismus zur Bildung des Oxazolidinons unter Inversion der Konfiguration.

getestet.^[205] Die intramolekulare Cyclisierung zu **81** erfolgte in diesem Fall durch den Angriff des Alkoholat-Ions, welches zuvor durch Natriumhydrid deprotoniert wurde, am Carbonyl-Kohlenstoffatom der Boc-Gruppe. Diese Umsetzung ereignete sich in Dimethylformamid ohne Inversion der Konfiguration und in Ausbeuten um die 40 % (Abb. 36).

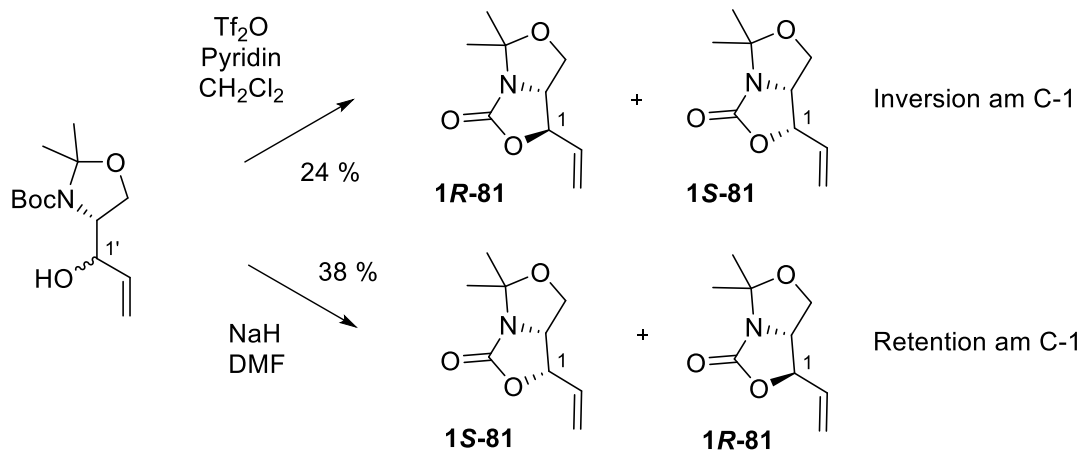


Abb. 36 Syntheserouten zum Oxazolidinon **81**

Vom Diastereomeren-Gemisch **81** wurden 1D-NMR-nOe-Spektren in unterschiedlichen deuterierten Lösungsmitteln gemessen. Um ein aussagekräftiges nOe-Experiment durchführen zu können, sollte die Probe so vorbereitet werden, dass der Beitrag der intramolekularen Dipol-Dipol-Relaxation größtmöglich war. Hierzu sollten zum Beispiel keine paramagnetischen Spezies in der Probe sein, die Lösung sollte die richtige Verdünnung haben, sodass keine intermolekularen Wechselwirkungen auftraten und das Lösungsmittel

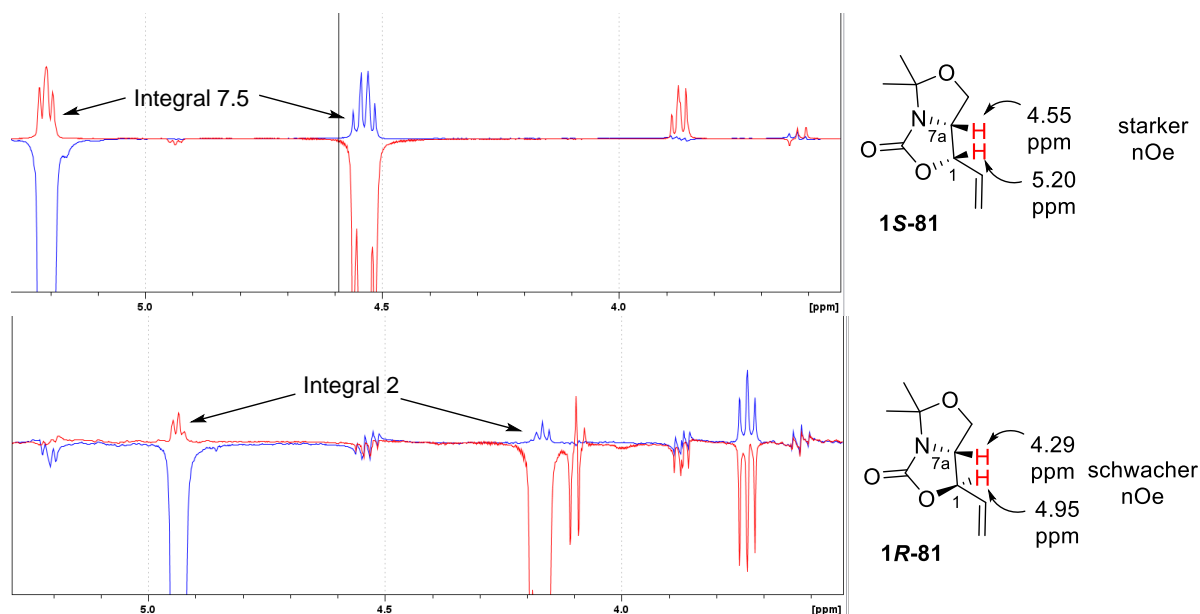


Abb. 35 1D-nOe Spektren der jeweils links abgebildeten Verbindung. Beim blauen Spektrum wurde bei 5.20 bzw. 4.95 ppm eingestrahlt, beim roten Spektrum wurde bei 4.55 bzw. 4.29 ppm eingestrahlt. Die Integrale beziehen sich auf beide Spektren.

musste absolut wasserfrei sein. Kleine Moleküle können besser in viskosen Lösungsmitteln vermessen werden, wohingegen große Moleküle in weniger viskosen Lösungsmitteln gemessen werden sollten. Das 1D-NMR-nOe-Experiment bestätigte die postulierte Stereochemie, da **1S-81** eine größere Verstärkung des benachbarten Protons zeigte (Integral 7.5, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, oben), welches für eine *cis*-Anordnung spricht. Molekül **1R-81** zeigte im Vergleich ein Integral von 2.5 (Abb. 35, unten), welches der *trans*-Anordnung entspricht.

4.2.4 Synthese der TBDPS-geschützten β -Hydroxy- α -Aminosäure **83**

Die weitere Synthesestrategie auf dem Weg zu TBDPS-geschützten β -Hydroxy- α -Aminosäure **83** war angelehnt an die Synthese von Ichikawa und Matsuda.^[126] Der Aminosäurebaustein **3S-26** war bereits von Ichikawa und Matsuda synthetisiert worden. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings insbesondere die Schutzgruppenstrategie geändert, wodurch eine kürzere Synthese-Sequenz ermöglicht wurde. Die Diastereomere **3R-70** und **3S-70** konnten mittels Säulenchromatographie nicht getrennt werden, weshalb die nachfolgende Synthese mit dem Diastereomerenmisch von **70** erfolgte. Die Diastereomere sollten dann in einem späteren Schritt der Synthesesequenz voneinander getrennt werden. Somit könnten gleich zwei epimere Bausteine für spätere SAR-Studien verwendet werden. Da bei der säulenchromatographischen Reinigung eine partielle Trennung der Diastereomere möglich war, wurden einige Ansätze mit unterschiedlichen Diastereomerenverhältnissen durchgeführt, weshalb die angegebenen Ausbeuten immer in Hinblick auf das jeweilige Diastereomerenverhältnis betrachtet werden müssen.

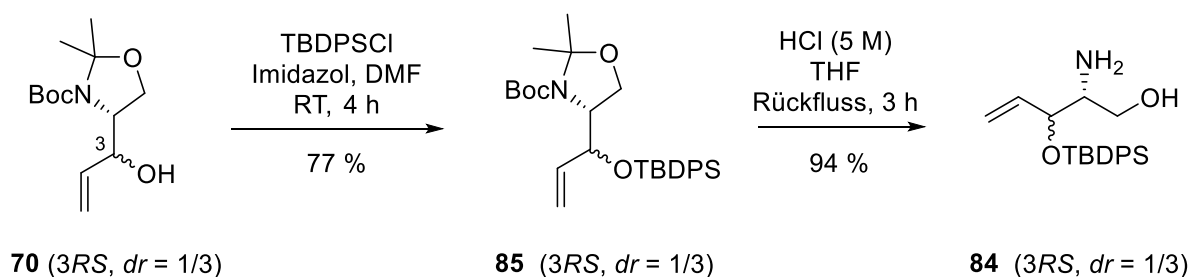


Abb. 37 Einführung der Schutzgruppen bei der Synthese von Verbindung **84**.

Zunächst wurde der sekundäre Allylalkohol **85** mit der *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe (TBDPS) in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 77 % synthetisiert. Dazu wurde Alkohol **70** in Dichlormethan mit Imidazol als aktivierendem Additiv und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid innerhalb von vier Stunden zur vollständig geschützten Verbindung **85** umgesetzt. In der anschließenden sauren Entschützung mit Salzsäure (5 M) in Tetrahydrofuran unter Rückfluss wurden die Acetonid- und Boc-Schutzgruppen gespalten,

wohingegen die TBDPS-Gruppe intakt blieb.^[91] Somit konnte schließlich der Aminoalkohol **84** mit einem unveränderten Diastereomerenverhältnis in einer exzellenten Ausbeute von 94 % synthetisiert werden (Abb. 37).

4.2.4.1 Methylierung des Troc-geschützten Amins **86**

Im Anschluss sollte die Amino-Funktion einfach methyliert werden. Um eine zweifache Methylierung auszuschließen, wurde die Aminogruppe zunächst einfach als Carbamat geschützt.

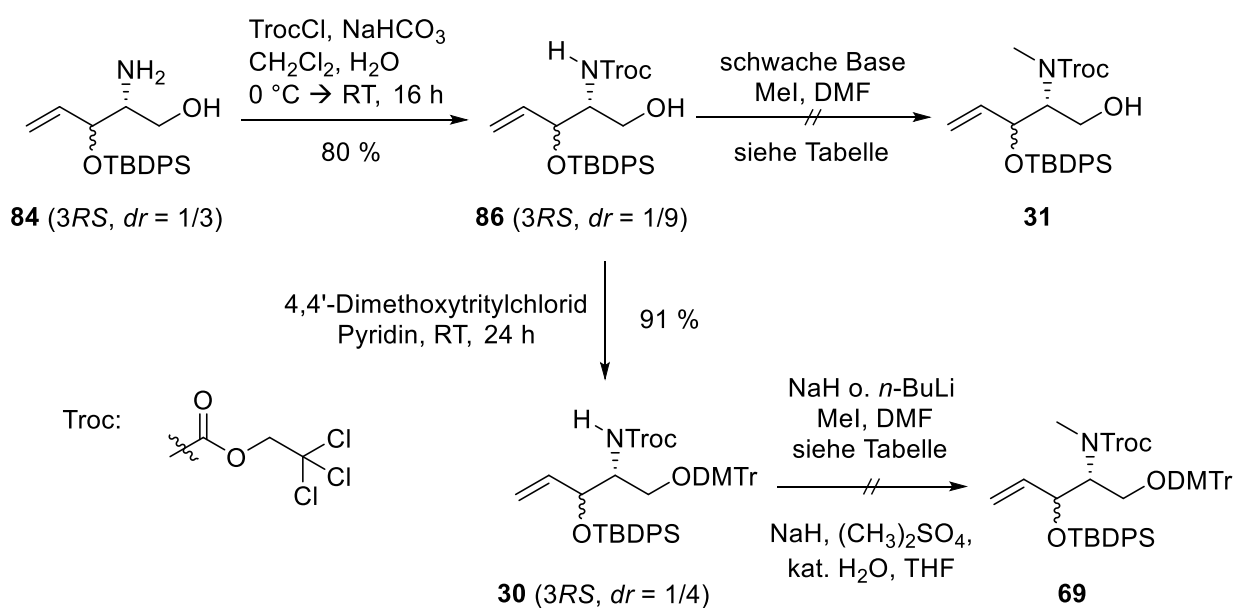


Abb. 38 Versuche zur Methylierung der Troc-geschützten Verbindung **86**.

Bei der Methylierung sollten zunächst milde Bedingungen getestet werden, sodass auf eine Schützung der primären Hydroxyl-Gruppe verzichtet werden konnte. Analog zur Synthese von Ichikawa und Matsuda wurde zunächst die 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-Schutzgruppe (Troc) gewählt. Mit 2,2,2-Trichlorethylchlorformiat (TrocCl) und Natriumhydrogencarbonat in Wasser und Dichlormethan konnte das Carbamat **86** über Nacht in einer Ausbeute von 80 % dargestellt werden (Abb. 38). Die nachfolgende Methylierung stellte sich jedoch als

Tabelle 3 Methylierungsversuche an Verbindung **86**.

Base	Äq. Base	Äq. MeI	Zeit	Beobachtung
NaH	2.0	2.0	2.5 h	anderes Zersetzungsprodukt
K ₂ CO ₃	2.0	2.0	2.5 h	Zersetzungsprodukt
K ₂ CO ₃	2.0	2.0	2.5 h	Zersetzungsprodukt
NaHCO ₃	2.0	2.0	2.5 h	Zersetzungsprodukt
DBU	2.0	2.0	2.5 h	Zersetzungsprodukt
NEt ₃	2.0	2.0	2.5 h	Zersetzungsprodukt

nicht trivial heraus. Zunächst wurde als Methylierungsreagenz Methyljodid (2 Äq.) in Dimethylformamid in Anwesenheit unterschiedlicher schwacher Basen getestet. Da die Verwendung von schwachen Basen wie Kaliumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat nicht zur Bildung des gewünschten Produktes führten, wurden anschließend stärkere Basen wie Natriumhydrid, DBU und Triethylamin getestet. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie und LC-MS-Analytik verfolgt. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur war in allen Ansätzen das Ausgangsmaterial **86** vollständig umgesetzt, jedoch konnte kein gewünschtes methyliertes Produkt **31** detektiert werden (Tabelle 3). Die entstandenen Verbindungen konnte nicht genauer identifiziert werden. Mittels LC-MS-Analytik konnte jedoch gezeigt werden, dass die Verbindungen bzw. Fragmente geringere Massen ($m/z = 498, 445, 428, 264, 248$) als das Ausgangsmaterial ($m/z = 529$) besaßen, weshalb es sich vermutlich um Zersetzungsprodukte handelte. Die Reaktionszeit und -temperatur wurden im Ansatz mit Kaliumcarbonat reduziert, wodurch keine Verbesserung erreicht werden konnte. Im Falle von Natriumhydrid wurde ein deutlich anderes Zersetzungsprodukt isoliert, welches womöglich durch Deprotonierung des Alkohols zustande kam.

Für die Nutzung stärkerer Basen zur Deprotonierung des Amins wurde zunächst die primäre Hydroxyl-Funktion mit der Dimethoxytrityl-Schutzgruppe (DMTr) geschützt. Die DMTr-Gruppe ist unter basischen Bedingungen stabil, jedoch unter sauren Bedingungen sehr labil auf Grund der hohen Stabilität des durch eine S_N1 -artige Spaltung resultierenden mehrfach resonanzstabilisierten Dimethoxytrityl-Carbokations. Der Alkohol **86** (*3RS*, $dr = 1/9$) wurde in Pyridin mit 4,4'-Dimethoxytritylchlorid versetzt, und nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte der geschützte Alkohol **30** (*3RS*, $dr = 1/4$) in einer guten Ausbeute von 91 % gewonnen werden.

In Tabelle 4 sind unterschiedliche Bedingungen der Methylierung von Verbindung **30** zu Verbindung **69** mit Methyljodid in Dimethylformamid aufgeführt. Als Base wurde 60 %-iges Natriumhydrid in Mineralöl verwendet. Weder die vorherige Aktivierung des Natriumhydrids durch Waschen mit Petrolether, noch die Verwendung von *n*-Butyllithium als sehr starker Base führten zur gewünschten Bildung des Produktes.^[206] Sowohl die Variationen der Äquivalente der Base und des Methyljodids, als auch Variationen von Reaktionszeit und Temperatur führten zu keiner Verbesserung der Reaktion. Um auszuschließen, dass eine Verunreinigung der verwendeten Substanzen die Reaktion hemmte, wurden alle wichtigen Chemikalien ausgetauscht. Darüber hinaus wurde Dimethylsulfat als stärkeres Methylierungsreagenz mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran und einer katalytischen Menge

4 Resultate und Diskussion

Tabelle 4 Methylierungsbedingungen für Verbindung 30; SM = Startmaterial.

Base	Äq. Base	Äq. MeI	Zeit	Temperatur [° C]	Beobachtung
NaH	1.5	2.0 + 1.0	7 h	RT	SM reisoliert
NaH	1.5	2.0	1 d	0 °C → RT	SM reisoliert
NaH	2.0 + 2.0	2.5 + 2.5	4 d	0 °C → RT → 50 °C	SM reisoliert + Nebenprodukte
NaH (gewaschen)	2.5	3.0	6 h	0 °C	SM reisoliert
NaH	2.0	2.5	45 d	RT	SM reisoliert
NaH	2.0	2.5	7 d	0 °C → RT → 50 °C	SM reisoliert
<i>n</i> -BuLi	1.2 + 1.2	3.0 + 3.0	7 d	-78 °C → 0 °C → RT	SM reisoliert + Nebenprodukte

Wasser verwendet. Auch dies führte aber zu keiner Umsetzung zum gewünschten Produkt **69**.^[207]

Iyengar et al. publizierten eine Methylierungsmethode, in der die *N*-Methylierung von vicinalen Aminoalkoholen durch die reduktive Spaltung des zuvor gebildeten Oxazolins **87** möglich ist (Abb. 39).^[208] Im ersten Schritt soll das Oxazolin **87** durch Erhitzen des Alkohols **86** in Toluol in Gegenwart von *para*-Formaldehyd und *para*-Toluolsulfonsäure gebildet werden. Danach kann die reduktive Spaltung durch Natriumcyanoborhydrid und Trimethylsilylchlorid in Acetonitril durchgeführt werden. Im vorliegenden Fall fand jedoch keine Umsetzung von **86** zum Oxazolin **87** statt, sodass der Reaktionsansatz verworfen wurde.

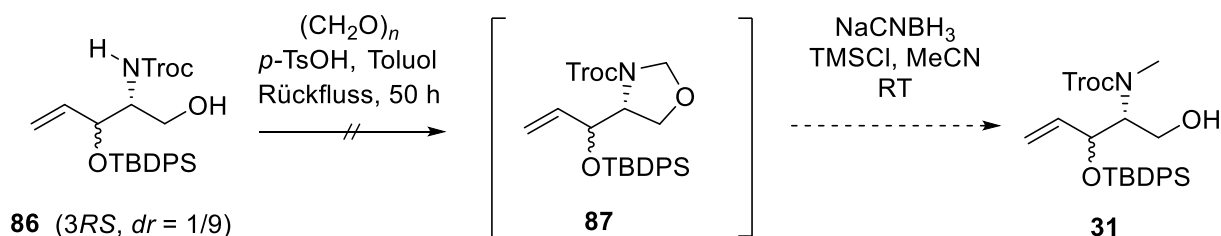


Abb. 39 Versuch der Methylierung über eine reduktive Aminierung nach Iyengar et al.

Da die Dimethoxytritylgruppe (DMTr) sterisch sehr anspruchsvoll ist, kann es zu einer Abschirmung des Amins kommen, sodass die Deprotonierung des Amins gehindert ist. Daher wurde anstelle der DMTr-Schutzgruppe die etwas kleinere *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBDMS) eingeführt (Abb. 40). Die Reaktion erfolgte mit TBDMS-Cl und

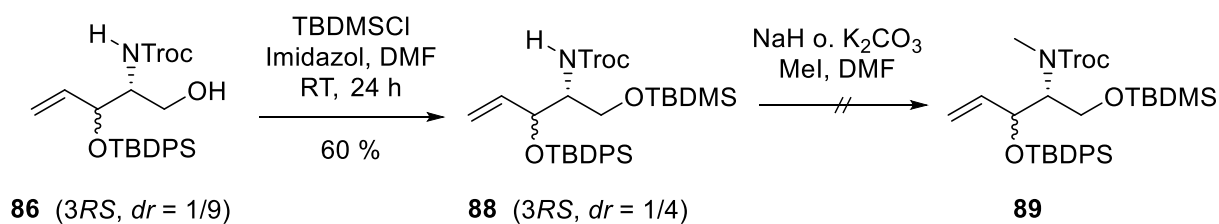


Abb. 40 Versuch der Methylierung der TBDMS-geschützten Verbindung 88.

Imidazol in Dimethylformamid. Nach 22 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte der Silylether **88** mit einer Ausbeute von 60 % isoliert werden. Auch mit der TBDMS-geschützten Verbindung erfolgte sowohl mit Natriumhydrid als auch mit Kaliumcarbonat als Base in Kombination mit Methyljodid als Methylierungsreagenz keine Reaktion zum gewünschten Produkt **89**.

4.2.4.2 Methylierung ohne Schutzgruppe an der Aminofunktion

Eine weitere Möglichkeit zur *N*-Methylierung ist die reduktive Aminierung mit *para*-Formaldehyd als Methylierungsagens. Diese erfolgt im Gegensatz zu den vorherigen Methoden am freien Amin **84**. Hierzu wurde zunächst die Hydroxyl-Gruppe der Verbindung **84** unter denselben Bedingungen wie zur Synthese des geschütztenamins **86** in einer Ausbeute von 62 % mit TBDMS-Cl zu Amin **90** umgesetzt (Abb. 41). Im nächsten Schritt erfolgte die Iminbildung mit Formaldehyd. Um das Gleichgewicht der Reaktion nach dem Prinzip von Le Chatelier auf die Imin-Seite zu verlagern, wurde unter sehr trockenen Bedingungen unter Zusatz von Molekularsieb (4 Å) gearbeitet. Um einen möglichst vollständigen Umsatz zum Imin zu erreichen, wurde das Amin **90** mit *para*-Formaldehyd für 24 Stunden in Tetrahydrofuran vorgerührt. Anschließend wurden Amberlyst-15[®], welches als Protonenquelle zur Protonierung des Imins zum Iminium-Ion diente, und Natriumtriacetoxyborhydrid als Reduktionsmittel zur Reaktion gegeben, wodurch das Iminium-Ion zum sekundären Amin **91** reduziert werden sollte. Das gewünschte methylierte Produkt **91** konnte jedoch auch mit dieser Methode nicht isoliert werden, sodass auch dieser Reaktionsansatz verworfen wurde.

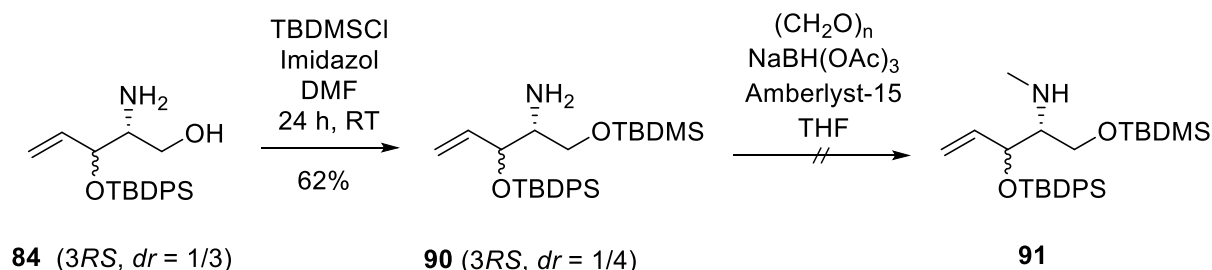


Abb. 41 TBDMS Schützung mit anschließender reduktiver Aminierung.

4.2.4.3 Methylierung des Cbz-geschützten Amins

Da die Methylierung vermutlich auf Grund der nicht stattfindenden Deprotonierung am Stickstoffatom nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde die Schutzgruppe des Amins ausgetauscht. Nach erneuter Literaturrecherche fiel die Wahl auf die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Cbz), da viele *N*-Methylierungen mit dieser Schutzgruppe erfolgreich durchgeführt und publiziert worden waren und auch im Arbeitskreis Ducho bereits zufriedenstellende Erfahrungen mit dieser Schutzgruppe gemacht werden konnten.^[209,210] Desweiteren ist durch hydrogenolytische Spaltung des Carbamates eine spätere selektive Entschützung möglich. Die Schützung zum Carbamat **92**, nach einer im Arbeitskreis Ducho gängigen Methode mit Benzylchlorformiat und Natriumhydrogencarbonat in Tetrahydrofuran und Wasser, erfolgte mit einer exzellenten Ausbeute von 98 % (Abb. 42). Darauf folgte die Schützung der Hydroxyl-Funktion mit DMTrCl unter den schon zuvor verwendeten Bedingungen (Kap. 4.2.4.1, Abb. 38) zur vollständig geschützten Verbindung **93** in einer Ausbeute von 73 %. Die Methylierung wurde mit Natriumhydrid als Base und Dimethylsulfat bzw. Methyljodid als Methylierungsreagenz durchgeführt (Tabelle 5, Eintrag 1 und 2). Beide Ansätze lieferten jedoch nicht das gewünschte Produkt **94**. Der Ansatz mit Dimethylsulfat wurde noch einmal unter Zusatz von 0.2 Äquivalenten Wasser wiederholt. Dies führte jedoch zu keiner Veränderung des Ergebnisses. In allen Ansätzen konnten ca. 85 % des Ausgangsmaterials zurückgewonnen werden. In weiteren Versuchen wurden Reaktionszeiten und Äquivalente des verwendeten Methyljodids variiert, doch auch hier konnten lediglich etwa 80 % des Ausgangsmaterials zurückgewonnen werden. Auch eine Erhöhung der Temperatur auf 40 °C führte nicht zur Bildung des gewünschten methylierten Produktes **94** (Tabelle 5, Eintrag 3). Die Deprotonierung durch Caesiumcarbonat, gefolgt von einer Methylierung mit Methyljodid, verlief ebenfalls ohne Umsatz (Tabelle 5, Eintrag 4). Hierbei

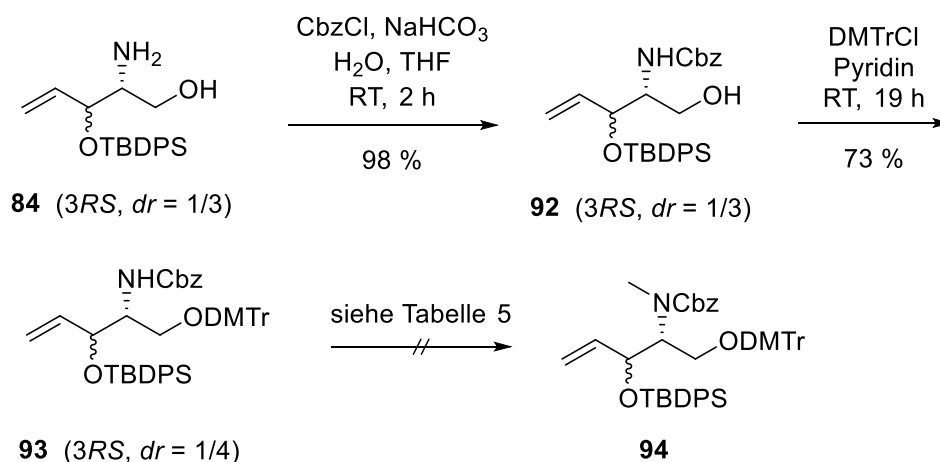


Abb. 42 Versuche zur Methylierung der Verbindung **93**.

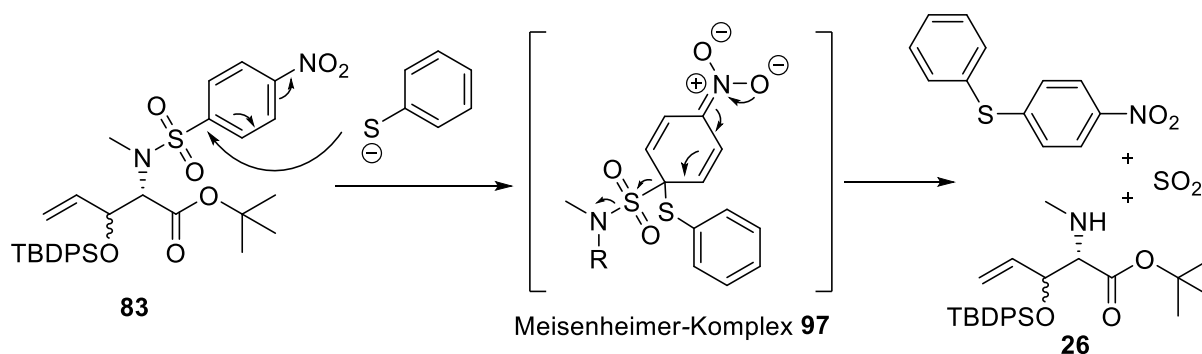
Tabelle 5 Versuch zur Methylierung mit Cbz als Schutzgruppe. Keine Reaktion führte zum gewünschten Produkt.

Base	Äq. Base	Methylierungs- reagenz	Äq.	Zeit	Temperatur
NaH	2.0+2.0	(CH ₃) ₂ SO ₄	2.0+2.0	47 h	0 °C → RT
NaH	2.0+2.0	MeI	2.5+5.0	45 h	0 °C → RT
NaH	10.0	MeI	30	4 d	0 °C → 40 °C
Cs ₂ CO ₃	2.0	MeI	6.0	4 d	0 °C → RT

konnte nach vier Tagen Reaktionszeit lediglich die Hälfte des Ausgangsmaterials zurückgewonnen werden. Neuartige Nebenprodukte konnten jedoch nicht detektiert werden. Daher wurde die Cbz-Gruppe ebenfalls als nicht geeignete Schutzgruppe eingestuft und der Reaktionsweg wurde verworfen.

4.2.4.4 Methylierung der *p*Ns-geschützten Amine **95** und **96** und Synthese des Grundbausteins **83**

Nach erneuter Literaturrecherche^[211] wurde die 4-Nitrobenzolsulfonyl-Schutzgruppe (*p*Ns) als potentielle Schutzgruppe für weitere Methylierungsversuche des Amins ausgewählt, da Nosylamide sowohl unter stark sauren als auch unter stark basischen Bedingungen stabil sind. Die Entschützung erfolgt selektiv durch eine nucleophile aromatische Substitution mit Thiolen (Abb. 43). Aufgrund der elektronenziehenden Nitrogruppe in *para*-Position des Aromaten ist die Elektronendichte im Aromaten herabgesetzt, wodurch der nucleophile Angriff des deprotonierten Thiophenols am Sulfonyl-substituierten Kohlenstoffatom möglich ist. Dabei bildet sich ein sogenannter Meisenheimer-Komplex **97** als Zwischenstufe. Der nächste Schritt wird angetrieben durch die Eliminierung von Schwefeldioxid, wodurch das sekundäre ungeschützte Amin freigesetzt wird.

Abb. 43 Selektive *p*Ns-Entschützung.

Zunächst wurde die *O*-TBDMS-geschützte Verbindung **90** mit *p*Ns-Cl geschützt. Dabei wurde das Amin **90** mit Diisopropylethylamin für 10 Minuten bei 0 °C gerührt, sodass das

dieses partiell deprotoniert wurde. Anschließend wurde die Lösung mit *para*-Nitrobenzolsulfonylchlorid versetzt. Das geschützte Amin **95** konnte in einer Ausbeute von 26 % isoliert werden (Abb. 45). Anschließend wurde zu einer Lösung aus Verbindung **95** und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid bei 0 °C Methyljodid getropft. Die Lösung wurde zunächst für eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte die Entstehung eines neuen Spots, jedoch ebenfalls große Mengen des Ausgangsmaterials und somit einen schlechten Umsatz. Daher wurde die Reaktionslösung für weitere 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das methylierte Amin **98** schließlich in einer Ausbeute von 5 % isoliert werden. Aufgrund der zahlreichen erfolglosen Methylierungsversuche zuvor, konnte dieses Ergebnis trotz der geringen Ausbeute als signifikanter Erfolg angesehen werden.

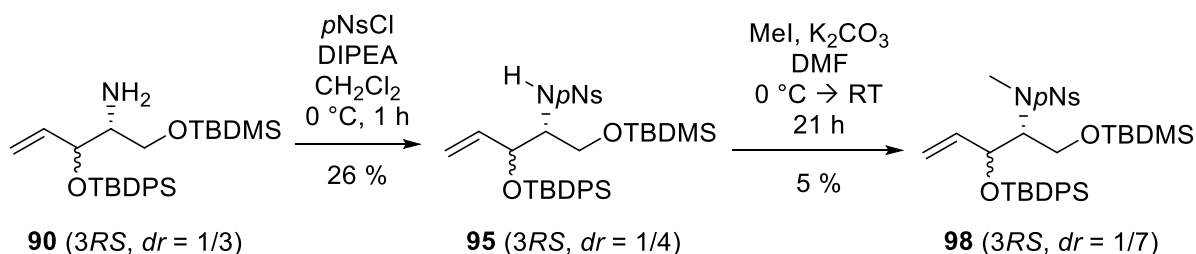


Abb. 45 *p*Ns-Schützung mit anschließender erfolgreicher Methylierung.

Da die Methylierung unter recht milden Bedingungen stattfand, wurde im nächsten Ansatz auf eine Schützung der Hydroxyl-Gruppe verzichtet. Zunächst wurde das freie Amin **84** unter denselben Bedingungen wie zuvor in einer exzellenten Ausbeute von 92 % zum Sulfonamid **96** umgesetzt. Die Methylierung wurde zunächst mit Kaliumcarbonat und Methyljodid durchgeführt, wobei nun eine deutlich gesteigerte Ausbeute von 72 % erzielt

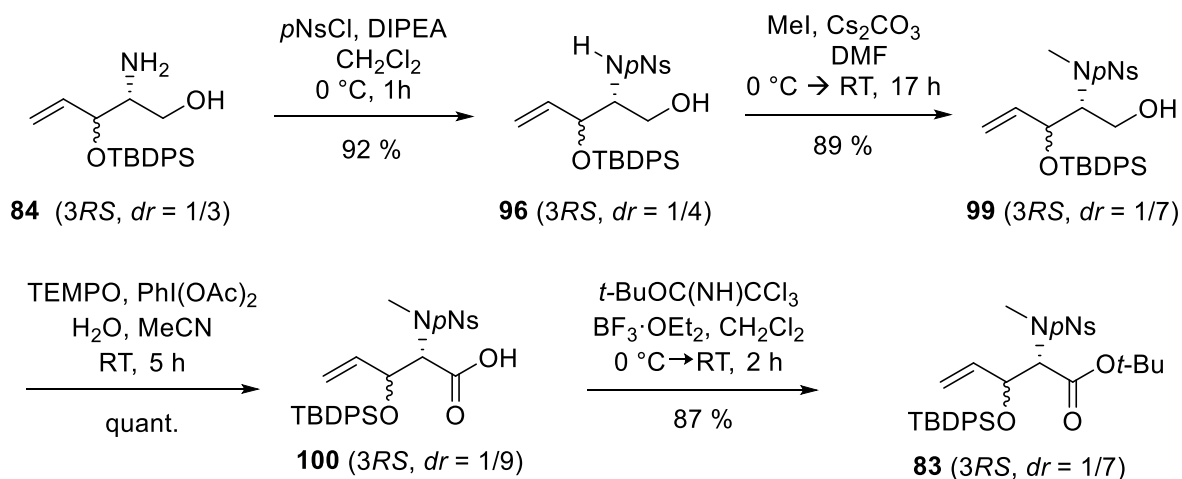


Abb. 44 Finale Syntheseschritte zum Grundbaustein **83**.

werden konnte. Durch den Austausch von Kaliumcarbonat durch Caesiumcarbonat konnte die Ausbeute des methyliertenamins **99** sogar auf 89 % optimiert werden (Abb. 44).

Die Oxidation des Alkohols **99** zur Carbonsäure **100** erfolgte durch 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) und Bis-(acetoxy)-iodbenzol (BAIB).^[212] Die oxidierte Form des TEMPO oxidiert hierbei den Alkohol, wobei das entstehende TEMPO-Derivat durch BAIB regeneriert wird, sodass nur katalytische Mengen an TEMPO in der Reaktion benötigt werden. Als Lösungsmittel diente ein Wasser/Acetonitril-Gemisch, wobei nach fünf Stunden Rühren bei Raumtemperatur die nur minimal verunreinigte Carbonsäure **100** in quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte. Abschließend wurde die Carbonsäure **100** mit *tert*-Butyltrichloracetimidat zum *tert*-Butylester **83** verestert. Dabei wird die *tert*-Butyl-Gruppe des Imidats auf die Carboxyl-Einheit übertragen. Hierzu wurden *tert*-Butyltrichloracetimidat sowie katalytische Mengen Bortrifluoriddiethyletherat bei 0 °C mit der Carbonsäure **100** in Dichlormethan umgesetzt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Ausbeute von 87 % konnte bei dieser Reaktion jedoch nicht in jedem Ansatz reproduziert werden. Dies könnte an der Qualität des Bortrifluoriddiethyletherats liegen, in welchem nach längerer Lagerung Fluorid-Ionen angereichert sein können, die zu einer Entschützung der Silyl-Gruppe führen könnten. Ausgehend vom Allylalkohol **70** konnte der vollständig geschützte Aminosäuregrundbaustein **83** in einer Ausbeute von 51 % über 6 Schritte nach umfangreicher Optimierung erfolgreich synthetisiert werden.

Im Vergleich zur literaturbekannten Synthese von Ichikawa und Matsuda^[126], die den Trocgeschützten Grundbaustein **32** in einer Ausbeute von 36 % über 11 Stufen ausgehend vom Allylalkohol **70** synthetisiert hatten (vgl. Abb. 18, Kap. 2.3.2), konnten sowohl die Ausbeute signifikant verbessert als auch die Anzahl der Synthese-Schritte deutlich reduziert werden. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass durch die Einführung der *p*Ns-Schutzgruppe am Amin eine solide, reproduzierbare Methylierungsmethode entwickelt werden konnte.

4.3 Aufbau des TBDPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids

Der nächste Schritt bestand in der Zusammenführung des Nucleosyl-Bausteins **66** (vgl. Kap. 4.1) und der β -Hydroxy- α -Aminosäure (vgl. Kap. 4.2.4) mittels Peptidkupplung zur Vorstufe des Diazepanon-Ringes. Anschließend sollte der Diazepanon-Ring mittels reduktiver Aminierung geschlossen werden. Hierzu musste das terminale Olefin in einen Aldehyd überführt werden und die Amin-Funktion Cbz-entschützt werden.

4.3.1 Synthese des TBDPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **64**

Bevor die Peptidkupplung mit dem Nucleosyl-Baustein **66** möglich war, musste zunächst das umzusetzende Amin durch Abspaltung der *p*Ns-Schutzgruppe generiert werden. Wie bereits in Kapitel 4.2.4.4 (Abb. 43) beschrieben, kann die *p*Ns-Gruppe durch nucleophile aromatische Substitution mit Thiolen in einem Additions-Eliminierungsmechanismus gespalten werden. Im ersten Versuch wurde dies mit Mercaptoessigsäure und Natriummethanolat versucht, welches jedoch auf Grund der stark basischen Eigenschaften des Natriummethanols zu einer nicht erwünschten Abspaltung der TBDPS-Gruppe führte. Im nächsten Ansatz wurde ein Protokoll von *Takemoto* et al. getestet, bei welchem mit Kaliumcarbonat und Thiophenol in Dimethylformamid mildere Bedingungen vorherrschten.^[125] Die Reaktion wurde mit 1.2 Äquivalenten Kaliumcarbonat und Thiophenol durchgeführt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Durch die Erhöhung des Kaliumcarbonat-Anteils auf drei Äquivalente bei gleichbleibenden Anteilen an Thiophenol konnte in einem weiteren Ansatz nach drei stündiger Reaktionszeit das gewünschte Produkt **26** isoliert werden. Desweiteren war es wie gewünscht möglich, die beiden Diastereomere mittels Säulenchromatographie voneinander zu trennen, sodass **3S-26** in einer Ausbeute von 58 % und **3R-26** in einer Ausbeute von 21 % bezogen auf das gesamte Diastereomergemisch **83** erhalten wurde. Bezogen auf den jeweiligen Anteil im Ausgangsmaterial wurde **3S-26** in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 77 % isoliert und **3R-26** in einer ähnlichen Ausbeute von 84 % (Abb. 46).

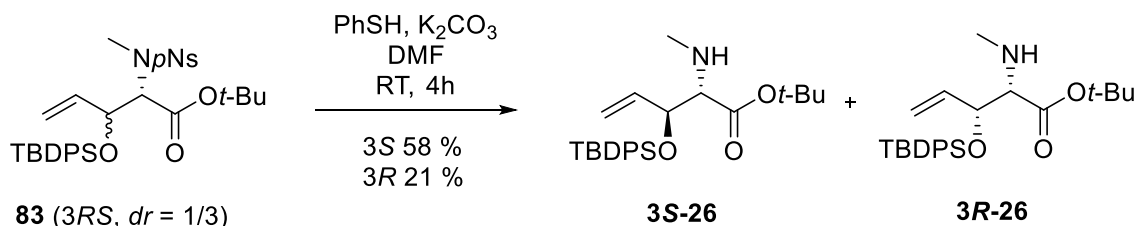
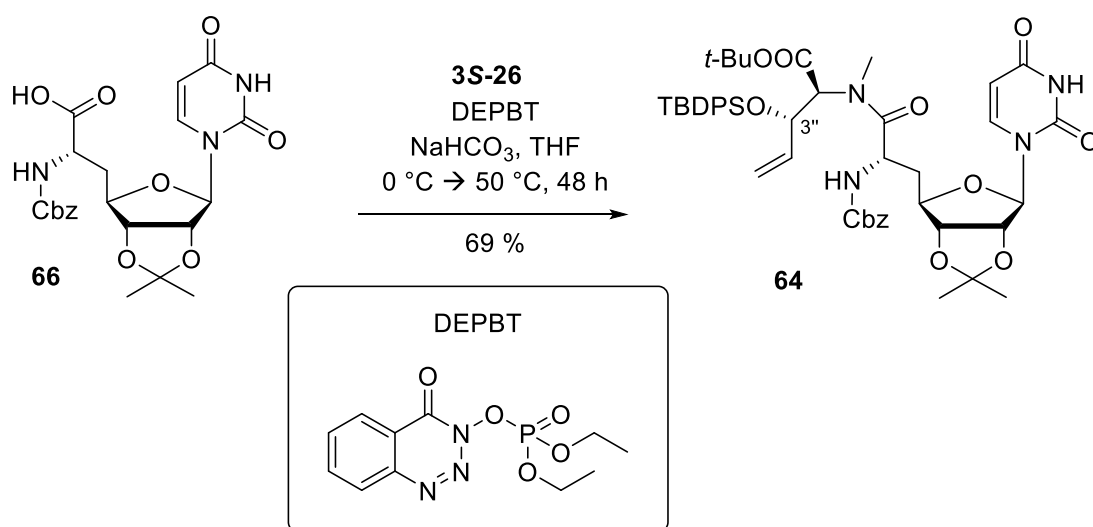


Abb. 46 Abspaltung der *p*Ns-Gruppe.

Im anschließenden Schritt sollten der Aminosäure-Baustein **26** und der Nucleosyl-Baustein **66** durch eine Peptidkupplung miteinander verknüpft werden. Die Peptidkupplung wurde zunächst nach Standardbedingungen im Arbeitskreis Ducho durchgeführt. Im ersten Ansatz wurden das Diastereomeregemisch **26**, die Carbonsäure **66**, 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt, 2 Äq.) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC, 2 Äq.) in Tetrahydrofuran verwendet, wobei unter diesen Bedingungen jedoch kein Umsatz erzielt werden konnte. Im nächsten Ansatz wurde HOBt zusammen mit dem Phosphoniumsalz-Kupplungsreagenz PyBOP^[213] in Dimethylformamid verwendet, aber auch diese Variante war weniger erfolgreich. Als nächstes wurde das Kupplungsreagenz DEPBT^[214] ausprobiert, welches Ichikawa und Matsuda ebenfalls in ihrer Syntheseroute zum Caprazol verwendet hatten.^[126] Ein Vorteil des Phosphonium-Reagenzes DEPBT ist, dass es während der Reaktion in der Regel zu keiner Epimerisierung kommt. Die Peptidkupplung wurde mit DEPBT (4 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (4 Äq.) in Tetrahydrofuran durchgeführt. Zunächst wurde die Reaktionslösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das gewünschte Produkt **64** konnte so allerdings nur in einer schlechten Ausbeute von etwa 10 % isoliert werden. Durch die Verlängerung der Reaktionszeit auf zwei Tage und die Erhöhung der Temperatur auf 50 °C konnte die Ausbeute im Falle von **3''S-64** auf bis zu 69 % optimiert werden (Abb. 47). Bei der Peptidkupplung von **3R-26** und **66** wurde erst 21 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 24 Stunden bei 60 °C gerührt, wodurch **3''R-64** in einer Ausbeute von 57 % isoliert werden konnte (ohne Abbildung). Die Reaktion mit der 3''R-Komponente wurde nicht weiter optimiert, da die 3''R-Komponente nicht der Konfiguration des priorisierten Zielproduktes entsprach. Im ¹H-NMR-Spektrum war ein doppelter Signalsatz zu beobachten, der auf Rotamere zurückzuführen war, sodass insgesamt vier komplette Signalsätze

Abb. 47 Peptidkupplung von **66** mit **3S-26**.

ausgewertet werden mussten. Die Rotamere traten unter anderem auf Grund des neu geformten tertiären Amids in der Aminosäure-Seitenkette auf. Das Amid konnte in *cis*- oder *trans*-Konformation vorliegen. Auf Grund der geringen Energiebarriere zwischen den beiden Konformationen lagen beide Konformere im Gleichgewicht (in diesem Fall ca. 4:1) vor. Durch die Erhöhung der Messtemperatur während der NMR-Messung konnte die Energiebarriere zwischen den beiden Konformeren überwunden werden, welches eine Koaleszenz der Rotamere zu Folge hatte. Das tertiäre Amid **64** war leider bei höheren Temperaturen nicht stabil, sodass eine Vielzahl neuer Peaks im NMR-Spektrum erschien und die NMR-Probe sich braun verfärbte. Daher wurde das NMR-Spektrum mit den Rotameren ausgewertet.

4.3.2 Aldehyd-Generierung über Bishydroxylierung

Im nächsten Schritt sollte das terminale Olefin in einen Aldehyd überführt werden. Analog zur Syntheseroute von Ichikawa^[122] sollte eine Bishydroxylierung der terminalen Doppelbindung mit anschließender oxidativer Spaltung durchgeführt werden (Abb. 49). Auf Grund der direkten oxidativen Spaltung ist der stereochemische Verlauf der Bishydroxylierung nicht von Bedeutung. Da Osmiumtetroxid, obwohl es ein Feststoff ist,

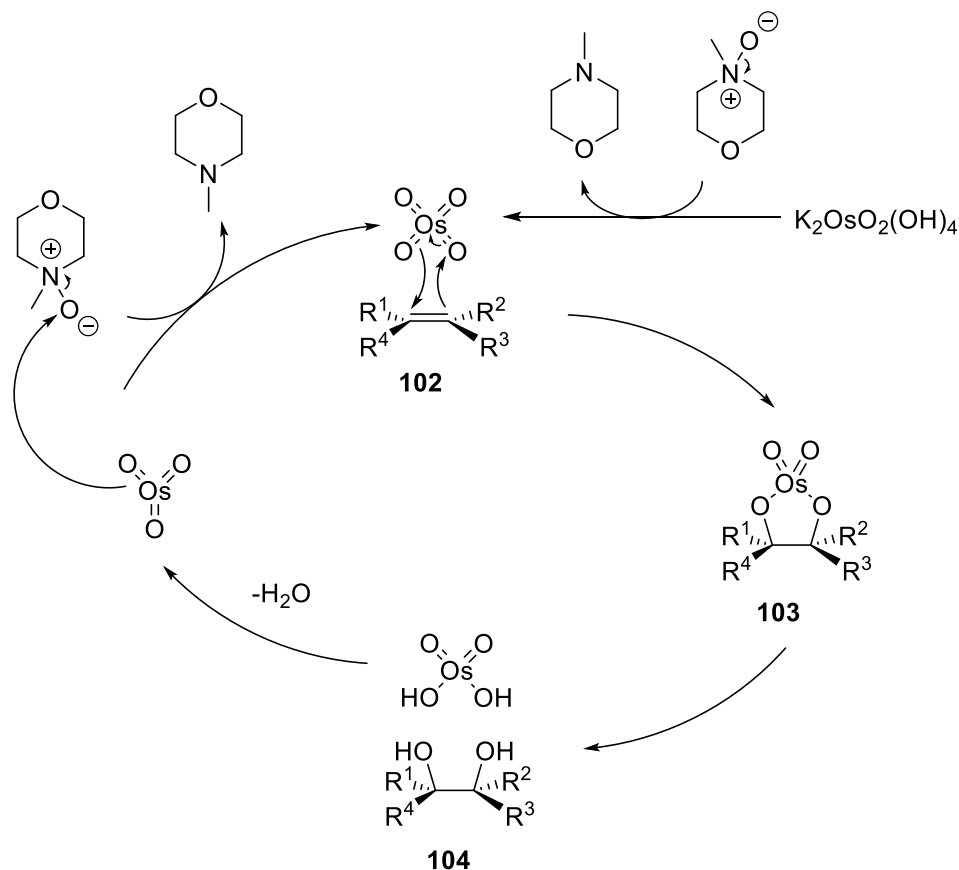


Abb. 48 Bishydroxylierung mit NMO.

durch seinen hohen Dampfdruck und wegen seiner hohen Toxizität schwer zu handhaben ist, wurde es zunächst *in situ* durch die Oxidation des besser handhabbaren und weniger toxischen Kaliumosmat ($K_2OsO_2(OH)_4$) mit Hilfe von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Oxidationsmittel hergestellt.

Der allgemeine Reaktionsmechanismus dieser Umsetzung ist in Abb. 48 dargestellt. Nach der Oxidation des Kaliumosmats reagiert das Osmiumtetroxid in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit dem Alken **102**. Das fünf-gliedrige Intermediat **103** wird zum Diol **104** und zur Osmium-(VI)-Säure hydrolysiert. Osmium-(VIII)-tetroxid wird nur in katalytischen Mengen zur Reaktion gegeben, da NMO als Co-Oxidans die Osmium-(VI)-Säure zum benötigten Osmium-(VIII)-tetroxid oxidiert, welches nun mit einem weiteren Alken reagieren kann.

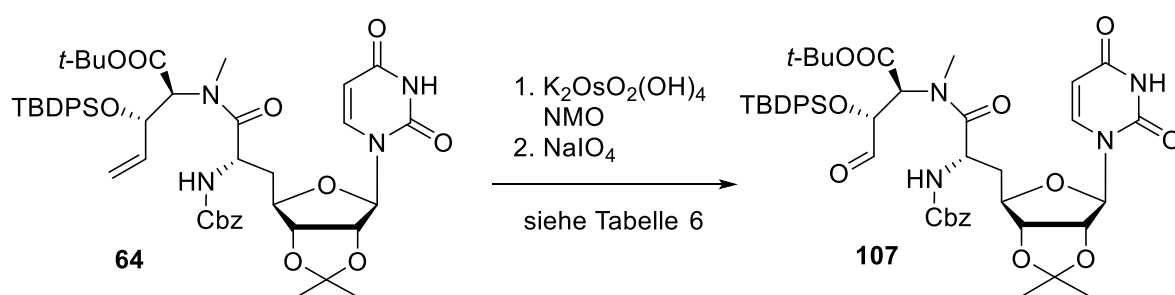


Abb. 49 Bishydroxylierung mit Kaliumosmat und NMO gefolgt von oxidativer Spaltung.

Im ersten Ansatz wurde das Alken **64** in Dioxan und Wasser gelöst, mit NMO und anschließend mit Kaliumosmat versetzt und für fünf Tage gerührt (Eintrag 1, Tabelle 6). Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt, dessen Gewicht 90 Massenprozent des Ausgangsmaterials entsprach, mittels LC-MS analysiert. Neben dem hauptsächlichen Ausgangsmaterial **64** (~90 %) konnte zu geringen Anteilen (10 %) auch ein Peak mit der Masse des gewünschten Diols **105** gefunden werden, sowie weitere geringfügige nicht

Tabelle 6 Bedingungen für die Bishydroxylierung; AM= Ausgangsmaterial, P=Produkt, d = Tage, a = Massenprozent bezogen auf das Ausgangsmaterial.

Reagenz	Äq.	Äq. NMO	Lösungs- mittel	Tempe- ratur	Zeit	Rohausbeute a Verhältnis AM/P
$K_2OsO_2(OH)_4$	0.05	2	Dioxan/ H_2O	RT	5 d	90 % 9/1
$K_2OsO_2(OH)_4$	0.2	7	THF/ H_2O	RT	1.75 d	78 % Zersetzung
$K_2OsO_2(OH)_4$	0.05 x 2	2.5 x 2	Aceton/ H_2O	RT	10 d	60 % 9/1
$K_2OsO_2(OH)_4$	0.05		Dioxan/ H_2O	60 °C	7 d	30 % 1/3
OsO_4	0.1+0.05		Dioxan/ H_2O	60 °C	3 d	25 % 1/2 + 106
OsO_4	0.15		Dioxan/ H_2O	60 °C	18 h	75 % 1/1 + 106
OsO_4	0.05 x 2		THF	RT	8 d	85 % 1/1 + 106 +x

identifizierbare Verunreinigungen. Das Verhältnis von Ausgangsmaterial und Produkt wurde lediglich aus der UV-Spur des LC-MS-Spektrums abgeleitet. Auf Grund dieses nicht zufriedenstellenden Ergebnisses wurde im nächsten Ansatz das Lösungsmittel zu Tetrahydrofuran und Wasser abgeändert (Eintrag 2, Tabelle 6).^[215] Nach zwei Tagen konnte mittels Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial nachgewiesen werden, sodass die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung beendet wurde. Durch die LC-MS-Analyse wurde jedoch ersichtlich, dass unter diesen harschen Bedingungen mehrere Nebenreaktionen stattgefunden haben, wie zum Beispiel die Bishydroxylierung der Nucleobase zum doppelt bishydroxylierten Nebenprodukt **106** (Abb. 50). Daher wurden in den folgenden Ansätzen zunächst weniger Äquivalente Kaliumosmat verwendet (Eintrag 3 + 4, Tabelle 6). Der Wechsel des Lösungsmittels zu Aceton und Wasser führte im nicht gereinigten Rohprodukt zu demselben Ausgangsmaterial/Produkt-Verhältnis (9/1) wie im vorherigen Dioxan-Ansatz. Jedoch konnten nur 60 Massenprozent dieses Rohgemisches, bezogen auf das Gewicht des Ausgangsmaterials der Reaktion, nach insgesamt zehn Tagen Reaktionszeit isoliert werden. Auf Grund der geringen Mengen wurde auf die Reinigung des Rohgemisches verzichtet. Die Erhöhung der Temperatur verringerte die isolierte Menge des Rohgemisches auf 30 Massenprozent bezogen auf das Ausgangsmaterial, allerdings mit einem deutlich verbesserten Ausgangsmaterial/Produkt-Verhältnis von 1/3 gemäß LC-MS-UV-Chromatogramm (siehe Eintrag 4, Tabelle 6).

Um die Oxidation des Kaliumosmats als möglichen problematischen Schritt ausschließen zu können, wurde im Folgenden mit einer kommerziell erhältlichen Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 w% in *tert*-Butanol) gearbeitet. Die Reaktionslösung mit Dioxan und Wasser als

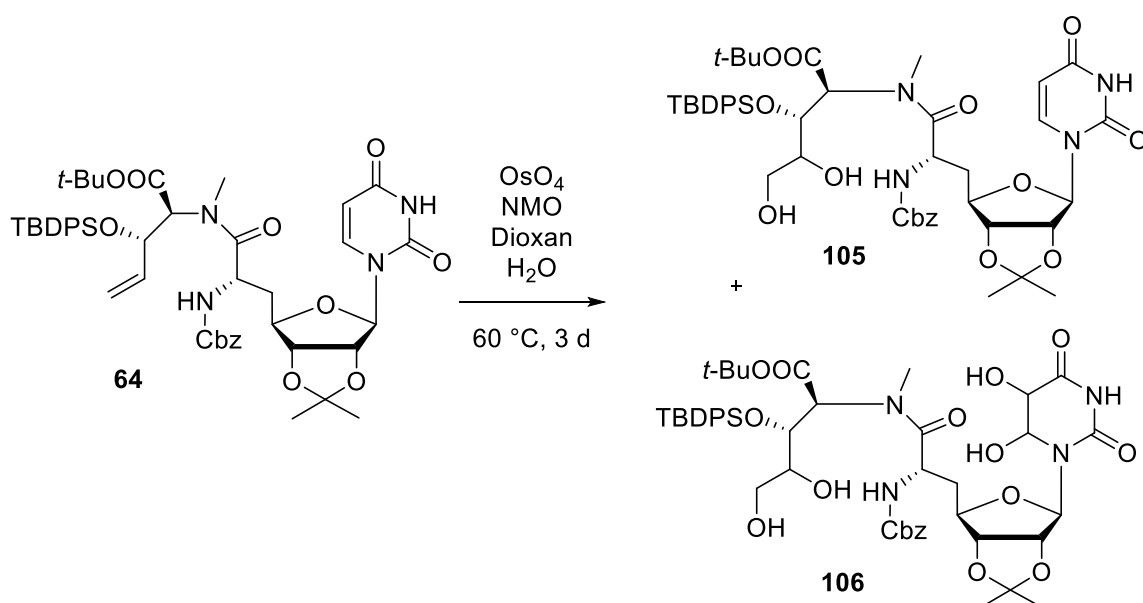


Abb. 50 Bishydroxylierung von **64** mit OsO_4 .

Lösungsmittel wurde erneut bei 60 °C für drei Tage gerührt. Auf Grund eines sehr schlechten Umsatzes wurden nach 24-stündiger Reaktionszeit zu den 0.1 Äquivalenten Osmiumtetroxid weitere 0.05 Äquivalente hinzugefügt. Die Reaktion wurde, nachdem die Lösung plötzlich schwarz geworden war, durch die Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung beendet und wässrig aufgearbeitet. Bezogen auf die Masse des eingesetzten Ausgangsmaterials wurde ein Rohgemisch bestehend aus 25 Massenprozent isoliert (Eintrag 5, Tabelle 6). Das Rohgemisch bestand laut LC-MS-Analytik aus Ausgangsmaterial **64**, einfach bishydroxyliertem Produkt **105** und dem zweifach bishydroxylierten Nebenprodukt **106**, welche ungefähr im Verhältnis 2/4/1 vorlagen. Der Versuch wurde wiederholt und es wurden direkt 0.15 Äquivalente an Osmiumtetroxid-Lösung verwendet. Durch eine verringerte Reaktionszeit (18 h) konnte die Rohausbeute auf 75 Massenprozent bezogen auf das Ausgangsmaterial verbessert werden (Eintrag 6, Tabelle 6). Produkt **105** und Ausgangsmaterial **64** lagen ungefähr zu gleichen Anteilen im Rohgemisch vor, jedoch ebenfalls das nicht erwünschte Nebenprodukt **106**. Die Reinigung des Rohgemisches mittels Säulenchromatographie führte zu keiner Trennung der verschiedenen Produkte. Nach einem Protokoll von Sarabia et al. wurde die Reaktion in feuchtem Tetrahydrofuran durchgeführt (Eintrag 7, Tabelle 6).^[216] Um die Bildung des doppelt bishydroxylierten Nebenprodukts **106** zu unterdrücken, wurde die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur herabgesetzt. Da nach einer Woche Rühren kein signifikanter Umsatz zu beobachten war, wurden geringe Mengen von Wasser zur Reaktion gegeben. Nach weiteren 24 Stunden wurde die Reaktion dann durch eine wässrige Aufarbeitung beendet. Im Rohprodukt wurde neben den gleichen Anteilen an Ausgangsmaterial und Produkt allerdings wieder das zweifach bishydroxylierte Nebenprodukt **106** gefunden sowie ein weiteres, nicht identifizierbares Nebenprodukt. Die Rohgemische der unterschiedlichen Ansätze mit Osmiumtetroxid-Lösungen wurden kombiniert und zusammen mittels Säulenchromatographie gereinigt. Hierbei konnten mehrere Fraktionen mit der Masse des Diols isoliert und mittels LC-MS-Analytik und NMR-Spektroskopie untersucht werden. Auf Grund der geringen Mengen konnten die gemessenen ¹H-NMR-Spektren jedoch nicht eindeutig ausgewertet werden. Es war allerdings ersichtlich, dass es sich um unterschiedliche oder unterschiedlich verunreinigte Fraktionen handelte.

In Anbetracht dessen, dass die Menge des gebildeten bishydroxylierten Produkts der Menge der direkt eingesetzten Äquivalente Osmiumtetroxid entsprach, wurde eine weitere Literaturrecherche durchgeführt. Neben *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid wird häufig auch Kaliumhexacyanoferrat-(III) als Co-Oxidans verwendet.^[217] Hierzu wurde eine Reaktion mit Alken **64**, Kaliumosmat, Kaliumhexacyanoferrat-(III) und Kaliumcarbonat in *tert*-Butanol

4 Resultate und Diskussion

und Wasser durchgeführt.^[218] Nach 24 Stunden Rühren konnte kein Umsatz beobachtet werden, sodass weitere Anteile der Osmiumtetroxid-Lösung und gleiche Anteile Kaliumhexacyanoferrat-(III) und Kaliumcarbonat zur Reaktion gegeben wurden. Nach weiteren 24 Stunden Rühren konnte weiterhin kein Umsatz beobachtet werden, daher wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen und der Reaktionsansatz verworfen (Eintrag 1, Tabelle 7).

Eine weitere untersuchte Methode zur Darstellung des Diols war die katalytische asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless.^[219] Eine hohe Enantioselektivität wird hierbei durch die Verwendung von chiralen Liganden erreicht. Die kommerziell erhältlichen AD-Mix- α und AD-Mix- β bestehen aus katalytischen Mengen Kaliumosmat, Kaliumhexacyanoferrat-(III), Kaliumcarbonat und dem chiralen Dihydrochininderivat (DHQ)₂PHAL (AD-Mix- α) oder dem Dihydrochinidinderivat (DHQD)₂PHAL (AD-Mix- β). Als Lösungsmittel wird in der Regel ein Zwei-Phasen-Gemisch aus *tert*-Butanol und Wasser verwendet. Die Enantioselektivität dieser Reaktion ist auf Grund der folgenden oxidativen Spaltung für den vorliegenden Fall nicht von Bedeutung. Nach einem Protokoll von Tietze et al. wurde versucht das Olefin **64** umzusetzen (Eintrag 2, Tabelle 7).^[220] Nach fünf Tagen

Tabelle 7 Bishydroxylierung mit Kaliumhexacyanoferrat als Co-Oxidans; KO = Kaliumosmat, O = Osmiumtetroxid, bzAM = bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial.

Reagenz	Äq.	Äq. K ₃ Fe(CN) ₆ K ₂ CO ₃	Äq. AD- Mix- β	Zeit	Ausbeute [%]	Ausbeute bzAM [%]	Besonderheit
KO	2 x 0.05	2 x 3		3 d	-	-	
KO	2 x 0.05	6	0.1	5 d	-	-	minimaler Umsatz
KO	2 x 0.05	6	1	5 d	23	28	
O	0.1	6	1	2 d	29	40	
O	0.1	8	0.5	5 d	13	19	40 °C
O	0.1	6	-	7 d	-	-	1 Äq. AD-Mix- α
O	0.25	6	1	27 ½ h	34	41	
O	0.25	6	1	2 d	-	-	MeSO ₂ NH ₃
O			2	14 d	-	-	MeSO ₂ NH ₃
O	1		1	4 d	Produkt		AD-Mix Zugabe nach 3 h
O	0.4	5	1.5	16 h	45		

Rühren konnte jedoch nur ein minimaler Umsatz beobachtet werden, sodass die Reaktion aufgearbeitet und verworfen wurde. Durch die Erhöhung der Äquivalente an Kaliumosmat (Eintrag 3, Tabelle 7) konnte hingegen nach fünf Tagen Reaktionszeit trotz unvollständigen Umsatzes eine Ausbeute von 23 % erzielt werden. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen, abgesehen vom Austausch des Kaliumosmats gegen eine Osmiumtetroxid-Lösung, wurde ein ähnliches Resultat mit minimal höherer Ausbeute erzielt (Eintrag 4, Tabelle 7). Die Verlängerung der Reaktionszeit und die gleichzeitige Erhöhung der Temperatur verringerten die Ausbeute und führten zu einem unvollständigem Umsatz (Eintrag 5, Tabelle 7).

Der Austausch von AD-Mix- β zu AD-Mix- α resultierte in schlechteren Ergebnissen (Eintrag 6, Tabelle 7). Die Erhöhung der Äquivalente an Osmiumtetroxid-Lösung hingegen führte zu einer besseren Ausbeute von 34 % in einer geringeren Reaktionszeit (Eintrag 7, Tabelle 7).

Eine weitere gängige Methode zur Verbesserung der asymmetrischen Dihydroxylierung ist die sogenannte Ligandenbeschleunigung. Durch Zugabe einer Base, in der Regel Methansulfonamid oder Pyridin, kommt es zur Koordination des freien Elektronenpaares der Base an das Metallzentrum. Somit wird eine negative Ladung am Sauerstoffliganden erzeugt, welche zu einer beschleunigten Cycloaddition an die Doppelbindung führt (Abb. 51).^[221]

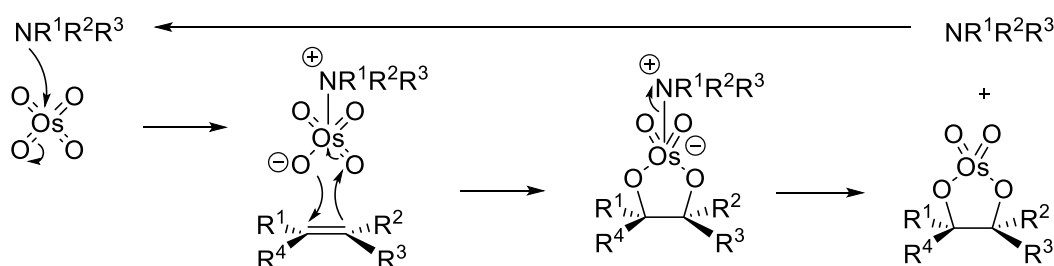


Abb. 51 Ligandenbeschleunigung in der Bishydroxylierung.

Zur Testung der Ligandenbeschleunigung wurden die zuvor optimierten Bedingungen verwendet, jedoch verschlechterte sich das Reaktionsresultat durch den Zusatz von Methansulfonamid als Ligandenbeschleuniger deutlich (Eintrag 8, Tabelle 7). Auch bei der Verwendung von ausschließlich AD-Mix- β und Methansulfonamid kam es zu keinem Umsatz (Eintrag 9, Tabelle 7).^[222] Daher wurde auf den Zusatz eines Ligandenbeschleunigers verzichtet.

