

# **Synthese und Konformationsanalyse von Biphenomycin-Analoga**

Zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)  
von der Fakultät für Chemie  
der Universität Dortmund  
angenommene

## **Dissertation**

von  
Diplom-Chemiker  
**Lars Arve**  
aus Göttingen

**Dekan: Prof. Dr. Norbert Krause**

**1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann**

**2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause**

**Tag der mündlichen Prüfung: 7. Dezember 2006**

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann am Fachbereich Chemie der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund, in der Zeit von Oktober 2002 bis September 2006 angefertigt.

*Sonni  
und  
meiner Familie*

*Es ist nicht genug, zu wissen,  
man muß es auch anwenden;  
es ist nicht genug, zu wollen,  
man muß es auch tun!*

JOHANN WOLFGANG VON GOETHE

## Inhaltsverzeichnis

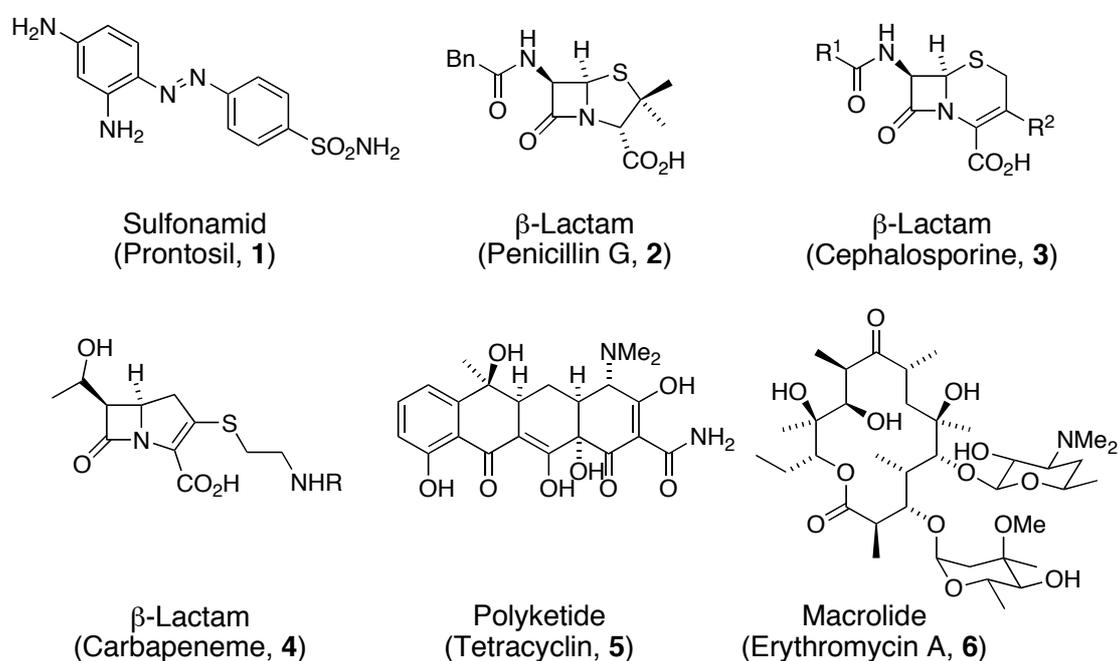
1. Einleitung.....	1
2. Allgemeiner Teil.....	7
2.1 Naturstoffe als Ausgangspunkte für die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe.....	7
2.2 Biarylcylopeptide – Eine vielversprechende Naturstoffklasse .....	8
2.2.1 Biphenomycine – Alte Antibiotika neu entdeckt .....	8
2.2.2 Biphenomycin und Arylomycin – Ähnliche Struktur aber unterschiedliche Zielproteine?.....	11
2.3 Biphenomycin B-Synthesen.....	13
2.3.1 Synthese von Schmidt et al. ....	13
2.3.2 Synthese von Zhu et al.....	15
2.3.3 Vergleich und Diskussion beider Synthesestrategien.....	17
2.4 Atropisomerie und Chiralität von Biarylverbindungen.....	18
2.4.1 Das Phänomen der Axialchiralität.....	18
2.4.2 Verbrückte Biarylsysteme.....	19
3. Motivation und Ziel der Arbeit.....	21
4. Spezieller Teil.....	23
4.1 Vorbemerkungen.....	23
4.2 Darstellung der Bausteine für die Suzuki-Kupplung .....	26
4.2.1 Bromphenylalanin-Bausteine .....	27
4.2.2 Tyrosin-Bausteine.....	31
4.2.3 Bausteine für die 4,4'-disubstituierten Analoga.....	35
4.3 Suzuki-Kupplung .....	39
4.3.1 Vorbemerkungen .....	39
4.3.2 Optimierung der Kupplungsbedingungen.....	41
4.3.3 Suzuki-Kupplung der Tyrosin-Bausteine .....	45
4.3.4 Suzuki-Reaktion mit freier Carbonsäure-Funktion .....	47
4.4 Darstellung der Cyclisierungsvorläufer.....	51
4.4.1 Verlängerung durch Peptid-Kupplung.....	51
4.4.2 Freisetzen der Cyclisierungsstellen .....	54
4.5 Macrolactamisierung .....	55
4.5.1 Vorbemerkungen .....	55
4.5.2 Optimierung der Cyclisierungsbedingungen.....	56
4.5.3 Darstellung der Biphenomycin-Analoga .....	59
4.6 Globale Entschützung.....	61
4.7 Konformationsanalyse.....	62
4.7.1 NMR-Experimente .....	62
4.7.2 UV-CD-Spektroskopie.....	80

---

4.7.3	Kraftfeldrechnungen .....	86
4.7.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der Konformationsanalyse .....	101
5.	Zusammenfassung und Ausblick .....	105
6.	Experimenteller Teil.....	113
6.1	Meßgeräte und Hilfsmittel.....	113
6.2	Versuche zu Kapitel 4.2.....	116
6.2.1	Darstellung der Bromphenylalanin-Bausteine .....	116
6.2.2	Darstellung der Tyrosin-Bausteine .....	124
6.2.2	Darstellung der Bausteine für die 4,4'-disubstituierten Analoga.....	142
6.3	Versuche zu Kapitel 4.3.....	154
6.3.1	Optimierung der Kupplungsbedingungen.....	154
6.3.2	Suzuki-Kupplung der Tyrosin-Bausteine .....	158
6.3.3	Suzuki-Kupplung mit freier Carbonsäure.....	161
6.4	Versuche zu Kapitel 4.4.....	168
6.4.1	Verlängerung durch Peptid-Kupplung.....	168
6.4.2	Freisetzen der Cyclisierungsstellen .....	175
6.5	Versuche zu Kapitel 4.5.....	181
6.5.1	Optimierung der Cyclisierungsbedingungen.....	181
6.5.2	Darstellung der Macrocyclen .....	182
6.6	Versuche zu Kapitel 4.6.....	190
6.7	Versuche zu Kapitel 4.7.....	194
6.7.1	NMR-Experimente .....	194
6.7.2	UV-CD-Spektroskopie.....	195
6.7.3	Molekülrechnungen .....	196
7.	Literaturverzeichnis.....	198
8.	Anhang .....	201
9.	Abkürzungsverzeichnis .....	228

# 1. Einleitung

Die Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika sind eine Erfolgsgeschichte der Chemie und der Medizin. Als der erste antibiotisch wirksame Stoff wurde das von einem Azofarbstoff abgeleitete Sulfonamid **1** von Domagk bei Bayer im Jahre 1935 entdeckt und wurde unter dem Namen Prontosil zugelassen.<sup>[1]</sup> In rascher Folge wurden weitere Antibiotika gefunden und entwickelt: 1940 wurden die Penicilline (**2**) als  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren zum Synonym für Antibiotika. Als Weiterentwicklung dieser Strukturklasse gelten die Cephalosporine (**3**) und Carbapeneme (**4**). Weitere wichtige Antibiotika-Klassen sind in Abb. 1 dargestellt.



**Abb. 1:** Wichtige Antibiotika-Klassen.

Seit ihrer Entdeckung während des 20. Jahrhunderts haben Antibiotika die Bedrohung durch Infektionskrankheiten drastisch reduziert.<sup>[2]</sup> In Verbindung mit der Verbesserung der hygienischen Verhältnisse sowie der Ernährung trug der Gebrauch dieser „Wunderdrogen“ zu einem dramatischen Rückgang der Todeszahlen durch Krankheiten bei, die bis dahin weitverbreitet waren, als unheilbar galten und für die Betroffenen oft ein Todesurteil darstellten. Mit den Jahren haben Antibiotika das Leben und Leiden von Millionen Menschen gerettet bzw. gelindert, indem viele gefährliche Infektionskrankheiten unter Kontrolle gebracht wurden. In der letzten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts hat diese Medikamentengruppe wie fast keine andere zur Erhöhung der Lebenserwartung beigetragen.

Heutzutage werden – zumindest in den Industriestaaten – bakterielle Infektionen eher als lästig denn als lebensbedrohlich angesehen.

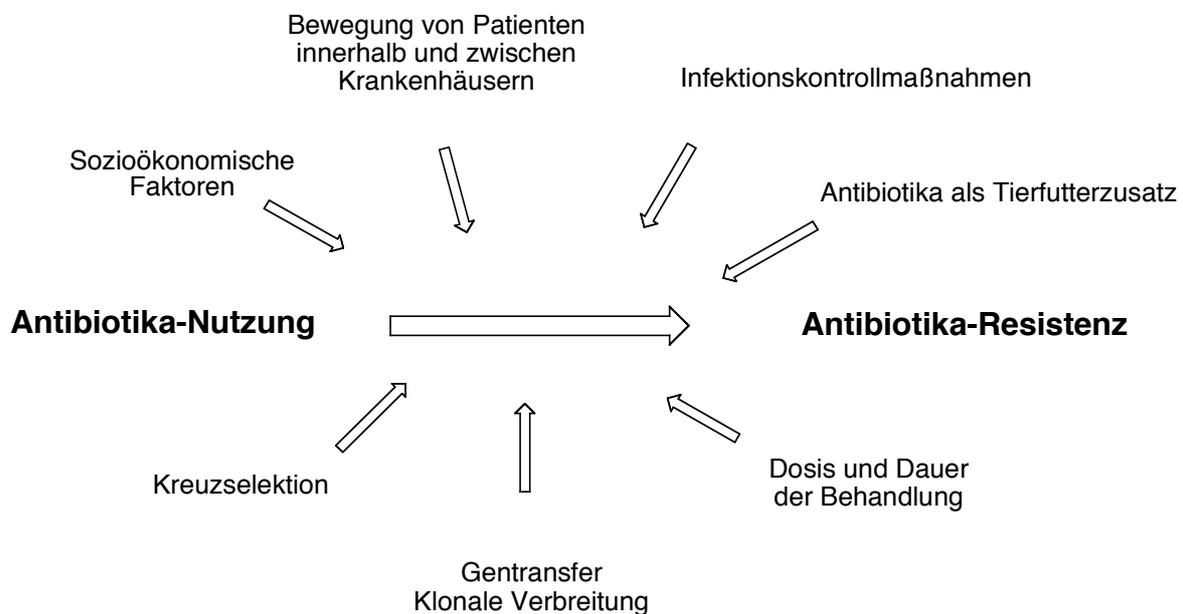
Diese Errungenschaften sind nun durch eine in den letzten Jahrzehnten immer wichtiger gewordene Entwicklung ernsthaft bedroht: Das vermehrte Auftreten und die Verbreitung resistenter Bakterienstämme. Diejenigen bakteriellen Infektionen, die am meisten zu menschlichen Krankheiten beitragen, sind auch die, bei denen die Antibiotikaresistenzen am stärksten verbreitet sind: Darmkrankheiten, Infektionen der Luftwege, Meningitis, Geschlechtskrankheiten und nosokomiale Infektionen (in Krankenhäusern erworbene Infektionen (engl.: hospital-acquired infections)). Einige wichtige Beispiele für resistente Keime sind der Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae*, Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), multi-resistente Salmonellen und das multi-resistente *Mycobacterium tuberculosis*. Die Entwicklung von Resistenzen gegen Medikamente, die zur Behandlung von Malaria und AIDS eingesetzt werden, stellt ein weiteres gravierendes Problem dar.<sup>[3]</sup>

Daraus resultieren schwerwiegende Konsequenzen. Die Behandlung von Infektionen, die durch resistente Bakterien verursacht werden, schlägt nicht mehr an, was zu einer längeren Krankheit und größerer Mortalität führt. Solche Behandlungsfehlschläge bewirken zudem eine verlängerte Infektivität, welche die Zahl der infizierten Personen erhöhen kann und somit eine breitere Öffentlichkeit dem Risiko eines resistenten Stammes aussetzt. Schlägt ein Antibiotikum nicht mehr an, muß auf Reserve-Antibiotika zurückgegriffen werden, die meist um ein Vielfaches teurer sind. Dadurch ist in ärmeren Ländern ein Einsatz von solchen Medikamenten oft nicht möglich, was wiederum dazu führt, daß einige Krankheiten in den Gegenden, in denen sich Resistenzen durchgesetzt haben, nicht mehr behandelt werden können. Selbst wenn die pharmazeutische Industrie sich verstärkt der Entwicklung neuer Antibiotika zuwände – was z. Zt. nicht der Fall ist (s.u.) –, weisen aktuelle Trends darauf hin, daß es für einige Infektionskrankheiten innerhalb der nächsten zehn Jahre aufgrund von Resistenzzunahmen keine effektiven Therapien mehr geben wird.<sup>[3]</sup>

Auch in Deutschland treten resistente Bakterienstämme in den vergangenen Jahren verstärkt in Erscheinung. Dabei handelt es sich meist um Methicillin-resistente Staphylokokken. Hierzulande infizieren sich pro Jahr etwa dreißigtausend Menschen mit diesem Keim, rund 1500 sterben an den Folgen der Infektion. Genaue Angaben sind nicht leider möglich, da diese Infektionen nicht meldepflichtig sind.<sup>[4]</sup> In den USA ist die Situation dramatischer: Dort sind mehr als 70% aller Nosokomialinfektionen gegen mindestens ein Antibiotikum resistent. Im Jahre 2004 wurden zwei Millionen Personen in US-amerikanischen Krankenhäusern mit

multi-resistenten Keimen infiziert, neunzigtausend starben.<sup>[5]</sup> In letzter Zeit häufen sich auch Fälle sog. community-acquired MRSA (c-MRSA, in der Gesellschaft erworbene MRSA). Das sind MRSA, die nicht in Kliniken oder Altenheimen auftreten, sondern in anderen Bereichen des täglichen Lebens. Während es in Krankenhäusern noch relativ einfach ist, eine MRSA-Infektion einzudämmen, stellt sich die Bekämpfung in der Öffentlichkeit ungleich schwieriger dar.

Resistenz gegen antimikrobielle Substanzen ist ein natürliches biologisches Phänomen, das durch eine Reihe von Faktoren – Gewohnheiten der Menschen eingeschlossen – verstärkt und beschleunigt werden kann (Abb. 2). Der Gebrauch von Antibiotika für jede Infektion – sei sie akut oder nur vermutet – in jeder Dosis und über jede Zeitspanne zwingt die Bakterien dazu, sich entweder anzupassen oder zu sterben (Selektionsdruck). Diejenigen Bakterien, die sich am besten auf die Bedingungen anpassen können, tragen oder entwickeln Resistenzgene, die auf folgende Generationen übertragen werden können. Dabei sind Bakterien besonders effizient: Sie besitzen nicht nur die Fähigkeit sich schnell zu vermehren, sie können auch Resistenzgene durch Konjugation untereinander austauschen. Das führt dazu, daß eine Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum sich recht schnell innerhalb einer Bakterienpopulation ausbreiten kann.

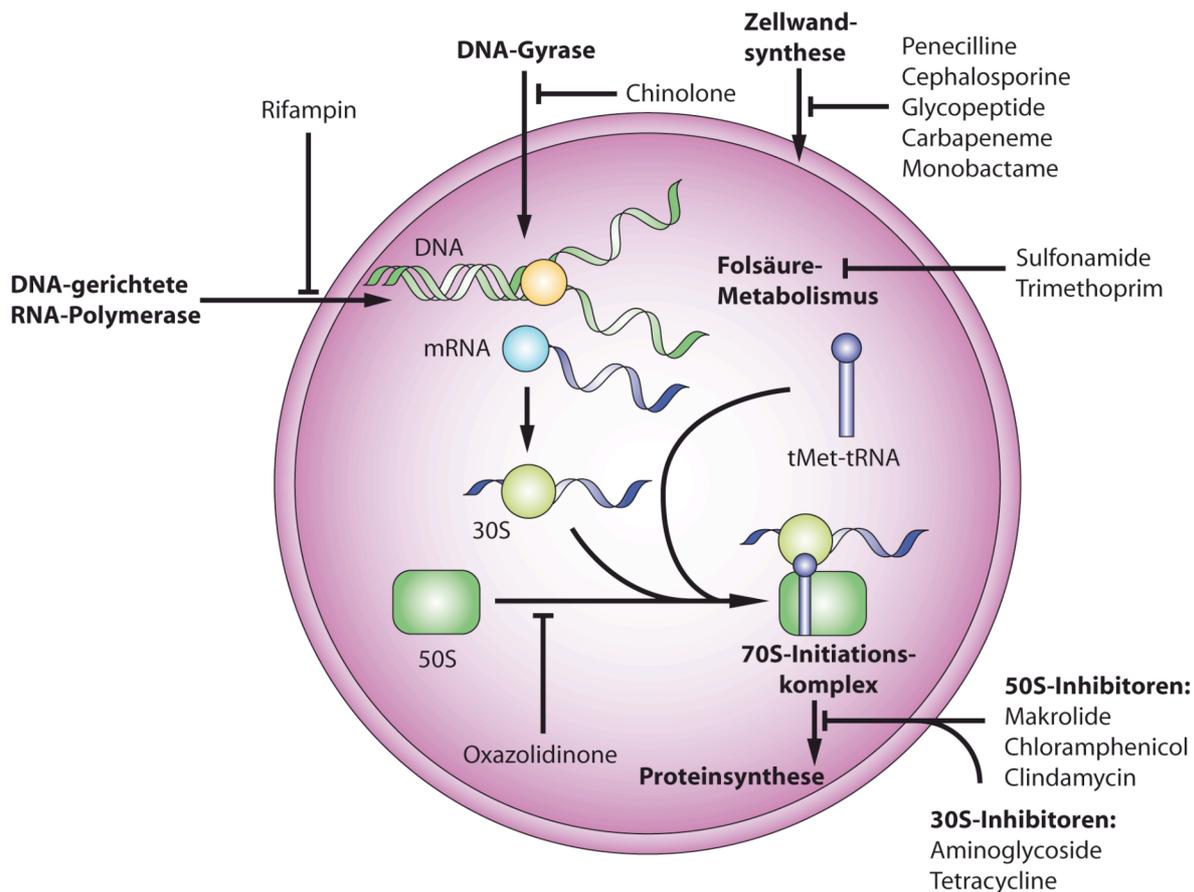


**Abb. 2:** Zur Resistenzentwicklung beitragende biologische und sozioökonomische Faktoren.

Neben diesen biologischen Mechanismen trägt auch menschliches Mißverhalten zur Verbreitung von Resistenzen bei. Dazu zählt zum einen eine inadäquate Verschreibungspraxis, die unnötig viele Antibiotika oder gar teure Reserve-Antibiotika für

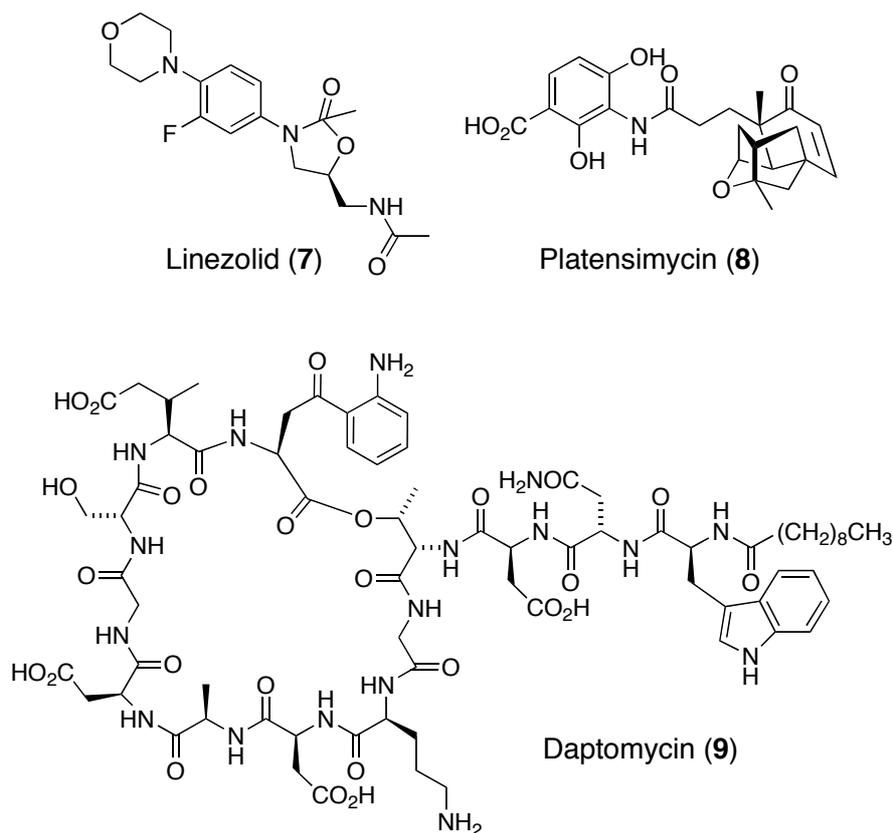
einfache Infektionen verschreiben. Zum anderen verhalten sich Patienten bei der Einnahme von Antibiotika falsch, wenn sie z. B. die vorgesehene Behandlungsdauer vorzeitig abbrechen. Ein nicht zu unterschätzendes Problem stellt die Verwendung von Antibiotika in der Tierzucht dar. In Nordamerika und Europa werden etwa 50% der produzierten Antibiotika-Menge in der Tierzucht zur allgemeinen Prophylaxe oder Wachstumsförderung eingesetzt. Dadurch werden große Mengen von Tieren – ungeachtet des jeweiligen Gesundheitszustandes – antibiotischen Stoffen ausgesetzt, die oft in subtherapeutischen Dosen vorliegen. In der EU wurde daher die Verwendung von Antibiotika in der Tiermast drastisch eingeschränkt, was in einer Abnahme resistenter Bakterienstämme resultierte.<sup>[6]</sup>

Die heute gebräuchlichen Antibiotika haben verschiedene Angriffspunkte in Bakterien (Abb. 3):<sup>[7, 8]</sup> Zellwandsynthese ( $\beta$ -Lactame, Glycopeptide), DNA-Gyrase (Chinolone), metabolische Enzyme (Sulfonamide), mRNA-Polymerase (Rifamycine) und Proteinsynthese (Macrolide, Tetracycline). Gleichzeitig besitzen Bakterien mehrere Resistenzmechanismen, um sich gegen Antibiotika zu schützen:<sup>[7, 8]</sup> veränderte Bindungsstellen in Enzymen, Redundanz in Signalwegen, verminderte Aufnahme oder verstärktes Auspumpen (Effluxpumpen), enzymatische Veränderung oder Abbau des Antibiotikums ( $\beta$ -Lactamasen) und eine Überproduktion des Zielenzym (Verringerung der effektiven Konzentration des Antibiotikums).



**Abb. 3:** Wichtige Wirkmechanismen von klinisch eingesetzten Antibiotika.<sup>[7]</sup>

Die oben erwähnten Antibiotika-Klassen wurden vornehmlich in den Vierziger und Fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt.<sup>[9]</sup> Seitdem wurden nur zwei neuartige Klassen von Antibiotika gefunden: das Oxazolidinon Linezolid (7, Zyvox<sup>®</sup>, 2000) und das cyclische Lipopeptid Daptomycin (9, Cubicin<sup>™</sup>, 2003 (Abb. 4)). Alle anderen entwickelten Antibiotika sind Analoga alter Klassen und besitzen dementsprechend auch ähnliche Wirkmechanismen, was wiederum erklärt, daß viele dieser Medikamente aufgrund der bestehenden Resistenzen nicht mehr die gewünschte Wirkung zeigen. Der Bedarf an neuartigen Antibiotika ist somit sehr groß. Dabei rücken immer mehr Naturstoffe wieder in den Fokus der Antibiotikaforschung, da hier noch die Chance auf das Auffinden neuartiger Moleküle für wenig genutzte Wirkmechanismen besteht.<sup>[10]</sup> Vor kurzem wurde von Merck über einen solchen Stoff berichtet: Aus 250.000 Bakterienextrakten wurde der Naturstoff Platensimycin (8) isoliert, welcher das Enzym FabF inhibiert, das in der Fettsäuresynthese von Bakterien eine wichtige Rolle spielt.<sup>[11]</sup>



**Abb. 4:** Prominente Vertreter neuartiger Antibiotika-Klassen.

Die Entdeckung von Platensimycin (**8**) ist ein seltenes Beispiel für die Anstrengungen der pharmazeutischen Industrie, neue Antibiotika zu entwickeln. Nahezu alle großen Pharma-Unternehmen haben in den letzten Jahrzehnten ihre Forschungstätigkeiten auf diesem Gebiet verringert oder gar ganz eingestellt. Gründe hierfür sind, daß den Verkaufseinnahmen für solche Medikamente Entwicklungskosten von etwa 900 Mio. Dollar gegenüberstehen. Die erzielbaren Gewinne sind generell niedriger als bei anderen Medikamenten, da neue Antibiotika zum einen bis zu hundertmal teurer als herkömmliche Antibiotika sind und zum anderen nur äußerst selten verschrieben werden, um der Resistenzbildung vorzubeugen. So wird das Dilemma der Antibiotika-Therapie sichtbar: Der Gebrauch von Antibiotika stellt nach wie vor die Hauptursache für die Entwicklung von Resistenzen dar!

Problematisch bei der Antibiotika-Resistenz ist auch die Tatsache, daß sich für jedes eingesetzte Antibiotikum zwangsläufig Resistenzen entwickeln werden – es ist nur eine Frage der Zeit, wann. Daher ist es außerordentlich wichtig, daß bei der Verwendung von Antibiotika gewisse Regeln eingehalten werden (s.o.), sowie eine nachhaltige Forschung zur Entwicklung neuer Antibiotika sowie deren Wirkmechanismen in den Bakterien etabliert ist und auch bleibt.

---

## **2. Allgemeiner Teil**

### **2.1 *Naturstoffe als Ausgangspunkte für die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe***

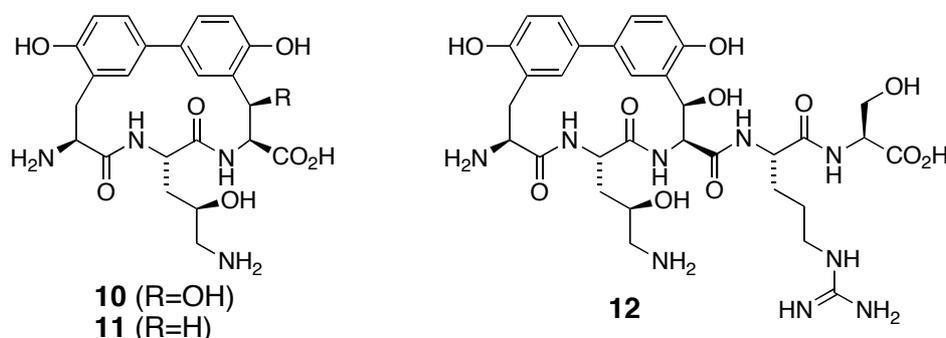
Weniger als ein Prozent aller bekannten organischen Verbindungen sind Naturstoffe, 99% sind Synthetika.<sup>[12]</sup> Trotzdem beruhte mehr als ein Drittel aller Arzneimittelumsätze zwischen 1981 und 2004 auf Naturstoffen.<sup>[13]</sup> Sie dienen nicht nur als chemische Leitstrukturen in der Arzneimittelforschung, sondern auch als Wegweiser zu pharmazeutisch noch ungenutzten Zielproteinen und Wirkmechanismen, die dann mittels synthetischer Mimetika genauer untersucht werden können.<sup>[14]</sup> Besonders deutlich wird dies bei antibakteriellen Wirkstoffen: Über 75% der zwischen 1984 und 2004 zur Anmeldung eingereichten Wirkstoffe basierten auf Naturstoffleitstrukturen, wogegen nur 21% rein synthetisch waren, wie z. B. die Oxazolidinone (s. Kapitel 1). Aus Sicht der Evolutionstheorie ist es nicht verwunderlich, daß Naturstoffe gerade für Antibiotika besonders gute Leitstrukturen darstellen.<sup>[15]</sup> Viele Mikroorganismen, vor allem Pilze, aber auch Bakterien, mußten über Jahrmillionen ein regelrechtes chemisches Waffenarsenal gegen bakterielle Konkurrenten entwickeln, das vom Menschen genutzt werden kann.

Naturstoffe stellen auch deshalb vielversprechende Ausgangspunkte für die Entwicklung neuer Arzneistoffe dar, weil ihre Strukturen durch Evolutionsprozesse durch die Natur optimiert wurden.<sup>[16]</sup> Im Gegensatz zu den meisten Synthetika lassen sich Naturstoffe als privilegierte Strukturen auffassen, die die Möglichkeit besitzen, an biologische Rezeptoren zu binden und so Wirkung zu entfalten. Im Umkehrschluß sollte eine auf Grundlage eines Naturstoffs entwickelte Substanzsammlung dann mit größerer Wahrscheinlichkeit biologisch aktive Analoga hervorbringen, bei einer im Vergleich zu herkömmlichen großen kombinatorischen Bibliotheken gleichzeitig drastisch reduzierter Größe der Substanzsammlung.<sup>[17]</sup>

## 2.2 Biarylcyclopeptide – Eine vielversprechende Naturstoffklasse

### 2.2.1 Biphenomycine – Alte Antibiotika neu entdeckt

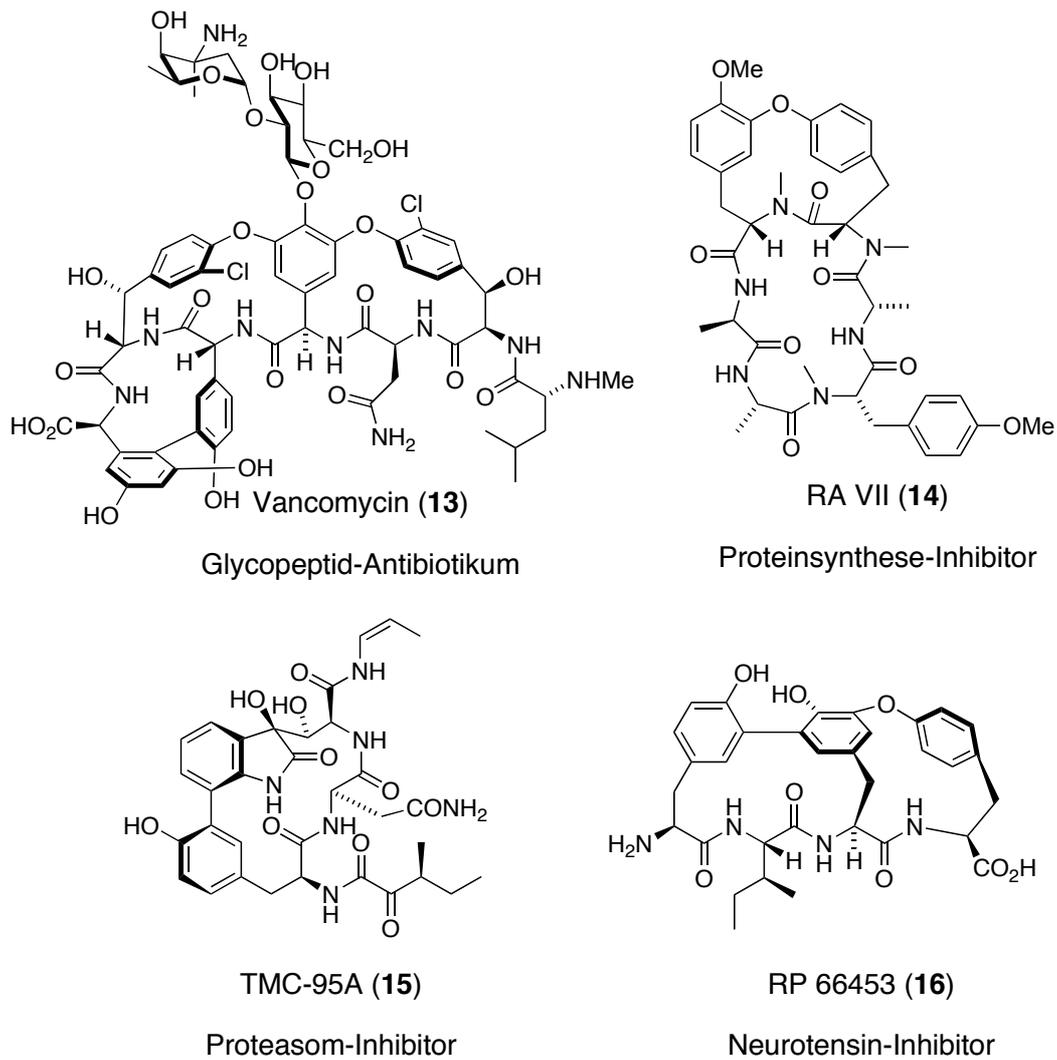
Die eingangs dargestellte Problematik zur Antibiotika-Resistenz macht deutlich, daß die Suche nach neuen Antibiotika nicht aufgegeben werden darf. Es müssen nicht nur neue Substanzklassen sondern auch neuartige Wirkmechanismen gefunden werden, damit die Waffe im Kampf gegen bakterielle Infektionen nicht abstumpft.<sup>[12]</sup> Dabei ist es nicht abwegig, seit langem bekannte Substanzen in Betracht zu ziehen, für die eine antimikrobielle Wirkung dokumentiert wurde. Ein solches Beispiel stellen die Biphenomycine A (**10**), B (**11**) und C (**12**) dar.



**Abb. 5:** Biphenomycin A (**10**), B (**11**) und C (**12**).

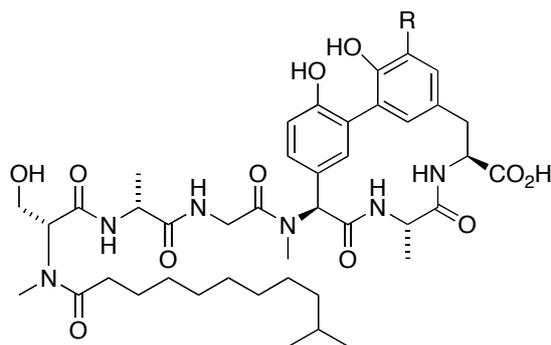
Diese Verbindungen wurden 1985 von Ezaki et al. aus einem *Streptomyces griseorubiginosus*-Stamm isoliert.<sup>[18]</sup> Sie besitzen antibakterielle Eigenschaften gegen Gram-positive Bakterien wie *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* und *Streptococcus pneumonia*, welche die Hauptursache für einen Großteil der nosokomialen Infektionen sind. Die Biphenomycine stellen dabei eine neuartige Klasse von Antibiotika dar: Sie können als Tripeptide aufgefaßt werden, deren Peptidkonformation durch die Biaryl-Brücke rigidisiert werden. Damit sind sie die ersten antimikrobiell wirkenden Substanzen außerhalb der Vancomycin-Familie, die eine Biphenyl-Einheit beinhalten.

Das Strukturmotiv eines über ein Biaryl oder Biarylether verbrückten cyclischen Peptids kommt in der Natur häufig vor.<sup>[19]</sup> Als prominente Beispiele seien hier nur das Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin (**13**), der Proteasom-Inhibitor TMC-95A (**15**), der Neurotensin-Inhibitor RP 66453 (**16**) und das an das 80S-Ribosom bindende RA VII (**14**) genannt.



**Abb. 6:** Beispiele für prominente Vertreter der Substanzklasse der Biaryl cyclopeptide.

Eine den Biphenomycinen strukturell äußerst ähnliche Familie neuartiger Biaryl cyclopeptide stellt die Familie der Arylomycine dar, die 2002 von Fiedler et al. aus dem Actinomyceten *Streptomyces* sp. Tü 6075 isoliert wurde.<sup>[20]</sup> Hierbei handelt es sich um Lipohexapeptide, die neben D-Aminosäuren auch eine Reihe *N*-methylierter Amide sowie langkettige Fettsäurereste tragen. Verglichen mit Biphenomycin A (**10**) zeigen die Arylomycine der B-Serie (R = NO<sub>2</sub>) eine deutlich höhere antimikrobielle Aktivität gegen Gram-positive Keime.

Arylomycin A<sub>2</sub> (**17**, R=H)Arylomycin B<sub>2</sub> (**18**, R=NO<sub>2</sub>)**Abb. 7:** Beispiele für Vertreter der Arylomycin-Familie.

Für Arylomycin A<sub>2</sub> (**17**) wurde kürzlich von Paetzel et al. gefunden, daß es die Signalpeptidase SPase I in *E. coli* inhibiert (Für eine genauere Diskussion, s. Kapitel 2.2.2).<sup>[21]</sup> Obwohl die Biphenomycine sehr ähnlich aufgebaut sind, ist bis heute der Wirkmodus dieser Substanzen nicht bekannt. Allerdings wurde schon recht schnell nach ihrer Entdeckung festgestellt, daß sie trotz der vorhandenen Biaryl-Substruktur nicht wie die Vancomycine an die D-Ala-D-Ala-Einheit der Mucopeptidvorläufer binden und so die Zellwandsynthese inhibieren.<sup>[22]</sup> Als Wirkorte für die Biphenomycine werden ribosomale Proteine der bakteriellen Proteinsynthese-Maschinerie vermutet, was aber bislang nicht umfassend untersucht wurde.<sup>[23]</sup>

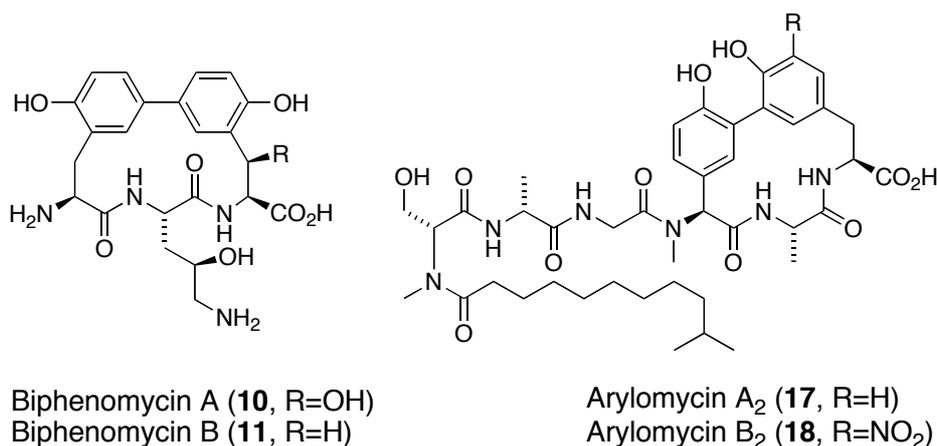
Parallel zu den hier im Weiteren beschriebenen Arbeiten haben Mitarbeiter von Bayer HealthCare Studien zu Biphenomycin-Derivaten durchgeführt.<sup>[24]</sup> Dabei wurden einige hundert Analoga hergestellt und auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften hin untersucht. Da die Ergebnisse dieser Untersuchung nur sehr rudimentär in den Patentschriften publiziert wurden, besteht nach wie vor Bedarf an der Aufklärung des Wirkmechanismus und der Zielproteine der Biphenomycine sowie der Korrelation der Peptidstereochemie und der Gesamtkonformation der Moleküle. Die von Bayer HealthCare offengelegten Verbindungen beinhalteten ausschließlich die *S,S,S*-Konfiguration des Naturstoffs.

Auch die Arylomycine haben das Interesse der pharmazeutischen Industrie geweckt: Kurz nach der Entdeckung der SPase I als deren Zielprotein publizierten Forscher von Eli Lilly die biologische Aktivität von durch Semisynthese erhaltenen Arylomycin-Analoga.<sup>[25]</sup> Die sich hauptsächlich in der Länge und Verzweigung des Fettsäurerests unterscheidenden Verbindungen zeigten ebenfalls inhibitorische Effekte auf SPase I und bestätigten so das von Paetzel identifizierte Zielprotein. Eine weitere Bioaktivität ebenso wie Totalsynthesen der

Arylomycine sind bis heute nicht berichtet worden. Somit stellen beide Naturstoffgerüste interessante Ausgangspunkte für eingehende Untersuchungen zur Korrelation von Struktur und Bioaktivität dar.

## 2.2.2 Biphenomycin und Arylomycin – Ähnliche Struktur aber unterschiedliche Zielproteine?

Die Biphenomycine sind strukturell sehr ähnlich zu den Mitgliedern der Arylomycin-Familie: Beide Naturstoffe bestehen aus einem Tripeptid, welches über eine Biaryl-Teilstruktur verbrückt wird. Die Biphenomycine beinhalten einen 15-gliedrigen Ring, dagegen fehlt bei den Arylomycinen eine Methylengruppe in der Biaryl-Brücke (Abb. 8).



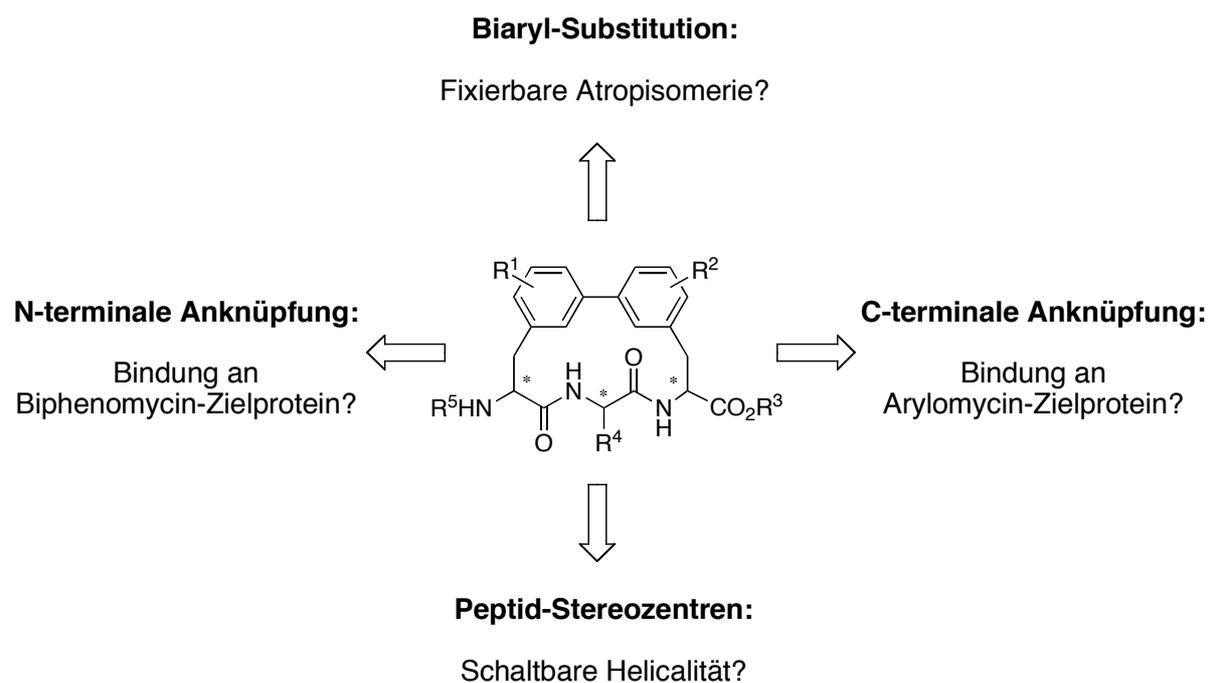
**Abb. 8:** Biphenomycine und Arylomycine: Struktureller Vergleich.

Während das in Abb. 8 nicht dargestellte Biphenomycin C (**12**, s. Abb. 5) am C-Terminus eine Dipeptid-Verlängerung trägt, findet sich bei den Arylomycinen N-terminal ein Tetrapeptid, welches selbst N-terminal mit einem Fettsäurerest ausgestattet ist.

Die in den Patenten der Bayer HealthCare (s.o.) aufgeführten Biphenomycin-Analoga wurden alle C-terminal variiert; der N-Terminus sowie das Substitutionsmuster des Biaryls wurden nicht verändert. Zudem wurde nichts über einen Einfluß der Stereozentren im Peptidteil auf die Bioaktivität berichtet; es wurden nur L-Aminosäuren verwendet. Dies läßt darauf schließen, daß für die Bindung an das (bis dato unbekannte) Zielprotein der Biphenomycine nur der C-terminale Bereich des Gerüsts wichtig zu sein scheint. Andererseits wurde von Paetzel gezeigt, daß Arylomycin A<sub>2</sub> (**17**) mit der Biaryleinheit an die SPase I bindet. Hierbei ist der C-Terminus frei und dagegen der N-Terminus durch den langkettigen Rest blockiert. Man könnte somit vermuten, daß durch das Anknüpfen eines langkettigen Rests an den C-

oder N-Terminus eine Selektivität bezüglich der Bindung an das Zielprotein erzeugt werden kann: Verlängert man den N-Terminus (wie im Arylomycin), könnte die Bindung an der SPase I bevorzugt sein. Wird jedoch der C-Terminus verlängert, könnte möglicherweise eine Bindung an das bislang unbekannte Zielprotein der Biphenomycine erreicht werden.

Betrachtet man die Helicalität von Biphenomycin B (**11**) und Arylomycin A<sub>2</sub> (**17**), so findet man bei Biphenomycin B eine *M*-konfigurierte Biarylachse (abgeleitet aus einer NMR-Untersuchung),<sup>[26]</sup> wogegen im Arylomycin A<sub>2</sub> ein *P*-Biaryl vorliegt (Röntgenstruktur im Komplex mit SPase I).<sup>[21]</sup> Dies ist sehr wahrscheinlich auf die fehlende Methylengruppe im Arylomycin A<sub>2</sub> (**17**) zurückzuführen. Die Helicalität des Biaryls kann auch einen Einfluß auf die Bindung und damit Selektivität der Verbindungen haben. Daher wäre es im Hinblick auf potentielle Inhibitoren interessant, Analoga herzustellen, bei denen die Helicalität des Biaryls kontrolliert werden kann, sowie gezielt Möglichkeiten zur wahlfreien N- und C-terminalen Derivatisierung bereitzuhalten.



**Abb. 9:** Interessante Biphenomycin-Analoga.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sowohl die Biphenomycine als auch die Arylomycine interessante Ausgangspunkte für die Synthese von analogen Verbindungen dieser neuartigen Wirkstoffklasse darstellen. Im folgenden sollen darum zunächst kurz die bekannten Syntheserouten zu Biphenomycin B sowie ein Vergleich der Strategien diskutiert werden. Für die Arylomycine ist bis heute keine Synthese publiziert. Alle bislang untersuchten Verbindungen wurden durch Fermentation oder Derivatisierung hergestellt.

## 2.3 Biphenomycin B-Synthesen

### 2.3.1 Synthese von Schmidt et al.

Biphenomycin B (**11**) war der erste Vertreter der Familie, der im Labor synthetisiert wurde. Die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu dem Naturstoff war im Hinblick auf eine potentielle Untersuchung als Antibiotikum obligatorisch, da Ezaki et al. bei ihrer fermentativen Darstellung nur 2 mg (!) Biphenomycin B (**11**) aus 160 Litern Kulturlösung isolieren konnten. Die Totalsynthese gelang Schmidt et al. im Jahre 1992.<sup>[27]</sup> Es war gleichzeitig die erste Synthese eines cyclischen Peptids, welches eine Biaryl-Gruppierung enthält. Im gleichen Jahr wurde von der selben Arbeitsgruppe die Totalsynthese von Biphenomycin A (**10**) publiziert.<sup>[28]</sup>

Die von Schmidt begangene Syntheseroute ist in Abb. 10 skizziert. Schlüsselschritte der Synthese sind eine Palladium-katalysierte Negishi-Kupplung der Bausteine **18** und **19**, eine zweifache Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit anschließender asymmetrischer Hydrierung zur Einführung der Aminosäurefunktionen sowie eine abschließende Macrolactamisierung.

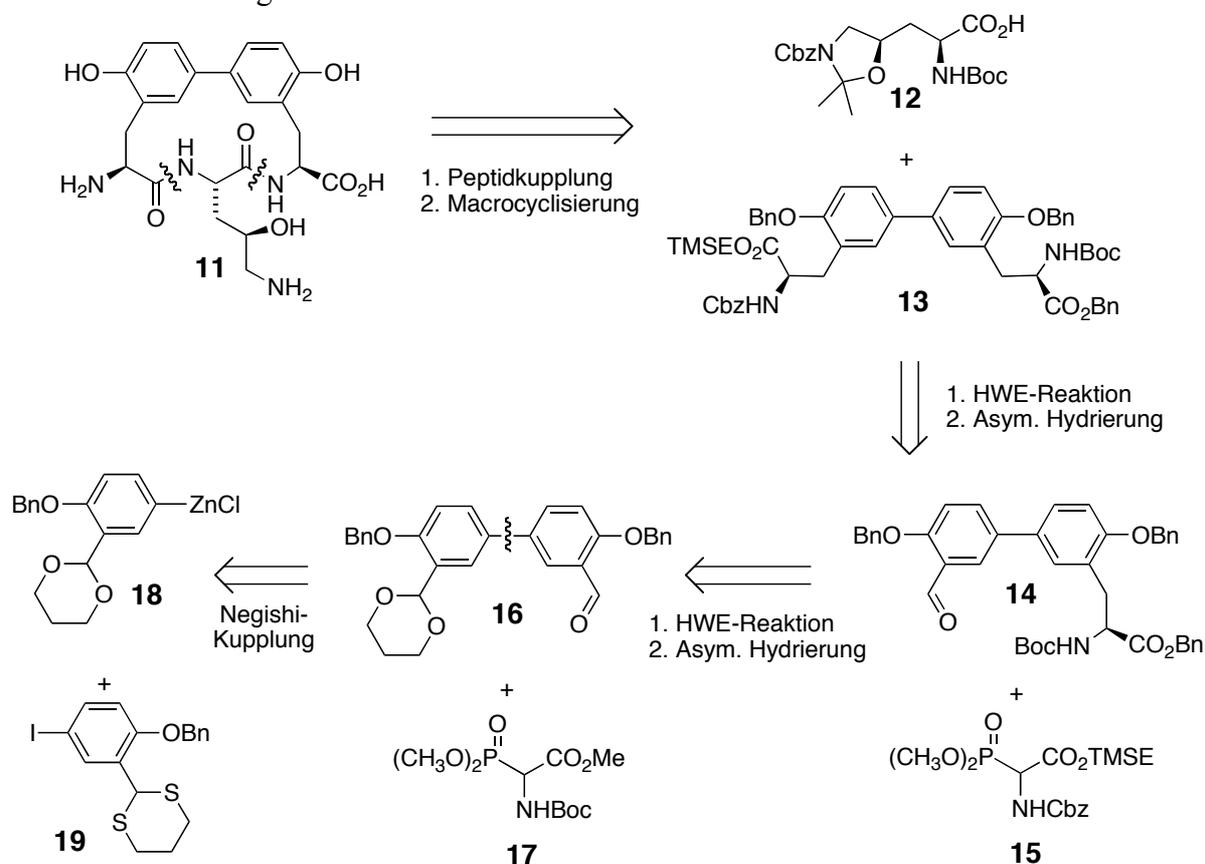
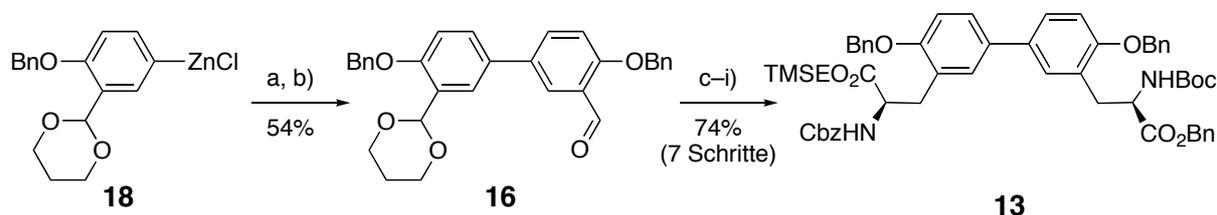


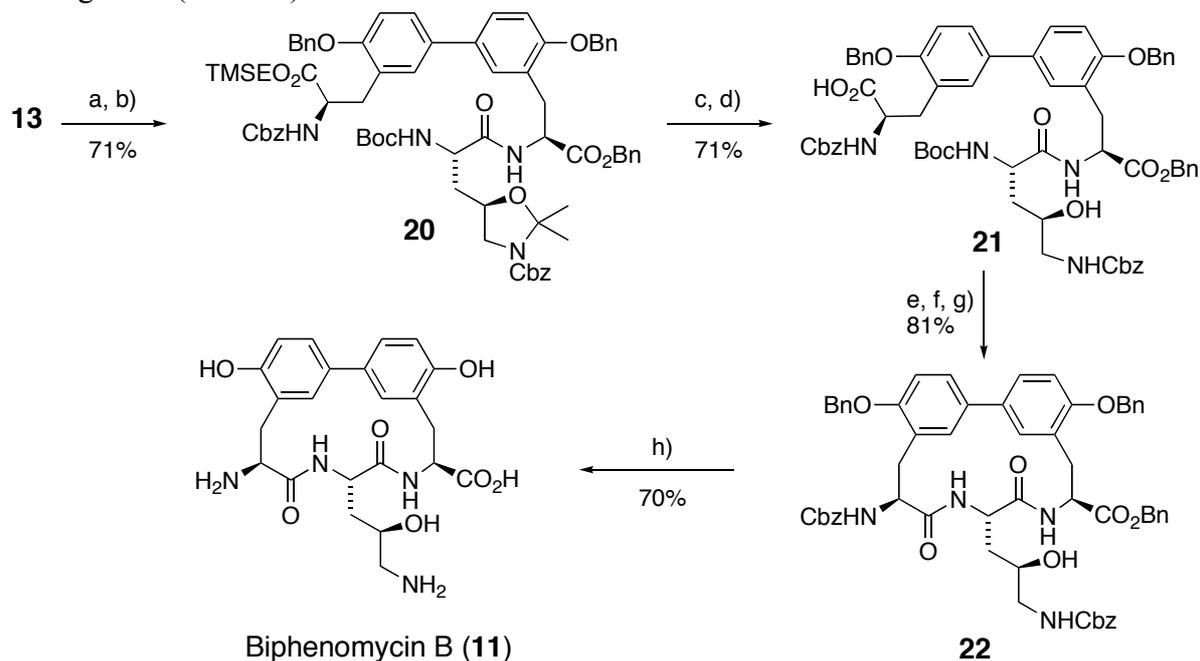
Abb. 10: Retrosynthetische Zerlegung des Biphenomycin B (**5**) nach Schmidt.

Die Negishi-Kupplung zum Biaryl **16** gelang in 58% Ausbeute nach Abspaltung des Dithians (Abb. 11). Anschließend erfolgte die zweifache Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit anschließender asymmetrischer Hydrierung zum Biaryl **13**.



**Abb. 11:** Darstellung des (*S,S*)-Diisotyrosin-Bausteins **13**: a) **19**, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, DIBAL-H, RT, 3h, 79%; b) NBS/2,6-Lutidin, MeCN/Wasser, 0 °C; c) **17**, Tetramethylguanidin, THF, -70 °C → RT, 24h; d) 1 M, LiOH, Dioxan, RT, quant.; e) H<sub>2</sub>, (*R,R*)-[Rh(1,5-COD)(DIPAMP)]BF<sub>4</sub>, MeOH, 3 bar, RT, 3d, quant.; f) BnOH, DCC, DMAP, EtOAc, -15 °C → RT, 6h, 90%; g) PPTSA, Aceton/Wasser, Δ, 6h, 84%; h) **15**, Tetramethylguanidin, THF, -70 °C → RT, 24h, 99%; i) H<sub>2</sub>, (*R,R*)-[Rh(1,5-COD)(DIPAMP)]BF<sub>4</sub>, MeOH, 3 bar, RT, 3d, quant.

Nach saurer Spaltung der Boc-Schutzgruppe im Diisotyrosin-Baustein **13**, wurde dieser unter Verwendung der Kupplungsreagenzien EDC/HOBt mit dem Hydroxyornithin-Baustein **12** zu **28** umgesetzt (Abb. 12).



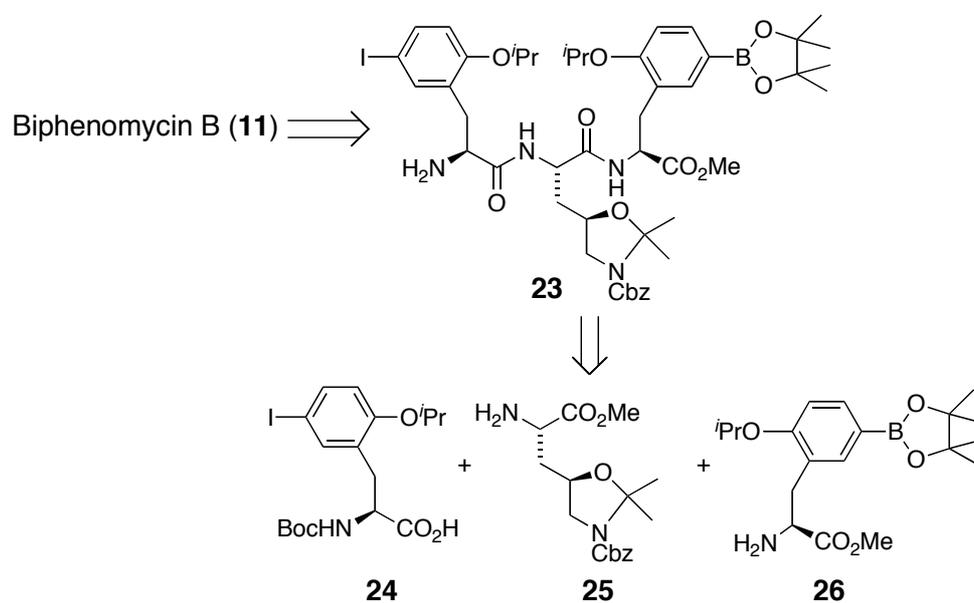
**Abb. 12:** Abschluß der Biphenomycin B-Synthese: a) 6 M HCl/Dioxan, 20 °C, 2h; b) **12**, EDC, HOBt, DCM, -15 °C → RT, 14h; c) AcOH/H<sub>2</sub>O (9:1), 50 °C, 7h; d) TBAF, DMF, RT, 1h; e) PFP, EDC, DCM, -15 °C → RT, 14h; f) 6 M HCl/Dioxan, DCM, 0 °C; g) CH<sub>3</sub>Cl/NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, RT, 5 min; h) TMSOTf, PhSMc, TFA, RT, 30 min.

Anschließend wurde das *N,O*-Acetal sauer gespalten und die Silyl-Schutzgruppe durch Behandeln mit TBAF entfernt. Nach Aktivierung des C-Terminus als Pentafluorphenylester und saurer Spaltung der Boc-Gruppe am N-Terminus konnte die Macrocyclisierung in einem

zweiphasigen System aus Chloroform und wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung selbst in Gegenwart der freien Hydroxyl-Gruppe in der Hydroxyornithin-Seitenkette in 85% Ausbeute bewerkstelligt werden. Den Abschluß der Synthese stellte die globale Entschützung aller verbliebenen Schutzgruppen dar, was durch Behandlung mit Trimethylsilyltriflat/Thioanisol in TFA in 70% Ausbeute gelang. Die Gesamtausbeute dieser Synthese lag ausgehend von den entsprechend substituierten Benzaldehyd-Derivaten **18** und **19** bei 9% mit 20 Schritten in der längsten linearen Sequenz.