Im kleinen Ansatz wurde ein weiterer Versuch zur Verbesserung des Umsatzes durchgeführt. Um auszuschließen, dass der Oxidationskreislauf zur Rückgewinnung der aktiven Spezies des Osmiumtetroxids der limitierende Faktor der Reaktion ist, wurde der Versuch mit einem Äquivalent Osmiumtetroxid durchgeführt. Allerdings konnte auch unter diesen Bedingungen kein vollständiger Umsatz erzielt werden, sodass nach drei Stunden Reaktionszeit ein

Äquivalent AD-Mix- β zur Reaktion gegeben wurde. Nach weiteren 24 Stunden konnte mittels LC-MS-Analytik kein Ausgangsmaterial, dafür aber größtenteils die Masse des gewünschten Diols **105** nachgewiesen werden (Eintrag 10, Tabelle 7). Auf Grundlage dieses Ergebnisses wurde ein weiterer Versuch mit erhöhtem Osmiumtetroxid-Anteil im größeren Maßstab durchgeführt (letzter Eintrag, Tabelle 7). Nach der Reinigung des Rohgemisches wurde eine Fraktion mit der Masse des Diols **105** in einer Ausbeute von 45 % isoliert. Nach genauerer Betrachtung, insbesondere der 2D-NMR-Spektren, musste jedoch festgestellt werden, dass es zu einer 1,3-Migration der TBDPS-Gruppe auf die primäre Hydroxyl-Funktion zu gekommen war (Abb. 52). Somit würde bei der anschließenden oxidativen Spaltung nicht der gewünschte Aldehyd **107**, sondern der verkürzte Aldehyd **108** gebildet werden. Die Migration der TBDPS-Gruppe zur Verbindung **109** hat mit großer Wahrscheinlichkeit auch in den zuvor durchgeführten Versuchen stattgefunden. Daher wurde der Reaktionsansatz ebenfalls verworfen.

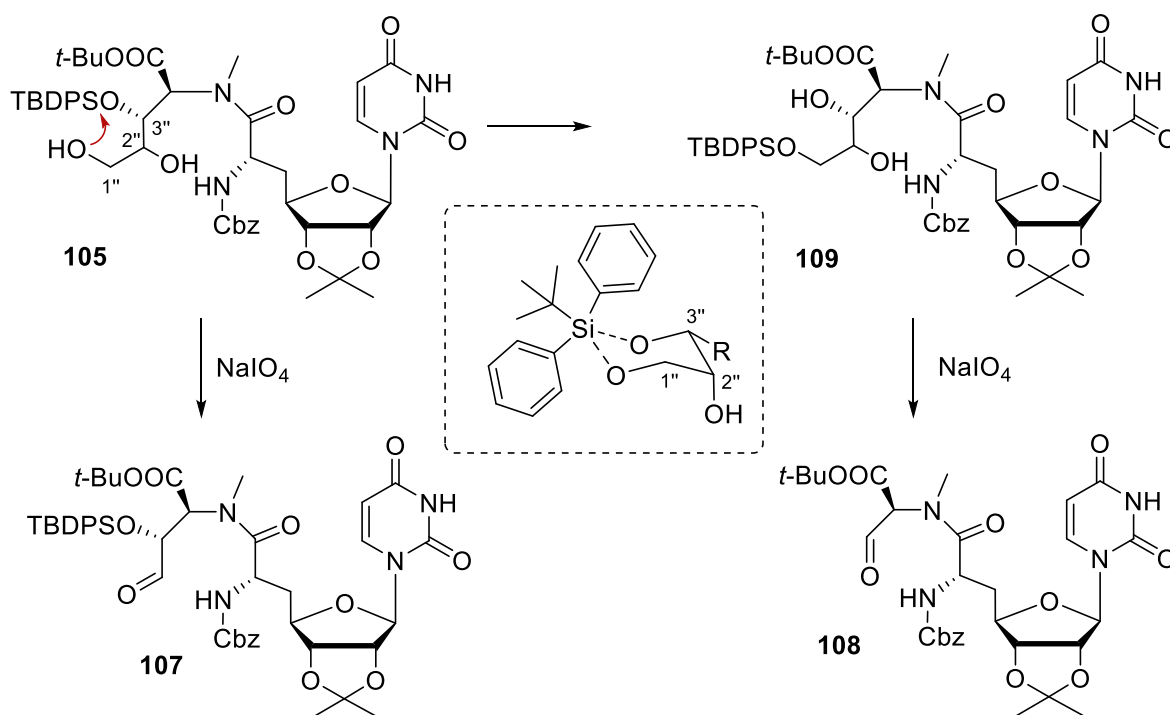


Abb. 52 TBDPS-Migration bei der Bishydroxylierung.

4.3.3 Eintopf-Reaktion zur Generierung des Aldehyds **107**

Eine Alternative zur einfachen Bishydroxylierung wäre eine Eintopf-Reaktion, in der die oxidative Spaltung simultan mit der Bishydroxylierung stattfindet. Wenn die Oxidation bereits vor der Migration der Schutzgruppe stattfindet, sollte ausschließlich der gewünschte Aldehyd **107** gebildet werden. Nicolaou et al. entwickelten ein Protokoll zur gleichzeitigen Bildung eines 1,2-Diols mit direkt anschließender oxidativer Spaltung.^[223] Dazu wurden

ebenfalls katalytische Mengen Osmiumtetroxid sowie 2,6-Lutidin und Diacetoxyiodbenzol in feuchtem Tetrahydrofuran verwendet. Unter exakt diesen Bedingungen wurde ausgehend vom Alken **64** jedoch das α -Hydroxyketon **110** gebildet (Abb. 53). In der Literatur wurde explizit davon berichtet, dass es nicht zur Bildung eines derartigen Nebenproduktes gekommen war, allerdings bei weitaus kleineren, einfacheren Molekülen.

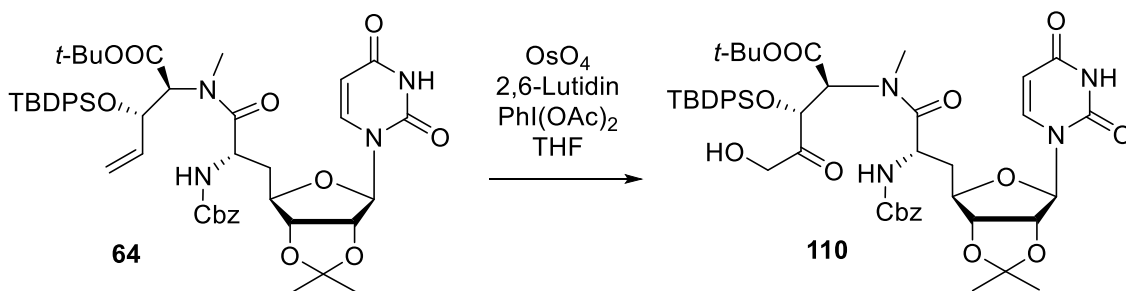


Abb. 53 Bildung eines α -Hydroxyketons in der Eintopf-Reaktion nach Nicolaou.

Durch den Austausch von Diacetoxyiodbenzol gegen Natriumperiodat sowie von Tetrahydrofuran gegen ein Dioxan/Wasser-Gemisch konnte die Bildung des α -Hydroxyketons **110** unterdrückt werden.^[224] Die Reaktion verlief aber wie schon zuvor (vgl. Kap. 4.3.3) recht langsam. Nach 24 Stunden Reaktionszeit wurden erneut alle Reagenzien in gleichen Anteilen zur Reaktion hinzugegeben und nach weiteren drei Tagen Rühren wurde die Reaktion beendet. Im Rohprodukt befanden sich laut dem LC-MS-UV-Chromatogramm, neben dem Ausgangsmaterial **64** (~50 %) und geringen Anteilen des Diols **105** oder **109** erfreulicherweise auch der gewünschte Aldehyd **107** mit einer Ausbeute von etwa 33 % (Eintrag 1, Tabelle 8).

Erneut konnten sowohl die Reaktionszeit als auch die Ausbeute und der Umsatz durch die Erhöhung des Osmiumtetroxid-Anteils verbessert werden (Eintrag 2, Tabelle 8). Jedoch war es durch säulenchromatographische Reinigung nicht möglich, das Alken **64** vom Aldehyd **107** abzutrennen. Die Ausbeute konnte durch die Erhöhung der Natriumperiodat-Äquivalente geringfügig verbessert werden (Eintrag 3 + 4, Tabelle 8). Leider konnten die Verunreinigungen nicht abgetrennt werden. In einem letzten großen Ansatz wurde die Temperatur auf 40 °C erhöht, wodurch ein nahezu vollständiger Umsatz erzielt wurde (Eintrag 5, Tabelle 8). Die Bildung zweier Nebenprodukte konnte allerdings auch hierbei nicht unterbunden werden. Auf Grund der Schwierigkeiten bei der Isolierung des Aldehydes **107** wurde im Folgenden direkt mit dem Rohgemisch weitergearbeitet. Generell ist anzumerken, dass die Bishydroxylierung des Alkens mit anschließender oxidativer Spaltung auf Grund der Anfälligkeit zur Bildung von Nebenprodukten, der Schwierigkeiten bei der Isolierung des Produktes, der ungewünschten Schutzgruppenwanderung und des schlechten

Tabelle 8 Eintopf-Reaktion zur Generierung des Aldehyds **107**.

Äq. OsO ₄	Äq. NaIO ₄	Äq. 2,6-Lutidin	Zeit	Resultat
0.05 + 0.2	4 + 4	2	6 d	105 / 107 / 64 1 / 2 / 3 (berechnet aus UV-Spur)
0.4	6 + 3	3	2 d	107 / 64 7 / 3 (berechnet aus NMR)
0.3 + 0.1	8	4	2 d	Produkt + andere Nebenprodukte Rohausbeute 80 %
0.4	10	5	24 h	105 / 64 / 106?
0.35	10	4	15 h RT 12 h 40 °C	Hauptsächlich 107 (berechnet aus UV-Spur)

Umsatzes bzw. der schlechten Ausbeute als nicht ideale Methode einzuschätzen ist. Daher wurden weitere Methoden zur Darstellung des Aldehyds untersucht.

4.3.4 Ozonolyse zur Generierung des Aldehyds

Eine gängige Methode zur Generierung von Aldehyden aus terminalen Doppelbindungen ist die Ozonolyse. Angesichts einer weiteren Doppelbindung im Uracil kann die Ozonolyse zur Aldehyd-Generierung am terminalen Olefin nicht mit der Nucleosyl-Aminosäure **64** durchgeführt werden. Die Ozonolyse wäre jedoch zu einem früheren Zeitpunkt in der Synthesesequenz durchführbar. Der Aminosäure-Baustein **26** könnte beispielsweise vor der Peptidkupplung in den entsprechenden reaktiven Aldehyd umgewandelt werden und anschließend durch eine reduktive Aufarbeitung direkt in einen Alkohol überführt werden. Nach erfolgreicher Peptidkupplung könnte die Alkohol-Funktion wieder zum Aldehyd oxidiert werden. Dabei ist jedoch unklar, ob während der Peptidkupplung eine Schutzgruppe auf dem neu gebildeten Alkohol notwendig ist, um eine Veresterung als Konkurrenzreaktion zu unterbinden. Zur Vermeidung könnten leicht sauer spaltbare Hydroxyl-Schutzgruppen wie zum Beispiel Triethylsilyl (TES) oder Dimethoxytrityl (DMTr) verwendet werden.

In einem ersten Versuch wurde die Ozonolyse mit dem Alken **26** in einem Lösungsmittelgemisch aus Pyridin, Methanol und Dichlormethan bei -78 °C durchgeführt.^[141] Nach erfolgreicher Ozon-Sättigung und Blaufärbung der Lösung wurde, nach Aufhebung der Blaufärbung durch das Durchleiten von Sauerstoff, Dimethylsulfid zur Lösung gegeben. Dadurch konnten weitere Oxidationen vermieden werden und das entstandene Sekundärozonid wurde reduktiv gespalten. Bei der Umsetzung des sekundären Amins **26** zum Aldehyd **111** konnte allerdings kein Produkt isoliert werden (Abb. 54). Das Problem bei dieser Reaktion könnte eine Addition des sekundären Amins an das während der Ozonolyse

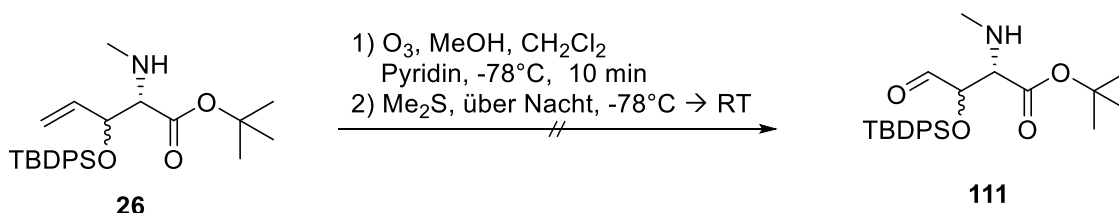


Abb. 54 Ozonolyse mit dem sekundären Amin 26.

entstehende Carbonyloxid sein, welches umgehend zu unterschiedlichen Nebenprodukten reagieren würde.

Daher wurde die Ozonolyse unter gleichen Reaktionsbedingungen einen Syntheseschritt früher durchgeführt. Mit dem geschützten Amin **83** konnte der Aldehyd **112** nach abgeschlossener Reaktion erfolgreich isoliert werden (Abb. 55). Die anschließende Reduktion des nicht gereinigten Aldehyds **112** mit Natriumborhydrid in Methanol zum Alkohol **113** verlief jedoch mit schlechtem Umsatz. Durch die mehrmalige Zugabe von weiterem Natriumborhydrid und durch längere Reaktionszeiten konnte schließlich eine Ausbeute von 56 % über zwei Stufen erreicht werden.

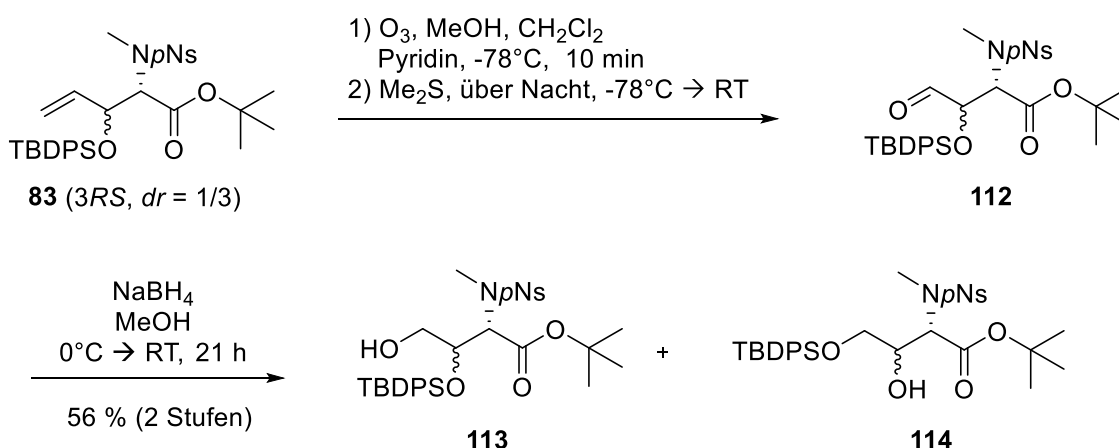


Abb. 55 Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung.

Nach genauerer Betrachtung der NMR-Spektren musste allerdings festgestellt werden, dass mehrere Verbindungen entstanden waren. Aus den 2D-NMR-Spektren wurde ersichtlich, dass bei einem großen Anteil der Substanz die TBDPS-Gruppe zur primären Hydroxyl-Funktion gewandert war, was zur Verbindung **114** führte (Abb. 55). Daher wurde dieser Syntheseweg verworfen.

Alternativ wurde versucht, die sekundäre Hydroxylfunktion selektiv mit anderen Silyl-Schutzgruppen zu schützen. Eine selektive Entschützung zweier verschiedener Silyl-Schutzgruppen ist laut Literatur unter unterschiedlichen Bedingungen möglich.^[225] Zunächst wurde versucht, die sekundäre Hydroxyl-Funktion von **114** unter Standardbedingungen, wie die Verwendung von TBDMSCl oder TIPSCl zusammen mit Imidazol in Dimethylformamid,

zu schützen, jedoch konnte kein Umsatz erzielt werden.^[181] Durch die Verwendung von härteren Bedingungen wie TBDMS-Triflat und 2,6-Lutidin kam es zu einer Abspaltung des *tert*-Butylesters und der TBDPS-Gruppe. Infolgedessen bildete sich das Lacton **115** als Nebenprodukt (Abb. 56).

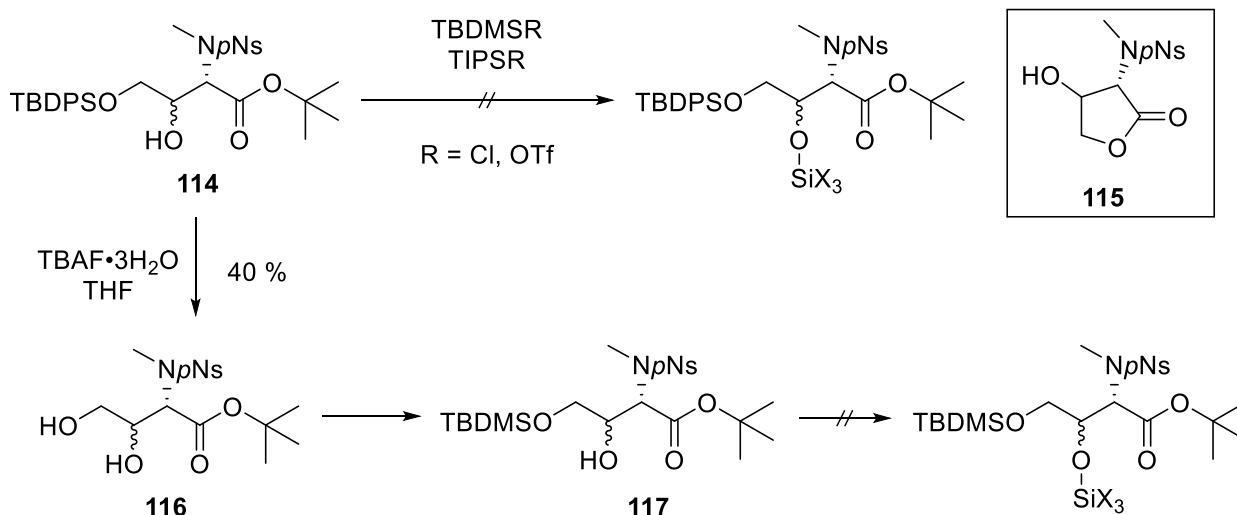


Abb. 56 Versuche der Schützung des primären Hydroxylgruppe.

Um auszuschließen, dass der sterische Anspruch der TBDPS-Gruppe eine Schützung verhinderte, wurde die primäre Hydroxyl-Funktion mit TBAF-Trihydrat in Tetrahydrofuran entschützt.^[181] Das so entstandene Diol **116** wurde in einer Ausbeute von 40 % erhalten. Da anschließende Versuche zur Schützung der sekundären Hydroxyl-Funktion erfolglos blieben, wurden die Reaktionsbedingungen nicht weiter optimiert. Die Verwendung von TBDMSCl und Imidazol in Dimethylformamid, durch welche ein einfach oder zweifach silyliertes Produkt dargestellt werden könnte, führte lediglich zum primär geschützten Alkohol **117**. Die anschließenden Versuche, den Alkohol **117** zum Beispiel mit TIPSCl und Imidazol in Dimethylformamid zu schützen, blieben ergebnislos.^[226] Auch härtere Bedingungen wie TBDMS-Triflat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan führten lediglich zur Bildung des Lactons **115**, sowohl bei dem Diol **116** als auch bei dem einfach geschützten Alkohol **117**. Daher wurden keine weiteren Versuche zur Einführung einer Silyl-Schutzgruppe unternommen.

4.3.5 Synthese des acetylierten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **118**

Der sekundäre Alkohol des Aminosäure-Grundbausteins **114** sollte im späteren Verlauf der Synthese im Caprazol-Grundgerüst mit verschiedenen Fettsäuren verestert werden. In der ersten Synthesepipeline sollte diese Veresterung zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt in der Synthesesequenz durchgeführt werden, damit effektive SAR-Studien mit Variationen an dieser Position erfolgen können. Die einfachste Veresterung wäre eine Acetylierung. Die Acetyl-Gruppe kann, wenn sie zu einem früheren Zeitpunkt eingeführt wird, zugleich als

Schutzgruppe fungieren. So könnte durch eine Acetylierung der Hydroxyl-Funktion zum einen eine Zielverbindung synthetisiert werden, und zum anderen könnten durch Verseifung des Esters am bereits aufgebauten Caprazol-Grundgerüst anschließend Fettsäuren eingeführt werden.

Die Acetylierung des Alkohols **114** wurde mit Essigsäureanhydrid, 4-Dimethylaminopyridin und Triethylamin in Diethylether in einer Ausbeute von 85 % zum vollständig geschützten Produkt **119** durchgeführt (Abb. 57).^[227] Das sekundäre Amin **120** wurde unter gleichen Bedingungen wie zuvor mit Thiophenol und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid durch eine nucleophile aromatische Substitution in einer Ausbeute von 52 % erhalten. Bezogen auf das Verhältnis der Diastereomere im Ausgangsmaterial konnte eine Ausbeute von 60 % erzielt werden. Es wurde nur das *R*-Diastereomer isoliert, welches für den weiteren Syntheseverlauf die interessantere Verbindung war, da es der Stereochemie im natürlich vorkommenden Caprazamycin entsprach. Die Konfiguration konnte auf Grund der isolierten Menge nur dem *R*-Isomer entsprechen.

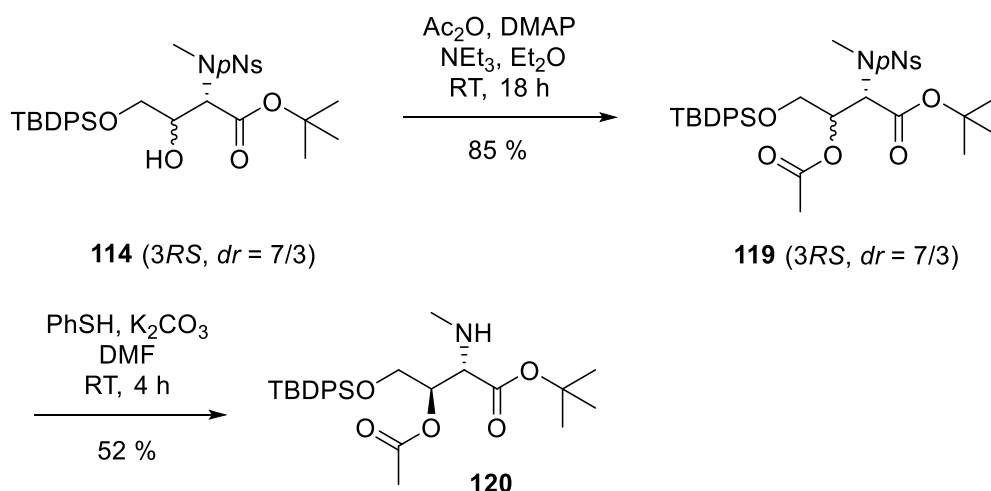


Abb. 57 Acetylierung des Aminosäure-Bausteins **114**.

Bei der anschließenden Peptidkupplung wurde erneut DEPBT als Kupplungsreagenz in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat in Tetrahydrofuran verwendet. Nach vier Tagen Rühren bei 40 °C konnte das Peptid **121** in einer Ausbeute von 70 % isoliert werden (Abb. 58). Damit die Aldehyd-Funktion wieder eingeführt werden konnte, sollte zunächst die TBDPS-Gruppe abgespalten werden. Ein Vorteil von Silyl-Schutzgruppen ist die selektive Spaltung der Sauerstoff-Silicium-Bindung mit Hilfe von Fluorid-Ionen. Da auf Grund der Isopropyliden- und *tert*-Butyl-Gruppe nicht zu stark saure Bedingungen gewählt werden konnten, fiel die Wahl auf Ammoniumfluorid. Die Reaktion wurde zunächst im kleinen Maßstab (15 μmol **121**) durchgeführt. Nach 47 Stunden Rühren bei Raumtemperatur zusammen mit Ammoniumfluorid (50 Äq.) konnte mittels Dünnschichtchromatographie kein

Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden und der Alkohol **118** konnte in einer Ausbeute von 77 % isoliert werden. Der so entstandene Alkohol wurde direkt mit Dess-Martin-Periodinan^[228] zum Aldehyd oxidiert. In Anbetracht der möglichen Instabilität des Aldehyds sollte der Aldehyd ohne vorherige Analytik durch die Verwendung von Cyclohexadien und Palladium black zur Cbz-entschützten Verbindung umgesetzt werden (vgl. Kap. 4.6). Infolge eines Kolbenbruchs konnte dieser kleine Ansatz aber nicht weiter analysiert werden. In einem späteren größeren Ansatz (40 μmol **121**) unter gleichen Bedingungen musste nach detaillierter Auswertung der 2D-NMR-Spektren festgestellt werden, dass die Acetyl-Gruppe ebenfalls zu dem benachbarten primären Alkohol gewandert war, sodass Verbindung **122** entstanden war.

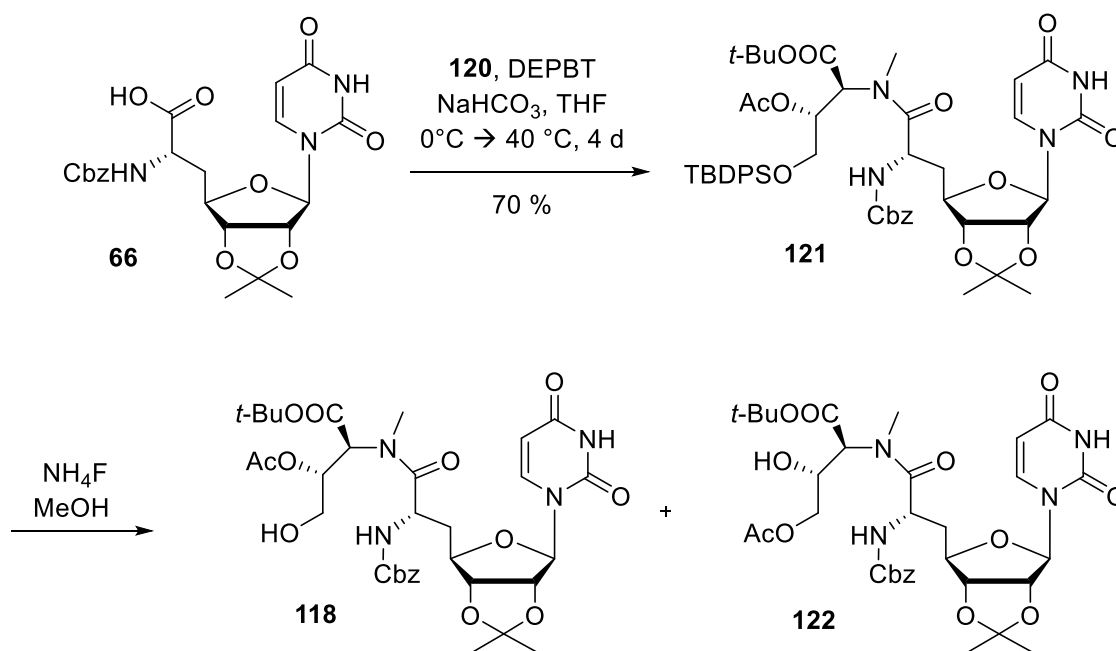


Abb. 58 Peptidkupplung mit der acetylierten Verbindung **120**.

Eine weitere Umschüttung wurde auf Grund der vorherigen Ergebnisse sowie den daraus resultierenden Schwierigkeiten bezüglich der Selektivität als nicht zielführend eingestuft.

Zusammenfassend führten die mehrfach beobachtete Migration der TBDPS-Gruppe auf benachbarte Hydroxyl-Funktionen und die Bildung von Verbindung **122** zu einer erheblichen Verlängerung der Synthesesequenz, sodass es für sinnvoller erachtet wurde, eine andere Schutzgruppe als TBDPS zu verwenden (siehe Kap. 4.4).

4.4 Synthese des TIPS-geschützten Aminosäure-Grundbausteins

Infolge der mehrmals beobachteten Wanderung der TBDPS-Schutzgruppe auf benachbarte Funktionen sollte die Schutzgruppe im Synthesepan ausgetauscht werden. Damit die bereits optimierten Reaktionsbedingungen auch weiterhin erfolgreich angewendet werden konnten, sollte sich die neue Schutzgruppe ähnlich verhalten. Da es eine Vielzahl von Silyl-Schutzgruppen gibt, wurden diese näher beleuchtet.^[229] Generell ist die Wanderung einer Silyl-Schutzgruppe abhängig vom Lösungsmittel und findet bevorzugt in protischen Lösungsmitteln statt. Außerdem wandern größere Silylschutzgruppen weniger häufig als kleinere. Die Wanderung findet bevorzugt unter basischen Bedingungen statt, kann aber auch durch saure Bedingungen oder durch Wärme hervorgerufen werden. Elektronenziehende Substituenten am Silicium-Atom erhöhen die Anfälligkeit für die basische Hydrolyse, senken aber zugleich die Empfindlichkeit gegenüber Säuren. Die TBDPS-Gruppe ist unter sauren Bedingungen am stabilsten, gefolgt von der Triisopropylsilyl-(TIPS)-Gruppe. Unter basischen Bedingungen ist jedoch die TIPS-Gruppe am stabilsten. Da die Migration der Schutzgruppe unter basischen Bedingungen stattfand und die verwendete Schutzgruppe auch unter sauren Bedingungen stabil sein musste, wurde die TIPS-Gruppe als geeignete Schutzgruppe für den Synthesepan ausgemacht.

4.4.1 Synthese der TIPS-geschützten β -Hydroxy- α -Aminosäure 123

Die neue Synthesesequenz begann mit der TIPS-Schätzung der Hydroxyl-Funktion des Alkohols **70**. Die Verwendung der analogen Bedingungen wie zuvor (TIPSCl, Imidazol, DMF) führte jedoch zu keinem Umsatz zum gewünschten Produkt **124** (Abb. 59). Auch durch die Erhöhung der Äquivalente an TIPSCl und Imidazol sowie die Verlängerung der Reaktionszeit konnte der Silylether **124** nicht dargestellt werden.^[230] Eine weitere Möglichkeit zur Einführung von Silyl-Schutzgruppen ist die Verwendung des jeweiligen Triflats in Gegenwart von 2,6-Lutidin als Base. Auf Grund der hohen Reaktivität des TIPS-Triflats wurde die Reaktion bei 0 °C durchgeführt. Nach 80 Minuten Reaktionszeit konnte der

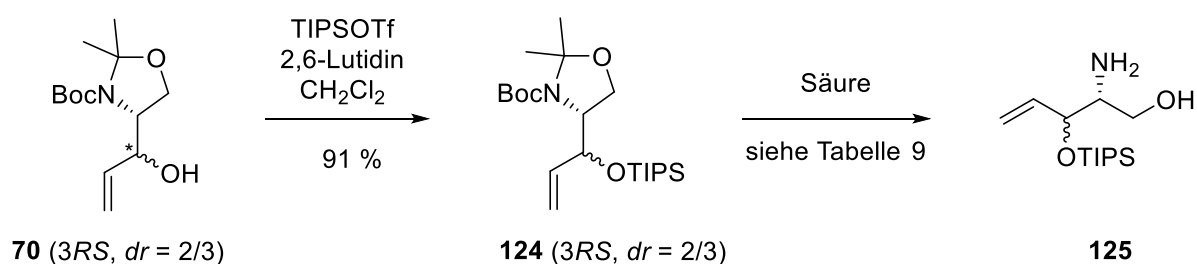


Abb. 59 TIPS-Schätzung von **70** gefolgt von saurer Entschätzung.

4 Resultate und Diskussion

Tabelle 9 Versuche zur Entschützung des Acetonids **124**.

Säure	Äq.	LM	Zeit	Temperatur	Beobachtung
HCl (5 M)	1-10	THF	0.5 h – 2d	0-70	TIPS-Entschützung Ausbeute < 25 %
HCl (1 M)	5	THF	1 ½ d	20	schlechter Umsatz
AcCl	2.5-3	MeOH	1.5 h-14 h	0-20	kaum Boc-Entschützung Ausbeute ~10 %
TFA	5-10 %	CH ₂ Cl ₂	1-1.5 h		kein Produkt kein Ausgangsmaterial

Silylether **124** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer guten Ausbeute von 91 % isoliert werden.

Die darauf folgende saure Entschützung konnte ebenfalls nicht unter den zuvor verwendeten Bedingungen reproduziert werden (HCl (5 M), THF, Rückfluss, vgl. Kap 4.2.4). In einem sehr kleinen Ansatz (145 µmol **70**) konnte das Amin **125** in einer Ausbeute von 25 % isoliert werden. In einem deutlich größeren Ansatz (3.5 mmol **70**) konnten jedoch unter gleichen Bedingungen nur noch 15 % des Amins **125** isoliert werden, und in einem weiteren Ansatz, in welchem die Reaktionszeit von drei auf sechs Stunden erhöht wurde, konnte gar kein Produkt isoliert werden. Desweiteren wurde eine anteilige TIPS-Entschützung als Nebenreaktion beobachtet (Eintrag 1, Tabelle 9). Infolgedessen wurde die Temperatur der Reaktion auf 0 °C herabgesetzt, welches jedoch zu keinem Umsatz führte. Um die TIPS-Entschützung zu unterdrücken wurde anstelle von 5 M Salzsäure 1 M Salzsäure verwendet, welches jedoch ebenfalls zu einem geringen Umsatz führte (Eintrag 2, Tabelle 9). Nach Vergleich mit der Literatur wurde zunächst Acetylchlorid in Methanol zur sauren Entschützung verwendet.^[231]

Die Reaktion führte zu schlechten Ausbeuten, vor allem durch eine unvollständige Boc-Entschützung (Eintrag 3, Tabelle 9). Als Alternative wurde Trifluoressigsäure zur Entschützung des Acetonids verwendet. Nach zehn Minuten war bereits kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden, allerdings noch das Boc-geschützte Zwischenprodukt. Nach einer Stunde Reaktionszeit konnte kein Produkt isoliert werden. Daher wurde auf die Verwendung der recht starken Säure verzichtet (Eintrag 4, Tabelle 9).

Um einer Zersetzung von **125** entgegenzuwirken, wurde auf die wässrige Aufarbeitung verzichtet und nur das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde umgehend in Dichlormethan aufgenommen und mit DIPEA und *p*-Nitrobenzonsulfonylchlorid versetzt. Auf Grund der möglichen Salzbildung wurde ein zusätzliches Äquivalent Base verwendet. Durch den zweistufigen Ansatz konnte das geschützte Produkt **126** in einer Ausbeute von

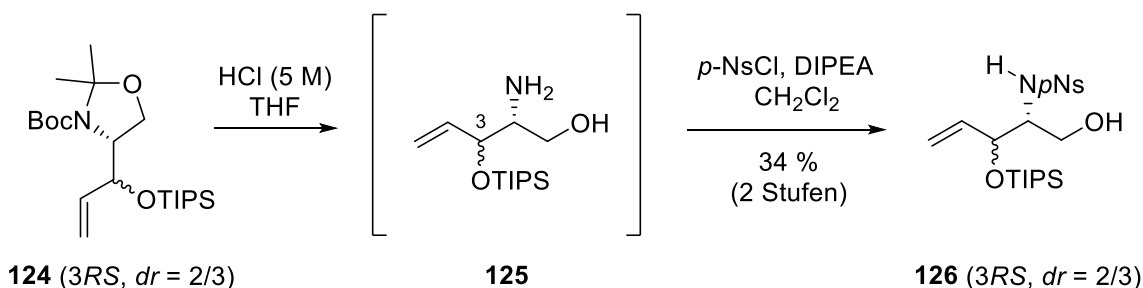


Abb. 60 Zweistufiger Ansatz bei der Entschützung von 124.

34 % isoliert werden (Abb. 60). Die Ausbeute hing bei dieser Reaktion jedoch ebenfalls stark von der Größe des Ansatzes ab. Eine maximale Ansatz-Größe von 3 mmol sollte dabei nicht überschritten werden.

Die anschließende, zuvor problematische Methylierung zum *N*-Methylsulfonamid **127** erfolgte unter denselben Bedingungen wie bei der TBDPS-Schützung (MeI, Cäsiumcarbonat in DMF, vgl. Kap. 4.2.4.4) in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 77 %. Die Generierung der Carboxylat-Funktion mittels TEMPO/BAIB-Oxidation zu Verbindung **128** mit anschließender *tert*-Butyl-Schützung mit *tert*-Butyltrichloracetimidat zum Grundbaustein **123** verlief, im Vergleich zur TBDPS-geschützten Verbindung (87 %, vgl. 4.2.4.4), mit einer mäßigen Ausbeute von 51 % über zwei Stufen schlechter (Abb. 61). Dies könnte an der etwas säurelabileren TIPS-Schutzgruppe oder an einer Abspaltung der TIPS-Gruppe durch Fluorid-Ionen liegen, welche als Abbauprodukte im Bortrifluoriddiethyletherat vorhanden sein können.

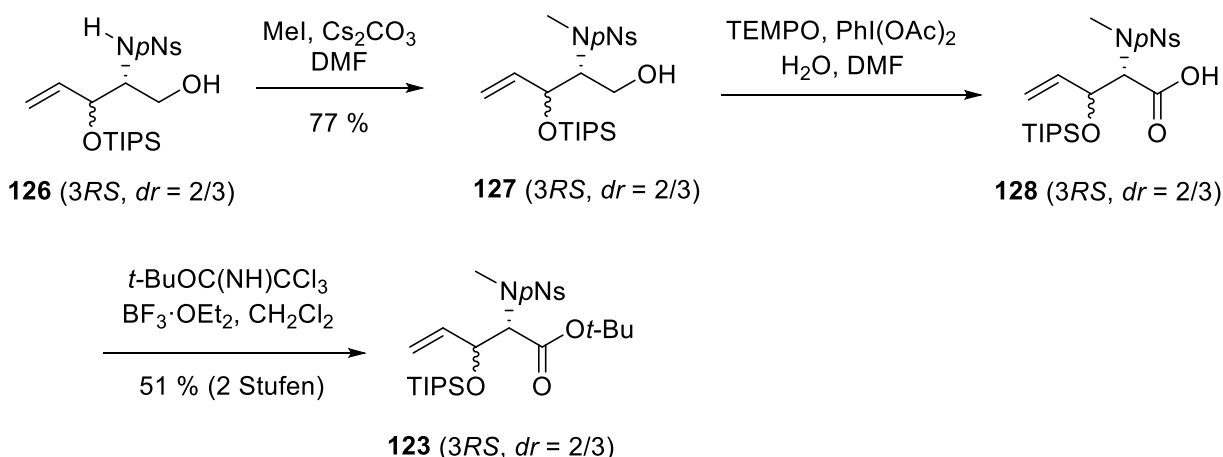


Abb. 61 Methylierung von 126 und anschließende Schützung der generierten Carboxylat-Gruppe.

Somit konnte der TIPS-Grundbaustein **123** ausgehend von D-Serin über zwölf Stufen in einer Ausbeute von 6 % oder ausgehend von Allylalkohol **70** in einer Ausbeute von 12 % über sechs Stufen generiert werden. Die mäßige Ausbeute ist auf die schwierige Entschützung des Acetonids und die *tert*-Butyl-Schützung zurückzuführen.¹²⁹

4.5 Aufbau des TIPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids

Im nächsten Schritt, der Ozonolyse mit anschließender Reduktion, sollte überprüft werden, ob die TIPS-Gruppe während der Synthesesequenz auf der sekundären Hydroxyl-Funktion verbleibt. Daraus könnte abgeleitet werden, ob eine Schutzgruppe für die primäre Hydroxyl-Funktion während der Peptidkupplung notwendig ist und ob der Ringschluss über eine Oxidation mit anschließender reduktiver Aminierung oder eine Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden sollte.

4.5.1 Einführung der Aldehyd-Funktion mit anschließender Reduktion

Die Ozonolyse von **123** wurde unter analogen Bedingungen wie zuvor durchgeführt (siehe Kap. 4.3.4). Ozon wurde bis zur Sättigung in eine Lösung aus der vollständig geschützten Verbindung **123** in einem Lösungsmittelgemisch aus Pyridin, Methanol und Dichlormethan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingeleitet. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut wurde, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand, bestehend aus Aldehyd **129**, in absolutem Methanol aufgenommen und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Natriumborhydrid versetzt (Abb. 62). Als Reaktionszeit wurde zunächst eine Stunde gewählt, um eine Schutzgruppenwanderung durch zu lange Reaktionszeiten auszuschließen. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die Diastereomere **3S-130** und **3R-130** voneinander getrennt werden und wurden insgesamt in einer Ausbeute von 36 % isoliert. Neben den Diastereomeren konnten allerdings auch 30 % des Aldehyds **129** sowie geringe Mengen des Methanolat-Zwischenproduktes (Halbacetal) isoliert werden. Anhand von 2D-NMR-Spektren (COSY, HMBC) konnte eindeutig bewiesen werden, dass die TIPS-Schutzgruppe auf der sekundären Hydroxyl-Funktion verblieben war. Durch schrittweise Erhöhung der Reaktionszeit und den Verzicht auf absolute Lösungsmittel konnte die

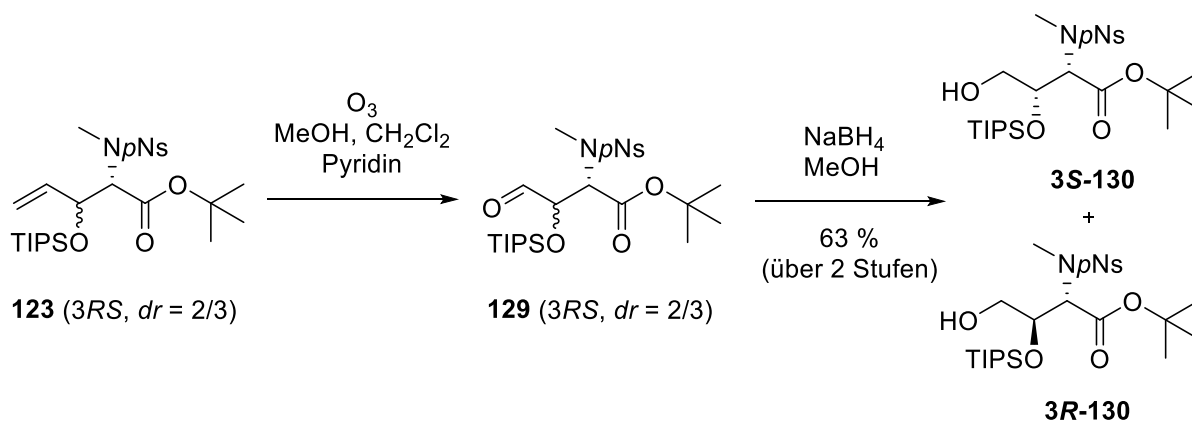


Abb. 62 Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung.

Ausbeute letztendlich auf zufriedenstellende 63 % über zwei Stufen ausgehend von Verbindung **123** verbessert werden. Hierbei wurden **3R-130** in 56 % und **3S-130** in 77 % Ausbeute, bezogen auf das Anfangsverhältnis in **123**, isoliert. Die moderaten Wasseranteile im Methanol führten vermutlich dazu, dass das Methanolat-Zwischenprodukt (Halbacetal) schneller in den gewünschten Alkohol überführt werden konnte.

Da die Trennung der beiden Diastereomere des Alkohols **130** möglich war, wurde im Folgenden mit den reinen Diastereomeren **3R-130** und **3S-130** weitergearbeitet. Durch die Verwendung von Thiophenol und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid wurde die Stickstoff-Schwefel-Bindung gespalten, sodass die sekundären Amine **131** entstanden (Abb. 63). Bei dieser Entschützung wanderte die TIPS-Gruppe zunächst in der basischen Aufarbeitung anteilig auf die primäre Hydroxyl-Funktion. Durch die Verwendung von halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung anstelle der gesättigten Lösung konnte die Wanderung der Schutzgruppe verhindert werden. Das Amin **3S-131** konnte somit in einer Ausbeute von 68 % erhalten werden, sein Diastereomer **3R-131** wurde jedoch lediglich in einer Ausbeute von 22 % isoliert. Die Reaktion wurde nicht mehrmals durchgeführt, sodass eine Optimierung der Ausbeute wahrscheinlich möglich wäre.

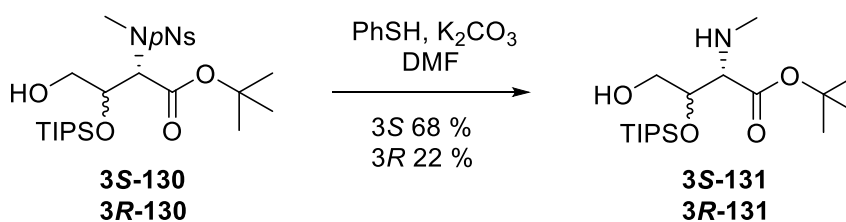


Abb. 63 Entschützung des Amins.

4.5.2 Peptidkupplung mit freier Hydroxyl-Funktion im Aminosäure-Baustein

Um bewerten zu können, ob für die Peptidkupplung auf eine Schützung der Hydroxyl-Funktion verzichtet werden konnte, wurde die Kupplung des Uridinyl-Glycin-Grundbausteins **66** mit dem Amin **3R-131** erst einmal mit der freien Hydroxyl-Funktion durchgeführt. Anhand der Menge des dadurch möglicherweise gebildeten Ester-Nebenproduktes konnte beurteilt werden, ob eine Schützung der Hydroxyl-Funktion und die daraus resultierenden zwei zusätzlichen Syntheseschritte oder die Inkaufnahme einer etwas geringeren Ausbeute effizienter waren.

Die Peptidkupplung wurde unter gleichen Bedingungen wie zuvor durchgeführt (siehe Kap. 4.3.1). Als Kupplungsreagenz wurde DEPBT in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat in Tetrahydrofuran verwendet (Abb. 64). Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie und LC-MS-Analytik verfolgt. Aus dem LC-MS-

Chromatogramm war ersichtlich, dass sich zwei bezüglich der Retentionszeit deutlich unterschiedliche neue Substanzen mit demselben m/z -Verhältnis, welches dem Peptid **132** entsprechen würde, gebildet hatten. Weitere Analytik ergab, dass das Peptid nur in schlechter Ausbeute von 22 % erhalten wurde. Es wurde daher vermutet, dass der zweite Peak zu dem massengleichen Ester **133** gehörte. Um die in beträchtlichen Mengen stattfindende Esterbildung zu unterdrücken, wurde es als effizienter erachtet, die Hydroxyl-Funktion vor der Peptidkupplung zu schützen.

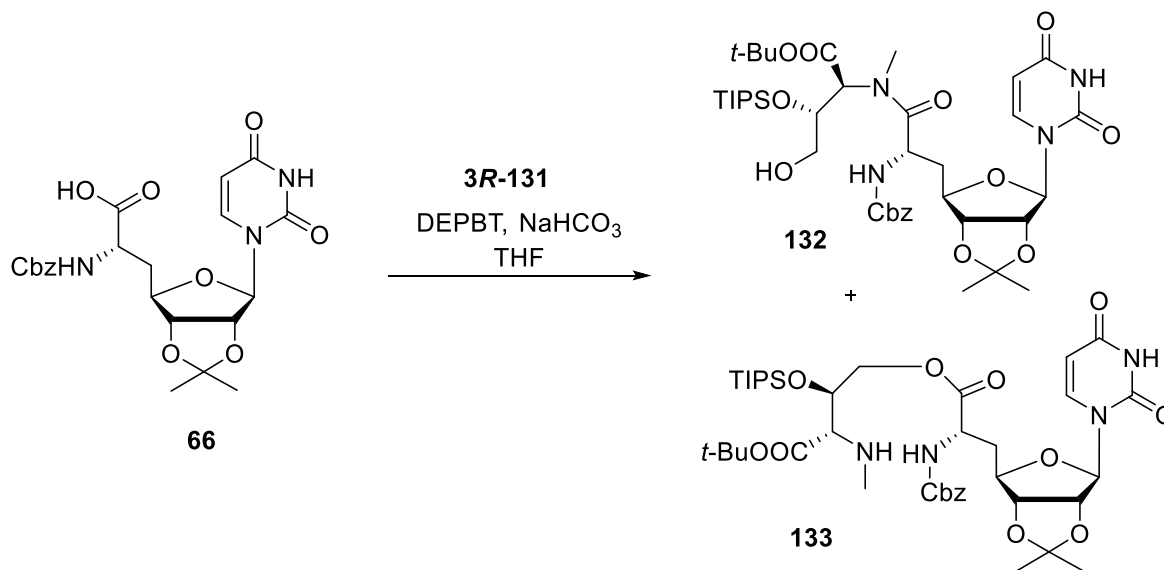


Abb. 64 Peptidkupplung ohne Hydroxyl-Schutzgruppe auf dem Aminosäure-Baustein.

4.5.3 Peptidkupplung mit TES-Schutzgruppe auf der Hydroxyl-Funktion

Zur Schützung der Hydroxyl-Gruppe wurde zunächst die Triethylsilyl-Schutzgruppe (TES) gewählt, da diese stabil unter den während der Peptidkupplung vorherrschenden basischen Bedingungen ist und sauer, eventuell sogar während der Aufarbeitung nach der Peptidkupplung, abspaltbar ist. Ansonsten könnte die TES-Gruppe laut Literatur selektiv neben der TIPS-Gruppe durch die Verwendung von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat abgespalten werden.^[232]

Die TES-Schutzgruppe wurde ähnlich wie die bereits etablierten Silyl-Schutzgruppen eingeführt. Analog zur Literatur wurde der Alkohol **3S-131** in Dichlormethan bei 0 °C mit Imidazol (2 Äq., aktivierendes Additiv) und Triethylsilylchlorid (1.25 Äq.) versetzt (Abb. 65). Da nach einer Stunde Reaktionszeit bei 0 °C und zwei weiteren Stunden Rühren bei Raumtemperatur noch relativ viel Ausgangsmaterial in der DC-Kontrolle zu detektieren war, wurde noch einmal die gleiche Menge an Imidazol und Triethylsilylchlorid hinzugegeben. Nach weiteren 2.5 Stunden Rühren wurde die Reaktion aufgearbeitet und das Rohprodukt

gereinigt. Der Silylether **134** konnte ohne eine weitere Optimierung der Reaktion in einer Ausbeute von 60 % isoliert werden. Während der Reinigung konnte etwas Ausgangsmaterial **3S-131** zurückgewonnen werden, sodass bezogen auf das zurückgewonnene Ausgangsmaterial die Ausbeute sogar bei 76 % lag. Die Reaktion wurde nur mit dem (3*S*)-Isomer von Verbindung **131** durchgeführt. Die darauf folgende Peptidkupplung von Carbonsäure **66** und Amin **134** zu dem Peptid **135** unter den bereits etablierten Bedingungen war bezüglich des Umsatzes nicht zufriedenstellend. Außerdem waren bei der DC-Reaktionskontrolle mehr Spots als erwartet zu beobachten. Um die gebildeten Produkte genauer untersuchen zu können und die Ausgangsmaterialien zurückzugewinnen, wurde auf eine Aufarbeitung der Reaktion verzichtet und das Reaktionsgemisch wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum direkt säulenchromatographisch gereinigt. In der zuvor durchgeführten massenspektrometrischen Analyse des Rohproduktes wurde primär ein Peak mit der Masse des ungeschützten Alkohols **132** gefunden. Hierbei war jedoch nicht eindeutig zu klären, ob es zu einer Entschützung der TES-Gruppe in der Reaktion oder während der LC-MS-Messung kam. Außerdem war ersichtlich, dass sich anteilig das gleiche Nebenprodukt wie in der vorangegangenen Peptidkupplung (vgl. Kap. 4.5.2) gebildet hatte, bei dem es sich wahrscheinlich um den Ester **133** handelte. Das nach der Säulenchromatographie isolierte Produkt war nicht ganz rein, sodass die gemessenen NMR-Spektren nicht eindeutig auswertbar waren. Somit konnte nicht geklärt werden, ob das TES-geschützte Peptid **135** oder das ungeschützte Peptid **132** gebildet worden waren. Auf Grund der uneindeutigen und wenig aussichtsreichen Ergebnisse wurde beschlossen, eine andere Schutzgruppe zu verwenden.

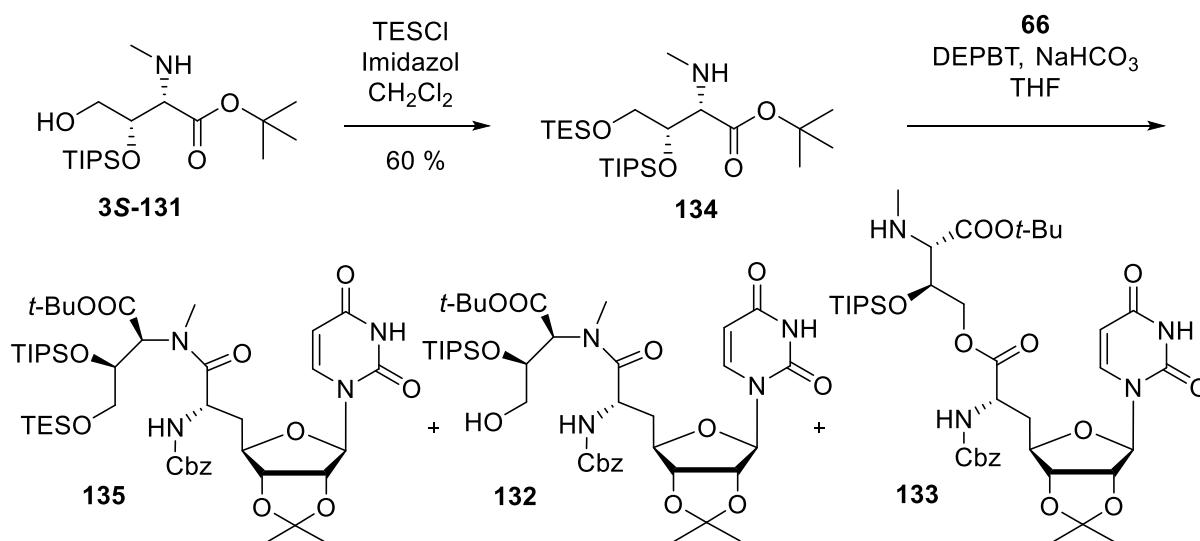


Abb. 65 Ansatz mit TES-Schützung.

4.5.4 Peptidkupplung mit DMTr-Schutzgruppe auf der Hydroxyl-Funktion

Eine unter basischen Bedingungen stabile und unter leicht sauren Bedingungen gut abspaltbare Schutzgruppe ist die bereits zuvor in dieser Arbeit verwendete 4,4'-Dimethoxytrityl-Schutzgruppe (DMTr, vgl. Kap. 4.2.4.1).

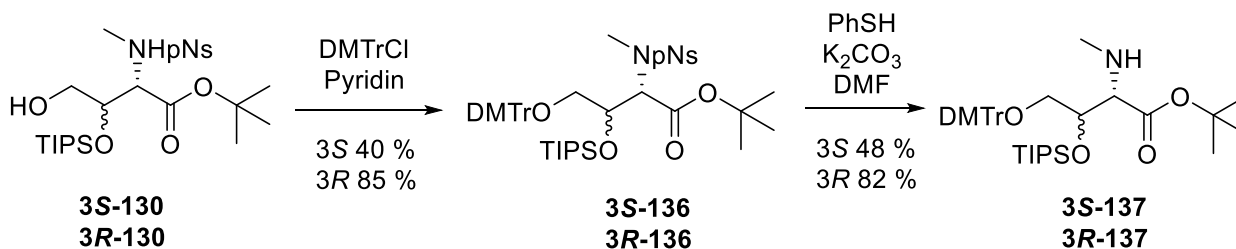


Abb. 66 DMTr Schützung von **130**.

Dimethoxytritylchlorid wurde zusammen mit dem Alkohol **3R-130** oder **3S-130** in Pyridin gelöst und für mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt (Abb. 66). Die Reaktion verlief sehr langsam und wurde nicht bis zum vollständigen Umsatz gerührt, da der Umsatz sich mit längeren Reaktionszeiten nicht mehr eindeutig verbesserte. Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnte aber ein Teil des Ausgangsmaterials isoliert werden. Die vollständig geschützte Verbindung **3R-136** konnte nach 4.5 Tagen in einer Ausbeute von 85 % isoliert werden. Bezogen auf das zurückgewonnene Ausgangsmaterial lag die Ausbeute sogar bei exzellenten 94 %. Im Falle des Diastereomers **3S-136** konnte nur eine Ausbeute von 40 % erzielt werden. In Bezug auf das zurückgewonnene Ausgangsmaterial lag die Ausbeute bei 67 %. In der darauf folgenden pNs-Entschützung unter den Standardbedingungen mit Thiophenol und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid konnten die finalen Aminosäure-Bausteine **3S-137** in einer Ausbeute von 48 % und **3R-137** erneut in einer deutlich besseren Ausbeute von 82 % gewonnen werden. Da das (3S)-Diastereomer für die weitere Synthese zunächst keine wichtige Rolle spielte, wurde die schlechtere Ausbeute vernachlässigt und nur mit dem (3R)-Diastereomer von **137** weitergearbeitet.

Das DMTr-geschützte Amin **3R-137** wurde mit dem Nucleosyl-Baustein **66** unter Standardbedingungen mit DEPBT und Natriumhydrogencarbonat in Tetrahydrofuran zum Peptid **138** umgesetzt (Abb. 67). Das Peptid **138** sollte im nächsten Schritt zunächst DMTr-entschützt werden, damit daraufhin der resultierende Alkohol **132** zum Aldehyd **139** oxidiert werden konnte. Da die DMTr-Schutzgruppe sehr säurelabil ist, wurde angenommen, dass die Entschützung mit Trichloressigsäure in einer kurzen Reaktionszeit möglich sein sollte. Es wurden nur drei Äquivalente Trichloressigsäure verwendet, um etwaige Nebenreaktionen wie z.B. die sauren Spaltungen des *tert*-Butylesters oder der Isopropyliden-Einheit zu unterdrücken. Die Reaktion wurde zunächst mit dem nicht gereinigten Peptid **138** und nicht

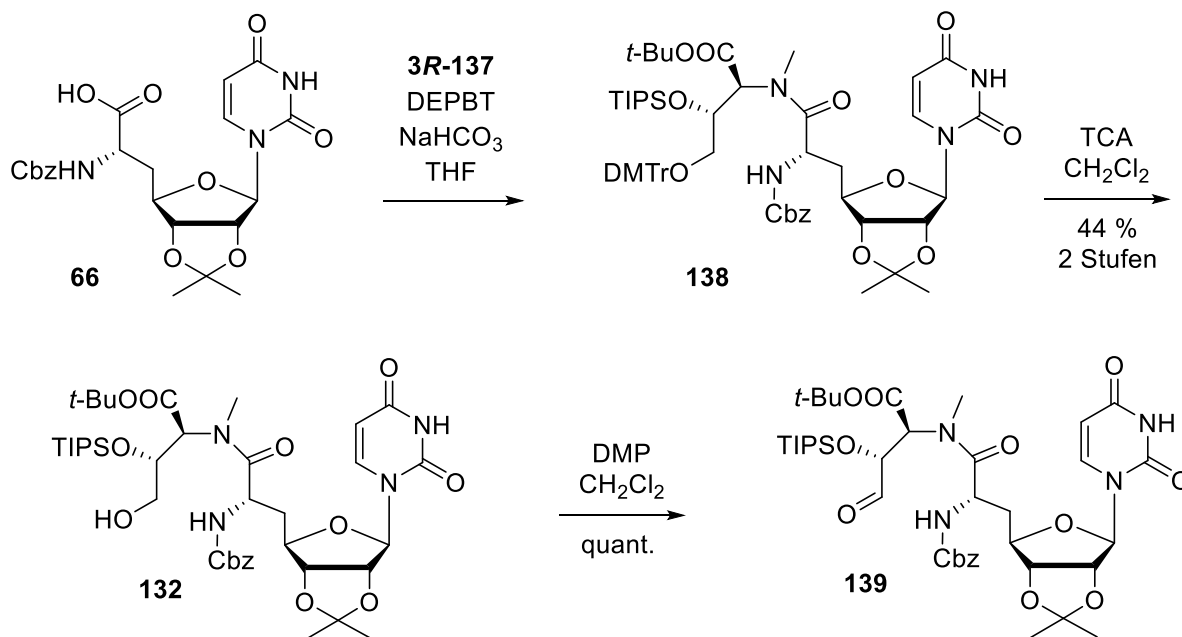


Abb. 67 Peptidkupplung mit DMTr als Schutzgruppe mit anschließender Aldehyd-Generierung.

unter Inertgas-Bedingungen durchgeführt. Das Peptid **138** wurde in Dichlormethan gelöst und mit Trichloressigsäure versetzt. Entgegen der Erwartung benötigte die Reaktion 3.5 Stunden anstelle von 10 Minuten bis zum vollständigen Umsatz. Die Aufarbeitung erfolgte durch direktes Auftragen der roten Reaktionslösung auf eine Chromatographiesäule. Die Gesamtausbeute des Alkohols **132** über zwei Stufen betrug 44 % (Abb. 67). Um die DMTr-Entschützung zu optimieren, wurde im nächsten Ansatz das Peptid **138** gereinigt und in einer Ausbeute von 57 % erhalten. Die darauf folgende Entschützung verlief mit zwei Stunden Reaktionszeit schneller als zuvor. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Alkohol **132** in einer Ausbeute von 68 % isoliert werden und somit in 39 % über zwei Stufen. In beiden Fällen waren die Ausbeuten vergleichbar, sodass der zusätzliche Reinigungsschritt nicht zwingend notwendig für die Synthese des Alkohols **132** war.

Für die anschließende Oxidation des Alkohols **132** zum Aldehyd **139** wurde die Dess-Martin-Oxidation^[233] als geeignete Methode gewählt. Die Dess-Martin-Oxidation verläuft unter noch milderen Bedingungen als die ähnliche und bereits verwendete IBX-Oxidation (siehe Kap. 4.1), sodass es zu keinen Nebenreaktionen kommen sollte. Der Alkohol **132** wurde in Dichlormethan gelöst, mit Dess-Martin-Periodinan versetzt und die Reaktionslösung wurde für 90 Minuten gerührt. Der resultierende Aldehyd **139** konnte durch eine einfache basische Aufarbeitung von den Iod-Reagenzien abgetrennt werden. Das leicht verunreinigte Produkt wurde nicht gereinigt und konnte in einer annähernd quantitativen Ausbeute erhalten werden. Durch das COSY-NMR-Spektrum konnte eindeutig bewiesen werden, dass das Produkt als Aldehyd vorlag und nicht mit der NHCbz-Gruppe eine intramolekulare Reaktion zum

Halbaminale stattgefunden hat, welches die Reaktivität in den folgenden Reaktionen herabsetzen könnte.

Die Dess-Martin-Oxidation scheint somit eine sehr gute Wahl zur Einführung der Aldehyd-Funktion zu sein. Auf Grund der mäßigen Ausbeuten bei der vorherigen DMTr-Schätzung als auch bei der DMTr-Entschätzung wurde jedoch eine weitere Syntheseroute zur Darstellung des gewünschten Aldehyds untersucht (siehe Kap. 4.5.5).

4.5.5 Peptidkupplung mit Dimethoxy-Schutzgruppe auf der Aldehyd-Funktion

Die vorangegangenen Synthesen hatten gezeigt, dass ein schwieriger Schritt in der Synthese des Caprazols die Einführung der Aldehyd-Einheit war. Die Aldehyd-Generierung über die Bishydroxylierung einer Doppelbindung mit anschließender oxidativer Spaltung (vgl. Kap. 4.3.2) konnte lediglich mit schlechten Umsätzen und zahlreichen Nebenreaktionen durchgeführt werden. Die Syntheseroute, in der die Aldehyd-Funktion über eine Ozonolyse mit anschließender Reduktion zum Alkohol, Schätzung des Alkohols, Peptidkupplung, Entschätzung des Alkohols und Oxidation zum Aldehyd eingeführt wurde, benötigte eine Vielzahl an zusätzlichen Reaktionsschritten, die zum Teil mit nicht zufriedenstellenden Ausbeuten verliefen (vgl. Kap. 4.5.1-4.5.4). Daher wurde nach einer effizienteren Schutzgruppe für den Aldehyd nach der Ozonolyse gesucht.

Aldehyde werden häufig als Acetale bzw. Thioacetale geschützt. Weitere weniger gängige Schutzgruppen für Aldehyde sind Hydrazone, Imine, Oxime oder Semicarbazone.^[234] Da Acetale normalerweise stabil unter basischen Bedingungen sind und durch saure Hydrolyse gespalten werden können, sollte der Aldehyd im Folgenden als Acetal geschützt werden. Bei der Wahl des Acetals musste darauf geachtet werden, dass es orthogonal abspaltbar war. Mit der Isopropyliden-Schutzgruppe befand sich bereits ein anderes Acetal in der Struktur. Des Weiteren war auch der sauer spaltbare *tert*-Butyl-Ester zu beachten. Ein Dimethylacetal lässt sich leicht hydrolysieren, was unter milden Bedingungen selektiv auch neben den beiden anderen sauer spaltbaren Schutzgruppen möglich sein sollte.^[234] Alternativ könnte es auch durch Verwendung von Triethylsilyltriflat zusammen mit einem leichten Überschuss an 2,6-Lutidin mit einer hohen Chemoselektivität gespalten werden.^[235] Diese Bedingungen werden eigentlich zur Silylierung von Hydroxyl-Funktionen benutzt. Durch die milden Bedingungen sollten auf Grund des Überschusses an Base die anderen Schutzgruppen intakt bleiben.^[236]

Das Dimethylacetal sollte zunächst aus dem Diastereomeren-Gemisch von **129** mit *para*-Toluolsulfonsäure, Trimethylorthoformiat und Methanol gebildet werden (Abb. 68). Trimethylorthoformiat wird durch Wasser und katalytische Mengen an Säure zum

Ameisensäuremethylester und Methanol hydrolysiert und dient somit als Alkoholquelle. Der Alkohol reagiert mit dem Aldehyd und das dabei entstehende Wasser wird dem Gleichgewicht entzogen, indem es erneut Trimethylorthoformiat hydrolysiert. Jedoch wurde unter diesen Reaktionsbedingungen kein gewünschtes Produkt **140** gebildet. Durch den Verzicht auf Methanol als Lösungsmittel konnte jedoch ein Umsatz erzielt werden. Somit verlief die Reaktion ohne zusätzliches Lösungsmittel. Eventuell befand sich zu viel Wasser im Methanol, sodass das Gleichgewicht der Reaktion fast vollständig auf der Seite der Ausgangsmaterialien lag. Da die Ausbeute der Reaktion nur mäßig war, wurde das Ausgangsmaterial in einem weiteren Versuch zuvor gereinigt. Durch die Reinigung des Ozonolyse-Produktes stellte sich heraus, dass die Ozonolyse nicht wie gedacht mit einer quantitativen Ausbeute ablief. Wahrscheinlich lag darin die Ursache für die schlechteren Ausbeuten während der Schützung. Die Diastereomere des Aldehyds **129** konnten mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt werden, sodass im Folgenden mit dem jeweils reinen Diastereomer weitergearbeitet wurde. In Bezug auf das Diastereomeren-Gemisch im Ausgangsmaterial **123** konnte **3R-129** in einer Ausbeute von 69 % isoliert werden und **3S-129** in einer vergleichbaren Ausbeute von 72 %. Die Acetalisierung wurde für beide Diastereomere unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Auffällig dabei war, dass **3R-140** in einer exzellenten Ausbeute von 93 % isoliert werden konnte, wohingegen **3S-140** nur mit einer Ausbeute von 42 % erhalten wurde. Neben dem Produkt **3S-140** konnte in diesem Reaktionsansatz auch noch das Acylal **141** isoliert werden. Die Bildung dieses Nebenprodukts konnte im Falle des **3R-140** nicht beobachtet werden, sodass es wahrscheinlich verantwortlich für die deutlich schlechtere Ausbeute der zuvor genannten Reaktion zu **3S-140** war. Die

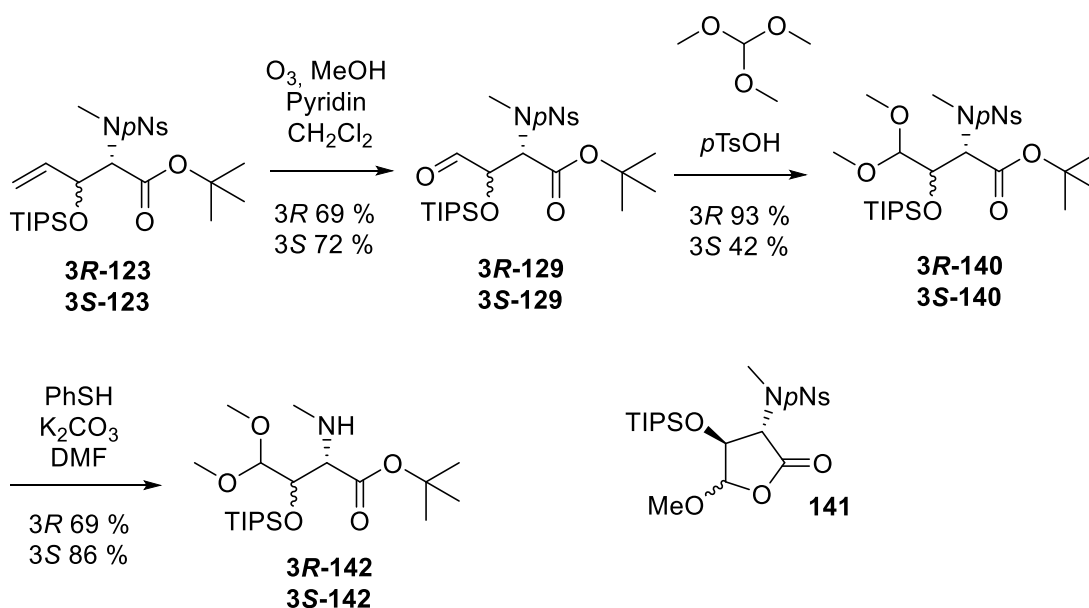


Abb. 68 Synthese-Sequenz mit Einführung des Dimethylacetals als Schutzgruppe.