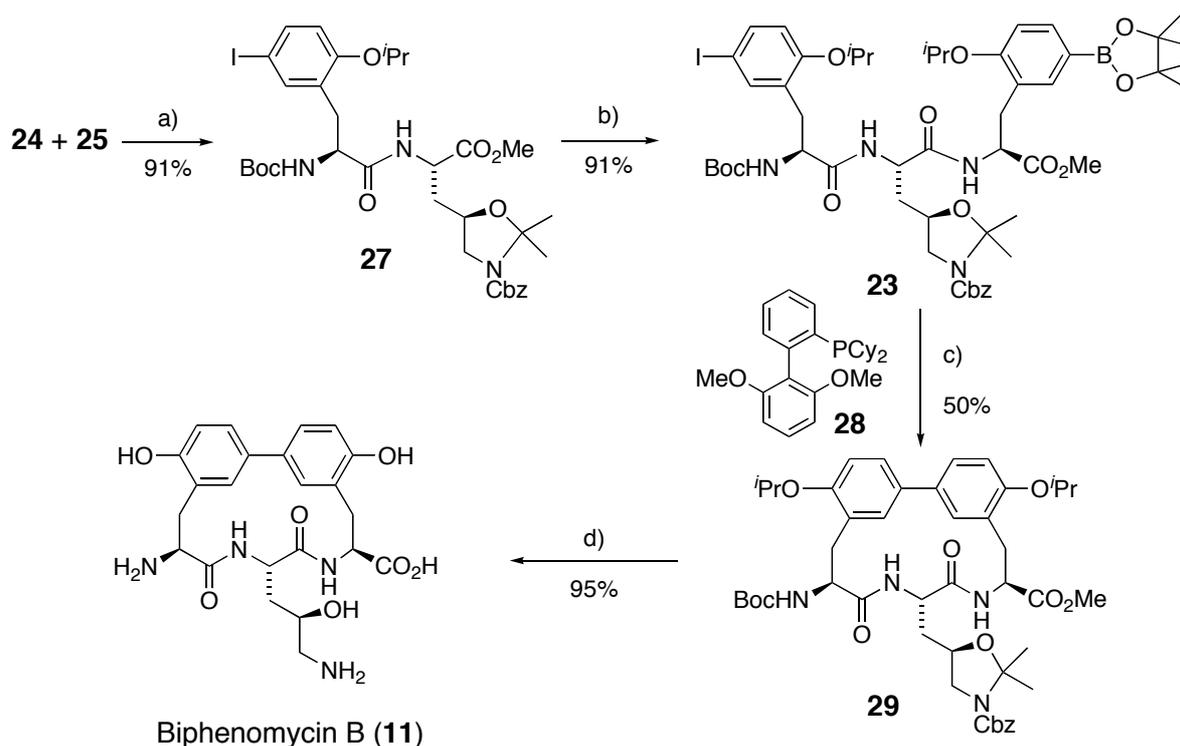
### 2.3.2 Synthese von Zhu et al.

Bei der Biphenomycin B-Synthese von Schmidt et al. wurde zunächst die Biaryl-Kupplung durchgeführt und anschließend – nach Verlängerung des Peptidteils – die Macrocyclisierung durchgeführt. Eine Synthese, bei der genau die umgekehrte Reihenfolge dieser Schritte gelang, publizierten kürzlich Zhu et al.<sup>[29]</sup> Dabei wurde zuerst das Peptidrückgrat aufgebaut, welches anschließend durch eine intramolekulare Suzuki-Kupplung zum Biphenomycin B-Derivat cyclisiert wurde (Abb. 13).



**Abb. 13:** Synthesestrategie von Zhu et al.

Der Cyclisierungsvorläufer **23** wurde auf die drei Aminosäuren **24**, **25**, und **26** zurückgeführt, wobei **24** und **26** aus einem gemeinsamen Vorläufer synthetisiert wurden. Der Hydroxyornithin-Baustein **25** wurde über die Schöllkopf-Bislactimether-Methode hergestellt. Dieser wurde nun unter Standardpeptidkuppelungsbedingungen (EDC, HOBt) mit Baustein **24** verknüpft (Abb. 14). Nach Verseifung des Methylresters wurde Baustein **26** unter analogen Bedingungen zum Tripeptid **23** angebunden.



**Abb. 14:** Darstellung des Tripeptids **23**, intramolekulare Suzuki-Reaktion und Abschluß der Synthese: a) EDC, HOBt, DCM, RT, 91%; b) 2 N LiOH, Dioxan, RT, dann **26**, EDC, HOBt, DCM, RT, 91%; c) 6 mol% Pd(dba)<sub>2</sub>, **28**, Toluol/H<sub>2</sub>O 5:1, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1 Äq. TBAB, 30 min,  $\mu$ W (20 W), 110 °C, c=1 mM, 50%; d) BCl<sub>3</sub>, DCM, 0 °C, 5h, dann 2 N LiOH, Dioxan/H<sub>2</sub>O, RT, 95%.

Für die intramolekulare Suzuki-Kupplung wurde eine umfassende Untersuchung der Reaktionsparameter durchgeführt. Dabei wurden Lösungsmittel, Basen und verschiedene Liganden variiert, doch konnte die Ausbeute an Biphenomycin B-Vorläufer **29** nicht über 20% hinaus gesteigert werden. Daher wurde untersucht, ob der Einsatz von Mikrowellen-Heizung die Ausbeute verbessern konnte. Nach Untersuchung eine Reihe von Lösungsmittelsystemen und Additiven wurden die in Abb. 14 genannten Reaktionsbedingungen als die optimalen gefunden, unter denen der Biphenomycin B-Vorläufer **29** in 50% Ausbeute erhalten werden konnte.

Durch den Einsatz von Bortrichlorid gefolgt von Lithiumhydroxid konnten alle Schutzgruppen in **29** entfernt werden. Biphenomycin B (**11**) wurde in 95% Ausbeute erhalten.

### 2.3.3 Vergleich und Diskussion beider Synthesestrategien

Beide Synthesen stellen im Vergleich einen attraktiven Zugang zu Biphenomycin B (**11**) dar, bieten sie doch im Hinblick auf die Darstellung von Analoga die Möglichkeit des modularen Aufbaus, da entsprechend substituierte Aminosäuren eingesetzt werden können. Dabei ist die Strategie von Zhu besonders für eine Reaktionsführung an fester Phase interessant, da hier zunächst das Peptidrückgrat aufgebaut wird. Dieses könnte im Rahmen einer Bibliothekssynthese demnach mit den wohlbekanntesten Protokollen der Peptidfestphasensynthese geschehen. Die abschließende intramolekulare Suzuki-Kupplung könnte dann in Lösung oder evtl. sogar am polymeren Träger ausgeführt werden, obwohl hier wahrscheinlich die Probleme dieser Strategie liegen, da eine solche intramolekulare Kupplung stark substratabhängig sein wird.

Für die in dieser Arbeit favorisierte Darstellung von Biphenomycin-Analoga in Lösung ist eher die Strategie von Schmidt interessant, da für die Lösungssynthese mehr Präzedenzen in der Literatur für intermolekulare Suzuki-Reaktionen sowie für intramolekulare Macrocyklisierungen vorliegen als für die umgekehrte Reaktionsführung.

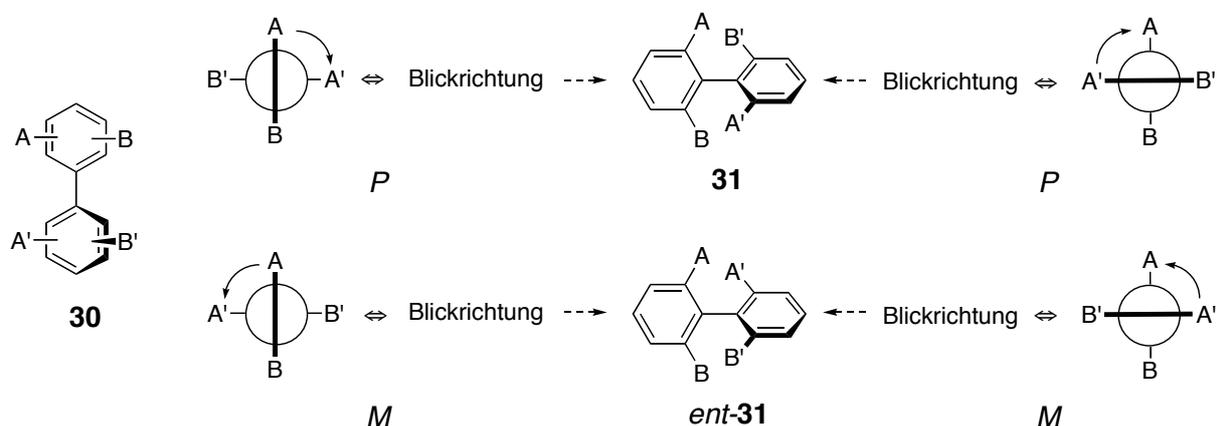
Eine für diese Aufgabenstellung geeignete Synthesestrategie sollte daher eine breit einsetzbare Biarylkupplung sowie eine breit einsetzbare Cyclisierungsreaktion beinhalten. Für die Biarylkupplung läßt sich – im Gegensatz zur Synthese von Schmidt – die Suzuki-Reaktion verwenden, da diese unter milden Reaktionsbedingungen zu den gewünschten Produkten führt. Zudem sind die als Ausgangsmaterialien benötigten Organoborverbindungen von geringerer Toxizität als beispielsweise die Organozink- oder Organozinn-Verbindungen für andere Biarylkupplungen. Als genereller Macrocyklisierungsschritt ist die intramolekulare Suzuki-Reaktion sicherlich weniger geeignet (s.o.). Daher soll in dieser Arbeit eine Macrolactamisierung zum Einsatz kommen, welche eine robuste Methode zum Aufbau cyclischer Peptide darstellt.

Weder Schmidt noch Zhu treffen Aussagen bezüglich der Konfiguration der Biarylachse. Allerdings ist diese mitentscheidend für die Gesamtkonformation des Moleküls. Daher ist es durchaus von Interesse, den Einfluß der Stereozentren des Peptidrückgrats auf die Biarylkonfiguration zu untersuchen (siehe Kapitel 4.7).

## 2.4 Atropisomerie und Chiralität von Biarylverbindungen<sup>[30]</sup>

### 2.4.1 Das Phänomen der Axialchiralität

Optische Aktivität, die aufgrund einer Axialchiralität auftritt, ist seit dem frühen 20. Jahrhundert bekannt und wurde zuerst von Christie und Kenner im Jahre 1922 korrekt beschrieben.<sup>[31]</sup> Der Begriff „Atropisomerie“ (von griech.  $\alpha$  = nicht und  $\tau\rho\omicron\pi\omicron\varsigma$  = drehen) wurde 1933 von Kuhn eingeführt und bezog sich zunächst ausschließlich auf Biaryl-Verbindungen.<sup>[32]</sup> Im allgemeinen gibt es zwei notwendige Voraussetzungen für Axialchiralität in Biarylverbindungen (Abb. 15): Eine gegen Rotation stabile Achse sowie das Vorhandensein verschiedener Substituenten auf beiden Seiten der Achse, wobei  $A \neq B$  und  $A' \neq B'$  (Wenn  $A = A'$  und  $B = B'$ , hat das Molekül  $C_2$ -Symmetrie und ist nach wie vor chiral).



**Abb. 15:** Axialchiralität und Zuordnung der absoluten Konfiguration der Biarylachse (Priorität:  $A > B$ ).

Die absolute Konfiguration der Achse kann durch Betrachtung einer Newman-Projektion entlang der Biarylachse bestimmt werden (Abb. 15). Nach Zuordnung von Prioritäten für die Substituenten gemäß den Cahn-Ingold-Prelog-Regeln,<sup>[33]</sup> wird die Konfiguration wie folgt bestimmt: Man folgt dem kürzesten  $90^\circ$ -Weg ausgehend vom Substituenten mit der höchsten Priorität am proximalen Ring zu dem Substituenten mit der höchsten Priorität am distalen Ring (z.B. hier von A nach A'). Wenn die  $90^\circ$ -Drehung im Uhrzeigersinn erfolgt (wie hier in **31**), so ist die absolute Konfiguration *P* (für **Plus**). Erfolgt die Drehung entgegen dem Uhrzeigersinn (wie in *ent-31*), so ist der Deskriptor *M* (für **Minus**). Dabei ist es für das Ergebnis unerheblich, von welcher Seite aus man die Biarylachse betrachtet.

Diese für axialchirale Verbindungen von der IUPAC empfohlene *M/P*-Nomenklatur ist zweckmäßiger als die alte, oft verwirrende *aR/aS*-Definition. In allen Fällen gilt:  $aS = P$  und

$aR = M$ . Die  $M/P$ -Konvention vermeidet zudem Verwechslungen mit zentralchiralen Elementen und ist kongruent mit der Beschreibung von planarer Chiralität.

Neben den unterschiedlichen Substituenten am Biaryl ist die Stabilität der Achse gegenüber Rotation eine weitere Voraussetzung für das Auftreten von Atropisomerie. Dabei hat die Temperatur einen entscheidenden Einfluß: Zum einen beobachtet man selbst bei Biarylen mit geringer sterischer Hinderung eine eingeschränkte Rotation, wenn die Temperatur ausreichend gesenkt wird. In diesem Falle bildet sich ein Gemisch aus Atropenantisomeren oder -diastereomeren. Zum anderen läßt sich bei Raumtemperatur axialchiralen Biarylen eine Atropisomerisierung beobachten, wenn die Verbindung erwärmt wird. Das führt zu einer thermodynamisch kontrollierten Äquilibrierung, was im Falle von Atropenantisomeren zum vollständigen Verlust der stereochemischen Information führt. Eine willkürliche, aber brauchbare Regel besagt, daß Isomere als physikalisch trennbare Spezies angesehen werden können, wenn bei gegebener Temperatur die Lebenszeit  $\tau$  mindestens 1000 s (16.7 min) beträgt.

Die konfigurative Stabilität von axialchiralen Biarylverbindungen wird von drei Hauptfaktoren bestimmt:

- dem (kombinierten) sterischen Anspruch der Substituenten in der Nähe der Biarylachse
- der Existenz, Länge und Rigidität von verbrückenden Elementen
- und anderen Mechanismen zur Atropisomerisierung: photochemische und chemische Prozesse

### 2.4.2 Verbrückte Biarylsysteme

Der Effekt eines verbrückenden Elements auf das Auftreten von Atropisomerie hängt im wesentlichen von der Ringgröße ab. In Systemen in denen zwei der *ortho*-Substituenten durch ein einziges Atom ersetzt wird (also ein fünfgliedriger Ring gebildet wird), ist die Rotation um die Biarylachse bei Raumtemperatur im allgemeinen nicht gehindert. Ein sechsgliedriger Ring läßt die Rotation auch noch zu, allerdings nicht mehr in dem Umfange wie der fünfgliedrige. Enthält die Brücke Substituenten mit Stereozentren, so kann die Rotation deutlich eingeschränkt sein, da die Brücke nun eine thermodynamisch günstige Konformation

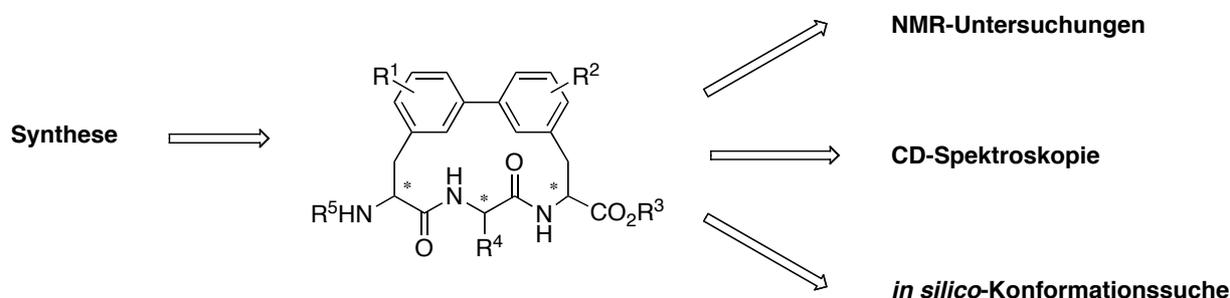
einnimmt, in der die Ringsubstituenten möglichst äquatorial stehen. Siebengliedrige Ringe führen zu einer Atropisomerie, die den nicht-verbrückten Analoga entspricht. Größere Ringe können durch geometrische Einschränkungen sogar bei Biarylen mit relativ kleiner axialer Hinderung zu Atropisomerie führen. Dies ist auch für die Biphenomycine (**10** und **11**) anzunehmen, da hier ein Tripetid als verbrückendes Element vorliegt (15-gliedriger Ring). Genauere Untersuchungen dazu wurden jedoch bislang noch nicht durchgeführt.

### 3. Motivation und Ziel der Arbeit

Im vorangegangenen Kapitel wurden Biphenomycin B (**11**) und Arylomycin A<sub>2</sub> (**17**) als zwei Vertreter einer neuartigen interessanten Klasse von Naturstoffen mit antimikrobiellen Eigenschaften beschrieben. Beide Naturstoffe tragen axiale und zentrale Chiralitätselemente, welche die Konformation der Moleküle determinieren. Dies wiederum ist wichtig für die biologische Aktivität der Naturstoffe, da dadurch eine selektive Bindung an die jeweiligen Zielproteine erreicht werden kann. Allerdings ist der Einfluß verschiedener Konformationen dieser Naturstoffe auf die Bioaktivität bislang nicht untersucht worden. Ein Verständnis der Beziehung zwischen Konformation und Bioaktivität wäre aber wünschenswert, um auf Grundlage dieser Naturstoffgerüste neuartige Modulatoren von Proteinfunktionen herzustellen.

Daher sollten im Rahmen dieser Arbeit durch Variation der stereogenen Zentren im Peptidteil vier diastereomere Analoga synthetisiert und deren Konformation mit NMR-Experimenten und CD-Spektroskopie untersucht werden. Dabei sollte insbesondere der Einfluß des Peptidteils auf die Helicalität der Biarylachse betrachtet werden. Außerdem sollten Kraftfeldrechnungen durchgeführt werden, bei denen experimentelle Parameter aus den NMR-Untersuchungen eingesetzt wurden.

Erstes Ziel dieser Arbeit war daher die Entwicklung einer modularen Synthesestrategie als schnellen Zugang zum Biarylcylopeptid-Grundgerüst für den späteren Aufbau einer fokussierten Substanzsammlung von Biphenomycin-Analoga. Dabei sollte die Synthese zunächst in Lösung durchgeführt werden und Grundgerüste mit folgendem Substitutionsmuster liefern:



**Abb. 16:** Grundgerüst der Biphenomycin-Analoga und weitere Untersuchungen.

Zunächst sollten Biphenomycin-Analoga synthetisiert werden, die sich in der Konfiguration der stereogenen Zentren im Tripeptidteil unterscheiden. Daher wurden vier diastereomere

Vertreter mit den Konfigurationen (*S,S,S*) (Konfiguration des Biphenomycin B (**11**)), (*S,R,S*), (*S,S,R*) und (*R,S,S*) hergestellt und anschließend auf deren Biaryl-Helicalität und Konformation hin untersucht. Dazu sollten verschiedene NMR-Methoden, wie ROE-Spektroskopie und temperaturabhängige NMR-Experimente, zum Einsatz kommen. Ferner sollte die Helicalität der Verbindungen mit Hilfe von UV-CD-Spektroskopie studiert und mit den Ergebnissen der NMR-Untersuchungen korreliert werden. Ergänzend wurden für die vier Diastereomere Kraftfeldrechnungen durchgeführt, bei denen auch experimentelle Randbedingungen aus den ROE-Untersuchungen berücksichtigt wurden.

Abschließend sollte aus den gewonnenen Erkenntnissen über die Helicalität und die Konformation der Moleküle eine Aussage über den Einfluß der Stereozentren auf diese Parameter gewonnen werden, um Regeln ableiten zu können, die bei einer späteren Synthese von Analoga für den selektiven Aufbau bestimmter Konformationen verwendet werden können.

Mit diesen Erkenntnissen sowie der Untersuchung der antibiotischen Eigenschaften der Analoga soll als Fernziel eine Korrelation von Bioaktivität und Struktur dieser Substanzklasse ermöglicht werden. So konnte durch die Untersuchungen der Bayer HealthCare bislang nur die Bedeutung des C-Terminus für die Bioaktivität des Biphenomycins nachgewiesen werden, wobei hier das Zielprotein nicht beschrieben wurde. Eine umfassende Untersuchung der Stereoisomere in Bezug auf Konformation und Bioaktivität wurde bisher nicht durchgeführt. Gleiches gilt für die Arylomycine. Hier ist bis dato nur die SPase I als Zielprotein identifiziert worden. Ebenso wenig wurden Analoga hergestellt, bei denen die Stereochemie im Peptidteil variiert wurde. Daher ist auch hier nichts über den Zusammenhang von Konformation und biologischer Aktivität bekannt.

Somit kann die im folgenden entwickelte modulare Synthese der verschiedenen Diastereomere und die Untersuchung des Einflusses der Peptidstereozentren auf die Biaryl-Helicalität und Gesamtkonformation einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung dieser interessanten Naturstoffklasse leisten.

Im Hinblick auf die eingangs diskutierte Resistenzproblematik besteht also die Möglichkeit, auf diesem Wege neuartige Antibiotika zu finden, die über andere Mechanismen wirken als die herkömmlichen Antibiotika und so bestehende Resistenzen überwinden helfen können.

## 4. Spezieller Teil

### 4.1 Vorbemerkungen

Für den Aufbau des Biphenomycin-Grundgerüsts (**37**) sind prinzipiell zwei Syntheserouten denkbar (Abb. 17). Einerseits kann zunächst über eine C–C-Kreuzkupplungsreaktion (Suzuki- oder Stille-Kupplung) die Biaryl-Verbindung **35** gebildet werden, welche im Anschluß über Peptidkupplungs-Chemie um die zentrale Aminosäure **33** verlängert wird und anschließend durch eine intramolekulare Macrolactamisierung zum Biphenomycin-Grundgerüst **37** cyclisiert werden kann (Pfad A). Andererseits kann zunächst durch Peptidkupplungen das für eine C–C-Kreuzkupplungsreaktion entsprechend substituierte Tripetid **36** erzeugt werden, welches anschließend intramolekular zum Biphenomycin-Grundgerüst **37** cyclisiert werden kann (Pfad B).

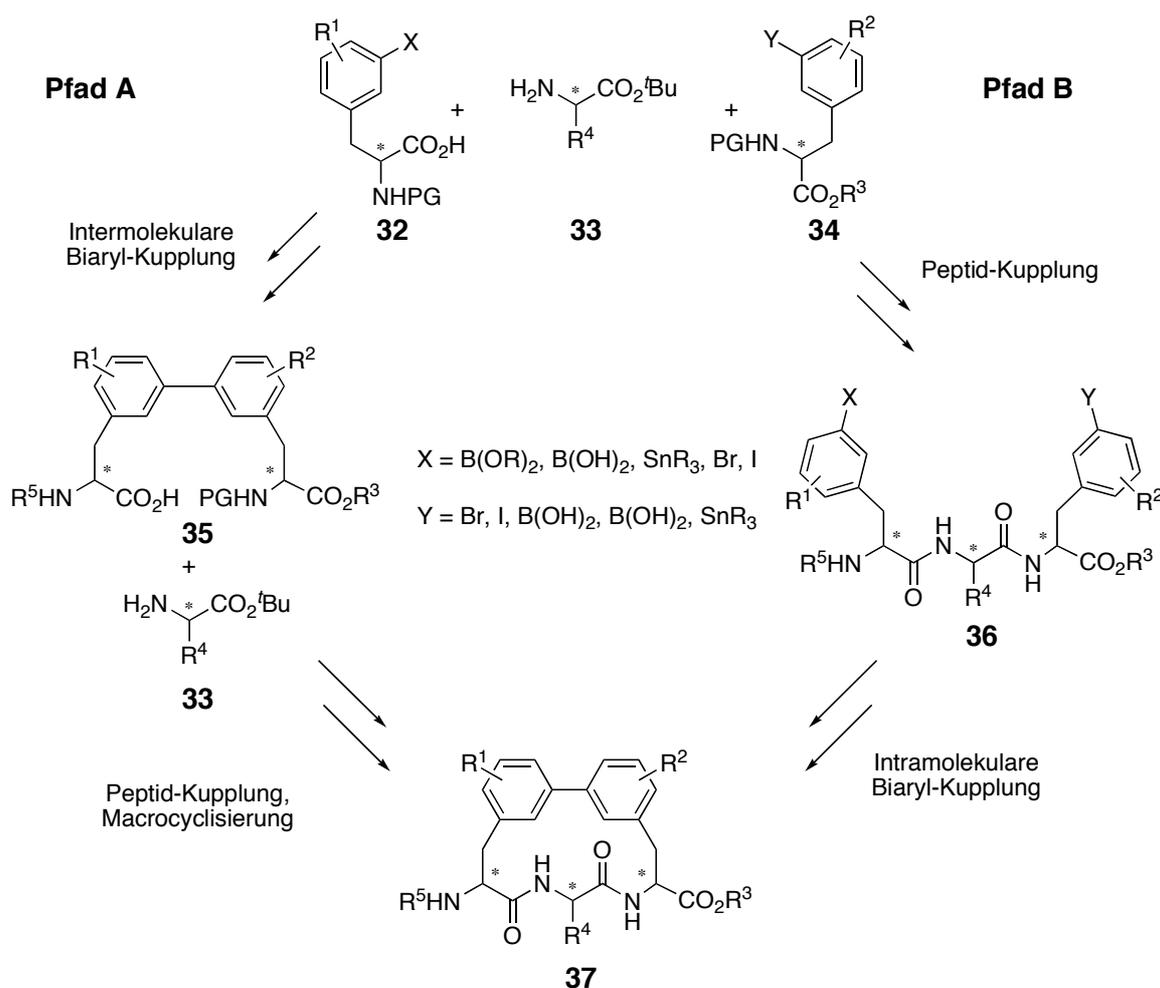
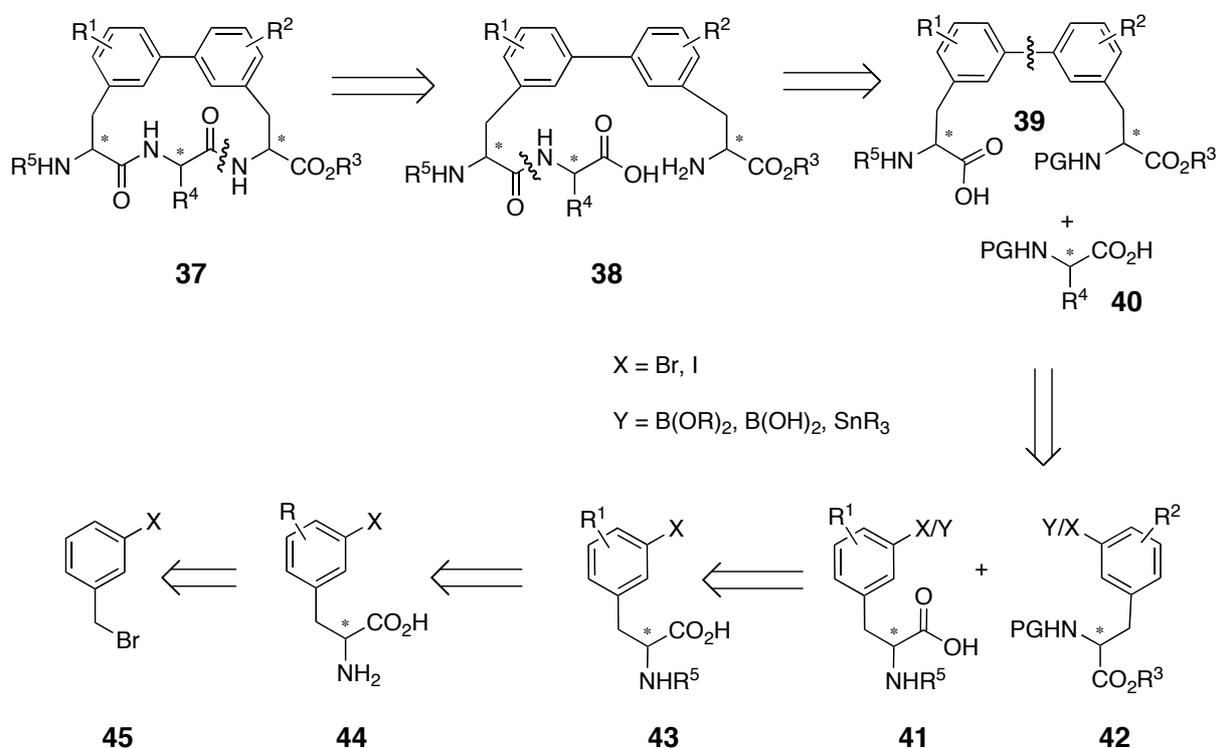


Abb. 17: Mögliche Syntheserouten zum Biphenomycin-Grundgerüst **37**.

In dieser Arbeit wurde die erste Variante (Pfad A) untersucht, da sowohl für die intermolekulare Biaryl-Kupplung als auch für die intramolekulare Macrolactamisierung zu cyclischen Peptiden deutlich mehr robuste Protokolle in der Literatur bekannt sind als für die alternative Syntheseführung. Die zweite Variante (Pfad B) ist für eine potentielle Anwendung der Syntheseroute an fester Phase durchaus attraktiv, da hier über etablierte Protokolle der festphasengestützten Peptidsynthese schnell diverse Tripetide zugänglich sind, die anschließend entweder am polymeren Träger oder nach Abspaltung in Lösung zum Biphenomycin-Grundgerüst **37** cyclisiert werden können.

Eine retrosynthetische Analyse des Biphenomycin-Grundgerüsts **37** ist in Abb. 18 dargestellt. Demnach lassen sich die Partner für die Biaryl-Kupplung auf den gemeinsamen Vorläufer **43** zurückführen, der entweder aus Tyrosin oder aus entsprechend 3-Halogen-substituierten Phenylalanin-Derivaten hervorgeht. Letztere können über Alkylierungen von Glycin-Äquivalenten mit 3-Halogen-substituierten Benzylbromid-Derivaten erhalten werden. Dabei können diese Alkylierungen asymmetrisch (z. B. über Evans-Auxiliare<sup>[34]</sup> oder organokatalysiert nach Corey<sup>[35]</sup>) oder racemisch<sup>[36]</sup> mit anschließender enzymatischer Racematspaltung<sup>[37]</sup> durchgeführt werden.

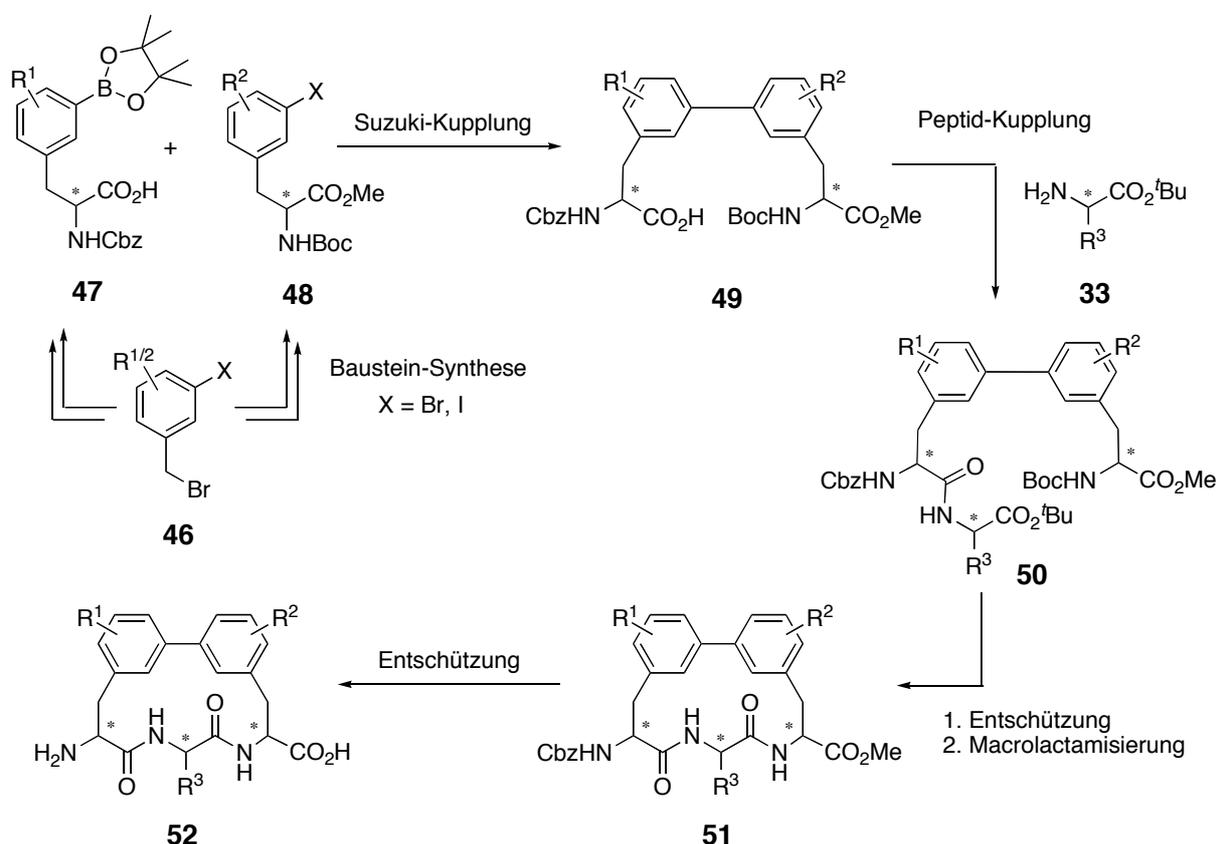


**Abb. 18:** Retrosynthetische Analyse des Biphenomycin-Grundgerüsts **37** (PG = Schutzgruppe).

Um die geplante Synthesestrategie erfolgreich durchführen zu können, mußte ein orthogonales Schutzgruppenmuster für die Bausteine entwickelt werden, daß sowohl die

selektive Abspaltung zur gezielten Freisetzung von funktionellen Gruppen als auch die chemische Stabilität gegenüber den gewählten Reaktionsbedingungen über die gesamte Synthesesequenz gewährleistet.<sup>[38]</sup> In diesem Falle wurden die C- und N-Termini, die zur Verlängerung und Cyclisierung verwendet wurden, mit säurelabilen Schutzgruppen (*tert*-Butylester bzw. Boc-Schutzgruppe) ausgestattet. Diejenigen Funktionalitäten, die erst am Ende der Sequenz freigesetzt werden sollten, wurden als Methylester bzw. -ether und als Benzylcarbamat (Cbz-Schutzgruppe)<sup>[39]</sup> geschützt. Letztere Schutzgruppen sollten sich in einem Eintopfverfahren (Umsetzen mit  $\text{BCl}_3$  und anschließende Verseifung des Methylesters) abspalten lassen.<sup>[29]</sup>

Ein allgemeines Synthese-Schema für die Darstellung des Biphenomycin-Grundgerüsts **52** ist in Abb. 19 gezeigt.



**Abb. 19:** Synthese-Schema zur Darstellung des Biphenomycin-Grundgerüsts **52**.

Als Biaryl-Kupplungsschritt wurde in dieser Synthese die Suzuki-Reaktion untersucht, da die Darstellung der erforderlichen Aryl-Halogenide und Aryl-Boronsäuren bzw. Aryl-Boronsäureester in wenigen Schritten erfolgen kann. Zudem kommen bei der Suzuki-Reaktion keine Organozinn-Verbindungen zum Einsatz, die zum einen toxisch sind und deren Abtrennung aus den Endverbindungen häufig ein Problem darstellt. Eine quantitative

Entfernung der Organozinn-Verbindungen ist aber im Hinblick auf biologische Untersuchungen obligatorisch. Weitere Vorteile der Suzuki-Kupplung sind die hohe Substrattoleranz sowie die milden Reaktionsbedingungen. Durch die Entwicklung der Palladium-katalysierten Miyaura-Borylierung<sup>[40]</sup> zur Transformation von Arylbromiden bzw. -iodiden in die entsprechenden Arylboronsäureester ist es möglich, auch solche funktionalisierte Bausteine zu borylieren, die nicht mit den klassischen Reaktionsbedingungen eines Halogen-Lithium-Austauschs und anschließender Borylierung mit einem Trialkylborsäureester kompatibel sind.<sup>[41]</sup>

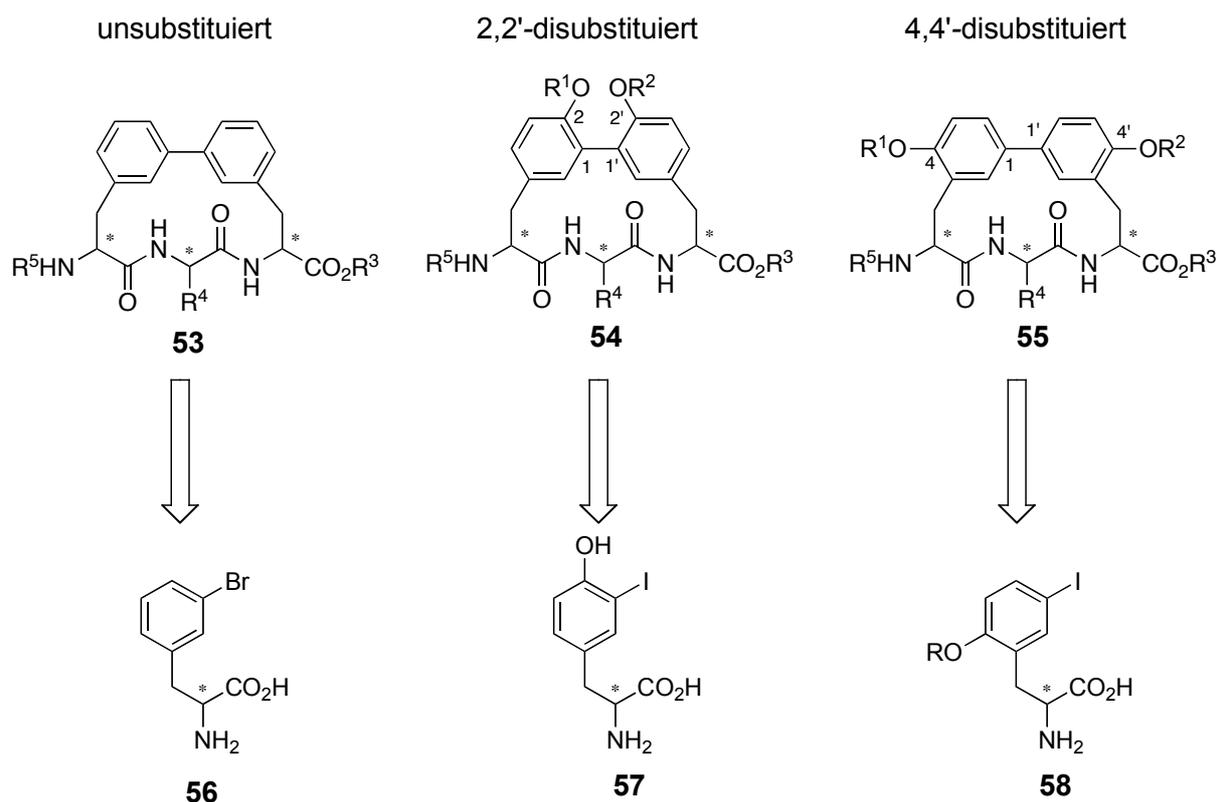
Die Kupplung der Biaryl-Aminosäure **49** mit dem zentralen Aminosäure-Baustein **33** sollte über eine Standard-Peptid-Knüpfung erfolgen. Dazu sollte der freie C-Terminus des Biaryls mit einer am C-Terminus als *tert*-Butylester geschützten Aminosäure mit Hilfe von Kupplungsreagentien zum Dipeptid **50** verlängert werden.

Nach Abspaltung der säurelabilen Schutzgruppen sollte die Macrolactamisierung zum Cyclus **51** unter Pseudo-Hochverdünnungsbedingungen ausgeführt werden. Auch hier sollte die Cyclisierung durch eine geeignete Wahl der Kupplungsreagentien optimiert werden können. Abschließend führt eine globale Entfernung aller Schutzgruppen zum Biphenomycin-Grundgerüst **52**.

Im folgenden ist die Darstellung der zur Suzuki-Kupplung benötigten Bausteine sowie die Optimierung der Suzuki-Reaktion erläutert.

## **4.2 Darstellung der Bausteine für die Suzuki-Kupplung**

Wie eingangs erwähnt, sollten für den Aufbau einer Bibliothek der Biphenomycin-Analoga (**52**) verschiedene Substitutionsmuster für das Biaryl zugänglich sein. Daher wurden die in Abb. 20 dargestellten Substitutionsmuster gewählt, die aus den dort gezeigten Vorläufern durch Alkylierung (Baustein **56** und **58**) oder Derivatisierung (Baustein **57**) zugänglich sind.



**Abb. 20:** Biarylsubstitutionsmuster und Vorläufer.

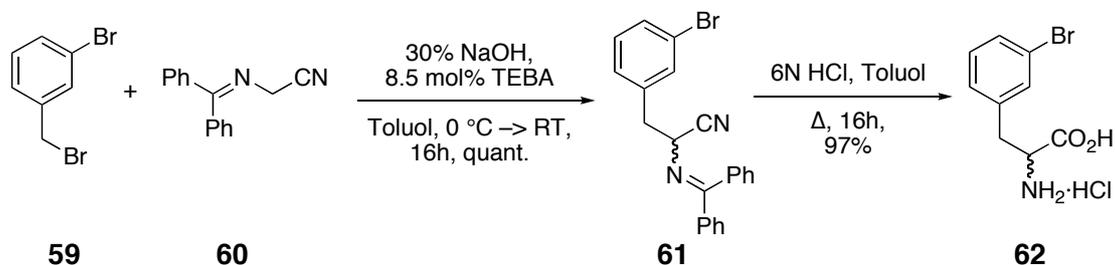
Gerade im Hinblick auf eine spätere Bibliothekssynthese wurde ein robustes Protokoll für die Biarylkupplung benötigt. Daher wurden ausgehend von Baustein **57** verschiedene Kupplungspartner synthetisiert, um eine umfassende Optimierung der Kupplungsbedingungen zu ermöglichen (Kapitel 4.3.3 und 4.3.4).

## 4.2.1 Bromphenylalanin-Bausteine

### 4.2.1.1 Darstellung von *rac*-3-Bromphenylalanin (**62**)

Wie in der Retrosynthese in Abb. 18 gezeigt wurde, kann der gemeinsame Vorläufer **43** für die Suzuki-Kupplungspartner **41** und **42** durch Alkylierung eines Glycin-Äquivalents mit 3-Halogen-substituierten Benzylbromiden **45** erhalten werden. Für die ersten orientierenden Experimente und zur Optimierung der Suzuki-Reaktion wurde mit racemischen Mischungen von Kupplungspartnern gearbeitet, die keine weiteren Substituenten am Aromaten trugen.

Zur Darstellung von *rac*-3-Bromphenylalanin (**62**) wurde 3-Brombenzylbromid (**59**) mit dem Glycin-Äquivalent 2-(Diphenylmethylamino)-acetonitril (**60**) unter Verwendung des Phasentransferkatalysators Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) nach einem Protokoll von O'Donnell<sup>[36]</sup> umgesetzt (Abb. 21).

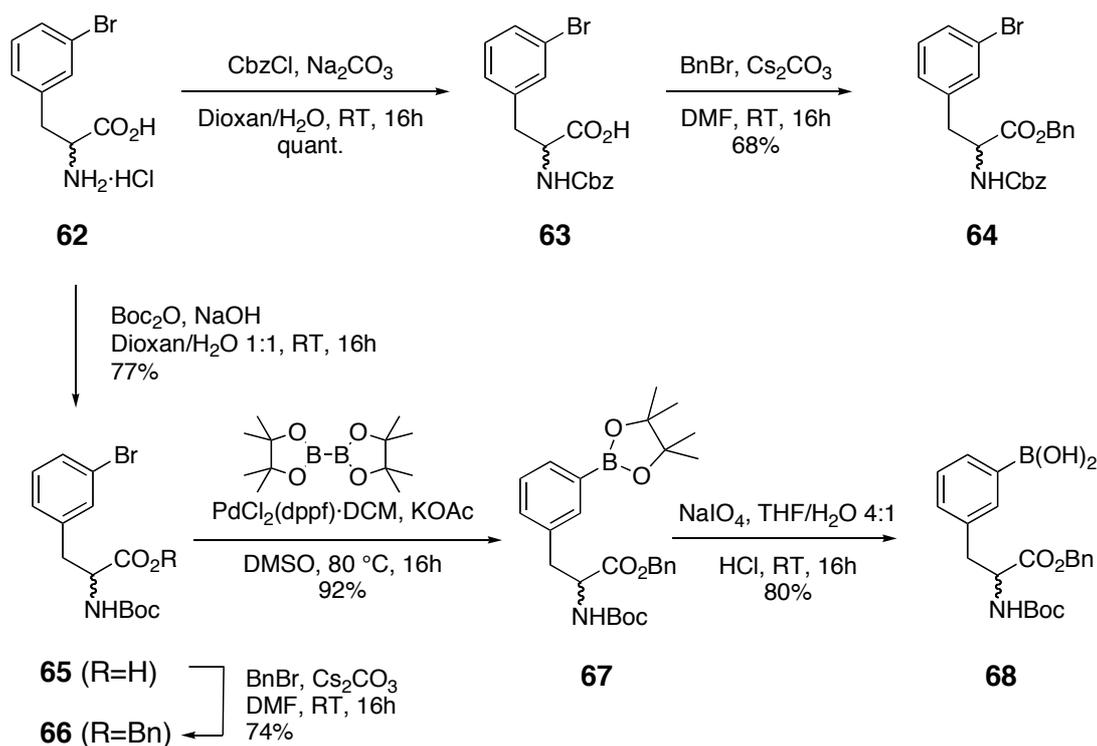


**Abb. 21:** Darstellung von *rac*-3-Bromphenylalanin (**62**).

Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Nitril **61** wurde anschließend in 97% Ausbeute in *rac*-3-Bromphenylalanin (**62**) transformiert, indem durch saure Hydrolyse sowohl die Diphenylimin-Schutzgruppe als auch das Nitril zum freien Amin bzw. zur freien Carbonsäure-Funktion überführt wurde.

#### 4.2.1.2 Darstellung der Suzuki-Kupplungspartner

Zur Optimierung der Suzuki-Kupplung wurden zunächst die racemischen Kupplungspartner **64** und **67** im Multigramm-Maßstab dargestellt (Abb. 22). Dazu wurde das schon in Kapitel 4.1 diskutierte orthogonale Schutzgruppenmuster eingeführt.

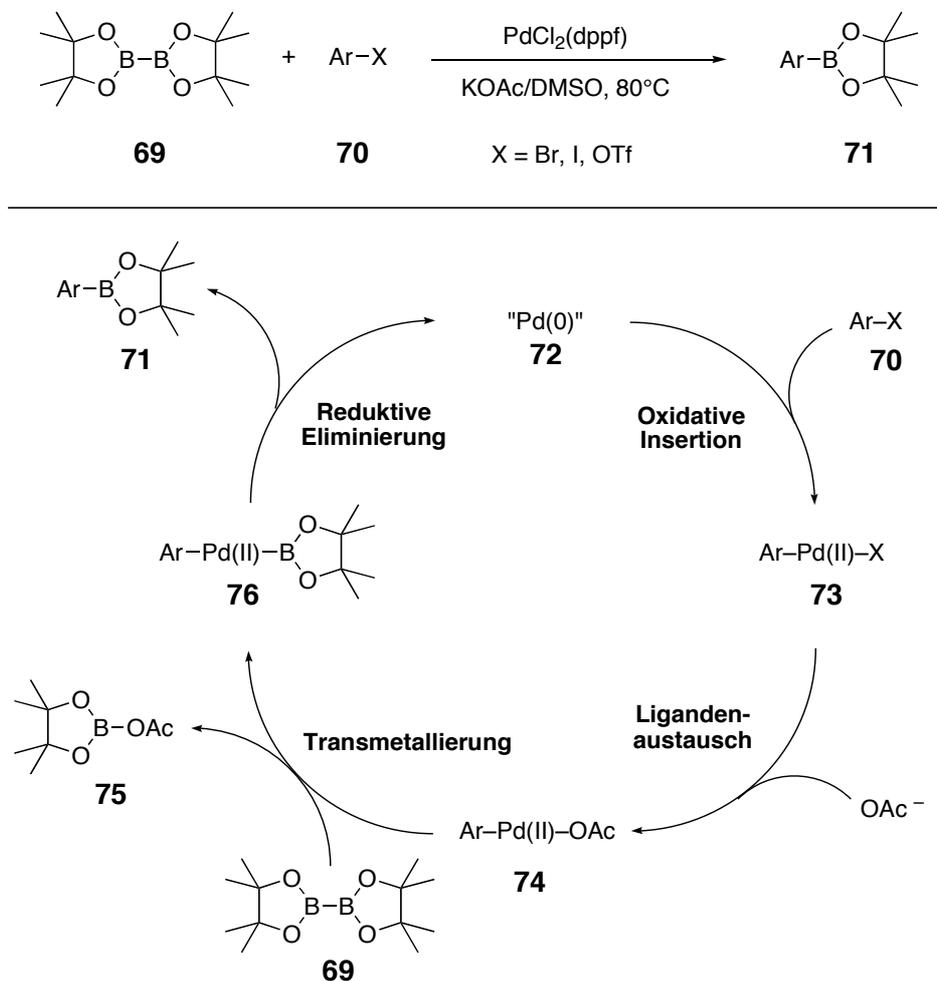


**Abb. 22:** Darstellung der racemischen Kupplungspartner **64** und **67** für die Optimierung der Suzuki-Reaktion.

Für die Darstellung der Arylhalogenid-Komponente **64** wurde der N-Terminus von **62** zunächst unter Schotten-Baumann-Bedingungen<sup>[42]</sup> mit Chlorameisensäurebenzylester in quantitativer Ausbeute in das entsprechende Benzylcarbamat **63** überführt. Anschließend wurde der C-Terminus durch Reaktion mit Benzylbromid und Cäsiumcarbonat als Benzylester geschützt. Der Baustein **64** wurde in 68% Ausbeute erhalten.

Zur Darstellung des Arylboronsäureesters **67** wurde der N-Terminus von **62** zunächst mit Di-*tert*-butyldicarbonat unter basischen Bedingungen in 77% Ausbeute in das *tert*-Butylcarbamat **65** überführt. Anschließend wurde der C-Terminus analog zu **64** mit Benzylbromid unter basischen Bedingungen in 74% Ausbeute in den Benzylester **66** transformiert. Der so geschützte Baustein **66** war nun für die Einführung der Bor-Funktionalität vorbereitet. Da **66** funktionelle Gruppen enthält (Ester, Carbamat), die nicht – wie in Kapitel 4.1 beschrieben – mit den klassischen Methoden zur Überführung eines Arylbromids in einen Boronsäureester (Halogen-Lithium-Austausch mit anschließendem Abfangen der Aryl-Lithium-Spezies mit Borsäureestern) kompatibel sind, wurde hier auf das von Miyaura et al. entwickelte Protokoll<sup>[40]</sup> zurückgegriffen. Diese Reaktion ermöglicht die Transformation von Arylhalogeniden<sup>[40]</sup> und -triflaten<sup>[43]</sup> in Arylboronsäureester, ohne daß metallorganische Reagentien der ersten oder zweiten Hauptgruppe verwendet werden müssen.

Stattdessen wird ein Palladium-Katalysator eingesetzt. Der Mechanismus dieser Reaktion ist in Abb. 23 dargestellt.



**Abb. 23:** Mechanismus der Miyaura-Borylierung.

Der vorgeschlagene Mechanismus ähnelt dem Katalysezyklus für die Suzuki-Reaktion und beginnt mit der oxidativen Insertion einer Pd(0)-Spezies **72** in die Aryl-Halogen-Bindung. Der so gebildete Pd(II)-Komplex **73** geht nun mit einem Acetat-Anion eine Ligandenaustauschreaktion ein und bildet den Acetoxopalladium(II)-Komplex **74**. Im folgenden Schritt findet eine Transmetallierung von **74** mit dem Alkoxydiboron **69** statt. Eine reductive Eliminierung setzt den borylierten Aromaten **71** aus dem Alkoxyboronpalladium(II)-Komplex **76** frei und regeneriert die Pd(0)-Spezies **72**, womit der Katalysezyklus geschlossen wird. Eine besondere Bedeutung kommt hier der Base zu. Stärkere Basen wie Kaliumphosphat oder Kaliumcarbonat würden zu einer Weiterreaktion des Systems im Sinne einer Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion führen, indem das Reaktionsprodukt **71** mit dem Ausgangsmaterial **70** reagiert. In diesem Falle würde man die Homokupplungsprodukte als Nebenprodukte erhalten. Diesen Effekt kann man sich synthetisch zu Nutze machen, indem man die

Borylierung/Suzuki-Kupplung als Eintopfverfahren durchführt.<sup>[44]</sup> Hierbei wird der zweite Kupplungspartner und oft eine stärkere Base zusetzt, nachdem die Borylierung vollständig abgelaufen ist.

Diese Reaktionsführung wurde in orientierenden Vorversuchen ebenfalls untersucht, doch im weiteren Verlauf der Synthese nicht angewendet, weil bei dem zweistufigen Verfahren bessere Ausbeuten erzielt werden konnten. Ein Grund hierfür war, daß für die Suzuki-Reaktion ein anderes Katalysator-System benutzt werden mußte (siehe Kapitel 4.3).

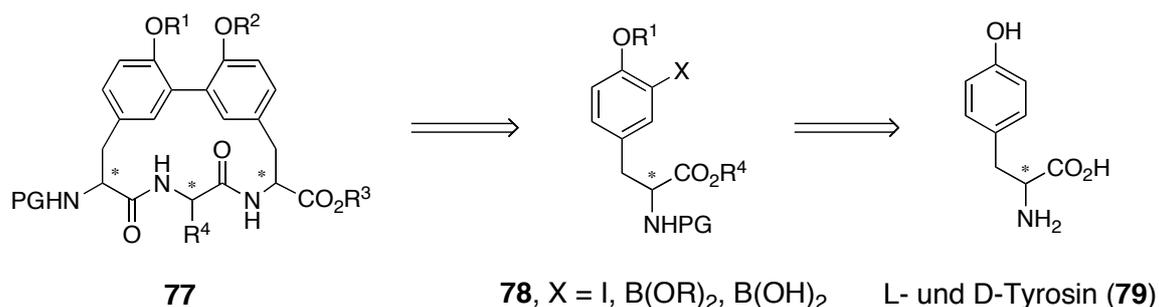
Der Benzylester **66** wurde demnach mit Bis(pinacolato)diboran (**69**) unter Miyaura-Bedingungen umgesetzt. Als Palladium-Katalysator wurden 4 mol% [1,1'-Bis(diphenylphosphano)-ferrocen]-dichlorpalladium(II)-Dichlormethan-Komplex verwendet; als Base diente Kaliumacetat. Nach Erhitzen der Reaktionsmischung in DMSO für 16 h auf 80 °C wurden 92% des borylierten Bausteins **67** erhalten.

Da nicht nur der Boronsäureester **67** in der Suzuki-Reaktion sondern auch die freie Boronsäure **68** untersucht werden sollte, wurde **67** einer oxidativen Spaltung mit Natriumperiodat unterworfen. Die daraus resultierende Boronsäure **68** wurde in 80% Ausbeute erhalten.

Die Durchführung und Optimierung der Suzuki-Kupplung wird in Kapitel 4.3 beschrieben.

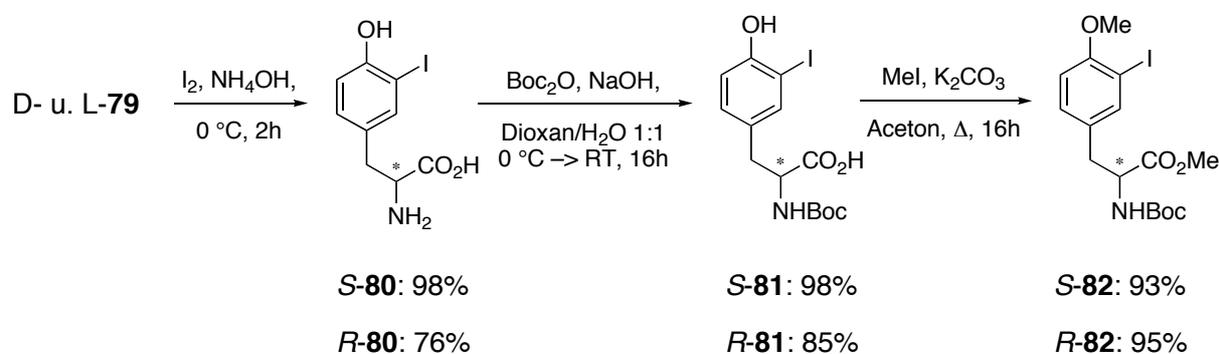
#### 4.2.2 Tyrosin-Bausteine

Für die Darstellung von Biphenomycin-Grundgerüsten, die zur Biarylachse 1,1'-*ortho*-disubstituiert jeweils Hydroxyl- oder Alkoxy-Gruppen tragen sollen, können als Ausgangsmaterialien Tyrosin-Derivate verwendet werden (Abb. 24).



**Abb. 24:** Biphenomycin-Grundgerüste aus Tyrosin-Derivaten.

Da sowohl L- als auch D-Tyrosin in enantiomerenreiner Form kommerziell erhältlich, entfällt bei dieser Serie von Bausteinen eine asymmetrische Reaktionsführung bzw. eine Racematspaltung. Die Synthese der vom Tyrosin abgeleiteten Boc-geschützten Bausteine für die Suzuki-Kupplung sind in Abb. 25 dargestellt.

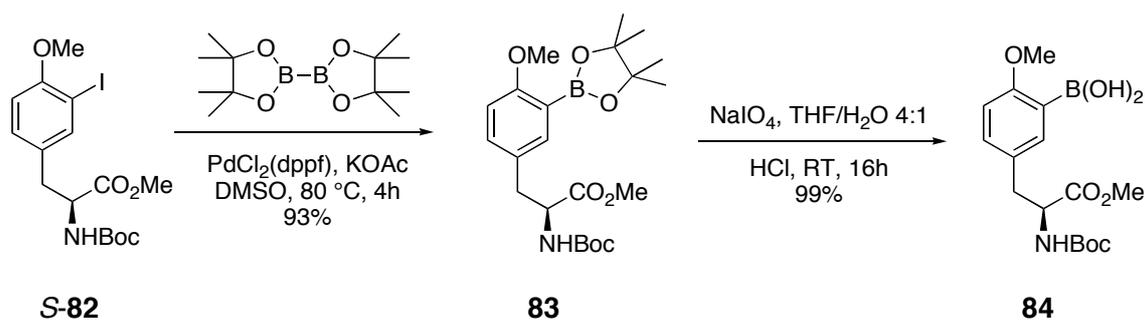


**Abb. 25:** Darstellung der Boc-geschützten Tyrosin-Bausteine für die Suzuki-Kupplung.

Die Synthese der auf Tyrosin basierenden Suzuki-Kupplungspartner begann mit der *ortho*-selektiven Iodierung von L- und D-Tyrosin (**79**). Dazu wurde L- oder D-Tyrosin (**79**) in konz. Ammoniak-Lösung gelöst und bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  mit einer ethanolischen Iod-Lösung versetzt. Die entsprechenden 3-Iod-Tyrosine **S-80** und **R-80** wurden in 98% bzw. 76% Ausbeute als farblose Feststoffe erhalten. Bei der Aufarbeitung der Iodierungsreaktion ist besondere Vorsicht geboten, da unter den ammoniakalischen Bedingungen Spuren von Iodstickstoff entstehen (s. Kapitel 6.2.2).

Die 3-Iod-Tyrosine **R-80** und **S-80** wurden analog zu **65** mit Di-*tert*-butyldicarbonat unter basischen Bedingungen zu den korrespondierenden *tert*-Butylcarbamaten **R-81** und **S-81** umgesetzt, wobei **R-81** in 85% und **S-81** in 98% Ausbeute erhalten wurden. Nachfolgend wurden die C-Termini und die Phenol-Funktionalitäten als Methylester bzw. -ether mit Iodmethan unter schwach basischen Bedingungen geschützt. Die entsprechenden Methylester **S-82** und **R-82** wurden in Ausbeuten von 93% bzw. 95% erhalten. Diese Bausteine wurden später für die Synthese von Biphenomycin-Analoga verwendet.

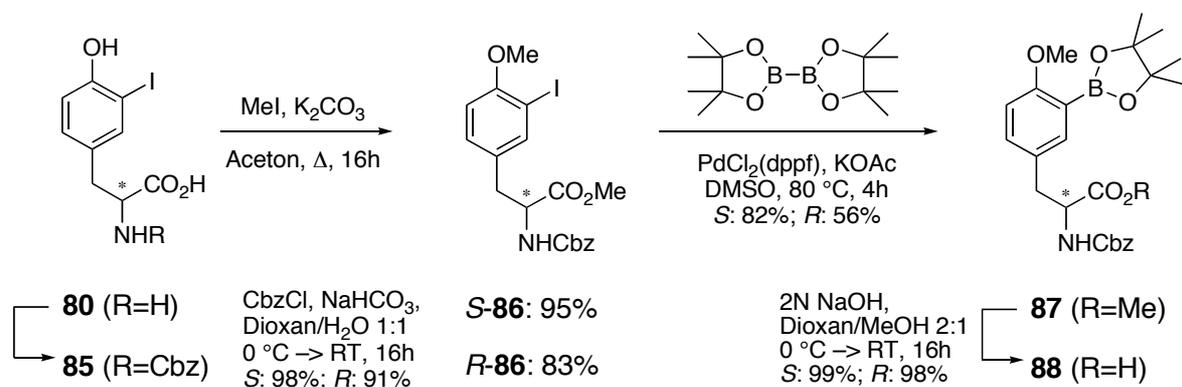
Ausgehend von **S-82** wurden noch andere Kupplungspartner für die Optimierung der Suzuki-Reaktion synthetisiert. Um zu untersuchen, welcher der Kupplungspartner für die Suzuki-Reaktion die Boronsäureester- und welcher die Iodid-Funktionalität tragen sollte, wurde das Iod-Tyrosin-Derivat **S-82** in den entsprechenden Pinacolboronsäureester **83** überführt (Abb. 26).