Abspaltung der *para*-Nitrobenzolsulfonyl-Gruppe zum sekundären Amin **142** unter den etablierten Bedingungen verlief mit dem Diastereomer **3S-140** in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 86 % und mit dem Diastereomer **3R-140** in 69 %.

Die Peptidkupplung erfolgte unter den etablierten Bedingungen und verlief im Falle des Amins **3R-142** mit einer guten Ausbeute von 82 % (Abb. 69). Die Ausbeute war sogar besser als in den Fällen zuvor, was allerdings auch auf das frisch verwendete Kupplungsreagenz DEPBT zurückzuführen sein könnte. Im Falle des Amins **3S-142** konnte das Peptid **3''S-143** jedoch lediglich in einer Ausbeute von 52 % isoliert werden.

Da die Entschützung des Dimethylacetals zum Aldehyd ebenso wie der Ringschluss zum Diazepanon mit Hilfe einer reduktiven Aminierung unter sauren Bedingungen erfolgte, sollte zunächst probiert werden, ob sich der Aldehyd während der reduktiven Aminierung generieren ließ und dann direkt zum Amin umgesetzt werden konnte. Daher sollte in diesem Ansatz erst die Cbz-Entschützung und dann die Aldehyd-Generierung erfolgen.

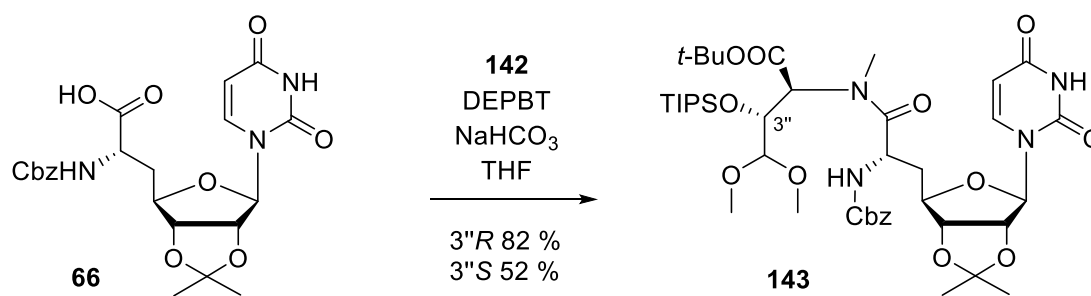


Abb. 69 Peptidkupplung zum Dimethylacetal **143**.

4.6 Aufbau des Diazepanon-Rings

4.6.1 Cbz-Entschützung mit anschließender reduktiver Aminierung an der TBDPS-geschützten Verbindung **107**

Die hydrogenolytische Abspaltung der *N*-Cbz-Gruppe wird häufig mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle in Methanol durchgeführt. In vorherigen Arbeiten im Arbeitskreis Ducho konnte jedoch gezeigt werden, dass unter diesen Bedingungen bei Uracil-haltigen Nucleosyl-Aminosäuren die Reduktion der Nucleobase an der 5,6-Position und weitere Reaktionen als Nebenreaktionen stattfinden können.^[142] Eine mildere Reaktionsführung, bei der diese Nebenreaktionen unterbunden werden, ist die Transferhydrierung mit 1,4-Cyclohexadien als Wasserstoff-Quelle und Palladium black in *iso*-Propanol.^[161,237]

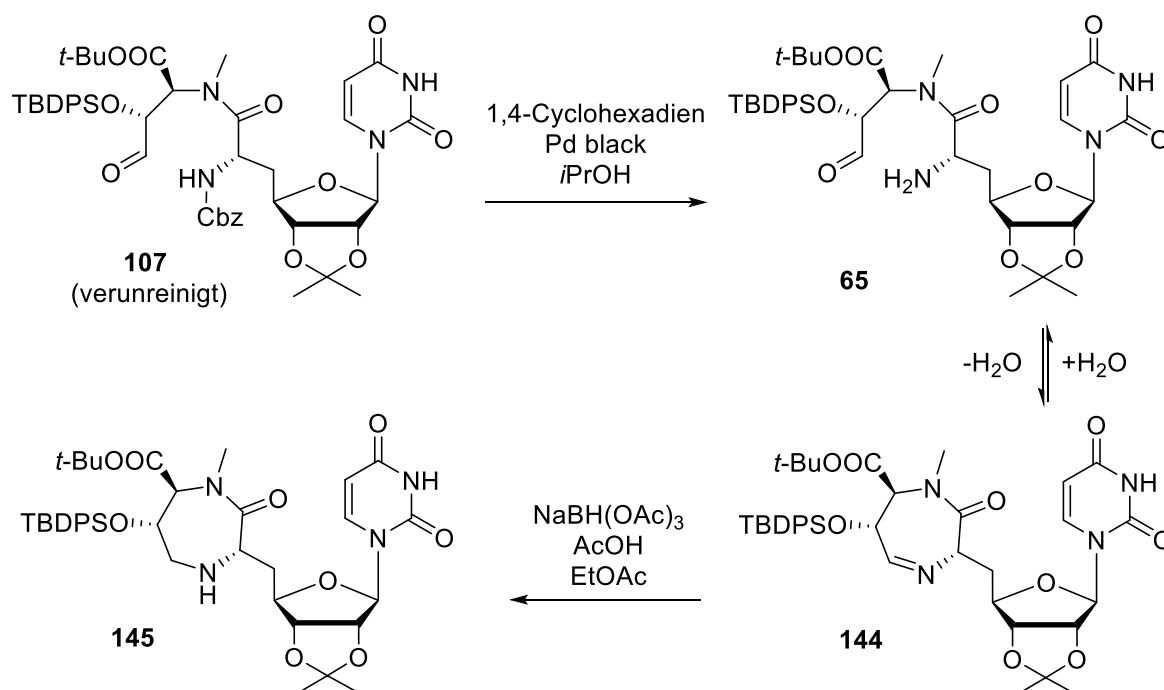


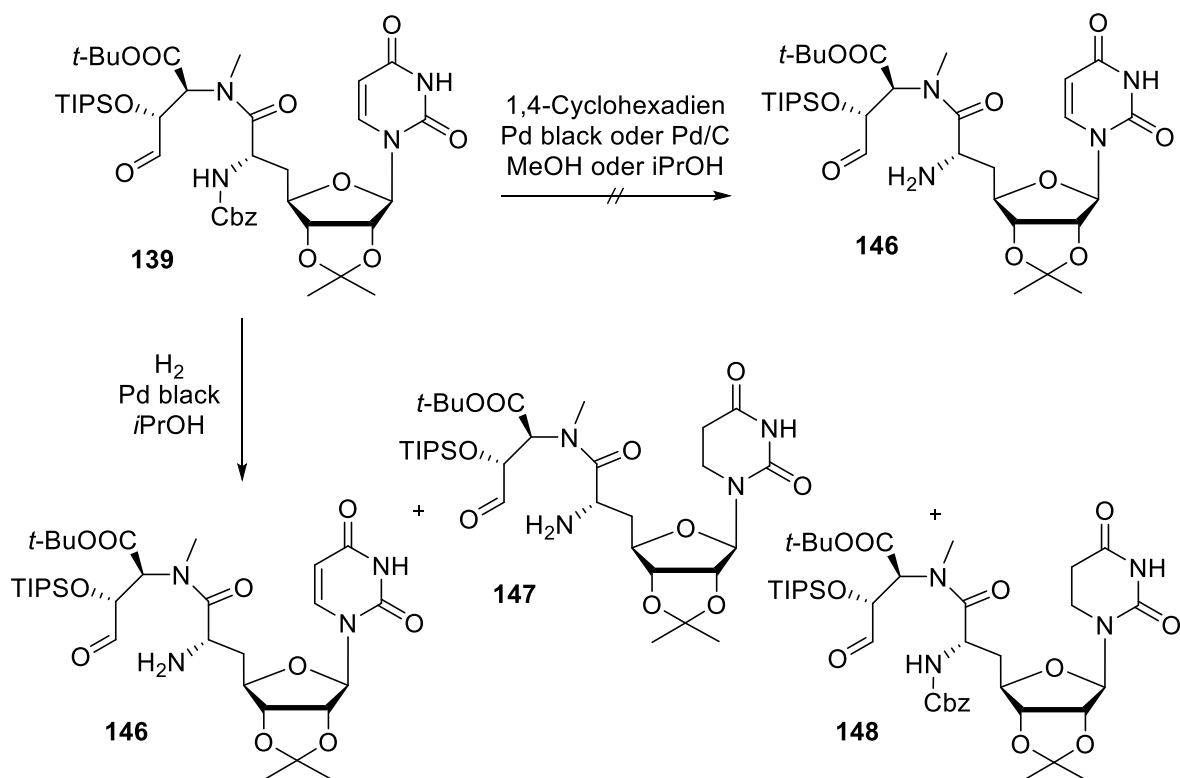
Abb. 70 Cbz-Entschützung mit anschließender reduktiver Aminierung.

Die ersten Versuche zur Cbz-Entschützung wurden am TBDPS-geschützten Peptid **107** durchgeführt. Das Peptid **107** wurde aus einer Reaktionssequenz aus Bishydroxylierung mit Osmiumtetroxid und anschließender simultaner oxidativer Spaltung gewonnen (vgl. Kap. 4.3.2). Der aus dieser Reaktionssequenz entstandene Aldehyd **107** wurde auf Grund von sehr geringen Mengen und einer vermuteten Instabilität des Aldehyds nicht gereinigt. Daher wurden die Cbz-Entschützung mit einem Gemisch des Aldehyds **107** mit mehreren Nebenprodukten, wie z.B. dem durch TBDPS-Migration entstandenen um eine C-Einheit verkürzten Aldehyd **108** (Abb. 52), durchgeführt. Die etablierten Bedingungen zur Cbz-Entschützung im Arbeitskreis Ducho bestehen aus dem Lösen des geschützten Amins in

iso-Propanol, Zugabe von 1,4-Cyclohexadien (10 Äq.) und Palladium black und ein- bis dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur. In den ersten Ansätzen mit dem verunreinigten Aldehyd **107** konnte durch Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie auch nach 24 Stunden kein Umsatz beobachtet werden. Durch erneutes Ansetzen und die Verwendung von mehr Äquivalenten an 1,4-Cyclohexadien konnte ein schwacher neuer Spot beobachtet werden. Der Spot besaß einen zu erwartenden R_f -Wert und konnte mit Ninhydrin deutlich angefärbt werden. Der Umsatz dieser Reaktion war laut DC-Kontrolle allerdings recht gering. Eine Erhöhung der Temperatur führte ebenfalls zu keiner Verbesserung des Reaktionsverlaufs. Es könnte allerdings sein, dass das neu gebildete Produkt **65** schwierig zu identifizieren war, da eine intramolekulare nucleophile Addition zum schwieriger detektierbaren Imin **144** möglich wäre (Abb. 70). Durch mehrmaliges Ansetzen der Reaktion mit einem deutlichen Überschuss an 1,4-Cyclohexadien und Reaktionszeiten von insgesamt einer Woche konnte schließlich ein Großteil des Eduktes umgesetzt werden. Das Produkt wurde auf Grund einer vermuteten Instabilität jedoch nicht weiter analysiert, sondern direkt in einer reduktiven Aminierung zum Diazepanon **145** umgesetzt. Das Rohprodukt **65** wurde hierzu in Ethylacetat über Molekularsieb (4 Å) aufgenommen und mit Essigsäure und Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion aufgearbeitet und das Diazepanon **145** konnte zusammen mit mehreren, nicht weiter charakterisierten Nebenprodukten erhalten werden. Das Rohprodukt konnte nicht vollständig gereinigt werden, unter anderem auf Grund der geringen isolierten Mengen (< 1 mg) in unterschiedlichen Fraktionen. Durch die schlechten Ausbeuten und insbesondere durch die vielen Nebenreaktionen bei der Aldehyd-Generierung (Kap. 4.3.2-4.3.5) wurde die komplette Reaktionssequenz mit TBDPS als Schutzgruppe verworfen.

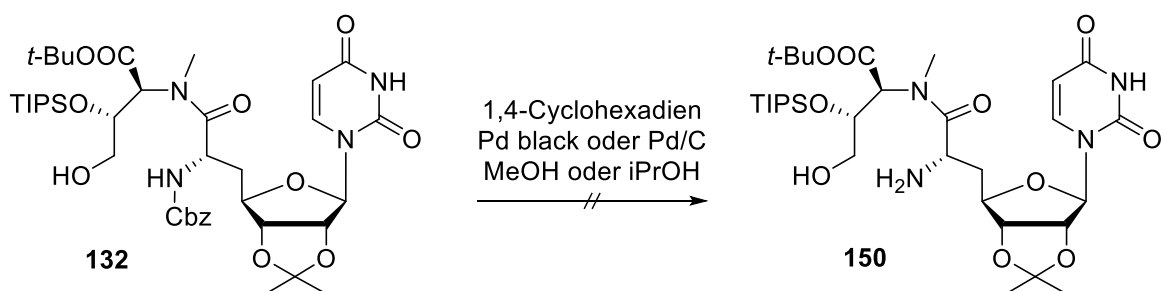
4.6.2 Cbz-Entschützungen an TIPS-geschützten Verbindungen

Da nicht eindeutig festzustellen war, ob die Cbz-Entschätzung auf Grund der Verunreinigung des Ausgangsmaterials **107** nicht durchführbar war oder die verwendeten Bedingungen generell nicht effizient zum Produkt führten, wurden dieselben Reaktionsbedingungen erneut am TIPS-geschützten Baustein **139** angewendet (vgl. Kap. 4.6.1). Im Vergleich zum TBDPS-geschützten Baustein **107** war der Aldehyd **139** nicht so stark verunreinigt. Auch mit dem TIPS-geschützten Baustein **139** konnte durch die Verwendung von 1,4-Cyclohexadien und Palladium black in *iso*-Propanol jedoch kein zufriedenstellender Umsatz erzielt werden. Ein Lösungsansatz wäre, die Cbz-Entschätzung unter Wasserstoffatmosphäre durchzuführen und eine teilweise Überhydrierung der Nucleobase in Kauf zu nehmen, wobei die Abtrennung

Abb. 71 Cbz-Entschützung am TIPS-geschützten Baustein **139**.

dieses Nebenproduktes vom gewünschten Amin schwierig sein dürfte.^[122] Daher wurde die Reaktionslösung nach erfolgloser Hydrierung mit Hilfe von 1,4-Cyclohexadien und Palladium black für 30 Minuten unter einer Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. In diesen 30 Minuten wurden neben dem gewünschten Produkt **146** auch das überhydrierte Cbz-entschützte Amin **147** und das überhydrierte Ausgangsmaterial **148** (Abb. 71), sowie weitere nicht identifizierbare Nebenprodukte gebildet. Auf Grund der kleinen Ansatzgröße und der Vielzahl an Nebenprodukten konnten die einzelnen Produkte nicht voneinander getrennt und genauer analysiert werden. Die Entschützung unter Wasserstoff-Atmosphäre wurde daher als ungeeignete Methode eingestuft.

Zur Optimierung der Transferhydrierungs-Bedingungen wurde zunächst die Reaktionszeit verlängert und die Menge an 1,4-Cyclohexadien auf 40 Äquivalente vervierfacht. Nach ausbleibendem Umsatz wurde die Temperatur auf 40 °C erhöht, was jedoch ebenfalls keine

Abb. 72 Cbz-Entschützung am Alkohol **132**.

Verbesserung herbeiführte. Da nicht das vollständige Startmaterial zurückgewonnen werden konnte, wurden die anschließenden Versuche zunächst mit dem Alkohol **132** durchgeführt. Somit konnte eine eventuelle Zersetzung des möglicherweise labilen Aldehyds **139** ausgeschlossen werden (Abb. 72). Des Weiteren wurde vermutet, dass der Aldehyd mit dem Amin zu einem Halbaminal **149** (Abb. 73) reagieren könnte, was die Reaktivität herabsetzen würde. Diese Vermutung konnte jedoch anhand von NMR-Spektren nicht bestätigt werden, da sowohl das Aldehyd-Signal als auch das 6'-NH-Signal deutlich in den 1D-Spektren sichtbar waren und die zu erwartenden Kopplungen in den 2D-NMR-Spektren gefunden werden konnten.

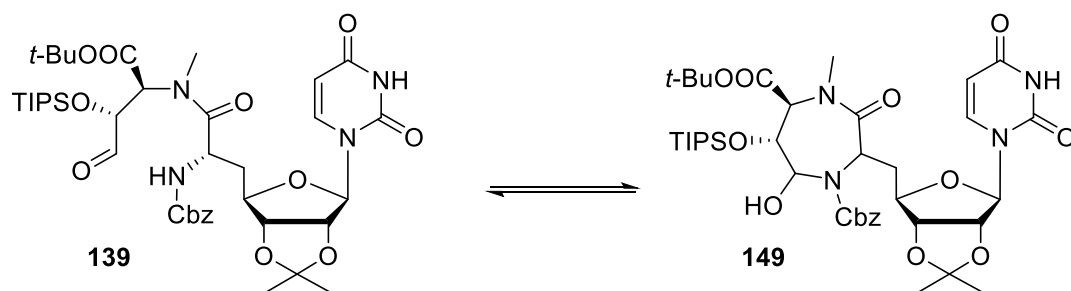


Abb. 73 Potenzielle Halbaminal-Bildung.

Die Reaktion mit dem Alkohol **132** wurde zunächst mit den im Arbeitskreis Ducho etablierten Transferhydrierungs-Bedingungen durchgeführt, wobei jedoch erneut kein Umsatz zur Verbindung **150** festgestellt werden konnte (Abb. 72). Im nächsten Versuch wurde das Lösungsmittel *iso*-Propanol durch Methanol ersetzt, welches bei vergleichbaren Verbindungen im Arbeitskreis Ducho zu einer Beschleunigung der Reaktion geführt hatte. Durch diese gesteigerte Reaktivität konnten allerdings Nebenreaktionen beobachtet werden, weshalb in diesen Fällen auf Methanol als Lösungsmittel verzichtet wurde.^[161]

Im Fall des Alkohols **132** konnte auch mit Methanol als Lösungsmittel kein Umsatz beobachtet werden. In einem weiteren Ansatz wurde ein Reaktionsgemisch aus Palladium black, 1,4-Cyclohexadien und dem Aldehyd **139** in *iso*-Propanol, nach vorherigem zweistündigen Rühren ohne Umsatz, für 30 Minuten unter Wasserstoffatmosphäre gebracht (Abb. 74). Das Rohprodukt aus dieser Reaktion wurde anschließend direkt in einer reduktiven

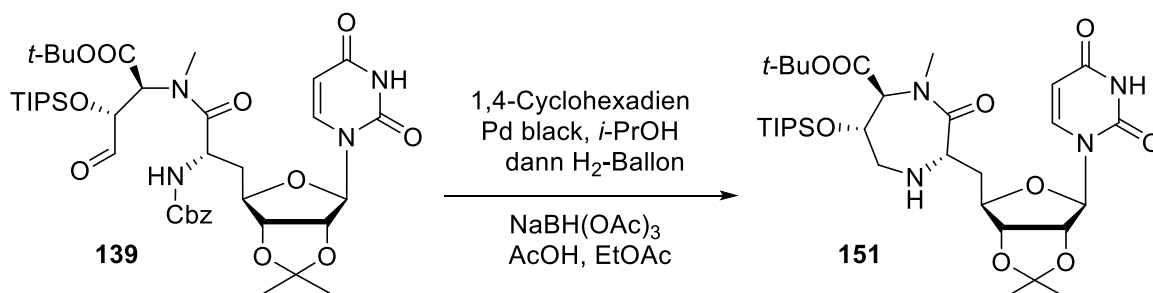


Abb. 74 Cbz-Entschützung unter einer Wasserstoffatmosphäre.

Aminierung mit Essigsäure und Natriumtriacetoxyborhydrid in Ethylacetat über Molekularsieb (4 Å) umgesetzt. In der Reaktionskontrolle mittels LC-MS-Analytik konnte ein Produkt mit der Masse des gewünschten Diazepanons **151** neben einer Vielzahl an weiteren Nebenprodukten nachgewiesen werden. Das Reaktionsgemisch wurde aufgearbeitet und gereinigt. Aufgrund der geringen Mengen konnte das Produkt jedoch nicht eindeutig NMR-spektroskopisch identifiziert werden. Da jedoch sowohl die Ausbeute als auch der Umsatz unzureichend waren, wurden zunächst keine weiteren Versuche mit 1,4-Cyclohexadien als Wasserstoffquelle durchgeführt.

Nach erneuter Literaturrecherche wurde eine weitere milde Strategie zur Cbz-Entschützung erprobt. Durch die Verwendung von Palladium(II)-chlorid als Katalysator und Triethylsilan als Wasserstoffquelle in Triethylamin und Dichlormethan sollte die Cbz-Gruppe selektiv abgespalten werden.^[141,238] Die Reaktion wurde zunächst im sehr kleinen Maßstab mit dem Aldehyd **139** durchgeführt. In den LC-MS-Chromatogrammen konnte das gewünschte Produkt **146** zunächst nicht gefunden werden, jedoch zwei andere Peaks mit einer geringeren Masse. Durch intramolekulare Kondensation wurde das Imin **152** gebildet und dieses wurde in der LC-MS-Analytik zum Methanol-Addukt **153** umgesetzt (Abb. 75). Dies konnte erst während der Vorbereitung der LC-MS-Probe oder während der Analyse passiert sein, da

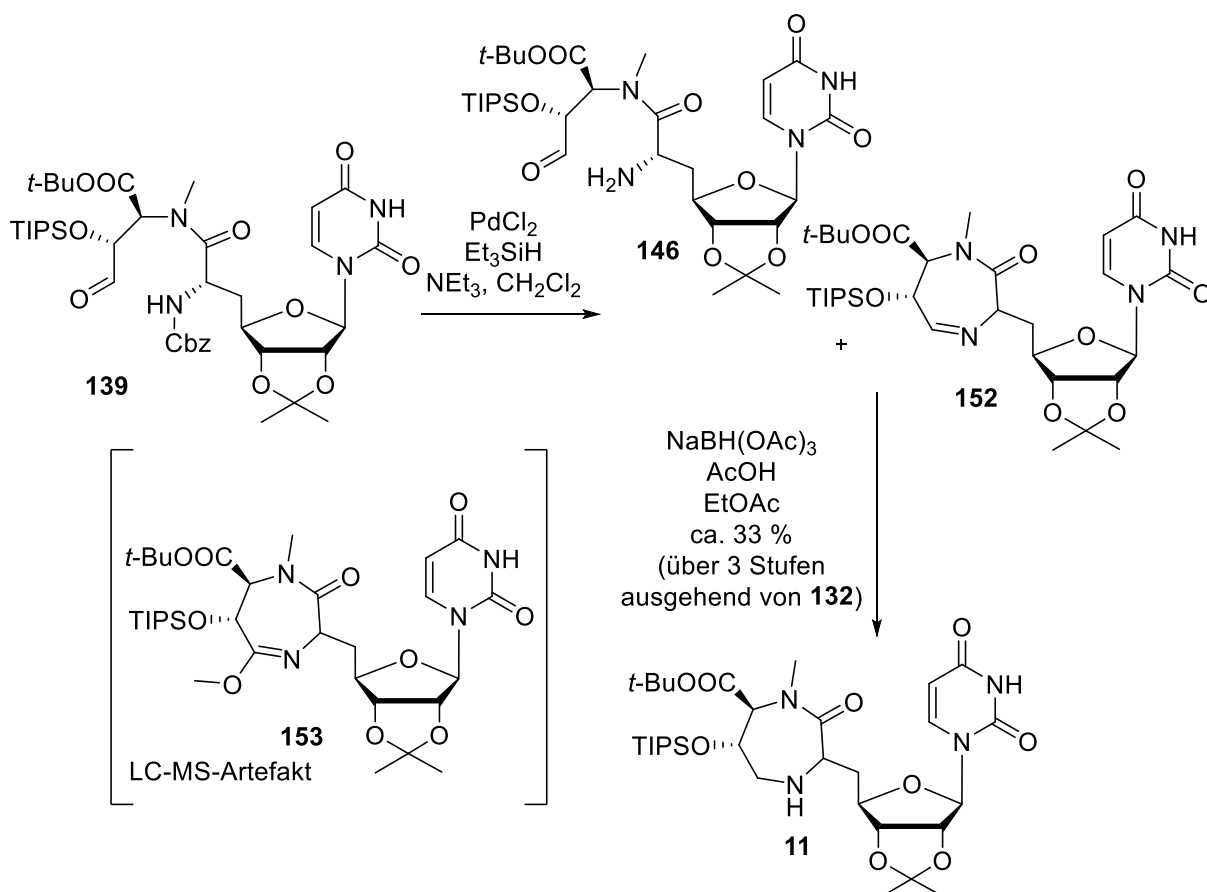


Abb. 75 Palladiumdichlorid-Methode zur Cbz-Entschützung.

zuvor keine Methanol-Quelle vorhanden war. Der Umsatz der Reaktion war insgesamt sehr träge und laut LC-MS-Analytik lagen Ausgangsmaterial und Produkt nach 24 Stunden Reaktionszeit in einem Verhältnis von 1:3 vor. Da dieses Verhältnis auch nicht durch Zugabe von weiteren Äquivalenten aller Reagenzien verändert werden konnte, wurde die Reaktion aufgearbeitet und das Rohprodukt-Gemisch direkt weiter umgesetzt. Durch die reduktive Aminierung unter den schon zuvor verwendeten Bedingungen mit Essigsäure und Natriumtriacetoxyborhydrid in Ethylacetat konnte das Diazepanon **151** erfolgreich dargestellt werden. Insgesamt konnte Verbindung **151** somit in einer Ausbeute von ca. 33 % über drei Stufen ausgehend vom Alkohol **132** gewonnen werden. Die Ausbeute war auf Grund des kleinen Maßstabes der Reaktion (18 μmol) und einer nicht zu entfernenden Verunreinigung des Produktes jedoch nicht eindeutig bestimmbar.

4.6.3 Cbz-Entschützungen mit Verbindungen **132** und **143**

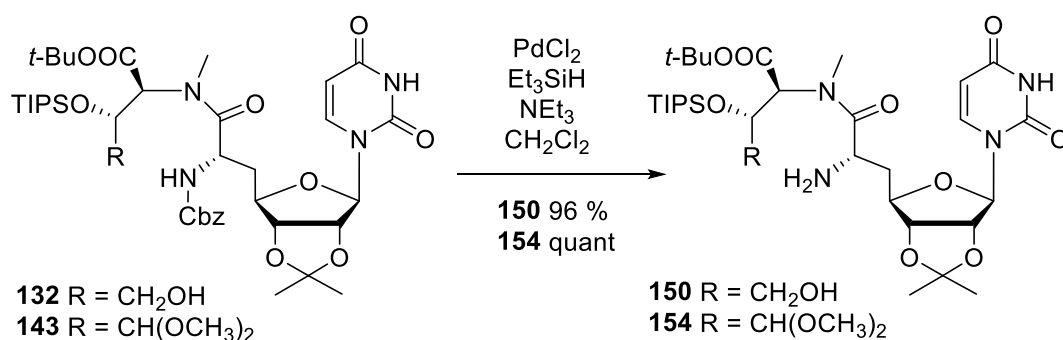


Abb. 76 Cbz-Entschätzung ohne Aldehyd-Funktion im Substrat.

Der unzureichende Umsatz der Cbz-Entschätzung von Aldehyd **139** führte dazu, dass die Bedingungen der erfolgreichen Cbz-Entschätzung mit Palladium(II)-chlorid und Triethylsilan sowie Triethylamin ebenfalls am Alkohol **132** getestet wurden. Überraschenderweise konnte in dieser Reaktion ein vollständiger Umsatz mit nahezu quantitativer Ausbeute innerhalb von 2.5 Stunden beobachtet werden. Erfreulicherweise verlief die Reaktion mit dem Acetal **143** ebenfalls mit quantitativem Umsatz (Abb. 76). Das so entstandene Amin **154** wurde säulenchromatographisch gereinigt. Im Falle desamins **150** wurde aufgrund des kleinen Maßstabes (12 μmol) mit dem nur leicht verunreinigten Rohprodukt weitergearbeitet. Durch dieses erfolgreiche Ergebnis lag es nahe, die Synthesesequenz zu invertieren, sodass erst das primäre Amin entschützt und erst darauf folgend der Aldehyd generiert wird (siehe Kap.4.6.4).

4.6.4 Aldehyd-Generierung aus den Aminen **150** und **154**

Im Falle des Amins **150** wäre der nächste Schritt zum Diazepanon die Oxidation des Alkohols. Die Schwierigkeit dieser Reaktion ist das Vorhandensein des freien Amins, das zum Imin oxidiert werden könnte. Die Hydroxyl-Oxidation muss folglich unter sehr milden Bedingungen durchgeführt werden.

Der Alkohol wurde bereits erfolgreich mittels Dess-Martin-Periodinan (DMP) oxidiert (siehe Kap. 4.5.4). Daher wurde in der Literatur nach Oxidationen von Aminen mittels DMP gesucht. Laut Literatur werden nur sterisch sehr leicht zugängliche Amine und sehr elektronenreiche Amine, wie z. B. Benzylamine, durch DMP oxidiert.^[239] Da die betreffende Verbindung **150** sterisch anspruchsvoll ist, wurde vermutet, dass die DMP-Oxidation zum gewünschten Produkt **146** ohne Oxidation des Amins führen sollte. Desweiteren wurde eine Testreaktion mit einer C-terminal-geschützten Aminosäure (H-Arg(Pbf)-OH) durchgeführt, in der nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur mit DMP keine Reaktion stattfand. Die DMP-Oxidation von **150** wurde mittels LC-MS-Analytik verfolgt. Nach einer 30-minütigen Reaktionszeit konnte neben dem Hauptpeak mit der gewünschten Produkt-Masse [P] ein Peak mit einem m/z-Verhältnis von [P-2] beobachtet werden, welcher dem Imin **155** mit oxidiertem Alkohol zuzuschreiben war (Abb. 77). Aufgrund der hohen Reaktivität des Imins und der daraus resultierenden Vielzahl von Nebenreaktionen und -produkten wurde die Oxidation auf dieser Stufe als ungeeignete Methode klassifiziert. Daher war es für die Synthesesequenz ausgehend von Alkohol **132** ratsam, den Alkohol erst zu oxidieren und dann die schlechteren Ausbeuten bei der Cbz-Entschützung mit dem Aldehyd **139** (vgl. Kap. 4.6.2) in Kauf zu nehmen.

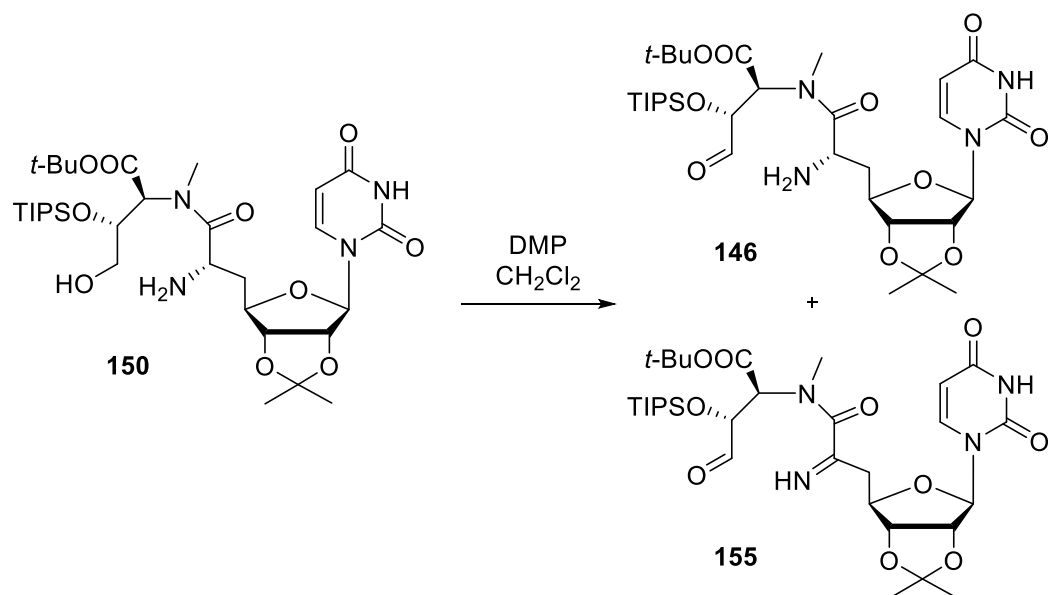


Abb. 77 Oxidation der Hydroxyl-Funktion neben einem primären Amin.

Im Falle des Dimethylacetals **154** muss der Aldehyd nicht durch Oxidation gebildet werden, wodurch eine Vielzahl an anderen Möglichkeiten zur Reaktionsführung besteht, die auch in Anwesenheit des freien Amins durchgeführt werden können. Da die anschließende reduktive Aminierung unter sauren Bedingungen stattfand und das Dimethylacetal unter sauren Bedingungen, zum Beispiel mit Essigsäure,^[240] in den Aldehyd überführt werden konnte, wurde versucht, die Oxidation und die reduktive Aminierung als Eintopf-Reaktion durchzuführen (Abb. 78). Nach Beendigung dieser Eintopf-Reaktion mit Essigsäure und Natriumtriacetoxyborhydrid in Ethylacetat, welche mit vollständigem Umsatz ablief, musste festgestellt werden, dass eine andere Verbindung als das gewünschte Diazepanon **151** gebildet worden war. Die Dimethylacetal-Funktion konnte immer noch mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, jedoch nicht mehr das freie Amin. Es wurde vermutet, dass es zur Acetylierung des Amins gekommen war, sodass Verbindung **156** gebildet worden war. Aus diesem Grund wurde die Eintopf-Reaktion mit Essigsäure verworfen. Mit der gebildeten acetylierten Verbindung **156** wurde noch eine Testreaktion zur Generierung des Aldehyds durchgeführt. Das Acetal **156** wurde mit Amberlyst-15[®] als milder Säure in Gegenwart von Wasser (2 Äq.) in Aceton erfolgreich zum Aldehyd **157** umgesetzt.^[241] Bei dem Versuch, die gleichen Reaktionsbedingungen auf das Amin **154** zu übertragen, musste jedoch festgestellt werden, dass der Einfluss des freien Amins die Reaktivität der Verbindung soweit herabsetzte, dass nach 20 Stunden kein Umsatz zu beobachten war (Abb. 79, oberer Pfeil). In einem weiteren Ansatz wurde die Menge an Amberlyst-15[®] und Wasser erhöht, was nach drei Stunden zu einem minimalen Umsatz führte. Durch weitere Zugabe von Wasser und

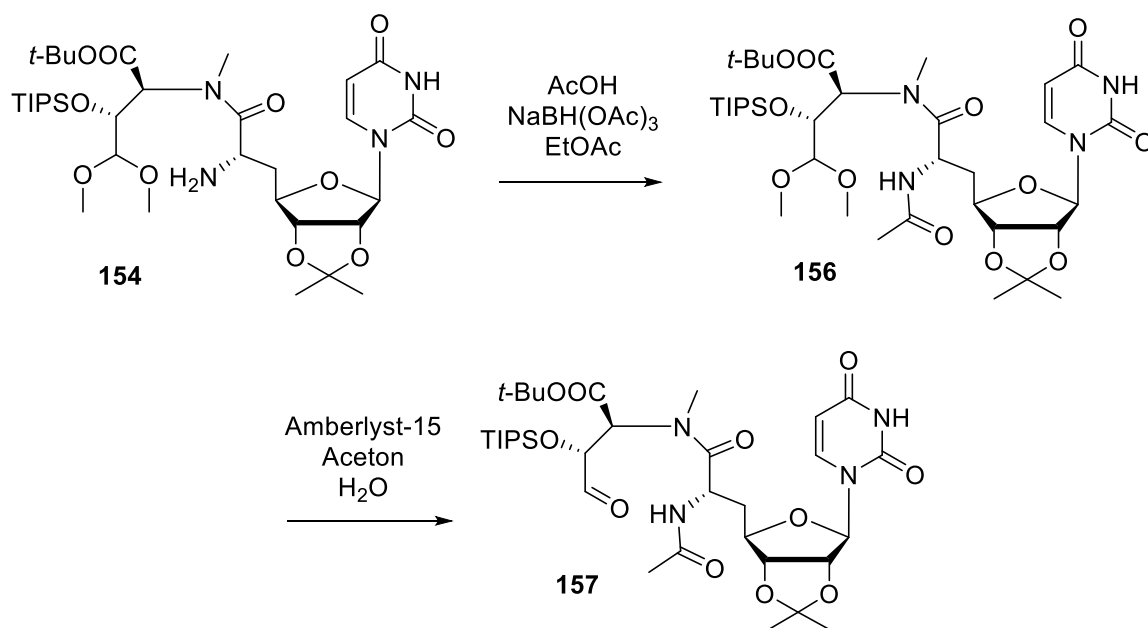


Abb. 78 Unbeabsichtigte Acetylierung des freien Amins mit anschließender Testreaktion.

Amberlyst-15[®] und dem Rühren der Reaktionsmischung über Nacht wurde allerdings eine Vielzahl an Nebenprodukten gebildet. Neben dem Ausgangsmaterial **154** und dem Produkt **146** wurde in diesem Produktgemisch auch ein großer Anteil des Isopropyliden-entschützten Ausgangsmaterials sowie das gewünschte Produkt detektiert. Wegen des schlechten Umsatzes und der Abspaltung des Acetals an der Zucker-Einheit wurde die Methode jedoch verworfen. Eine Generierung des Aldehyds mittels Amberlyst-15[®] in der Cbz-geschützten Form **143** könnte allerdings getestet werden.

Um die reduktive Aminierung eventuell doch direkt an die Aldehyd-Generierung anzuschließen, wurde ein weiterer Versuch mit Essigsäure durchgeführt, jedoch in Abwesenheit von Natriumtriacetoxyborhydrid.^[240] Das Amin **154** wurde in Ethylacetat gelöst und mit 20 Äquivalenten Essigsäure versetzt (Abb. 79, zweiter Pfeil). Nach einer Stunde konnte kein Umsatz beobachtet werden, sodass geringe Mengen an Wasser zur Reaktion gegeben wurden. Nach einem weiteren Tag konnte mittels LC-MS-Analytik gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt **146** gebildet wurde, allerdings nur in geringen Mengen. Deswegen wurde die Reaktion mit weiteren Äquivalenten Essigsäure und Wasser versetzt und für zwei weitere Tage gerührt. Nach dieser Zeit war jedoch immer noch ungefähr die Hälfte des Ausgangsmaterials **154** vorhanden und außer dem Produkt wurden auch verschiedene Nebenprodukte gebildet. Daher wurde auch diese Methode verworfen.

Wie in Kapitel 4.5.5 beschrieben, können Dimethylacetale mit Hilfe der Lewis-Säure Triethylsilyltriflat in Gegenwart eines Überschusses der Base 2,6-Lutidin in Aldehyde überführt werden.^[235] Laut Fujioka ist diese Reaktion bereits nach 30 Minuten abgeschlossen. Die Reaktion wurde zunächst, wie in der Literatur, mit zwei Äquivalenten Triethylsilyltriflat

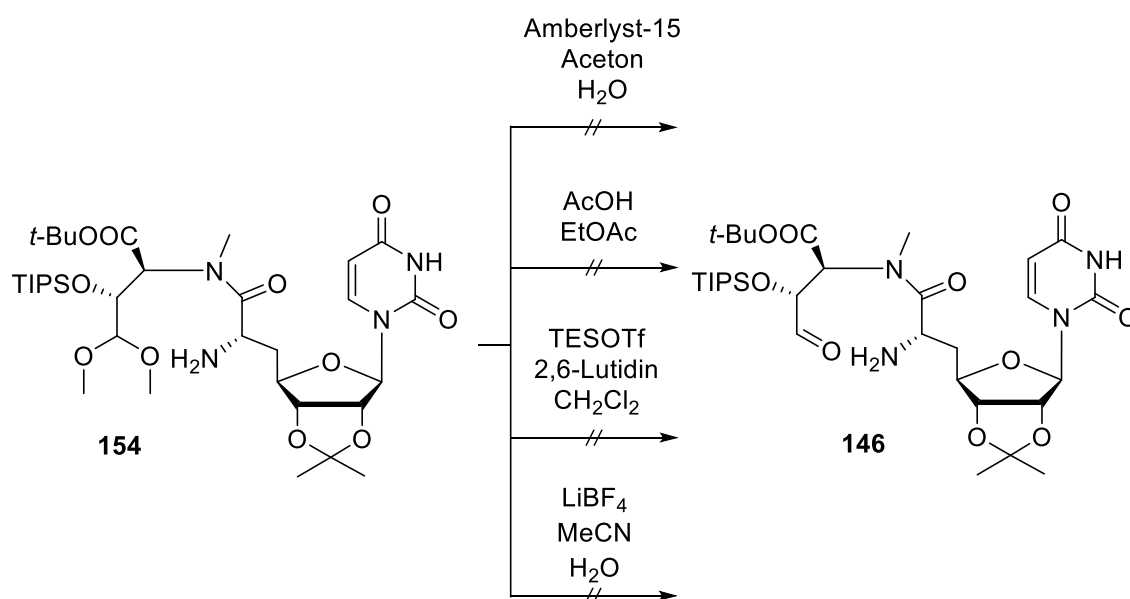


Abb. 79 Versuche zur Entschützung des Dimethylacetals **154**.

und drei Äquivalenten 2,6-Lutidin durchgeführt und nach einer Stunde Reaktionszeit bei 0 °C aufgearbeitet (Abb. 79, dritter Pfeil). Da nach dieser Zeit nur das reine Ausgangsmaterial **154** reisoliert werden konnte, wurde die Reaktion erneut angesetzt, wobei diesmal drei Äquivalente Triethylsilyltriflat und vier Äquivalente 2,6-Lutidin verwendet wurden. Nach zwei Stunden Rühren konnte erneut kein Umsatz beobachtet werden, sodass die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt wurde. Nachdem immer noch kein Umsatz zu beobachten war, wurden weitere Äquivalente der Reagenzien hinzugefügt und für einen weiteren Tag gerührt, jedoch ebenfalls ohne Umsatz. Daraufhin wurde auch diese Methode als ungeeignet eingestuft.

Eine weitere Variante zur Generierung des Aldehyds ist eine Hydrolyse des Acetals mit Lithiumtetrafluoroborat in feuchtem Acetonitril.^[242] Die milden Bedingungen von Lipshutz et al. sollten den *tert*-Butylester intakt lassen. Fraglich war hingegen, ob die Isopropyliden-Schutzgruppe stabil unter diesen Bedingungen ist und ob Spuren von möglicherweise während der Reaktion gebildeter Flusssäure oder Fluorid-Ionen zur Entschützung der Silyl-Schutzgruppe führen könnten. Roush et al. berichteten, dass eine TBDPS-Schutzgruppe sowie ein Methoxymethylether unter diesen Bedingungen stabil waren.^[243] Daher wurden diese Bedingungen für die Hydrolyse des Dimethylacetals **154** erprobt (Abb. 79, unterer Pfeil), doch auch in diesem Fall konnte kein Umsatz zum gewünschten Produkt **146** beobachtet werden. Daher wurden zunächst keine weiteren Versuche zur Generierung des Aldehyds ausgehend von Verbindung **154** durchgeführt.

4.6.5 Aldehyd-Generierung aus der Cbz-geschützten Verbindung **143**

Aufgrund der problematischen Darstellung des Aldehyds in Gegenwart des freienamins in Verbindung **154** (vgl. Kap. 4.6.4) wurde in Erwägung gezogen, den schlechteren Umsatz der Cbz-Entschützung, welcher bei Vorhandensein des Aldehyds vorherrschte, auch im Falle des Acetals in Kauf zu nehmen. So sollte zuerst die Aldehyd-Funktion generiert und anschließend das Amin entschützt werden.

Da eine Freisetzung des Aldehyds mit Hilfe von Amberlyst-15[®] aus der acetylierten Verbindung **156** möglich war (vgl. Kap. 4.6.4), wurden diese Bedingungen auch bei der Cbz-geschützten Verbindung **143** angewandt. Die Ergebnisse waren zufriedenstellender als mit dem ungeschützten Amin **154**, da nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ein Ausgangsmaterial/Produkt-Verhältnis von 1:1 vorlag. Außerdem konnten nur geringe Mengen an Nebenprodukten mittels LC-MS-Analytik detektiert werden. Um dieses Ausgangsmaterial/Produkt-Verhältnis zu erreichen, mussten allerdings in regelmäßigen

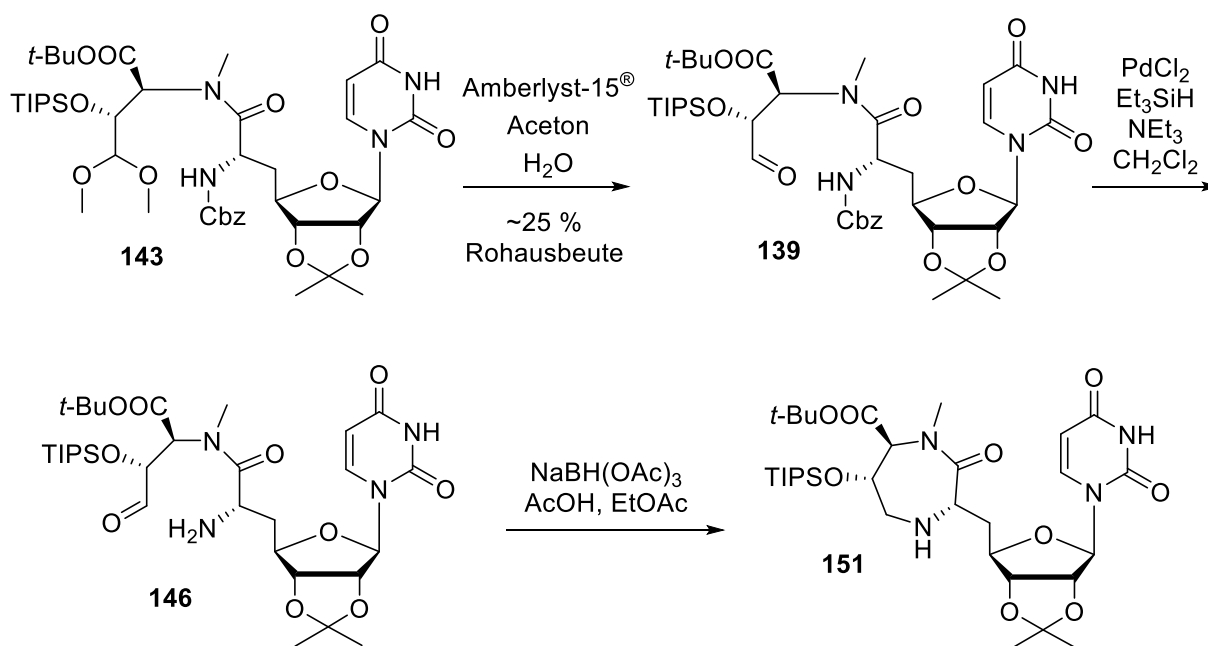


Abb. 80 Aldehyd-Generierung aus der Cbz-geschützten Verbindung **143**.

Abständen Wasser und Amberlyst-15[®] zur Reaktion gegeben werden. Durch weiteres Rühren der Reaktionsmischung konnte der Umsatz nicht gesteigert werden. Insgesamt konnte nach Aufarbeitung eine Rohausbeute von circa 25 % erreicht werden, jedoch ohne dass die wahrscheinlich instabile Verbindung aufgereinigt wurde. Das Rohprodukt wurde dann mit Palladiumchlorid, Triethylsilan und Triethylamin umgesetzt (vgl. Kap. 4.6.2). Die Ausbeute dieser Reaktion wurde nicht genauer bestimmt. Das daraus resultierende Produktgemisch wurde direkt in einer reduktiven Aminierung zum Diazepanon **151** umgesetzt (Abb. 80). Mittels LC-MS-Analytik konnte gezeigt werden, dass nach 18 Stunden fast nur das gewünschte Diazepanon **151** gebildet worden war. Die Reinigung der Verbindung stellte sich infolge des kleinen Maßstabes als kompliziert dar. Nach der Säulenchromatographie konnten die geringen Produktmengen auf Grund der hohen Verdünnung mittels Dünnschichtchromatographie nicht eindeutig nachgewiesen werden. Wegen des unzureichenden Umsatzes wurde nach alternativen Entschützungs-Methoden gesucht.

Ein weiterer Versuch zur sauren Entschützung des Acetals wurde mit der vergleichsweise milden Säure Pyridinium-*para*-toluolsulfonsäure unternommen.^[244,245] Hierzu wurde das Acetal **143** mit Pyridinium-*para*-toluolsulfonsäure und Wasser in Aceton gerührt. Nachdem bei Raumtemperatur kein Umsatz mittels LC-MS-Analytik beobachtet werden konnte, wurde das Reaktionsgemisch anschließend unter Rückfluss gerührt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion aufgearbeitet und mittels von LC-MS-Analytik analysiert. Neben dem gewünschten Aldehyd **139** konnte auch die Isopropyliden-entschützte Variante des Produktes gefunden werden. Die Masse des Rohprodukts entsprach einer maximal möglichen Ausbeute von 92 %,

das Rohprodukt wurde jedoch trotz Verunreinigung nicht gereinigt, da die Stabilität der Verbindung **139** für die Reinigungsschritte problematisch sein könnte. In der anschließenden Cbz-Entschützung mit Palladium (II)-chlorid wurde wie erwartet ein schlechter Umsatz beobachtet. Das Reaktionsgemisch, welches laut LC-MS-Analytik ungefähr zur Hälfte aus dem gewünschten Amin **146** bestand, wurde direkt ohne Reinigung in der reduktiven Aminierung mit Natriumtriacetoxyborhydrid und diesmal mit Amberlyst-15[®] als Säure in Ethylacetat umgesetzt. Nach der Reinigung konnte das Diazepanon **151** in einer Ausbeute von 7 % über 3 Stufen ausgehend von Acetal **143** isoliert werden (Abb. 81). In einer anschließenden zweiten reduktiven Aminierung sollte das neu generierte sekundäre Amin mit Hilfe von *para*-Formaldehyd, Essigsäure und Natriumtriacetoxyborhydrid methyliert werden. Die Reaktion wurde erneut über Molekularsieb (4 Å) durchgeführt, um jegliches Wasser aus der Reaktion zu entfernen. Nach zwei Tagen Rühren und Reinigung mittels Säulenchromatographie konnte das tertiäre Amin **158** in einer Ausbeute von circa 73 % isoliert werden. Da die Reaktion somit mit zufriedenstellender Ausbeute ablief, sollte in einem weiteren Ansatz getestet werden, ob die zwei aufeinanderfolgenden reduktiven Aminierungen in einem Reaktionsansatz durchführbar waren (siehe Kap. 4.6.6).

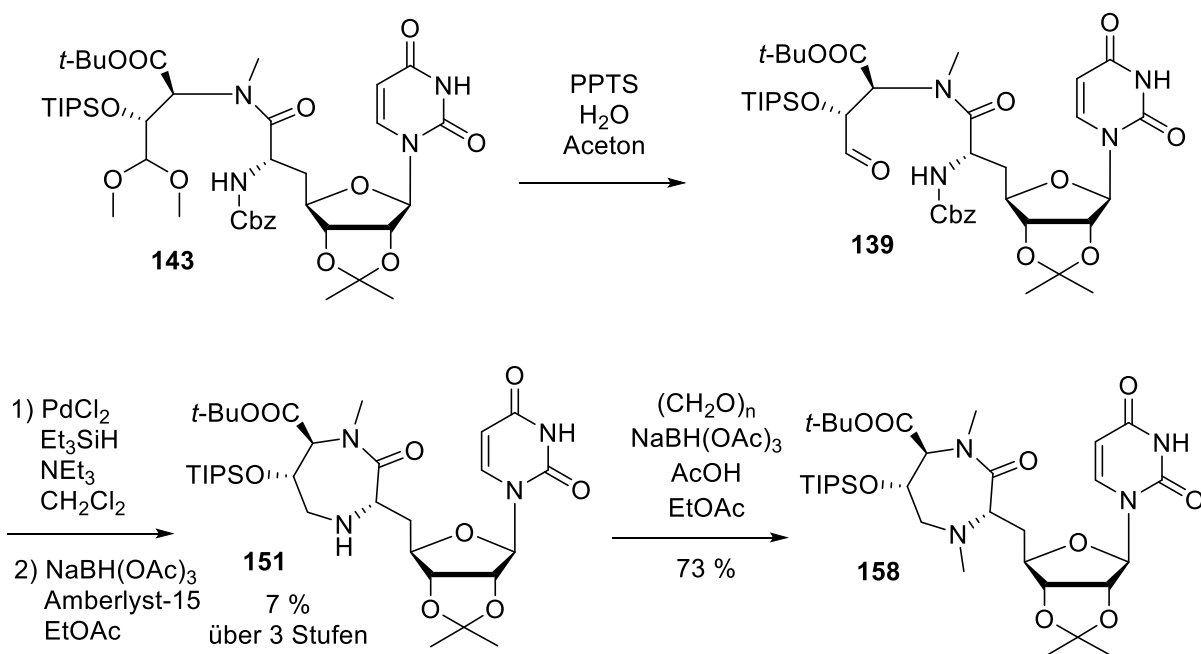


Abb. 81 Bildung des Diazepanons.

4.6.6 Cbz-Entschützung mit anschließender Reaktion auf der Chromatographie-Säule

Wegen der schlechten Ausbeuten in den vorherigen Versuchen (vgl. Kap. 4.6.5) wurde ein weiterer Versuch zur Cbz-Entschützung durchgeführt. Die zufriedenstellende Cbz-Entschützung von Alkohol **132** mit Palladium(II)-chlorid, Triethylsilan sowie Triethylamin wurde in Dichlormethan durchgeführt (vgl. Kap. 4.6.3), welches in der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung ebenfalls der Eluent zu Beginn der Gradiententrennung war. Um das Syntheseprotokoll zu vereinfachen, wurde am Ende der Reaktion das Lösungsmittel des Reaktionsgemisches eingengt und der Rückstand direkt auf die Chromatographiesäule aufgetragen. Wider Erwarten konnte zunächst kein Produkt mit dem verwendeten Eluentengemisch von der Säule eluiert werden. Erst nach deutlicher Erhöhung der Polarität konnte eine Fraktion von der Säule erhalten werden. Nach Untersuchung mittels LC-MS-Analytik und NMR-Spektroskopie wurde festgestellt, dass es sich hierbei um das Imin **152** handeln könnte, welches das Produkt der anschließenden Reaktion wäre. Anscheinend reichten die sauren Eigenschaften des Kieselgels in Kombination mit den Reagenzien der Cbz-Entschützung aus, um das Acetal zu spalten. Neben dem gewünschten Imin **152** wurden allerdings auch die unterschiedlichen, teilweise mehrfach

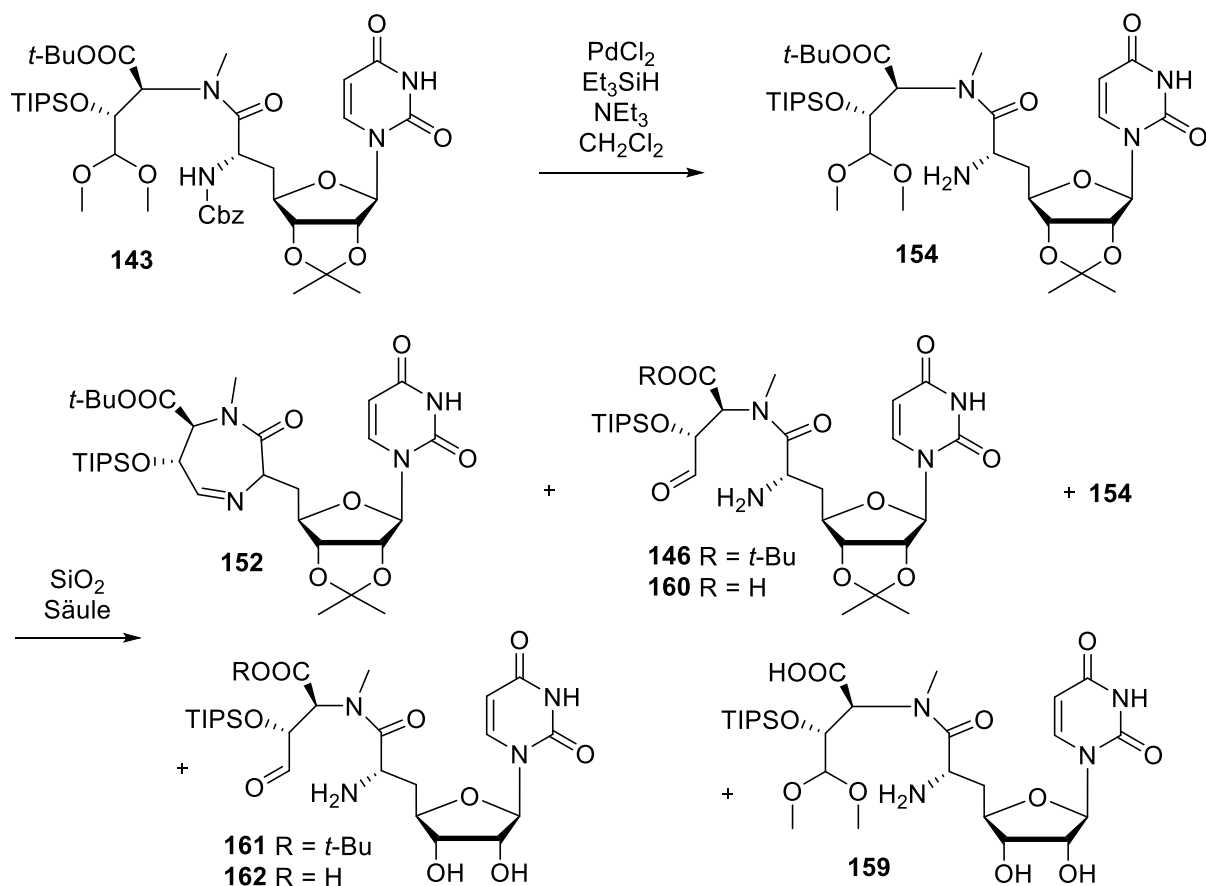
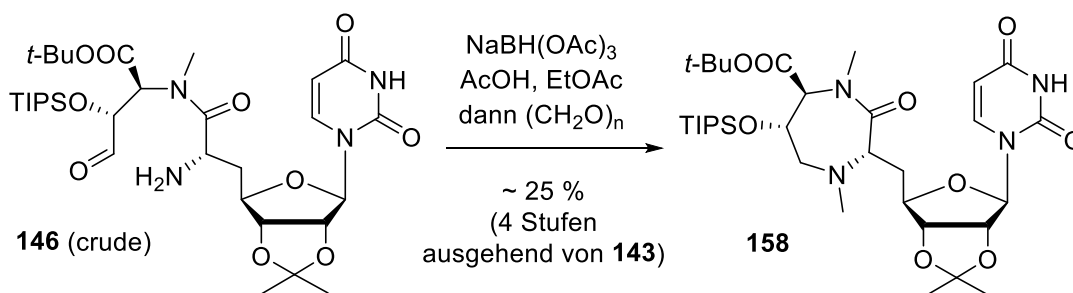


Abb. 82 Synthesesequenz mit Entschützung auf der Säule.

entschützten Derivate des Ausgangsmaterials (**159**) und des Produkts (**146**, **160**, **161**, **162**) isoliert (Abb. 82). Die Fraktionen, die das gewünschte Imin **152** enthielten, wurden in der nachfolgenden reduktiven Aminierung umgesetzt. Das Amin **151** konnte dabei jedoch nur in sehr geringen Mengen isoliert werden. Zunächst wurde versucht, die Reaktion im Kolben zu reproduzieren, indem nach Ablauf der Cbz-Entschützung Kieselgel zur Reaktionslösung gegeben wurde. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Glasfritte abfiltriert. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch nur das Cbz-entschützte Dimethylacetal **154** isoliert werden. Die Reaktion wurde ebenfalls am Rotationsverdampfer bei 40 °C und Atmosphärendruck durchgeführt, wobei auch hier kein Umsatz erzielt werden konnte. Beim Reproduzieren der Reaktion auf der Säule konnte jedoch eine Rohprodukt-Ausbeute von ca. 40 % erzielt werden. Das leicht verunreinigte Rohprodukt wurde dann umgehend in einer "doppelten" reduktiven Aminierung umgesetzt. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde zu dem Gemisch aus Zwischenprodukt **151**, Natriumtriacetoxyborhydrid und Essigsäure in Ethylacetat über Molekularsieb (4 Å) *para*-Formaldehyd gegeben. Nach weiteren 24 Stunden wurden auf Grund des unvollständigen Umsatzes weitere Äquivalente aller Reagenzien zum Reaktionsgemisch gegeben und nach weiteren sechs Stunden wurde die Reaktion aufgearbeitet. Der methylierte Diazepanon-Ring **158** konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von etwa 7 % über vier Stufen ausgehend von **143** dargestellt werden (Abb. 83). Die weiteren Fraktionen, bestehend aus einem Gemisch der teilweise entschützten Nebenprodukte **160**, **161** und **162**, wurden ebenfalls in einer doppelten reduktiven Aminierung unter gleichen Bedingungen zu den methylierten Verbindungen **163**, **164** und **165** umgesetzt (Abb. 84). Das verzögerte Eluieren des Produktes **152** bei der Chromatographie könnte mit der Auskristallisation des Produktes auf der Säule zusammenhängen. Daher wurde versucht die Säule möglichst schnell polar zu spülen und keine einzelnen Fraktionen zu sammeln, sondern das gesamte eluierte Lösungsmittel im Vakuum einzuengen und direkt in der doppelten reduktiven Aminierung umzusetzen. Durch die geänderten

Abb. 83 Synthese von **158**.

Reaktionsbedingungen konnte der methylierte Siebenring **158** in einer Ausbeute von ~25 % über vier Stufen ausgehend vom vollständig geschützten Peptid **143** isoliert werden (Abb. 83). Die entschützten Nebenprodukte **163**, **164** und **165** konnten ebenfalls isoliert werden. Im Vergleich zu der vorherigen DMTr-Syntheseroute wurde dieser neuartige Syntheseansatz als der vielversprechendste eingestuft, da zum einen die Anzahl der Syntheseschritte geringer ist und daraus resultierend eine bessere Gesamtausbeute erreicht werden konnte.

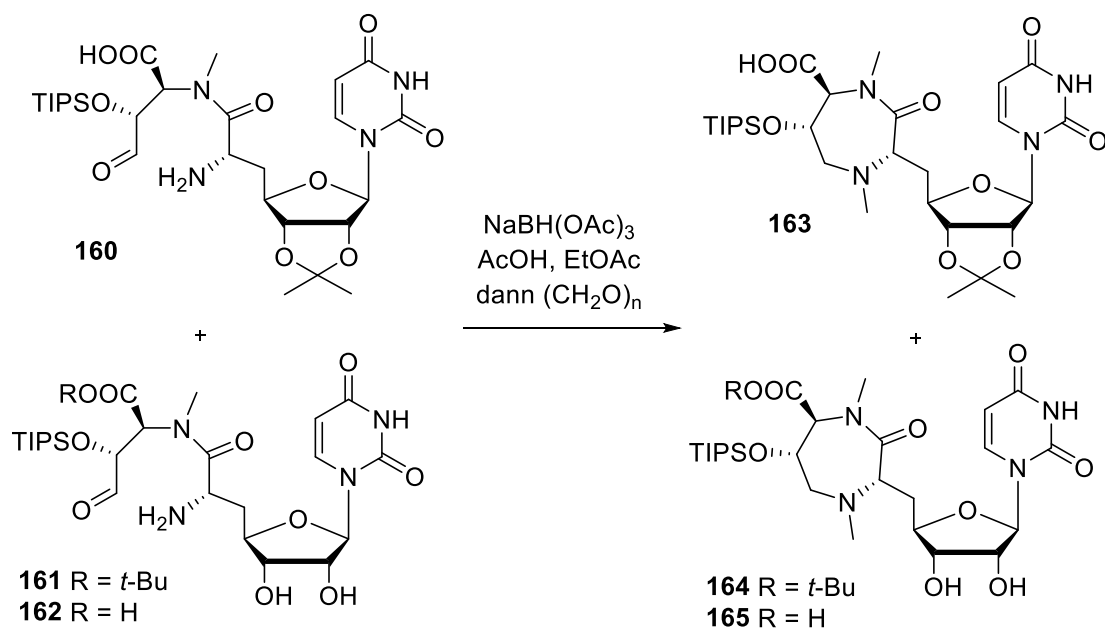


Abb. 84 Reduktive Aminierung der teilweise entschützten Nebenprodukte.

4.7 Finale Entschützungen am Diazepanon-Derivat

Die letzten Schritte zur Zielverbindung **Z1** beinhalteten die Entschützung der Hydroxyl-Gruppe am Diazepanon-Ring mit anschließender Veresterung mit einer Fettsäure und die abschließende globale saure Entschützung. Die Einführung der Fettsäure bietet einen idealen Punkt für Modifikationen für SAR-Studien, da auf diese nur noch die globale Entschützung folgt.

Silylether werden standardmäßig durch Fluorid-Ionen oder unter sauren Bedingungen gespalten. Auf Grund der sauer spaltbaren *tert*-Butyl- und Isopropyliden-Gruppen am Diazepanon **158** wurde die Fluorid-Methode zur selektiven Spaltung des Silylethers gewählt. Als Fluorid-Quelle können neben der hochgiftigen Flusssäure auch mildere Verbindungen wie zum Beispiel Tetrabutylammoniumfluorid, Pyridiniumfluorid, Triethylamintrihydrofluorid oder Ammoniumfluorid dienen. Die thermodynamische Triebkraft dieser Reaktion ist die Ausbildung der sehr stabilen Si-F-Bindung. Auf Basis der Literatur wurde zunächst Pyridiniumfluorid in Tetrahydrofuran als geeignete Fluorid-Quelle gewählt.^[246,247] Die Reaktion mit Verbindung **158** wurde zunächst bei 0 °C durchgeführt (Abb. 85, oberer Pfeil). Da kein Umsatz zu beobachten war, wurde die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 47 Stunden gerührt. Nach der Aufarbeitung konnte bei der massenspektrometrischen Analyse beobachtet werden, dass die TIPS-Gruppe auf der Hydroxyl-Funktion verblieben war, jedoch die Isopropyliden-Gruppe und anteilig auch der *tert*-Butylester abgespalten worden waren. Da die Silyl-Sauerstoff-Bindung anscheinend stärker als erwartet war, wurden im nächsten Reaktionsansatz mit der Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran härtere Bedingungen gewählt (Abb. 85, mittlerer Pfeil). Tetrabutylammoniumfluorid kann als wasserfreie Lösung oder als Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat verwendet werden, wobei die Anwesenheit von Wasser die Reaktivität der Fluorid-Ionen herabsetzt.^[248] Im ersten Reaktionsansatz wurde eine

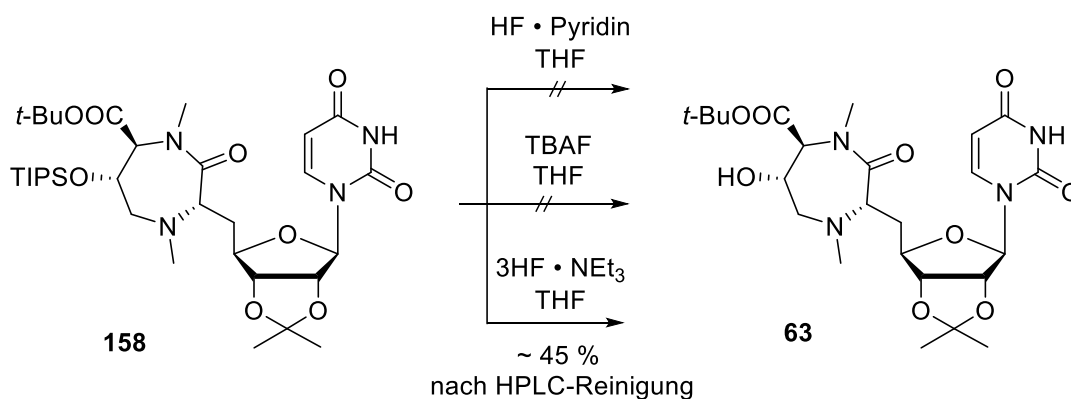


Abb. 85 Abspaltung der TIPS-Gruppe.

1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung verwendet, doch leider konnte auch hier kein Umsatz zum gewünschten Alkohol **63** nach mehreren Tagen Reaktionszeit beobachtet werden. Auch die Zugabe von Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat veränderte diesen Befund nicht.

Als nächste Fluorid-Quelle wurde Triethylamintrihydrofluorid gewählt (Abb. 85, unterer Pfeil).^[128] Die Reaktion verlief sehr langsam, doch nach fünf Tagen Rühren bei Raumtemperatur war das Ausgangsmaterial vollständig umgesetzt. Die Reaktion wurde lediglich im kleinem Maßstab durchgeführt. Daher wurde präparative Dünnschichtchromatographie zur Reinigung verwendet. Da das Produkt **63** auch nach der Reinigung noch leicht verunreinigt war, wurde die Verbindung anschließend mittels HPLC gereinigt. Zur besseren Trennung wurde ein Promille Trifluoressigsäure zugesetzt. Bei der Auswertung der Analytik fiel auf, dass es zu einer Teilentschützung der 2'- und 3'-Position des Uridins gekommen war, was sich vermutlich auf die leichte Anreicherung der Trifluoressigsäure beim Entfernen des Lösungsmittels nach der HPLC-Reinigung zurückführen ließ. Da von der Ausgangssubstanz keine ausreichenden Mengen für weitere Versuche vorhanden war und auf Grund von Zeitmangel nicht die komplette Syntheseroute wiederholt werden konnte, konnten die Veresterung und die abschließende Entschützung zum Endprodukt nicht durchgeführt werden.

Die während der reduktiven Aminierungen zum geschützten Caprazol **158** angefallenen entschützten Nebenprodukte **163**, **164** und **165** (siehe Kap. 4.6.6) sollten durch eine globale saure Entschützung zu 5'-Desoxy-Caprazol **166** umgesetzt werden (Abb. 86). Hierzu wurden zunächst die im Arbeitskreis Ducho genutzten Standardbedingungen verwendet. Das Gemisch

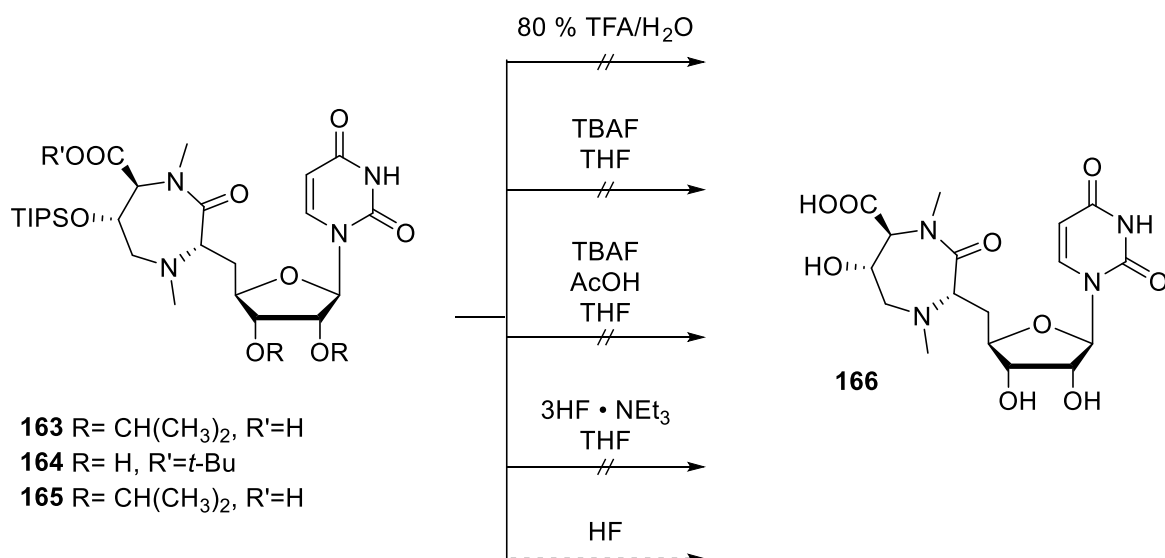


Abb. 86 Versuche zur globalen Entschützung der Nebenprodukte **163**, **164** und **165**.

aus **163**, **164** und **165** wurde in 80 %iger wässriger Trifluoressigsäure für 24 Stunden gerührt (Abb. 86, oberer Pfeil). Das Produkt dieser Reaktion war laut massenspektrometrischer Analyse leider nicht das gewünschte 5'-Desoxy-Caprazol **166**, sondern das TIPS-geschützte 5'-Desoxy-Caprazol **165**, welches zum Teil auch schon im Ausgangsmaterial vorhanden war. Die anschließende Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung blieb ebenso erfolglos und auch ein erheblicher Überschuss der Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung führte zu keiner Reaktion (Abb. 86, zweiter Pfeil). In einem weiteren Ansatz wurde die Reaktion mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung mit Zusatz von Essigsäure wiederholt, welches aber auch ohne Erfolg blieb (Abb. 86, dritter Pfeil).^[249] Die Methode mit Triethylamintrihydrofluorid, die erfolgreich zur Entschützung des Caprazols **158** eingesetzt werden konnte (Abb. 85, unterer Pfeil), ließ sich leider nicht auf die Verbindungen **163**, **164** und **165** übertragen (Abb. 86, vierter Pfeil). Als letzte Alternative wäre eine Entschützung mit reiner Flusssäure denkbar. Aufgrund der Toxizität und der speziellen Handhabung dieser Substanz wurde darauf verzichtet.

Das Produktgemisch aus **63** und den zum Teil entschützten Verbindungen **167**, **168** und **169**, welche während der HPLC-Reinigung angefallen waren (siehe Abb. 85), sollte eigentlich in zwei weiteren Reaktionen zur Zielverbindung **Z1** umgesetzt werden. Zunächst sollte der Alkohol mit Palmitinsäure in Gegenwart von EDC und DMAP zu Verbindung **170** verestert und dann abschließend global zur Zielverbindung **Z1** entschützt werden (Abb. 87). Da von dem Produktgemisch nur geringe Mengen (2.5 mg) vorlagen, wurde es als sinnvoller erachtet,

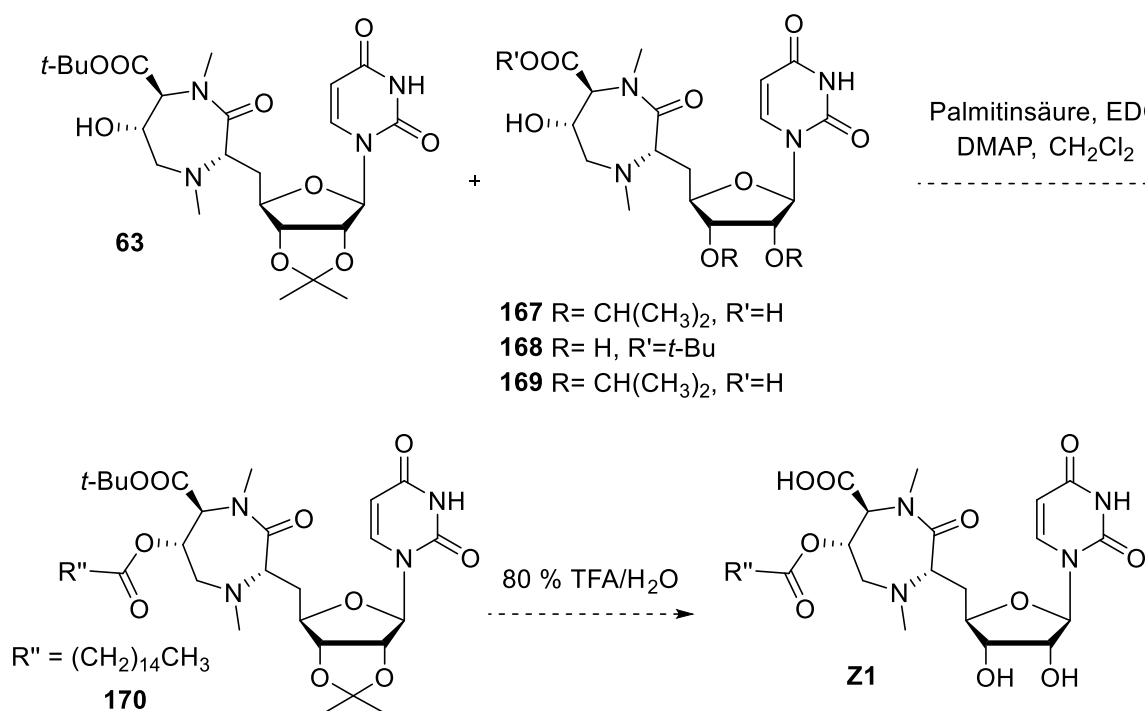


Abb. 87 Letzte Syntheseschritte zur Zielverbindung **Z1**.

nur die globale Entschützung zum 5'-Desoxy-Caprazol **166** durchzuführen, sodass dieses Produkt mit einer Vollanalytik charakterisiert werden konnte (Abb. 88). Außerdem könnte es als Vergleichsverbindung für SAR-Studien biologisch getestet werden, wobei keine biologische Aktivität erwartet wird (vgl. Kap.2.2.1.1).

Die abschließende globale Entschützung wurde mit 80 %iger wässriger Trifluoressigsäure durchgeführt. Das 5'-Desoxy-Caprazol **166** wurde nach Gefriertrocknung der Reaktionslösung in einer Rohprodukt-Ausbeute von ungefähr 83 % erhalten. Aufgrund der hohen Polarität war eine Reinigung an der RP-Säule der HPLC nicht möglich, und stattdessen wurde eine präparative Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Leider konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Wider Erwarten konnten anstelle von einer zwei schwache Banden auf der DC-Platte detektiert werden. Zahlreiche Versuche, das Produkt mit unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen aus dem Kieselgel der ausgeschnittenen Banden herauszulösen, waren jedoch erfolglos. Auch das Anlösen des Kieselgels mit anschließender Zentrifugation sowie das Filtrieren der Lösung durch einen Membranfilter waren erfolglos. Desweiteren ist nicht auszuschließen, dass es zu einer Zersetzung des Produktes gekommen war.

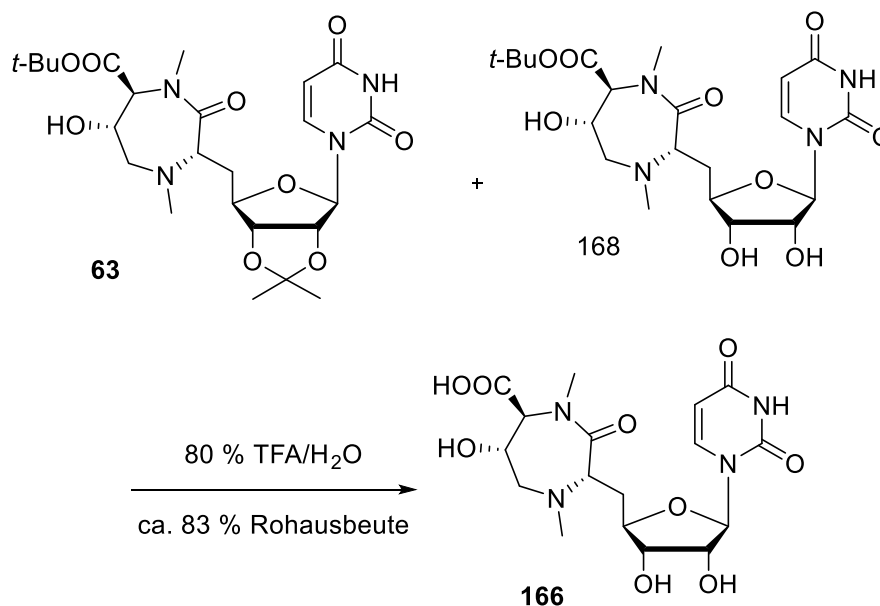


Abb. 88 Globale Entschützung zum 5'-Desoxy-Caprazol **166**.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine Umsetzung zu der gewünschten Zielverbindung grundsätzlich möglich ist, jedoch auf Grund der Bildung zahlreicher Nebenprodukte weiteren Optimierungsaufwand erfordert. Auch die Reinigung stellte sich als unerwartet schwierig heraus, sodass auch hierfür weitere Studien notwendig sind. Da nicht mehr genug Substanz für weitere Versuche zu Verfügung stand und zahlreiche Schritte der in dieser Arbeit vorgestellten Syntheseroute wiederholt werden müssten, konnten aus Zeitgründen keine

weiteren Versuche zur Darstellung der Zielverbindungen unternommen werden. Trotzdem konnte eine effektive Syntheseroute entwickelt werden, die die gewünschten Verbindungen zukünftig liefern kann.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese von neuartigen, vereinfachten Caprazamycin-Derivaten. Dabei sollten Analoga mit vereinfachter, leicht reproduzierbarer synthetischer Zugänglichkeit und guter biologischer Aktivität entstehen. Dazu wurde zunächst die Zielverbindung **Z1** angestrebt. Die 5'-Desoxy-Nucleosid-Struktur ist synthetisch leichter darzustellen und diese Vereinfachung führte bei Arbeiten über Muraymycine im Arbeitskreis Ducho zu zufriedenstellenden Ergebnissen.^[139] Anstelle des komplexeren Fettsäure-Restes in natürlich vorkommenden Caprazamycinen wurde aufbauend auf SAR-Studien von Ichikawa und Matsuda ein Palmitoyl-Rest an der 3''-Hydroxyl-Funktion gewählt.^[126,131]

Die Synthese der Zielverbindungen **Z1** stellte sich letztlich als deutlich schwieriger als erwartet heraus und konnte im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht bis zu der gewünschten Verbindung vervollständigt werden. Nach mehrfachem Umstellen des Synthesepans wurden verschiedene Synthesemöglichkeiten untersucht, die allerdings wieder neue Schwierigkeiten mit sich brachten. Letztendlich konnten jedoch zwei Syntheserouten für neuartige Caprazamycin-Derivate entwickelt werden, die nach weiterem Optimierungsaufwand zu der gewünschten Zielverbindung und weiteren Derivaten führen sollten.

Als Strategie war angedacht, die Caprazamycin-Derivate durch reduktive Aminierung und Peptidkupplung aus Nucleosyl-Aminosäure **66** und dem Aminosäure-Grundbaustein des Typs **171** aufzubauen (Abb. 89).

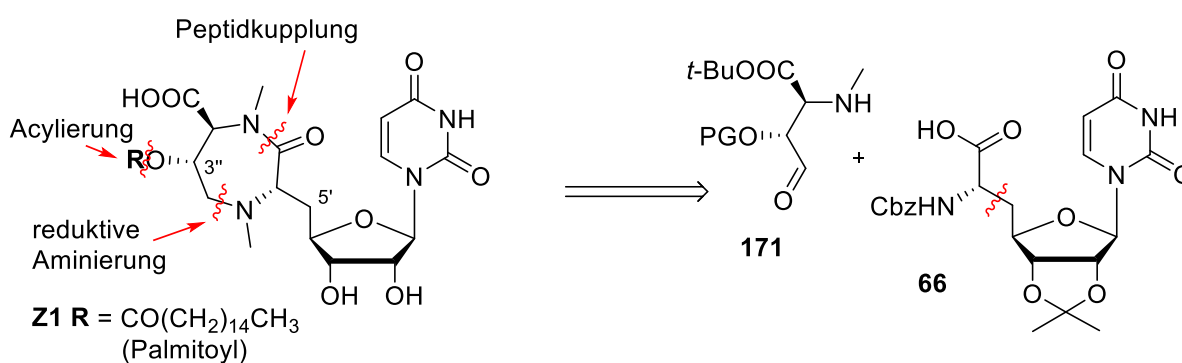
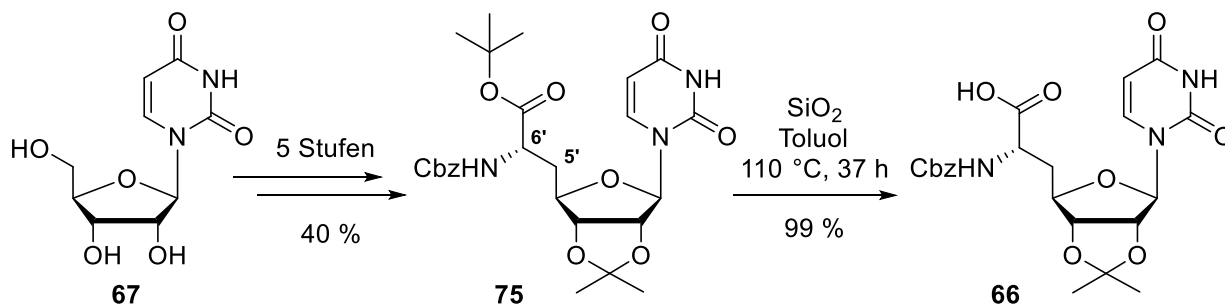


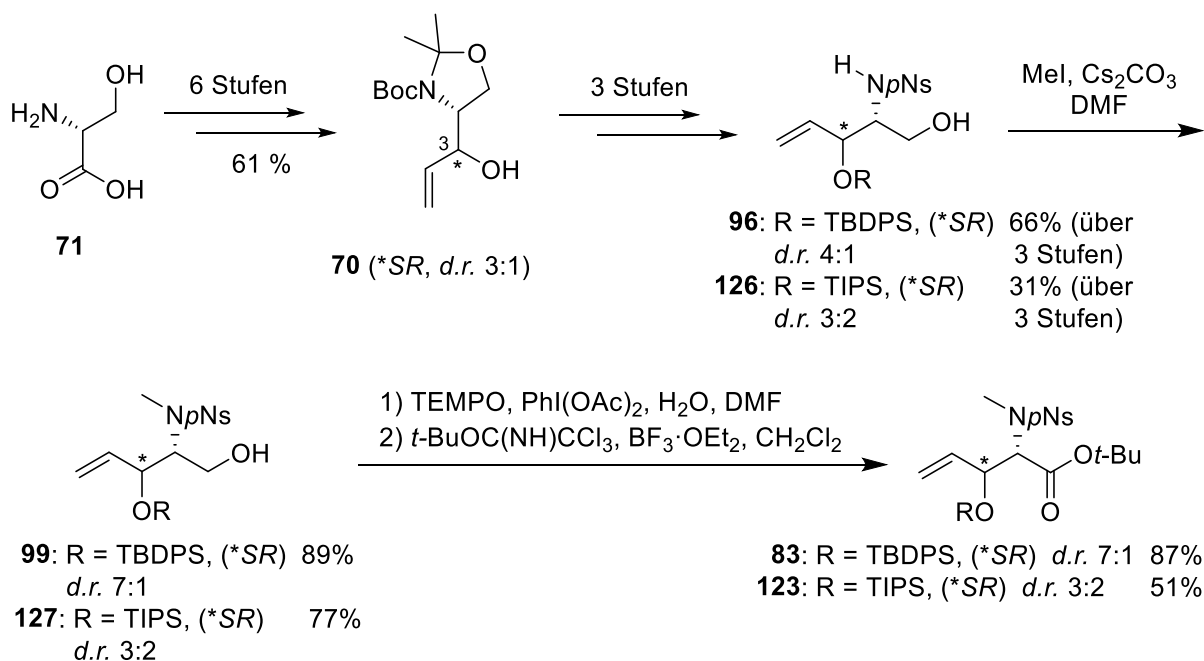
Abb. 89 Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Caprazamycin-Derivaten.

Die Synthese des Nucleosid-Grundbausteins **66** begann ausgehend von Uridin **67** nach einer im Arbeitskreis Ducho etablierten Syntheseroute, jedoch mit einer anderen Schutzgruppenstrategie (Abb. 90).^[167,178] Uridin **67** konnte so in fünf Stufen mit einer Ausbeute von 40 % in den Nucleosid-Grundbaustein **66** überführt werden, dessen stereochemische Konfiguration mit einer Röntgenkristallstruktur von **75** belegt wurde.

Abb. 90 Synthese des Uridin-Grundbausteins **66**.

Zum Aufbau des Diazepanon-Ringes wurden, auf Grund von unterschiedlichen Nebenreaktionen innerhalb des Synthesepfades, verschiedene Bausteine vom Typ **171** eingesetzt, die sich insbesondere hinsichtlich der Schutzgruppenstrategie unterschieden. Als potenzielle Bausteine wurden die α,β -anti- β -Hydroxy- α -Aminosäurebausteine **A-E** identifiziert (Abb. 92 und Abb. 94).

Angelehnt an eine Syntheseroute von Ichikawa und Matsuda ausgehend von D-Serin **71** konnte über den (*R*)-konfigurierten Garner-Aldehyd der Allylalkohol **70** in einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 (*S*:*R*) mit einer Ausbeute von 61 % über sechs Stufen dargestellt werden (Abb. 91). Die Trennung der Diastereomere stellte sich als schwierig heraus, sodass die Diastereomere erst in einem späteren Schritt der Syntheseroute getrennt werden sollten. Als Nebeneffekt könnten dadurch direkt mehrere Vorläufer-Verbindungen für SAR-Studien erhalten werden. Die Konfiguration von Allylalkohol **70** an Position 3 wurde durch die Überführung der Verbindung in cyclische Analoga mit anschließender Analyse mittels NMR-Spektroskopie bestätigt. Allylalkohol **70** konnte als Grundbaustein für alle

Abb. 91 Synthese der Aminosäure-Grundbausteine **83** und **123**.

Bausteine des Typs **171** verwendet werden.

Nach erfolgreichem Schutzgruppenaustausch konnte **96** in einer Ausbeute von 66 % über drei Stufen erhalten werden. Eine *N*-Methylierung mit den Schutzgruppen *N*-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl (Troc) und *O*-Dimethoxytrityl (DMTr) oder *N*-Benzyloxycarbonyl (Cbz) und *O*-TBDMS mit Methylierungsreagenzien wie Methyljodid und Dimethylsulfat konnte nicht erzielt werden. Die Nosyl-Schutzgruppe (*p*Ns) erwies sich hingegen als geeignet, wobei auf Grund der milden Bedingungen während der Methylierung auf eine Schützung der Hydroxyl-Funktion verzichtet werden konnte. **83** konnte nach Oxidation des Alkohols und anschließender *tert*-Butyl-Schützung in 87 % über zwei Stufen erhalten werden (Abb. 91). Somit wurde ausgehend von Allylalkohol **70** eine Ausbeute von 51 % über sechs Stufen erzielt und die Synthesesequenz um fünf Syntheseschritte im Vergleich zur Literatur verkürzt.^[126] Analog zur TBDPS-geschützten Reaktionssequenz konnte TIPS als Hydroxyl-Schutzgruppe verwendet werden. Die entsprechende Verbindung **123** konnte in einer Ausbeute von 12 % über sechs Stufen erhalten werden. Die schlechtere Ausbeute ist auf eine in diesem Fall schwierige Entschützung des Acetonids und der daraus resultierenden instabilen Zwischenverbindung zurückzuführen.

Nach Überführung der Verbindungen **83** und **123** in die fünf Grundbausteine **A-E** des Typs **171** konnten die Diastereomere alle voneinander getrennt werden (Abb. 92 und Abb. 94).

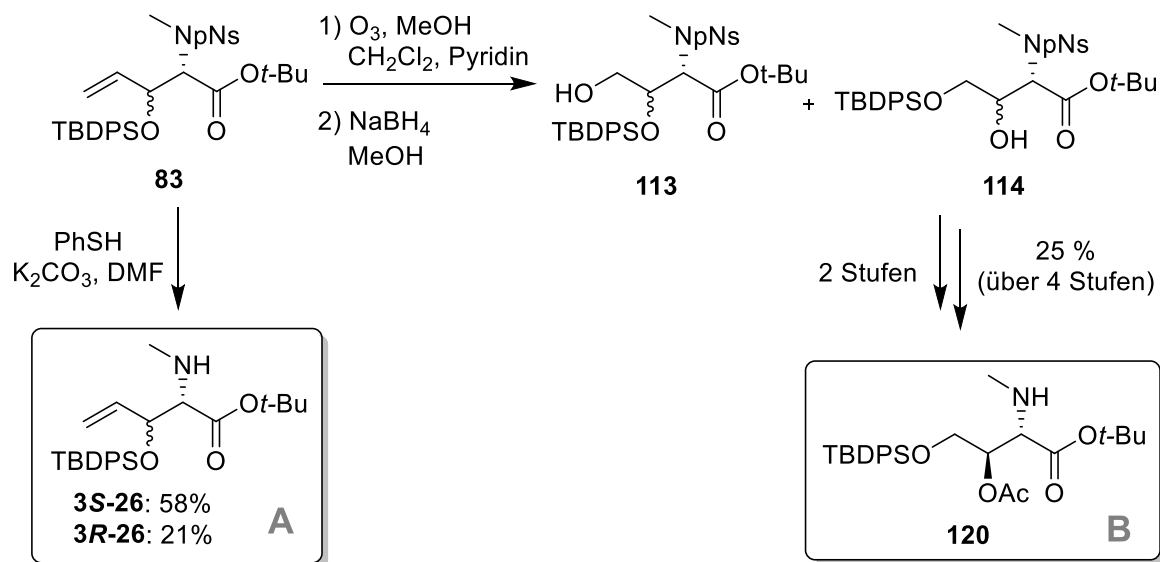


Abb. 92 Synthese der TBDPS-geschützten Hydroxyamino säure **26 (A)** und **120 (B)**.

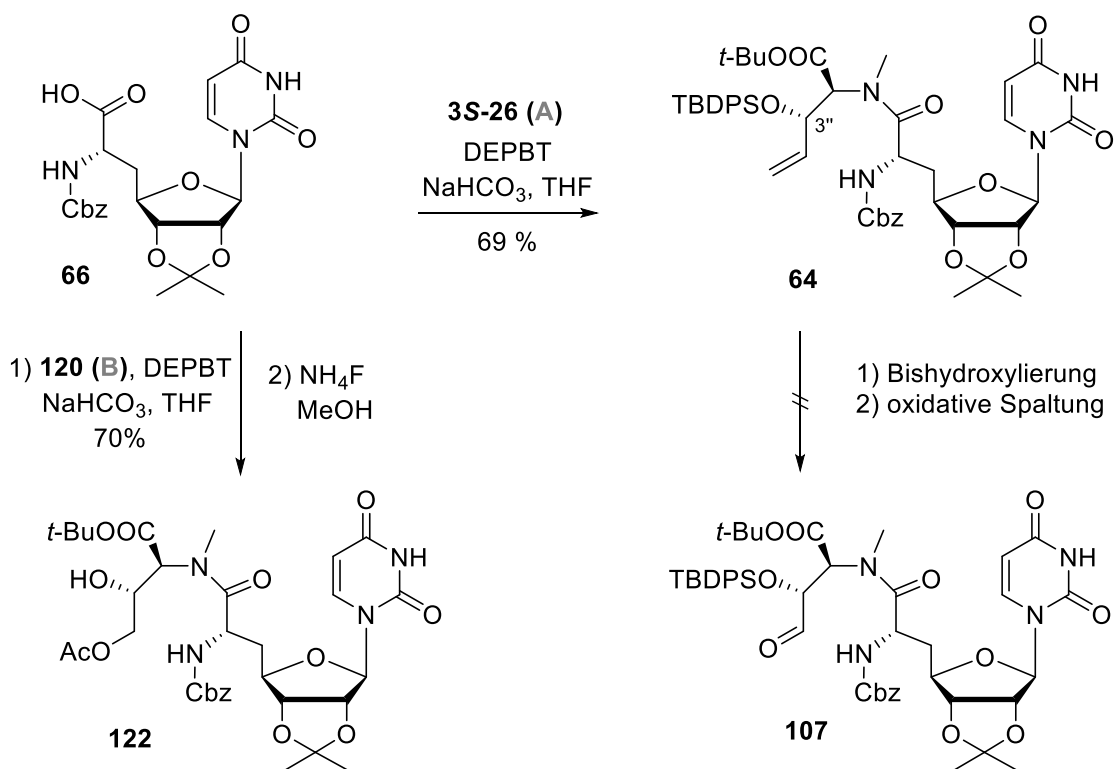


Abb. 93 Einführung der Aldehyd-Funktion mit TBDPS als Schutzgruppe.

Im ursprünglichen Synthesepfad sollte das terminale Olefin, das über den Grundbaustein **A** durch Peptidkupplung mit **66** in **64** eingeführt wurde, durch Bishydroxylierung mit anschließender oxidativer Spaltung zum Aldehyd umgeformt werden. Die Einführung der Aldehyd-Funktion konnte jedoch über diese Route nicht zufriedenstellend erzielt werden (Abb. 93). Die Reaktionssequenz führte trotz verschiedenster Reaktionsbedingungen nur zu geringem Umsatz und zahlreichen, nicht abtrennbaren Nebenprodukten. Außerdem kam es zu einer anteiligen TBDPS-Migration auf die während der Bishydroxylierung entstandene primäre Hydroxyl-Funktion und dadurch zu Bildung verkürzter Aldehyde. Demzufolge wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt.

Die Einführung des Aldehyds kann bei Verwendung des Bausteins **B** durch Oxidation der primären Hydroxyl-Funktion erfolgen. Auf Grund einer ungeplanten Schutzgruppenwanderung nach einer Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung von **83** wurde die daraus resultierende sekundäre Hydroxyl-Funktion von Verbindung **114** mit einer Acetyl-Funktion geschützt. Eine erneute Silyl-Schutzung der Funktion war zuvor nicht möglich. Nach der Entschützung des Amins konnte nur das (3*R*)-Diastereomer **120** isoliert werden (Abb. 92), welches für den weiteren Syntheseverlauf die interessantere Verbindung war, da es der Stereochemie in natürlich vorkommenden Caprazamycinen entsprach.

Nach der erfolgreichen Peptidkupplung wurde in der darauf folgenden Entschützung der primären Hydroxyl-Funktion, an die sich die Oxidation zum Aldehyd anschließen sollte, eine

Wanderung der Acetyl-Funktion auf die primäre Hydroxyl-Funktion zu Verbindung **122** beobachtet (Abb. 93). Da eine selektive Umschüttung als schwierig und nicht zielführend eingestuft wurde, wurde demzufolge die gesamte Syntheseroute mit TBDPS als Schutzgruppe verworfen.

Das für die Grundbausteine **C-E** entwickelte Schutzgruppenmuster beinhaltete die TIPS-Schutzgruppe, welche unter basischen Bedingungen weniger anfällig für Migrationen ist.^[229]

Die TIPS-Gruppe verblieb bei der Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung bei Grundbaustein **C** auf der sekundären Hydroxyl-Funktion (Abb. 94). Während der Peptidkupplung des Amins **3R-131** (**C**) mit freier Hydroxyl-Funktion kam es neben dem gewünschten Produkt **132** allerdings zur Bildung des Esters **133** in beträchtlichen Mengen (Abb. 95). Daher wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt und mit der vollständig geschützten Aminosäure weiter gearbeitet (Grundbaustein **D**, Abb. 94). Hier wurde zunächst Triethylsilyl (TES) als Schutzgruppe ausprobiert. Wegen der Bildung von Nebenprodukten während der Peptidkupplung wurde eine weitere Schutzgruppe getestet. Der DMTr-geschützte Grundbaustein **D** wurde erfolgreich zum Peptid **138** umgesetzt und konnte nach saurer Entschüttung durch eine Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd **139** umgesetzt werden.

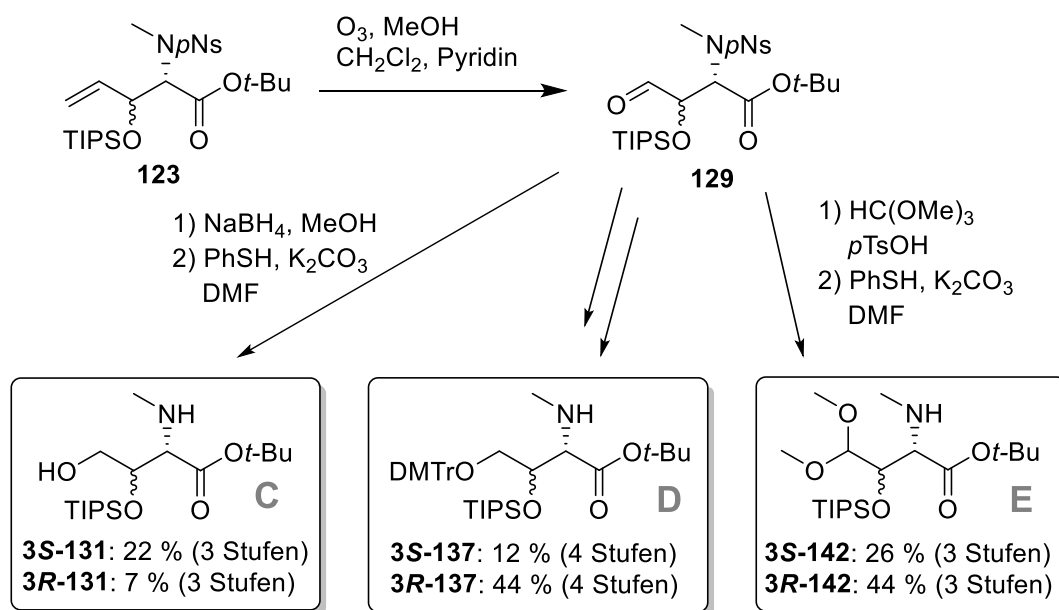


Abb. 94 Synthese der TIPS-geschützten Hydroxylaminosäuren 131, 137 und 142.

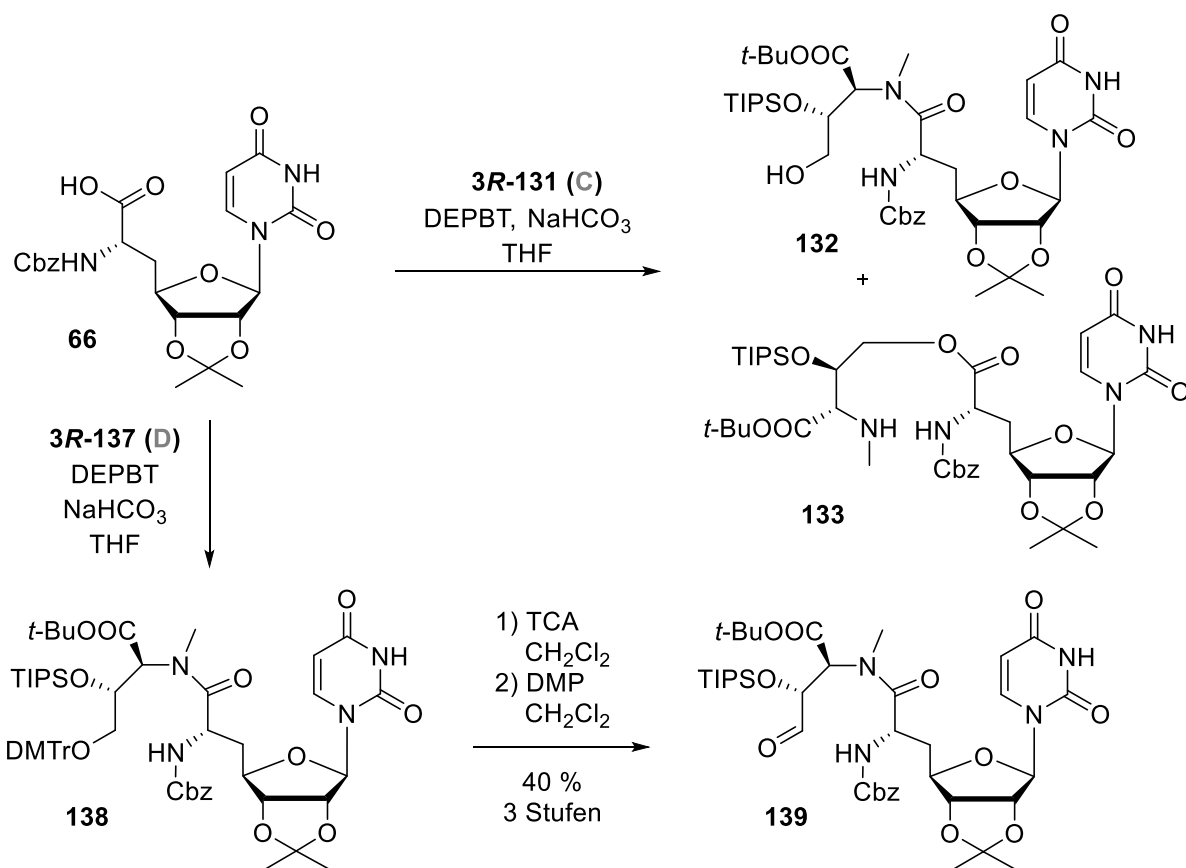
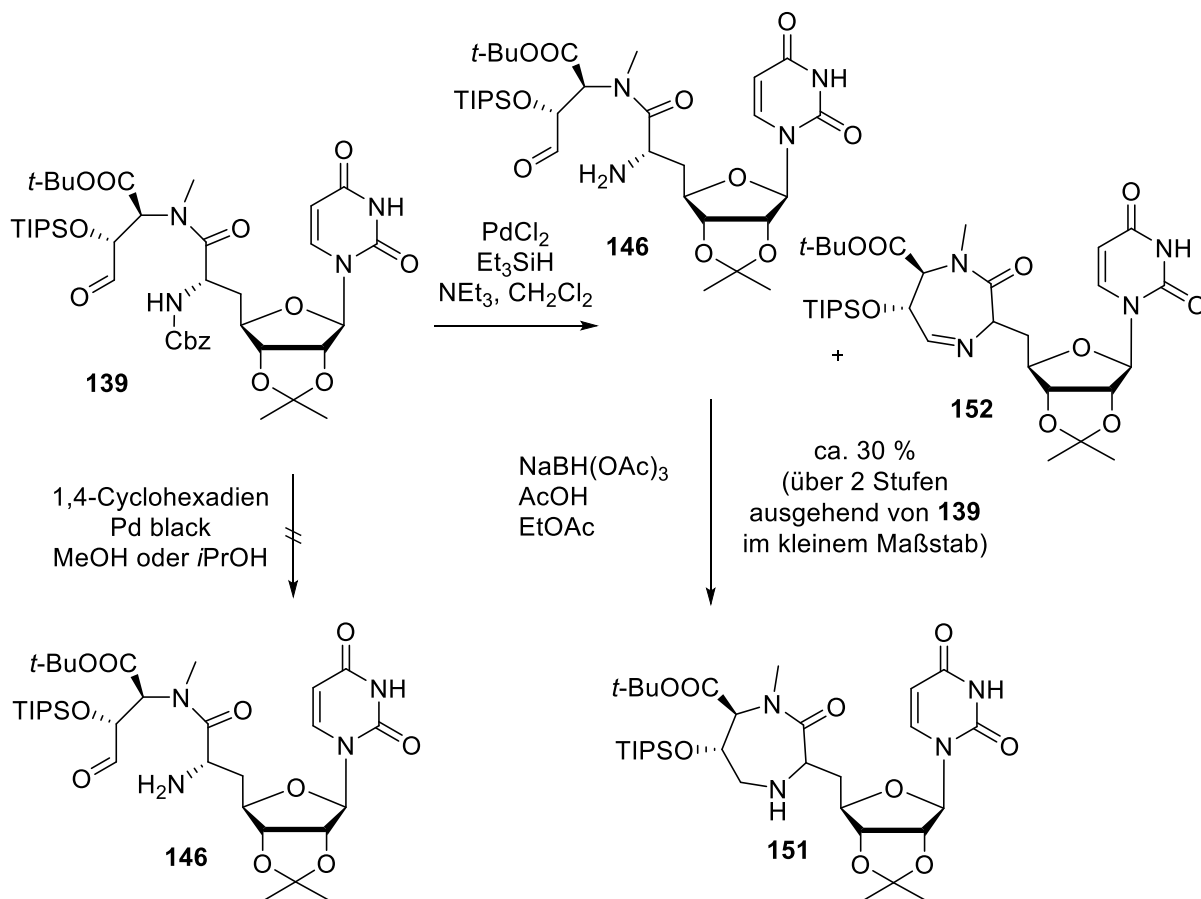


Abb. 95 Reaktionsansätze mit den Grundbausteinen C und D.

Die anschließende Cbz-Entschützung am Aldehyd **139** zum Amin **146** konnte nicht unter den milden Bedingungen der Transferhydrierung mit 1,4-Cyclohexadien und Pd black durchgeführt werden (Abb. 96). Durch Verwendung von Palladium(II)-chlorid, Triethylsilan und Triethylamin in Dichlormethan konnten Amin **146** sowie das Imin **152** als Gemisch synthetisiert werden, welche direkt in einer reduktiven Aminierung mit Natriumtriacetoxyborhydrid und Essigsäure in Ethylacetat zum Diazepanon **151** umgesetzt wurden. Somit konnte der Diazepanon-Ring in **151** in einer moderaten Ausbeute von ca. 30 % über 2 Stufen dargestellt werden. Die Ausbeute war auf Grund des kleinen Maßstabes der Reaktion (18 μ mol) und einer nicht zu entfernenden Verunreinigung des Produktes jedoch nicht eindeutig bestimmbar. Ein Vorteil dieser Syntheseroute war, dass Verbindung **138** alternativ, analog zur während dieser Arbeit publizierten Synthese von Nakamura et al., über eine Mitsunobu-Reaktion zum Diazepanon-Ring umgesetzt werden könnte (siehe Ausblick).^[125,166]

Abb. 96 Cbz-Entschützung von **139**.

In der Synthesesequenz mit Grundbaustein **E** (Abb. 94), bei welchem die Aldehyd-Funktion durch ein Dimethylacetal maskiert ist, konnte das Cbz-entschützte Zwischenprodukt **154** erfolgreich dargestellt werden (Abb. 97). Die Überführung der Dimethylacetal-Funktion in den gewünschten Aldehyd konnte durch die Verwendung von leicht sauren Bedingungen, wie Amberlyst-15®, Essigsäure, Triethylsilyltriflat in Gegenwart einer Base oder Lithiumtetrafluorborat, nicht erreicht werden. Durch direktes Auftragen des Reaktionsgemisches aus der Cbz-Entschützung auf die Chromatographiesäule reagierte die Dimethylacetal-Funktion von Verbindung **154** während des Eluierens auf der Säule zu dem gewünschten Aldehyd bzw. zum entsprechenden Imin **152**. Dabei fanden zwar zahlreiche Nebenreaktionen zu den teilweise entschützten Derivaten von **152** und **154** statt, jedoch konnte das gesamte Reaktionsgemisch in einer direkt darauf folgenden zweifachen reduktiven Aminierung zum gewünschten *N*-methylierten Produkt **158** in einer Ausbeute von ca. 25 % über vier Stufen umgesetzt werden (Abb. 98). Die Reaktion auf der Chromatographiesäule konnte reproduziert werden, allerdings nicht im Kolben. Eine umgekehrte Reihenfolge von Aldehyd-Freisetzung und Cbz-Entschützung stellte sich als problematisch heraus und führte zu deutlich schlechteren Ausbeuten.

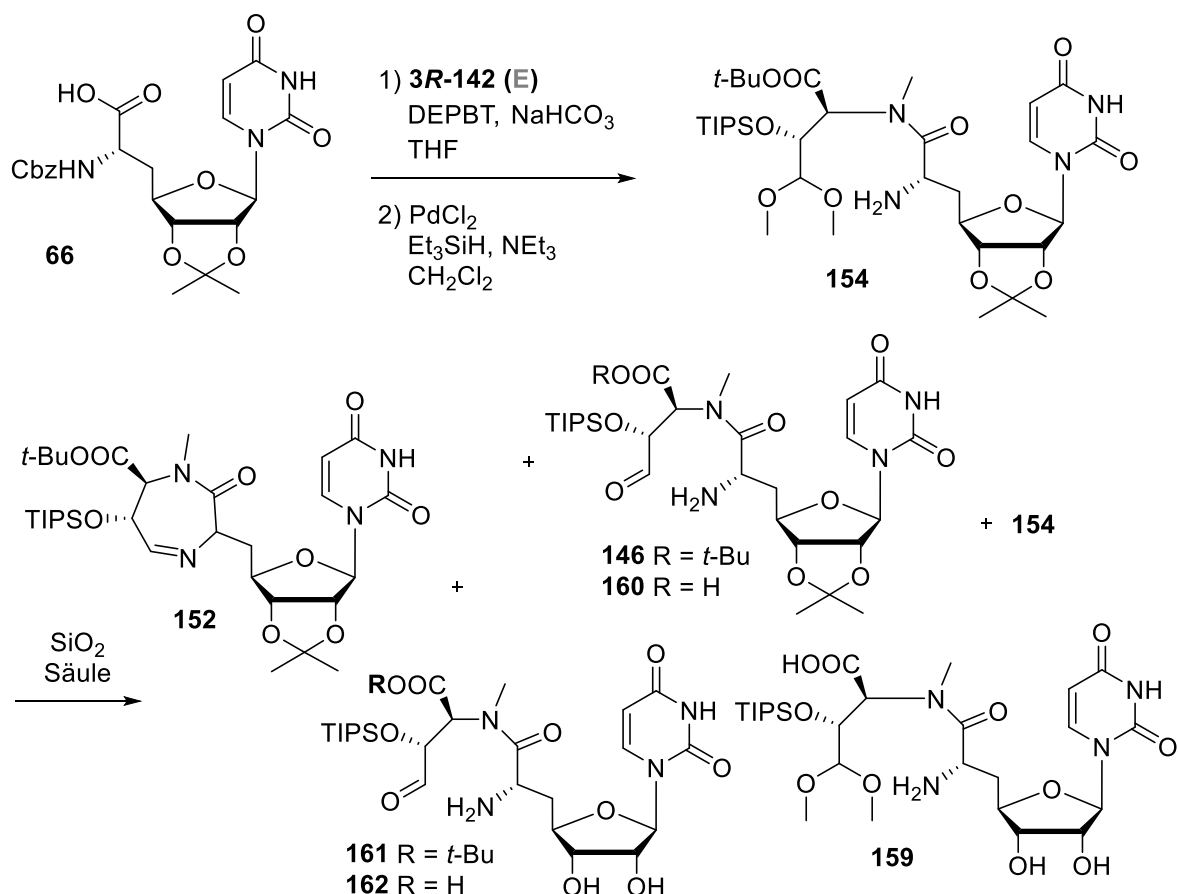
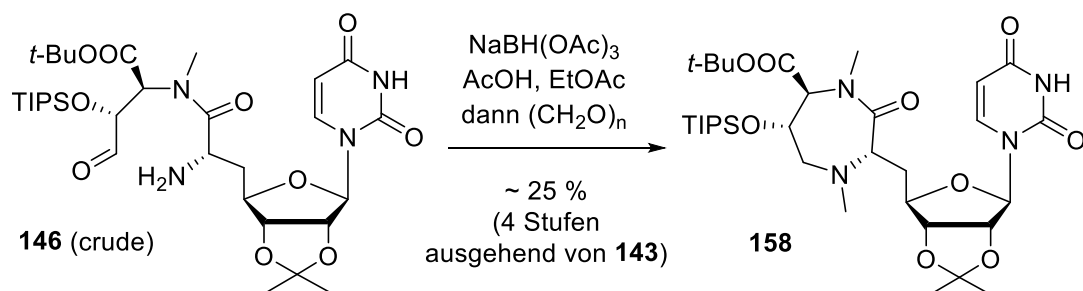


Abb. 97 Dimethylacetal-Variante mit dem Baustein E und mit Reaktion auf der Chromatographie-Säule.

Vor der Einführung unterschiedlicher Fettsäuren musste die TIPS-geschützte Hydroxylfunktion an Position 3'' von Verbindung **158** geschützt werden. Als Fluorid-Quelle diente Triethylamintrihydrofluorid (Abb. 99). Bei der Reinigung mittels HPLC kam es allerdings zu einer teilweise Entschützung der anderen sauer spaltbaren Schutzgruppen, sodass auf Grund von geringen Mengen des Ausgangsmaterials nur noch eine saure globale Entschützung zum Caprazol-Derivat **166** durchgeführt wurde. Bei der Reinigung dieser Zielverbindung kam es zu Komplikationen, wodurch das Produkt nach einer präparativen Dünnschichtchromatographie nicht mehr isoliert werden konnte. Aus zeitlichen Gründen und Mangel an Ausgangsmaterial konnte die komplette Synthesesequenz im Rahmen dieser Arbeit nicht wiederholt werden.

Abb. 98 Synthese von **158**.

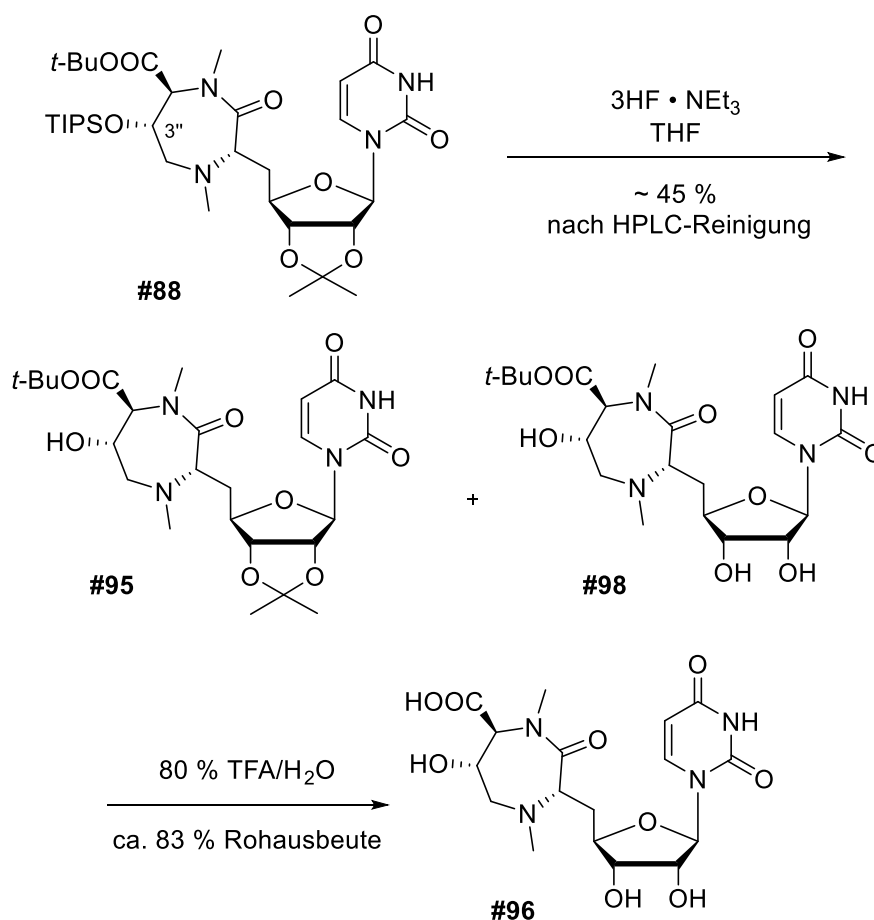


Abb. 99 Finale Entschützungen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Synthese der gewünschten Zielverbindungen prinzipiell möglich ist. Für zielführende SAR-Studien ist angesichts der langen Syntheseroute und des damit verbundenen hohen präparativen Aufwands allerdings ein semisynthetischer Ansatz als Alternative ratsam. Dies unterstreicht auch, dass die publizierten Syntheserouten zu Caprazamycin-Derivaten, die zur Entwicklung des Synthesepfades dieser Arbeit dienten, wenig strukturelle Änderungen tolerierten. Bereits moderate Veränderungen in der Zielstruktur führten dazu, dass berichtete Syntheserouten nicht mehr erfolgreich angewendet werden konnten.

Trotzdem konnte in dieser Arbeit eine effektive Syntheseroute für unterschiedliche β -Hydroxy- α -Aminosäure-Grundbausteine etabliert werden.^[250] Mit Hilfe dieser Bausteine (A-E, siehe Abb. 92 und Abb. 94) kann der Aufbau des Caprazamycin-Grundgerüsts flexibel über verschiedene Routen durchgeführt werden.^[250] Außerdem ist diese Struktureinheit in vielen anderen Naturstoffen vorhanden, sodass die vielseitige Syntheseroute zu A-E für die Totalsynthese von Peptid-analogen Zielverbindungen nützlich sein könnte.

6 Ausblick

Vor dem Hintergrund der Suche nach potenziellen Leitstrukturen für nucleosidische Antibiotika sind Caprazamycine eine vielversprechende Substanzklasse. Aufbauend auf den in dieser Arbeit erlangten Erkenntnissen können verschiedene weitere Ansätze verfolgt werden, um umfangreiche SAR-Studien mit neuen Analoga zu ermöglichen.

Zunächst sollte die Synthese der geplanten Zielverbindungen **Z1** vervollständigt werden (Abb. 100). Hierzu sollte der zuvor synthetisierte 3''-Alkohol **63**, nach einer Strategie von Ichikawa und Matsuda, mit Palmitinsäure in Gegenwart von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC.) sowie 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP.) in Dichlormethan acyliert werden.^[131] Die Zielverbindung **Z1** sollte dann nach einer sauren globalen Entschützung isoliert werden können.

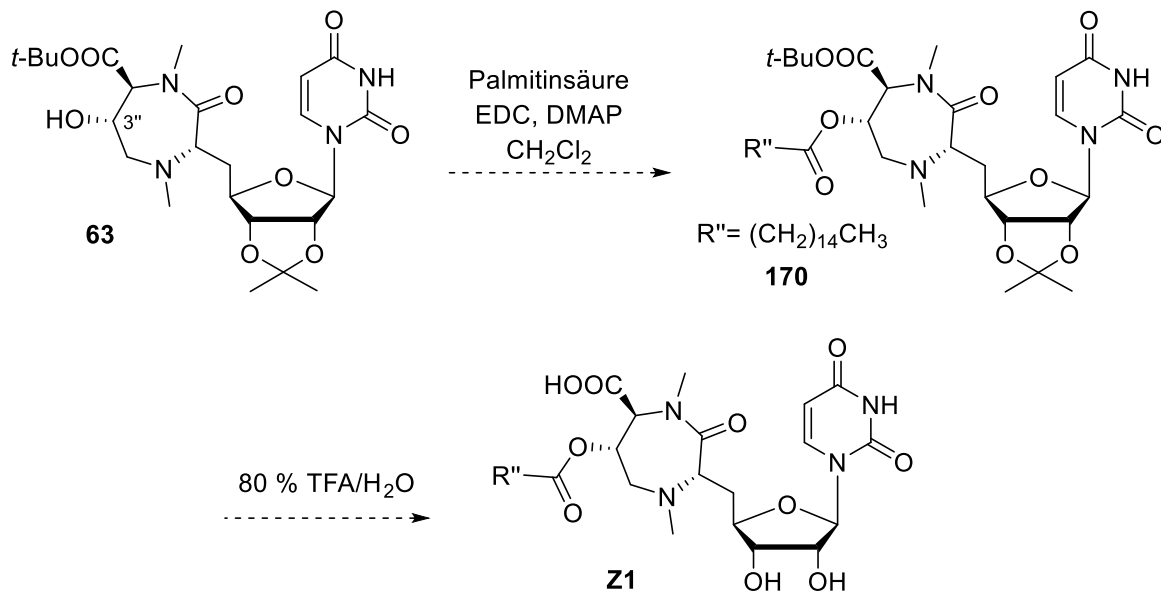


Abb. 100 Synthese der Zielverbindung **Z1**

Die Einführung der Fettsäure bietet eine gute Möglichkeit für weiterführende SAR-Studien, da mit relativ geringem Aufwand zahlreiche Verbindungen synthetisiert werden können. Die Fettsäure könnte in ihrer Länge, Form oder durch das Einführen von unterschiedlichen terminalen funktionellen Gruppen variiert werden (R'' in Abb. 102). Als nächste Zielverbindung sollte anstelle der Palmitinsäure eine verzweigte Fettsäure ins Molekül eingeführt werden. Ichikawa und Matsuda beobachteten bei vereinfachten Caprazamycin-Derivaten mit einer Palmitoyl-Seitenkette eine geringe Cytotoxizität gegen humane hepatozelluläre Leber-Karzinom-(HepG2)-Zellen, welche durch den Ersatz der langkettigen durch eine verzweigte Fettsäure mit gleicher Anzahl an Kohlenstoffatomen vermieden wurde.^[129] Die antibakterielle Aktivität war bei diesen Verbindungen vergleichbar. Die

Cytotoxizität wurde auf eine Mizellen-Bildung, welche durch die langen, unverzweigten Fettsäurereste begünstigt ist, zurückgeführt. Für die strukturell verwandten Muraymycin-Derivate konnte ein entsprechender Zusammenhang in dazu durchgeführten Experimenten im Arbeitskreis Ducho nicht eindeutig festgestellt werden.^[251]

Generell sollte die Cytotoxizität von allen Zielverbindungen getestet werden, mit dem Ziel in SAR-Studien unspezifische Cytotoxizität bei gleichbleibender oder erhöhter antibakterieller Aktivität zu reduzieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde zwar der Grundbaustein zur Totalsynthese von vereinfachten Caprazamycin-Derivaten gelegt, jedoch ist die Synthese mit einem hohen präparativen Aufwand verbunden. Außerdem ist nicht klar wie robust der Syntheseweg gegenüber Veränderungen ist, da bereits bei der Entwicklung dieser Synthesesequenz viele unerwartete Nebenreaktionen aufgetreten sind. Daher wäre ein semisynthetischer Ansatz zur Darstellung einer größeren Struktur-Bibliothek von Caprazamycin-Derivaten sinnvoll. CPZEN-45, ein Caprazamycin-Derivat mit gesteigerter Aktivität, wurde durch semisynthetische Studien von Takahashi et al. entdeckt.^[118] Sie behandelten eine Mischung aus unterschiedlichen Caprazamycinen, die aus einer Fermentationsbrühe extrahiert wurden, mit wässriger Essigsäure und erhielten das Caprazen **172**, welches keine biologische Aktivität besitzt (Abb. 101). Die Carboxylat-Funktion von **172** konnte dann mit unterschiedlichen Aminen, Anilinen und Alkoholen umgesetzt werden. Aus der daraus resultierenden Substanzsammlung erwies sich CPZEN-45 **12** als geeigneter Kandidat für weitere Studien. Es ist besser wasserlöslich, besitzt eine gesteigerte antibakterielle Aktivität gegen verschiedene

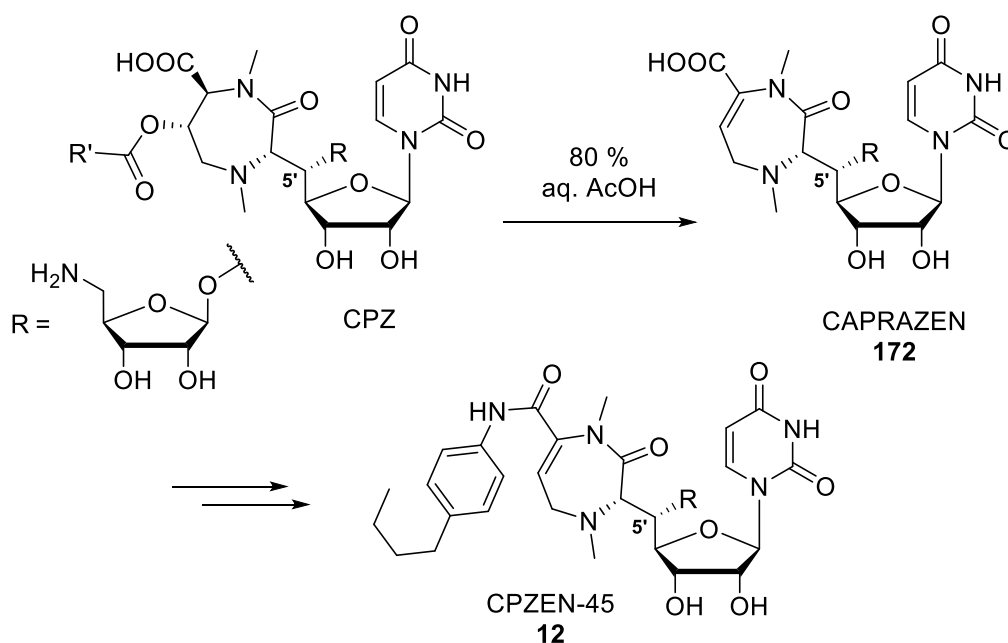


Abb. 101 Semisynthetische Darstellung von CPZEN-45 **12**.^[118]

Mykobakterien im Vergleich zu Caprazamycin B und inhibiert mit WecA und TagO weitere Enzyme. Mittlerweile wurde eine Totalsynthese für CPZEN-45 publiziert.^[133] Auf Grund der gesteigerten biologischen Aktivität von CPZEN-45 im Vergleich zu den Caprazamycinen würde die Einführung des CPZEN-45 analogen Restes an die 2"-Carboxylat-Funktion eine weitere interessante Zielverbindung liefern (R''' in Abb. 102). Aus dem Vorläufer dieser Verbindung könnte außerdem durch *O*-Acylierung und anschließende saure Eliminierung das 5'-Desoxy-CPZEN-45 als weitere Zielverbindung synthetisiert werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Generierung von Caprazamycin-Derivaten könnte die Genmanipulation des Biosynthese-Genclusters sein. Der Caprazamycin-Gencluster konnte identifiziert werden, wodurch die Biosynthese von Caprazamycinen durch *in vivo*- und *in silico*-Analysen des biosynthetischen Genclusters untersucht werden konnte.^[119] Dadurch konnten bereits Struktur-Analoga durch Genmanipulation des Biosynthese-Genclusters und durch Fütterungsexperimente erzeugt werden.^[252] Nach vielversprechender Evaluierung der antibakteriellen Aktivität und der Interaktion mit dem Target könnte dann gezielt eine Semisynthese entsprechender Analoga entwickelt werden.

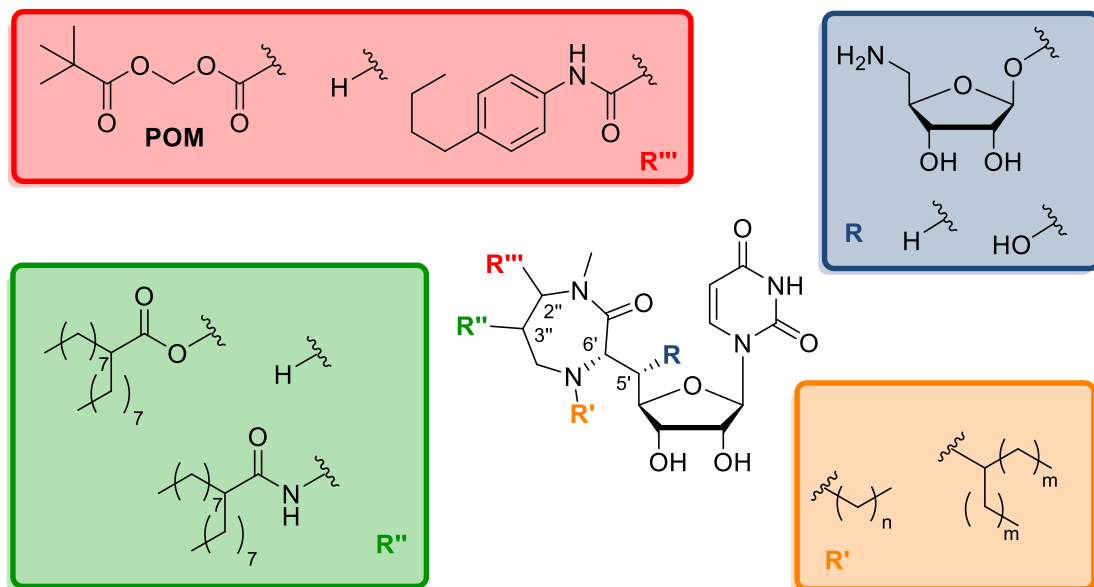


Abb. 102 Mögliche zukünftige Variationen für SAR-Studien.