**Abb. 26:** Darstellung weiterer Suzuki-Kupplungspartner ausgehend von **S-82**.

Die Borylierung wurde wie bei **67** (Kapitel 4.2.1.2) durch die Miyaura-Reaktion erreicht. Die entsprechende borylierte Verbindung **83** wurde in einer Ausbeute von 93% erhalten. Da freie Boronsäuren in der Suzuki-Reaktion reaktiver sind als Boronsäureester und auch diese Option in der Optimierung untersucht werden sollte, wurde auch der Pinacolester in **83** durch eine oxidative Spaltung mit einer Ausbeute von 99% zur Boronsäure **84** umgesetzt.

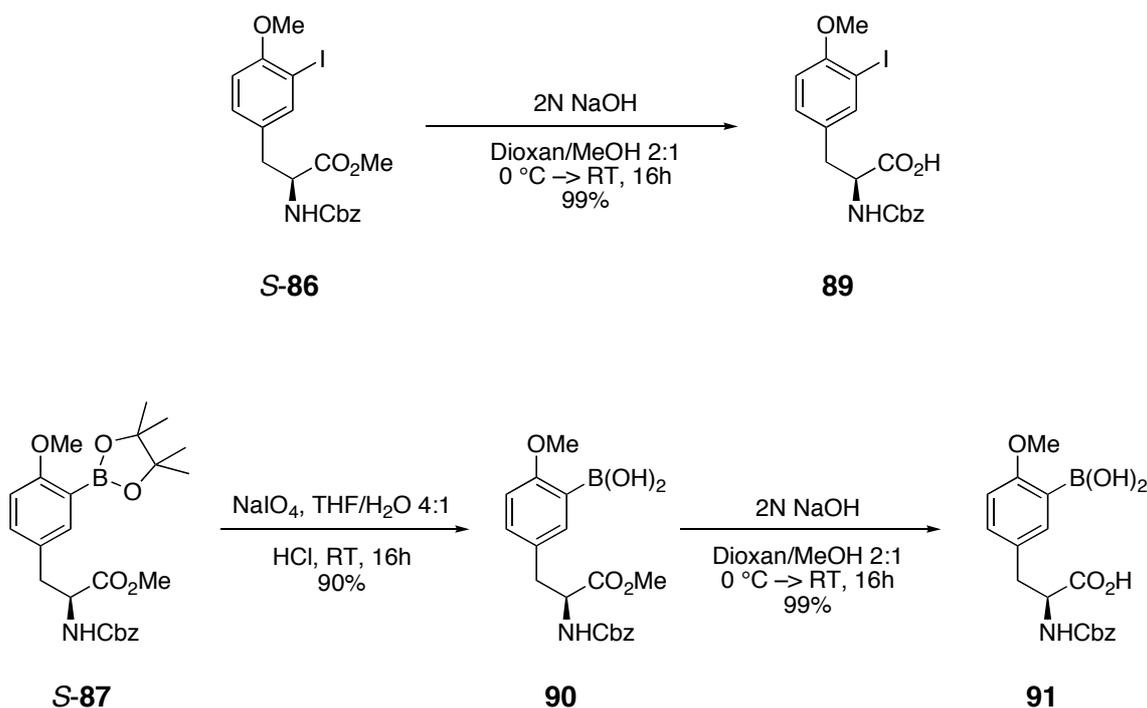
Für die Darstellung der zweiten Serie von Tyrosin-basierten Kupplungspartnern (Abb. 27) wurden L- und D-Iod-Tyrosin **S-80** bzw. **R-80** jeweils am N-Terminus durch Umsetzen mit Chlorameisensäurebenzylester unter Schotten-Baumann-Bedingungen in die entsprechenden Benzylcarbamate **S-85** und **R-85** (98% bzw. 91% Ausbeute) überführt.



**Abb. 27:** Darstellung der Cbz-geschützten Tyrosin-Bausteine für die Suzuki-Kupplung.

Anschließend wurden durch Reaktion mit Iodmethan unter basischen Bedingungen die C-Termini und die Phenol-Funktionalitäten als Methylester bzw. -ether geschützt. Die so vollständig und orthogonal geschützten Bausteine wurden in Ausbeuten von 95% (**S-86**) bzw. 83% (**R-86**) erhalten. Beide Verbindungen wurden nun mit dem Miyaura-Protokoll in die entsprechenden Pinacolboronsäureester **S-87** und **R-87** transformiert, wobei **S-87** in 82% und **R-87** in 56% Ausbeute erhalten wurden.

Um untersuchen zu können, ob die Suzuki-Kupplung auch in Gegenwart freier Carbonsäure-Funktionen abläuft,<sup>[45]</sup> wurden die Methylester in *S-87* und *R-87* unter basischen Bedingungen in Dioxan/Methanol 2:1 (v/v) nahezu quantitativ zu den Carbonsäuren *S-88* und *R-88* verseift. Ähnlich wie beim *tert*-Butylcarbamat *S-82* wurden auch in dieser Serie einige Derivate hergestellt, die im Rahmen des Optimierungsprozesses der Suzuki-Reaktion untersucht wurden. Dazu zählte die Carbonsäure **89**, die durch Verseifung des Methylesters von *S-86* in 99% Ausbeute erhalten werden konnte (Abb. 28 oben).



**Abb. 28:** Darstellung weiterer Kupplungspartner ausgehend von *S-86* bzw. *S-87*.

Ausgehend von *S-87* wurde auch in dieser Serie der Pinacolester oxidativ zur freien Boronsäure **90** gespalten, welche in 90% Ausbeute erhalten werden konnte. Ferner wurde der Methylester von *S-116* basisch verseift und so in 99% Ausbeute die Verbindung **91** hergestellt, die sowohl eine freie Boronsäure- als auch eine freie Carbonsäure-Funktionalität trägt.

### 4.2.3 Bausteine für die 4,4'-disubstituierten Analoga

Für die Darstellung von Grundgerüsten, die – wie die Biphenomycine selbst – eine 4,4'-disubstituierte Biarylachse enthalten, mußte das entsprechende 2-Methoxy-5-iodphenylalanin (**101**) synthetisiert werden (Kapitel 4.2.3.1). Ausgehend von diesem Baustein wurden die benötigten Kupplungspartner **107** und **111** dargestellt (Kapitel 4.2.3.2).

#### 4.2.3.1 Darstellung von 2-Methoxy-5-iodphenylalanin (**101**)

Die Biphenomycin-Grundgerüste mit 4,4'-disubstituierter Biarylachse sollten über einen analogen Syntheseweg zugänglich gemacht werden wie die Analoga mit 2,2'-disubstituierter Achse. Dazu wurde zunächst die Iod-Aminosäure **101** als gemeinsamer Vorläufer hergestellt. Die Synthese ist in Abb. 29 skizziert.

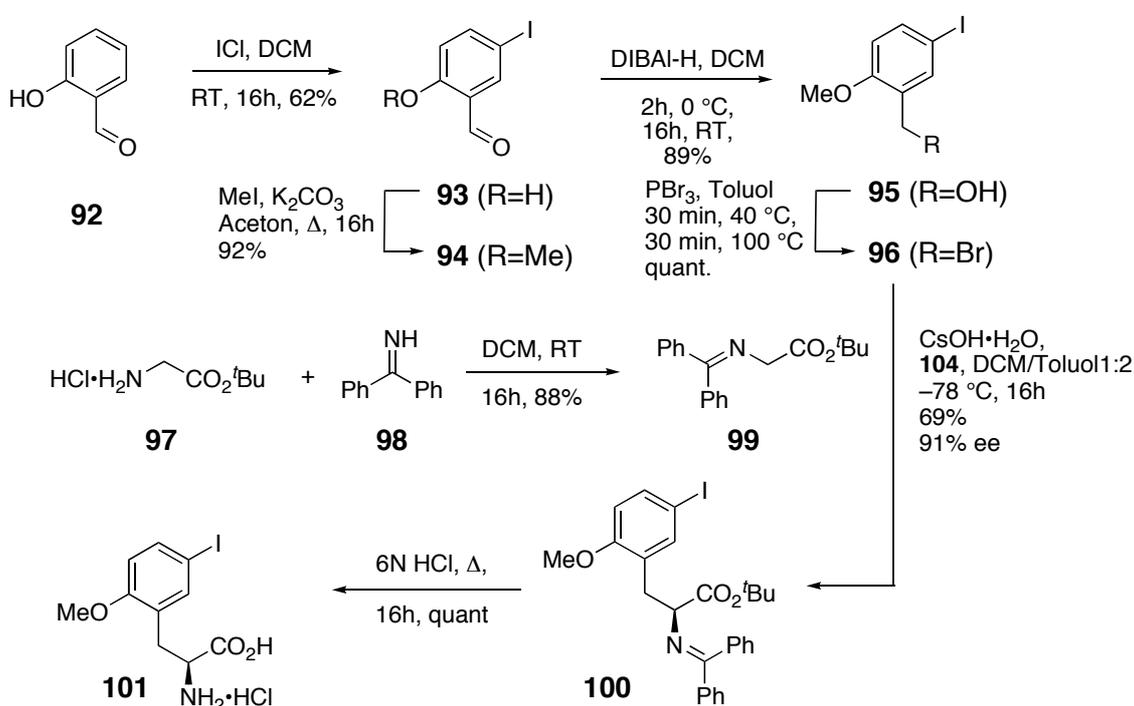
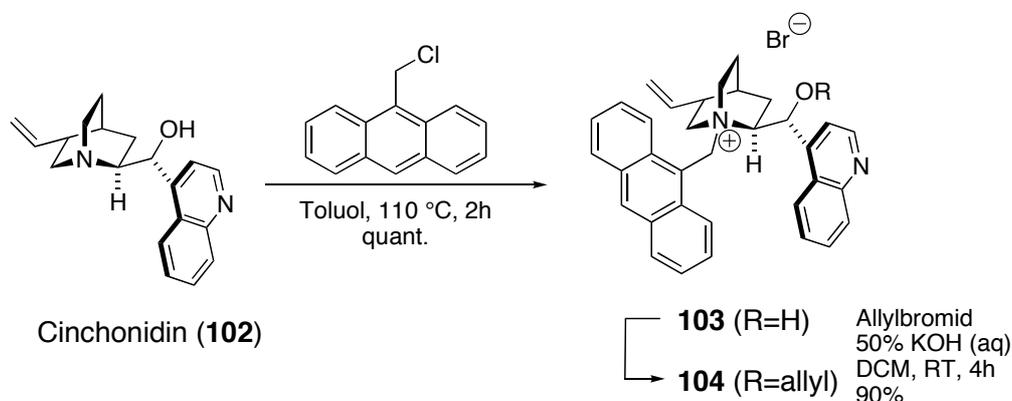


Abb. 29: Darstellung der Iod-Aminosäure **101**.

Ausgehend von Salicylaldehyd (**92**), welcher mittels Iodchlorid selektiv in 5-Position iodiert wurde, konnte die Iodarylverbindung **93** in 62% Ausbeute erhalten werden. Nach Methylierung der Phenolfunktion von **93** mit Iodmethan, war der Benzaldehyd **94** in 92%

Ausbeute zugänglich. Die Aldehyd-Funktion wurde nun durch eine Reduktion mit DIBAL-H in 89% in den Benzylalkohol **95** überführt. Dieser wiederum konnte in quantitativer Ausbeute durch Reaktion mit Phosphortribromid in das Benzylbromid **96** transformiert werden. Da sich diese Verbindung im reinen Zustand rasch zersetzte, wurde sie nur als Toluol-Lösung gehandhabt und direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

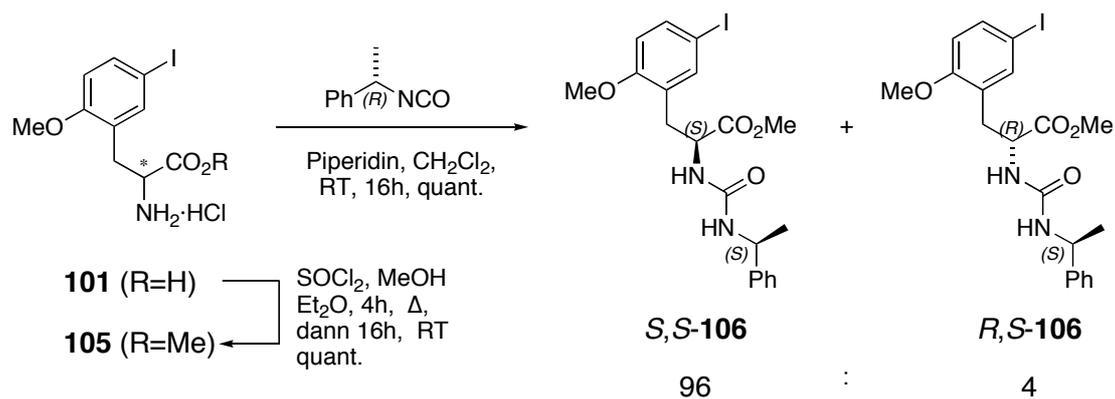
Der nächste Schritt war eine organokatalysierte enantioselektive Alkylierung des Glycinäquivalents **99** nach Corey.<sup>[35, 46, 47]</sup> **99** konnte durch Umsetzen von Glycin-*tert*-butylester-Hydrochlorid (**97**) mit Benzophenonimin (**98**) in 92% Ausbeute erhalten werden.<sup>[47]</sup> Als Katalysator für die Alkylierung kam das Chinona-Derivat **104** zum Einsatz, welches in zwei Stufen aus Cinchonidin (**102**) zugänglich war (Abb. 30).<sup>[35]</sup>



**Abb. 30:** Darstellung des Organokatalysators **104**.

Eine Lösung des Glycinäquivalents **99** und des Katalysators **104** wurde bei  $-78\text{ °C}$  unter basischen Bedingungen mit einer Lösung des Benzylbromids **96** versetzt. Das Alkylierungsprodukt **100** wurde in 69% Ausbeute erhalten. Um schließlich die Iod-Aminosäure **101** zu erhalten, wurden die säurelabilen Schutzgruppen in **100** durch Erhitzen in 6 N Salzsäure quantitativ abgespalten.

Die Enantiomerenreinheit von  $>96\%$  wurde durch Derivatisierung und anschließende Auftrennung der Diastereomere mittels HPLC bestimmt (Abb. 31).

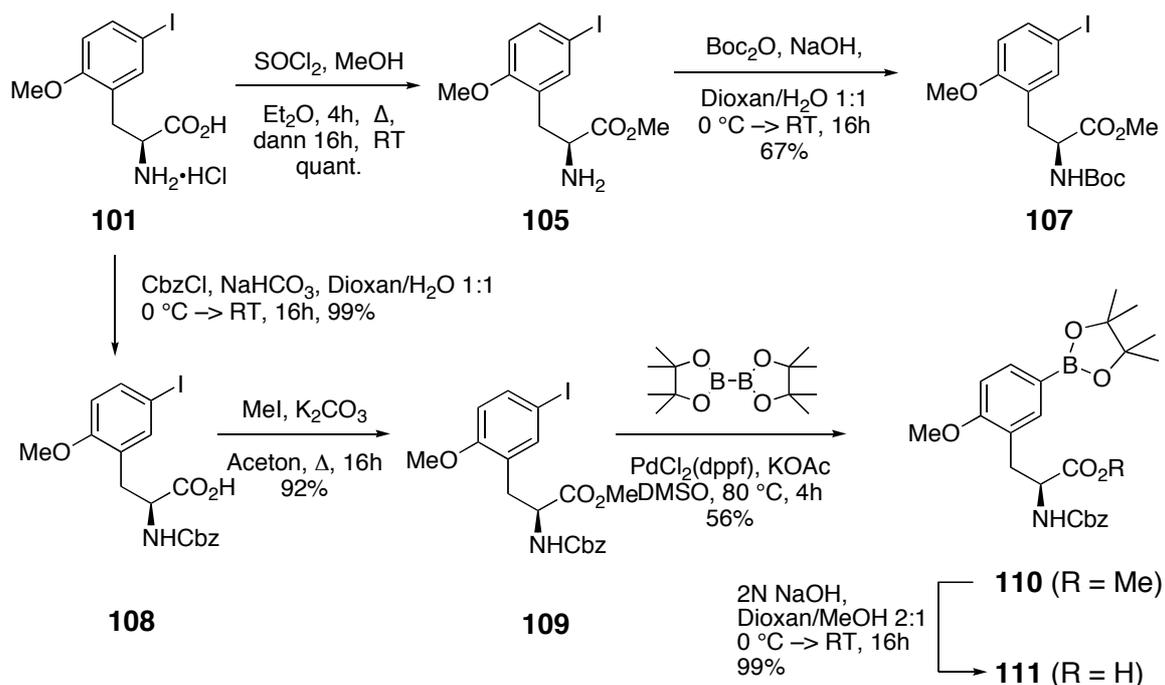


**Abb. 31:** Derivatisierung und Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **101**.

Eine an anderer Stelle<sup>[45]</sup> verwendete enzymatische Racematspaltung mit Acylase I wurde ebenfalls als Methode zum Aufbau von **101** untersucht. Leider führte diese nicht zum Erfolg, da sich das Substrat für die Racematspaltung unter den für das Enzym optimalen Bedingungen nicht in Lösung bringen ließ.

#### 4.2.3.2 Darstellung der Suzuki-Kupplungspartner

Ausgehend von **101** wurden nun die beiden Kupplungspartner **107** und **111** synthetisiert. Dabei wurden die gleichen Substitutionsmuster bezüglich Bor- und Halogenid-Komponente verwendet wie auch schon bei der Darstellung der Biarylbausteine für die Biphenomycin-Analoga (vgl. Kapitel 4.3). Die Synthese ist in Abb. 32 zusammengefaßt.



**Abb. 32:** Darstellung der Kupplungspartner **107** und **111** für die Suzuki-Kupplung.

Für den Baustein **107** wurde die Iod-Aminosäure **101** zunächst durch Aktivierung mit Thionylchlorid und anschließender Veresterung mit Methanol quantitativ in den Methylester **105** überführt. Der Ester **105** wurde anschließend mit Di-*tert*-butylcarbonat in 67% Ausbeute in den mit einer Boc-Schutzgruppe versehenen Kupplungsbaustein **107** transformiert. Die umgekehrte Reaktionsführung (1. Einführung der Boc-Schutzgruppe, 2. Veresterung), wie sie bei den Bausteinen für die Biphenomycin-Analoga verwendet wurde (Kapitel 4.2), gelang hier nur schlecht, weil sich zum einen die Abtrennung des nicht umgesetzten Edukts **101** vom Boc-geschützten Derivat als problematisch erwies und zum anderen der Boc-geschützte Baustein nicht in Methanol löslich war.

Für die Darstellung des Bausteins **111** wurde **101** zunächst unter den Standardbedingungen in 99% Ausbeute mit einer Cbz-Schutzgruppe versehen. Die freie Carbonsäure-Funktion von **108** wurde als nächstes in 92% Ausbeute in den Methylester **109** überführt. Dieser konnte dann in 56% Ausbeute mittels der Miyaura-Borylierung in den Boronsäureester **110** transformiert werden. Abschließend wurde der Methylester **110** in 99% Ausbeute zur Carbonsäure **111** verseift.

Alle in diesem Kapitel beschriebenen Verbindungen wurden im Optimierungsprozeß der Suzuki-Kupplung eingesetzt. Im folgenden Kapitel werden die Optimierungsexperimente beschrieben und die Ergebnisse diskutiert.

## 4.3 Suzuki-Kupplung

### 4.3.1 Vorbemerkungen

Die als Suzuki-Kupplung bekannte Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Organobor-Verbindungen und Organohalogeniden und -triflaten stellt ein mächtiges und generelles Werkzeug zum Aufbau von C–C-Bindungen dar, insbesondere solche zwischen  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatomen.<sup>[48]</sup> Diese Reaktion wurde vielfältig für die Bildung von Aryl–Aryl-Bindungen benutzt<sup>[49]</sup> und ist – auch für die Naturstoffsynthese<sup>[50]</sup> – ein nicht mehr wegzudenkender Bestandteil im „Werkzeugkasten“ der organischen Synthesechemie. Bei der Suzuki-Kupplung wird im allgemeinen ein Arylhalogenid oder -triflat **70** Palladium(0)-katalysiert in Gegenwart einer Base mit einer Arylboronsäure oder einem Arylboronsäureester **112** zu der entsprechenden Biaryl-Verbindung **113** umgesetzt. Ein genereller Mechanismus ist in Abb. 33 gezeigt.

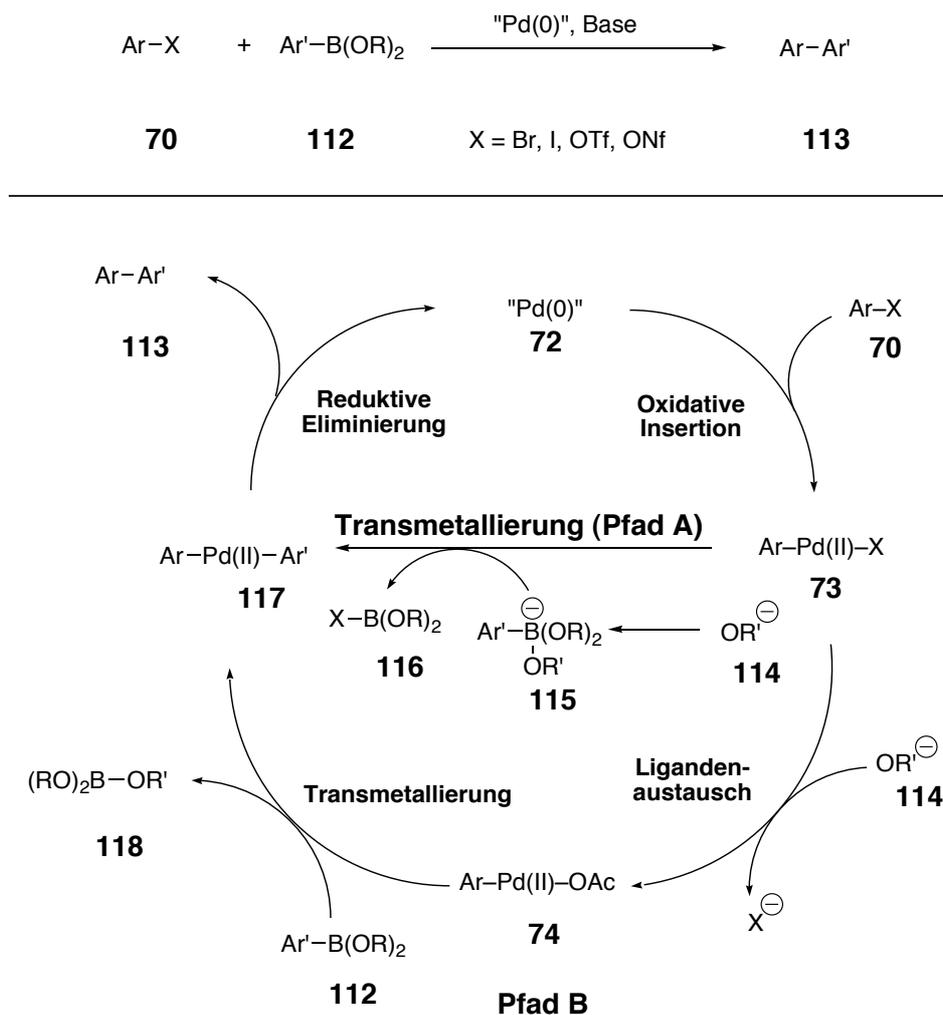


Abb. 33: Mechanismus der Suzuki-Kupplung.

Wie auch die in Kapitel 4.2.1.2 beschriebene Spezialfall der Miyaura-Borylierung weist der Mechanismus ebenfalls die drei „klassischen“ Schritte übergangsmetallorganischer Katalysezyklen auf: Oxidative Insertion, Transmetallierung und reduktive Eliminierung des Kupplungsprodukts **113**. Diese Grundbestandteile des Mechanismus sind unstrittig, doch ist er im Detail sehr komplex und auch noch nicht vollständig verstanden.<sup>[51]</sup> Umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß eine breite Palette von Palladium-Katalysatoren, Liganden, Basen und Lösungsmittelsystemen in der Suzuki-Kupplung eingesetzt werden können.<sup>[48]</sup>

Eine entscheidende Rolle kommt der Base zu: In Abwesenheit von Base reagieren die Arylboronsäuren bzw. deren Ester nicht mit dem Aryl-Palladium(II)-Komplex **73**. Daher wurde postuliert, daß bei Zusatz von Base zunächst der Boronsäureester **112** zum at-Komplex **115** reagiert, der deutlich reaktiver ist (Pfad A). Eine Quarternisierung des Bor-Atoms mit einer negativ geladenen Base erhöht dessen Nucleophilie und erleichtert so die Alkylierung des Aryl-Palladium(II)-Komplexes **73**. Dieser reagiert dann im Sinne einer reduktiven Eliminierung weiter zum Kupplungsprodukt **113**. Ein alternativer Weg ist im unteren Teil von Abb. 33 dargestellt (Pfad B): Organobor-Verbindungen übertragen sehr leicht ihre organische Gruppe auf Alkoxy-Palladium(II)-Komplexe **74** (vgl. Mechanismus der Miyaura-Borylierung, Abb. 23). Letztere entstehen durch Substitution des Halogen-Liganden am Palladium(II)-Komplex **73** durch das Anion der Base.

Bislang ist nicht klar, welcher Reaktionspfad beschritten wird; im Einzelfall dürfte dies wohl auch von den beteiligten Reaktionspartnern abhängen. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse quantenmechanischer Rechnungen deuten auf die Bevorzugung von Pfad A hin.<sup>[52]</sup>

Einer der Vorteile der Suzuki-Kupplung gegenüber anderen C–C-Kreuzkupplungsreaktionen ist der Einsatz von Boronsäuren mit niedriger Toxizität. Zudem sind Organobor-Verbindungen auch leichter zu handhaben als entsprechende Organozinn-Verbindungen, was für die leichte Durchführung einer Synthese vorteilhaft ist. Zusätzlich sind die Abfallprodukte einer Suzuki-Reaktion ungiftiger, was diese Synthesemethode auch für die Anwendung im Rahmen von sog. „Grüner Chemie“ attraktiv macht.<sup>[53]</sup>

Durch die milden Reaktionsbedingungen und der Aspekt der Ungiftigkeit – gerade im Hinblick auf spätere biologische Untersuchungen der Biphenomycin-Analoga – zeichneten die Suzuki-Kupplung als Methode der Wahl aus, um die Biaryl-Knüpfung durchzuführen. Orientierende Versuche zeigten im Vorfeld, daß eine ausgiebige Optimierung der Kupplungsbedingungen nötig werden würde, um die Ausbeuten der Biarylverbindung zu steigern. Die Ergebnisse der Optimierung sind im folgenden Kapitel beschrieben.

## 4.3.2 Optimierung der Kupplungsbedingungen

### 4.3.2.1 Untersuchung von verschiedenen Katalysatorsystemen

Die Kupplungsbedingungen wurden zunächst mit den racemischen Bausteinen **64** und **67** optimiert. Als erstes sollten verschiedene Katalysatorsysteme untersucht werden. Dazu wurden unterschiedliche Palladium-Quellen und Liganden mit verschiedenen Bisswinkeln, elektronischen Eigenschaften und sterischem Anspruch eingesetzt (Tabelle 1).

Die Kupplungspartner **64** und **67** wurden in abs. Toluol gelöst und mit Kaliumphosphat als Base versetzt. Nach Entgasen mit Argon wurde das Katalysatorsystem (Tabelle 1) zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei 80 °C gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde die Biarylverbindung **119** erhalten. Eine Übersicht über die verwendeten Katalysatorsysteme sowie die Ausbeuten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.



Eintrag	Pd-Quelle	Ligand	Ausbeute / %
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	9
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	16
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -furyl) <sub>3</sub>	0
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	12
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	9
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub>	12
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PCy <sub>2</sub> ( <i>o</i> -biph)	0
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P <sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> ( <i>o</i> -biph)	2
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	—	6
10	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—	8
11	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	7

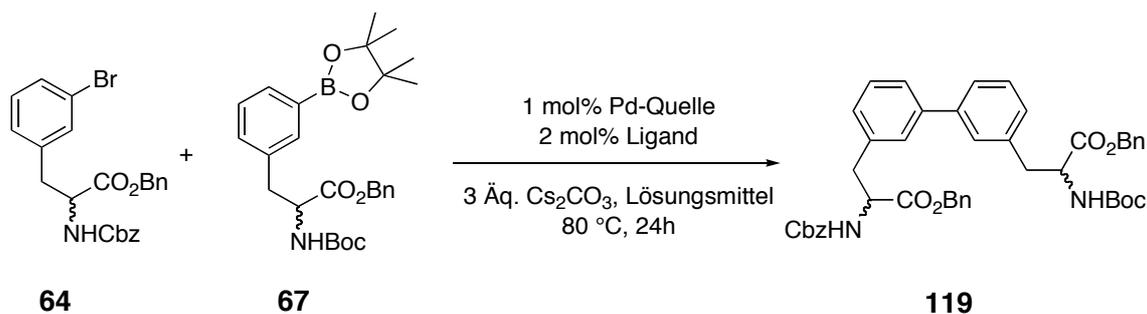
**Tabelle 1:** Einfluß des Katalysatorsystems auf die Suzuki-Kupplung.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, war keines der untersuchten Katalysatorsysteme für die Suzuki-Reaktion dieser Substrate unter den gewählten Reaktionsbedingungen geeignet. Weder elektronenreiche (Einträge 5 und 6), elektronenarme (Eintrag 3), sterisch anspruchsvolle (Einträge 1, 4, 7, und 8) als auch sterisch wenig anspruchsvolle (Eintrag 2) Phosphanliganden führten zu einer erfolgreichen Kupplung. Selbst die sterisch anspruchsvollen und elektronenreichen Buchwald-Liganden (Einträge 7 und 8), die üblicherweise bei schwierigen Kupplungen<sup>[54]</sup> (u.a. von Arylchloriden) eingesetzt werden, brachten keine Verbesserung der Kupplungsausbeuten. Eine ligandenfreie Suzuki-Kupplung (Eintrag 10) war ebenfalls nicht möglich.

Diese Testserie wurde nach einem Protokoll von Buchwald<sup>[54]</sup> in Toluol als Lösungsmittel bei geringen Katalysatorbeladungen von 1 mol% durchgeführt. Da diese Reaktionsbedingungen offensichtlich für das untersuchte Substratsystem nicht optimal waren, wurden als nächstes andere Lösungsmittel eingesetzt.

#### 4.3.2.2 Lösungsmiteleinflüsse

Zur Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses wurde die Suzuki-Kupplung zwischen **64** und **67** zum Biaryl **119** betrachtet. Als Katalysatorsysteme wurden der sterisch anspruchsvolle PdCl<sub>2</sub>(dppf)-Katalysator, der Standard-Katalysator Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und das elektronenreiche sperrige System Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> verwendet. Die Katalysatorbeladung lag auch hier wieder bei 1 mol%. Als Base wurden drei Äquivalente Cäsiumcarbonat eingesetzt. Es wurden die polar-aprotischen Lösungsmittel DMSO, DMF und Dioxan sowie Dioxan/Wasser-Mischungen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.



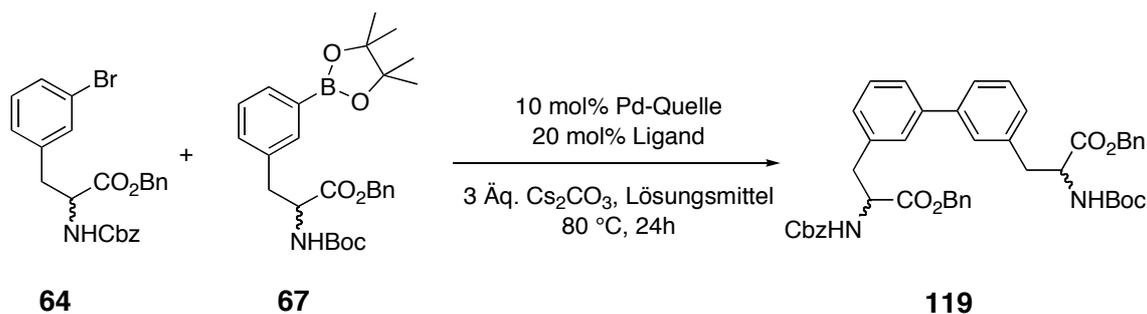
Eintrag	Pd-Quelle	Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute / %
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	DMF	0
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	DMF	0
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	DMF	0
4	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	DMSO	0
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	DMSO	0
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	DMSO	0
7	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	Dioxan	11
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	Dioxan	17
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Dioxan	10

**Tabelle 2:** Lösungsmiteleinfluß auf die Suzuki-Kupplung.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich folgern, daß Dioxan die besten Resultate zeigt (Einträge 7–9). Wurden DMSO oder DMF verwendet, konnte kein Biarylprodukt **119** isoliert werden (Einträge 1–6). Allerdings sind auch die Ausbeuten für die Kupplungen, die in Dioxan durchgeführt wurden, sehr unbefriedigend. Da die Katalysatormenge auch in diesen Untersuchungen bei nur 1 mol% lag, wurde diese in der nächsten Testreihe erhöht.

#### 4.3.2.3 Einfluß der Katalysatorbeladung

Da – wie oben gezeigt – die Ausbeuten der Suzuki-Reaktion bei einer Katalysatorbeladung von 1 mol% sehr unbefriedigend waren, wurde in einem nächsten Optimierungsschritt die Beladung auf das Zehnfache erhöht. Dabei wurden die gleichen Katalysatoren wie bei der Lösungsmitteloptimierung eingesetzt (siehe Kapitel 4.3.2.2). Des weiteren wurden auch noch andere Lösungsmittelsysteme bei erhöhter Beladung untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.



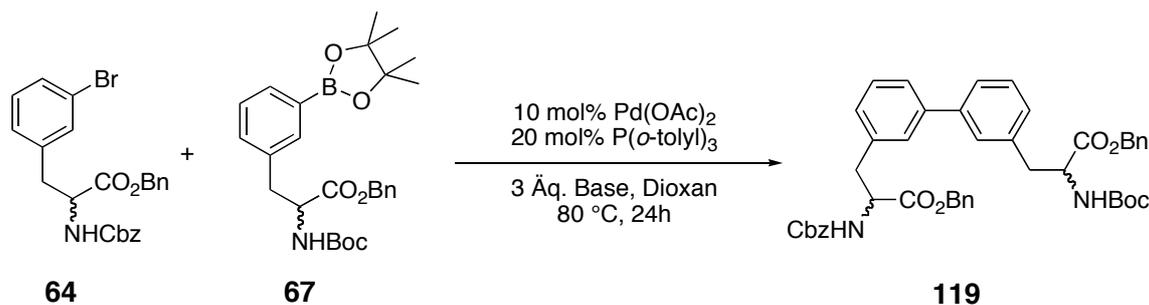
Eintrag	Pd-Quelle	Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute / %
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	Dioxan	18
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	Dioxan	18
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Dioxan	75
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 2:1 (v/v)	3
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 (v/v)	65

**Tabelle 3:** Einfluß der Katalysatorbeladung auf die Suzuki-Kupplung.

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, konnte das Biaryl **119** in 75% Ausbeute erhalten werden, wenn Dioxan als Lösungsmittel und 10 mol% Palladium(II)-acetat in Verbindung mit 20 mol% des elektronenreichen und sperrigen Liganden Tri-2-tolylphosphan verwendet werden (Eintrag 3). Da diese Reaktionsbedingungen die bislang besten darstellten, wurde mit diesem Katalysatorsystem untersucht, ob ein Zusatz von Wasser die Ausbeute an Biarylprodukt erhöht (Eintrag 4 und 5). Es zeigte sich, daß die Suzuki-Reaktion nur bei einem Wasseranteil von zehn Prozent in guten Ausbeuten abläuft (Eintrag 5). Eine Erhöhung des Wasseranteils zieht jedoch einen deutlichen Ausbeuteverlust nach sich (Eintrag 4).

#### 4.3.2.4 Einfluß der Base

In den bisherigen Testreaktionen wurden immer drei Äquivalente Cäsiumcarbonat als Base eingesetzt. In der folgenden Untersuchung wurden die Basen Cäsiumfluorid, Kaliumphosphat und Bariumhydroxid auf ihre Anwendung in der Suzuki-Reaktion hin überprüft. Als Lösungsmittel diente nun Dioxan, als Katalysatorsystem wurde Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Es zeigte sich, daß Cäsiumcarbonat die Base der Wahl für diese Suzuki-Reaktion war.



Eintrag	Base	Ausbeute / %
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	75
2	CsF	53
3 <sup>a</sup>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	12
4	Ba(OH) <sub>2</sub>	48

<sup>a</sup> 10 mol% PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF

**Tabelle 4:** Einfluß der Base auf die Suzuki-Kupplung.

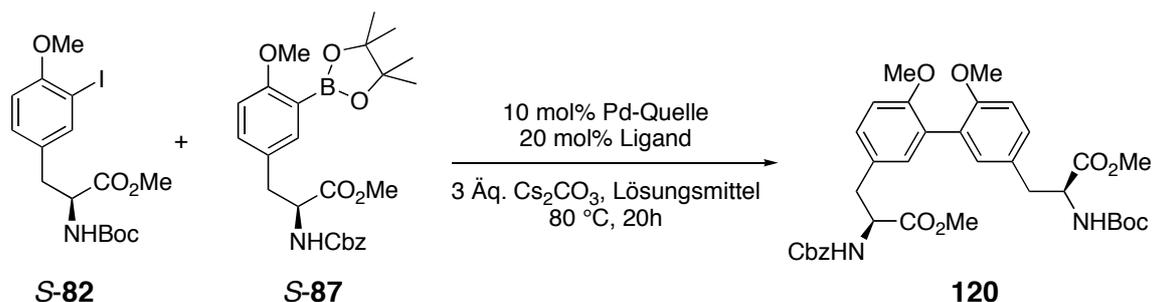
Somit waren folgende Bedingungen für die Suzuki-Reaktion zur Bildung von **119** gefunden: 10 mol% Palladium(II)-acetat, 20 mol% 2-Tri-tolylphosphan, 3.00 Äq. Cäsiumcarbonat in Dioxan oder Dioxan/Wasser 9:1 (v/v) bei einer Temperatur von 80 °C für eine Zeit von 24 h.

Als nächstes wurden diese Reaktionsbedingungen für die Kupplung der vom Tyrosin abgeleiteten Bausteine *S-82* und *S-87* zum Biaryl **120** verwendet.

### 4.3.3 Suzuki-Kupplung der Tyrosin-Bausteine

#### 4.3.3.1 Optimierung der Kupplungsbedingungen

Da die für die Konformationsanalyse benötigten Biphenomycin-Analoga vom Tyrosin abgeleitet sind, wurden im folgenden die Kupplungspartner *S-82* und *S-87* unter den in Kapitel 4.3.2 gefundenen Reaktionsbedingungen zum Tyrosin-Biaryl **120** gekuppelt. Dabei wurden auch andere Katalysator- und Lösungsmittelsysteme untersucht. Die Ergebnisse der Optimierung sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.



Eintrag	Pd-Quelle	Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute / %
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	DMF	50
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Dioxan	30
3 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 (v/v)	96

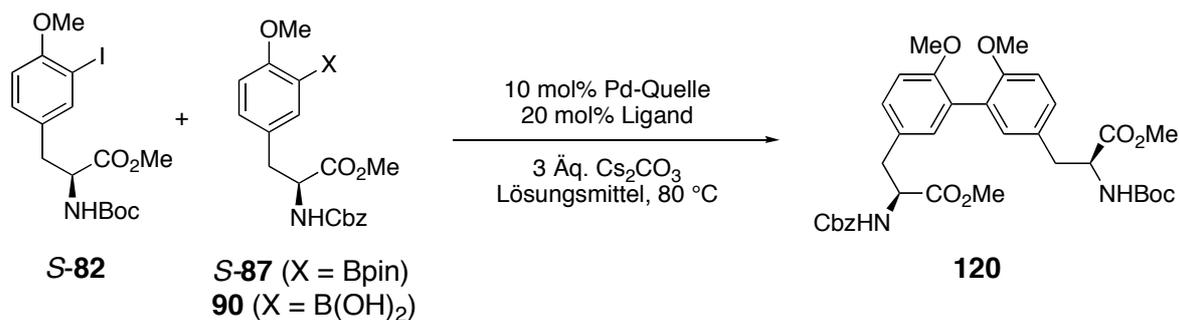
<sup>a</sup> Reaktionszeit 4 h

**Tabelle 5:** Optimierung der Kupplungsbedingungen für Tyrosin-Derivate.

Dabei zeigte sich, daß das Biaryl **120** in sehr guten 96% Ausbeute erhalten werden konnte, wenn Dioxan/Wasser 9:1 als Lösungsmittelsystem eingesetzt wurde. Zudem konnte die Reaktionszeit auf vier Stunden reduziert werden, ohne daß Ausbeuteeinbußen zu verzeichnen waren. Als Katalysatorsystem der Wahl erwies sich auch hier die Kombination aus Palladium(II)-acetat und dem sperrigen elektronenreichen Liganden Tri-2-tolylphosphan.

#### 4.3.3.2 Einfluß der Bor-Komponente

In einem nächsten Optimierungsschritt sollte überprüft werden, welchen Einfluß die Bor-Komponente auf die Suzuki-Reaktion hat. Es wurden zwei verschiedene Katalysatorsysteme untersucht. Als Bor-Komponente wurde zum einen – wie auch in den vorherigen Experimenten – der Pinacolboronsäureester **S-87** und zum anderen die freie Boronsäure **S-90** eingesetzt. Letztere wurde aus dem Pinacolboronsäureester **S-87** durch eine oxidative Glykolspaltung in 90% Ausbeute hergestellt (siehe Kapitel 4.2.2). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.



Eintrag	Bor-Komp.	Pd-Quelle	Ligand	Lösungsmittel	Zeit / h	Ausbeute / %
1	Bpin	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	DMF	16	17
2	B(OH) <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	DMF	16	30
3	Bpin	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 (v/v)	4	96
4	B(OH) <sub>2</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 (v/v)	4	83

**Tabelle 6:** Einfluß der Bor-Komponente auf die Suzuki-Kupplung.

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, ergibt eine Spaltung des Boronsäureesters zur freien Boronsäure das Tyrosin-Biaryl **120** zwar ebenfalls in guten Ausbeuten (Eintrag 4), doch wurde durch den Einsatz des Pinacolesters eine sehr gute Ausbeute von 96% erzielt. Das PdCl<sub>2</sub>(dppf)-Katalysatorsystems in DMF führte dagegen sowohl bei Verwendung des Pinacolesters als auch bei Einsatz der freien Boronsäure nur zu mäßigen Ausbeuten des Biaryls **120** (Einträge 1 und 2). Aus allen Optimierungsexperimenten stellte sich das System Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> in Dioxan/Wasser 9:1 als das für diese Suzuki-Kupplung mit Abstand beste heraus.

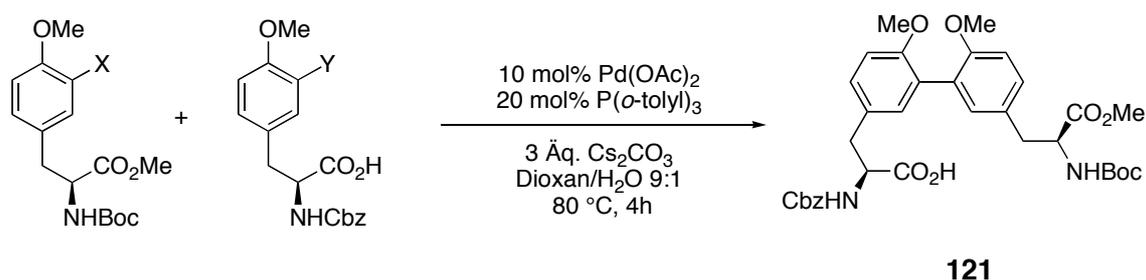
### 4.3.4 Suzuki-Reaktion mit freier Carbonsäure-Funktion

#### 4.3.4.1 Optimierung der Kupplungsbedingungen

In orientierenden Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß die Suzuki-Reaktion auch dann durchgeführt werden kann, wenn ein C-Terminus der Kupplungspartner nicht als Methylester geschützt ist, also als freie Carbonsäure vorliegt.<sup>[45]</sup> Das Einsparen der Schutzgruppe an einer Carboxyl-Funktion ist vorteilhaft, da nicht nur zwei Reaktionsschritte zur Einführung und Abspaltung der Schutzgruppe wegfallen, sondern auch, weil dadurch ein

Orthogonalitätsfreiheitsgrad des Schutzgruppenmusters insgesamt ungenutzt bleibt. Wie schon in Kapitel 4.1 diskutiert, war es nicht trivial, für diese Syntheseroute ein passendes Schutzgruppenmuster zu entwerfen. Somit war die Feststellung, daß die Suzuki-Reaktion auch in Gegenwart einer freien Carboxyl-Funktion abläuft, sehr hilfreich, da nun auf die Einführung einer vierten orthogonalen Schutzgruppe verzichtet werden konnte.

Nichtsdestotrotz wurde untersucht, ob die Suzuki-Reaktion besser abläuft, wenn das Arylhalogenid oder die Arylboron-Komponente die freie Carbonsäure-Funktion trägt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

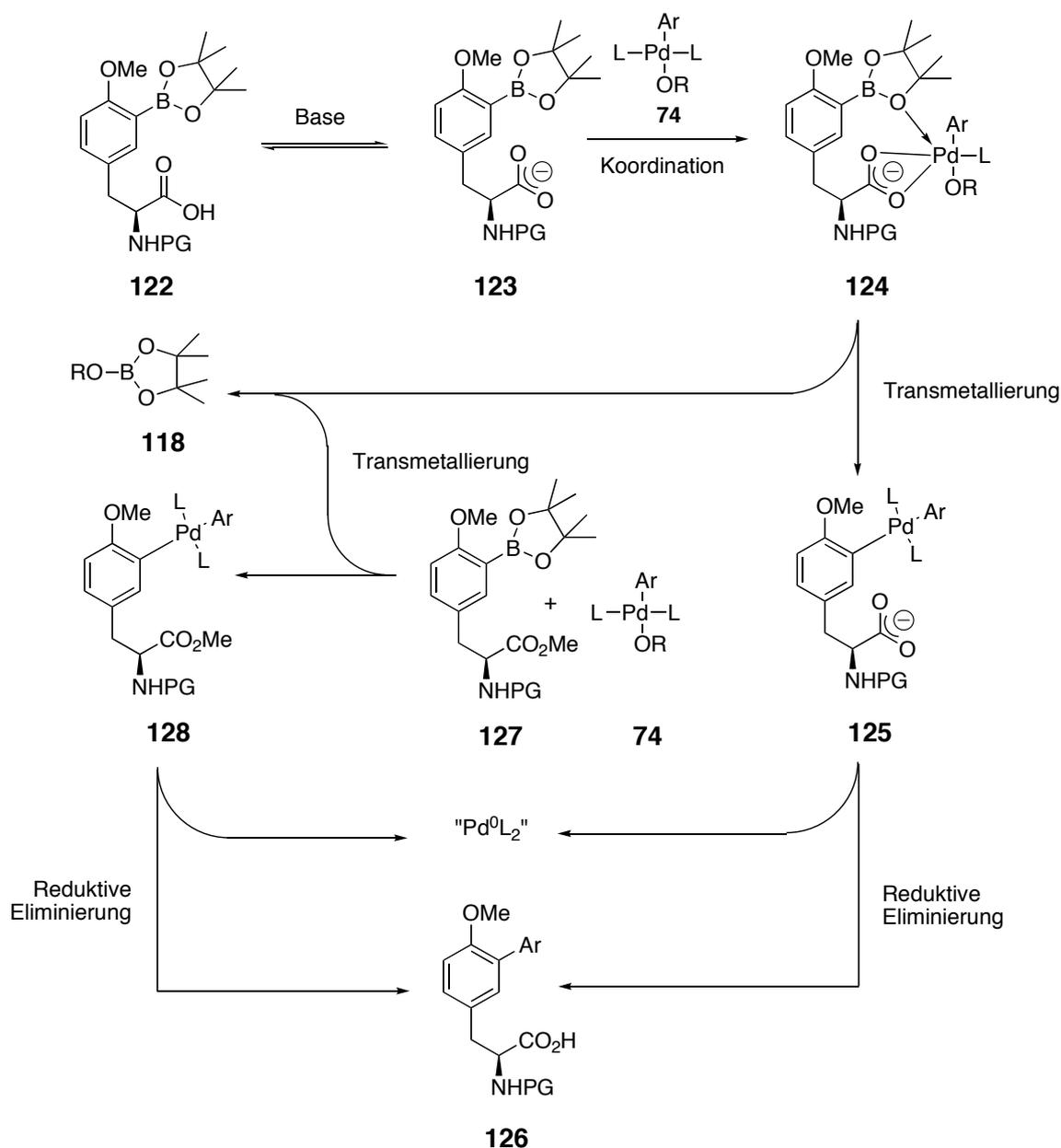


Eintrag	X	Y	Ausbeute / %
1	Bpin ( <b>83</b> )	I ( <b>89</b> )	7
2	B(OH) <sub>2</sub> ( <b>84</b> )	I ( <b>89</b> )	16
3	I ( <i>S</i> - <b>82</b> )	Bpin ( <i>S</i> - <b>88</b> )	85
4	I ( <i>S</i> - <b>82</b> )	B(OH) <sub>2</sub> ( <b>91</b> )	68

**Tabelle 7:** Suzuki-Kupplung mit freier Carbonsäurefunktion.

Es zeigte sich, daß es von außerordentlicher Bedeutung für die Ausbeute der Suzuki-Reaktion ist, ob die Bor-Komponente oder die Arylhalogenid-Komponente die freie Carbonsäurefunktionalität enthält. So konnte das Biaryl **121** in 85% Ausbeute erhalten werden, wenn die freie Carbonsäure in der Bor-Komponente enthalten war (Eintrag 3). Wurde die genau entgegengesetzte Anordnung gewählt, konnte **121** nur in 7% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 1). Die Ergebnisse aus Kapitel 4.3.3.2 wurden hier bestätigt, da durch den Einsatz der freien Boronsäure keine signifikant höhere Ausbeute erzielt werden konnte (Eintrag 4). Allerdings zeigte sich auch hier, daß die Ausbeuten deutlich schlechter waren, wenn sich die Boronsäure in der Aryl-Komponente befand (Eintrag 2).

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen ist in Abb. 34 gezeigt:

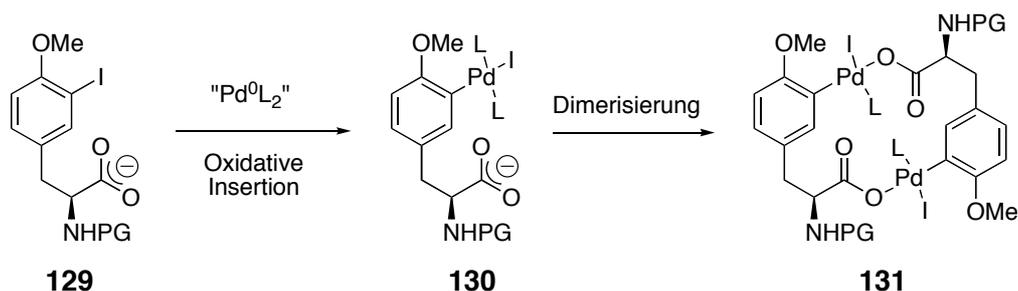


**Abb. 34:** Vorschlag zur Erklärung der Kupplungsergebnisse.

Nach der oxidativen Insertion der Arylkomponente und Ligandenaustausch am Palladium(II)-Komplex **74** kann es vor dem Transmetallierungsschritt zu einer Koordination des Palladiums an die unter den basischen Reaktionsbedingungen als Carboxylat-Anion **123** vorliegende Carbonsäurefunktion kommen. In dem so präorganisierten Komplex **124** kann die Transmetallierung nun leichter und auch schneller ablaufen als es bei der nicht koordinierenden Verbindung **127** der Fall ist. Schließlich handelt es sich im ersten Falle um eine quasi-intramolekulare Reaktion, die somit entropisch gegenüber der intermolekularen Reaktion des letzteren Falles begünstigt ist. Solche Nachbargruppen-Effekte sind für die

Heck-Reaktion<sup>[55]</sup>, die Hydroformylierung, Cuprat-Additionen und Dominoreaktionen beschrieben worden.<sup>[56]</sup>

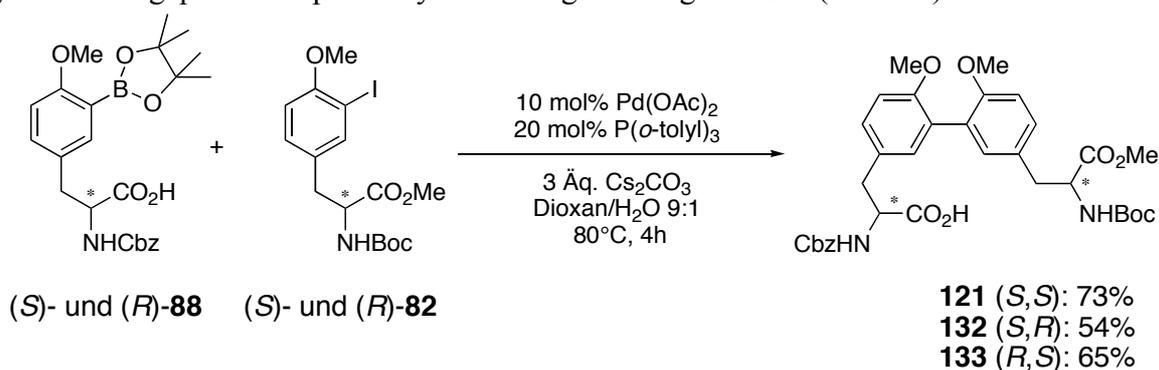
Betrachtet man den Fall, wenn die freie Carbonsäure-Funktion sich an der Arylhalogenid-Komponente befindet (Eintrag 1 und 2), so kann man spekulieren, daß nach der oxidativen Insertion des Palladiums in die Kohlenstoff-Iod-Bindung, ein dimerer Palladiumkomplex **131** gebildet wird (Abb. 35) In diesem Falle kann das Carboxylat als interner Ligand fungieren und so den Transmetallierungsschritt erschweren.



**Abb. 35:** Weiterer Vorschlag zur Erklärung der Kupplungsergebnisse.

#### 4.3.4.2 Darstellung der Biarylcarbonsäure-Bausteine

Im Zuge der Optimierung hatte sich herausgestellt, daß eine Suzuki-Reaktion zwischen vom Tyrosin abgeleiteten Kupplungspartnern in guten Ausbeuten möglich ist, wenn  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$  als Katalysatorsystem, Cäsiumcarbonat als Base und Dioxan/Wasser 9:1 als Lösungsmittel eingesetzt werden. Weiterhin wurde gezeigt, daß die Kupplung sogar in Gegenwart einer freien Carbonsäure-Funktionalität abläuft, wenn diese in der Bor-Komponente inkorporiert ist. Mit diesen Reaktionsbedingungen wurden nun die drei zueinander diastereomeren Biarylcarbonsäuren **121**, **132** und **133** dargestellt, die für die Synthese der geplanten Biphenomycin-Analoga benötigt wurden (Abb. 36).



**Abb. 36:** Darstellung der drei diastereomeren Biarylcarbonsäuren **121**, **132** und **133**.

Dazu wurden die entsprechenden Kupplungspartner (zu deren Darstellung, s. Kapitel 4.2.2) *S-88* und *S-82*, *S-88* und *R-88* sowie *R-88* und *S-82* unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt. Die drei diastereomeren Biaryl-Produkte **121**, **132** und **133** wurden dabei in guten Ausbeuten zwischen 54% und 73% erhalten.

Für den Baustein **134** mit 4,4'-disubstituierter Biarylachse wurden die Kupplungspartner **107** und **111** (Synthese, s. Kapitel 4.2.3) unter den optimierten Bedingungen für die Suzuki-Reaktion umgesetzt (Abb. 37).

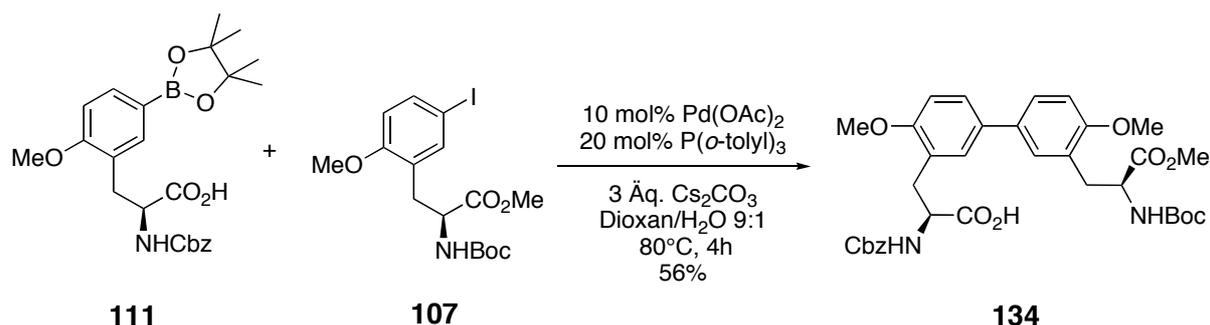


Abb. 37: Suzuki-Kupplung zum Biarylbaustein **134**.

Der Biarylbaustein **134** konnte nach chromatographischer Reinigung in 56% Ausbeute erhalten werden.

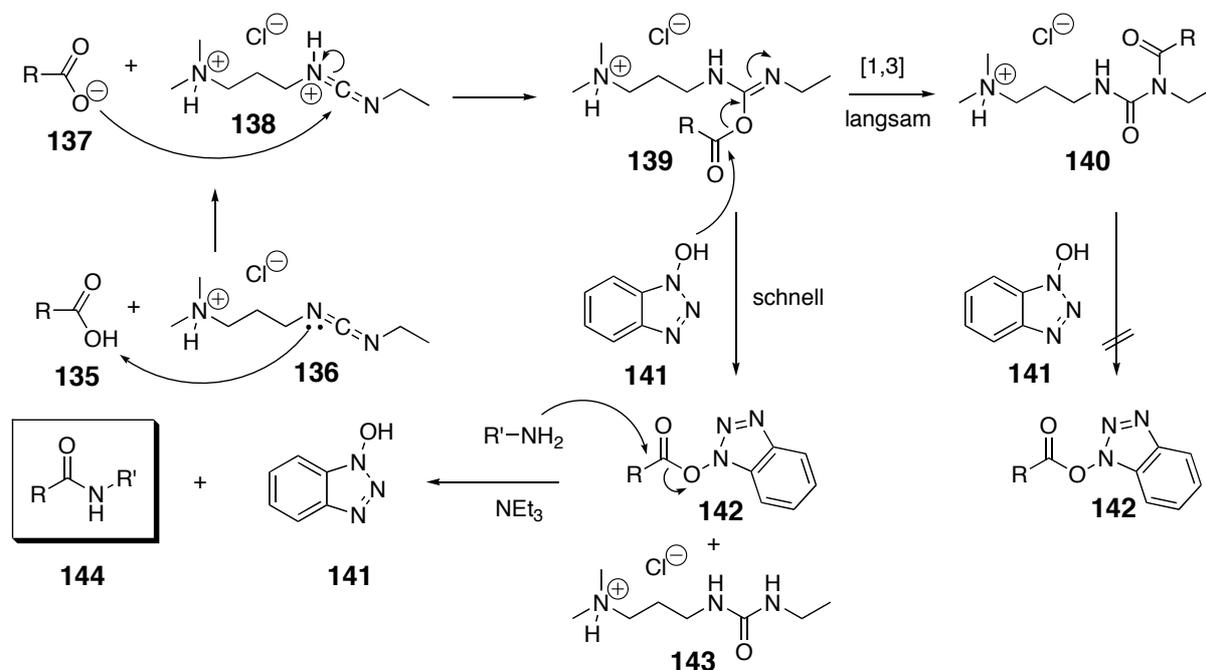
## 4.4 Darstellung der Cyclisierungsvorläufer

### 4.4.1 Verlängerung durch Peptid-Kupplung

Der nächste Schritt in der Synthese der Biphenomycin-Derivate war die Darstellung der Vorläufer für die Macrocyclisierung. Dazu mußten die Biarylcarbonsäuren um eine weitere Aminosäure verlängert werden. Als Aminosäure wurden die beiden Enantiomere der einfachsten  $\alpha$ -chiralen Aminosäure – nämlich L- und D-Alanin – gewählt, da zunächst nur der Einfluß des zusätzlichen Stereozentrums, nicht aber der Einfluß von längeren Seitenketten auf die Konformation des Gesamtmoleküls untersucht werden sollte.