Weitere SAR-Studien könnten 5'- oder 6'-*epi*-Caprazamycin-Derivate beinhalten. Desweiteren bietet sich eine Variation des Alkyl-Restes am Diazepanon-Amin an (R' in Abb. 102), da die Einführung des Restes in einem späten Schritt der Reaktionssequenz erfolgt. Neben der Modifikation der Reste an der 2"- und 3"-Position des Diazepanon-Ringes könnte auch der Verzicht auf diese funktionellen Gruppen analysiert werden. Anstelle der Verknüpfung der Fettsäure über eine Ester-Funktion könnte beispielsweise ein Amid-Linker an Position 3" getestet werden (R'' in Abb. 102). Die vielversprechendsten Ergebnisse aus den SAR-Studien

zu 5'-defunktionalisierten Derivaten sollten auch in der aminoribosylierten Form untersucht werden (R in Abb. 102).

Desweiteren wurde eine Totalsynthese von Caprazamycin A mit vollständigem Fettsäure-Rest veröffentlicht, die, neben einer neuen Möglichkeit zur Einführung der komplexen labilen Fettsäurestruktur, auch eine weitere Variante beim Aufbau des Diazepanon-Ringes über eine Mitsunobu-Reaktion beinhaltet (Abb. 103).^[166,253] Aufbauend auf dieser Synthese von Nakamura et al. könnte ausgehend von Alkohol **132**, der in dieser Arbeit synthetisiert wurde, nach Umschützung des Amins die Verbindung **174** in einer Mitsunobu-Reaktion mit DBAD als Koreagenz umgesetzt werden.^[166] Hierbei ist fraglich, ob die 3''-TIPS-Gruppe toleriert wird oder ob ein Wechsel auf die von Nakamura et al. verwendete TBDMS-Gruppe notwendig ist. Anschließend sollten sowohl das Amin als auch die 2'- und 3'-Hydroxyl-Funktion des Uridins von Diazepanon **175** umgeschützt werden. Die daraus resultierende vollständig geschützte Verbindung **176** sollte dann nach Entschützung der 3''-Hydroxyl-Funktion mit unterschiedlichen Fettsäuren umgesetzt werden. Anschließend sollte nach selektiver Entschützung des Amins und *N*-Methylierung mittels reduktiver Aminierung nach globaler Entschützung das 5'-Desoxy-Acyl-Caprazol isoliert werden können.

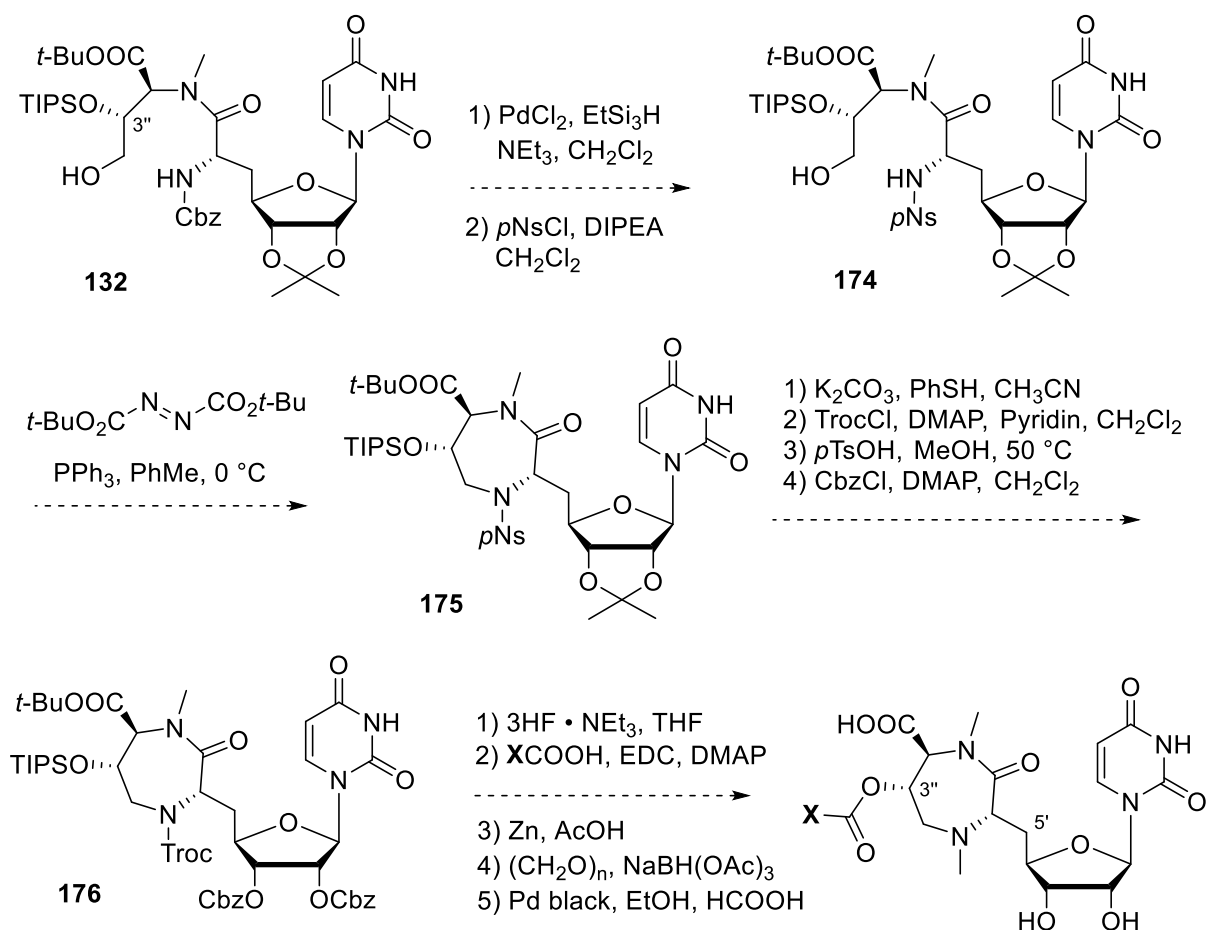


Abb. 103 Alternative Synthese von 5'-Desoxy-Acyl-Caprazol über eine Mitsunobu-Reaktion.

Da die zelluläre Aufnahme eine wichtige Rolle für die Aktivität von Nucleosid-Antibiotika spielt, sollte diese ebenfalls untersucht werden. Es wird vermutet, dass Nucleosid-Antibiotika auf Grund ihrer Polarität eine limitierte Zellgängigkeit aufweisen und dadurch nicht in die Bakterien-Zelle gelangen können, wo sich allerdings das aktive Zentrum des Membranproteins MraY befindet. Durch erhöhte Lipophilie sollte die Zellmembran (lipophile Lipid-Doppelschicht) besser überwindbar sein. Daher könnten in einem Prodrug-Konzept polare Säure- und Amin-Funktionen mit lipophilen Maskierungsgruppen, wie zum Beispiel Estern oder Carbamaten, versehen werden. Nach Eintritt in die Bakterienzelle können diese Gruppen dann von Enzymen, zum Beispiel Esterasen, gespalten werden. Die Interaktion der daraus freigesetzten biologisch aktiven Stammverbindung mit dem Target könnte dann detailliert untersucht werden. Als Säure-Maskierungsgruppe könnte ein Pivaloyloxymethyl-(POM)-ester verwendet werden (R''' in Abb. 102). Vergleichbare Studien wurden an den Muraymycinen^[161] oder an antiviralen Prodrugs durchgeführt.^[254] Im Prodrug-Ansatz bei vereinfachten Muraymycinen konnte in der Arbeitsgruppe Duchober durch Maskierung einer Carboxylat-Funktion einer inaktiven Verbindung ein antibakteriell aktives Prodrug mit gesteigerter zellulärer Aufnahme entwickelt werden.^[161]

Insgesamt bietet die Substanzklasse der Caprazamycine noch zahlreiche Ansatzpunkte für weitere Modifikations-Möglichkeiten, die zu potenziellen Antibiotika-Leitstrukturen führen können. Damit sind sie unverändert ein Strukturtyp für weitergehende Forschungen zu neuen Antibiotika.

7 Experimententeil

7.1 Allgemeines

7.1.1 Allgemeine Arbeitsweisen

In allen Reaktionen, wenn nicht abweichend angegeben, wurde unter Inertgasatmosphäre mit Hilfe der Schlenktechnik gearbeitet. Die dazu verwendeten Glasgeräte wurden vor der Benutzung unter Vakuum ausgeheizt. Das Inertgas wurde durch Phosphor(V)-oxid und Orangegel getrocknet. Wenn nicht anders vermerkt wurde mit Stickstoff als Inertgas gearbeitet. Die absoluten Lösungsmittel wurden wie in Kap. 7.1.4 angegeben getrocknet. Reaktionen bei tiefen Temperaturen ($T \leq 0 \text{ °C}$) wurden mit Hilfe von geeigneten Kältemischungen (Eis in Wasser, Eis und Natriumchlorid in Wasser, flüssiger Stickstoff in Aceton oder Trockeneis in Aceton) durchgeführt. Zur Gefriertrocknung wurde ein Alpha2-4 LDplus von *Christ* eingesetzt. Ozon wurde an einem *Fischer* Ozon-Generator Model 502 erzeugt.

7.1.2 Verwendete Chemikalien

Alle verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Deutero*, *Carbolution*, *Fluka*, *GL Biochem*, *Hineywell*, *Iris Biotech*, *Merck*, *Roth*, *Sigma-Aldrich* und *VWR* in Synthesequalität bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Das verwendete Reagenz **72** und 2-Iodoxybenzoesäure wurden durch Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe Ducho dargestellt.^[157]

7.1.3 Lösungsmittel

Die folgenden Lösungsmittel wurden in technischer Qualität erworben und vor ihrer Benutzung in Reaktionen ohne Intergasbedingungen sowie zur Chromatographie wie folgt gereinigt.

Dichlormethan (CH_2Cl_2): Dichlormethan wurde destilliert.

Diethylether (Et_2O): Et_2O wurde über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ethylacetat (EtOAc): EtOAc wurde destilliert.

Petrolether (*PE*): *PE* (Siedebereich $40\text{-}60 \text{ °C}$) wurde destilliert.

Alle anderen Lösungsmittel wurden in der Qualität "*zur Analyse*" erworben und in der kommerziell erhältlichen Form ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Destilliertes Wasser wurde direkt aus der entsprechenden Wasserleitung verwendet und bidestilliertes Wasser wurde aus einem *TKA GenPure* Wasseraufreinigungs-System entnommen.

7.1.4 Absolute Lösungsmittel

Für Reaktionen unter Inertgasatmosphäre wurden absolute Lösungsmittel verwendet. Die absoluten Lösungsmittel wurden meist mit der MB SPS 800 Trocknungsanlage der Firma *MBRAUN* getrocknet. Als Lösungsmittel wurde der Reinheitsgrad "HPLC grade" verwendet. Für über Molekularsieb getrocknete Lösungsmittel wurde der Reinheitsgrad "zur Analyse" verwendet. Für am Rückfluss gereinigte und getrocknete Lösungsmittel wurde der Reinheitsgrad "technische Qualität" verwendet. Die verwendeten Lösungsmittel wurden wie folgt gereinigt und getrocknet.

Aceton: HPLC grade entgast und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt.

Acetonitril (MeCN): MeCN wurde mittels SPS getrocknet und über Molekularsieb (3 Å) aufbewahrt.

tert-Butanol: *tert*-Butanol (Reinheitsgrad: "zur Analyse") wurde entgast und über Molekularsieb (4 Å) getrocknet und aufbewahrt.

Dichlormethan (CH₂Cl₂): CH₂Cl₂ wurde mittels SPS getrocknet und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt.

N,N-Dimethylformamid (DMF): DMF wurde mittels SPS getrocknet und über Molekularsieb (3 Å) aufbewahrt.

Dimethylsulfoxid (DMSO): DMSO (Reinheitsgrad: "zur Analyse") wurde entgast und über Molekularsieb (4 Å) getrocknet und aufbewahrt.

Ethylacetat (EtOAc): EtOAc wurde destilliert, entgast und über Molekularsieb (4 Å) getrocknet und aufbewahrt.

Methanol (MeOH): MeOH (Reinheitsgrad: "zur Analyse") wurde entgast und über Molekularsieb (3 Å) getrocknet und aufbewahrt.

Pyridin: Pyridin wurde mehrere Tage über Calciumhydrid am Rückfluss getrocknet, unter Inertgas destilliert und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt.

Tetrahydrofuran (THF): THF wurde mittels SPS getrocknet und über Molekularsieb (3 Å) aufbewahrt.

Toluol: Toluol wurde kommerziell im Reinheitsgrad "Extra trocken über Molekularsieb, AcroSealTM" bezogen oder der Reinheitsgrad "HPLC grade" wurde entgast und über Molekularsieb (4 Å) getrocknet und aufbewahrt.

Triethylamin (NEt₃): NEt₃ (Reinheitsgrad: "absolut") wurde entgast und über Molekularsieb (4 Å) getrocknet und aufbewahrt.

7.1.5 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC): Dünnschichtchromatographie wurden auf Aluminiumplatten durchgeführt, welche mit Kieselgel mit Fluoreszenzindikator (VWR DC Kieselgel 60 F₂₅₄) beschichtet waren. Die R_f -Werte wurden bei Kammerfüllung mit einer ungefähren Laufstrecke von 4 cm ermittelt. Zur Visualisierung der UV-aktiven Verbindungen wurde eine UV-Lampe mit der Wellenlänge 254 nm verwendet. Zusätzlich wurden diese und die nicht UV-aktiven Verbindungen durch geeignete Anfärbereagenzien sichtbar gemacht. Hierzu wurden eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (Vanillin (4 g), konz. Schwefelsäure (25 mL), Eisessig (80 mL) in Methanol (680 mL)), eine Ninhydrin-Lösung (Ninhydrin (0.3 mL), Essigsäure (3 mL) in *n*-Butanol (100 mL)) oder Kaliumpermanganat-Lösung (Kaliumpermanganat (1 mg), Kaliumcarbonat (6 g), NaOH (1.5 mL, 5%ig) in Wasser (100 mL)) verwendet.

Präparative Dünnschichtchromatographie: Die präparative Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel-beschichteten Glasplatten mit Fluoreszenzindikator (VWR DC Kieselgel 60 F₂₅₄) durchgeführt.

Säulenchromatographie: Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (40-63 µm, 230-400 mesh, ASTM, VWR) verwendet. Die Säulenchromatographie wurde zumeist unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie) durchgeführt.

Chromatotron-Trennungen:

Einige UV-aktive Substanzen wurden am ChromatotronTM 7924T von *T-Squared Technology* gereinigt. Die dazu benötigten Platten waren mit einer Mischung aus Kieselgel 60 PF₂₅₄ (VWR) und Wasser beschichtet. Die Dicke der Platte hing von der Masse des zu trennenden Rohproduktes ab (für 50-500 mg Rohprodukt: 1 mm Dicke, 45 g Gel, 100 mL Wasser; 0.5-2 g Rohprodukt: 2 mm Dicke, 70 g Gel, 140 mL Wasser; 2-4 g Rohprodukt: 4 mm Dicke, 120 g Gel, 240 mL Wasser)

Analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Analytische HPLC): Zur Reaktionskontrolle und zur Methodenentwicklung für die semipräparative HPLC-Trennung wurden analytische LC-MS-Messungen an einem *Thermo Scientific* Spectra System bestehend aus einem SN 4000 Controller, einem SCM 1000 Mischer, einem P4000 Pumpsystem, einem AS3000 Autosampler, einem UV2000 Detektor, sowie einem Surveyor

MSQ Plus ESI-Massenspektrometer der Firma *Finnigan* durchgeführt. Die mobile Phase bestand entweder aus einem Gemisch aus bidestilliertem Wasser und Acetonitril des Reinheitsgrads "HPLC grade" (*Sigma Aldrich* oder *VWR*) oder bidestilliertem Wasser und Methanol des Reinheitsgrads "HPLC grade" (*Sigma Aldrich* oder *VWR*). Als Additiv wurde in beiden Gemischen falls erforderlich Trifluoressigsäure des Reinheitsgrads "zur Peptidsynthese" (*Sigma Aldrich*) verwendet.

7.1.6 Instrumentelle Analytik

Kernspinresonanzspektroskopie (NMR): Die NMR-Spektren wurden in der NMR-Abteilung der Fachrichtung Pharmazie unter der Leitung von Dr. Zapp an folgenden Geräten der Firma *Bruker* aufgenommen: Avance-500 Ultra ShieldTM mit einem B-ACS 60 Autosampler, Avance-DRX-500, sowie an einem Avance-III-500 mit TCI Cryo-Probenkopf (¹H-NMR: 500 MHz, ¹³C-NMR: 126 MHz). Alle ¹³C-NMR-Spektren sind ¹H-Breitband entkoppelt. Als interner Standard für die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren diente das jeweils verwendete Lösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala in ppm angegeben. Die Kopplungskonstanten (*J*) sind in der Einheit Hertz (Hz) angegeben, wobei die koppelnden Kerne nicht konkretisiert wurden. Die Kopplungsmuster der Signale in ¹H-NMR-Spektren werden mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Quintett), m (Multiplet), dd (Dublett vom Dublett) sowie deren Kombinationen (z.B. ddd (Dublett vom Dublett vom Dublett)). Zur eindeutigen Zuordnung der Signale zu den entsprechenden Kernen wurden zusätzlich zweidimensionale ¹H,¹H- und ¹H,¹³C-Korrelationsspektren (¹H,¹H-COSY, ¹H,¹³C-HSQC und ¹H,¹³C-HMBC) gemessen. Die Kennzeichnung diastereotoper Protonen erfolgte durch den tiefgestellten Index „a“ für das Hochfeld-verschobene und „b“ für das Tieffeld-verschobene Signal. Im Falle von Diastereomergemischen ist die Minderkomponente durch das Zeichen "*" gekennzeichnet. Alle NMR-Spektren wurden, sofern nicht anders erwähnt, bei Raumtemperatur gemessen.

Massenspektrometrie (MS): Es wurde ausschließlich die Technik der Elektrosprayionisation (ESI) als Ionisierungsmethode verwendet. Die Standard-LC-MS-Messungen wurden an einem *Thermo Scientific* Spectra System bestehend aus einem SN 4000 Controller, einem SCM 1000 Mischer, einem P4000 Pumpsystem, einem AS3000 Autosampler, einem UV2000 Detektor, sowie einem Surveyor MSQ Plus ESI-Massenspektrometer der Firma *Finnigan* aufgenommen. Hochauflösende ESI-Massenspektrometrie (ESI-HRMS) wurde am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) an einem Time-of-flight-(TOF)-Massenspektrometer maXis 4G der Firma *Bruker* durchgeführt. Es wurden sowohl für

die ESI-Massenspektren als auch für ESI-HR-Massenspektren jeweils nur die Peaks mit der höchsten Intensität aufgeführt. Das Verhältnis von Masse m durch Ladung z (m/z) ist jeweils in der Einheit Th [$\text{Th} = u/e$] angegeben, wobei gilt $z = z' \cdot e$ mit der Elementarladung e und deren Anzahl z' .

Infrarotspektroskopie (IR): IR-Messungen wurden nur mit diastereomerenreinen Reinsubstanzen durchgeführt. IR-Spektren wurden an einem Fouriertransformations-Infrarot-(FTIR)-Spektrometer ALPHA mit einer integrierten PlatinumATR®-Einheit der Firma *Brüker* gemessen. Angegeben sind jeweils die zugehörigen Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} zu den 8 bis 10 Banden mit den stärksten Absorptionsintensitäten.

Ultraviolett/VIS-Spektroskopie (UV/VIS): UV/VIS-Messungen wurden nur von Reinsubstanzen durchgeführt. Die UV/VIS-Spektren wurden an einem Cary Series 100 UV/VIS-Spektrophotometer der Firma *Agilent Technologies* aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden bidestilliertes Wasser, Acetonitril (Reinheitsgrad: "HPLC-grade"), Dichlormethan (Reinheitsgrad: "destilliert") oder Methanol (Reinheitsgrad: "HPLC-grade") verwendet, wobei jeweils ungefähr 0.1 mg der zu analysierenden Substanz in 10 mL des Lösungsmittels gelöst wurden. Alle UV/VIS-Spektren wurden in einem Wellenlängenbereich $\Delta\lambda$ von 800 nm bis 200 nm gemessen. Aufgeführt sind jeweils die Wellenlängen der Absorptionsmaxima λ_{max} in nm.

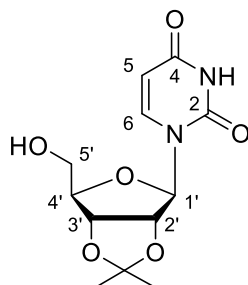
Polarimetrie: Die Drehwerte der reinen, optisch aktiven Verbindungen wurden mit Hilfe eines Polarimeters der Firma *Krüß Optronic Germany* gemessen. Als Lösungsmittel wurden bidestilliertes Wasser, Dichlormethan (Reinheitsgrad: "destilliert") oder Methanol (Reinheitsgrad: "zur Analyse") verwendet. Die angegebenen Konzentrationen c sind auf die Einheit g/dL bezogen. Alle Drehwerte wurden bei 20 °C mit einer Natriumdampfampe (D-Linie: $\lambda = 589 \text{ nm}$) gemessen und sind als spezifische Drehwerte α [$^{\circ}\cdot\text{mL}/\text{g}\cdot\text{dm}$] angegeben.

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Stuart®-Schmelzpunktgeräts SMP3 der Firma *Barloworld Scientific* gemessen und sind in °C angegeben.

7.2 Synthesen

7.2.1 Synthese des Uridinyl-Glycin-Grundbausteins **66**

7.2.1.1 Synthese von 2',3'-*O*-*iso*-Propylidenuridin **22**



22

Zu einer Lösung von Uridin **67** (5.00 g, 20.5 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Aceton (250 mL) wurden 2,2-Dimethoxypropan (7.53 mL, 6.41 g, 61.5 mmol, 3.0 Äq.) und konzentrierte Schwefelsäure (1.20 mL, 2.21 g, 21.9 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Nach 24.5 h Rühren bei Raumtemperatur und Zugabe von Triethylamin (8 mL) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus Methanol lieferte die Zielverbindung. Das Lösungsmittel der Mutterlauge wurde erneut im Vakuum entfernt und das daraus resultierende restliche Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 5.34 g (18.8 mmol, 92 %) eines weißen Feststoffes.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.48 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 3.49-3.62 (m, 2 H, H-5'), 4.06 (ddd, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-4'), 4.74 (dd, *J* = 6.4, 3.6 Hz, 1 H, H-3'), 4.89 (dd, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 1 H, H-2'), 5.06 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H, OH), 5.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-5), 5.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H-1'), 5.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H-6), 11.36 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 25.14 (C(CH₃)₂), 27.01 (C(CH₃)₂), 61.23 (C-5'), 80.44 (C-3'), 83.65 (C-2'), 86.48 (C-4'), 91.09 (C-1'), 101.69 (C-5), 112.93 (C(CH₃)₂), 141.88 (C-6), 150.30 (C-4), 163.15 (C-2).

Drehwert: [α]_D²⁰ = -6.3 (c = 2.6, MeOH).

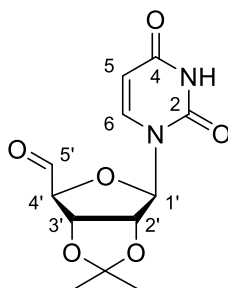
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3238, 2985, 3935, 2900, 1659, 1116, 1074, 765, 568.

UV/VIS (MeOH): λ_{max} [nm] = 273.

Schmelzpunkt: T_m = 166 °C.

DC: R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0.59.

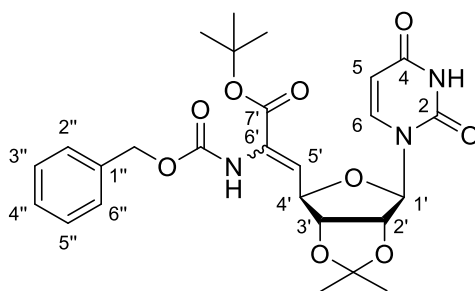
MS (ESI⁺): m/z = 307.0 [M+Na]⁺.

$C_{12}H_{16}N_2O_6$ (284.27)ber.: 285.1081 $[M+H]^+$,gef.: 285.1056 (ESI⁺-HRMS).**7.2.1.2 Synthese von 2',3'-*O*-*iso*-Propylidenuridin-5'-aldehyd **74******74**

Eine Lösung von 2',3'-*O*-*iso*-Propylidenuridin **22** (1.07 g, 3.76 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Acetonitril wurde mit 2-Iodoxybenzoesäure (1.32 g, 4.70 mmol, 1.25 Äq.) versetzt und für 75 min auf 80 °C erhitzt. Die auf 0 °C gekühlte Lösung wurde filtriert und der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen (3 x 50 mL). Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt auf Grund seiner Instabilität direkt in der folgenden Reaktion umgesetzt. Auf weiterführende Analytik wurde daher verzichtet.

Ausbeute: 1.06 g (3.76 mmol, quant.) eines weißen Schaumes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 4.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-4'), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-2'), 4.97 (s, 1 H, H-1'), 5.08 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1 H, H-5), 5.35 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1 H, H-3'), 5.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H-6), 8.23 (s, 1 H, NH), 9.34 (s, 1 H, H-5').

7.2.1.3 Synthese der Didehydro-Nucleosyl-Aminosäure **68****68**

Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung aus Kaliumhexamethyldisilazan (6.82 mL, 3.41 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (20 mL) wurde *N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-(dimethylphosphoryl)-glycin-*tert*-butylester **72** (1.27 g, 3.41 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (20 mL) gegeben und für 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Eine Lösung von 2',3'-*O*-*iso*-Propylidenuridin-5'-aldehyd **74** (1.06 g, 3.75 mmol, 1.1 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (20 mL) wurde langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 19 h gerührt und dabei auf Raumtemperatur gebracht. Nach Zugabe von Methanol (10 mL) und Ethylacetat (150 mL) wurde die Lösung mit halbgesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2 x 150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 \rightarrow 50:1) gereinigt.

Ausbeute: 833 mg (1.76 mmol, 47 %) eines farblosen Schaumes als Z/E Gemisch 91/9.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1.32 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.87 (dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz, 1 H, H-3'), 4.94 (dd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 1 H, H-4'), 5.10-5.16 (m, 3 H, H-2', Cbz- CH_2), 5.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H-5), 5.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1'), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.1 H, H-5'_E), 6.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.9 H, H-5'_Z), 7.28-7.40 (m, 5 H, Cbz-CH), 7.58-7.65 (m, 1 H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 25.55 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.40 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 28.25 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 68.08 (Cbz- CH_2), 83.14 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 85.25 (C-2'), 85.85 (C-4'), 86.38 (C-3'), 96.50 (C-1'), 102.76 (C-5), 115.23 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 129.00, 129.13, 129.50 (C-2'', C-3'', C4'', C5'', C-6''), 131.93 (C-6'), 133.12 (C-5'), 137.93 (C-1''), 145.25 (C-6), 151.96 (C-2), 156.62 (Cbz-C=O), 164.90 (C-7'), 166.25 (C-4).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 89.2$ ($c = 0.8$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3233, 3068, 2982, 1686, 1256, 1218, 1152, 1055, 1027.

UV/VIS (MeOH): λ_{max} [nm] = 272.

Schmelzpunkt: $T_{\text{m}} = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

DC: R_{f} -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) = 0.37.

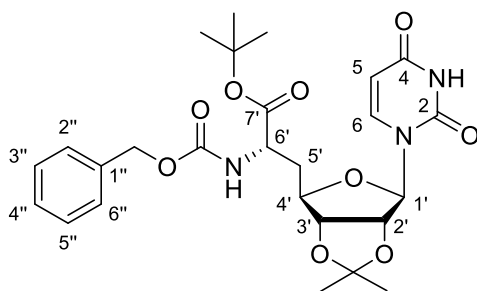
MS (ESI^+): $m/z = 530.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$ (529.55)

ber.: 530.2133 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$,

gef.: 530.2159 (ESI^+ -HRMS).

7.2.1.4 Synthese der (6'S)-Nucleosyl-N-Cbz-COOt-Bu-Aminosäure 75



75

Eine Lösung der Didehydro-Nucleosyl-Aminosäure **68** (818 mg, 1.73 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Methanol (50 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit einer Spatelspitze (*S,S*)-Me-DUPHOS-Rh **73** versetzt und für 7 d unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:3) gereinigt. Durch Umkristallisation aus Methanol konnte das gewünschte (6'*S*)-Produkt vom (6'*R*)-Produkt abgetrennt werden.

Ausbeute: 568 mg (1.07 mmol, 70%) eines weißen Feststoffes und weitere 200 mg von einem verunreinigten leicht grünlichen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1.34 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.52 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.08-2.25 (m, 2 H, H-5'), 4.10-4.18 (m, 1 H, H-4'), 4.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H-6'), 4.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H, H-3'), 4.96-5.01 (m, 1 H, H-2'), 5.06-5.15 (m, 2 H, Cbz-CH₂), 5.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H-5), 5.72 (s, 1 H, H-1'), 7.27-7.40 (m, 5 H, Cbz-CH), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H-6).

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 25.67 (C(CH₃)₂), 27.60 (C(CH₃)₂), 28.18 (C(CH₃)₃), 36.17 (C-5'), 53.59 (C-6'), 67.62 (Cbz-CH₂), 82.98 (C(CH₃)₃), 84.84 (C-4'), 85.08 (C-3'), 85.46 (C-2'), 94.36 (C-1'), 102.89 (C-5), 115.78 (C(CH₃)₂), 128.86, 129.02, 129.47 (C-2'', C-3'', C4'', C5'', C-6''), 138.34 (C-1''), 144.74 (C-6), 152.01 (C-2), 157.91 (Cbz-C=O), 166.17 (C-4), 172.58 (C-7'').

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 99.0$ (*c* = 1.0, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3326, 2979, 1687, 1380, 1219, 1157, 1067, 1034, 807, 757, 700.

UV/VIS (MeOH): λ_{\max} [nm] = 264.

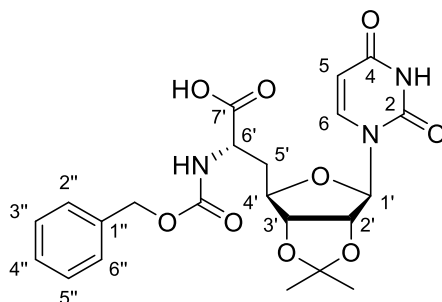
Schmelzpunkt: $T_m = 195$ °C.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 2:3) = 0.22.

MS (ESI⁺): $m/z = 532.2$ [M+H]⁺.

$C_{26}H_{33}N_3O_9$ (531.56)ber.: 532.2290 $[M+H]^+$,gef.: 532.2281 (ESI⁺-HRMS).

7.2.1.5 Synthese der (6'S)-Nucleosyl-N-Cbz-Aminosäure 66 (Uridinyl-Glycin-Grundbaustein)

**66**

Diese Reaktion wurde nicht unter Inertgas ausgeführt. Eine Lösung der (6'S)-Nucleosyl-N-Cbz-COO*t*-Bu-Aminosäure **75** (558 mg, 1.05 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (60 mL) wurde mit Kieselgel (1.50 g) für 37 h bei 110 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 → 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 499 mg (1.05 mmol, quant.) eines feinen, weißen Feststoffes.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1.32 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.09-2.18 (m, 1 H, H-5'a), 2.21-2.29 (m, 1 H, H-5'b), 4.14-4.22 (m, 1 H, H-4'), 4.27 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1 H, H-6'), 4.69 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1 H, H-3'), 4.93 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 5.04 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, Cbz-CH₂a), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, Cbz-CH₂b), 5.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 5.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-1'), 7.25-7.37 (m, 5 H, Cbz-CH), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6).

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 25.67 (C(CH₃)₂), 27.57 (C(CH₃)₂), 36.60 (C-5'), 53.53 (C-6'), 67.60 (Cbz-CH₂), 85.12 (C-4', C-3'), 85.49 (C-2'), 93.98 (C-1'), 102.93 (C-5), 115.70 (C(CH₃)₂), 128.86, 129.01, 129.48 (C-2'', C-3'', C4'', C5'', C-6''), 138.27 (C-1''), 144.33 (C-6), 151.89 (C-2), 158.32 (Cbz-C=O), 166.20 (C-4), 176.89 (C-7'').

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 47.1$ (*c* = 1.9, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2989, 2935, 1686, 1379, 1260, 1212, 1061, 1027.

UV/VIS (MeOH): λ_{\max} [nm] = 268.

Schmelzpunkt: $T_m = 146$ °C.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) = 0.08.

MS (ESI^+): $m/z = 476.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_9$ (475.45)

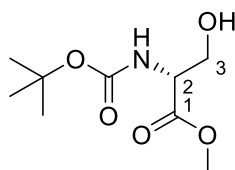
ber.: 476.1664 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

gef.: 476.1669 (ESI^+ -HRMS).

7.2.2 Synthese des TBDPS-geschützten Aminosäure-Grundbausteins

7.2.2.1 Synthese des Garner-Aldehyds 27^[179]

7.2.2.1.1. Synthese von *N*-Boc-D-serinmethylester 76



76

Acetylchlorid (50 mL, 55 g, 0.70 mol, 2.9 Äq.) wurde langsam zu auf 0 °C gekühltem, absolutem Methanol (250 mL) getropft und die Lösung wurde für 5 min gerührt. Nach Zugabe von D-Serin (25.0 g, 238 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C wurde die Lösung für 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das resultierende D-Serinmethylester-hydrochlorid wurde in Tetrahydrofuran (75 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (250 mL) und Di-*tert*-Butyldicarbonat (67.7 g, 154 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Wasser (100 mL) zur Reaktionslösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (4 x 150 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (300 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Ausbeute: 52.2 g (238 mmol, quant.) eines farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C): δ [ppm] = 1.39 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.60-3.66 (m, 5 H, H-3, OMe), 4.02-4.12 (m, 1 H, H-2), 4.84-4.93 (m, 1 H, OH), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C): δ [ppm] = 28.04 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51.68 (OCH₃), 56.14 (C-2), 61.23 (C-3), 78.24 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.20 (Boc-C=O), 171.39 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3433, 2982, 2360, 1805, 1754, 1718, 1114, 1060.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.24.

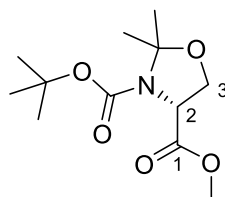
MS (ESI⁺): m/z = 242.0 [M+Na]⁺.

C₉H₁₇NO₅ (219.24)

ber.: 242.0999 [M+Na]⁺,

gef.: 242.0999 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.1.2. Synthese von *N*-Boc-*N*,*O*-*iso*-propyliden-*D*-serinmethylester **77**



77

Zu einer Lösung von *N*-Boc-*D*-serinmethylester **76** (20.0 g, 91.0 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Aceton (120 mL) wurden 2,2-Dimethoxypropan (90 mL, 76 g, 0.73 mmol, 8.0 Äq.) und Bortrifluorid-diethyletherat (818 μL , 904 mg, 6.37 mmol, 0.07 Äq.) gegeben. Nach 4.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Triethylamin (2.5 mL) beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in Diethylether (100 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2 x 75 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 12:1) lieferte die Titelverbindung.

Ausbeute: 21.5 g (82.9 mmol, 91 %) eines gelblichen Öls.

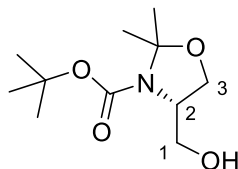
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.33 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.42 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 3.65-3.68 (m, 3 H, OMe), 3.92-3.97 (m, 1 H, H-3a), 4.11-4.18 (m, 1 H, H-3b), 4.37-4.42 (m, 1 H, H-2).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 24.01 (C(CH₃)₂), 24.75 (C(CH₃)₂), 27.88 (C(CH₃)₃), 52.12 (OCH₃), 58.59 (C-2), 65.60 (C-3), 79.39 (C(CH₃)₃), 93.91 (C(CH₃)₂), 150.57 (Boc-C=O), 171.36 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3295, 2928, 2855, 2361, 1711, 1367, 1223, 1163.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.27.

MS (ESI⁺): m/z = 282.1 [M+Na]⁺.

$C_{12}H_{21}NO_5$ (259.30)ber.: 282.1312 $[M+Na]^+$,gef.: 282.1315 (ESI⁺-HRMS).**7.2.2.1.3. Synthese von *N*-Boc-*N,O*-iso-propyliden-D-serinol 78****78**

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (549 mg, 14.5 mmol, 1.5 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (25 mL) wurde in einer Lösung von *N*-Boc-*N,O*-iso-propyliden-D-serinmethylester **77** (2.50 g, 9.65 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (25 mL) über 15 min langsam getropft und das Gemisch für 25 min gerührt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt, tropfenweise unter Gasentwicklung mit 10 % wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (10 mL) versetzt und für 20 min gerührt. Anschließend wurde über Celite® filtriert und die Celite® mit Diethylether (3 x 15 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit Phosphat-Puffer (0.1 M, pH = 6.7, 50 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Ausbeute: 2.01 g (8.69 mmol, 90 %) eines farblosen, leicht kristallinen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ [ppm] = 1.44 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.47 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 3.25-3.33 (m, 1 H, H-1a), 3.56-3.64 (m, 1 H, H-1b), 3.78-3.84 (m, 1 H, H-2), 3.87-3.95 (m, 1 H, H-3), 4.41 (s_{br}, 1 H, OH).

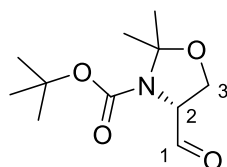
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ [ppm] = 24.37 (C(CH₃)₂), 27.31 (C(CH₃)₂), 28.62 (C(CH₃)₃), 58.94 (C-2), 61.45 (C-1), 65.29 (C-3), 79.57 (C(CH₃)₃), 93.44 (C(CH₃)₂), 152.03 (Boc-C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3371, 2980, 2934, 1688, 1438, 1392, 1161, 1061.

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 8:3) = 0.10.

MS (ESI⁺): *m/z* = 254.0 $[M+Na]^+$.

 $C_{11}H_{21}NO_4$ (231.29)ber.: 232.1543 $[M+H]^+$,gef.: 232.1542 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.1.4. Synthese von *N*-Boc-*N,O*-iso-propyliden-*D*-serinal **27** (Garner-Aldehyd)**27**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (2.38 mL, 3.53 g, 27.8 mmol, 1.6 Äq.) in absolutem Dichlormethan (35 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von Dimethylsulfoxid (3.82 mL, 4.21 g, 53.8 mmol, 3.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (10 mL) über 20 min hinzuge tropft. Anschließend wurde eine Lösung von *N*-Boc-*N,O*-isopropyliden-*D*-serinol **78** (4.10 g, 17.7 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (30 mL) über 40 min tropfenweise hinzugegeben, währenddessen die Temperatur des Reaktionsgemisches auf $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ stieg. Nach weiteren 30 min Rühren wurde *N,N*-Diisopropylethylamin (16.2 mL, 12.0 g, 92.8 mmol, 5.9 Äq.) bei einer Temperatur von $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eisgekühlte Salzsäure (1 M, 80 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Phosphat-Puffer (0.1 M, pH = 6.7, 3 x 60 mL) gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Ausbeute: 3.84 g (16.8 mmol, 95 %) eines gelben Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.49 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.55 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 4.03 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1 H, H-3), 4.32-4.37 (m, 1 H, H-2), 9.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 24.69 (C(CH₃)₂), 27.37 (C(CH₃)₂), 28.46 (C(CH₃)₃), 63.52 (C-3), 64.98 (C-2), 80.61 (C(CH₃)₃), 94.51 (C(CH₃)₂), 151.75 (Boc-C=O), 199.52 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3434, 2979, 1695, 1393, 1367, 1257, 1167, 1072.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.28.

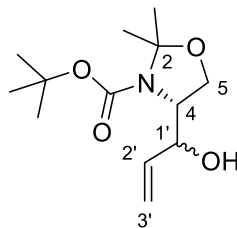
MS (ESI⁺): $m/z = 230.1$ [M+H]⁺.

C₁₁H₁₉NO₄ (229.28)

ber.: 230.1387 [M+H]⁺,

gef.: 230.1387 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.2 Synthese von *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin **70**

**70**

Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 100 mL, 100 mmol, 2.6 Äq.) wurde tropfenweise über 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Garner-Aldehyd **27** (8.72 g, 38.0 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (50 mL) gegeben. Nach 1 h Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebracht und weitere 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) beendet und das Gemisch mit Diethylether (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Die untrennbaren Diastereomere wurden im Verhältnis *R/S* 1/3 erhalten und als Gemisch in den weiteren Reaktionen eingesetzt.

Ausbeute: 8.02 g (31.2 mmol, 82 %, 1'*RS* *dr* = 1/3) eines braunen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , $100\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ [ppm] = 1.40-1.54 (m, 15 H, C(CH $_3$) $_2$, C(CH $_3$) $_3$, C(CH $_3$) $_2^*$, C(CH $_3$) $_3^*$), 3.79-3.99 (m, 3 H, H-4, H-4*, H-5, H-5*), 4.14-4.18 (m, 0.57 H, H-1'), 4.39-4.43 (m, 0.43 H, H-1'*), 5.07 (ddd, J = 10.4, 1.7, 1.6 Hz, 0.57 H, H-3'), 5.14 (ddd, J = 10.3, 2.2, 1.2 Hz, 0.43 H, H-3'*), 5.19-5.25 (m, 1 H, H-3', H-3'*), 5.82-5.92 (m, 1 H, H-2', H-2'*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6 , $100\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ [ppm] = 26.65 (C(CH $_3$) $_2^*$), 27.10 (C(CH $_3$) $_2$), 28.60 (C(CH $_3$) $_3$, C(CH $_3$) $_3^*$), 61.30 (C-5*), 61.62 (C-5), 63.43 (C-4*), 64.36 (C-4), 79.61 (C-1'*), 72.29 (C-1'), 79.61 (C(CH $_3$) $_3$), 79.73 (C(CH $_3$) $_3^*$), 93.86 (C(CH $_3$) $_2$), 94.03 (C(CH $_3$) $_2^*$), 114.96 (C-3'), 116.07 (C-3'*), 138.35 (C-2'*), 140.14 (C-2'), 152.26, 152.38 (NHC=O).

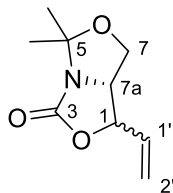
DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.26.

MS (ESI $^+$): m/z = 280.0 [M+Na] $^+$.

C $_{13}$ H $_{23}$ NO $_4$ (257.33)

ber.: 280.1519 [M+Na] $^+$,

gef.: 280.1497 (ESI $^+$ -HRMS).

7.2.2.3 Synthesen zur Bestimmung der Stereochemie des Allylkohols **70**7.2.2.3.1. (7aR)-5,5-Dimethyl-(1RS)-1-vinyldihydro-1H,3H,5H-oxazolo[3,4-c]oxazol-3-on **81****81***Variante 1:*

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin **70** (266 mg, 1.03 mmol, 1.0 Äq., 1'*RS* *dr* = 1/3) in absolutem Dichlormethan (16 mL) und absolutem Pyridin (4 mL) wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (347 µL, 583 mg, 2.07 mmol, 2.0 Äq.) langsam getropft und die Lösung wurde 75 min bei dieser Temperatur gerührt. Die organische Phase wurde mit 1 M Salzsäure (3 x 20 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 6:1) lieferte die Zielverbindung als Diastereomerenmischung im Verhältnis 1*R*/1*S* 0.88/0.12.

Ausbeute: 31 mg (169 µmol, 16 %) eines farblosen Öls.

Variante 2:

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin **70** (100 mg, 389 µmol, 1.0 Äq., 1'*RS* *dr* = 1/4) in absolutem Dimethylformamid (5 mL) wurde Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 19 mg, 0.47 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Lösung für 10 h bei 0 °C und für weitere 13 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet, die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 6:1) lieferte die Zielverbindung als Diastereomerenmischung im Verhältnis 1*R*/1*S* 12/88.

Ausbeute: 27 mg (147 µmol, 38 %) eines farblosen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.32 (s, 0.4 H, C(CH₃)₂*), 1.37 (s, 2.6 H, C(CH₃)₂), 1.86 (s, 2.6 H, C(CH₃)₂), 1.88 (s, 0.4 H, C(CH₃)₂*), 3.13-3.19 (m, 0.1 H, H-7_a*), 3.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1.8 H, H-7), 3.48-3.53 (m, 0.2 H, H-7_a*, H-7_b*), 3.61 (dd, *J* = 16.1, 8.1 Hz, 0.9 H, H-7_a), 4.10-4.14 (m, 0.1 H, H-1*), 4.40-4.43 (m, 0.9 H, H-1), 4.96-5.01 (m, 1 H, H-2'_a, H-2'_a*), 5.14 (dt, *J* = 17.1, 1.1 Hz, 0.1 H, H-2'_b*), 5.20-5.32 (m, 1.8 H, H-1', H-2'_b), 5.53 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.6 Hz, 0.1 H, H-1'*).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 23.43(C(CH₃)₂), 23.47 (C(CH₃)₂*), 27.41(C(CH₃)₂*), 27.86 (C(CH₃)₂), 60.97 (C-7_a), 63.63 (C-7_a*), 64.00 (C-7), 67.4 (C-7*), 74.17 (C-1), 78.21 (C-1*), 94.77 (C-5), 94.80 (C-5*), 118.06 (C-2'*), 118.33 (C-2'), 131.34 (C-1'), 134.86 (C-1'*), 156.26 (C=O).

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 3:2) = 0.36.

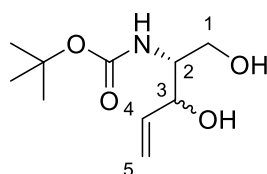
MS (ESI⁺): *m/z* = 184.1 [M+H]⁺.

C₉H₁₃NO₃ (183.21)

ber.: 184.0968 [M+H]⁺,

gef.: 184.0968 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.3.2. Synthese von *N*-Boc-(2*R*,3*RS*)-2-amino-pent-4-en-1,3-diol **80**



80

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

N-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin **70** (105 mg, 408 μmol, 1.0 Äq., 1'*RS* *dr* = 2/3) wurde in Wasser (500 μL) und Eisessig (3 mL) gelöst und die Lösung wurde für 33 h gerührt. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

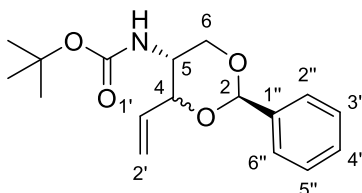
Ausbeute: 59 mg (272 μmol, 67 %, 3*RS* *dr* = 1/9) eines farblosen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ [ppm] = 1.37 (s, 9 H, C(CH₃)₃*, C(CH₃)₃), 3.34-3.52 (m, 3 H, H-1*, H-1, OH, OH*), 3.89-3.98 (m, 0.9 H, H-3), 4.11-4.19 (m, 0.1 H, H-3*), 4.36-4.48 (m, 0.9 H, OH), 4.54-4.60 (m, 0.1 H, OH), 4.74-4.81 (m, 0.1 H, H-2*), 4.85-4.93 (m, 0.9 H, H-2), 5.00-5.08 (m, 1 H, H-5_a*, H-5_a), 5.12-5.24 (m, 1 H, H-5_b*, H-5_b), 5.76-5.90 (m, 1 H, H-4*, H-4), 6.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.1 H, NH*), 6.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.9 H, NH).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:2) = 0.18.

7.2.2.3.3. Synthese von *N*-Boc-(2*R*,4*RS*,5*R*)-5-amino-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan

79



79

Zu einer Lösung von *N*-Boc-(2*R*,3*RS*)-2-amino-pent-4-en-1,3-diol **80** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* $dr = 1/9$) in absolutem Dichlormethan (4 mL) wurden Camphersulfonsäure (5.3 mg, 23 μ mol, 0.1 Äq.) und Benzaldehyddimethylacetal (69 μ L, 70 mg, 0.46 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Lösung wurde für 5.5 h gerührt. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (40 mg) wurde die Lösung für eine weitere Stunde gerührt, filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) lieferte die Titelverbindung.

Ausbeute: 41 mg (0.13 mmol, 58 %, 4*RS* $dr = 1/19$) eines farblosen Schaums.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): δ [ppm] = 1.41 (s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$), 3.49 (ddd, $J = 10.8, 9.8, 5.2$ Hz, 1 H, H-5), 3.66 (dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz, 1 H, H-6 $_a$), 4.09 (dd, $J = 10.8, 5.2$ Hz, 1 H, H-6 $_e$), 4.20 (dd, $J = 9.8, 5.9$ Hz, 1 H, H-4), 5.21 (dd, $J = 10.8, 1.3$ Hz, 1 H, H-2'), 5.36 (dd, $J = 17.4, 1.3$ Hz, 1 H, H-2'), 5-5.3 (s, 1 H, H-2), 5.90 (ddd, $J = 17.4, 10.8, 5.9$ Hz, 1 H, H-1'), 6.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, NH), 7.32-7.53 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): δ [ppm] = 28.70 (C(CH $_3$) $_3$), 48.65 (C-5), 69.56 (C-6), 78.79 (C(CH $_3$) $_3$), 80.55 (C-4), 100.59 (C-2), 117.45 (C-2'), 126.62, 128.34 (C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 129.01 (C-4''), 135.89 (C-1'), 138.81 (C-1''), 155.53 (C=O).

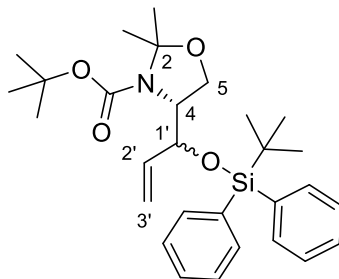
DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.45.

MS (ESI $^+$): $m/z = 328.1$ [M+Na] $^+$.

C $_{17}$ H $_{23}$ NO $_4$ (305.37)

ber.: 306.1700 [M+H] $^+$,

gef.: 306.1701 (ESI $^+$ -HRMS).

7.2.2.4 Synthese der TBDPS-geschützten β -Hydroxy- α -Aminosäure 837.2.2.4.1. Synthese von *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2'-propenyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin 85

85

Zu einer Lösung von *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin **70** (686 mg, 2.67 mmol, 1.0 Äq., 1'*RS* *dr* = 1/3) in absolutem Dimethylformamid (10 mL) wurden Imidazol (725 mg, 10.7 mmol, 4.0 Äq.) und 15 min später *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (2.10 mL, 2.20 g, 8.00 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die Lösung wurde für 4 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden Wasser (30 mL) und EtOAc (30 mL) zum Reaktionsgemisch hinzugefügt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 30 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde die Zielverbindung durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 15:1) erhalten.

Ausbeute: 1.01 g (2.04 mmol, 77 %, 1'*RS* *dr* = 1/3) eines braunen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06-1.11 (m, 9 H, SiC(CH₃)₃, SiC(CH₃)₃*), 1.40-1.56 (m, 15 H, C(CH₃)₂, C(CH₃)₃, C(CH₃)₂*, C(CH₃)₃*), 3.87-4.21 (m, 3 H, H-4, H-4*, H-5, H-5*), 4.24-4.41 (m, 0.7 H, H-1'), 4.61-4.71 (m, 0.3 H, H-1'*), 4.66 (dd, *J* = 17.4, 8.4 Hz, 0.7 H, H-3'), 4.78 (dd, *J* = 19.0, 8.4 Hz, 0.7 H, H-3'), 4.92-5.13 (m, 0.6 H, H-3'*), 5.63-5.81 (m, 0.7 H, H-2'), 5.81-5.94 (m, 0.3 H, H-2'*), 7.32-7.49 (m, 6 H, Ph), 7.62-7.74 (m, 4 H, Ph).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.42 (SiC(CH₃)₃), 23.15, 24.81 (C(CH₃)₂), (C(CH₃)₂*), 27.00, 27.10 (SiC(CH₃)₃, SiC(CH₃)₃*), 28.32, 28.39 (C(CH₃)₃, C(CH₃)₃*), 60.52 (C-5*), 61.89 (C-5), 63.42 (C-4*), 64.59 (C-4), 73.61 (C-1'*), 76.19 (C-1'), 79.69 (C(CH₃)₃), 79.95 (C(CH₃)₃*), 93.76 (C(CH₃)₂), 94.27 (C(CH₃)₂*), 116.65 (C-3'), 117.30 (C-3'*), 127.36, 127.43, 127.59, 129.45, 129.55, 133.86, 135.58, 135.81 (Ph), 136.24 (C-2'*), 138.22 (C-2'), 152.14, 152.82 (Boc-C=O).

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 5:1) = 0.65.

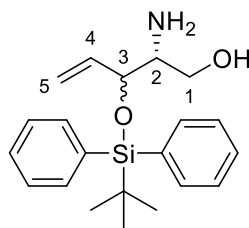
MS (ESI⁺): $m/z = 518.1$ [M+Na]⁺.

C₂₉H₄₁NO₄Si (495.74)

ber.: 496.2878 [M+H]⁺,

gef.: 496.2896 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.4.2. Synthese von (2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenyl-silyl)oxy)pent-4-en-1-ol **84**



84

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgasbedingungen durchgeführt.

Salzsäure (5 M, 1.57 mL, 7.87 mmol, 4.0 Äq.) wurde zu einer Lösung von *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2'-propenyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin **85** (975 mg, 1.97 mmol, 1.0 Äq., 1'*RS* *dr* = 1/3) in Tetrahydrofuran (5 mL) gegeben und das Gemisch unter Rückfluss für 2.75 h bei 70 °C erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Dichlormethan (10 mL) und Methanol (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit 5 %-iger Natriumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/ MeOH 99:1) gereinigt.

Ausbeute: 660 mg (1.86 mmol, 94 %, 3*RS* *dr* = 1/3) eines braunes Öls.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.59-2.87 (m, 3 H, H-2, NH₂), 3.22-3.61 (m, 3 H, H-1, OH), 3.97-4.06 (m, 1 H, H-3), 4.75-4.98 (m, 2 H, H-5), 5.56-5.71 (m, 1 H, H-4), 7.19-7.33 (m, 6 H, Ph), 7.46-7.55 (m, 4 H, Ph).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.35 (C(CH₃)₃), 27.03 (C(CH₃)₃), 57.44 (C-2*), 57.54 (C-2), 62.42 (C-1), 62.73 (C-1*), 76.31 (C-3, C-3*), 117.83 (C-5*), 118.19 (C-5), 127.47, 127.72, 129.74, 129.91, 133.36, 133.42, 135.84, 135.88 (Ph), 136.34 (C-4), 136.97 (C-4*).

DC: *R_f*-Wert (CH₂Cl₂/ MeOH 5:1) = 0.31.

MS (ESI⁺): $m/z = 356.1$ [M+H]⁺.

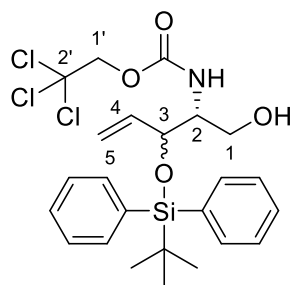
C₂₁H₂₉NO₂Si (355.55)

ber.: 378.1860 [M+Na]⁺,

gef.: 378.1846 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.5 Methylierung des Troc-geschützten Amins

7.2.2.5.1. Synthese von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol **86**



86

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von (2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol **84** (630 mg, 1.77 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* $dr = 1/3$) und Natriumhydrogencarbonat (297 mg, 3.54 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) und Wasser (5 mL) wurde tropfenweise 2,2,2-Trichlorethylchlorformiat (487 µL, 750 mg, 3.54 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nach 10 min Rühren bei 0 °C wurde die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan versetzt. Anschließend wurde die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 751 mg (1.41 mmol, 80 %, 3*RS* $dr = 1/9$) eines leicht verunreinigten braunes Öls.

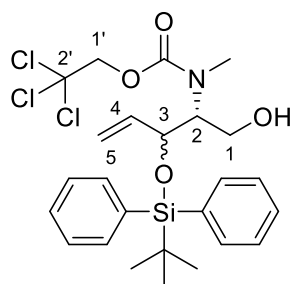
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.52-3.62 (m, 1.8 H, H-1), 3.73-3.81 (m, 0.9 H, H-2), 3.85-3.90 (m, 0.1 H, H-2*), 4.16-4.22 (m, 0.2 H, H-1*), 4.26-4.34 (m, 0.1 H, H-3*), 4.68-4.80 (m, 1.8 H, H-2'), 4.86-4.99 (m, 2 H, H-5, H-2'*), 5.01-5.15 (m, 0.2 H, H-5*), 5.68-5.78 (m, 0.1 H, H-4*), 5.84 (ddd, $J = 17.5, 10.2, 7.3$ Hz, 0.9 H, H-4), 6.39 (s_{br}, 0.1 H, NH*), 6.48-6.57 (m, 0.9 H, NH), 7.37-7.50 (m, 6 H, Ph), 7.63-7.71 (m, 4 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.45 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 27.45 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 58.73 (C-2*), 59.06 (C-2), 60.24 (C-1*), 60.82 (C-1), 74.49 (C-1'), 75.41 (C-3), 96.90 (C-2') 117.28 (C-5), 127.80, 127.90, 129.96, 130.04, 134.52, 135.99 (Ph), 137.77 (C-4).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:2) = 0.54.

MS (ESI^+): m/z = 551.9 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

7.2.2.5.2. Versuche zur Synthese von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-3-((*tert*-butyldiphenyl-silyl)oxy)-2-(methylamino)-pent-4-en-1-ol **31**

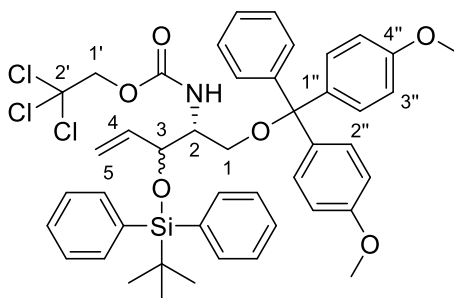


31

Zu einer Lösung von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenyl-silyl)oxy)pent-4-en-1-ol **86** (2.7 mg, 5 μmol , 1.0 Äq. 3*RS* $dr = 1/9$) und einer Base (2 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (100 μL) wurde Methyljodid (0.62 μL , 1.4 mg, 10 μmol , 2.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (100 μL) gegeben und für 2.5 h gerührt. Die Reaktion wurde mittels DC und LC-MS verfolgt.

Als Base wurden Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und Triethylamin verwendet. In allen Fällen war kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar und es konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

7.2.2.5.3. Synthese von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin 30

**30**

Eine Lösung von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenyl-silyl)oxy)pent-4-en-1-ol **86** (185 mg, 348 μmol , 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/9) in absolutem Pyridin (10 mL) wurde mit 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (212 mg, 627 μmol , 1.8 Äq.) versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser (25 mL) und Ethylacetat (25 mL) versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1 + 1 % NEt_3).

Ausbeute: 264 mg (317 μmol , 91 %, 3*RS* *dr* = 1/4) eines braunen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94-0.99 (m, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 3.02-3.10 (m, 0.8 H, H-1), 3.15-3.24 (m, 1.2 H, H-1, H-1 *), 3.77 (s, 6 H, OCH_3), 3.82-3.89 (m, 0.2 H, H-2 *), 4.00 (dddd, $J = 9.2, 6.4, 6.4, 4.6$ Hz, 0.8 H, H-2), 4.28 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 0.2 H, H-3 *), 4.46 (dd, $J = 5.7, 4.6$ Hz, 0.8 H, H-3), 4.58 (dd, $J = 18.2, 12.0$ Hz, 1 H, H-2'), 4.67-4.76 (m, 1.8 H, H-1', NH), 4.84 (d, $J = 17.4$ Hz, 0.2 H, H-5 *), 4.91 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.2 H, H-5 *), 4.99-5.13 (m, 1.8 H, H-5, NH *), 5.62 (ddd, $J = 16.8, 10.8, 6.4$ Hz, 0.8 H, H-4), 5.73 (ddd, $J = 17.4, 10.6, 7.9$ Hz, 0.2 H, H-4 *), 6.71-6.80 (m, 4 H, H-3'', H-5''), 7.10-7.67 (m, 19 H, Aryl).

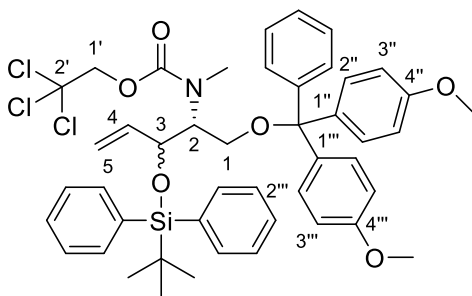
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.32 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.95 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 55.17 (OCH_3), 55.93 (C-2), 62.10 (C-1), 74.11, 74.40 (C-1', C-3), 86.12 ($\underline{\text{C}}\text{Aryl}_3$), 95.61 (C-2') 112.94, 113.04 (C-3'', C-5''), 117.76 (C-5), 126.70, 127.46, 127.59, 127.67, 127.77, 128.01, 128.11, 129.66, 129.76, 129.84, 129.94, 129.97, 133.39, 135.77, 135.84, 135.93 (Aryl), 136.05 (C-4), 137.01 (Aryl), 154.28 (C=O), 158.39 (C-4'').

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1 + 1 % NEt_3) = 0.43.

MS (ESI $^+$): $m/z = 854.1$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

C₄₅H₄₈Cl₃NO₆Si (833.32)ber.: 832.2389 [M+H]⁺,gef.: 832.2414 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.5.4. Versuche zur Synthese von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-*N*-methyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **69**

**69**

Variante 1:

Zu einer Lösung von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **30** (120 mg, 150 μmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/4) und Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 9.5 mg, 225 μmol, 1.5 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (25 mL) wurde eine Lösung von Methyljodid (18.7 μL, 42.6 mg, 300 μmol, 2.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (100 μL) langsam getropft und für 3 h gerührt. Die Reaktion wurde mittels DC und LC-MS verfolgt. Da kein Umsatz zu beobachten war, wurde erneut Methyljodid (9.0 μL, 21 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach Rühren über Nacht konnte kein Umsatz beobachtet werden und das Ausgangsmaterial wurde durch eine wässrige Aufarbeitung zurückgewonnen.

Variante 2:

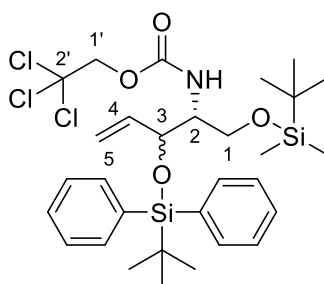
Zu einer Lösung von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **30** (50 mg, 60 μmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/4) in absolutem Tetrahydrofuran (5 mL) wurde bei -78 °C langsam *n*-Butyllithium-Lösung (29 μL, 2.5 M in Hexan, 72 μmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf -30 °C wurde Methyljodid (11 μL, 26 mg, 0.18 mmol, 3.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (1 mL) hinzugegeben und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mittels DC und LC-MS kontrolliert, jedoch konnte kein Umsatz zur Titelverbindung beobachtet werden.

Variante 3:

Zu einer Lösung von Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 5.0 mg, 0.12 mmol, 2.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (200 µL) wurde *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **30** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/4) bei 20 °C gegeben und für 10 min gerührt. Dimethylsulfat (10 µL, 14 mg, 0.11 mmol, 1.8 Äq.) wurde langsam hinzuge tropft und die Lösung wurde für 6 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Ammoniumhydroxid (25 %, 1.5 mL) beendet und eine weitere Stunde gerührt. Ethylacetat (20 mL) und Wasser (10 mL) wurden hinzugegeben und die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 10 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1 + 1 % NEt₃) gereinigt.

Ausbeute: 25 mg eines nicht weiter identifizierten Troc-entschützten Nebenprodukts.

7.2.2.5.5. Synthese von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **88**



88

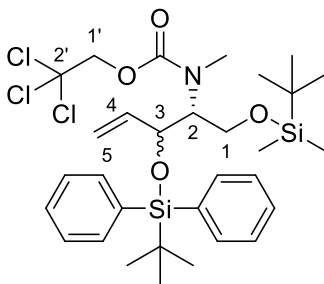
Eine Lösung von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenyl-silyl)oxy)pent-4-en-1-ol **86** (30 mg, 57 µmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/9) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) wurde mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (18 mg, 0.11 mmol, 2.0 Äq.) und Imidazol (12 mg, 0.17 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach 2 d Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2 x 10 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydroxid-Lösung (20 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1).

Ausbeute: 22 mg (34 μmol , 60 %, 72 % brsm, 3*RS* *dr* = 1/4) eines braunen Öls und 5 mg des Ausgangsmaterials.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = (-0.05)- (-0.01) (m, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.80 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.52-3.64 (m, 1 H, H-2), 3.66-3.81 (m, 1 H, H-1), 4.33-4.42 (m, 1 H, H-3), 4.55-4.70 (m, 2 H, H-1'), 4.82-5.10 (m, 3 H, H-5, NH), 5.73-5.85 (m, 1 H, H-4), 7.30-7.43 (m, 6 H, Ph), 7.59-7.67 (m, 4 H, Ph).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.61.

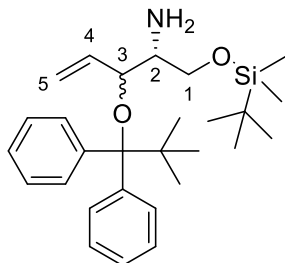
7.2.2.5.6. Versuch der Synthese von *N*-Troc-((2*R*,3*RS*)-*N*-methyl-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **89**



89

Zu einer Lösung von *N*-Troc-(2*R*,3*RS*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **88** (20 mg, 31 μmol , 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/4) und Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 2.6 mg, 62 μmol , 2.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (2 mL) wurde eine Lösung von Methyljodid (5 μL , 11 mg, 78 μmol , 2.5 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (5 μL) langsam getropft. Die Reaktionslösung verfärbte sich türkis und anschließend braun. Anschließend konnten mittels Dünnschichtchromatographie kein Produkt nachgewiesen werden.

7.2.2.6 Methylierung ohne Schutzgruppe am Amin

7.2.2.6.1. Synthese von (2*R*,3*RS*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **90****90**

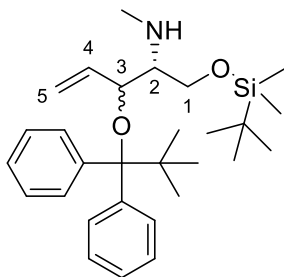
Eine Lösung von (2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol **84** (100 mg, 0.281 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/3) in absolutem Dimethylformamid (2 mL) wurde mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (85 mg, 0.56 mmol, 2.0 Äq.) und Imidazol (57 mg, 0.84 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Wasser (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydroxid-Lösung (20 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 99:1 → 95:1).

Ausbeute: 81 mg (0.17 mmol, 62 %, 3*RS* *dr* = 1/4) eines braunes Öls.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = (-0.11)- (-0.01) (m, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.77 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.02 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.56-2.66 (m, 0.2 H, H-2*), 2.83 (dt, *J* = 6.3, 4.7 Hz, 0.8 H, H-2), 3.23-3.45 (m, 3 H, H-1, NH₂), 3.54-3.62 (m, 0.2 H, H-3*), 4.20-4.27 (m, 1 H, H-3), 4.75-4.98 (m, 1.4 H, H-5, H-5*), 5.03 (ddd, *J* = 10.5, 2.2, 0.9 Hz, 0.8 H, H-5), 5.76-5.98 (m, 1 H, H-4, H-4*), 7.32-7.50 (m, 6 H, Ph), 7.55-7.66 (m, 4 H, Ph).

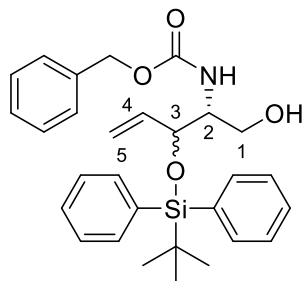
DC: *R_f*-Wert (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0.68.