Die Peptidkupplung wurde mit EDC/HOBt als Kupplungsreagenz durchgeführt. Der freie C-Terminus der Biarylcarbonsäure wurde mit EDC·HCl (**136**) aktiviert. Der entstehende *O*-Acylisoharnstoff **139** muß schnell mit einem externen Nucleophil umgesetzt werden, da es sonst zu einer [1,3]-Acylumlagerung zum *N*-Acylharnstoff **140** kommen kann, welcher als

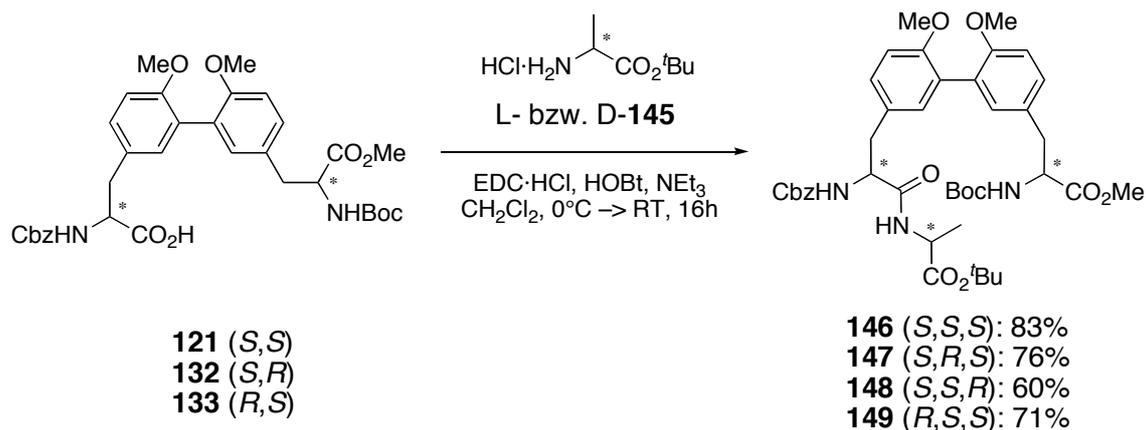
Amidderivat kein Acylierungsmittel mehr darstellt. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, kann als Hilfsnucleophil ein gutes Nucleophil zugesetzt werden, welches den *O*-Acyloisoharnstoff **139** in den Aktivester **142** überführt. Als besonders geeignet hat sich dafür HOBt erwiesen.<sup>[57]</sup> Dieser wird dann wiederum beispielsweise durch ein Amin nucleophil angegriffen und somit die Peptidbindung zu **144** geknüpft (Abb. 38).



**Abb. 38:** Mechanismus der EDC/HOBt-vermittelten Peptidkupplung.

Als Kupplungsreagenz kam EDC und nicht Analoga wie DCC oder DIC zum Einsatz, da die Abtrennung des EDC-Harnstoffs **143** aufgrund seines ionischen Charakters durch Extraktion in die wäßrige Phase sehr viel leichter erfolgt als bei den analogen Carbodiimid-Aktivierungsreagentien.

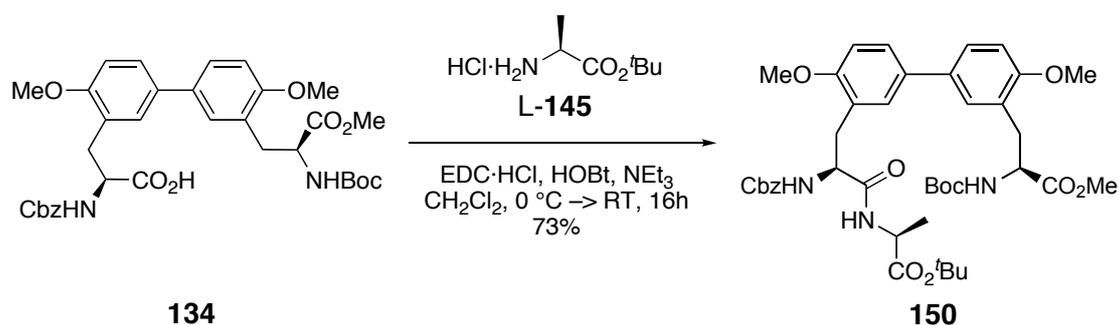
Mit diesem Protokoll wurden nun alle drei diastereomeren Biarylcarbonsäuren **121**, **132** und **133** um L- bzw. D-Alanin-*tert*-butylester (**145**) zu den vier entsprechenden Dipeptiden **146**, **147**, **148** und **149** verlängert (Abb. 39).



**Abb. 39:** Darstellung der diastereomeren Biaryldipeptide **146**, **147**, **148** und **149**.

Die Ausbeuten lagen zwischen 60% und 83%. Es konnte keine Epimerisierung der Produkte beobachtet werden.

Der 4,4'-disubstituierte Baustein **134** wurde ebenfalls mit *L*-Alanin-*tert*-butylester (**L-145**) unter den oben angegebenen Bedingungen zum Dipeptid **150** verlängert, was in 73% Ausbeute gelang (Abb. 40).



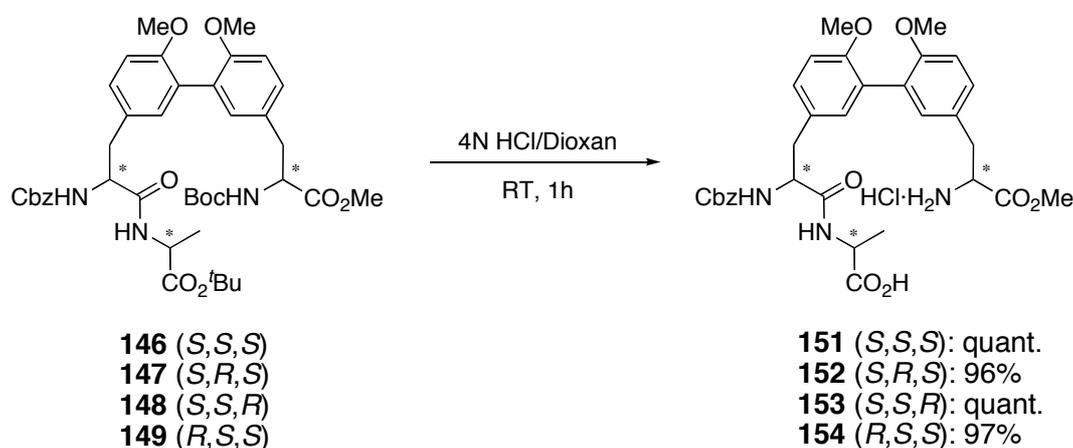
**Abb. 40:** Darstellung von Biaryldipeptid **150**.

Als letzter Schritt vor der Macrocyclisierung mußten die Schutzgruppen auf den C- und N-Termini, die zur Cyclisierung benutzt werden sollten, entfernt werden. Dies ist im nächsten Abschnitt erläutert.

### 4.4.2 Freisetzen der Cyclisierungsstellen

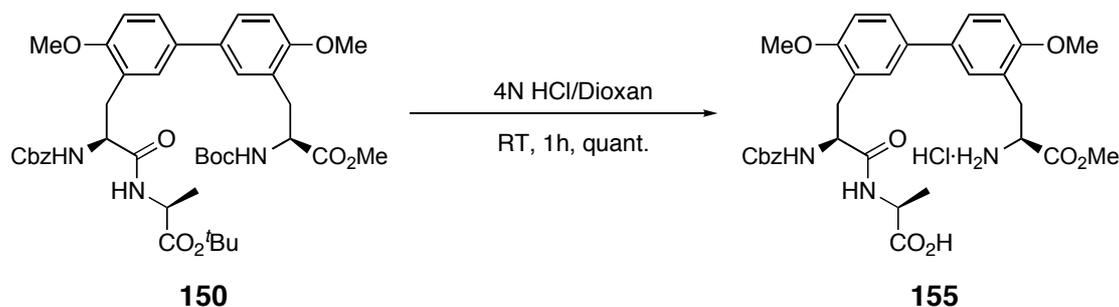
Wie in Kapitel 4.1 beschrieben, war das Schutzgruppenmuster so angelegt, daß es eine simultane Abspaltung der Schutzgruppen auf den Cyclisierungsstellen erlaubte: Sowohl der *tert*-Butylester des C-Terminus als auch die Boc-Schutzgruppe des N-Terminus können gleichzeitig unter sauren Bedingungen abgespalten werden. Es wurden zwei verschiedene Methoden zur Simultanabspaltung untersucht. Zum einen wurde der geschützte Cyclisierungsvorläufer mit 50% Trifluoressigsäure in Dichlormethan in Anwesenheit von 5% Triethylsilan als Fänger für das *tert*-Butylkation umgesetzt. Als weitere Abspaltungsmethode wurde die Behandlung des geschützten Cyclisierungsvorläufers mit 4 N Salzsäure in Dioxan untersucht. Dabei erwies sich die letztere Methode als die praktikablere, da es hier weniger Probleme mit der Aufarbeitung der Entschützungsreaktion gab. So entfiel bei der Abspaltung mit HCl/Dioxan die chromatographische Abtrennung des Silan-Fängers. Zudem cyclisierte das TFA-Salz des Cyclisierungsvorläufers nur schlecht.<sup>[45]</sup>

Alle vier Cyclisierungsvorläufer wurden demnach durch simultane Abspaltung der säurelabilen Schutzgruppen durch HCl/Dioxan dargestellt (Abb. 41). Die Cyclisierungsvorläufer konnten in nahezu quantitativen Ausbeuten als Hydrochloride erhalten werden.



**Abb. 41:** Simultane Abspaltung der säurelabilen Schutzgruppen.

Unter den gleichen Bedingungen wurde das Biaryldipeptid **150** in quantitativer Ausbeute zum Cyclisierungsvorläufer **155** umgesetzt (Abb. 42).



**Abb. 42:** Freisetzen der Cyclisierungsstellen im Dipeptid **155**.

Die Cyclisierungsvorläufer wurden nun in einem Macrocyclisierungsschritt zu den vier zueinander diastereomeren Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165** und **166** umgesetzt. Analog wurde das Biphenomycin-Derivat **168** dargestellt. Dazu mußten jedoch zunächst die optimalen Bedingungen für die Macrolactamisierung gefunden werden. Dies ist im folgenden Kapitel beschrieben.

## 4.5 Macrolactamisierung

### 4.5.1 Vorbemerkungen

Die Macrolactamisierung ist eine der am häufigsten angewandten Methoden, um konformationell gespannte Peptide und Peptidomimetika herzustellen.<sup>[58]</sup> Durch Cyclisierung von Peptiden und Peptidmimetika können deren biochemische Stabilität, ihre Bioaktivität, Bioverfügbarkeit und Bindungselektivität gesteigert werden. Ein inhärentes Problem – gerade bei der Cyclisierung von mittleren ( $n = 7\text{--}13$ ) und großen Ringen ( $n > 14$ ) – ist die Bildung von Dimeren oder höheren Oligomeren. Während mittlere Lactame durch ekliptische und transannulare Wechselwirkungen destabilisiert sind, ist die Bildung von Groß-Ring-Lactamen kinetisch ungünstig, weil aus der Vielzahl der möglichen Konformationen nur einige wenige zum Macrocyclus führen. Die Macrocyclisierung ist zudem thermodynamisch ungünstig, z. T. sogar endergonisch. Daher sind Macrolactame oft nur durch spezielle Reaktionsbedingungen in guten Ausbeuten erhältlich: Zum einen muß – analog zur einfachen Peptidkupplung – der C-Terminus entsprechend aktiviert werden. Andererseits muß die Konzentration des C-terminal aktivierten Cyclisierungsvorläufers möglichst klein sein, damit der intermolekulare, zum Dimer führende, Reaktionpfad gegenüber dem intramolekularen,

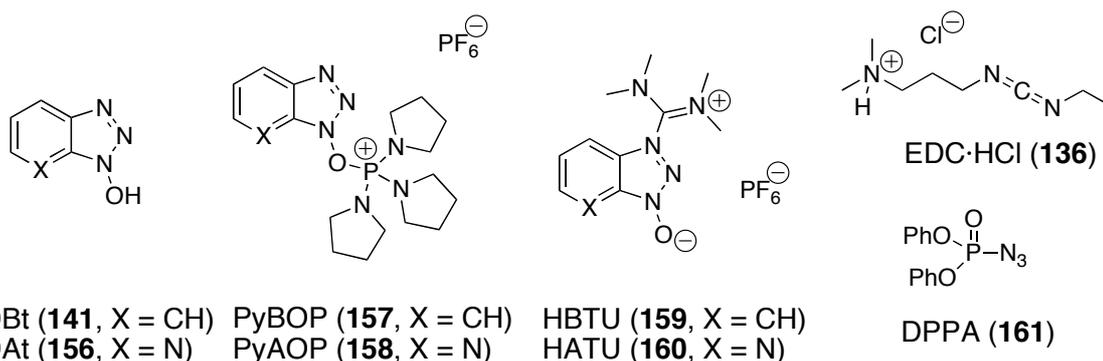
zum Macrocyclus führenden, Reaktionsweg unterdrückt wird. Da aber diese Hochverdünnungsmethode bei Konzentrationen  $< 1 \mu\text{M}$  schon bei Ansatzgrößen im Millimol-Bereich unpraktikabel ist – die Reaktion müßte in einem 1000-Liter-Kolben durchgeführt werden(!) – kann die Macrocyclisierung auch unter Pseudo-Hochverdünnung durchgeführt werden. Dabei wird der Cyclisierungsvorläufer möglichst langsam zu einer Mischung aus Aktivierungreagentien gegeben. Dies wird in der Praxis mit einer Spritzenpumpe erreicht, deren Zugabegeschwindigkeit so eingestellt wird, daß die Konzentration an Edukt immer so klein genug bleibt, um die Bildung von Dimeren und Oligomeren deutlich langsamer als die intramolekulare Cyclisierung ablaufen zu lassen. In diesem Falle kann die Endkonzentration deutlich (Faktor 10 000) höher sein als bei Hochverdünnungsbedingungen.

Im folgenden ist die Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Macrolactamisierung beschrieben.

#### 4.5.2 Optimierung der Cyclisierungsbedingungen

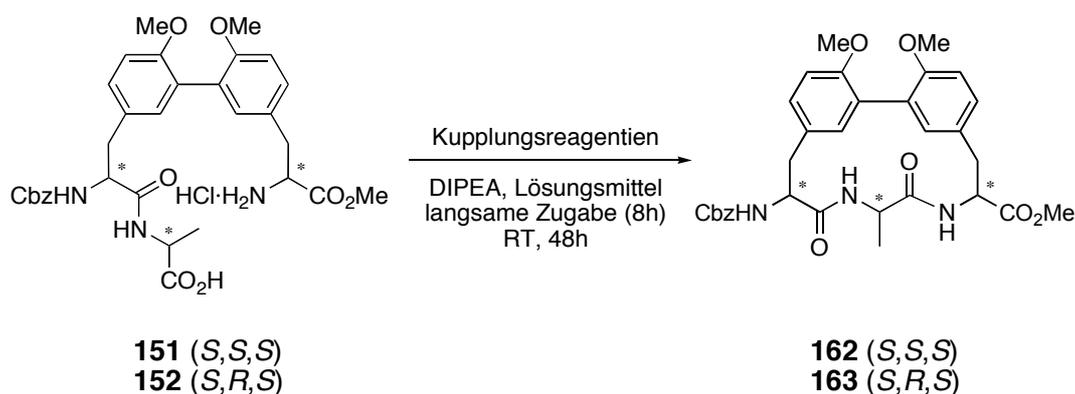
Die Optimierung umfaßte die Variation der Aktivierungreagentien und des Lösungsmittels (siehe Tabelle 8). Neben diesen Faktoren spielen die Konzentration, Temperatur, Base und Reaktionszeit eine Rolle. Alle Optimierungsexperimente wurden mit einer Endkonzentration an Cyclisierungsvorläufer von 0.5 mM durchgeführt. Die besten Ausbeuten wurden erhalten, wenn die Macrolactamisierungen bei Raumtemperatur durchgeführt und DIPEA als Hilfsbase eingesetzt wurde. Ein Zeitraum von acht Stunden für die Zugabe des Cyclisierungsvorläufers erwies sich in allen Fällen als optimal. Nach beendeter Zugabe des Vorläufers wurde die Reaktionsmischung für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Optimierungsexperimente wurden mit den Vorläufern **151** und **152** durchgeführt, um den Einfluß des zentralen D- und L-Alanins auf die Cyclisierung zu untersuchen.



**Abb. 43:** Für die Optimierung der Macrolactamisierung verwendete Kupplungsreagentien.

Als Kupplungsreagenz kam HOAt (**156**) und die davon abgeleiteten Phosphonium- bzw. Uronium-Salze PyAOP (**158**, Eintrag 5)<sup>[59]</sup> bzw. HATU (**160**, Einträge 1–2, 7–8)<sup>[60, 61]</sup> sowie EDC·HCl (**136**, Eintrag 3) und das von HOBT abgeleitete Phosphoniumsalz PyBOP<sup>®</sup> (**157**, Eintrag 4)<sup>[62]</sup> zum Einsatz. Außerdem wurde DPPA (**161**)<sup>[63]</sup> als *in situ*-Azidierungsreagenz eingesetzt (Eintrag 6). Als Lösungsmittel wurden Dichlormethan, Acetonitril und THF verwendet. Die Ergebnisse der Optimierungsexperimente sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.



Eintrag	Cyclisierungs- vorläufer	Kupplungs- reagenz	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute/%
1 <sup>a</sup>	<b>152</b>	HATU/HOAt	DCM	<b>163</b>	7
2	<b>152</b>	HATU/HOAt	DCM	<b>163</b>	—
3	<b>151</b>	EDC·HCl/HOAt	THF	<b>162</b>	10
4	<b>151</b>	PyBOP <sup>®</sup> /HOAt	THF	<b>162</b>	16
5	<b>151</b>	PyAOP/HOAt	THF	<b>162</b>	25
6	<b>151</b>	DPPA	THF	<b>162</b>	8
7	<b>151</b>	HATU/HOAt	MeCN	<b>162</b>	27
8	<b>151</b>	HATU/HOAt	THF	<b>162</b>	37

<sup>a</sup> Zugabe des Vorläufers in einer Portion, 0°C → Raumtemperatur

**Tabelle 8:** Optimierung der Cyclisierungsbedingungen.

Es zeigte sich, daß eine langsame Zugabe des Cyclisierungsvorläufers zum Kupplungsreagenz für eine befriedigende Ausbeute an Macrocyclus unabdingbar ist. So konnte das Cyclisierungsprodukt **163** in nur 7% Ausbeute erhalten werden, wenn der Vorläufer in einer Portion zugegeben wurde (Eintrag 1). Jedoch hat auch der Charakter des Lösungsmittels einen Einfluß: Wurde die Reaktion im mäßig polar-aprotischen Dichlormethan durchgeführt konnte selbst bei langsamer Zugabe von **152** das Cyclisierungsprodukt nicht erhalten werden (Eintrag 2). Hierbei kam es vornehmlich zur Bildung des Cyclodimers. Ein Wechsel zu polareren aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder Acetonitril brachte deutliche Ausbeutesteigerungen mit sich (Einträge 3–8). Dabei erwies sich THF als das Lösungsmittel, dessen Verwendung die besten Resultate erbrachte.

Wie eingangs schon erwähnt, wurden mehrere Kupplungsreagentien auf ihre Eignung für diese Macrocyclisierung untersucht.<sup>[64]</sup> So konnte durch Einsatz des Carbodiimid-Derivates EDC·HCl (**136**) in Kombination mit HOAt (**156**) der Macrocyclus **162** in immerhin 10% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3). Anstelle von HOBt (**141**) wurde das Analogon HOAt (**156**) eingesetzt, weil sich letzteres in der Vergangenheit bei schwierigen Kupplungen als effizienter erwiesen hatte. Dies wird auf eine zusätzliche Koordination oder Nachbargruppenbeteiligung des Pyridin-Stickstoffs während des Aminolyse-Schrittes zurückgeführt (Abb. 44).<sup>[60]</sup>

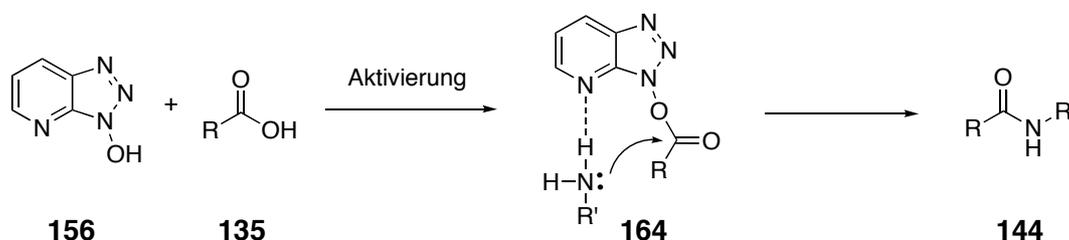


Abb. 44: Zusätzliche Chelatisierung mit HOAt.

Wurde anstelle von EDC·HCl (**136**) das vom HOBt abgeleitete Phosphonium-Salz PyBOP<sup>®</sup> (**157**) eingesetzt, ließ sich die Ausbeute auf 16% steigern (Eintrag 4). Durch den Einsatz des vom HOAt (**156**) abgeleiteten Phosphonium-Salzes PyAOP (**158**) konnte der Macrocyclus in 25% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 5). Bei dem Versuch, die Aktivierung des C-Terminus durch eine *in situ*-Überführung in das entsprechende Azid-Derivat mittels DPPA (**161**) zu erreichen, wurde das Cyclisierungsprodukt in nur 8% Ausbeute erhalten (Eintrag 6). Als bestes Kupplungsreagenz stellte sich das von HOAt (**156**) abgeleitete Uronium-Salz HATU (**160**) in Kombination mit HOAt (**156**) heraus: Mit dieser Kombination konnte der Macrocyclus in 27% Ausbeute erhalten werden, wenn die Reaktion in Acetonitril

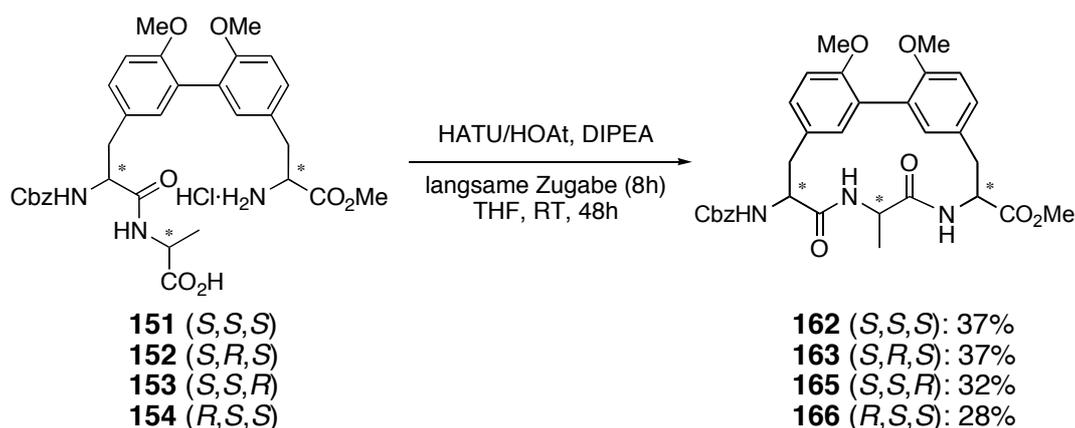
durchgeführt wurde (Eintrag 7). Bei Verwendung von THF als Lösungsmittel wurde das gewünschte Produkt in 37% Ausbeute erhalten (Eintrag 8). Die Bildung von Cyclodimeren konnte in beiden Fällen nicht beobachtet werden.

Obwohl die Ausbeuten weit von > 90% entfernt sind, kann man bei ca. 40% von sehr guten Ausbeuten für diese Art der Cyclisierung sprechen: Zum einen wird hier ein 15-gliedriger Ring geschlossen, was aufgrund der thermodynamischen und kinetischen Gegebenheiten schwierig ist. Zum anderen weist der Macrocyclus durch die Biaryleinheit noch zusätzlich Ringspannung auf, was eine Cyclisierung erschwert. Zudem kann es durch die Helicität der Biarylachse dazu kommen, daß nur ein Atropisomer die für die Cyclisierung günstigste Konformation einnehmen kann (Für eine Diskussion der Helicität dieser Verbindungen siehe Kapitel 4.6).

Aus diesen Optimierungsexperimenten ergaben sich nun folgende Reaktionsbedingungen, mit denen alle diastereomeren Macrocyklen **162**, **163**, **165** und **166** synthetisiert wurden: HOAt/HATU als Kupplungsreagentien mit DIPEA als Hilfsbase, langsame Zugabe der Cyclisierungsvorläufer, Durchführung in THF bei Raumtemperatur.

### 4.5.3 Darstellung der Biphenomycin-Analoga

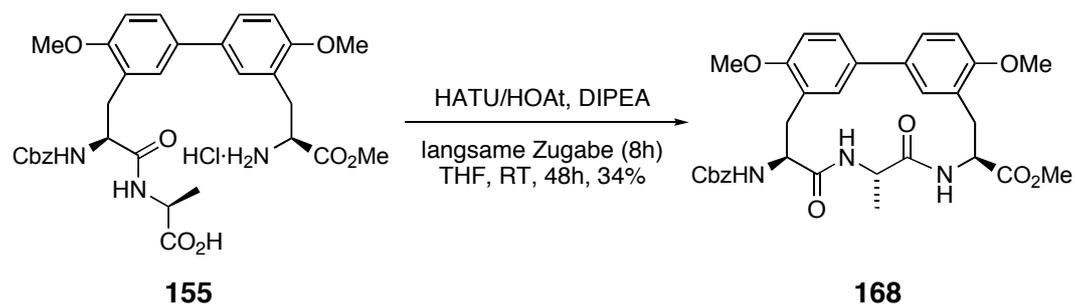
Die in Kapitel 4.5.2 gefundenen Cyclisierungsbedingungen wurden nun benutzt, um die vier zueinander diastereomeren Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165** und **166** darzustellen. Aufgrund der Volumenbeschränkung der Spritze (20 ml), mit der die Cyclisierungsvorläufer in das Reaktionsgefäß mit den Kupplungsreagentien gegeben wurden, wurden die Cyclisierungsansätze zur Erzeugung größerer Mengen an Macrocyklen mehrfach wiederholt ausgeführt. Abb. 45 zeigt die Ergebnisse der Macrocyclisierungen.



**Abb. 45:** Macrolactamisierung zur „stereochemischen“ Substanzsammlung.

Die vier Macrocyclen wurden nach präparativer HPLC in Ausbeuten zwischen 28% und 37% erhalten. Es wurde in keinem Fall eine Epimerisierung noch die Bildung von Cyclodimeren beobachtet. Allerdings wurden im Falle von **165** und **166** Gemische aus Atropisomeren erhalten, die sich nicht chromatographisch trennen ließen. Vermutlich haben die Konfigurationen der Stereozentren im Peptidteil der offenkettigen Verbindungen einen Einfluß auf die Cyclisierungsmöglichkeiten: Im Falle einer *like*-Konfiguration von C- und N-Terminus kann der Cyclisierungsvorläufer nur eine Konformation einnehmen, die nur zu einem Atropisomer führt. Auf der anderen Seite könnte eine *unlike*-Konfiguration dem Molekül soviel Flexibilität verleihen, daß beide Atropisomere bei der Cyclisierung gebildet werden, wobei eins bevorzugt entsteht.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde der Cyclisierungsvorläufer **155** zum Biphenomycin-Derivat **168** cyclisiert, was in 34% Ausbeute gelang (Abb. 46).



**Abb. 46:** Macrocyclisierung zum Biphenomycin-Derivat **168**.

## 4.6 Globale Entschützung

Als weitere Derivatisierung der Analoga sollte eine globale Entfernung der Schutzgruppen durchgeführt werden, um dem Naturstoff Biphenomycin B (**11**) noch ähnlicher zu werden. Dazu wurden die Verbindungen **162**, **163**, **165** und **166** mit Bortribromid behandelt, wodurch die Methylether und die Cbz-Schutzgruppe abgespalten wurden. Anschließend wurde nach kurzer Aufarbeitung im selben Kolben der Methylester mit Lithiumhydroxid verseift. Die komplett entschützten Verbindungen konnten in guten Ausbeuten erhalten werden (Abb. 47).

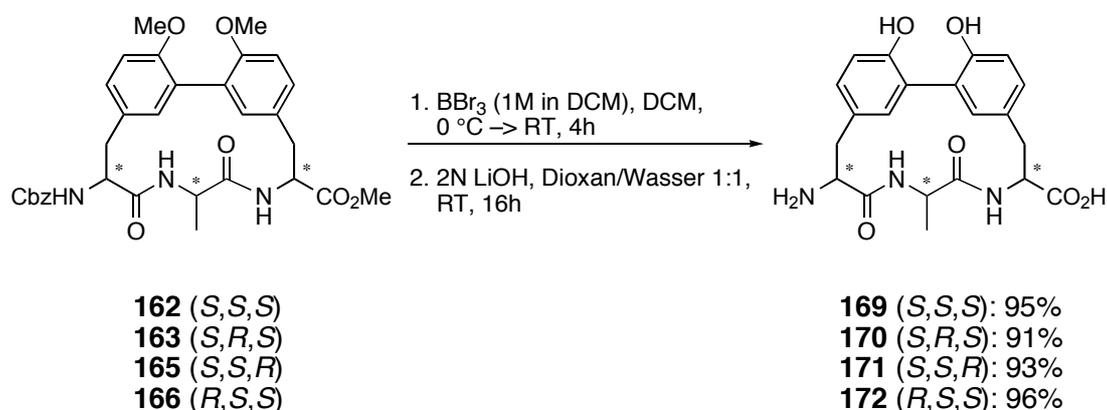


Abb. 47: Darstellung der global entschützten Analoga.

Um die Konformation der Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165**, **166** und **168** genauer zu untersuchen, wurde eine Reihe von analytischen Methoden (NMR-Spektroskopie, CD-Spektroskopie) eingesetzt. Zu Vergleichszwecken wurden zudem die CD-Spektren der entschützten Verbindungen aufgenommen. Ergänzend wurden auch Molekülrechnungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Kapitel 4.7 zusammengefasst.