MS (ESI⁺): *m/z* = 470.0 [M+H]⁺.

7.2.2.6.2. Versuch der Synthese von *N*-Methyl-(2*R*,3*RS*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **91****91**

(2*R*,3*RS*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **90** (35 mg, 74 μmol , 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/4) wurde zu absolutem Tetrahydrofuran (5 mL) über Molekularsieb (4 Å) gegeben und mit *para*-Formaldehyd (3.4 mg, 0.11 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Nach 26 h Rühren wurden Natriumtriacetoxyborhydrid (31.6 mg, 149 μmol , 2.0 Äq.) und Amberlyst-15® (3.5 mg, 16 μmol , 0.2 Äq.) hinzugegeben und die Lösung wurde für weitere 28 h gerührt. Laut Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie war das Ausgangsmaterial größtenteils umgesetzt, sodass die Reaktion aufgearbeitet wurde. Die Lösung wurde filtriert und der Filter mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2) lieferte eine Vielzahl von Gemischen unterschiedlicher Nebenprodukte, sodass der Reaktionsansatz verworfen wurde.

7.2.2.7 Methylierung des Cbz-geschützten Amins

7.2.2.7.1. Synthese von *N*-Cbz-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol **92****92**

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus (2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol **84** (215 mg, 605 μmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/3) und Natriumhydrogencarbonat (50.8 mg, 605 μmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (2 mL) und Wasser (2 mL) wurde tropfenweise Chlorameisensäurebenzylester (95 μL, 0.11 g, 0.67 μmol, 1.1 Äq.) gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung in Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organische Phase wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Reaktion verwendet.

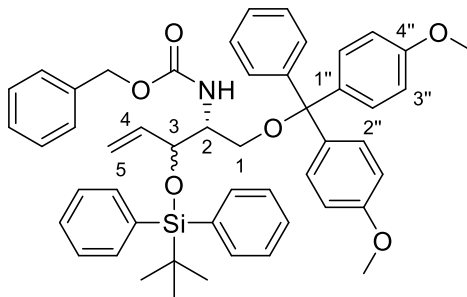
Ausbeute: 290 mg (592 μmol, ~98 %, *dr* = 1/3) eines leicht verunreinigten weißen Schaumes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.01 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.29-2.39 (m, 1 H, OH), 3.40-3.61 (m, 2 H, H-1), 3.62-3.88 (m, 1 H, H-2), 4.24-4.40 (H-3), 4.85-5.20 (m, 4 H, H-5, CH₂-Cbz), 5.65-5.84 (m, 1 H, H-4), 7.21-7.41 (m, 11 H, Ph), 7.50-7.64 (m, 4 H, Ph).

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 7:3) = 0.26.

MS (ESI⁺): *m/z* = 512.1 [M+Na]⁺.

7.2.2.7.2. Synthese von *N*-Cbz-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **93**

**93**

Eine Lösung von *N*-Cbz-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenyl-silyl)oxy)pent-4-en-1-ol **92** (284 mg, 580 μ mol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/3) in absoluten Pyridin (2 mL) wurde zu einer Lösung von 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (212 mg, 627 μ mol, 1.8 Äq.) in absolutem Pyridin (3 mL) getropft. Nach 19 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser (20 mL) und Ethylacetat (20 mL) versetzt. Die organische Phase wurde erst mit Wasser (2 x 20 mL) und dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1 + 1 % NEt₃).

Ausbeute: 336 mg (424 μ mol, 73 %, 3*RS* *dr* = 1/4) eines farblosen Schaums.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92 (s, 3 H, C(CH₃)₃*), 0.98 (s, 6 H, C(CH₃)₃), 2.91-3.27 (m, 2 H, H-1, H-1*), 3.76 (s, 6 H, OCH₃, OCH₃*), 3.84-3.92 (m, 0.25 H, H-2*), 3.97-4.05 (m, 0.75 H, H-2), 4.29 (dd, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 0.25 H, H-3*), 4.48-4.54 (m, 0.75 H, H-3), 4.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.75 H, NH), 4.78 (d, *J* = 17.8 Hz, 0.25 H, H-5*), 4.88 (d, *J* = 9.9 Hz, 0.25 H, H-5*), 4.92-5.14 (m, 3.75 H, Cbz-CH₂, Cbz-CH₂*, H-5, NH*), 5.53-5.64 (m, 0.75 H, H-4), 5.76 (ddd, *J* = 17.8, 9.9, 7.6 Hz, 0.25 H, H-4*), 6.66-6.79 (m, 4 H, H-3'', H-3''*, H-5'', H-5''*), 7.12-7.22 (m, 8 H, Ph), 7.25-7.34 (m, 10 H, Ph), 7.36-7.42 (m, 2 H, Ph), 7.51-7.64 (m, 4 H, Ph).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.55 (C(CH₃)₃), 27.20 (C(CH₃)₃), 55.41 (OCH₃), 55.89 (C-2), 62.82 (C-1), 66.67 (Cbz-CH₂), 74.19 (C-3), 86.26 (CPh₃), 113.33, 113.54 (C-3'', C-5''), 117.47 (C-5), 126.86, 126.96, 127.06, 127.13, 127.26, 127.43, 127.48, 127.55, 127.61, 127.65, 127.97, 128.02, 129.11, 129.28, 129.44, 129.52, 135.47, 135.49, 135.58 (Ph), 136.44 (C-4), 156.33 (C=O), 158.59 (C-4'').

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 7:3) = 0.45.

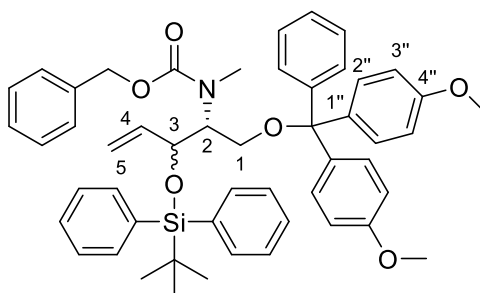
MS (ESI⁺): m/z = 814.4 [M+Na]⁺.

C₅₀H₅₃NO₆Si (791.36)

ber.: 814.3534 [M+Na]⁺,

gef.: 814.3537 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.7.3. Versuche zur Synthese von *N*-Cbz-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-*N*-methyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **94**



94

Variante 1:

Eine Lösung von *N*-Cbz-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **93** (120 mg, 150 μmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (500 μL) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Caesiumcarbonat (32 mg, 98 μmol, 2.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (1 mL) getropft und für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von Methyljodid (20 μL, 46 mg, 0.32 mmol, 6.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (100 μL) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und für 24 h gerührt. Es konnte kein Umsatz beobachtet werden. Das Ausgangsmaterial **93** konnte durch eine wässrige Aufarbeitung zurückgewonnen werden.

Variante 2:

Zu einer Lösung aus Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 25 mg, 0.63 mmol, 10.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (500 μL) wurde *N*-Cbz-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **93** (50 mg, 63 μmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (1 mL) über einen Zeitraum von 5 min bei 0 °C getropft und für 10 min gerührt. Methyljodid (104 μL, 239 mg, 1.90 mmol, 30 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (500 μL) wurde langsam zur Reaktionslösung gegeben und bei Raumtemperatur für 1.5 h gerührt. Da bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde die

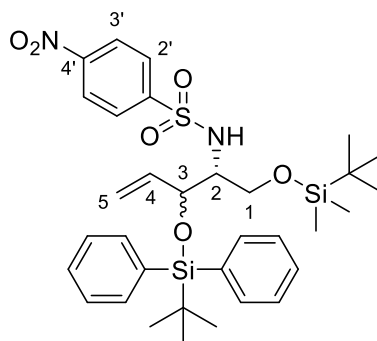
Reaktionslösung auf 40 °C erwärmt. Nach weiteren 10 h Reaktionszeit konnte jedoch auch kein Umsatz zur Titelverbindung beobachtet werden. Daher wurde die Reaktion verworfen.

Variante 3:

Zu einer Lösung aus Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 5.0 mg, 0.13 mmol, 2.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (500 µL) wurde *N*-Cbz-(2*R*,3*RS*)-1-((4'',4'''-dimethoxy-trityloxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **93** (50 mg, 63 µmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C gegeben und für 10 min gerührt. Dimethylsulfat (12 µL, 16 mg, 0.13 mmol, 2.0 Äq.) wurde langsam hinzuge tropft und die Lösung wurde für 1.5 h bei 0 °C und für weitere 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Da durch Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurden erneut Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 5.0 mg, 0.13 mmol, 2.0 Äq.) und Dimethylsulfat (12 µL, 16 mg, 126 µmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Ammoniumhydroxid (3 mL) beendet und eine weitere Stunde gerührt. Ethylacetat (20 mL) und Wasser (10 mL) wurden hinzugegeben und die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 10 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Aufarbeitung konnten lediglich 44 mg (55 µmol, 87 %) des Ausgangsmaterials **93** reisoliert werden.

7.2.2.8 Methylierung des *p*Ns-geschützten Amins

7.2.2.8.1. Synthese von *N-p*Ns-(2*R*,3*RS*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **95**



95

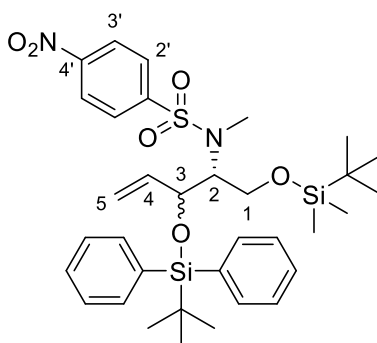
Eine Lösung aus (2*R*,3*RS*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin **90** (131 mg, 279 µmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/3) in absolutem

Dichlormethan (5 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und dann mit Diisopropylethylamin (62 µL, 47 mg, 0.36 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und für 10 min gerührt. 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (68 mg, 0.31 mmol, 1.1 Äq.) wurde zur Reaktionslösung gegeben und die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Salzsäure (1 M, 5 mL) beendet und die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung und Analytik in der nächsten Reaktion verwendet.

Ausbeute: 48 mg (73 µmol, 26 %, 3RS *dr* = 1/4)

MS (ESI⁺): *m/z* = 677.2 [M+Na]⁺.

7.2.2.8.2. Synthese von *N-pNs-((2R,3RS)-N-methyl-1-((tert-butyldimethylsilyl)-oxy)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin 98*



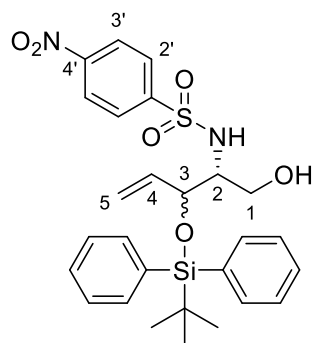
98

N-pNs-(2R,3RS)-1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)pent-4-en-2-amin 95 (45 mg, 69 µmol, 1.0 Äq., 3RS *dr* = 1/4) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) wurde bei 0 °C zu Kaliumcarbonat (11 mg, 83 µmol, 1.2 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) getropft. Nach 5 min wurde Methyljodid (20 µL, 47 mg, 0.33 mmol, 4.8 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (100 µL) hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und für 21 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das Rohprodukt mittels

Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Auf Grund der geringen Mengen wurde auf ausführliche Analytik verzichtet.

Ausbeute: 2.3 mg (3.4 μmol , 5 %, 3*RS* *dr* = 1/7) eines leicht gelblichen Öls.

7.2.2.8.3. Synthese von *N-p*Ns-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol **96**



96

Eine Lösung von (2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol **84** (1.75 g, 4.91 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/3) in absolutem Dichlormethan (25 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und dann mit Diisopropylethylamin (1.09 mL, 825 mg, 6.38 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und für 10 min gerührt. 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (1.14 g, 5.16 mmol, 1.1 Äq.) wurde zur Reaktionslösung gegeben und die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Salzsäure (1 M, 20 mL) beendet und die organische Phase wurde mit Salzsäure (1 M, 2 x 20 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Reaktion verwendet.

Ausbeute: 2.44 g (4.50 mmol, 92 %, 3*RS* *dr* = 1/4)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 8.1 H, C(CH₃)₃), 1.20 (s, 0.9 H, C(CH₃)₃*), 3.36-3.45 (m, 1.9 H, H-2, H-2*, H-1_a), 3.56 (dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 0.1 H, H-1*_a), 3.63 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 0.1 H, H-1*_b), 3.72-3.78 (m, 0.9 H, H-1_b), 4.39-4.43 (m, 0.9 H, H-3), 4.45-4.48 (m, 0.1 H, H-3*), 4.78 (ddd, *J* = 10.5, 1.3, 1.3 Hz, 0.9 H, H-5_a), 4.82 (ddd, *J* = 10.3, 1.4, 1.4 Hz, 0.1 H, H-5*_a), 4.87 (ddd, *J* = 17.2, 1.3, 1.3 Hz, 0.9 H, H-5_b), 4.94 (ddd, *J* = 17.2, 1.3, 1.3 Hz, 0.1 H, H-5*_b), 5.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.9 H, NH), 5.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.1 H, NH*),

5.55 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 0.9 H, H-4), 5.69 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.7$ Hz, 0.1 H, H-4*), 7.29-7.36 (m, 6 H, Ph), 7.52-7.81 (m, 8 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 19.36 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 27.02 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 58.95 (C-2*), 60.04 (C-2), 60.77 (C-1*), 61.49 (C-1), 74.24 (C-3*), 75.83 (C-3), 117.42 (C-5*), 118.07 (C-5), 123.86, 127.82, 128.03, 128.18, 130.20, 130.35, 133.10, 133.11, 136.08, 136.12 (Aryl), 136.25 (C-4*), 136.53 (C-4), 146.56, 149.66 (Aryl).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 7:3) = 0.37.

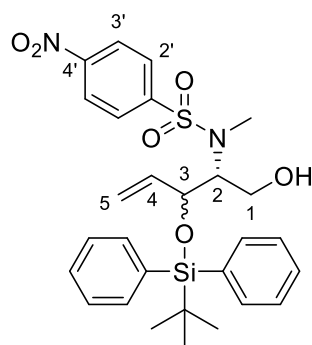
MS (ESI⁺): $m/z = 563.1$ [M+Na]⁺.

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ (540.71)

ber.: 541.1823 [M+H]⁺,

gef.: 541.1794 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.8.4. Synthese von *N-pNs*-(2*R*,3*RS*)-3-((*tert*-butyldiphenyl-silyl)oxy)-2-(methylamino)-pent-4-en-1-ol **99**



99

Eine Lösung von *N-pNs*-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((*tert*-butyldiphenyl-silyl)oxy)pent-4-en-1-ol **96** (980 mg, 1.81 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* $dr = 1/4$) in absolutem Dimethylformamid (16 mL) wurde bei 0°C zu einer Lösung aus Caesiumcarbonat (709 mg, 2.17 mmol, 1.2 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (2 mL) getropft. Nach 5 min wurde eine Lösung von Methyljodid (507 μL , 1.16 g, 8.14 mmol, 4.5 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und für 17 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 893 mg (1.61 mmol, 89 %, 3*RS* $dr = 1/7$) eines leicht gelblichen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.24 (s, 6.75 H, C(CH₃)₃), 1.26 (s, 2.25 H, C(CH₃)₃*), 2.60 (s, 2.25 H, NCH₃), 2.82 (s, 0.75 H, NCH₃*), 3.40 (dd, *J* = 11.1, 9.4 Hz, 0.25 H, H-1*_a), 3.55-3.63 (m, 1 H, H-1_a, H-1*_b), 3.79 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 0.75 H, H-1_b), 4.03 (dt, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 0.25 H, H-2*), 4.24 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 4.1 Hz, 0.75 H, H-2), 4.34 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 0.75 H, H-3), 4.46-4.50 (m, 0.25 H, H-3*), 4.65-4.75 (m, 1.5 H, H-5), 4.83-4.91 (m, 0.5 H, H-5*), 5.71-5.84 (m, 1 H, H-4, H-4*), 7.30-7.39 (m, 6 H, Aryl), 7.59-7.63 (m, 2 H, Aryl), 7.77-7.90 (m, 6 H, Aryl).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 19.40 (C(CH₃)₃, C(CH₃)₃*), 27.13 (C(CH₃)₃, C(CH₃)₃*), 30.16 (NCH₃), 30.64 (NCH₃*), 58.92 (C-1*), 59.78 (C-1), 63.10 (C-2*), 63.97 (C-2), 75.88 (C-3*), 76.11 (C-3), 117.76 (C-5*), 117.90 (C-5), 123.56, 123.60, 127.80, 127.93, 127.99, 128.18, 128.38, 128.53, 130.05, 130.16, 130.20, 133.40, 133.49, 133.60, 136.14, 136.27, 136.30, 136.35 (Aryl), 136.94 (C-4*), 137.95 (C-4), 145.24, 145.58, 149.54 (Aryl).

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 7:3) = 0.39.

MS (ESI⁺): *m/z* = 577.1 [M+Na]⁺.

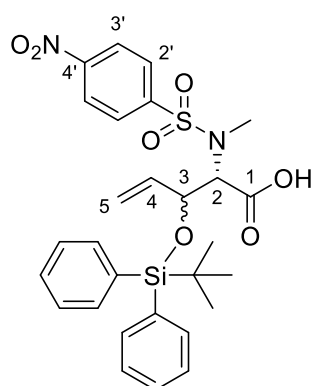
C₂₈H₃₄N₂O₆SSi (554.73)

ber.: 555.1980 [M+H]⁺,

gef.: 555.2010 (ESI⁺-HRMS).

7.2.2.9 Synthese des Aminosäure-Grundbausteins 83

7.2.2.9.1 Synthese von *N-pNs*-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-ensäure 100



100

Diese Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Eine Lösung von *N-pNs*-(2*R*,3*RS*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)-pent-4-en-1-ol **99** (865 mg, 1.56 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/7), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (73 mg, 0.47 mmol, 0.3 Äq.) und Diacetyliodbenzol (1.11 g, 3.44 mmol, 2.2 Äq.) in Wasser

(5 mL) und Acetonitril (5 mL) wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (20 mL) versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure (1 M) angesäuert und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Reaktion verwendet.

Ausbeute: 1.04 g (1.56 mmol, quant., 3*RS* *dr* = 1/9) eines braunen leicht verunreinigten Öls.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.69 (s, 2.4 H, NCH₃), 3.12 (s, 0.6 H, NCH₃*), 4.40 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 0.8 H, H-3), 4.54- 4.96 (m, 3 H, H-2, H-2*, H-5, H-5*), 5.59-5.80 (m, 1 H, H-4, H-4*), 7.23-7.41 (m, 6 H, Si-Ph), 7.48-7.62 (m, 4 H, Si-Ph), 7.81-7.93 (m, 2 H, S-Aryl), 8.16-8.24 (m, 2 H, S-PhAryl).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 19.41 (C(CH₃)₃), 27.14 (C(CH₃)₃), 31.57 (NCH₃), 33.11 (NCH₃*), 75.14 (C-3), 76.52 (C-3*), 118.81 (C-5*), 119.14 (C-5), 123.85, 128.57, 130.02, 130.19, 133.14, 133.38, 133.63, 136.89, 137.58 (Aryl), 136.38 (C-4), 144.77 (C-1'), 149.83 (C-4').

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 7:3) = 0.34.

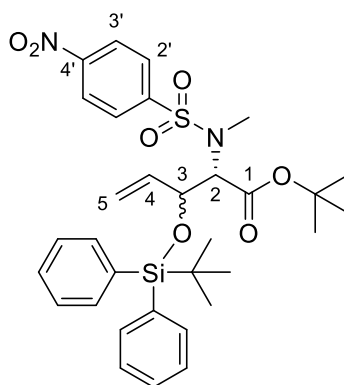
MS (ESI⁺): *m/z* = 591.1 [M+Na]⁺.

C₂₈H₃₂N₂O₇SSi (568.73)

ber.: 567.1627 [M-H]⁻,

gef.: 567.1629 (ESI-HRMS).

7.2.2.9.2. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-((tert-butyl)diphenylsilyloxy)pent-4-enoat 83*



83

tert-Butyltrichloracetimidat (3.04 g, 13.9 mmol, 10 Äq.) und Bortrifluoriddiethyletherat (51 μ L, 59 mg, 0.4172 μ mol, 0.3 Äq.) wurden bei 0 °C zu einer Lösung aus *N-p*Ns-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-ensäure **100** (790 mg, 1.39 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/9) in absolutem Dichlormethan (18 mL) gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurden Ethylacetat (40 mL) und gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 40 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 758 mg (1.21 mmol, 87 %, 3*RS* *dr* = 1/7) eines braunen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.99 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.20 (s, 0.9 H, C(CH₃)₃*), 1.27 (s, 8.1 H, C(CH₃)₃), 2.78 (s, 2.7 H, NCH₃), 3.13 (s, 0.3 H, NCH₃*), 4.46 (dd, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 0.9 H, H-3), 4.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.1 H, H-2*), 4.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.9 H, H-2), 4.61-4.66 (m, 1 H, H-3*, H-5_a), 5.68-5.73 (m, 0.1 H, H-5*_a), 5.85-5.88 (m, 0.9 H, H-5_b), 4.92-4.95 (m, 0.1 H, H-5*_b), 5.74-5.87 (m, 1 H, H-4, H-4*), 7.29-7.45 (m, 6 H, Si-Ph), 7.56-7.72 (m, 4 H, Si-Ph), 7.90-7.99 (m, 2 H, H-3', H-3'*), H-5', H-5'*), 8.25-8.32 (m, 2 H, H-2', H-2'*), H-6', H-6'*).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.25 (SiC(CH₃)₃), 26.93 (C(CH₃)₃), 27.80 (C(CH₃)₃), 31.61 (NCH₃), 64.48 (C-2), 75.11 (C-3), 82.54 (C(CH₃)₃), 118.95 (C-5), 123.99, 127.28, 127.45, 128.61, 129.63, 129.76, 132.79, 133.36, 136.59 (Aryl), 136.01 (C-4), 145.26 (C-1'), 149.81 (C-4'), 166.95 (C-1).

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.46.

MS (ESI⁺): *m/z* = 647.2 [M+Na]⁺.

C₃₂H₄₀N₂O₇SSi (624.82)

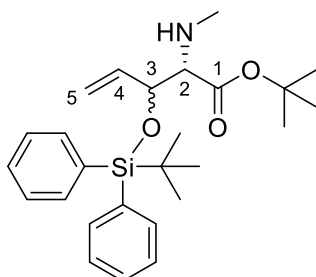
ber.: 647.2218 [M+Na]⁺,

gef.: 647.2221 (ESI⁺-HRMS).

7.2.3 Aufbau des TBDPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids

7.2.3.1 Synthese des TBDPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 64

7.2.3.1.1. Synthese von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)pent-4-enoat **3R-26** und *tert*-Butyl-(2*S*,3*S*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)pent-4-enoat **3S-26**



26

Kaliumcarbonat (803 mg, 5.81 mmol, 3.0 Äq.) wurde zu einer Lösung von *N*-*p*Ns-*tert*-Butyl-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-enoat **83** (1.21 g, 1.94 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/3) in absolutem Dimethylformamid (25 mL) gegeben und für 5 min gerührt. Thiophenol (239 μ L, 256 mg, 2.33 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (250 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (250 mL) gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Rohprodukt. Die Diastereomere konnten durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100:1) größtenteils voneinander getrennt werden.

Ausbeute 3S-26: 491 mg (1.12 mmol, 58 %, (77 % bezogen auf den Diastereomerenanteil im Ausgangsmaterial)) eines farblosen Öls.

Ausbeute 3R-26: 179 mg (407 μ mol, 21 % (84 % bezogen auf den Diastereomerenanteil im Ausgangsmaterial)) eines farblosen Öls.

3S-26:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.22 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.35 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.31 (s, 3 H, NCH_3), 3.19 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.68 (dddd, $J = 7.2, 3.4, 1.3, 1.2$ Hz, 1 H, H-

3), 4.90 (ddd, $J = 10.2, 1.6, 1.2$ Hz, 1 H, H-5_a), 4.95 (ddd, $J = 17.3, 1.6, 1.3$ Hz, 1 H, H-5_b), 6.04 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 7.2$ Hz, 1 H, H-4), 7.21-7.25 (m, 6 H, Ph), 7.83-7.93 (m, 4 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 19.74 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}(\text{H}_3)_3)$), 27.32 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}(\text{H}_3)_3)$), 28.20 ($\text{C}(\underline{\text{C}}(\text{H}_3)_3)$), 35.24 (NCH₃), 69.81 (C-2), 77.62 (C-3), 80.54 ($\underline{\text{C}}(\text{H}_3)_3$), 116.53 (C-5), 129.95, 130.01, 134.18, 134.43, 136.48, 136.58 (Ph), 137.94 (C-4), 172.22 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 12.4$ ($c = 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2964, 2932, 2857, 1730, 1152, 1111, 1076, 700.

UV/VIS (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] = 265.

DC: R_{f} -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92:8) = 0.25.

MS (ESI^+): $m/z = 462.1$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$ (439.67)

ber.: 440.2615 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$,

gef.: 440.2612 (ESI^+ -HRMS).

3R-26:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.21 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.21 (s, 3 H, NCH₃), 3.27 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.55 (dd, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1 H, H-3), 4.83-4.88 (m, 2 H, H-5), 6.22 (ddd, $J = 16.4, 10.1, 8.1$ Hz, 1 H, H-4), 7.18-7.24 (m, 6 H, Ph), 7.78-7.89 (m, 4 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 19.70 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}(\text{H}_3)_3)$), 27.33 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}(\text{H}_3)_3)$), 28.30 ($\text{C}(\underline{\text{C}}(\text{H}_3)_3)$), 34.81 (NCH₃), 69.15 (C-2), 77.38 (C-3), 80.65 ($\underline{\text{C}}(\text{H}_3)_3$), 117.12 (C-5), 129.94, 130.01, 134.32, 134.33, 136.46, 136.51 (Ph), 137.86 (C-4), 172.42 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 40.6$ ($c = 1.3, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2965, 2932, 2857, 1725, 1151, 1107, 1070, 700.

UV/VIS (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] = 265.

DC: R_{f} -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92:8) = 0.33.

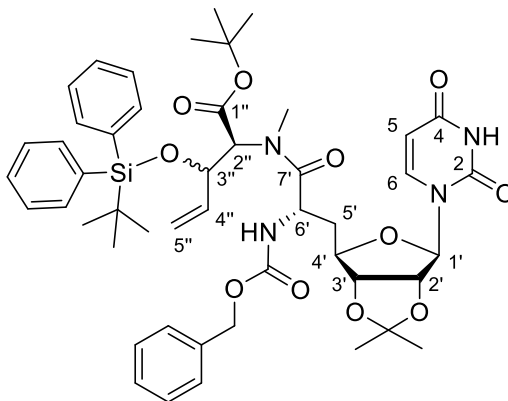
MS (ESI^+): $m/z = 462.1$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$ (439.67)

ber.: 440.2615 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$,

gef.: 440.2645 (ESI^+ -HRMS).

7.2.3.1.2. Synthese des (3''S)-TBDPS-geschützten-Allylkohol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 3''S-64 und des (3''R)-TBDPS-geschützten-Allylkohol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 3''R-64



64

3''S-64:

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung der (6'S)-Nucleosyl-*N*-Cbz-Aminosäure **66** (93 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (15 mL) wurden Natriumhydrogencarbonat (82 mg, 0.98 mmol, 5.0 Äq.) und DEPBT (293 mg, 0.98 μ mol, 5.0 Äq.) gegeben und für 10 min gerührt. Nach der Zugabe einer Lösung aus *tert*-Butyl-(2*S*,3*S*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)pent-4-enoat **3S-26** (99 mg, 0.23 mmol, 1.2 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (1 mL) wurde die Lösung 48 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 2:1 + 1 % NEt₃ → 2:3) gereinigt.

3''R-64:

Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. DEPBT (38 mg, 126 μ mol, 4.0 Äq) und Natriumhydrogencarbonat (11 mg, 0.13 μ mol, 4.0 Äq.) wurden zu einer Lösung der (6'S)-Nucleosyl-*N*-Cbz-Aminosäure **66** (15 mg, 32 μ mol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (3 mL) bei 0 °C gegeben und nach 10 min mit *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)pent-4-enoat **3R-26** (17 mg, 37.8 μ mol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und für 20.5 h bei dieser Temperatur und weitere 24 h bei 60 °C gerührt und dann aufgearbeitet.

Ausbeute 3''S-64: 121 mg (135 μ mol, 69 %) eines farblosen Schaums.

Ausbeute 3''R-64: 16 mg (18 μ mol, 57 %) eines farblosen Schaums.

3''S-64:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , Rotamere 9:1*): δ [ppm] = 1.15 (s, 8.1 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.36 (s, 1.8 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.94-2.02 (m, 1 H, H-5'), 2.14-2.22 (m, 1 H, H-5'), 2.77 (s, 0.6 H, NCH_3^*), 2.89 (s, 2.4 H, NCH_3), 4.27 (ddd, $J = 8.6, 4.0, 4.0$ Hz, 1 H, H-4'), 4.42-4.46 (m, 1 H, H-3'), 4.57-4.62 (m, 1 H, H-2'), 4.67-4.75 (m, 2 H, H-5''), 4.87 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1 H, H-3''), 4.93 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, Cbz-CH_2), 4.98-5.03 (m, 1 H, H-6'), 5.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, Cbz-CH_2), 5.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.9 H, H-5), 5.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.1 H, H-5*), 5.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H-2''), 5.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-1'), 5.74-5.81 (m, 1 H, 6'-NH), 5.94 (ddd, $J = 17.5, 10.1, 8.0$ Hz, 1 H, H-4''), 6.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 6.37-6.41 (m, 0.9 H, H-6), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.1 H, H-6*), 7.01-7.13 (m, 2 H, Ph), 7.18-7.30 (m, 9 H, Ph), 7.78-7.85 (m, 2 H, Ph), 7.85-7.92 (m, 2 H, Ph).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.7$ ($c = 1.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

UV/VIS (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] = 259.

DC: R_{f} -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.24.

MS (ESI^+): $m/z = 897.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{Si}$ (897.11)

ber.: 897.4101 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$,

gef.: 897.4099 (ESI^+ -HRMS).

3''R-64:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , Rotamere 4:1*): δ [ppm] = 1.25 (s, 7.2 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (s, 1.8 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 1.31 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 1.8 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 1.46 (s, 7.2 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.65 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.23-2.32 (m, 1 H, H-5'), 2.39-2.47 (m, 1 H, H-5'), 3.42 (s, 0.6 H, NCH_3^*), 3.56 (s, 2.4 H, NCH_3), 4.48 (ddd, $J = 4.3, 4.3, 4.3$ Hz, 1 H, H-4'), 4.69-4.73 (m, 1 H, H-3'), 4.74-4.80 (m, 1 H, H-5''), 4.84 (dd, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 5.07 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1 H, H-3''), 5.15 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, Cbz-CH_2), 5.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, Cbz-CH_2), 5.24-5.29 (m, 0.2 H, H-6'*), 5.33 (dd, $J = 7.9, 6.9$ Hz, 0.8 H, H-6'), 5.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8 H, H-5), 5.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.2 H, H-5*), 5.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 0.8 H, H-1'), 5.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 0.2 H, H-1'*), 5.84 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-2''), 5.87-5.96 (m, 0.2 H, H-4''*), 6.01 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 8.6$ Hz, 0.8 H, H-4''), 6.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.8 H, 6'-NH), 6.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.2 H, 6'-NH*), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8 H, H-6), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.2 H, H-6*), 7.13-7.25 (m, 3 H, Ph), 7.31-7.41 (m, 8 H, Ph), 7.84-8.01 (m, 4 H, Ph).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 84.6$ ($c = 0.5$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2931, 2856, 1691, 1256, 1156, 1082, 736, 701.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} [nm] = 258.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0.41.

MS (ESI⁺): $m/z = 897.5$ [M+H]⁺.

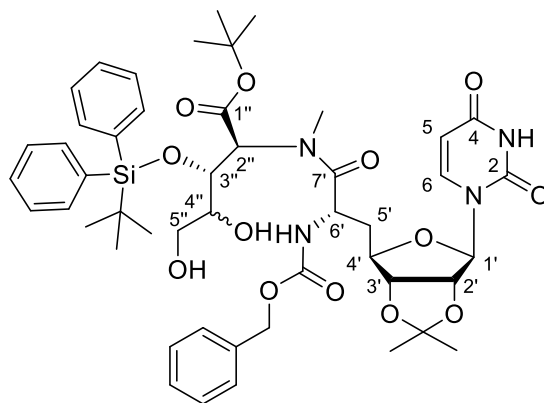
C₄₈H₆₀N₄O₁₁Si (897.11)

ber.: 897.4101 [M+H]⁺,

gef.: 897.4105 (ESI⁺-HRMS).

7.2.3.2 Versuche der Aldehyd-Generierung über Bishydroxylierung

7.2.3.2.1. Synthese des (3''R)-TBDPS-geschützten Triol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 105



105

Variante I:

Zu einer Lösung des (3''S)-TBDPS-geschützten Allylalkohol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **3''S-64** (9.0 mg, 10 μmol , 1.0 Äq.) in Dioxan (3 mL) und Wasser (0.5 mL) wurden eine Lösung von Kaliumosmat (0.18 mg, 0.50 μmol , 0.05 Äq.) in Wasser (0.5 mL) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (2.9 mg, 25 μmol , 2.5 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung wurde auf 60 °C erwärmt. Nach 7 d Rühren bei dieser Temperatur wurde eine gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben und für 1 h gerührt. Das gesamte Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumthiosulfat-Lösung (30 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

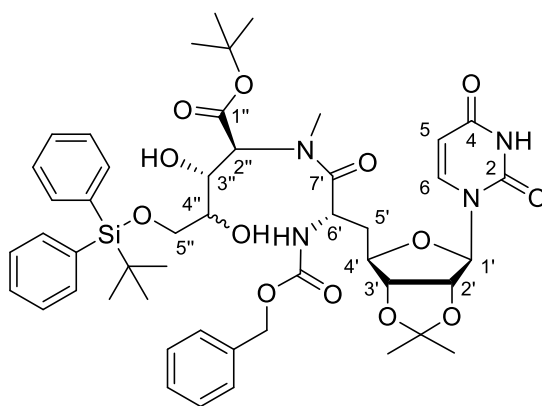
Ausbeute: 3 mg eines Gemisches aus Ausgangsmaterial **64** und **105** oder **109** im Verhältnis 1/3 sowie weiteren Nebenprodukten.

Variante 2:

Eine Lösung des (3''*S*)-TBDPS-geschützten Allylalkohol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **3''S-64** (17.5 mg, 19.5 μmol , 1.0 Äq.) in Dioxan (800 μL) und Wasser (200 μL) wurde bei Raumtemperatur mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (8.0 mg, 69 μmol , 3.5 Äq.) und Osmiumtetroxid-Lösung (80 nM in *tert*-Butanol, 37 μL , 2.9 μmol , 0.15 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 60 °C erhitzt und für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurde eine gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung zur Reaktion gegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumthiosulfat (30 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 15 mg eines Gemisches aus Ausgangsmaterial **64** und **105** oder **109** im Verhältnis 1/1 sowie weiteren Nebenprodukten.

7.2.3.2.2. Synthese der (3''*S*)-5''-TBDPS-geschützten Triol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure **109**



109

AD-mix- β (32 mg, 41 μmol , 1.0 Äq.), Kaliumhexacyanoferrat (81 mg, 0.25 μmol , 6.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (34 mg, 0.25 μmol , 6.0 Äq.) wurden zu einer Lösung des (3''*S*)-TBDPS-geschützten Allylalkohol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **3''S-64** (37 mg, 41 μmol , 1.0 Äq.) in *tert*-Butanol (1 mL) und Wasser (1 mL) gegeben. Nach der Zugabe von Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 wt-% in *tert*-Butanol, 130 μL , 10.3 μmol , 0.25 Äq.) wurde die

Lösung für 27.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung beendet und eine weitere Stunde gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x) und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 → 100:1).

Ausbeute: 13 mg (14 μmol, 34 %) eines farblosen Schaums.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆ Rotamerse 4:1*): δ [ppm] = 1.15 (s, 1.8 H, C(CH₃)₃*), 1.17 (s, 7.2 H, C(CH₃)₃), 1.20 (s, 3 H, C(CH₃)₂, C(CH₃)₂*), 1.35 (s, 1.8 H, C(CH₃)₃*), 1.39 (s, 7.2 H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 0.6 H, C(CH₃)₂*), 1.50 (s, 2.4 H, C(CH₃)₂), 2.14-2.25 (m, 0.8 H, H-5'), 2.25-2.33 (m, 1 H, H-5', H-5'*), 2.47-2.56 (m, 0.2 H, H-5'*), 2.94 (s, 0.6 H, NCH₃*), 3.16 (s, 2.4 H, NCH₃), 3.44-3.61 (m, 0.4 H, 4''-OH), 3.65-3.79 (m, 0.8 H, 3''-OH), 3.92-4.06 (m, 3 H, H-4'', H-4''*, H-5'', H-5''*), 4.32 (ddd, *J* = 8.3, 4.4, 3.9 Hz, 0.8 H, H-4'), 4.44-4.53 (m, 0.4 H, H-3'*), H-4'*), 4.63-4.71 (m, 1.8 H, H-3', H-3'', H-3''*), 4.76-4.86 (m, 2 H, H-2', H-2'*), H-2''), 4.93-5.17 (m, 3 H, H-6', H-6'*), Cbz-CH₂, Cbz-CH₂*), 5.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.8 H, H-5), 5.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.2 H, H-5*), 5.42 (s, 0.8 H, H-1'), 5.52 (s, 0.2 H, H-1'*), 6.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.8 H, 6'-NH), 6.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.8 H, H-6), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.2 H, H-6*), 7.03-7.15 (m, 3 H, Ph), 7.21-7.31 (m, 8 H, Ph), 7.75-7.88 (m, 4 H, Ph).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 19.40 (C(CH₃)₃), 25.23 (C(CH₃)₂), 27.00 (C(CH₃)₃), 27.19 (C(CH₃)₂), 27.65 (C(CH₃)₃), 34.64 (NCH₃), 36.16 (C-5'), 49.04 (C-6'), 61.94 (C-2''), 64.73 (C-5''), 66.90 (Cbz-CH₂), 68.73 (C-3''), 70.42 (C-4''), 82.10 (C(CH₃)₃), 84.20 (C-2'), 84.41 (C-3'), 84.81 (C-4'), 95.15 (C-1'), 102.70 (C-5), 114.25 (C(CH₃)₂), 128.56, 129.87, 130.13, 133.76, 133.88, 135.87, 135.93, 135.98, 137.03 (Ph), 142.33 (C-6), 150.43 (C-2), 156.46 (Cbz-C=O), 163.22 (C-4), 170.31 (C-1'), 173.76 (C-7).

Drehwert: [α]_D²⁰ = -23.0 (c = 1.6, CH₂Cl₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 2855, 2361, 1693, 1259, 1156, 742.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} [nm] = 259.

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/MeOH 96:4) = 0.31.

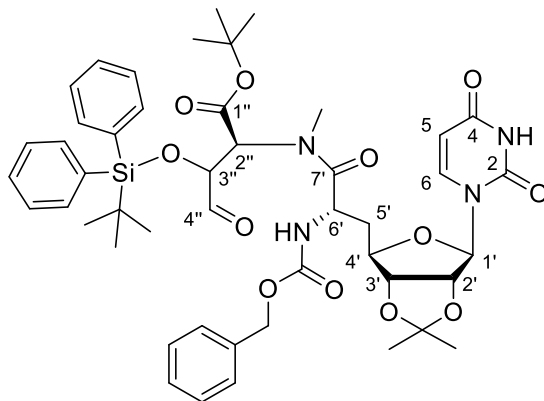
MS (ESI⁺): m/z = 931.5 [M+H]⁺.

C₄₈H₆₂N₄O₁₃Si (931.12)

ber.: 931.4155 [M+H]⁺,

gef.: 931.4153 (ESI⁺-HRMS).

7.2.3.3 Oxidative Spaltung oder Eintopf-Reaktion zur Generierung des Aldehyds **107**

**107**

Variante 1 oxidative Spaltung von **105**:

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Eine Lösung des (3''*R*)-TBDPS-geschütztesn Triol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **105** (28 mg, 30 μmol , 1.0 Äq.) und von Natriumperodat (39 mg, 0.18 mmol, 6.0 Äq.) in Aceton (1 mL) und Wasser (0.25 mL) wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von Natriumperodat (19 mg, 90 μmol , 3.0 Äq.) in Aceton (400 μL) und Wasser (100 μL) wurde erneut zur Reaktionslösung gegeben. Die Reaktion wurde nach einem weiteren Tag Rühren durch Zugabe von Natriumthiosulfat-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mir Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es konnten 15 mg Rohprodukt isoliert werden welches säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 6:4) aufgereinigt wurde.

Ausbeute: 2 mg (2 μmol , 7 %) eines leicht verunreinigten Öls.

Variante 2 oxidative Spaltung von **105**:

Eine Lösung aus (3''*R*)-TBDPS-geschütztes-Triol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptid **105** (3.0 mg, 3.2 μmol , 1.0 Äq.) und von Diacetoxyiodbenzol (1.3 mg, 3.8 μmol , 1.2 Äq.) in absolutem Dichlormethan (100 μL) wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Es konnte mittels DC kein Umsatz beobachtet werden, daher wurde die Reaktion verworfen.

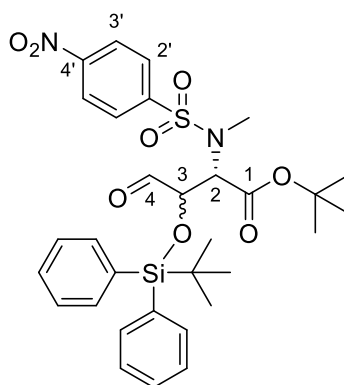
Variante 3 Eintopf-Reaktion:

2,6-Lutidin (28 μL , 26 mg, 0.25 μmol , 4.0 Äq.) wurde zu einer Lösung des (3''-*S*)-TBDPS-geschützten Allylkohol-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure **3''S-64** (57 mg, 64 μmol , 1.0 Äq.) in Dioxan (1.2 mL) und Wasser (400 μL) gegeben. Anschließend wurden Natriumperiodat (135 mg, 635 μmol , 10 Äq.) und Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 wt-% in *tert*-Butanol, 278 μL , 22.2 μmol , 0.35 Äq.) zur Lösung hinzugegeben. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Temperatur für weitere 12 Stunden auf 40 °C erhöht. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (6 mL) beendet. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur verfärbte sich die Lösung schwarz. Die Reaktionslösung wurde mit weiterer gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 60 mg eines verunreinigten braunen Öls bestehend aus **155** und **107**, sowie weiteren nicht eindeutig identifizierbaren Nebenprodukten.

7.2.3.4 Ozonolyse zur Aldehyd-Generierung

7.2.3.4.1. Synthese von *N-pNs-tert*-Butyl-(2*S*,3*RS*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)-4-oxobutanoat **112**

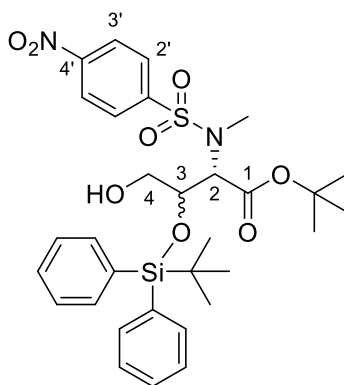


112

Durch eine Lösung von *N-pNs-tert*-Butyl-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-enoat **83** (1.10 g, 1.76 mmol, 1.0 Äq., 3*RS*, *dr* = 1/4) in absolutem Methanol (16 mL), absolutem Dichlormethan (2 mL) und absolutem Pyridin

(567 μL , 556 mg, 7.03 mmol, 4.0 Äq.) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis zur Blaufärbung der Lösung für 20 min Ozon geleitet. Nachdem Sauerstoff durch die Lösung geleitet worden war, bis die Blaufärbung verschwunden war, wurde Dimethylsulfid (785 μL , 666 mg, 17.6 mmol, 10 Äq.) zur Lösung gegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Durch die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum konnte das Rohprodukt (1.33 g; 100% = 1.10 g) erhalten werden, welches direkt ohne weitere Reinigung oder Analytik in der anschließenden Reduktion (siehe Kap. 7.2.3.4.2) verwendet wurde.

7.2.3.4.2. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat* **113**



113

Das Rohprodukt von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)-4-oxobutanoat* **112** (96 mg, 3RS, $dr = 3/1$) wurde in absolutem Methanol (2 mL) gelöst, bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit Natriumborhydrid (11 mg, 0.30 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 2.5 h gerührt. Nach erneuter Zugabe von Natriumborhydrid (6.0 mg, 0.16 mmol, 1.3 Äq.) wurde eine weitere Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, Diethylether und Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc 100:5 \rightarrow 200:15) gereinigt.

Ausbeute: 43 mg (69 μmol , ~57 %) eines leicht verunreinigten farblosen Öls, sowie 16 mg des Ausgangsmaterials.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.01 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, OH), 2.87 (s, 3 H, NCH₃), 3.52-3.57 (m, 2 H, H-4), 3.99-4.03 (m, 1 H, H-3), 4.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, H-2), 7.35-7.47 (m, 6 H, Si-Ph), 7.68-7.71 (m, 4 H, Si-Ph), 7.98-8.03 (m, 2 H, S-Aryl), 8.29-8.34 (m, 2 H, S-Aryl).

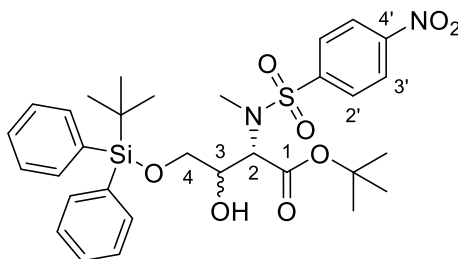
MS (ESI⁺): *m/z* = 651.2 [M+Na]⁺.

C₃₁H₄₀N₂O₈SSi (628.8)

ber.: 651.2167 [M+H]⁺,

gef.: 651.2168 (ESI⁺-HRMS).

7.2.3.4.3. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-4-((tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2-(methylamino)butanoat* **114**



114

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-3-((tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-(methylamino)-4-oxobutanoat **112** (505 mg, 806 μmol, 1.0 Äq., *3RS*, *dr* = 3/1) wurde in Methanol (20 mL) aufgenommen, bei 0 °C mit Natriumborhydrid (304 mg, 8.06 mmol, 10 Äq.) versetzt und für 30 min bei 0°C und weitere 6.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (60 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc 12:1 → 6:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 283 mg (451 μmol, 56 %, *3RS dr* = 7/3) eines leicht verunreinigten farblosen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.08 (s, 6.3 H, C(CH₃)₃), 1.10 (s, 2.7 H, C(CH₃)₃*), 1.15 (s, 2.7 H, C(CH₃)₃*), 1.16 (s, 6.3 H, C(CH₃)₃), 2.20 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.3 H, OH*), 2.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 0.7 H, OH), 2.80 (s, 2.1 H, NCH₃), 2.92 (s, 0.9 H, NCH₃*), 3.71-3.78 (m, 1.4 H, H-4), 3.83-3.87 (m, 0.6 H, H-4*), 3.91-3.97 (m, 0.7 H, H-3), 4.17-4.23 (m, 0.3 H, H-3*), 4.87

(d, $J = 6.3$ Hz, 0.3 H, H-2*), 4.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.7 H, H-2), 7.20-7.29 (m, 6 H, Si-Ph), 7.48-7.55 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.57-7.62 (m, 2 H, H-2', H-6'), 7.70-7.79 (m, 4 H, Si-Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 19.32 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.87 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.47 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.79 (NCH_3), 60.53 (C-2), 65.01 (C-4), 72.70 (C-3), 82.29 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 123.07, 123.83, 128.41, 130.15, 130.21, 133.16, 135.85, 144.83, 149.76 (Aryl), 167.94 (C-1).

DC: R_f -Wert (CH_2Cl_2) = 0.66.

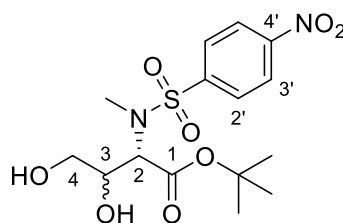
MS (ESI⁺): $m/z = 651.2$ [M+Na]⁺.

$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{SSi}$ (628.8)

ber.: 651.2167 [M+Na]⁺,

gef.: 651.2171 (ESI⁺-HRMS).

7.2.3.4.4. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-3,4-dihydroxy-2-(methylamino)butanoat 116*



116

N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)-butanoat 113 (20 mg, 32 μmol , 1.0 Äq., 3*SR* $dr = 5/1$) in absolutem Tetrahydrofuran (1 mL) wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (26 mg, 83 μmol , 2.6 Äq.) versetzt und für 105 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (10 mL) und Wasser (10 mL) versetzt und die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 10 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 \rightarrow 9:1) gereinigt.

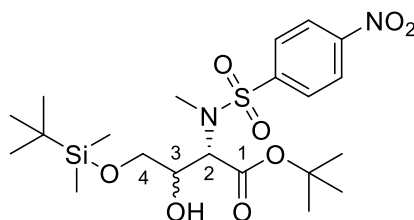
Ausbeute: 5 mg (13 μmol , 40 %, 3*RS* $dr = 5/2$) eines farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.00 (s, 2.7 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 1.03 (s, 6.3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.57 (s, 2.1 H, NCH_3), 2.93 (s, 0.9 H, NCH_3^*), 3.44-3.49 (m, 1.7 H, 2 x H-4, H-4*), 3.62 (dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz, 0.3 H, H-4*), 3.74 (ddd, $J = 7.8, 4.1, 3.9$ Hz, 0.7 H, H-3), 4.09 (ddd, $J = 6.0, 4.4, 4.4$ Hz, 0.3 H, H-3*), 4.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.7 H, H-2), 4.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.3 H, H-2*), 7.41-7.49 (m, 2 H, Aryl), 7.60-7.66 (m, 2 H, Aryl).

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/MeOH 96:4) = 0.25.

MS (ESI⁺): m/z = 413.0 [M+Na]⁺.

7.2.3.4.5. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-(methylamino)butanoat 117*



117

N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-3,4-dihydroxy-2-(methylamino)butanoat 116 (2 mg, 5.1 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) wurde in Dichlormethan (1.6 mL) gelöst und die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Imidazol (2 mg, 15 μ mol, 3.0 \ddot{A} q.) wurde die Lösung für 10 Minuten gerührt, bevor *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (3 mg, 13 μ mol, 2.5 \ddot{A} q.) hinzugegeben wurde. Nach 23 h Rühren bei Raumtemperatur konnte mittels Massenspektroskopie nur die einfach geschützte Verbindung nachgewiesen werden, daher wurden erneut Imidazol (2 mg, 15 μ mol, 3.0 \ddot{A} q.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (3 mg, 13 μ mol, 2.5 \ddot{A} q.) zur Lösung gegeben. Nach weiteren 4 h und keiner Veränderung wurde die Lösung für 4 h bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde die Verbindung säulenchromatographisch (PE/EtOAc 10: 1) gereinigt.

Ausbeute: ~2 mg (5 μ mol, 95 %) als leicht gelbliches Öl.

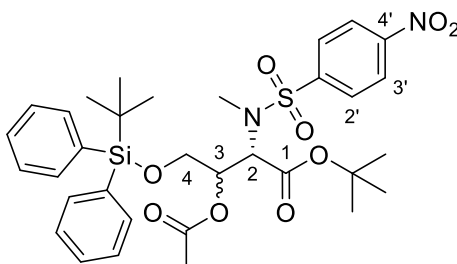
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.15 (s, 0.75 H, SiCH₃*), 0.16 (s, 0.75 H, SiCH₃*), 0.17 (s, 2.25 H, SiCH₃), 0.20 (s, 2.25 H, SiCH₃), 1.04 (s, 2.25 H, SiC(CH₃)₃*), 1.06 (s, 6.75 H, SiC(CH₃)₃), 1.20 (s, 6.75 H, C(CH₃)₃), 1.23 (s, 2.25 H, SiC(CH₃)₃*), 2.40-2.44 (m, 0.25 H, OH*), 2.69 (d_{br}, J = 6.2 Hz, 0.75 H, OH), 2.96 (s, 2.25 H, NCH₃), 3.11 (s, 0.75 H, NCH₃*), 3.74-3.83 (m, 1.75 H, 2 x H-4, H-4*), 3.90 (dd, J = 10.3, 4.1 Hz, 0.3 H, H-4*), 3.99-4.05 (m, 0.75 H, H-3), 4.29-4.34 (m, 0.25 H, H-3*), 4.89 (d, J = 5.8 Hz, 0.25 H, H-2*), 4.90 (d, J = 5.8 Hz, 0.75 H, H-2), 7.65-7.70 (m, 2 H, Aryl), 7.75-7.79 (m, 2 H, Aryl).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 9 : 1) = 0.24.

MS (ESI⁺): $m/z = 527.2$ [M+Na]⁺.

7.2.3.5 Synthese des acetylierten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 118

7.2.3.5.1. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-3-acetoxy-4-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat* 119



119

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-3-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat* **113** (410 mg, 652 μmol, 1.0 Äq., 3RS *dr* = 7/3) in absolutem Diethylether (10 mL) wurde mit Triethylamin (180 μL, 132 mg, 1.30 mmol, 2.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (15.9 mg, 130 μmol, 0.2 Äq.) und Essigsäureanhydrid (123 μL, 133 mg, 1.30 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Salzsäure (1 M, 40 mL) beendet. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte am Chromatotron.

Ausbeute: 370 mg (551 μmol, 85 %, 3RS *dr* = 7/3) eines leicht gelblichen Schaums.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.06 (s, 6.3 H, C(CH₃)₃), 1.07 (s, 2.7 H, C(CH₃)₃*), 1.21 (s, 6.3 H, C(CH₃)₃), 1.22 (s, 2.7 H, C(CH₃)₃*), 1.69 (s, 2.1 H, Ac-CH₃), 1.70 (s, 0.9 H, C=OCH₃*), 2.63 (s, 2.1 H, NCH₃), 2.78 (s, 0.9 H, NCH₃*), 3.84-3.96 (m, 2 H, H-4, H-4*), 5.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.7 H, H-2), 5.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.3 H, H-2*), 5.55 (ddd, *J* = 7.0, 5.4, 2.2 Hz, 0.7 H, H-3), 5.76 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 2.6 Hz, 0.3 H, H-3*), 7.18-7.32 (m, 6 H, Si-Ph), 7.46-7.50 (m, 1.5 H, H-3', H-5'), 7.54-7.59 (m, 2 H, H-2', H-6', H-3'*), 7.59-7.63 (m, 0.6 H, H-2'*), 7.76-7.89 (m, 4 H, Si-Ph).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 19.33 (SiC(CH₃)₃), 20.33 (Ac-CH₃), 26.82 (C(CH₃)₃), 27.35 (C(CH₃)₃), 31.22 (NCH₃), 59.18 (C-2), 62.83 (C-4), 72.19 (C-3), 82.29 (C(CH₃)₃),

123.83, 128.58, 130.13, 130.16, 133.22, 135.82, 135.95, 144.48, 149.76 (Aryl), 166.62, 168.86 (C-1, Ac-C=O).

DC: R_f -Wert (CH_2Cl_2) = 0.81.

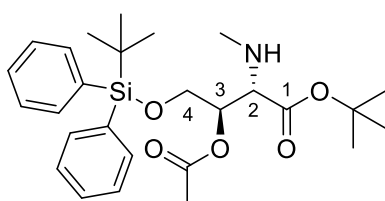
MS (ESI⁺): m/z = 693.3 [M+Na]⁺.

$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9\text{SSi}$ (670.85)

ber.: 693.2272 [M+Na]⁺,

gef.: 693.2275 (ESI⁺-HRMS).

7.2.3.5.2. Synthese von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-acetoxy-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)butanoat **120**



120

Kaliumcarbonat (22 mg, 0.19 μmol , 3.0 $\text{\AA}q.$) wurde zu einer Lösung von *N*-*p*Ns-*tert*-Butyl-(2*S*,3*RS*)-3-acetoxy-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(methylamino)butanoat **119** (42 mg, 63 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$, 3*RS* $dr = 6/1$) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) gegeben und für 5 min gerührt. Thiophenol (7.7 μL , 8.3 mg, 75 μmol , 1.2 $\text{\AA}q.$) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Rohprodukt. Die Diastereomere konnten durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:1) voneinander getrennt werden.

Ausbeute: 16 mg (33 μmol , 53 % (60 % bezogen auf das Diastereomerenverhältnis im Ausgangsmaterial) des (3*R*)-Diastereomers als leicht gelbliches Öl.

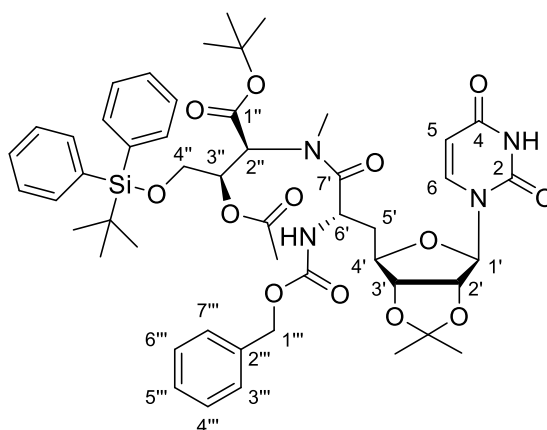
¹H-NMR (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.16 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.33 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.78 (s, 3 H, Ac- CH_3), 2.20 (s, 3 H, NCH_3), 3.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.03-4.05 (m, 2 H, H-4), 5.38 (ddd, $J = 7.4, 5.1, 4.4$ Hz, 1 H, H-3), 7.18-7.24 (m, 6 H, Si-Ph), 7.76-7.83 (m, 4 H, Si-Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 19.37 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.56 (Ac-CH_3), 26.84 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.85 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.65 (NCH_3), 63.63 (C-4), 64.27 (C-2), 74.86 (C-3), 80.69 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 129.84, 133.76, 135.90 (Ph), 169.21 (Ac-C=O), 171.51 (C-1).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.50.

MS (ESI^+): m/z = 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.3.5.3. Synthese der 3''-Acetoxy-4''-TBDPS-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure **121**



121

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung der (6'S)-Nucleosyl-*N*-Cbz-Aminosäure **66** (26.7 mg, 56.2 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (3 mL) wurden Natriumhydrogencarbonat (23.6 mg, 281 μmol , 5.0 Äq.) und DEPBT (84 mg, 0.28 μmol , 5.0 Äq.) gegeben und für 10 min gerührt. Nach der Zugabe einer Lösung von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-acetoxy-4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat **120** (30 mg, 62 μmol , 1.1 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (4 mL) wurde die Lösung langsam auf Raumtemperatur und dann auf 40 °C gebracht und bei dieser Temperatur für 4 d gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 1:1 \rightarrow 2:3) gereinigt.

Ausbeute: 37 mg (39 μmol , 70 %) eines farblosen Schaums.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.17 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.20 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.74 (s, 3 H, Ac-CH_3), 2.01-2.10 (m, 1 H, H-5'),

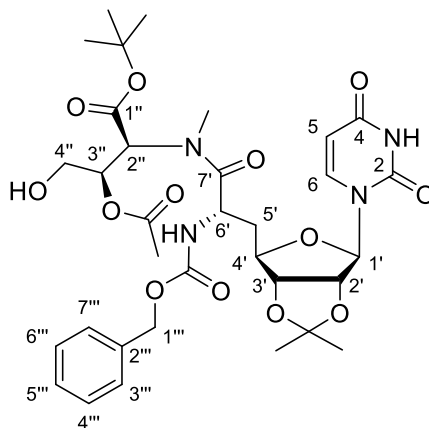
2.19-2.28 (m, 1 H, H-5'), 2.96 (s, 3 H, NCH₃), 3.92-4.04 (m, 2 H, H-4''), 4.30 (ddd, $J = 8.5, 4.5, 4.5$ Hz, 1 H, H-4'), 4.57 (dd, $J = 6.0, 4.5$ Hz, 1 H, H-3'), 4.70 (dd, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 1 H, H-2'), 4.93 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H, H-1'''), 5.00-5.04 (m, 1 H, H-6'), 5.09 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H, H-1'''), 5.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-5), 5.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, H-2''), 5.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-1'), 5.71-5.77 (m, 1 H, H-3''), 6.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 6'-NH), 6.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-6), 7.04-7.14 (m, 2 H, Cbz-Ph), 7.20-7.34 (m, 9 H, Ph), 7.75-7.84 (m, 4 H, Si-Ph), 9.64 (s, 1 H, 3-NH).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 19.33 (SiC(CH₃)₃), 20.58 (Ac-CH₃), 25.39 (C(CH₃)₂), 26.90 (SiC(CH₃)₃), 27.23 (C(CH₃)₂), 27.75 (C(CH₃)₃), 33.38 (NCH₃), 36.37 (C-5'), 48.65 (C-6'), 58.19 (C-2''), 63.47 (C-4''), 66.82 (C1'''), 72.06 (C-3''), 81.83 (C(CH₃)₃), 83.87 (C-4'), 84.11, 84.21 (C-2', C-3'), 93.71 (C-1'), 102.68 (C-5), 114.39 (C(CH₃)₂), 128.32, 128, 52, 129.97, 130.01, 133.40, 133.57, 135.87, 136.02, 137.08 (Ph), 141.77 (C-6), 150.21 (C-2), 156.05 (Cbz-C=O), 162.97 (C-4), 167.70 (C-1'''), 169.00 (Ac-C=O), 172.61 (C-7').

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:7) = 0.43.

MS (ESI⁺): $m/z = 965.6$ [M+Na]⁺.

7.2.3.5.4. Synthese der 3''-Acetoxy-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure 118



118

Die 3''-Acetoxy-4''-TBDPS-geschützte 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure **121** (37 mg, 39 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in absolutem Methanol (4 mL) gelöst, mit Ammoniumfluorid (72.6 mg, 1.96 mmol, 50.0 Äq.) versetzt und für 39 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt. Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:1 \rightarrow 3:7 \rightarrow EtOAc) lieferte ausschließlich ein Nebenprodukt, bei dem die Acetylschutzgruppe auf die primäre 4''-Position gewandert war.

Ausbeute: ~20 mg (~28 μmol , ~72 %) der 4''-Acetoxy-3''-entschützten-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure **122** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , Rotamere 1:6): δ [ppm] = 1.22 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.76 (s, 3 H, Ac- CH_3), 2.08-2.15 (m, 1 H, H-5'), 2.29-2.36 (m, 1 H, H-5'), 3.03 (s, 3 H, NCH_3), 4.13 (s_{br} , 1 H, OH), 4.22-4.37 (m, 3 H, H-4', H-4''), 4.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H-2''), 4.54-4.60 (m, 1 H, H-3'') 4.76 (dd, $J = 5.9, 4.2$ Hz, 1 H, H-3'), 4.84-4.88 (m, 1 H, H-2'), 4.96-5.03 (m, 1 H, H-6'), 5.06-5.14 (m, 2 H, H-1'''), 5.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-5), 5.48-5.51 (m, 1 H, H-1'), 6.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 6'-NH), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-6), 7.05-7.15 (m, 3 H, Ph), 7.25-7.31 (m, 2 H, Ph), 9.94 (s, 1 H, 3-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 20.40 (Ac- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.31 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.19 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.78 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 35.91 (NCH_3), 36.16 (C-5'), 48.67 (C-6'), 62.91 (C-2''), 65.60 (C-4''), 66.88 (C1'''), 68.57 (C-3''), 82.34 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 84.37 (C-2', C-3'), 84.77 (C-4'), 95.08 (C-1'), 102.66 (C-5), 114.20 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 128.18, 128.29, 128.53 (C-3''', C-4''', C-5''', C-6''', C-7'''), 137.09 (C-2'''), 142.66 (C-6), 150.42 (C-2), 156.32 (Cbz-C=O), 163.15 (C-4), 169.93 (C-1''), 170.92 (Ac- $\underline{\text{C}}=\text{O}$), 172.88 (C-7').

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 6.1$ ($c = 1.3$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2928, 1689, 1525, 1415, 1256, 1156, 1084.

UV/VIS (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] = 258.

DC: R_{f} -Wert (PE/EtOAc 1:4) = 0.34.

MS (ESI^+): $m/z = 705.34$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

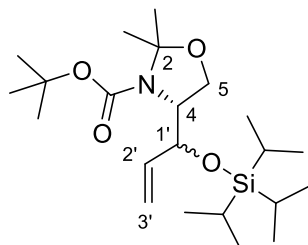
$\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{13}$ (704.73)

ber.: 705.2978 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$,

gef.: 705.2966 (ESI^+ -HRMS).

7.2.4 Synthese der TIPS-geschützten β -Hydroxy- α -Aminosäure 123

7.2.4.1 Synthese von *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-(triisopropylsilyloxy)-2'-propenyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin 124



124

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin **70** (3.23 g, 12.6 mmol, 1.0 Äq., 1'*RS* *dr* = 2/3) in absolutem Dichlormethan (50 mL) wurden 2,6-Lutidin (1.81 mL, 1.67 g, 16.3 mmol, 1.3 Äq.) und Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat (4.40 mL, 5.00 g, 16.3 mmol, 1.3 Äq.) gegeben und die Lösung wurde für 80 min bei 0 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde Salzsäure (1 M, 75 mL) zur Reaktionslösung gegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurden die Zielverbindungen durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 50:1 → 1:1) erhalten.

Ausbeute: 4.72 g (11.4 mmol, 91 %, 1'*RS* *dr* = 2/3) eines farblosen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ [ppm] = 0.92-1.11 (m, 21 H, 3 x CH(CH₃)₂), 1.38-1.52 (m, 15 H, C(CH₃)₃, C(CH₃)₂), 3.74-3.80 (m, 0.4 H, H-4*), 3.87-4.07 (m, 2.6 H, H-4, H-5, H-5*), 4.47-4.54 (m, 0.4 H, H-1'*), 4.69-4.77 (m, 0.6 H, H-1'), 5.09-5.22 (m, 2 H, H-3', H-3'*), 5.77-5.89 (m, 1 H, H-2', H-2'*).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ [ppm] = 12.40, 12.78 (CH(CH₃)₂), 18.25 (C(CH₃)₂), 28.55 (C(CH₃)₂), 28.66 (C(CH₃)₃), 61.27 (C-4), 62.53 (C-5), 63.01 (C-4*), 63.91 (C-5*), 72.27 (C-1'), 74.42 (C-1'*), 79.73, 79.92 (C(CH₃)₃, C(CH₃)₃*), 94.06 (C(CH₃)₂), 97.16 (C(CH₃)₂*), 116.52 (C-3'), 116.93 (C-3'*), 137.70 (C-2'), 140.10 (C-2'*).

DC: *R*_f-Wert (PE/EtOAc 7:3) = 0.64.

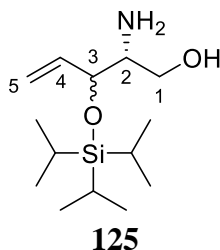
MS (ESI⁺): *m/z* = 436.2 [M+Na]⁺.

C₂₂H₄₃NO₄Si (413.67)

ber.: 414.3034 [M+H]⁺,

gef.: 414.3029 (ESI⁺-HRMS).

7.2.4.2 Synthese von (2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((triisopropylsilyloxy)-pent-4-en-1-ol 125



Die Reaktion wurde nicht unter Intergas durchgeführt.

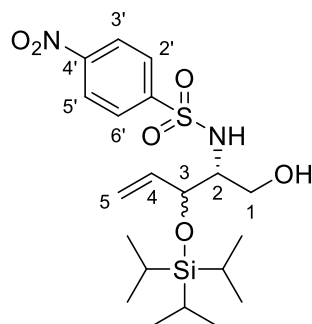
Salzsäure (5 M, 2.7 mL, 14 mmol, 4.0 Äq.) wurde zu einer Lösung von *N*-Boc-(4*R*,1'*RS*)-4-(1'-(triisopropylsilyloxy)-2'-propenyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin **124** (1.40 g, 3.38 mmol, 1.0 Äq., 1'*RS* *dr* = 2/3) in Tetrahydrofuran (25 mL) gegeben und unter Rückfluss für 4.5 h bei 70 °C erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur gebracht und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufgrund der Instabilität des Produktes wurde es direkt in der nächsten Reaktion weiter umgesetzt. Diese Reaktion konnte nicht im größerem Maßstab reproduziert werden.

Ausbeute: 990 mg Rohprodukt (100 % = 924 mg) eines leicht braunen Öls..

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.11-1.23 (m, 21 H, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂*), 2.85 (ddd, *J* = 9.7, 7.3, 5.1 Hz, 0.85 H, H-2), 2.94 (ddd, *J* = 9.5, 7.1, 4.7 Hz, 0.15 H, H-2*), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 0.85 H, H-1_a), 3.61 (dd, *J* = 10.5, 7.1 Hz, 0.15 H, H-1*_a), 3.70-3.77 (m, 1 H, H-1_b, H-1*_b), 4.20-4.27 (m, 1 H, H-3, H-3*), 5.04-5.21 (m, 2 H, H-5, H-5*), 5.71-5.86 (m, 1 H, H-4, H-4*).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 11.35 (CH(CH₃)₂*), 11.41 (CH(CH₃)₂), 16.92 (CH(CH₃)₂), 16.95 (CH(CH₃)₂*), 56.79 (C-2), 56.95 (C-2*), 61.87 (C-1*), 62.13 (C-1), 75.23 (C-3*), 75.40 (C-3), 114.99 (C-5), 115.34 (C-5*), 137.12 (C-4*), 137.84 (C-4).

7.2.4.3 Synthese von *N-p*Ns-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-(triisopropylsilyloxy)pent-4-en-1-ol **126**

**126**

Eine Lösung des Rohprodukts von (2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-((triisopropylsilyloxy)-pent-4-en-1-ol **125** (990 mg, 3*RS* *dr* = 2/3) in absolutem Dichlormethan (20 mL) wurde auf 0 °C gebracht und anschließend mit Diisopropylethylamin (1.3 mL, 0.98 mg, 7.6 mmol, 2.3 Äq.) versetzt und für 10 min gerührt. 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (768 mg, 3.50 mmol, 1.0 Äq.) wurde zur Reaktionslösung gegeben und die Lösung wurde für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Salzsäure (1 M, 20 mL) beendet und die organische Phase wurde mit Salzsäure (1 M, 2 x 20 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂) lieferte die Titelverbindung.

Ausbeute: 468 mg (1.02 mmol, 30 %, 3*RS* *dr* = 1/3) eines leicht braunen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.94-1.08 (m, 21 H, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂*), 1.27-1.32 (m, 1 H, OH, OH*), 3.16-3.23 (m, 0.25 H, H-2*), 3.30-3.37 (m, 0.75 H, H-2), 3.38-3.48 (m, 1.5 H, H-1), 3.62-3.70 (m, 0.5 H, H-1*), 4.41-4.45 (m, 0.75 H, H-3), 4.48-4.52 (m, 0.25 H, H-3*), 4.78 (ddd, *J* = 10.4, 1.4, 1.4 Hz, 0.75 H, H-5_a), 4.86 (ddd, *J* = 10.6, 1.4, 1.4 Hz, 0.25 H, H-5*_a), 5.01-5.06 (m, 1.75 H, H-5_b, H-5*_b, NH), 5.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.25 H, NH*), 5.43-5.58 (m, 1 H, H-4, H-4*), 7.50-7.56 (m, 4 H, Aryl).

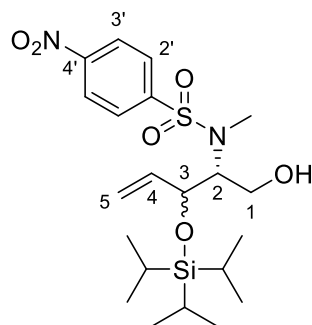
¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 12.41 (CH(CH₃)₂), 12.54 (CH(CH₃)₂*), 17.99 (CH(CH₃)₂), 18.10 (CH(CH₃)₂*), 59.47 (C-2), 59.80 (C-2*), 60.88 (C-1), 61.36 (C-1*), 74.06 (C-3), 76.22 (C-3*), 117.12 (C-5), 117.56 (C-5*), 123.92 (C-2', C-3', C-5', C-6', C-2'*, C-3'*, C-5'*, C-6'*), 137.25 (C-4), 137.56 (C-4*), 146.41 (C-1'), 149.79 (C-4', C-4'*).

DC: *R_f*-Wert (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0.49.

MS (ESI⁺): *m/z* = 481.1 [M+Na]⁺.

$C_{20}H_{34}N_2O_6SSi$ (458.65)ber.: 459.1980 $[M+H]^+$,gef.: 459.1976 (ESI^+ -HRMS).

7.2.4.4 Synthese von *N-pNs*-(2*R*,3*RS*)-3-(triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)-pent-4-en-1-ol **127**

**127**

Eine Lösung von *N-pNs*-(2*R*,3*RS*)-2-Amino-3-(triisopropylsilyloxy)pent-4-en-1-ol **126** (1.10 g, 2.40 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 2/3) in absolutem Dimethylformamid (10 mL) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Caesiumcarbonat (938 mg, 2.88 mmol, 1.2 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (30 mL) getropft. Nach 5 min wurde Methyljodid (672 μ L, 1.53 g, 10.8 mmol, 4.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und für 17 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 873 mg (1.85 mmol, 77 %, 3*RS* *dr* = 2/3) eines leicht gelblichen Öls.

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.60 (t, J = 4.7 Hz, 0.7 H, OH), 0.67 (t, J = 5.2 Hz, 0.3 H, OH*), 0.99-1.13 (m, 21 H, $CH(CH_3)_2$), 2.65 (s, 3 H, NCH_3 , NCH_3^*), 3.25 (ddd, J = 11.4, 9.4, 4.7 Hz, 0.7 H, H-1_a), 3.49 (ddd, J = 11.6, 6.4, 5.2 Hz, 0.3 H, H-1*_a), 3.54-3.61 (m, 1 H, H-1_b, H-1*_b), 3.94 (ddd, J = 8.7, 6.4, 4.7 Hz, 0.3 H, H-2*), 4.01 (ddd, J = 9.4, 4.7, 4.2 Hz, 0.7 H, H-2), 4.37 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 0.3 H, H-3*), 4.45-4.48 (m, 0.7 H, H-3), 4.85-4.89 (m, 0.3 H, H-5*_a), 4.91 (ddd, J = 10.4, 1.6, 0.9 Hz, 0.7 H, H-5_a), 5.03 (ddd, J = 17.3, 1.3, 0.9 Hz, 0.3 H, H-5*_b), 5.12 (dt, J = 17.3, 1.6 Hz, 0.7 H, H-5_b), 5.65 (ddd, J = 17.3, 10.4,

7.3 Hz, 0.7 H, H-4), 5.74 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 8.3$ Hz, 0.3 H, H-4*), 7.52 (ddd, $J = 8.8, 2.2, 2.0$ Hz, 0.3 H, H-3'*, H-5'*), 7.59 (ddd, $J = 9.1, 2.2, 2.2$ Hz, 0.7 H, H-3', H-5'), 7.63-7.68 (m, 2 H, H-2', H-2'*, H-6', H-6'*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 12.50 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 12.75 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2^*$), 18.15 ($\text{C}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$), 18.18 ($\text{C}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2^*$), 30.43 (NCH_3^*), 30.62 (NCH_3), 58.64 (C-1), 59.50 (C-1*), 63.45 (C-2), 64.28 (C-2*), 76.00 (C-3), 76.75 (C-3*), 117.31 (C-5, C-5*), 123.92 (C-2', C-2'*, C-6', C-6'*), 128.37, 128.49 (C-3', C-3'*, C-5', C-5'*), 137.80 (C-4), 139.15 (C-4*), 145.09 (C-1'), 145.61 (C-1'*), 149.57 (C-4'*), 149.64 (C-4').

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.45.

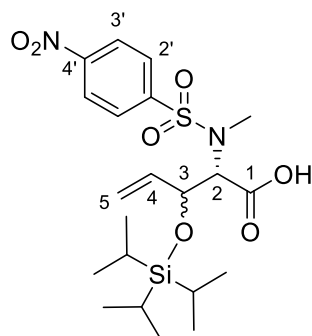
MS (ESI⁺): $m/z = 495.1$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ (472.67)

ber.: 473.2136 [$\text{M}+\text{H}$]⁺,

gef.: 473.2130 (ESI⁺-HRMS).

7.2.4.5 Synthese von *N-pNs*-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-(triisopropylsilyloxy)-pent-4-ensäure **128**



128

Diese Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Eine Lösung von *N-pNs*-(2*R*,3*RS*)-3-(triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)-pent-4-en-1-ol **127** (2.21 g, 4.68 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* $dr = 1/3$), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (219 mg, 1.40 mmol, 0.3 Äq.) und Diacetoxyiodbenzol (3.31 g, 10.3 mmol, 2.2 Äq.) in Wasser (40 mL) und Acetonitril (40 mL) wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (50 mL) versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure (2 M) auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und dann mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Reaktion verwendet.

Ausbeute: 3.50 g (100 % = 2.28 g, 3*RS* *dr* = 1/3) eines braunen verunreinigten Öls.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.06-1.24 (m, 21 H, 3 x CH(CH₃)₂), 3.00 (s, 3 H, NCH₃), 4.56 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-2), 4.85 (dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 0.8 H, H-3), 5.06 (dd, *J* = 14.1, 10.0 Hz, 1 H, H-5), 5.19 (dd, *J* = 17.4, 10.0 Hz, 1 H, H-5), 5.80-5.89 (m, 1 H, H-4), 7.61-7.68 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.75-7.82 (m, 2 H, H-2', H-6'), 9.34 (s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 12.43 (CH(CH₃)₂), 18.12 (CH(CH₃)₂), 33.35 (NCH₃), 70.78 (C-2), 74.98 (C-3), 118.10 (C-5), 123.89 (C-2', C-6'), 127.29 (C-3', C-5'), 136.94 (C-4), 144.68 (C-1'), 149.83 (C-4'), 196.39 (C-1).

DC: *R_f*-Wert (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0.18.

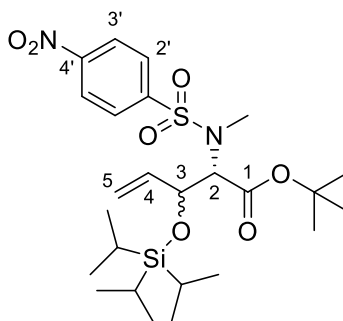
MS (ESI⁺): *m/z* = 487.1 [M+H]⁺.

C₂₁H₃₄N₂O₇SSi (486.66)

ber.: 485.1783 [M-H]⁻,

gef.: 485.1786 (ESI-HRMS).

7.2.4.6 Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-(triisopropylsilyloxy)pent-4-enoat 123*



123

tert-Butyltrichloracetimidat (6.3 mL, 7.7 g, 35 mmol, 7.5 Äq.) und Bortrifluorid-diethyletherat (173 µL, 199 mg, 1.40 mmol, 0.3 Äq.) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von *N-pNs-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-(triisopropylsilyloxy)pent-4-ensäure 128* (2.28 g, 4.68 mmol, 1.0 Äq., 3*RS* *dr* = 1/3) in absolutem Dichlormethan (50 mL) gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurden Ethylacetat (150 mL) und gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (150 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 150 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20:1 → 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.35 g (2.49 mmol, 53 %, 3*RS* *dr* = 5/6) eines braunen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.02-1.14 (m, 30 H, 3 x CH(CH₃)₂, 3 x CH(CH₃)₂*, C(CH₃)₃, C(CH₃)₃*), 2.73 (s, 0.6 H, NCH₃*), 3.13 (s, 2.4 H, NCH₃), 4.67 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.8 H, H-2), 4.70-4.73 (m, 0.4 H, H-2*, H-3*), 4.91 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 0.8 H, H-3), 4.93-4.99 (m, 1 H, H-5_a, H-5*_a), 5.01-5.06 (m, 0.8 H, H-5_b), 5.06-5.11 (m, 0.2 H, H-5*_b), 5.94 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.1 Hz, 0.8 H, H-4), 5.98-6.05 (m, 0.2 H, H-4*), 7.50-7.56 (m, 2 H, H-3', H-3'*), H-5', H-5'*), 7.63-7.70 (m, 2 H, H-2', H-2'*), H-6', H-6'*).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 12.70 (CH(CH₃)₂), 12.78 (CH(CH₃)₂*), 17.82 (CH(CH₃)₂*), 18.18 (CH(CH₃)₂), 27.52 (C(CH₃)₃*), 27.56 (C(CH₃)₃), 31.32 (NCH₃*), 33.26 (NCH₃), 64.85 (C-2*), 65.48 (C-2), 74.94 (C-3*), 76.25 (C-3), 81.87 (C(CH₃)₃*), 82.12 (C(CH₃)₃), 118.03 (C-5), 118.37 (C-5*), 123.75 (C-2', C-2'*), C-6', C-6'*), 128.48, 128.50 (C-3', C-3'*), C-5', C-5'*), 137.95 (C-4), 138.42 (C-4*), 145.05 (C-1'), 145.45 (C-1'*), 149.76 (C-4*', C-4'), 167.22 (C-1), 167.30 (C-1*).

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.59.

MS (ESI⁺): *m/z* = 565.2 [M+Na]⁺.

C₂₅H₄₂N₂O₇SSi (542.76)

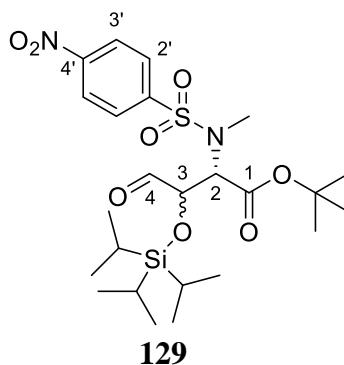
ber.: 565.2374 [M+Na]⁺,

gef.: 565.2383 (ESI⁺-HRMS).

7.2.5 Aufbau des TIPS-geschützten Nucleosyl-Aminosäure-Peptids

7.2.5.1 Einführung der Aldehyd-Funktion mit anschließender Reduktion

7.2.5.1.1. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3R)-2-(methylamino)-3-(triisopropylsilyloxy)-4-oxobutanoat 3R-129* und *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3S)-2-(methylamino)-3-(triisopropylsilyloxy)-4-oxobutanoat 3S-129*



Durch eine Lösung von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3RS)-2-(methylamino)-3-(triisopropylsilyloxy)pent-4-enoat 123* (670 mg, 1.23 mmol, 1.0 Äq., *3RS dr = 5/6*) in absolutem Methanol (8 mL), absolutem Dichlormethan (1 mL) und absolutem Pyridin (398 μ L, 390 mg, 4.93 mmol, 4.0 Äq.) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zur Blaufärbung der Lösung für 20 min Ozon geleitet. Nachdem Sauerstoff durch die Lösung geleitet worden war, bis die Blaufärbung verschwunden war, wurde Dimethylsulfid (465 μ L, 547 mg, 12.3 mmol, 10 Äq.) zur Lösung gegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Durch die Entfernung des Lösungsmittel im Vakuum konnte das Rohprodukt erhalten werden, welches durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20:1) gereinigt wurde. Hierbei konnten die zwei Diastereomere voneinander getrennt werden.

Ausbeute 3''R-129: 257 mg (472 μ mol, 38 % (70 % bezogen auf den Diastereomerenanteil im Ausgangsmaterial)) eines farblosen Öls.

Ausbeute 3''S-129: 218 mg (400 μ mol, 32 % (72 % bezogen auf den Diastereomerenanteil im Ausgangsmaterial)) eines farblosen Öls.

3''R-129:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.91-1.04 (m, 30 H, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.90 (s, 3 H, NCH_3), 4.66 (dd, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 1 H, H-3), 5.29 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-2), 7.45-7.48 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.62-7.65 (m, 2 H, H-2', H-6'), 9.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 12.76 (CH(CH₃)₂), 17.86 (CH(CH₃)₂), 27.35 (C(CH₃)₃), 33.26 (NCH₃), 63.71 (C-2), 80.22 (C-3), 83.16 (C(CH₃)₃), 123.86 (C-2', C-6'), 128.46 (C-3', C-5'), 144.41 (C-1'), 149.91 (C-4'), 165.72 (C-1), 200.54 (C-4).

Drehwert: [α]_D²⁰ = 25.8 (c = 0.39, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3423, 2929, 2866, 1597, 1392, 1350, 1137.

UV/VIS (MeOH): λ_{max} [nm] = 272.

DC: R_f-Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.57.

MS (ESI⁺): m/z = 567.2 [M+Na]⁺.

C₂₅H₄₀N₂O₈SSi (544.74)

ber.: 567.2167 [M+Na]⁺,

gef.: 567.2161 (ESI⁺-HRMS).

3''S-129:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.00-1.07 (m, 30 H, 3 x CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃), 2.99 (s, 3 H, NCH₃), 4.84 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1 H, H-3), 4.99 (d, J = 3.4 Hz, 1 H, H-2), 7.44-7.49 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.63-7.68 (m, 2 H, H-2', H-6'), 9.55 (d, J = 1.0 Hz, 1 H, H-4).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 12.74 (CH(CH₃)₂), 17.87 (CH(CH₃)₂), 27.42 (C(CH₃)₃), 33.53 (NCH₃), 62.37 (C-2), 79.55 (C-3), 83.11 (C(CH₃)₃), 123.82 (C-2', C-6'), 128.51 (C-3', C-5'), 144.30 (C-1'), 149.92 (C-4'), 166.25 (C-1), 199.34 (C-4).

Drehwert: [α]_D²⁰ = -159.0 (c = 0.67, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3408, 2931, 2867, 1737, 1605, 1532, 1349, 1138.

UV/VIS (MeOH): λ_{max} [nm] = 277.

DC: R_f-Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.52.

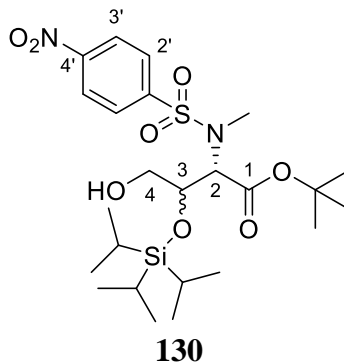
MS (ESI⁺): m/z = 567.2 [M+Na]⁺.

C₂₅H₄₀N₂O₈SSi (544.74)

ber.: 567.2167 [M+Na]⁺,

gef.: 567.2165 (ESI⁺-HRMS).

7.2.5.1.2. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-(triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat 3*R*-130* und *N-pNs-tert-Butyl-(2*S*,3*S*)-3-(triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat 3*S*-130*



Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Das Rohprodukt von *N-pNs-tert-Butyl-(2*S*,3*RS*)-2-(methylamino)-3-(triisopropylsilyloxy)-4-oxobutanoat 129* (127 mg, 234 μmol , 1.0 Äq., $dr = 6/5$) wurde in Methanol (3 mL) gelöst, bei 0 °C mit Natriumborhydrid (88 mg, 2.3 mmol, 10 Äq.) versetzt und für 4.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL), Ethylacetat und Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt.

Ausbeute 3*R*-130: 39 mg (71 μmol , 30 % (56 % bezogen auf den Diastereomerenanteil im Ausgangsmaterial)) eines leicht gelblichen Öls.

Ausbeute 3*S*-130: 41 mg (75 μmol , 32 % (71 % bezogen auf den Diastereomerenanteil im Ausgangsmaterial)) eines leicht gelblichen Öls.

3*R*-130:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.93-1.03 (m, 30 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.97-3.04 (m, 1 H, OH), 3.16 (s, 3 H, NCH_3), 3.70-3.77 (m, 1 H, H-4_a), 3.77-3.85 (m, 1 H, H-4_b), 4.71-4.78 (m, 2 H, H-2, H-3), 7.36-7.41 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.65-7.70 (m, 2 H, H-2', H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 12.93 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 18.34 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.56 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 34.58 (NCH_3), 61.43 (C-2), 63.01 (C-4), 75.39 (C-3), 82.43 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 124.01 (C-2', C-6'), 128.63 (C-3', C-5'), 144.25 (C-1'), 150.09 (C-4'), 167.73 (C-1).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.46.

MS (ESI⁺): $m/z = 569.2$ [M+Na]⁺.

C₂₄H₄₂N₂O₈SSi (546.75)

ber.: 547.2504 [M+H]⁺,

gef.: 547.2501 (ESI⁺-HRMS).

3S-130:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.02 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.06-1.16 (m, 21 H, CH(CH₃)₂), 2.20-2.27 (m, 1 H, OH), 2.74 (s, 3 H, NCH₃), 3.63-3.70 (m, 1 H, H-4_a), 3.71-3.78 (m, 1 H, H-4_b), 4.22 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 3.3$ Hz, 1 H, H-3), 4.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-2), 7.45-7.50 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.64-7.68 (m, 2 H, H-2', H-6').

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 13.28 (C(CH₃)₂), 18.34 (CH(C(CH₃)₂)), 27.62 (C(CH₃)₃), 31.75 (NCH₃), 61.51 (C-2), 63.26 (C-4), 73.14 (C-3), 82.05 (C(CH₃)₃), 124.02 (C-2', C-6'), 128.83 (C-3', C-5'), 144.71 (C-1'), 150.05 (C-4'), 167.43 (C-1).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.53.

MS (ESI⁺): $m/z = 569.2$ [M+Na]⁺.

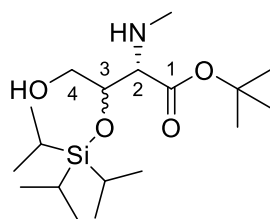
C₂₄H₄₂N₂O₈SSi (546.75)

ber.: 547.2504 [M+H]⁺,

gef.: 547.2503 (ESI⁺-HRMS).

7.2.5.2 Peptidkupplung mit freier Hydroxyl-Funktion

7.2.5.2.1. Synthese von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-((triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat **3R-131** und *tert*-Butyl-(2*S*,3*S*)-3-((triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat **3S-131**



131

3''R-131:

Kaliumcarbonat (184 mg, 1.33 mmol, 3.0 Äq.) wurde zu einer Lösung von *N*-*p*Ns-*tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-((triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat **3R-130** (243 mg, 444 μ mol, 1.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (5 mL) gegeben und für 5 min gerührt. Thiophenol (59 μ L, 64 mg, 0.58 μ mol, 1.2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit

Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 250 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (250 mL) gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Rohprodukt, welches durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8:1 → 6:1) gereinigt wurde.

3S-131:

Kaliumcarbonat (42 mg, 0.31 mmol, 3.1 Äq.) wurde zu einer Lösung von *N-pNs-tert*-Butyl-(2*S*,3*S*)-3-(triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat **3S-130** (56 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (3 mL) gegeben und für 5 min gerührt. Thiophenol (13 µL, 14 mg, 0.12 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Rohprodukt, welches durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 9:1 → 5:1) gereinigt wurde.

Ausbeute 3R-131: 36 mg (0.10 µmol, 22 %) eines leicht gelblichen Öls.

Ausbeute 3S-131: 25 mg (69 µmol, 68 %) eines leicht gelblichen Öls.

3R-131:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.01-1.20 (m, 21 H, CH(CH₃)₂), 1.37 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.10 (s, 3 H, NCH₃), 3.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-2), 3.79 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 1 H, H-4_a), 3.92 (dd, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1 H, H-4_b), 4.21 (ddd, *J* = 4.1, 2.2, 2.0 Hz, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 13.04 (CH(CH₃)₂), 18.32 (CH(CH₃)₂), 27.98 (C(CH₃)₃), 34.54 (NCH₃), 67.77 (C-4), 68.62 (C-2), 72.75 (C-3), 80.89 (C(CH₃)₃), 171.07 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 16.0$ (c = 0.50, CH₂Cl₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2942, 2866, 1729, 1391, 1155, 1113, 919, 680.

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.11.

MS (ESI⁺): *m/z* = 362.2 [M+Na]⁺.

C₁₈H₃₉NO₄Si (361.6)

ber.: 362.2721 [M+H]⁺,

gef.: 362.2719 (ESI⁺-HRMS).

3S-131:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.04-1.15 (m, 21 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.20 (s, 3 H, NCH_3), 3.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, H-2), 3.83 (dd, $J = 10.5, 7.4$ Hz, 1 H, H-4_a), 3.91 (dd, $J = 10.5, 4.2$ Hz, 1 H, H-4_b), 4.28 (ddd, $J = 7.4, 5.2, 4.2$ Hz, 1 H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 13.05 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 18.36 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 28.09 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 35.29 (NCH_3), 66.07 (C-4), 69.44 (C-2), 74.27 (C-3), 81.11 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 171.82 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 39.1$ ($c = 0.46$, CH_2Cl_2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2925, 2864, 1736, 1465, 1368, 1257, 1158, 681.

DC: R_{f} -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.12.

MS (ESI^+): $m/z = 362.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

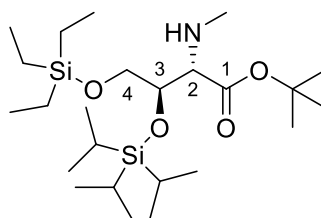
$\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$ (361.6)

ber.: 362.2721 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

gef.: 362.2722 (ESI^+ -HRMS).

7.2.5.3 Peptidkupplung mit der TES-Schutzgruppe an der Hydroxyl-Funktion

7.2.5.3.1. Synthese von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-4-(triethylsilyloxy)-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat 134



134

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-((triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)-butanoat **3R-131** (28 mg, 77 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (2 mL) wurden Imidazol (10.5 mg, 155 μmol , 2.0 Äq.) und Triethylsilylchlorid (16 μL , 97 μmol , 1.3 Äq.) gegeben und die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach DC-Kontrolle in der kein vollständiger Umsatz ersichtlich war, wurde erneut Imidazol (10.5 mg, 155 μmol , 2.0 Äq.) und Triethylsilylchlorid (16 μL , 97 μmol , 1.3 Äq.) zur Lösung gegeben und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Wasser (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 20 mL) und gesättigter

Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden die Zielverbindungen durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 6:1) erhalten.

Ausbeute: 22 mg (46 μmol , 60 %, 76 % brsm) eines leicht gelblichen Öls sowie 6 mg des Ausgangsmaterials.

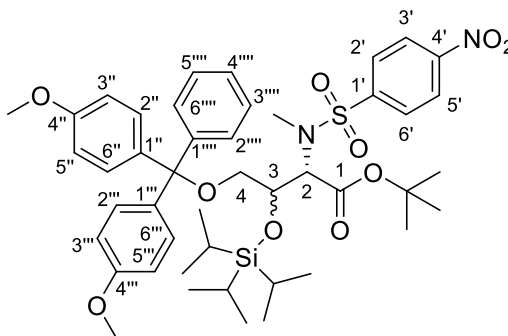
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.64 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H, Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 1.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H, Si- CH_2CH_3), 1.14-1.18 (m, 21 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.27 (s, 3 H, NCH_3), 3.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-2), 3.83 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1 H, H-4), 4.18 (dd, $J = 9.2, 8.3$ Hz, 1 H, H-4), 4.49 (ddd, $J = 8.3, 5.1, 2.0$ Hz, 1 H, H-3).

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.51.

MS (ESI^+): $m/z = 476.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.5.4 Peptidkupplung mit der DMTr-Schutzgruppe an der Hydroxyl-Funktion

7.2.5.4.1. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3R)-4-(4'',4'''-dimethoxytrityloxy)-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat 3R-136* und *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3S)-4-(4'',4'''-dimethoxytrityloxy)-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat 3S-136*



136

3R-136

Eine Lösung von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3R)-3-(triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat 3R-130* (67 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in absoluten Pyridin (3 mL) wurde mit 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (58 mg, 0.17 mmol, 1.4 Äq.) versetzt. Nach 4.5 d

Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20:1 + 0.5 % Pyridin) gereinigt.

3S-136

Eine Lösung von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3S)-3-(triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat 3S-130* (34 mg, 62 μmol , 1.0 Äq.) in absoluten Pyridin (1 mL) wurde mit 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (30 mg, 87 μmol , 1.4 Äq.) versetzt. Nach 4 d Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (PE/CH₂Cl₂ 1:1 + 1 % Pyridin) gereinigt.

Ausbeute 3R-136: 88 mg (0.1 mmol, 85 %, 94 % brsm) eines leicht gelblichen Schaums und 6.4 mg des Ausgangsmaterials.

Ausbeute 3S-136: 21 mg (25 μmol , 40 %, 67 % brsm) eines leicht gelblichen Schaums und 14 mg des Ausgangsmaterials.

3R-136:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.78-0.87 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.90-0.94 (m, 18 H, CH(CH₃)₂), 1.11 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.21 (s, 3 H, NCH₃), 3.27 (s, 6 H, OCH₃), 3.45 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1 H, H-4_a), 3.79 (dd, $J = 9.6, 9.0$ Hz, 1 H, H-4_b), 4.48 (ddd, $J = 9.6, 5.0, 1.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-2), 6.81-6.85 (m, 4 H, H-3'', H-3''', H-5'', H-5'''), 7.05-7.10 (m, 1 H, H-4'''), 7.21-7.27 (m, 2 H, H-3''', H-5'''), 7.54-7.74 (m, 10 H, H-2', H-3', H-5', H-6', H-2'', H-2''', H-6'', H-6''', H-2''', H-6''').

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 13.15 (CH(CH₃)₂), 18.33, 18.34 (CH(CH₃)₂), 27.91 (C(CH₃)₃), 33.12 (NCH₃), 54.80 (OCH₃), 62.47 (C-2), 65.25 (C-4), 76.43 (C-3), 81.97 (C(CH₃)₃), 87.56 (CPh₃), 113.66 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 124.02 (C-3', C-5'), 125.69 (C-4'''), 127.31 (C-3''', C-5'''), 128.55, 128.76, 129.32 (C-2'', C-6'', C-2'''; C-2''', C-6'''; C-6'''), 130.68 (C-2', C-6'), 136.24, 136.40 (C-1'', C-1'''), 145.19, 145.28 (C-1', C-1'''), 149.94 (C-4'), 159.37, 159.39 (C-4', C-4''), 167.37 (C-1).

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/ MeOH 99.9:0.1) = 0.81.

3S-136:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.77-0.87 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.89-0.99 (m, 18 H, CH(CH₃)₂), 1.17 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.18 (s, 3 H, NCH₃), 3.31 (s, 3 H, OCH₃), 3.32 (s, 3 H, OCH₃), 3.56 (dd, $J = 9.4, 4.5$ Hz, 1 H, H-4_a), 3.85 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1 H, H-4_b), 4.84 (ddd,

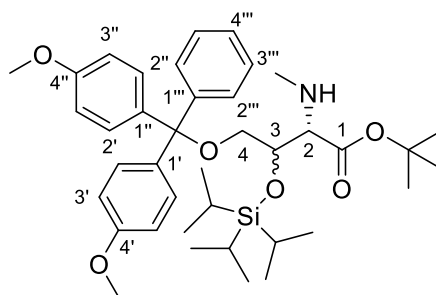
$J = 9.4, 4.5, 2.8$ Hz, 1 H, H-3), 5.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-2), 6.81-6.88 (m, 4 H, H-3'', H-3''', H-5'', H-5'''), 7.03-7.08 (m, 1 H, H-4'''), 7.23-7.28 (m, 2 H, H-3''', H-5'''), 7.62-7.71 (m, 8 H, H-2', H-3', H-5', H-6', H-2'', H-2''', H-6'', H-6'''), 7.80-7.84 (m, 2 H, H-2''', H-6''').

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 12.57 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 18.23, 18.29 ($\text{C}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$), 27.69 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 33.83 (NCH_3), 54.61 (OCH_3), 62.10 (C-2), 64.13 (C-4), 74.55 (C-3), 82.31 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 88.10 (CPh_3), 113.51, 113.59 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 123.71 (C-3', C-5'), 127.03 (C-4'''), 128.19 (C-3''', C-5'''), 128.75, 129.05 (C-2'', C-6'', C-2'''; C-2''', C-6'''; C-6'''), 130.62, 130.83 (C-2', C-6'), 136.26, 136.46 (C-1'', C-1'''), 144.78 (C-1'), 145.66 (C-1'''), 149.79 (C-4'), 159.14, 159.19 (C-4', C-4''), 168.76 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.5$ ($c = 0.74$, CH_2Cl_2).

DC: R_{F} -Wert (CH_2Cl_2) = 0.69.

7.2.5.4.2. Synthese von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-4-(4',4''-dimethoxytrityloxy)-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat **3R-137** und *tert*-Butyl-(2*S*,3*S*)-4-(4',4''-dimethoxytrityloxy)-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat **3S-137**



137

3R-137

Kaliumcarbonat (43 mg, 0.31 mmol, 3.0 Äq.) wurde zu einer Lösung von *N-p*Ns-*tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-4-(4',4''-dimethoxytrityloxy)-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat **3R-136** (88 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) gegeben und für 5 min gerührt. Thiophenol (13 μL , 14 mg, 0.124 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 15 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das

Rohprodukt, welches durch Säulenchromatographie (PE/CH₂Cl₂ 1:2 + 0.5 % Pyridin) gereinigt wurde.

3S-137

Kaliumcarbonat (7.8 mg, 56 μmol, 3.0 Äq.) wurde zu einer Lösung von *N-pNs-tert*-Butyl-(2*S*,3*S*)-4-(4'',4'''-dimethoxytrityloxy)-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat **3S-136** (16 mg, 19 μmol, 1.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) gegeben und für 5 min gerührt. Thiophenol (2.3 μL, 2.5 mg, 23 μmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 15 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Rohprodukt, welches durch Säulenchromatographie (PE/CH₂Cl₂ 1:2 + 0.5 % Pyridin) gereinigt wurde.

Ausbeute 3R-137: 56 mg (84 μmol, 82 %) eines leicht gelblichen Schaums.

Ausbeute 3S-137: 6 mg (9 μmol, 48 %, 76 % brsm) eines leicht gelblichen Schaums und 6 mg des Ausgangsmaterials.

3R-137:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.02-1.15 (m, 21 H, CH(CH₃)₂), 1.38 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.45 (s, 3 H, NCH₃), 3.30 (s, 6 H, OCH₃), 3.50 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1 H, H-4), 3.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2), 3.76 (dd, *J* = 9.1, 7.9 Hz, 1 H, H-4), 4.56 (ddd, *J* = 7.9, 5.3, 2.2 Hz, 1 H, H-3), 6.75-6.80 (m, 4 H, H-3', H-3'', H-5', H-5''), 7.03-7.09 (m, 1 H, H-4'''), 7.17-7.22 (m, 2 H, H-3''', H-5'''), 7.53-7.58 (m, 4 H, H-2', H-2'', H-6', H-6''), 7.69-7.73 (m, 2 H, H-2''', H-6''').

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 12.91 (CH(CH₃)₂), 18.30 (CH(CH₃)₂), 28.18 (C(CH₃)₃), 35.68 (NCH₃), 54.60 (OCH₃), 65.60 (C-4), 67.44 (C-2), 75.79 (C-3), 80.43 (C(CH₃)₃), 87.07 (CPh₃), 113.34 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 126.86 (C-4'''), 127.37 (C-3''', C-5'''), 128.76 (C-2''', C-6'''), 130.60, 130.66 (C-2'; C-2'', C-6'; C-6''), 136.60, 136.74 (C-1', C-1''), 145.80 (C-1'''), 159.02, 159.05 (C-4', C-4''), 171.25 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 7.1$ (*c* = 0.70, CH₂Cl₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3397, 2931, 2866, 2364, 1606, 1509, 1318, 1251, 1132.

UV/VIS (MeOH): λ_{\max} [nm] = 233.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96:4) = 0.63.

MS (ESI⁺): m/z = 686.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_6\text{Si}$ (663.97)

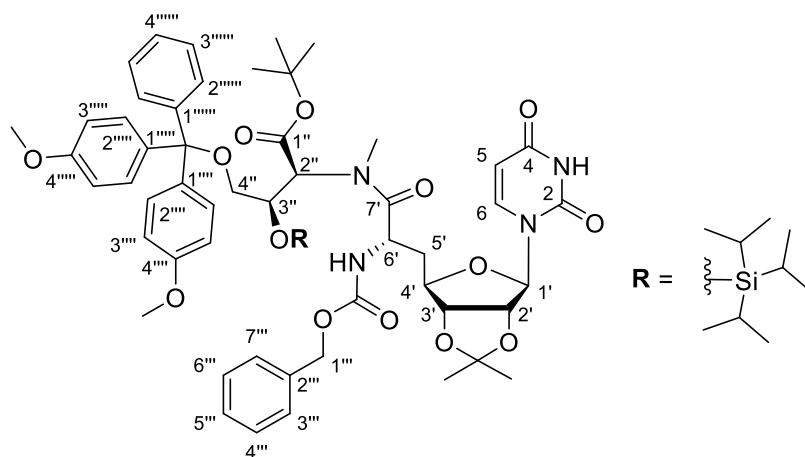
ber.: 664.4028 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

gef.: 664.4027 (ESI⁺-HRMS).

3S-137:

¹H-NMR (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.87-1.11 (m, 21 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.54 (s, 3 H, NCH_3), 3.27-3.31 (m, 7 H, H-4_a, OCH_3), 3.85-3.87 (m, 1 H, H-2), 4.00 (dd, J = 8.9, 8.6 Hz, 1 H, H-4_b), 4.60-4.66 (m, 1 H, H-3), 6.70-6.81 (m, 4 H, H-3', H-3'', H-5', H-5''), 7.02-7.09 (m, 1 H, H-4'''), 7.17-7.22 (m, 2 H, H-3''', H-5'''), 7.52-7.58 (m, 4 H, H-2', H-2'', H-6', H-6''), 7.69-7.74 (m, 2 H, H-2''', H-6''').

7.2.5.4.3. Synthese des (3''*R*)-TIPS-4''-DMTr-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 138



138

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung der (6'*S*)-Nucleosyl-*N*-Cbz-Aminosäure **66** (34.5 mg, 72.6 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (15 mL) wurden Natriumhydrogencarbonat (27.4 mg, 327 μmol , 4.5 Äq.) und DEPBT (98 mg, 0.33 mmol, 4.5 Äq.) gegeben und für 5 min gerührt. Nach der Zugabe von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-4-(4',4''-dimethoxytrityloxy)-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat **3R-137** (53 mg, 80 μmol , 1.1 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (5 mL) wurde die Lösung für 15 min bei 0 °C gerührt, dann langsam auf Raumtemperatur gebracht und bei dieser Temperatur für 13 h gerührt und weitere 4 d bei 40 °C. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pyridin}$ 99/1) gereinigt.

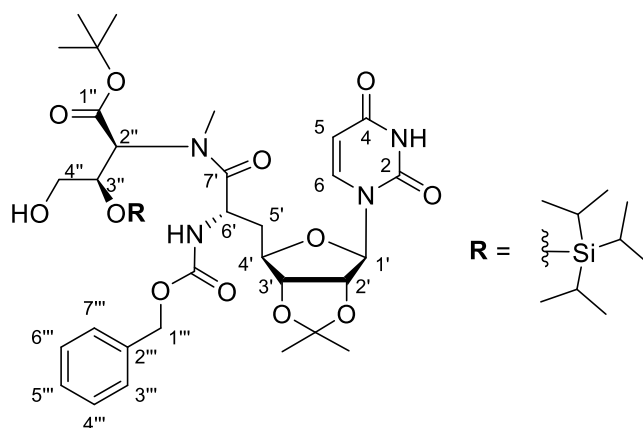
Ausbeute: 46 mg (41 μmol , 57 %, 63 % brsm eines Schaums und 10 mg von **3R-137**).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , Rotamere von 15:1): δ [ppm] = 0.96-1.05 (m, 21 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.53 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.06-2.14 (m, 1 H, H-5'), 2.29-2.36 (m, 1 H, H-5''), 3.31 (s, 3 H, OCH_3), 3.32 (s, 3 H, OCH_3), 3.40 (s, 3 H, NCH_3), 3.42-3.47 (m, 1 H, H-4''), 3.86-3.92 (m, 1 H, H-4'''), 4.39 (ddd, $J = 4.6, 4.6, 4.0$ Hz, 1 H, H-4'), 4.51-4.56 (m, 2 H, H-3', H-3''), 4.64 (dd, $J = 6.4, 1.9$ Hz, 1 H, H-2'), 4.88 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, H-1'''), 5.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, H-1'''), 5.19-5.26 (m, 1 H, H-6'), 5.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-5), 5.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-1'), 5.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 6'-NH), 6.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-2''), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-6), 6.78-6.83 (m, 4 H, H-3''', H-3''''', H-5''', H-5'''''), 7.03-7.25 (m, 8 H, H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-6''', H-3''''', H-4''''', H-5'''''), 7.55-7.59 (m, 4 H, H-2''', H-2''''', H-6''', H-6'''''), 7.74-7.70 (m, 2 H, H-2''''', H-6''''').

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) = 0.42.

MS (ESI^+): $m/z = 1143.8$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

7.2.5.4.4. Synthese des 4''-Hydroxy-(3''R)-TIPS-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 132



132

Variante 1 (ohne Schutzgruppe an der Hydroxyl-Funktion):

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung der (6'S)-Nucleosyl-*N*-Cbz-Aminosäure **66** (19 mg, 40 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (8 mL) wurde mit Natriumhydrogencarbonat (13 mg, 0.16 mmol, 4.0 Äq.) und DEPBT (48 mg, 0.16 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe einer Lösung von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-3-

((triisopropylsilyloxy)-4-hydroxy-2-(methylamino)butanoat **3R-131** (17 mg, 48 μmol , 1.2 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (5 mL) wurde die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht und bei dieser Temperatur für 16.5 h gerührt und weitere 30 h bei 40 °C. Die Reaktion wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1 + 1 % NEt_3) gereinigt.

Ausbeute: 17 mg (21 μmol , 52 %) eines verunreinigten, farblosen Schaums.

Variante 2 (Entschützung DMTr):

Diese Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Die (3''*R*)-TIPS-4''-DMTr-geschützte 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure **138** (44 mg, 39 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst und mit Trichloressigsäure (19 mg, 0.12 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung auf eine mit Kieselgel gepackte Säule aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1) gereinigt.

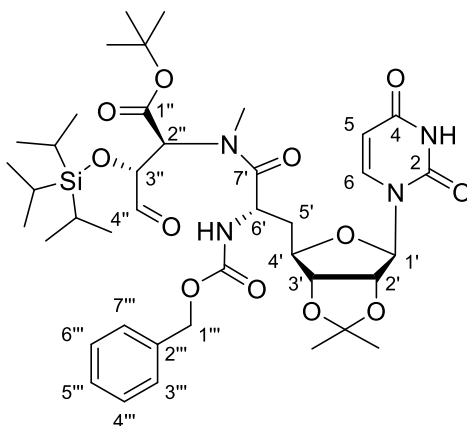
Ausbeute: 22 mg (27 μmol , 68 %) eines farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , Rotamere 6:1): δ [ppm] = 1.26-1.35 (m, 21 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.55 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.62 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.31-2.42 (m, 2 H, H-5'), 3.28 (s, 3 H, NCH_3), 3.83-3.90 (m, 1 H, H-4''_a), 3.93-3.99 (m, 1 H, H-4''_b), 4.40-4.46 (m, 1 H, H-4'), 4.63-4.68 (m, 1 H, H-3''), 4.72-4.77 (m, 1 H, H-3'), 4.90-4.95 (m, 1 H, H-2'), 5.05-5.13 (m, 1 H, H-6'), 5.16-5.26 (m, 2 H, H-1'''), 5.40-5.48 (m, 2 H, H-5, H-2''), 5.51-5.54 (m, 2 H, H-1'), 6.35-6.45 (m, 2 H, 6'-NH, H-6), 7.17-7.22 (m, 1 H, H-5'''), 7.25-7.30 (m, 2 H, H-4''', H-6'''), 7.35-7.40 (m, 2 H, H-3''', H-7''').

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96:4) = 0.56.

MS (ESI^+): m/z = 841.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

7.2.5.4.5. Synthese des 4''-Aldehyd-(3''R)-TIPS-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **139**

**139***Variante 1:*

Zu einer Lösung des 4''-Hydroxy-(3''R)-TIPS-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **132** (15 mg, 18 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (1.5 mL) wurde Dess-Martin-Periodinan (23 mg, 55 μmol , 3.0 Äq.) gegeben und die Lösung wurde für 3 h gerührt. Nach DC-Reaktionskontrolle wurde erneut Dess-Martins-Periodinan (6.0 mg, 14 μmol , 0.75 Äq.) zur Reaktion gegeben. Nach weiteren 3 h Rühren wurden Ethylacetat (5 mL) und ein Gemisch aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (4:1, 5 mL) zur Reaktion gegeben. Die organische Phase wurde mit der Lösung aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (4:1, 5 mL) gewaschen und anschließend wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 15 mg des leicht verunreinigten Produkts **139** als farbloses Öl. (100 % Ausbeute: 15 mg).

Variante 2:

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Zu einer Lösung des (3''R)-TIPS-4'',4''-Dimethoxy-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **3''R-143** (7.0 mg, 8.1 μmol , 1.0 Äq.) in Aceton (500 μL) und Wasser (290 nL) wurde Amberlyst-15® (10 Kügelchen) gegeben. Nach 20 h Rühren bei

Raumtemperatur wurden erneut Amberlyst-15® (7 Kügelchen) sowie Wasser (1 µL) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 28 weiteren Stunden Rühren wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch LC-MS-Analytik sowie NMR-spektroskopische Messungen musste festgestellt werden, dass nur die Hälfte des Ausgangsmaterials umgesetzt worden war daher wurde das Rohprodukt in Aceton (500 µL) und Wasser (1 µL) gelöst und mit Amberlyst-15® (10 Kügelchen) versetzt. Nach 36 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 4 mg des leicht verunreinigten Produkts **139** als farbloses Öl. (100 % Ausbeute: 6.6 mg).

Variante 3:

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Zu einer Lösung des (3''*R*)-TIPS-4'',4''-Dimethoxy-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **3''*R*-143** (63.5 mg, 73.6 µmol, 1.0 Äq.) in Aceton (2 mL) und Wasser (20 µL) wurde Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (55.5 mg, 221 µmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht am Rückfluss auf 55 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde trotz Verunreinigungen ohne weitere Reinigung direkt weiter verwendet.

Ausbeute: 55 mg des leicht verunreinigten Produkts **139** als farbloses Öl. (100 % Ausbeute: 61 mg).

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆ Rotamere 10:1*): δ [ppm] = 0.97-1.06 (m, 21 H, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂), 1.17 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.36 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.00-2.09 (m, 1 H, H-5'_a), 2.17-2.26 (m, 1 H, H-5'_b), 3.14 (s, 3 H, NCH₃), 4.28 (ddd, *J* = 4.5, 4.3, 4.3 Hz, 1 H, H-4'), 4.50-4.55 (m, 1 H, H-3'), 4.63-4.66 (m, 1 H, H-2'), 4.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H, H-3''), 4.98-5.15 (m, 3 H, H-6', H-1'''), 5.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 5.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-1'), 5.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H, H-2''), 5.78 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 6'-NH), 6.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.1 H,

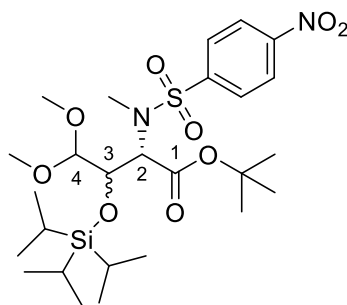
H-6), 7.03-7.09 (m, 1 H, Ph), 7.10-7.15 (m, 2 H, Ph), 7.21-7.26 (m, 2 H, Ph), 8.41 (s_{br}, 1 H, 3-NH), 9.78 (s, 1 H, H-4").

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 7:3) = 0.70.

MS (ESI⁺): m/z = 817.5 [M+H]⁺.

7.2.5.5 Peptidkupplung mit der Dimethoxy-Schutzgruppe an der Aldehyd-Funktion

7.2.5.5.1. Synthese von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3R)-4,4-dimethoxy-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat 3R-140 und N-pNs-tert-Butyl-(2S,3S)-4,4-dimethoxy-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat 3S-140*



140

3R-140:

Eine Lösung aus *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3R)-2-(methylamino)-3-((triisopropylsilyloxy)-4-oxobutanoat 3R-129* (233 mg, 428 μ mol, 1.0 Äq.) und *para*-Toluolsulfonsäure (8.1 mg, 43 μ mol, 0.1 Äq.) in Trimethylorthoformiat (5 mL) wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) und Ethylacetat (50 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc 25:1 \rightarrow 20:1) gereinigt.

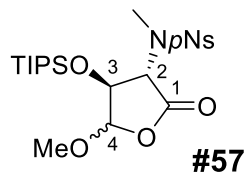
3S-140:

Eine Lösung von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3S)-2-(methylamino)-3-((triisopropylsilyloxy)-4-oxobutanoat 3S-129* (230 mg, 422 μ mol, 1.0 Äq.) und *para*-Toluolsulfonsäure (8.0 mg, 43 μ mol, 0.1 Äq.) in Trimethylorthoformiat (5 mL) wurde 13 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL)

und Ethylacetat (50 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc 25:1 → 20:1) gereinigt.

Ausbeute 3R-140: 235 mg (397 μ mol, 93 %) farblosen Öls.

Ausbeute 3S-140: 106 mg (179 μ mol, 42 %) eines farblosen Öls sowie 60 mg des Lactons **141**



3R-140:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.12-1.16 (m, 30 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_3)_3$), 3.08 (s, 3 H, OCH_3), 3.10 (s, 3 H, NCH_3), 3.26 (s, 3 H, OCH_3), 4.36 (dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 1 H, H-3), 4.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H-4), 5.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, H-2), 7.58-7.62 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.66-7.70 (m, 2 H, H-2', H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 13.61 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 18.46, 18.53 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.61 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 32.78 (NCH_3), 52.95, 54.73 (OCH_3), 61.86 (C-2), 76.64 (C-3), 81.91 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 104.78 (C-4), 123.75 (C-2', C-6'), 128.25, 128.63 (C-3', C-5'), 144.72 (C-1'), 149.81 (C-4'), 166.95 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 38.2$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933, 2864, 1731, 1533, 1350, 1152, 1112, 739.

UV/VIS (MeOH): λ_{max} [nm] = 276.

DC: R_{f} -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.45.

MS (ESI^+): $m/z = 613.2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9\text{SSi}$ (590.80)

ber.: 613.2585 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$,

gef.: 613.2578 (ESI^+ -HRMS).

3S-140:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.10 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.12-1.16 (m, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.16-1.24 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.09 (s, 3 H, OCH_3), 3.25 (s, 3 H, NCH_3), 3.46 (s, 3 H, OCH_3), 4.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H-4), 4.68 (dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1 H, H-3), 5.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-2), 7.60-7.64 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.69-7.73 (m, 2 H, H-2', H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 13.82 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 18.99, 19.07 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 28.09 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 34.43 (NCH_3), 56.78, 57.26 (OCH_3), 62.33 (C-2), 75.95 (C-3), 82.90 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 106.44 (C-4), 124.09 (C-2', C-6'), 129.47 (C-3', C-5'), 145.14 (C-1'), 150.31 (C-4'), 168.80 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.8$ ($c = 1.2$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2932, 2858, 1731, 1154, 1112, 1075, 702, 508.

UV/VIS (MeOH): λ_{max} [nm] = 277.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.48.

MS (ESI^+): $m/z = 613.2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9\text{SSi}$ (590.80)

ber.: 613.2585 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$,

gef.: 613.2581 (ESI^+ -HRMS).

141

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.43 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.49 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.55 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 4.03 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1 H, H-3), 4.32-4.37 (m, 1 H, H-2), 9.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 24.69 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.37 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 28.46 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 63.52 (C-3), 64.98 (C-2), 80.61 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 94.51 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 151.75 ($\text{NHC}=\text{O}$), 199.52 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3434, 2979, 1695, 1393, 1367, 1257, 1167, 1072.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.28.

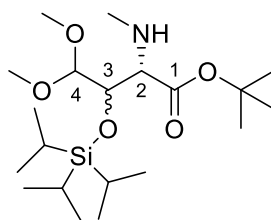
MS (ESI^+): $m/z = 230.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (229.28)

ber.: 230.1387 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$,

gef.: 230.1387 (ESI^+ -HRMS).

7.2.5.5.2. Synthese von *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-4,4-dimethoxy-3-(triisopropylsilyloxy)-2-(*N*-methylamino)-butanoat 3*R*-142 und *tert*-Butyl-(2*S*,3*S*)-4,4-dimethoxy-3-(triisopropylsilyloxy)-2-(*N*-methylamino)-butanoat 3*S*-142



142

3R-142:

Zu einer Lösung von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3R)-4,4-dimethoxy-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat* **3R-140** (19 mg, 32 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) wurde Kaliumcarbonat (13.3 mg, 96.6 μmol , 3.0 Äq.) gegeben und für 5 min gerührt. Thiophenol (4.0 μL , 4.3 mg, 39 μmol , 1.2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 7 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 40 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Rohprodukt, welches durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 22:1 \rightarrow 9:1) gereinigt wurde.

3S-142:

Eine Lösung von *N-pNs-tert-Butyl-(2S,3S)-4,4-dimethoxy-3-((triisopropylsilyloxy)-2-(methylamino)butanoat* **3S-140** (98 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Dimethylformamid (1 mL) wurde mit Kaliumcarbonat (68.8 mg, 498 μmol , 3.0 Äq.) und 5 min später mit Thiophenol (20 μL , 22 mg, 0.20 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde nach 19 h Rühren durch Zugabe von halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) und Ethylacetat (50 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH_2Cl_2) gereinigt.

Ausbeute 3R-142: 9 mg (0.02 mmol, 69 %) eines farblosen Öls.

Ausbeute 3S-142: 58 mg (0.14 mmol, 86 %) eines farblosen Öls.

3R-142:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.22-1.24 (m, 21 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 2.47 (s, 3 H, NCH_3), 3.22 (s, 3 H, OCH_3), 3.30 (s, 3 H, OCH_3), 3.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.40 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1 H, H-3), 4.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 13.07 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.37 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.02 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.46 (NCH_3), 55.42, 55.83 (OCH_3), 67.30 (C-2), 76.80 (C-3), 80.31 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 106.78 (C-4), 170.57 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.0$ ($c = 0.40$, CH_2Cl_2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2941, 2798, 1734, 1464, 1391, 1148, 1108, 1069, 882, 702.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.33.

MS (ESI⁺): m/z = 406.2 [M+H]⁺.

C₂₀H₄₃NO₅Si (405.65)

ber.: 406.2983 [M+H]⁺,

gef.: 406.2981 (ESI⁺-HRMS).

3S-142:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.15-1.29 (m, 21 H, CH(CH₃)₂), 1.40 (s, 9 H, (CH₃)₃), 2.39 (s, 3 H, NCH₃), 3.15 (s, 3 H, OCH₃), 3.26 (s, 3 H, OCH₃), 3.46 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, H-2), 4.37 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1 H, H-3), 4.63 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, H-4).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 13.45 (CH(CH₃)₂), 18.58 (CH(CH₃)₂), 28.05 (C(CH₃)₃), 34.84 (NCH₃), 54.62, 54.95 (OCH₃), 65.33 (C-2), 75.23 (C-3), 80.50 (C(CH₃)₃), 106.03 (C-4), 172.40 (C-1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = 9.0 (c = 0.67, CH₂Cl₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2940, 2867, 1737, 1459, 1144, 1105, 1069, 677.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.44.

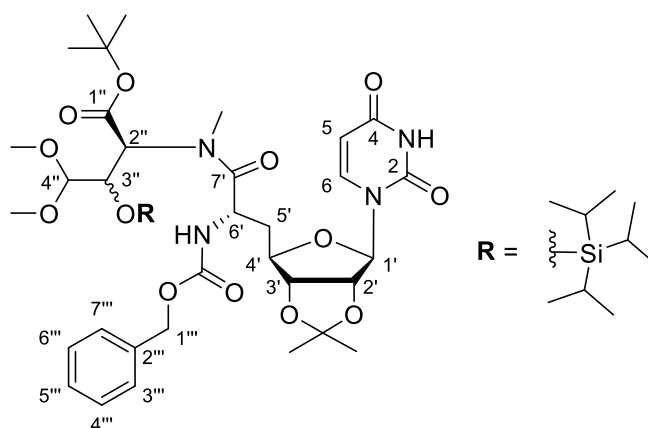
MS (ESI⁺): m/z = 406.2 [M+H]⁺.

C₂₀H₄₃NO₅Si (405.65)

ber.: 406.2983 [M+H]⁺,

gef.: 406.2978 (ESI⁺-HRMS).

7.2.5.5.3. Synthese des (3''R)-TIPS-4'',4''-Dimethoxy-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 3''R-143 und des (3''S)-TIPS-4'',4''-Dimethoxy-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 3''S-143



143

3''R-143:

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung der (6'S)-Nucleosyl-*N*-Cbz-Aminosäure **66** (101 mg, 212 µmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (20 mL) wurden Natriumhydrogencarbonat (71 mg, 0.85 mmol, 4.0 Äq.) und DEPBT (253 mg, 848 µmol, 4.0 Äq.) gegeben und für 10 min gerührt. Nach der Zugabe einer Lösung aus *tert*-Butyl-(2*S*,3*R*)-4,4-dimethoxy-3-(triisopropylsilyl-oxy)-2-(*N*-methylamino)-butanoat **3R-142** (86 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (5 mL) wurde die Lösung langsam auf 40 °C gebracht und bei dieser Temperatur für 2.5 d gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) und Ethylacetat (50 mL) beendet und die organische Phase wurde erneut mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 4:1 → CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 96:4) gereinigt.

3''S-143:

Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. DEPBT (147 mg, 492 µmol, 4.0 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (41 mg, 0.49 mmol, 4.0 Äq.) wurden zu einer Lösung der (6'S)-Nucleosyl-*N*-Cbz-Aminosäure **66** (58 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (10 mL) bei 0 °C gegeben und nach 10 min mit *tert*-Butyl-(2*S*,3*S*)-4,4-dimethoxy-3-(triisopropylsilyl-oxy)-2-(*N*-methylamino)-butanoat **3S-142** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde nach 2.5 d Rühren bei 40 °C aufgearbeitet und säulenchromatographisch (PE/EtOAc 4:1 → CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 96:4) gereinigt.

Ausbeute 3''R-143: 150 mg (174 µmol, 82 %) eines farblosen Schaums.

Ausbeute 3''S-143: 55 mg (0.14 mmol, 52 %) eines farblosen Schaums.

3''R-143:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, Rotamere 7:1*): δ [ppm] = 1.18-1.21 (m, 18 H, CH(CH₃)₂), 1.22 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.23-1.31 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.52 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.08-2.16 (m, 1 H, H-5'_a), 2.27-2.34 (m, 1 H, H-5'_b), 3.15 (s, 3 H, OCH₃), 3.26 (s, 3 H, OCH₃), 3.28 (s, 3 H, NCH₃), 4.37 (ddd, *J* = 4.8, 4.2, 4.2 Hz, 1 H, H-4'), 4.53 (dd, *J* = 6.4, 2.1 Hz, 1 H, H-3''), 4.60 (dd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 1 H, H-3'), 4.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-4''), 4.70 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 1 H, H-2'), 5.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, H-1''_a), 5.08 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, H-1''_b), 5.11-5.18 (m, 1 H, H-6'), 5.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.88 H, H-5), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz,

0.12 H, H-5*), 5.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-1'), 5.68-5.74 (m, 1 H, H-2''), 6.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 6'-NH), 6.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.88 H, H-6), 6.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.12 H, H-6*), 7.03-7.09 (m, 1 H, Ph), 7.11-7.15 (m, 2 H, Ph), 7.21-7.27 (m, 2 H, Ph), 9.25 (s_{br}, 1 H, 3-NH).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 13.60 (CH(CH₃)₂), 18.55 (CH(CH)₂), 25.42 (C(CH)₂), 27.22 (C(CH)₃), 27.90 (C(CH)₃), 34.04 (NCH₃), 36.65 (C-5'), 48.60 (C-6'), 53.67 (OCH₃), 54.69 (OCH₃), 60.37 (C-2''), 66.71 (C1'''), 74.13 (C-3''), 81.26 (C(CH₃)₃), 84.10, 84.30 (C-2', C-3', C-4'), 93.90 (C-1'), 102.60 (C-5), 105.72 (C-4''), 114.32 (C(CH₃)₂), 127.45, 127.80, 127.99, 128.18, 128.48, 137.17 (Ph), 141.70 (C-6), 150.10 (C-2), 156.07 (Cbz-C=O), 162.70 (C-4), 168.02 (C-1''), 172.80 (C-7').

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 30.6$ ($c = 1.7$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927, 2362, 2343, 1696, 1260, 1086, 1029, 799.

UV/VIS (MeOH): λ_{\max} [nm] = 259.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.45.

MS (ESI⁺): $m/z = 885.5$ [M+Na]⁺.

C₄₂H₆₆N₄O₁₃Si (863.09)

ber.: 863.4468 [M+H]⁺,

gef.: 863.4462 (ESI⁺-HRMS).

3''S-143:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, Rotamere 7:1*): δ [ppm] = 1.15-1.22 (m, 24 H, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂, CH(CH₃)₂), 1.36 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.54 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.11-2.21 (m, 1 H, H-5'_a), 2.31-2.38 (m, 1 H, H-5'_b), 3.16 (s, 3 H, OCH₃), 3.28 (s, 3 H, OCH₃), 3.49 (s, 3 H, NCH₃), 4.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H, H-4''), 4.41 (ddd, $J = 4.7, 4.0, 4.0$ Hz, 1 H, H-4'), 4.62-4.68 (m, 1 H, H-3'),), 4.72 (dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 1 H, H-2''), 4.78-4.82 (m, 1 H, H-3''), 5.01 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H-1''_a), 5.04 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H-1''_b), 5.15-5.22 (m, 1 H, H-6'), 5.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.85 H, H-5), 5.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.15 H, H-5*), 5.47 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-1'), 5.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-2''), 6.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 6'-NH), 6.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.85 H, H-6), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.15 H, H-6*), 7.02-7.08 (m, 1 H, Ph), 7.08-7.14 (m, 2 H, Ph), 7.19-7.27 (m, 2 H, Ph), 8.94 (s_{br}, 0.85 H, 3-NH), 9.14 (s_{br}, 0.15 H, 3-NH*).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 13.33 (CH(CH₃)₂), 18.67 (CH(CH)₂), 25.44 (C(CH)₂), 27.19 (C(CH)₃), 27.28 (C(CH)₃), 34.52 (NCH₃), 36.01 (C-5'), 48.81 (C-6'), 55.96 (OCH₃), 57.03 (OCH₃), 58.77 (C-2''), 66.55 (C1'''), 74.78 (C-3''), 81.91 (C(CH₃)₃), 84.40, 84.47 (C-2', C-3', C-4'), 94.18 (C-1'), 102.59 (C-5), 106.44 (C-4''), 114.38 (C(CH₃)₂), 127.69, 127.80, 127.99, 128.18, 128.48, 137.28 (Ph), 142.10 (C-6), 150.35 (C-2), 156.33 (Cbz-C=O), 163.25 (C-4), 169.05 (C-1''), 173.74 (C-7').

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 47.3$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3364, 2932, 2360, 1697, 1368, 1259, 1162, 1071.

UV/VIS (MeOH): λ_{max} [nm] = 258.

DC: R_{f} -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.57.

MS (ESI⁺): $m/z = 885.5$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

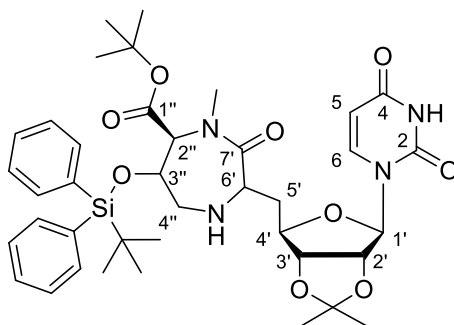
C₄₂H₆₆N₄O₁₃Si (863.09)

ber.: 863.4468 [$\text{M}+\text{H}$]⁺,

gef.: 863.4468 (ESI⁺-HRMS).

7.2.6 Aufbau des Diazepanon-Rings

7.2.6.1 Cbz-Entschützung mit anschließender reduktiven Aminierung an der TBDPS-geschützten Verbindung **107** zur Synthese des Diazepanons **145**



145

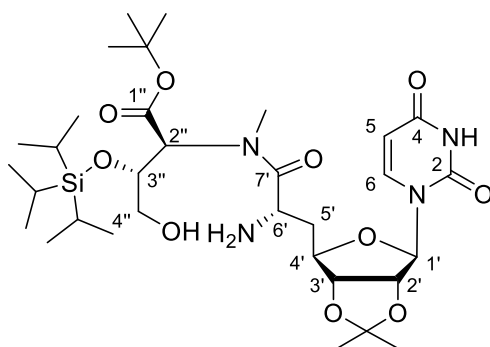
Zu einer Lösung des Aldehyds **107** (13 mg, 15 mmol, 1.0 Äq.) in *iso*-Propanol (1 mL) wurden 1,4-Cyclohexadien (13 μ L, 12 mg, 0.15 mmol, 10 Äq.) und Palladium black (1 Spatelspitze) gegeben und die Reaktionslösung wurde unter starken Rühren für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von 1,4-Cyclohexadien (13 μ L, 12 mg, 0.15 mmol, 10 Äq.) wurde die Lösung für weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde durch einen Spritzenfilter filtriert, welcher mit *iso*-Propanol gewaschen wurde. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde anschließend im Vakuum entfernt. Das Rohgemisch (13 mg, \approx 13 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in absolutem Ethylacetat (3 mL) über Molekularsieb (4 Å) aufgenommen und mit Natriumtriacetoxyborhydrid (11 mg, 52 μ mol, 4.0 Äq.) und Essigsäure (10 μ L) versetzt. Die Reaktion wurde nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:2 \rightarrow 2:3) gereinigt. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

7.2.6.2 Cbz-Entschützungen an TIPS-geschützten Verbindungen

7.2.6.2.1. Allgemeine Vorschrift zur Cbz-Entschützung durch Transferhydrierung

Zu einer Lösung aus der Cbz-geschützten Verbindung (1.0 Äq.) in *iso*-Propanol oder Methanol wurde 1,4-Cyclohexadien (20 Äq.) und Palladium black (1 Spatelspitze) gegeben und die Reaktionslösung wurde unter starkem Rühren für mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgreicher DC-Kontrolle wurde die Lösung durch einen Spritzenfilter filtriert, welcher mit dem entsprechenden Lösungsmittel gewaschen wurde. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde anschließend im Vakuum entfernt.

7.2.6.2.2. Synthese des 4''-Hydroxy-(3''*R*)-TIPS-geschützten-6'Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **150**



150

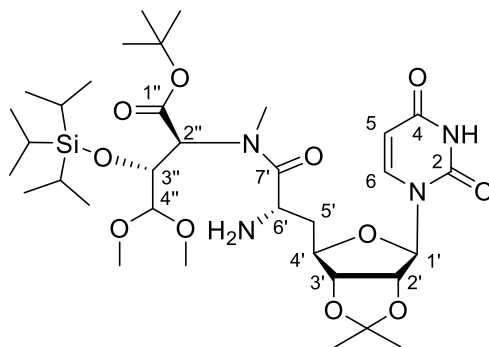
Zu einer Lösung des 4''-Hydroxy-(3''*R*)-TIPS-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **132** (10 mg, 12 μ mol, 1.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (900 μ L) wurden eine Lösung von Triethylamin (2.0 μ L, 1.5 mg, 15 mmol, 1.2 Äq.) in absolutem Dichlormethan (100 μ L), Triethylsilan (11 μ L, 7.8 mg, 67 μ mol, 5.5 Äq.) und eine Spatelspitze Palladium(II)-chlorid (~0.1 Äq.) gegeben. Nach 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit einem Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt.

Ausbeute: ~8 mg des leicht verunreinigten Produkts **150** als farbloses Öl. (100 % Ausbeute: 12 mg).

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) = 0.35.

MS (ESI⁺): m/z = 685.4 [M+H]⁺.

7.2.6.2.3. Synthese des 4'',4''-Dimethoxy-(3''*R*)-TIPS-geschützten 6'-Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids 154



154

Zu einer Lösung des 3''*R*-TIPS-4'',4''-Dimethoxy-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **3''*R*-143** (21 mg, 24 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (1 mL) wurden eine Lösung von Triethylamin (5.0 μL , 3.7 mg, 37 μmol , 1.5 Äq) in absolutem Dichlormethan (100 μL), Triethylsilan (23 μL , 17 mg, 0.15 μmol , 6.0 Äq.) und eine Spatelspitze Palladium(II)-chlorid (~0.1 Äq.) gegeben. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt.

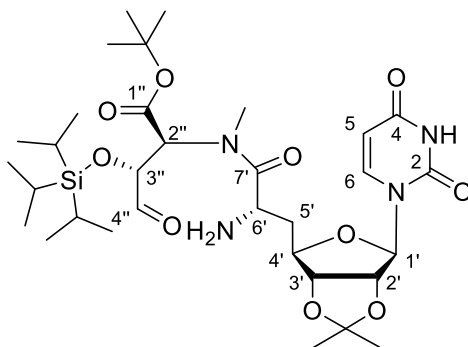
Ausbeute: 18 mg (24 μmol , quant) eines farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1.07-1.18 (m, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18-1.27 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.13-2.57 (m, 2 H, H-5'), 3.30 (s, 3 H, NCH_3), 3.42 (s, 3 H, OCH_3), 3.47 (s, 3 H, OCH_3), 4.18-4.26 (m, 2 H, H-4', H-3''), 4.29-4.36 (m, 1 H, H-6'), 4.65-4.70 (m, 1 H, H-4''), 4.72-4.78 (m, 1 H, H-3'), 5.07-5.12 (m, 1 H, H-2'), 5.46-5.50 (m, 1 H, H-2''), 5.68-5.74 (m, 1 H, H-5), 5.77-5.82 (m, 1 H, H-1'), 7.59-7.70 (m, 1 H, H-6).

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) = 0.19.

MS (ESI^+): m/z = 729.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.6.3 Synthese des 4''-Aldehyd-(3''R)-TIPS-geschützten 6'Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **146**

**146**

Variante 1 (H₂-Variante):

Zu einer Lösung des leicht verunreinigten 4''-Aldehyd-(3''R)-TIPS-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **139** (16 mg, 19 µmol, 1.0 Äq.) in *iso*-Propanol (1 mL) wurden 1,4-Cyclohexadien (36 µL, 31 mg, 0.39 mmol, 20 Äq.) und Palladium black (1 Spatelspitze) gegeben und die Reaktionslösung wurde unter starken Rühren für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Da kein Umsatz zu beobachten war, wurde die Reaktionslösung für weitere 30 min unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch einen Spritzenfilter filtriert, welcher mit *iso*-Propanol gewaschen wurde. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde anschließend im Vakuum entfernt.

Ausbeute: Es konnten nur Spuren des gewünschten Produktes sowie das überhydrierte Cbz-entschützte Amin **147**, das überhydrierte Ausgangsmaterial **148** und weitere nicht identifizierbare Nebenprodukte detektiert werden.

Variante 2:

Zu einer Lösung des 4''-Aldehyd-(3''R)-TIPS-geschützten 6'Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **150** (8.2 mg, 12 µmol, 1.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (1 mL) wurde Dess-Martin-Periodinan (15 mg, 36 µmol, 3.0 Äq.) gegeben und die Lösung wurde für 50 min bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionslösung wurden Ethylacetat (5 mL) und ein Gemisch aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (4:1, 5 mL) gegeben. Die organische Phase wurde mit der Mischung aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (4:1, 5 mL) gewaschen und anschließend wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

wurde im Vakuum entfernt. Die massenspektrometrische Analyse zeigte die Bildung des gewünschten Produktes **146** sowie die Bildung des hochreaktiven Imins **155** mit oxidiertem Alkohol. Das Produktgemisch wurde nicht weiter analysiert und die Reaktion verworfen.

Variante 3:

Zu einer Lösung des 4''-Dimethoxy-(3''*R*)-TIPS-geschützten 6'-Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **154** (8.5 mg, 12 μmol , 1.0 Äq.) in Aceton (200 μL) und Wasser (2 μL) wurde Amberlyst-15[®] (10 Kügelchen) gegeben. Nach 3 h Reaktionszeit wurde mittels Massenspektrometrie hauptsächlich Ausgangsmaterial detektiert und daher erneut Amberlyst-15[®] (10 Kügelchen), Aceton (200 μL) und Wasser (2 μL) zur Reaktion gegeben. Nach weiteren 24 h konnte mittels massenspektrometrischer Analyse eine anteilige Entschützung der Isopropyliden-Gruppe detektiert werden. Durch Zugabe von Wasser (50 μL) kam es zur Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten. Die Reaktion wurde nicht weiter analysiert und verworfen.

Variante 4:

4'',4''-Dimethoxy-(3''*R*)-TIPS-geschütztes 6'-Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptid **154** (7 mg, 9.6 μmol , 1.0 Äq.) wurde in absolutem Ethylacetat (1.5 mL) gelöst und mit Essigsäure (11 μL , 12 mg, 0.19 mmol, 20 Äq.) versetzt. Nach 1 h Reaktionszeit konnte kein Umsatz beobachtet werden, sodass Wasser (1 μL) zur Reaktion gegeben wurde. Nach weiteren 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Essigsäure (6.0 μL , 5.8 mg, 96 μmol , 10.0 Äq.) zur Reaktion gegeben, da im Reaktionsgemisch mittels DC fast ausschließlich Ausgangsmaterial detektiert wurde. Nach weiteren 2 d Rühren wurden erneut Essigsäure (6.0 μL , 5.8 mg, 96 μmol , 10 Äq.) und Wasser (1 μL) zur Reaktion gegeben. Nach weiteren 3 h wurde Toluol zum Reaktionsgemisch gegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte mittels Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Es konnten zwei Fraktionen isoliert werden, die sich laut massenspektrometrischer Analyse aus mehreren nicht genauer identifizierbaren Nebenprodukten unter anderem mit $m/z = 623, 683$, der acetylierten Form **156** und Ausgangsmaterial 154 zusammensetzten.

Variante 5:

Zu einer auf 0° C gekühlten Lösung des 4'',4''-Dimethoxy-(3''*R*)-TIPS-geschützten 6'-Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **154** (8 mg, 11 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem

Dichlormethan wurden 2,6-Lutidin (4.0 μL , 33 μmol , 3.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (5.0 μL , 5.8 mg, 22 μmol) in absolutem Dichlormethan (100 μL) gegeben. Nach 2 h Rühren bei 0 °C konnte mittels DC kein Umsatz beobachtet werden. Daher wurde die Reaktionslösung 18 weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser (5 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

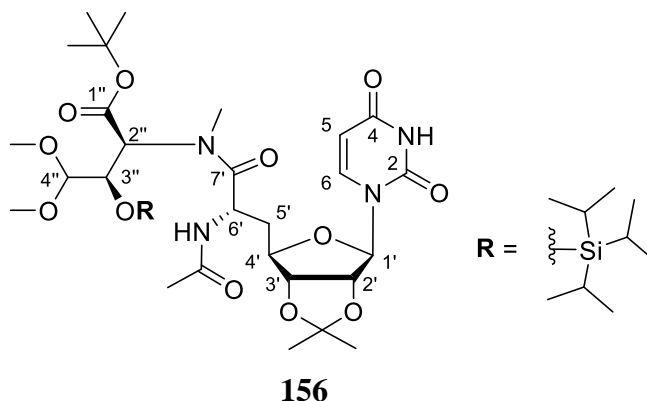
Ausbeute: 9 mg von verunreinigtem Ausgangsmaterial **154** als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 7.5 mg).

Variante 6:

4'',4''-Dimethoxy-(3''*R*)-TIPS-geschütztes 6'-Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **154** (~2 mg, 2.7 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Acetonitril (20 μL) wurde zu einer Lösung von Lithiumtetrafluoroborat (0.28 mg, 3.0 μmol , 1.1 Äq.) in 2 % wässrigem Acetonitril (60 μL) getropft und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 h konnte mittels Massenspektrometrie kein Umsatz beobachtet werden, daher wurden eine Lösung von Lithiumtetrafluoroborat (15 mg, 1.5 μmol , 0.6 Äq.) in 2 % wässrigem Acetonitril (30 μL) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 7 h Rühren bei Raumtemperatur wurde erneut eine Lösung von Lithiumtetrafluoroborat (15 mg, 1.5 μmol , 0.6 Äq.) in 2 % wässrigem Acetonitril (30 μL) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 48 h Rühren konnte kein Umsatz mittels DC und Massenspektrometrie beobachtet werden, sodass die Reaktion abgebrochen wurde.

MS (ESI⁺): $m/z = 665.3$ [M-H₂O+H]⁺.

7.2.6.4 Synthese des (3''R)-TIPS-4'',4''-Dimethoxy-geschützten 6'-Acetamido-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptid **156**



Eine Lösung des 4'',4''-Dimethoxy-(3''R)-TIPS-geschützten 6'-Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **154** (9.5 mg, 13 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Ethylacetat (1 mL) wurde zu einer Lösung von Natriumtriacetoxyborhydrid (11 mg, 52 μmol , 4.0 Äq.) in absolutem Ethylacetat (1 mL) über Molekularsieb (4 \AA) getropft und anschließend mit einer Lösung von Essigsäure (11 μL , 12 mg, 0.20 mmol, 15 Äq.) in absolutem Ethylacetat (100 μL) versetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Ethylacetat (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) aufgereinigt.

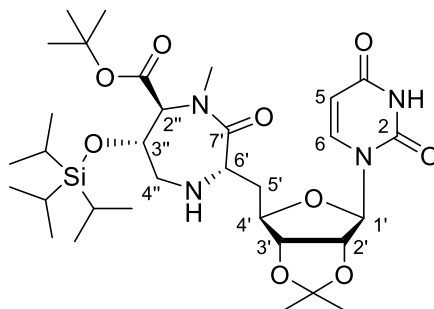
Ausbeute: 5 mg des leicht verunreinigten **156** als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 10 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.16-1.20 (m, 21 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.63 (s, 3 H, Ac- CH_3), 2.10-2.17 (m, 1 H, H-5'_a), 2.31-2.38 (m, 1 H, H-5'_b), 3.14 (s, 3 H, OCH_3), 3.26 (s, 3 H, NCH_3), 3.27 (s, 3 H, OCH_3), 4.39 (ddd, $J = 4.5, 4.0, 3.6$ Hz, 1 H, H-4'), 4.51 (dd, $J = 6.3, 3.9$ Hz, 1 H, H-3''), 4.61 (dd, $J = 6.6, 4.5$ Hz, 1 H, H-3'), 4.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, H-4''), 4.74 (dd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 5.33 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H, H-5), 5.39-5.45 (m, 1 H, H-6'), 5.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-1'), 5.68-5.73 (m, 1 H, H-2''), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.88 H, H-6), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 6'-NH), 8.84 (s_{br}, 1 H, 3-NH).

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) = 0.20.

MS (ESI⁺): $m/z = 771.5$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

7.2.6.5 Synthese von 5''-N-Desmethyl-2''-tert-Butyl-5'-Desoxy-2',3'-O-iso-Propyliden-(3''R)-TIPS-Caprazol **151**

**151***Variante I:*

4''-Hydroxy-(3''R)-TIPS-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptid **132** (15 mg, 18 μmol , 1.0 Äq.) wurde in absolutem Dichlormethan (1.5 mL) gelöst und mit Dess-Martin-Periodinan (23 mg, 55 μmol , 3.0 Äq.) versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde nach DC-Kontrolle erneut Dess-Martin-Periodinan (6.0 mg, 14 μmol , 0.8 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 4 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von Ethylacetat (5 mL) und einem Gemisch aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (5 mL, 4:1) beendet. Die organische Phase wurde mit dem Gemisch aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung, (5 mL, 4:1) gewaschen und die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Der Rückstand (≈ 15 mg, 18 μmol , 1.0 Äq.) wurde in absolutem Dichlormethan (1 mL) aufgenommen und mit einer Lösung von Triethylamin (3.7 μL , 2.7 mg, 27 μmol , 1.5 Äq.) in absolutem Dichlormethan (100 μL), Triethylsilan (17 μL , 12.6 mg, 108 μmol , 6.0 Äq.) und einer Spatelspitze Palladium-(II)-chlorid versetzt. Nach 13 h Rühren bei Raumtemperatur wurden erneut Triethylamin (3.0 μL , 2.2 mg, 22 μmol , 1.2 Äq) und Triethylsilan (5.0 μL , 3.6 mg, 31 μmol , 1.7 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 5 h Rühren konnte keine Veränderung des Produkt-Edukt-Verhältnisses mittels Massenspektrometrie beobachtet werden. Daher wurde das Reaktionsgemisch durch einen Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wurde in absolutem Ethylacetat (500 μL) aufgenommen und zu einer Lösung von Natriumtriacetoxyborhydrid (15 mg, 72 μmol , 4.0 Äq.) in absolutem Ethylacetat (1.5 mL) über Molekularsieb (4 Å) getropft. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Essigsäure (10 μL , 11 mg, 0.18 mmol, 10 Äq.) versetzt. Nach weiteren

6 h Rühren wurde die Lösung filtriert und der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 4 mg des leicht verunreinigten Produkts **151** als farbloses Öl (100 % Ausbeute über 3 Stufen ausgehend von **132**: 12 mg).

Variante 2:

Der erste Reaktionsschritt wurde nicht unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu einer Lösung des (3''*R*)-TIPS-4'',4''-Dimethoxy-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **3''R-143** (63 mg, 73 μmol , 1.0 Äq.) in Aceton (2 mL) und Wasser (20 μL) wurde Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (55 mg, 0.22 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die Lösung wurde für 19 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und Ethylacetat (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Das leicht verunreinigte Rohprodukt (54 mg, $\approx 66 \mu\text{mol}$, 92 %) wurde in absolutem Dichlormethan (3 mL) aufgenommen und mit Palladium(II)-chlorid (1.2 mg, 6.6 mg, 0.1 Äq.), Triethylsilan (63 μL , 46 mg, 397 μmol , 6.0 Äq.) und Triethylamin (14 μL , 10 mg, 99 μmol , 1.5 Äq.) versetzt. Nach 20.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Gegenstrom verdampft, der Rückstand in Ethylacetat (5 mL) aufgenommen und über einen Spritzenfilter gereinigt. Da laut LC-MS-Analytik noch Ausgangsmaterial vorhanden war, wurde das Rohgemisch erneut in absolutem Dichlormethan (3 mL) aufgenommen und mit Palladium(II)-chlorid (1.2 mg, 6.6 mg, 0.1 Äq.), Triethylsilan (63 μL , 46 mg, 0.40 mmol, 6.0 Äq.) und Triethylamin (14 μL , 10 mg, 99 μmol , 1.5 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur durch einen Spritzenfilter filtriert, welcher mit Dichlormethan (2 x 5 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde mit Toluol (5 mL) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde mit Acetonitril (5 mL) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (5 mL) versetzt.

Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das leicht verunreinigte Rohprodukt (41 mg, $\approx 60 \mu\text{mol}$, 90 %) in absolutem Ethylacetat (1 mL) aufgenommen und zu einer Lösung von Natriumtriacetoxyborhydrid (50 mg, $0.24 \mu\text{mol}$, 4.0 Äq.) und Amberlyst-15[®] (125 mg, $600 \mu\text{mol}$, 10.0 Äq.) in absolutem Ethylacetat (4 mL) über Molekularsieb (4 Å) getropft. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 \rightarrow 4:1) gereinigt.

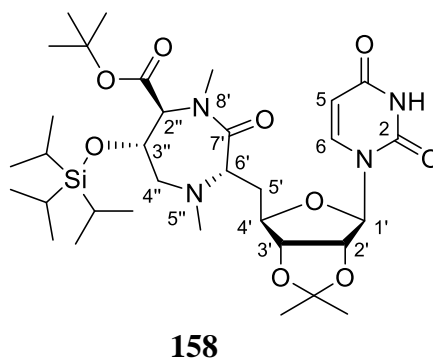
Ausbeute: 4 mg des leicht verunreinigten Produkts **151** als farbloses Öl (100 % Ausbeute über 3 Stufen ausgehend von **3''R-143**: 49 mg).

¹H-NMR (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.98-1.00 (m, 21 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.14 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.18-2.26 (m, 1 H, H-5'_a), 2.55-2.62 (m, 1 H, H-5'_b), 3.08-3.13 (m, 2 H, H-4''), 3.10 (s, 3 H, 8'-NCH₃), 3.47-3.52 (m, 1 H, H-6'), 4.01 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, H-2''), 4.32 (dd, $J = 6.6, 5.5 \text{ Hz}$, 1 H, H-3'), 4.39 (dd, $J = 6.6, 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, H-2'), 4.49-4.53 (m, 1 H, H-3''), 4.54-4.59 (m, 1 H, H-4'), 5.24 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, H-5), 5.69 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, H-1'), 6.25 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, H-6).

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) = 0.42.

MS (ESI⁺): $m/z = 667.3$ [M+H]⁺.

7.2.6.6 Synthese von 2''-tert-Butyl-5'-Desoxy-2',3'-O-iso-Propyliden-3''R-TIPS-Caprazol **158**



Variante 1:

Eine Lösung des 4''-Aldehyd-(3''R)-TIPS-geschützten 6'Amino-5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **146** (42 mg, 63 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Ethylacetat (5 mL) über Molekularsieb (4 Å) wurde mit Essigsäure (36 μL , 38 mg, 0.63 μmmol , 10 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (54 mg, 0.25 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Nach 11 h Rühren konnte mittels LC-MS-Analytik die vollständige Reaktion zum sekundären Amin nachgewiesen werden. Nach Zugabe von *para*-Formaldehyd (9.5 mg, 0.32 mmol, 5.0 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Da mittels LC-MS kein kompletter Umsatz nachgewiesen werden konnte, wurden erneut Natriumtriacetoxyborhydrid (28 mg, 0.13 mmol, 2.1 Äq.), Essigsäure (18 μL , 19 mg, 0.32 mmol, 5.0 Äq.) sowie *para*-Formaldehyd (9.5 mg, 0.32 μmmol , 5.0 Äq.) zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach weiteren 24 h wurde die Reaktionslösung filtriert und das Filtrat mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 8 mg (12 μmol , 18 % über 2 Stufen) eines farblosen Öls.

Variante 2:

Eine Lösung von 5''-N-Desmethyl-2''-tert-Butyl-5'-Desoxy-2',3'-O-iso-Propyliden-(3''R)-TIPS-Caprazol **151** (4 mg, 6 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Ethylacetat (500 μL) wurde zu Ethylacetat (500 μL) über 4 Å Molekularsieb getropft und mit Essigsäure (13 μL , 14 mg, 0.23 μmol , 38 Äq.), *para*-Formaldehyd (0.90 mg, 30 μmol , 5.0 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (5.1 mg, 24 μmol , 4.0 Äq.) versetzt. Da nach 44 h Rühren bei Raumtemperatur immer noch Ausgangsmaterial vorlag, wurden erneut Essigsäure (6.5 μL , 6.8 mg, 0.11 mmol, 19 Äq.), *para*-Formaldehyd (0.45 mg, 15 μmol , 2.5 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (2.6 mg, 12 μmol , 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 24 h wurde die Lösung filtriert und das Filtrat mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 10 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 3 mg (4 μmol , 73 %) eines farblosen Öls.

Variante 3:

Zu einer Lösung des (3''*R*)-TIPS-4'',4''-Dimethoxy-geschützten 5'-Desoxy-Nucleosyl-Aminosäure-Peptids **3''R-143** (38 mg, 44 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (3 mL) wurden Triethylamin (12 μL , 8.9 mg, 88 μmol , 2.0 Äq), Triethylsilan (56 μL , 41 mg, 0.35 mmol, 8.0 Äq.) und eine Spatelspitze Palladium(II)-chlorid (~0.1 Äq.) gegeben. Nach 14 h Reaktionszeit wurden auf Grund eines nicht vollständigen Umsatzes erneut Triethylamin (6.0 μL , 4.4 mg, 44 μmol , 1.0 Äq) und Triethylsilan (28 μL , 20 mg, 0.18 mmol, 4.0 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingengt (~200 μL) und auf die Chromatographiesäule aufgetragen (4 g Kieselgel). Als Eluent wurde zunächst Dichlormethan verwendet und es wurde ohne angelegten Druck eluiert. Nachdem 15 mL Lösungsmittel aufgefangen worden waren, wurde das Laufmittel-Gemisch gewechselt (Dichlormethan/Methanol 9:1, 100 mL) und anschließend wurde die Säule mit einem sehr polaren Laufmittel (Dichlormethan/Methanol 4:1) gespült. Die verschiedenen Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Das resultierende Produktgemisch (28 mg, \approx 42 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Ethylacetat über Molekularsieb (4 Å) aufgenommen und mit Essigsäure (24 μL , 25 mg, 0.42 mmol, 10 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (35.6 mg, 168 μmol , 4.0 Äq.) versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde *para*-Formaldehyd (12 mg, 0.42 mmol, 10 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 16 h wurden erneut *para*-Formaldehyd (12 mg, 0.42 mmol, 10 Äq.), Essigsäure (24 μL , 25 mg, 0.42 mmol, 10 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (35 mg, 0.17 mmol, 4.0 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 6 h Rühren wurde das Molekularsieb abfiltriert und der Filter mit Ethylacetat gespült. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zunächst erneut mit Ethylacetat (30 mL) extrahiert und dann mit verdünnter Salzsäure-Lösung (1 N) angesäuert. Die wässrige Phase wurde erneut mit Ethylacetat extrahiert (30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3).

Ausbeute: 7.5 mg der Titelverbindung **158** (11 μmol , 25 % über 4 Stufen ausgehend von **143**), sowie die teilweise entschützten Verbindungen 5'-Desoxy-2',3'-*O*-*iso*-Propyliden-3''*R*-

TIPS-Caprazol **163**, 2''-*tert*-Butyl-5'-Desoxy-3''*R*-TIPS-Caprazol **164**, 5'-Desoxy-3''*R*-TIPS-Caprazol **165** und ihre jeweiligen nicht-methylierten Vorläufer. Die Nebenprodukte wurden nicht voneinander getrennt.

158

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.98-1.04 (m, 21 H, CH(CH₃)₂), 1.17 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.36 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.46 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.21-2.28 (m, 1 H, H-5'_a), 2.56 (s, 3 H, 5''-NCH₃), 2.57-2.64 (m, 1 H, H-5'_b), 3.09-3.15 (m, 1 H, H-4''_a), 3.17 (s, 3 H, 8'-NCH₃), 3.25-3.30 (m, 1 H, H-4''_b), 3.73 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1 H, H-6'), 4.05 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, H-2''), 4.42 (dd, *J* = 6.6, 4.8 Hz, 1 H, H-3'), 4.48 (dd, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 4.52-4.57 (m, 1 H, H-4'), 4.63-4.66 (m, 1 H, H-3''), 5.27 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1 H, H-5), 5.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-1'), 6.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H-6), 8.57 (s_{br}, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 12.37 (CH(CH₃)₂), 18.11 (CH(CH₃)₂), 25.50 (C(CH₃)₂), 27.26 (C(CH₃)₃), 27.67 (C(CH₃)₃), 33.69 (C-5'), 36.76 (5''-NCH₃), 39.30 (8'-NCH₃), 58.91 (C-4''), 62.01 (C-6'), 69.64 (C-2''), 71.72 (C-3''), 82.36 (C(CH₃)₃), 84.31 (C-3'), 84.52 (C-2', C-4'), 92.35 (C-1'), 102.31 (C-5), 114.36 (C(CH₃)₂), 140.79 (C-6), 150.10, 162.70 (C-2, C-4), 168.23 (C-1''), 173.29 (C-7').

DC: *R*_f-Wert (PE/EtOAc 2:3) = 0.22.

MS (ESI⁺): *m/z* = 681.4 [M+H]⁺.

5'-Desoxy-2',3'-*O*-*iso*-Propyliden-3''*R*-TIPS-Caprazol **163**

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1.11-1.15 (m, 21 H, CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.86-1.94 (m, 1 H, H-5'_a), 2.18-2.26 (m, 1 H, H-5'_b), 2.46 (s, 3 H, 5''-NCH₃), 3.04-3.10 (m, 1 H, H-4''_a), 3.14 (s, 3 H, 8'-NCH₃), 3.29-3.34 (m, 1 H, H-4''_b), 3.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, H-6'), 4.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, H-2''), 4.14-4.21 (m, 1 H, H-4'), 4.63 (dd, *J* = 6.5, 4.7 Hz, 1 H, H-3'), 4.71 (ddd, *J* = 4.8, 2.4, 2.2 Hz, 1 H, H-3''), 4.93 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 5.71 (d, *J* = 8.1, 1 H, H-5), 5.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-1'), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H-6).

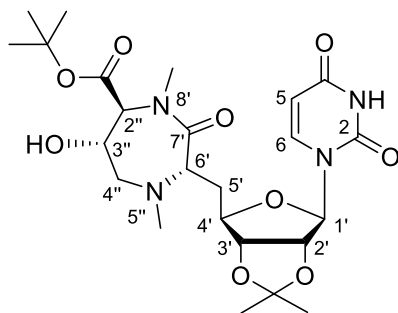
¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 13.52 (CH(CH₃)₂), 18.71 (CH(CH₃)₂), 18.76 (CH(CH₃)₂), 25.77 (C(CH₃)₂), 27.56 (C(CH₃)₃), 34.39 (C-5'), 37.55 (5''-NCH₃), 39.88 (8'-NCH₃), 61.13 (C-4''), 62.03 (C-6'), 72.68 (C-2'', C-3''), 85.19 (C-3'), 85.54, 85.65 (C-2', C-4'), 93.26 (C-1'), 102.92 (C-5), 115.44 (C(CH₃)₂), 140.01 (C-6), 152.06 (C-4), 166.24 (C-2), 175.89 (C-7'), 204.89 (C-1'').

DC: *R*_f-Wert (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0.17.

MS (ESI⁺): $m/z = 625.2 [M+H]^+$.

7.2.7 Finale Entschützungen am Diazepanon-Derivat

7.2.7.1 Synthese von 5'-Desoxy-2''-tert-Butyl-Caprazol **63**



63

Variante 1:

Eine Lösung von 2''-tert-Butyl-5'-Desoxy-2',3'-*O*-*iso*-Propyliden-(3''*R*)-TIPS-Caprazol **158** (3 mg, 4 μ mol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (250 μ L) wurde bei 0 °C mit Pyridiniumfluorid (HF 70% in Pyridin, 5.0 μ L, 5.5 mg, 55 μ mol, 12.5 Äq.) versetzt. Da mittels LC-MS kein Umsatz zu beobachten war, wurde die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur gebracht und weitere 47 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethylacetat (5 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (5 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die massenspektrometrische Analyse ergab, dass die TIPS-Gruppe auf der Hydroxyl-Funktion verblieben war, jedoch die Isopropyliden-Gruppe und anteilig der *tert*-Butylester abgespalten worden waren. Daher wurde der Reaktionsansatz verworfen.

Variante 2:

Tetrabutylammoniumfluorid (3.0 μ L, 3.0 μ mol, 1.0 Äq., 1.0 M in Tetrahydrofuran) wurde zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 2''-tert-Butyl-5'-Desoxy-2',3'-*O*-*iso*-Propyliden-3''*R*-TIPS-Caprazol **158** (~2 mg, 3 μ mol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (200 μ L) gegeben. Nach 1 h Rühren bei dieser Temperatur konnte mittels LC-MS kein Umsatz nachgewiesen werden, daher wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht. Nach 2 weiteren Stunden Rühren wurde auf Grund des fehlenden Umsatzes erneut Tetrabutylammoniumfluorid (3.0 μ L, 3.0 μ mol, 1.0 Äq., 1.0 M in Tetrahydrofuran) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 16 h Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Der Rückstand wurde massenspektrometrisch untersucht und es konnte keine Reaktion zum gewünschten Produkt nachgewiesen werden.

Variante 3:

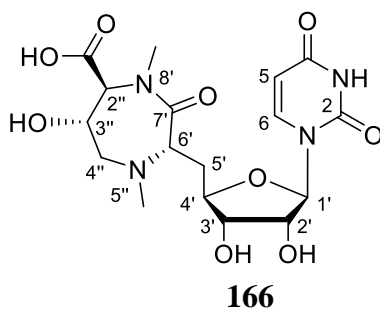
Zu einer Lösung von 2''-tert-Butyl-5'-Desoxy-2',3'-O-iso-Propyliden-3''R-TIPS-Caprazol **158** (7.5 mg, 11 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (200 μL) wurde eine Lösung von Triethylamintrihydrofluorid (36 μL , 36 mg, 0.22 mmol, 20 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (164 μL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur auf Grund eines nicht vollständigen Umsatzes erneut mit einer Lösung von Triethylamintrihydrofluorid (36 μL , 36 mg, 0.22 mmol, 20 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (200 μL) versetzt. Nach 30 weiteren Stunden Rühren wurde erneut mit einer Lösung von Triethylamintrihydrofluorid (36 μL , 36 mg, 0.22 mmol, 20 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (200 μL) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 3 weiteren Tagen Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel im Gegenstrom entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die Reinigung erfolgte mit präoperativer Dünnschichtchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96:4). Da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch leichte Verunreinigungen detektierbar waren, wurde das leicht verunreinigte Produkt (4.5 mg, 100 % Ausbeute: 5.7 mg) mittels semipräoperativer HPLC ($\text{H}_2\text{O} + 1\% \text{TFA}/\text{MeCN}$ 99:1 \rightarrow 0:100) gereinigt und Gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4.5 mg der leicht verunreinigten gewünschten Zielverbindung **63** (100 % Ausbeute: 5.7 mg) ohne HPLC-Reinigung und 2.5 mg der teilweise entschützten Verbindung **63** nach der HPLC-Reinigung.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96:4) = 0.12.

MS (ESI^+): $m/z = 525.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.7.2 Synthese von 5'-Desoxy-Caprazol **166**



Variante 1:

Die Reaktion wurde nicht unter Inertgas durchgeführt.

Das teilweise entschützte 5'-Desoxy-2''-*tert*-Butyl-Caprazol **63** (2.5 mg, ~5 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Trifluoressigsäure (1.0 mL, 80 % in Wasser) gelöst und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Gefriertrocknung entfernt. Das Rohprodukt (1.7 mg, 100 % Ausbeute: 2 mg) wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (*i*-PrOH/H₂O/AcOH 5:2:1). Das Produkt konnte nach der präparativer Dünnschichtchromatographie nicht wieder isoliert werden.

Ausbeute: 1.7 mg der leicht verunreinigten Titelverbindung **166** (100 % Ausbeute: 2 mg) vor der präparativen Dünnschichtchromatographie.

Variante 2:

Ein Gemisch aus 5'-Desoxy-2',3'-*O*-*iso*-Propyliden-(3''*R*)-TIPS-Caprazol **163**, 2''-*tert*-Butyl-5'-Desoxy-3''*R*-TIPS-Caprazol **164** und 5'-Desoxy-(3''*R*)-TIPS-Caprazol **165** (13 mg, ~20 μmol) wurde in Trifluoressigsäure (2.0 mL, 80 % in Wasser) gelöst und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Gefriertrocknung entfernt. Das Rohprodukt bestand laut LC-MS-Analyse zum Großteil aus 5'-Desoxy-3''*R*-TIPS-Caprazol **165**. Die TIPS-Gruppe verblieb auf allen Verbindungen.

Variante 3:

5'-Desoxy-(3''*R*)-TIPS-Caprazol **165** (11 mg, ~20 μmol , 1.0 Äq.) wurden in absolutem Tetrahydrofuran (200 μL) gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (44 μL , 44 μmol , 2.0 Äq., 1.0 M in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 3 h konnte mittels LC-MS keine Reaktion nachgewiesen werden und daher wurde erneut Tetrabutylammoniumfluorid (44 μL , 44 μmol , 2.0 Äq., 1.0 M in Tetrahydrofuran) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 4 weiteren Stunden wurde erneut Tetrabutylammoniumfluorid (44 μL , 44 μmol , 2.0 Äq., 1.0 M in Tetrahydrofuran) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 14 h Rühren und keiner nachweisbaren Reaktion wurde Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (27 mg, 88 μmol , 4.0 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 24 h konnte auch unter diesen Bedingungen kein Umsatz beobachtet werden, sodass die Reaktion wässrig aufgearbeitet wurde.

Variante 4:

Eine Lösung von 5'-Desoxy-(3''*R*)-TIPS-Caprazol **165** (10 mg, 17 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (200 μL) wurde mit Essigsäure (20 μL , 21 mg, 0.34 mmol, 20 Äq.) und Tetrabutylammoniumfluorid (342 μL , 342 μmol , 20 Äq., 1.0 M in Tetrahydrofuran) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei Raumtemperatur und anschließend auf Grund eines ausbleibenden Umsatzes für 10 Stunden bei 50 °C gerührt. Unter diesen Bedingungen konnte kein Umsatz nachgewiesen werden.

Variante 5:

5'-Desoxy-(3''*R*)-TIPS-Caprazol **165** (12 mg, 21 μmol , 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (200 μL) wurde mit Triethylamintrihydrofluorid (335 μL , 331 mg, 2.10 mmol, 100 Äq.) versetzt und für 48 Stunden gerührt. Nach diesem Zeitraum konnte mittels massenspektrometrischer Analyse kein Umsatz zur gewünschten Verbindung nachgewiesen werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ [ppm] = 2.23-2.31 (m, 1 H, H-5'_a), 2.45-2.53 (m, 1 H, H-5'_b), 2.77 (s, 3 H, NCH_3), 3.01 (s, 3 H, NCH_3), 3.55-3.59 (m, 2 H, H-4''), 3.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-2''), 4.08-4.12 (m, 1 H, H-3'), 4.12-4.18 (m, 2 H, H-4', H-6'), 4.43 (dd, $J = 5.5, 3.9$ Hz, 1 H, H-2'), 4.57-4.63 (m, 1 H, H-3''), 5.72 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1'), 5.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H-5), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H-6).

MS (ESI⁺): $m/z = 429.0$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

8 Literaturverzeichnis

- [1] W. A. Adedeji, *Ann. Ib. Postgrad. Med.* **2016**, *14*, 56–57.
- [2] E. Hemminki, A. Paakkulainen, *Am. J. Public Health* **1976**, *66*, 1180–1184.
- [3] CDC, “Leading Causes of Death, 1900-1998,” verfügbar unter https://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lead1900_98.pdf, (Zugriff am 20.05.2020).
- [4] G. Taubes, *Science* **2008**, *321*, 356–361.
- [5] M. A. Cooper, D. Shlaes, *Nature* **2011**, *472*, 32–32.
- [6] *RÖMPP Online*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2008**.
- [7] R. Hakenbeck, T. Grebe, D. Zähner, J. B. Stock, *Mol. Microbiol.* **1999**, *33*, 673–678.
- [8] P. A. Lambert, *J. Appl. Microbiol.* **2002**, *92*, 46–54.
- [9] X.-Z. Li, H. Nikaido, *Drugs* **2009**, *69*, 1555–1623.
- [10] J. Davies, *Science* **1994**, *264*, 1064–1073.
- [11] G. D. Wright, *Curr. Opin. Microbiol.* **1999**, *2*, 499–503.
- [12] F. C. Tenover, J. E. McGowan, *Am. J. Med. Sci.* **1996**, *311*, 9–16.
- [13] K. Grave, C. Greko, M. K. Kvaale, J. Torren-Edo, D. Mackay, A. Muller, G. Moulin, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 3001–3008.
- [14] W. Witte, *Science* **1998**, *279*, 996–997.
- [15] R. J. Williams, D. L. Heymann, *Science* **1998**, *279*, 1153–1154.
- [16] A. Fleming, *Nobel Lect.* **1945**, <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/> (Zugriff am 20.05.2020).
- [17] AMR Industry Alliance, “AMR-2020-Progress-Report,” verfügbar unter <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/AMR-2020-Progress-Report.pdf>, (Zugriff am 22.05.2020).
- [18] D. J. Payne, *Science* **2008**, *321*, 1644–1645.
- [19] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254.
- [20] K. Bush, *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2004**, *10 Suppl 4*, 10–17.
- [21] K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660–719.
- [22] J. A. Poupard, *Emerg. Infect. Dis.* **2015**, *21*, 1093.
- [23] R. I. Aminov, *Front. Microbiol.* **2010**, *1*, 134.

-
- [24] “Entwicklung neuer Antibiotika & Impfstoffe | vfa,” verfügbar unter <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/antibakterielle-pipeline.html>, (Zugriff am 04.06.2020).
- [25] World Health Organization, “Global Action Plan on Antimicrobial Resistance,,” verfügbar unter https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1, (Zugriff am 22.05.2020).
- [26] “New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis,,” verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/detail/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>, (Zugriff am 22.05.2020).
- [27] CDC, “Tackling drug-resistance infections globally: final report and recommendations,,” verfügbar unter https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf, (Zugriff am 24.05.2020).
- [28] IACG Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance, “No time to wait: Securing the future from Drug-resistant infections,,” verfügbar unter https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf, (Zugriff am 22.05.2020).
- [29] M. J. Renwick, V. Simpkin, E. Mossialos, World Health Organization, Regional Office for Europe, European Observatory on Health Systems and Policies, *Targeting Innovation in Antibiotic Drug Discovery and Development: The Need for a One Health - One Europe - One World Framework*, **2016**.
- [30] E. Tacconelli, “GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS,,” verfügbar unter https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf, , (Zugriff am 26.05.2020).
- [31] A. Cassini, L. D. Högberg, D. Plachouras, A. Quattrocchi, A. Hoxha, G. S. Simonsen, M. Colomb-Cotinat, M. E. Kretzschmar, B. Devleeschauwer, M. Cecchini, D. A. Ouakrim, T. C. Oliveira, M. J. Struelens, C. Suetens, D. L. Monnet, Burden of AMR Collaborative Group, *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 56–66.
- [32] Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), *CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*, U.S. Department Of Health And Human Services, Atlanta, **2019**.
- [33] World Health Organization, “Global Tuberculosis Report 2017,,” verfügbar unter https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf, (Zugriff am 08.06.2020).

-
- [34] M. Klopper, R. M. Warren, C. Hayes, N. C. Gey van Pittius, E. M. Streicher, B. Müller, F. A. Sirgel, M. Chabula-Nxiweni, E. Hoosain, G. Coetzee, P. David van Helden, T. C. Victor, A. P. Trollip, *Emerg. Infect. Dis.* **2013**, *19*, 449–455.
- [35] C. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 65–70.
- [36] A. Luzhetskyy, S. Pelzer, A. Bechthold, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2007**, *8*, 608–613.
- [37] K. Kimura, T. D. H. Bugg, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 252–273.
- [38] M. Winn, R. J. M. Goss, K. Kimura, T. D. H. Bugg, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 279–304.
- [39] S. Ichikawa, M. Yamaguchi, A. Matsuda, *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 3951–3979.
- [40] M. Igarashi, N. Nakagawa, N. Doi, S. Hattori, H. Naganawa, M. Hamada, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 580–583.
- [41] A. Garret, S. R. Douthwaite, A. Liljas, A. T. Matheson, P. B. Moore, H. F. Noller, *The Ribosome: Structure, Function, Antibiotics, and Cellular Interactions*, ASM Press, Washington, **2000**, 115–125.
- [42] A. P. Carter, W. M. Clemons, D. E. Brodersen, R. J. Morgan-Warren, B. T. Wimberly, V. Ramakrishnan, *Nature* **2000**, *407*, 340–348.
- [43] J. L. Hansen, J. A. Ippolito, N. Ban, P. Nissen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Mol. Cell* **2002**, *10*, 117–128.
- [44] A. Maxwell, *Trends Microbiol.* **1997**, *5*, 102–109.
- [45] E. A. Campbell, N. Korzheva, A. Mustaev, K. Murakami, S. Nair, A. Goldfarb, S. A. Darst, *Cell* **2001**, *104*, 901–912.
- [46] A. Bermingham, J. P. Derrick, *BioEssays* **2002**, *24*, 637–648.
- [47] P. Singleton, *Bacteria in Biology, Biotechnology and Medicine*, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**.
- [48] W. Vollmer, D. Blanot, M. A. D. Pedro, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 149–167.
- [49] J. van Heijenoort, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 503–519.
- [50] H. C. Gram, *Fortschr. Med.* **1884**, *2*, 185–189.
- [51] A. M. Glauert, M. J. Thornley, *Annu. Rev. Microbiol.* **1969**, *23*, 159–198.
- [52] M. J. Osborn, *Annu. Rev. Biochem.* **1969**, *38*, 501–538.
- [53] D. E. Minnikin, in *Biol. Mycobact.* (Eds.: C Radledge, J. Stanford), Academic Press, London, **1982**, 95–184.
- [54] P. J. Brennan, H. Nikaido, *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 29–63.

-
- [55] S. H. E. Kaufmann, H. Hahn, T. Ulrichs, F.-C. Bange, in *Med. Mikrobiol. Infekt.* (Eds.: H. Hahn, S.H.E. Kaufmann, T.F. Schulz, S. Suerbaum), Springer, Berlin, Heidelberg, **2009**, 354–369.
- [56] L. J. Alderwick, J. Harrison, G. S. Lloyd, H. L. Birch, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2015**, 5, a021113.
- [57] H. Barreteau, A. Kovač, A. Boniface, M. Sova, S. Gobec, D. Blanot, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, 32, 168–207.
- [58] A. Bouhss, A. E. Trunkfield, T. D. H. Bugg, D. Mengin-Lecreux, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, 32, 208–233.
- [59] A. Gautam, R. Vyas, R. Tewari, *Crit. Rev. Biotechnol.* **2011**, 31, 295–336.
- [60] A. J. F. Egan, W. Vollmer, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2013**, 1277, 8–28.
- [61] T. D. H. Bugg, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 199–215.
- [62] B. Badet, P. Vermoote, P. Y. Haumont, F. Lederer, F. Le Goffic, *Biochemistry* **1987**, 26, 1940–1948.
- [63] D. Mengin-Lecreux, J. van Heijenoort, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 32–39.
- [64] A. M. Gehring, W. J. Lees, D. J. Mindiola, C. T. Walsh, E. D. Brown, *Biochemistry* **1996**, 35, 579–585.
- [65] T. Skarzynski, D. H. Kim, W. J. Lees, C. T. Walsh, K. Duncan, *Biochemistry* **1998**, 37, 2572–2577.
- [66] T. E. Benson, J. L. Marquardt, A. C. Marquardt, F. A. Etzkorn, C. T. Walsh, *Biochemistry* **1993**, 32, 2024–2030.
- [67] H. Jin, J. J. Emanuele, R. Fairman, J. G. Robertson, M. E. Hail, H.-T. Ho, P. J. Falk, J. J. Villafranca, *Biochemistry* **1996**, 35, 1423–1431.
- [68] C. Michaud, D. Blanot, B. Flouret, J. Heijenoort, *Eur. J. Biochem.* **1987**, 166, 631–637.
- [69] E. Gordon, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 10999–11006.
- [70] Y. Yan, S. Munshi, B. Leiting, M. S. Anderson, J. Chrzas, Z. Chen, *J. Mol. Biol.* **2000**, 304, 435–445.
- [71] J. T. Park, *J. Biol. Chem.* **1951**, 194, 877–884.
- [72] S. Ha, D. Walker, Y. Shi, S. Walker, *Protein Sci.* **2000**, 9, 1045–1052.
- [73] M. Ikeda, M. Wachi, H. K. Jung, F. Ishino, M. Matsuhashi, *J. Bacteriol.* **1991**, 173, 1021–1026.
- [74] D. S. Boyle, W. D. Donachie, *J. Bacteriol.* **1998**, 180, 6429–6432.

-
- [75] P. E. Brandish, K. Kimura, M. Inukai, R. Southgate, J. T. Lonsdale, T. D. H. Bugg, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1640–1644.
- [76] P. E. Brandish, M. K. Burnham, J. T. Lonsdale, R. Southgate, M. Inukai, T. D. H. Bugg, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 7609–7614.
- [77] L. A. McDonald, L. R. Barbieri, G. T. Carter, E. Lenoy, J. Lotvin, P. J. Petersen, M. M. Siegel, G. Singh, R. T. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10260–10261.
- [78] K. Isono, M. Uramoto, H. Kusakabe, K.-I. Kimura, K. Izaki, C. C. Nelson, J. A. McCloskey, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1617–1621.
- [79] W. G. Struve, R. K. Sinha, F. C. Neuhaus, M. S. Prime, *Biochemistry* **1966**, *5*, 82–93.
- [80] W. G. Struve, F. C. Neuhaus, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1965**, *18*, 6–12.
- [81] M. G. Heydanek Jr, W. G. Struve, F. C. Neuhaus, *Biochemistry* **1969**, *8*, 1214–1221.
- [82] D. D. Pless, F. C. Neuhaus, *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 1568–1576.
- [83] B. Al-Dabbagh, X. Henry, M. E. Ghachi, G. Auger, D. Blanot, C. Parquet, D. Mengin-Lecreulx, A. Bouhss, *Biochemistry* **2008**, *47*, 8919–8928.
- [84] A. Bouhss, D. Mengin-Lecreulx, D. Le Beller, J. Van Heijenoort, *Mol. Microbiol.* **1999**, *34*, 576–585.
- [85] A. J. Lloyd, P. E. Brandish, A. M. Gilbey, T. D. H. Bugg, *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 1747–1757.
- [86] B. Al-Dabbagh, S. Olatunji, M. Crouvoisier, M. El Ghachi, D. Blanot, D. Mengin-Lecreulx, A. Bouhss, *Biochimie* **2016**, *127*, 249–257.
- [87] B. C. Chung, J. Zhao, R. A. Gillespie, D.-Y. Kwon, Z. Guan, J. Hong, P. Zhou, S.-Y. Lee, *Science* **2013**, *341*, 1012–1016.
- [88] E. H. Mashalidis, B. Kaeser, Y. Terasawa, A. Katsuyama, D.-Y. Kwon, K. Lee, J. Hong, S. Ichikawa, S.-Y. Lee, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–12.
- [89] J. M. Andrews, *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *48*, 5–16.
- [90] S. Wohnig, A. P. Spork, S. Koppermann, G. Mieskes, N. Gisch, R. Jahn, C. Ducho, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 17813–17819.
- [91] S. Wohnig, Synthese des dansylierten Park-Nucleotids und vereinfachter Analoga der Muraymycin-Antibiotika, Dissertation, Georg-August-Universität, Göttingen, **2013**.
- [92] A. Bouhss, M. Crouvoisier, D. Blanot, D. Mengin-Lecreulx, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 29974–29980.
- [93] A. B. Shapiro, H. Jahić, N. Gao, L. Hajec, O. Rivin, *J. Biomol. Screen.* **2012**, *17*, 662–672.

- [94] M. Igarashi, Y. Takahashi, T. Shitara, H. Nakamura, H. Naganawa, T. Miyake, Y. Akamatsu, *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 327–337.
- [95] Y. Fujita, M. Kizuka, M. Funabashi, Y. Ogawa, T. Ishikawa, K. Nonaka, T. Takatsu, *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 495–501.
- [96] A. Takatsuki, K. Arima, G. Tamura, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 215–223.
- [97] A. Takatsuki, G. Tamura, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 224–231.
- [98] A. Takatsuki, G. Tamura, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 785–794.
- [99] M. Funabashi, S. Baba, T. Takatsu, M. Kizuka, Y. Ohata, M. Tanaka, K. Nonaka, A. P. Spork, C. Ducho, W.-C. L. Chen, S. G. Van Lanen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11607–11611, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11821–11825.
- [100] M. Inukai, F. Isono, S. Takahashi, R. Enokita, Y. Sakaida, T. Haneishi, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 662–666.
- [101] M. Inukai, F. Isono, S. Takahashi, T. Haneishi, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 667–673.
- [102] M. Inukai, F. Isono, S. Takahashi, T. Haneishi, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 674–679.
- [103] J. P. Karwowski, M. Jackson, R. J. Theriault, R. H. Chen, G. J. Barlow, M. L. Maus, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 506–511.
- [104] R. H. Chen, A. M. Buko, D. N. Whittern, J. B. Mcalpine, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 512–520.
- [105] P. B. Fernandes, R. N. Swanson, D. J. Hardy, C. W. Hanson, L. Coen, R. R. Rasmussen, R. H. Chen, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 521–526.
- [106] S. Chatterjee, S. R. Nadkarni, E. K. Vijayakumar, M. V. Patel, B. N. Ganguli, H. W. Fehlhaber, L. Vertesy, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 595–598.
- [107] Y. Xie, R. Chen, S. Si, C. Sun, H. Xu, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 158–161.
- [108] Y. Xie, H. Xu, S. Si, C. Sun, R. Chen, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 237–240.
- [109] K. Eckardt, H. Thrum, G. Bradler, E. Tonew, M. Tonew, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 274–279.
- [110] H. Thrum, K. Eckardt, G. Bradler, R. Fügner, E. Tonew, M. Tonew, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 514–521.
- [111] K. Eckardt, W. Ihn, D. Tresselt, D. Krebs, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1631–1632.
- [112] P. Vogel, D. Petterson, P. Berry, J. Frahn, N. Anderton, P. Cockrum, J. Edgar, M. Jago, G. Lanigan, A. Payne, C. Culvenor, *Aust. J. Exp. Biol. Med.* **1981**, *59*, 455–467.
- [113] W. C. Mahoney, D. Duksin, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 6572–6576.
- [114] H. Seto, N. Otake, S. Sato, H. Yamaguchi, K. Takada, M. Itoh, H. S. M. Lu, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2343–2346.

-
- [115] H. Yamaguchi, S. Sato, S. Yoshida, K. Takada, M. Itoh, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1047–1053.
- [116] W. Cai, A. Goswami, Z. Yang, X. Liu, K. D. Green, S. Barnard-Britson, S. Baba, M. Funabashi, K. Nonaka, M. Sunkara, A. J. Morris, A. P. Spork, C. Ducho, S. Garneau-Tsodikova, J. S. Thorson, S. G. V. Lanen, *J. Biol. Chem.* **2015**, *290*, 13710–13724.
- [117] H. Naganawa, M. Hamada, M. Igarashi, T. Takeuchi, Antibiotic Caprazamycins and Process for Producing the Same, **2001**, CA2388050 A1.
- [118] Y. Takahashi, M. Igarashi, T. Miyake, H. Soutome, K. Ishikawa, Y. Komatsuki, Y. Koyama, N. Nakagawa, S. Hattori, K. Inoue, N. Doi, Y. Akamatsu, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 171–178.
- [119] L. Kaysser, L. Lutsch, S. Siebenberg, E. Wemakor, B. Kammerer, B. Gust, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 14987–14996.
- [120] L. Kaysser, S. Siebenberg, B. Kammerer, B. Gust, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 191–196.
- [121] M. Igarashi, *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 890–898.
- [122] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1854–1856; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1888–1890.
- [123] P. Gopinath, L. Wang, H. Abe, G. Ravi, T. Masuda, T. Watanabe, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3364–3367.
- [124] H. Abe, P. Gopinath, G. Ravi, L. Wang, T. Watanabe, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3782–3785.
- [125] H. Nakamura, C. Tsukano, M. Yasui, S. Yokouchi, M. Igarashi, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3136–3139; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3179–3182.
- [126] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 569–577.
- [127] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 428–436.
- [128] S. Ichikawa, M. Yamaguchi, L. S. Hsuan, Y. Kato, A. Matsuda, *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 151–156.
- [129] T. Nakaya, A. Matsuda, S. Ichikawa, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7720–7735.
- [130] K. Ii, S. Ichikawa, B. Al-Dabbagh, A. Bouhss, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3793–3813.
- [131] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5123–5133.
- [132] Y. Ishizaki, C. Hayashi, K. Inoue, M. Igarashi, Y. Takahashi, V. Pujari, D. C. Crick, P. J. Brennan, A. Nomoto, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 30309–30319.
- [133] H. Nakamura, T. Yoshida, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2300–2303.

- [134] Yoshiaki Takahashi, Masayuki Igarashi, Masaji Okada, Anti-XDR-TB, Anti-MDR-TB Drug, and Combination Anti-Tuberculosis Drug, **2015**, CA2739505C.
- [135] S. Huszár, V. Singh, A. Polčicová, P. Baráth, M. B. Barrio, S. Lagrange, V. Leblanc, C. A. Nacy, V. Mizrahi, K. Mikušová, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, e01310-17.
- [136] K. Kimura, *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 877–889.
- [137] D. T. Hoagland, J. Liu, R. B. Lee, R. E. Lee, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *102*, 55–72.
- [138] D. Wiegmann, S. Koppermann, M. Wirth, G. Niro, K. Leyerer, C. Ducho, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 769–795.
- [139] A. P. Spork, M. Büschleb, O. Ries, D. Wiegmann, S. Boettcher, A. Mihalyi, T. D. Bugg, C. Ducho, *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 15292–15297.
- [140] K. Leyerer, Arbeiten zur Synthese neuer Analoga der Muraymycin-Antibiotika, Masterarbeit, Universität Paderborn, **2013**.
- [141] M. Büschleb, Synthese von Capreomycin- und Epicapreomycin-haltigen Naturstoff-Bausteinen, Dissertation, Georg-August-Universität, Göttingen, **2012**.
- [142] A. P. Spork, D. Wiegmann, M. Granitzka, D. Stalke, C. Ducho, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10083–10098.
- [143] S. Koppermann, Z. Cui, P. D. Fischer, X. Wang, J. Ludwig, J. S. Thorson, S. G. Van Lanen, C. Ducho, *ChemMedChem* **2018**, *13*, 779–784.
- [144] K. Leyerer, Muraymycin Nucleoside Antibiotics: Novel SAR Insights and Synthetic Approaches, Dissertation, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, **2018**.
- [145] B. C. Chung, E. H. Mashalidis, T. Tanino, M. Kim, A. Matsuda, J. Hong, S. Ichikawa, S.-Y. Lee, *Nature* **2016**, *533*, 557–560.
- [146] M. Ubukata, M. R. Spada, K. Isono, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1147.
- [147] S. Knapp, G. J. Morriello, G. A. Doss, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 603–606.
- [148] S. Knapp, S. Nandan, L. Resnick, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5485–5486.
- [149] N. Nakajima, T. Isobe, S. Irida, M. Ubukata, *Heterocycles* **2003**, *59*, 107.
- [150] N. Nakajima, S. Fukunishi, M. Ubukata, *Heterocycles* **2007**, *73*, 627.
- [151] K. S. Kim, I. H. Cho, Y. H. Ahn, J. I. Park, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1995**, 1783–1785.
- [152] C. Gravier-Pelletier, M. Milla, Y. L. Merrer, J.-C. Depezay, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3089–3996.
- [153] B. Drouillat, Y. Bourdreux, D. Perdon, C. Greck, *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1955–1963.
- [154] F. Sarabia, L. Martín-Ortiz, F. J. López-Herrera, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3927–3930.

- [155] F. Sarabia, C. Vivar-García, C. García-Ruiz, L. Martín-Ortiz, A. Romero-Carrasco, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1328–1339.
- [156] H. Miyaoka, J. Wada, E. Kawashima, *Heterocycles* **2014**, *88*, 719.
- [157] J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001–3003.
- [158] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
- [159] K. B. Sharpless, B. Tao, G. Schlingloff, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507–2510.
- [160] S. Ichikawa, R. Hayashi, S. Hirano, A. Matsuda, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5107–5110.
- [161] D. Wiegmann, Neue Strategien zur Entwicklung von Derivaten der Muraymycin-Antibiotika mit verbesserter biologischer Aktivität, Dissertation, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, **2016**.
- [162] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2798–2804.
- [163] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2979–2984.
- [164] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361–2364.
- [165] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *0*, 1180–1181.
- [166] H. Nakamura, C. Tsukano, T. Yoshida, M. Yasui, S. Yokouchi, Y. Kobayashi, M. Igarashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8527–8540.
- [167] A. Spork, Synthetische Untersuchungen zur Nucleosid-Einheit von Muraymycin-Antibiotika, Dissertation, Georg-August-Universität, Göttingen, **2012**.
- [168] A. P. Spork, S. Koppermann, C. Ducho, *Synlett* **2009**, *15*, 2503–2507.
- [169] A. Spork, C. Ducho, *Synlett* **2013**, *24*, 343–346.
- [170] M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518–8519.
- [171] T. D. H. Bugg, M. T. Rodolis, A. Mihalyi, S. Jamshidi, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 6340–6347.
- [172] B. Patel, P. Ryan, V. Makwana, M. Zunk, S. Rudrawar, G. Grant, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *171*, 462–474.
- [173] P. Gopinath, T. Watanabe, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9260–9267.
- [174] K. Mitachi, B. A. Aleiwi, C. M. Schneider, S. Siricilla, M. Kurosu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12975–12980.
- [175] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9936–9946.
- [176] T. Tanino, S. Ichikawa, M. Shiro, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366–1377.
- [177] C. Gravier-Pelletier, M. Ginisty, Y. Le Merrer, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 189–193.
- [178] A. P. Spork, C. Ducho, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2323–2326.

- [179] A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 64–64.
- [180] S. Chládek, J. Smrt, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1963**, *28*, 1301–1308.
- [181] A. Lemke, Catalytic and biocatalytic methods for the efficient synthesis of biologically relevant non-proteinogenic amino acids, Dissertation, Georg-August-Universität, Göttingen, **2013**.
- [182] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.
- [183] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [184] R. G. Vaswani, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661–1681.
- [185] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1984**, 53–60.
- [186] R. Hamzavi, F. Dolle, B. Tavitian, O. Dahl, P. E. Nielsen, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 941–954.
- [187] U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mangold, R. Meyer, B. Riedl, *Synthesis* **1992**, *1992*, 487–490.
- [188] C. Ducho, R. B. Hamed, E. T. Batchelar, J. L. Sorensen, B. Odell, C. J. Schofield, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2770–2779.
- [189] T. Masquelin, E. Broger, K. Müller, R. Schmid, D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1395–1411.
- [190] B. Schmidtgall, Nucleosylaminosäuren als Bausteine zur Synthese modifizierter Oligonucleotide, Dissertation, Georg-August-Universität, Göttingen, **2014**.
- [191] I. Jako, P. Uiber, A. Mann, C. G. Wermuth, T. Boulanger, B. Norberg, G. Evrard, F. Durant, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5729–5733.
- [192] N. Chida, T. Tobe, S. Okada, S. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1064–1066.
- [193] P. L. Beaulieu, P. W. Schiller, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2019–2021.
- [194] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, OUP Oxford, **2012**, 139.
- [195] L. Williams, Z. Zhang, Feng Shao, P. J. Carroll, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673–11694.
- [196] R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1697–1700.
- [197] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [198] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–118.
- [199] Martin. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.
- [200] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie, 7. vollst. Überarb. u. erw. Auflage 2012: Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur, Naturstoffe, Synthesplanung, Nachhaltigkeit*, Georg Thieme Verlag, **2014**.

- [201] J. Cai, A. G. Davies, C. H. Schiesser, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 0, 1151–1156.
- [202] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5250–5251.
- [203] A. Lemke, M. Büschleb, C. Ducho, *Tetrahedron* **2010**, 66, 208–214.
- [204] S. D. Jonghe, I. V. Overmeire, S. V. Calenbergh, C. Hendrix, R. Busson, D. D. Keukeleire, P. Herdewijn, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3177–3183.
- [205] A. Avenoza, C. Cativiela, F. Corzana, J. M. Peregrina, M. M. Zurbano, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 2195–2204.
- [206] Y. Kazuta, R. Tsujita, S. Uchino, N. Kamiyama, D. Mochizuki, K. Yamashita, Y. Ohmori, A. Yamashita, T. Yamamoto, S. Kohsaka, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Chem. Soc. Perkin I* **2002**, 1199–1212.
- [207] M. Prashad, D. Har, B. Hu, H.-Y. Kim, O. Repic, T. J. Blacklock, *Org. Lett.* **2003**, 5, 125–128.
- [208] G. V. Reddy, G. V. Rao, V. Sreevani, D. S. Iyengar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 949–951.
- [209] M. H. Shaw, N. G. McCreanor, W. G. Whittingham, J. F. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 463–468.
- [210] N. Trouche, S. Wieckowski, W. Sun, O. Chaloin, J. Hoebeke, S. Fournel, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13480–13492.
- [211] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, in *Greenes Prot. Groups Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, 696–926.
- [212] A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis* **1996**, 1996, 1153–1176.
- [213] J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 205–208.
- [214] Y.-H. Ye, H. Li, X. Jiang, *Biopolymers* **2005**, 80, 172–178.
- [215] X.-L. Shen, R.-R. Zhao, M.-J. Mo, F.-Z. Peng, H.-B. Zhang, Z.-H. Shao, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2473–2480.
- [216] F. Sarabia, C. Vivar-García, C. García-Ruiz, A. Sánchez-Ruiz, M. S. Pino-González, M. García-Castro, S. Chammaa, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3847–3867.
- [217] M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766–768.
- [218] D. Grohs, Konformativ fixierte Dipeptidmimetika als Liganden für das Krebspezifische Membranprotein PSMA, Dissertation, Universität Hamburg, **2005**.
- [219] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [220] L. F. Tietze, L. Ma, J. R. Reiner, S. Jackenkroll, S. Heidemann, *Chem. – Eur. J.* **2013**, 19, 8610–8614.

- [221] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden*, Springer Spektrum, **2004**, 750-752.
- [222] A. Karadeolian, M. A. Kerr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1133–1135.
- [223] K. C. Nicolaou, V. A. Adsool, C. R. H. Hale, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1552–1555.
- [224] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.
- [225] R. D. Crouch, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2383–2417.
- [226] G. R. Dake, E. E. Fenster, B. O. Patrick, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6711–6715.
- [227] F. Calo, J. Richardson, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9692–9697.
- [228] R. K. Boeckman, Jr. SHao P., J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.
- [229] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, in *Greenes Prot. Groups Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**. 16–366.
- [230] B. Radetich, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3463–3464.
- [231] M. Bauer, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2360–2366.
- [232] A. Hara, R. Morimoto, Y. Iwasaki, T. Saitoh, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9877–9880, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10015-10018.
- [233] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [234] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, in *Greenes Prot. Groups Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, 431–532.
- [235] H. Fujioka, Y. Sawama, N. Murata, T. Okitsu, O. Kubo, S. Matsuda, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11800–11801.
- [236] C. Grondal, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 694–702.
- [237] A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194–4196.
- [238] L. Birkofer, E. Bierwirth, A. Ritter, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 821–824.
- [239] K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192–5201.
- [240] J. J. Tufariello, K. Winzenberg, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1645–1648.
- [241] G. M. Coppola, *Synthesis* **1984**, *1984*, 1021–1023.
- [242] B. H. Lipshutz, D. F. Harvey, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 267–277.
- [243] W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457–6458.
- [244] S. Schaubach, K. Gebauer, F. Ungeheuer, L. Hoffmeister, M. K. Ilg, C. Wirtz, A. Fürstner, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 8494–8507.
- [245] S. E. Denmark, L. Gomez, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8015–8024.

- [246] B. M. Trost, J. P. N. Papillon, T. Nussbaumer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921–17937.
- [247] D. J. Lipomi, N. F. Langille, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3533–3536.
- [248] H. Sun, S. G. DiMagno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050–2051.
- [249] Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1103–1106.
- [250] R. Linder, C. Ducho, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1523–1534.
- [251] G. Niro, Studies on the Selectivity of Nucleoside Antibiotics, Dissertation, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, **2019**.
- [252] F. Wiker, N. Hauck, S. Grond, B. Gust, *Int. J. Med. Microbiol.* **2019**, *309*, 319–324.
- [253] H. Nakamura, C. Tsukano, M. Yasui, S. Yokouchi, M. Igarashi, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3136–3139, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3179–3182.
- [254] C. Meier, C. Ducho, H. Jessen, D. Vukadinović-Tenter, J. Balzarini, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 197–206.

Danksagung

Als erstes danke ich Herrn Prof. Dr. Christian Ducho dafür, dass er mir ermöglicht hat meine Dissertation in seiner Abteilung anzufertigen. Zudem danke ich ihm für die Unterstützung während der gesamten Promotion, seine vielen Anregungen und die gute Atmosphäre in seiner Arbeitsgruppe.

Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier danke ich für die Betreuung als wissenschaftlicher Begleiter dieser Arbeit und die Übernahme des Zweitgutachtens.

Allen (ehemaligen) Mitgliedern des AK Ducho danke ich für die gute Atmosphäre in der Arbeitsgruppe. Hier ist insbesondere das Saarbrücker Start-Team mit Anke, Stephi, Stefan, Daniel, Kristin, Marius, Ole und Giuliana hervorzuheben. Dem EAB-Team Anke, Kristin, Theresa und Melissa danke ich für die gute Teamarbeit während der doch recht stressigen Praktikazeiten. Ich danke meinem Erasmus-Studenten Daivik Ghandi und meiner Projektstudentin Katrin Voos für die gute Zusammenarbeit im Labor. Verena und Chris danke ich für die schöne Zeit im Büro und Ahmed, Patrick und Theresa für die gute Zeit im Labor. Ein ganz besonderer Dank geht an Kristin, die mich immer wieder ermutigt hat die Arbeit fertig zu schreiben.

Herrn Dr. Josef Zapp danke ich für seine Unterstützung bei NMR-spektroskopischen Fragestellungen, sowie das Messen diverser NMR-Spektren. Dr. Stefan Boettcher danke ich für die Hilfe bei MS- oder HPLC-Fragen. Dem Arbeitskreis Kazmaier, insbesondere Alexander Kiefer, danke ich zur Verfügung stellen des Ozon-Generators.

Kristin, Giuliana, Steffen und Manuel danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich meinen Freunden, die mich in unterschiedlichen Lebenszeiten begleitet und unterstützt haben. Danke!

Der größte Dank geht an meine Familie, denen ich diese Arbeit widme. Meinen Eltern danke ich dafür, dass ihr mich schon mein ganzes Leben unterstützt, fördert, motiviert und den Glauben an mich dabei nie verliert. Meinen Mann Manuel danke ich dafür, dass du mir immer

Danksagung

den Rücken frei hältst und mich unterstützt wo immer du kannst. Ich danke meinen beiden Töchtern Thea und Hannah dafür, dass ihr jeden einzigen Tag besonders macht. Danke, dass ihr alle mich motiviert habt die Doktorarbeit fertig zu schreiben. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft.