## **4.7 Konformationsanalyse**

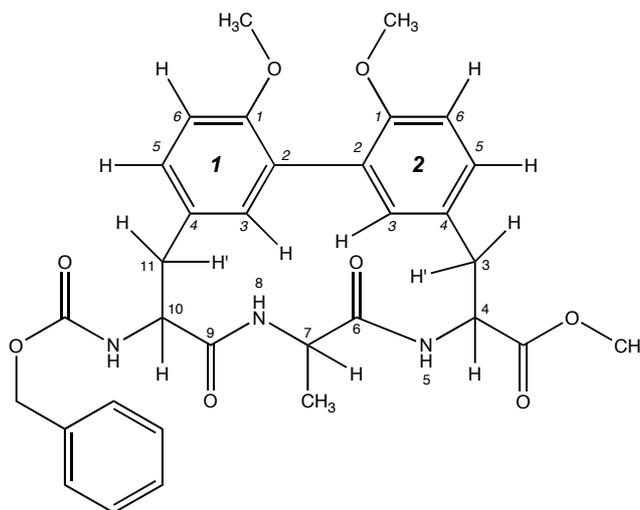
### **4.7.1 NMR-Experimente**

#### **4.7.1.1 Vorbemerkungen**

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165**, **166** und **168** mit NMR-Methoden untersucht werden, um Hinweise auf die Konformation der Verbindungen zu erhalten. Dazu wurden für alle fünf Analoga eine Reihe zweidimensionaler NMR-Experimente (DQF-COSY, TOCSY, ROESY, HSCQ, HMBC) durchgeführt, um zunächst eine vollständige Zuordnung der Signale zu erhalten. Desweiteren wurden die aus den ROESY-Spektren entnommenen Kontakte quantitativ ausgewertet und als Randbedingungen in die in Kapitel 4.6.3 beschriebenen Molekülrechnungen übernommen. Schließlich wurden die Verbindungen **162**, **163**, **165** und **166** temperaturabhängig untersucht, um dynamische Effekte zu studieren.

#### **4.7.1.2 Ein- und zweidimensionale NMR-Experimente**

Wie eingangs erwähnt, wurde ein Satz zweidimensionaler NMR-Experimente durchgeführt, um eine vollständige Zuordnung aller Signale zu erhalten, die für die weitere Untersuchung unabdingbar ist. Im folgenden sind exemplarisch die NMR-Spektren für die Verbindung **163** diskutiert. Die in den Spektrendiskussionen verwendete Numerierung der Biphenomycin-Analoga ist in Abb. 48 gezeigt. Dabei wurde die Nomenklatur für Phane verwendet:<sup>[65]</sup> Die Arylringe sind als Superatome 1 und 2 benannt, die Substituenten an den Superatomen werden durch hochgestellte Ziffern gekennzeichnet (z. B. ist  $1^3$ -H somit das Wasserstoffatom 3 an Superatom 1, also dem N-terminalen Arylring). Die Spektren sowie die Signalzuordnungen der anderen vier Analoga sind im Anhang aufgeführt.



**Abb. 48:** Numerierung der Biphenomycin-Analoga nach der Phan-Nomenklatur.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **163** ist in Abb. 49 dargestellt. Da  $\text{DMSO-}d_6$  als Lösungsmittel eingesetzt wurde, sind auch die Amid-Protonen des Peptidrückgrats sichtbar.

Bis auf wenige Ausnahmen im aromatischen Bereich bei ca. 7.30 und ca. 6.90 ppm sowie bei dem Signal bei 4.50 ppm sind alle Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gut voneinander getrennt, was die Interpretation deutlich erleichtert. So konnte allein aus der chemischen Verschiebung und der Analyse der Kopplungskonstanten eine erste Zuordnung der Signale erfolgen: Das zum Dublett aufgespaltene Signal ( $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ ) für die Methylgruppe an C-7 liegt bei 1.12 ppm. Das Signal der benzylichen Protonen der Cbz-Gruppe erscheinen bei 5.06 ppm. Da diese Protonen diastereotop sind, ist das Signal aufgespalten und erscheint nicht als Singulett. Die vier Signale der benzylichen Protonen des Macrocyclus erscheinen zwischen 2.70 und 3.40 ppm und sind aufgrund ihrer Diastereotopie ebenfalls mehrfach aufgespalten. Eine genaue Zuordnung war aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur bedingt möglich; sie erfolgte nach Auswertung der zweidimensionalen NMR-Experimente (DQF-COSY, TOCSY, ROESY, s.u.). Die Signale der  $\alpha$ -Protonen des Peptidrückgrats erscheinen im Bereich von 3.80–4.50 ppm. Sie sind ebenfalls mehrfach aufgespalten und überlagern sich teilweise. Auch hier war die eindeutige Zuordnung aus dem eindimensionalen Spektrum nicht möglich.

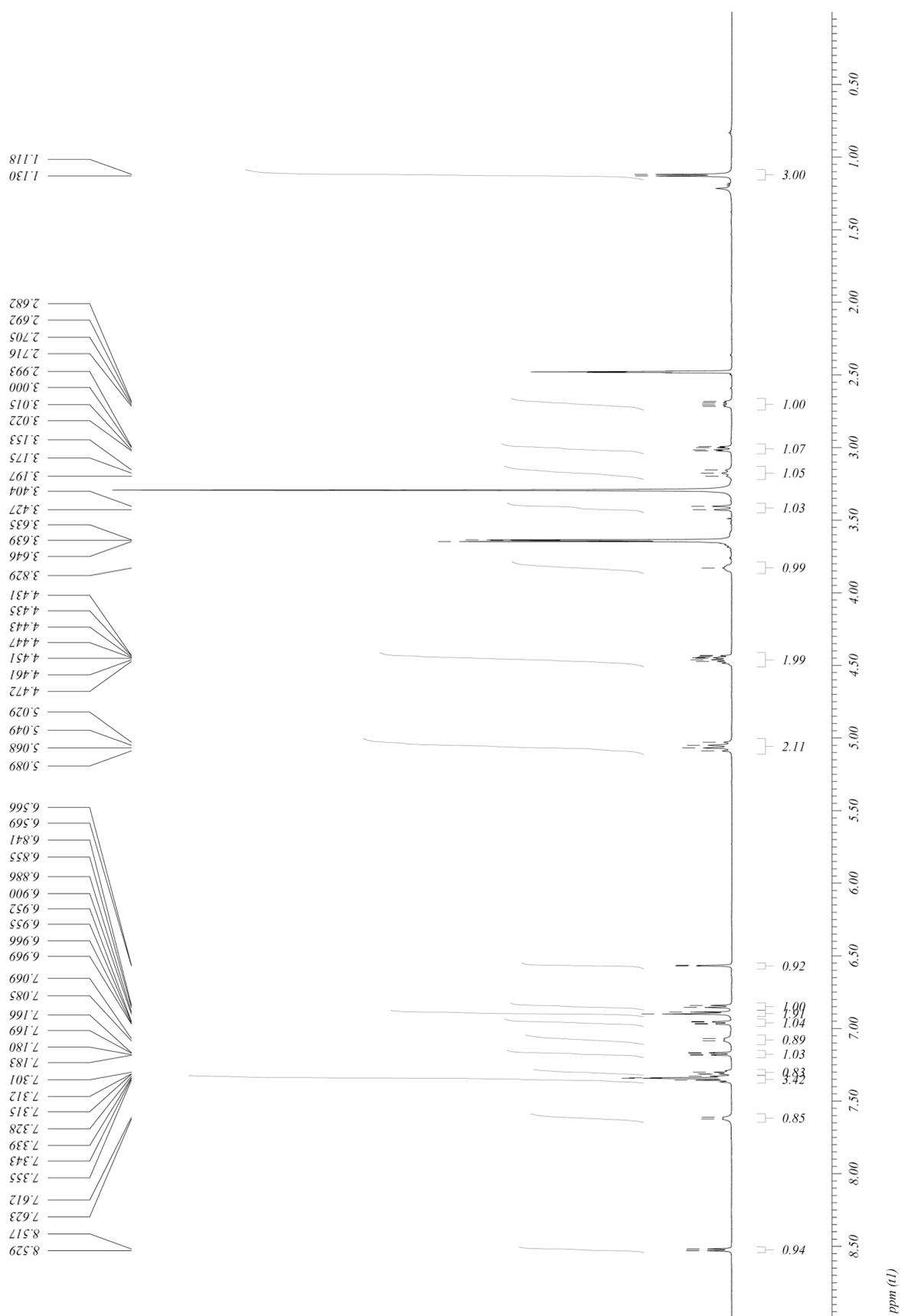
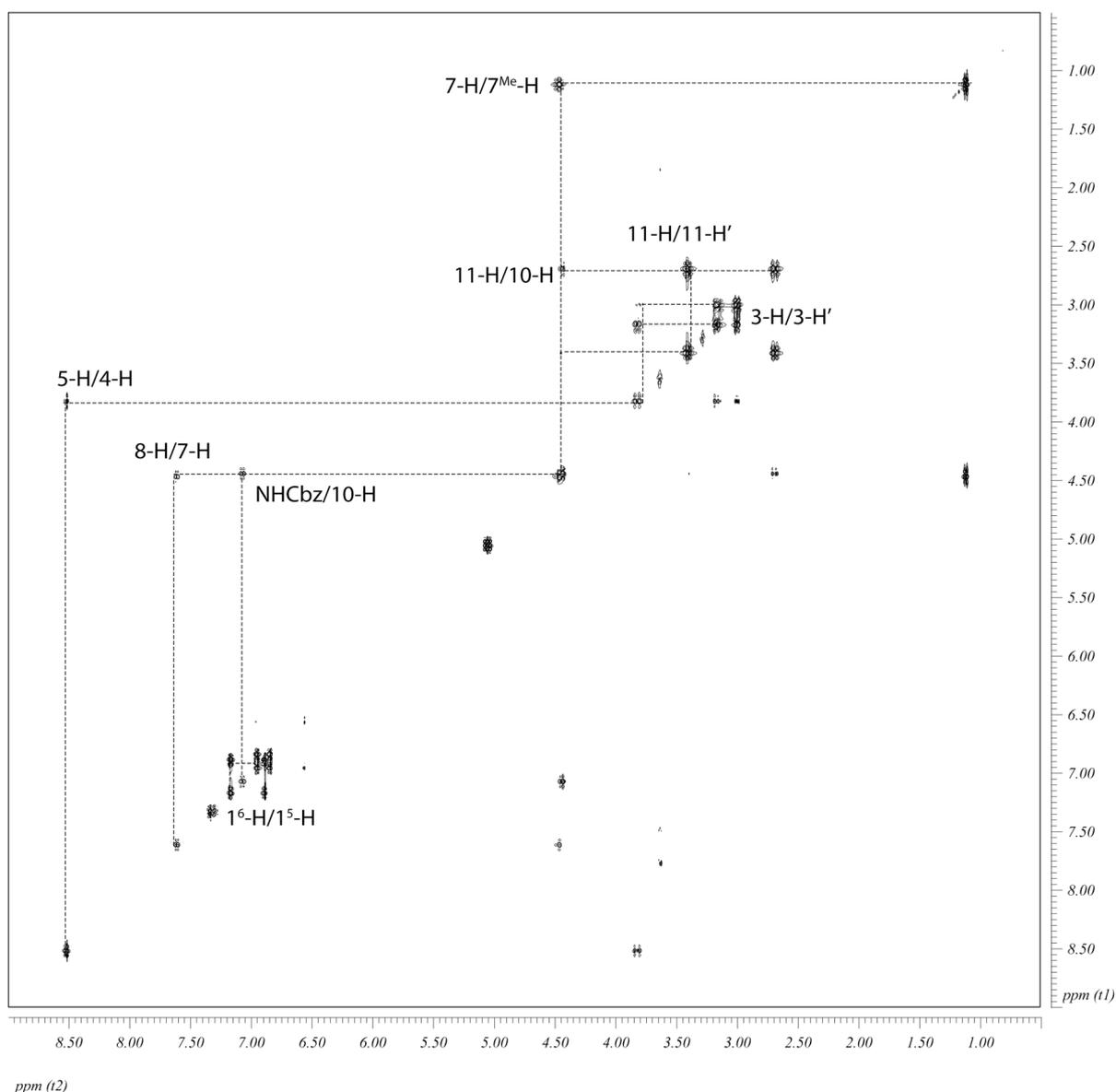


Abb. 49:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **163** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

Gleiches galt für die Zuordnung der drei Methoxy-Signale aufgrund der sehr ähnlichen chemischen Verschiebung (3.63–3.65 ppm). Im aromatischen Bereich war nur durch Analyse der Kopplungskonstanten eine Aussage bezüglich der relativen Zuordnung der drei aromatischen Protonensorten möglich: Die Signale bei 6.57 und 6.89 ppm mußten aufgrund der kleinen Kopplungskonstante ( ${}^4J = 1.9$  Hz) den in den Macrocyclus hineinragenden Protonen 1<sup>3</sup>-H bzw. 2<sup>3</sup>-H zugeordnet werden. Aufgrund des Aufspaltungsmusters und der korrespondierenden Kopplungskonstanten wurden die Signale bei 6.85 und 6.89 ppm den Protonen 4-H und 18-H zugewiesen, da hier nur eine große *ortho*-Kopplung ( ${}^3J = 8.3$  Hz), aber keine kleine *para*-Kopplung beobachtet werden konnte. Die Protonen 2<sup>5</sup>-H und 1<sup>5</sup>-H ergaben demnach die Signale bei 6.96 bzw. 7.18 ppm, was auch durch das Vorhandensein von *ortho*- und *meta*-Kopplung ( ${}^3J = 8.3$  Hz bzw.  ${}^4J = 1.9$  Hz) bestätigt wurde. Die eindeutige Zuordnung dieser Signale war allerdings erst nach Analyse der zweidimensionalen NMR-Spektren möglich (s.u.).

Da deuteriertes DMSO als Lösungsmittel verwendet wurde, konnten die Amid-Protonen beobachtet werden. Sie geben die Signale bei 7.08, 7.62 bzw. 8.52 ppm und sind jeweils zu Dubletts mit Kopplungskonstanten zwischen 6.8 und 9.0 Hz aufgespalten. Auch hier war die eindeutige Zuordnung nur durch zweidimensionale Experimente möglich, allerdings konnte aufgrund der Kopplungskonstante eine erste Aussage über die Peptidkonformation getroffen werden, da Kopplungen dieser Größenordnung bei *trans*-Amiden beobachtet werden (Die Kopplungskonstanten für *cis*-Amide liegen zwischen vier und sechs Hertz).

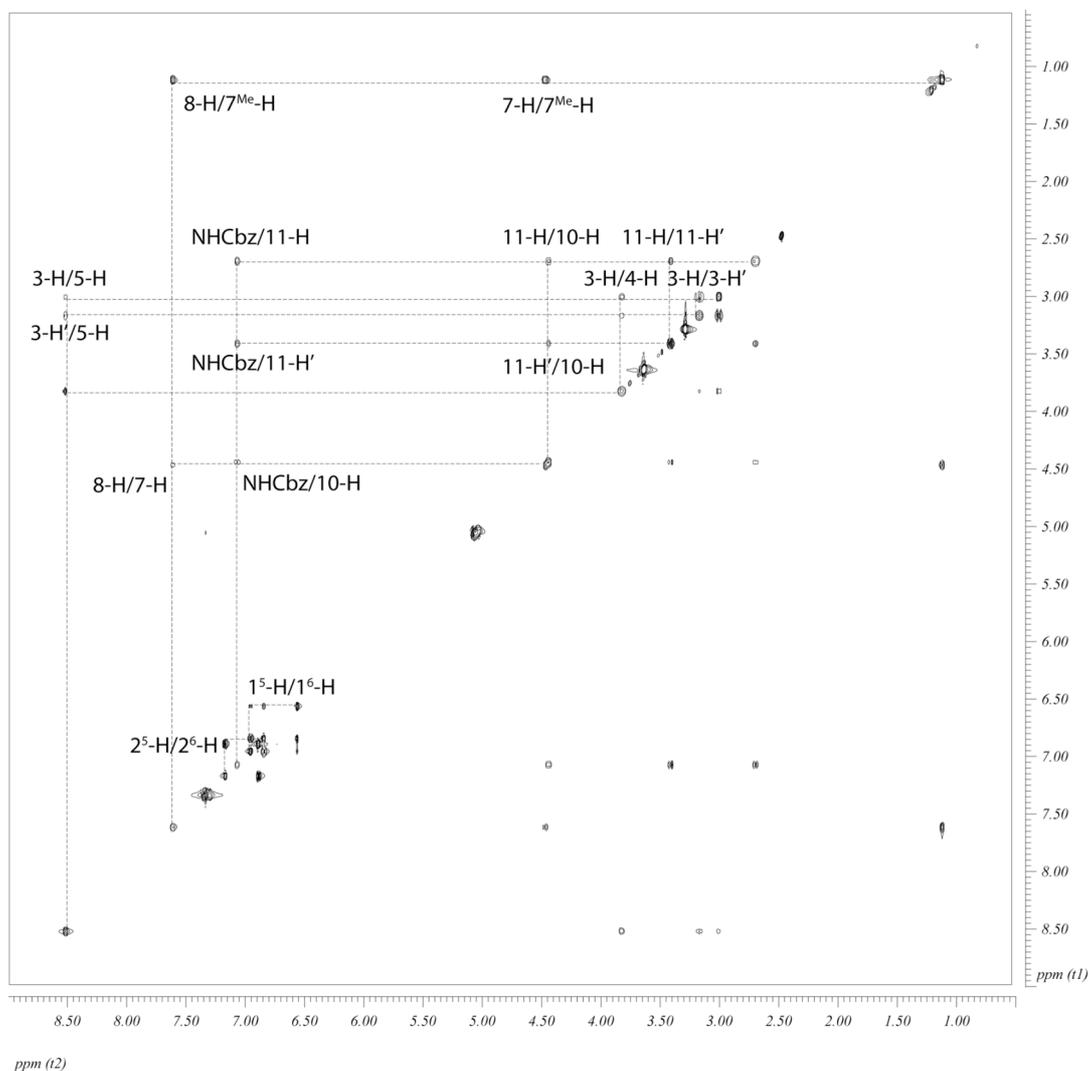
Abb. 50 zeigt das DQF-COSY-Spektrum von **163**. Beim COSY-Experiment (Correlation Spectroscopy) erfolgt der Magnetisierungstransfer durch skalare  ${}^2J$ - oder  ${}^3J$ -Kopplungen. Dadurch lassen sich Protonen innerhalb des Moleküls identifizieren, die über zwei bzw. drei Bindungen miteinander verknüpft sind. Durch Veränderung der Pulssequenz (double quantum filtering) kann die Intensität der Diagonalsignale gesenkt und somit die der Kreuzsignale verstärkt werden.



**Abb. 50:**  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  gDQF-COSY-Spektrum von **163** (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).

Dem COSY-Spektrum konnte entnommen werden, daß die Signale bei 2.70 und 3.42 ppm den beiden Protonen an C-11 zuzuordnen sind, da hier zusätzlich ein Kreuzsignal zu 10-H auftritt. Analog finden sich die Signale von den Protonen an C-3 bei 3.01 und 3.18 ppm: Zusätzlich gibt es ein Kreuzsignal zu 4-H. Von diesem ausgehend findet sich ein weiteres Kreuzsignal bei 8.52 ppm, was demnach dem Amid-Proton 5-H zugeordnet werden kann. Das Amid-Proton 8-H zeigt ein Kreuzsignal mit 7-H, welches wiederum ein Kreuzsignal mit den Protonen der Alaninmethylgruppe bei 1.12 ppm aufweist. Das Signal des Amid-Protons der Cbz-Gruppe findet sich bei 7.08 ppm, da hier ein Kreuzsignal zu 10-H auftritt. Im aromatischen Bereich bestätigte sich die vorläufige Zuordnung aus dem  $^1\text{H}$ -Spektrum:  $2^5\text{-H}$  und  $2^6\text{-H}$  zeigen Kreuzsignale bei 6.89 bzw. 7.18 ppm; und ebenso  $1^5\text{-H}$  und  $1^6\text{-H}$  bei 6.85 bzw. 6.96 ppm. Eine eindeutige Zuordnung war aber auch hier nicht möglich.

Das TOCSY-Spektrum von **163** ist in Abb. 51 dargestellt. Das TOCSY-Experiment (**T**otal **C**orrelation **S**pectroscopy) unterscheidet sich vom COSY-Experiment in der „Reichweite“ der skalaren  $J$ -Kopplungen. So zeigen im TOCSY-Spektrum alle Protonen eines Spinsystems entsprechende Kreuzsignale. Dabei wird die Kopplung auch über mehr als drei Bindungen detektiert.

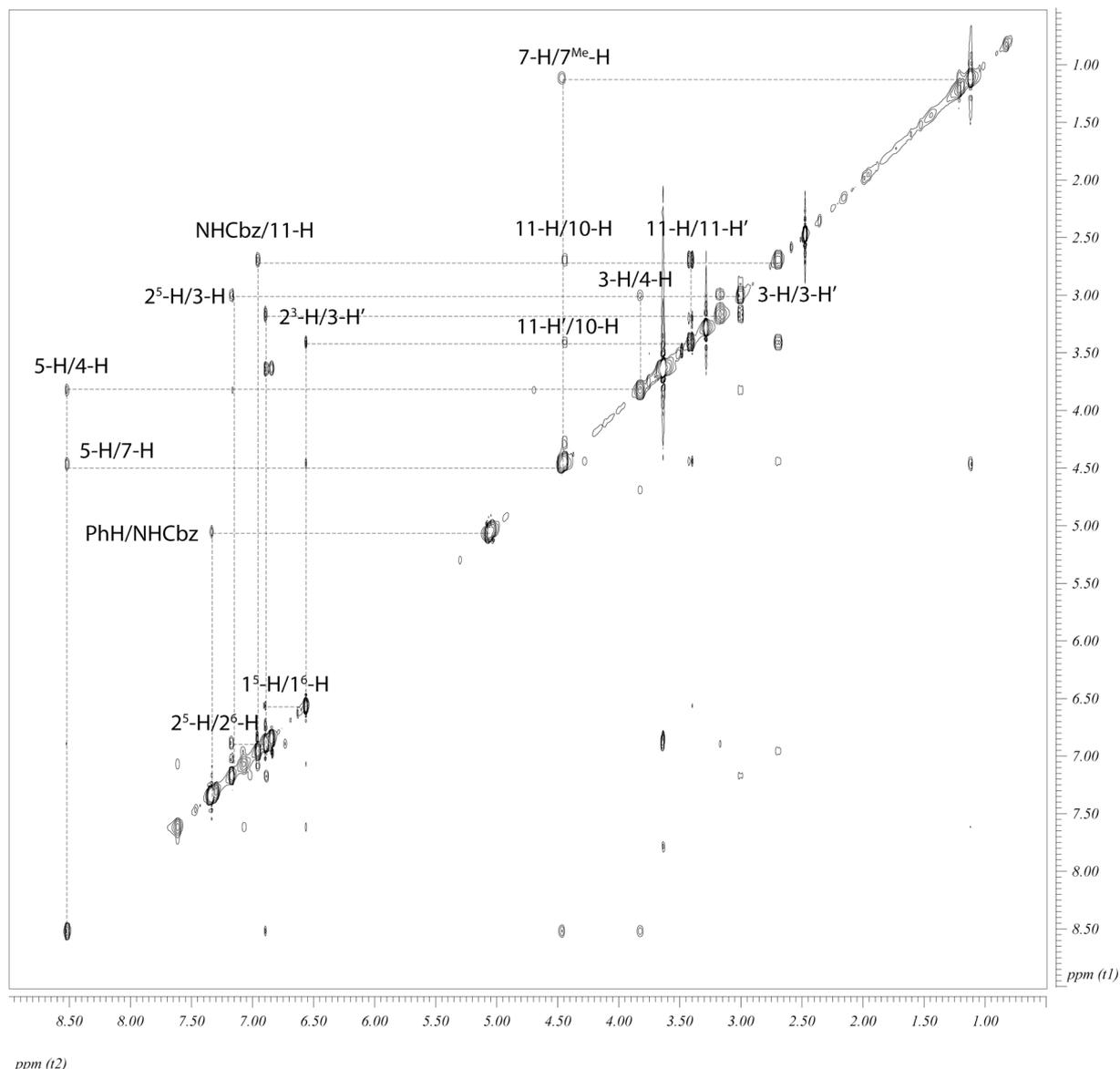


**Abb. 51:**  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  TOCSY-Spektrum von **163** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 ms Mischzeit).

Das TOCSY-Spektrum bestätigt die aus dem  $^1\text{H}$ - und dem COSY-Spektrum gefundenen Zuordnungen: Das Amid-Proton 5-H befindet sich im gleichen Spinsystem mit 4-H und den beiden Protonen an C-3. 8-H bildet mit 7-H und der Alaninmethylgruppe ein Spinsystem. Das Amid-Proton der Cbz-Gruppe koppelt mit 10-H und den Protonen an C-11. Auch im aromatischen Bereich bestätigten sich die Zuordnungen:  $1^3\text{-H}$  bildet ebenso ein Spinsystem mit  $1^5\text{-H}$  und  $1^6\text{-H}$  sowie  $2^3\text{-H}$  mit  $2^5\text{-H}$  und  $2^6\text{-H}$ . Eine eindeutige Zuordnung dieser Signale

sowie derer von den Protonen an C-3 bzw. C-11 war aber auch mittels des TOCSY-Spektrums nicht möglich.

Abb. 52 zeigt das ROESY-Spektrum von **163**. Das ROESY-Experiment (**R**otating Frame **NOESY**) ist eng mit dem NOESY-Experiment (**N**uclear **O**verhauser **E**ffect **S**pectroscopy) verwandt. Da die NOE-Faktoren abhängig von der Molekülgröße sind und je nach dem entweder positiv, negativ oder gar null sein können, ist es schwierig, die Signale richtig und quantitativ auszuwerten. Durch eine veränderte Pulssequenz erlaubt es das ROESY-Experiment, daß die ROE-Faktoren alle das gleiche Vorzeichen besitzen und somit eine quantitative Analyse deutlich vereinfacht wird. Wie auch beim NOESY-Experiment entstehen die Kreuzsignale durch eine räumliche Nachbarschaft der koppelnden Kerne. Die Kopplung erfolgt hierbei durch den Raum und wird nicht über Bindungen vermittelt (Kern-Overhauser-Effekt, NOE). Diese Kopplung ist aber stark vom Abstand der Kerne abhängig ( $\text{NOE} \sim r^{-6}$ ), wodurch dieses Experiment besonders wertvoll für die Konformationsanalyse wird. Die Kernabstände, die aus einem NOESY-Spektrum gewonnen werden, können direkt als Randparameter für Molekülrechnungen genutzt werden.



**Abb. 52:**  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  ROESY-Spektrum von **163** (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 500 ms Mischzeit, 1 s Relaxationszeit).

Durch die Auswertung des ROESY-Spektrums konnten alle Signale eindeutig zugeordnet werden. Daher werden hier nur die noch nicht eindeutig zugeordneten Protonen diskutiert und triviale ROE-Signale nicht dargestellt:

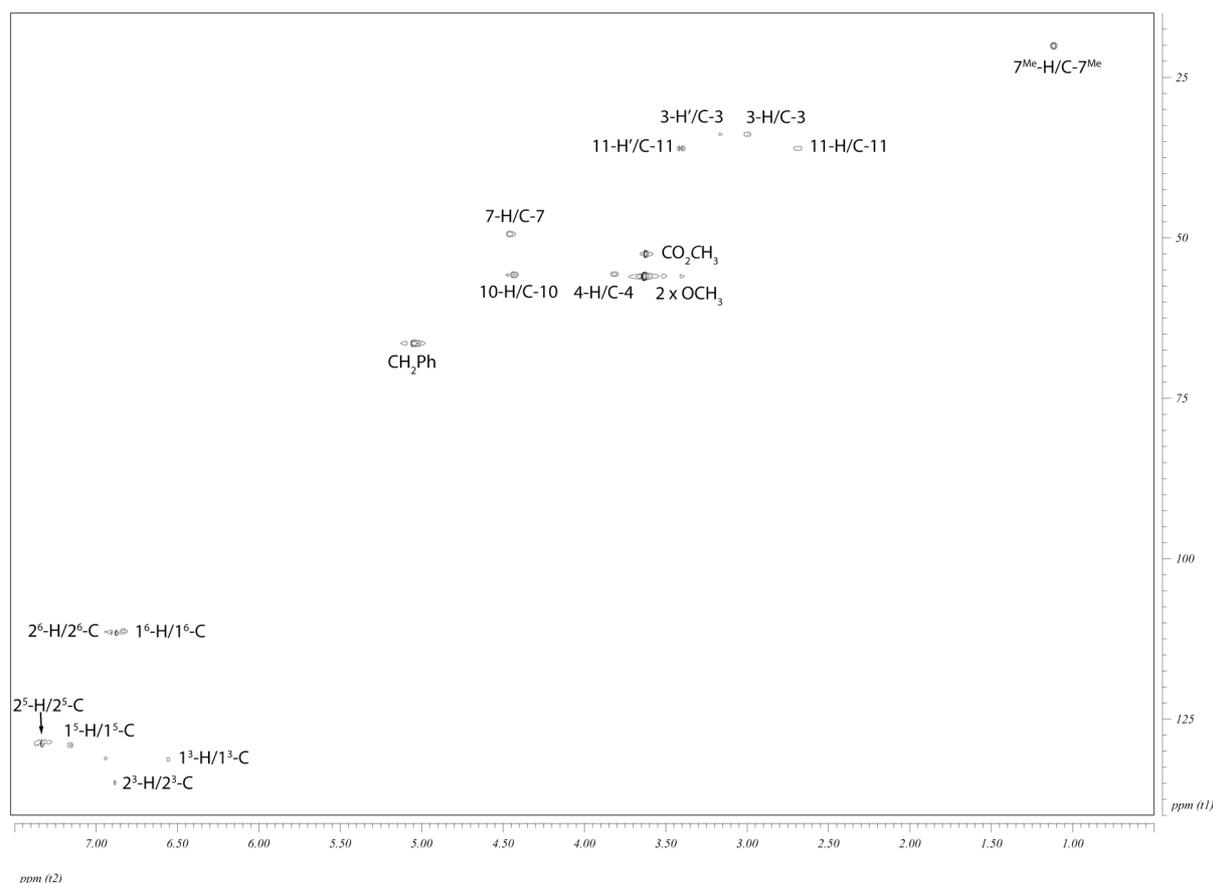
Das Signal bei 6.57 ppm konnte nun eindeutig dem Proton  $1^3\text{-H}$  zugeordnet werden, da Kreuzsignale zu den Protonen an C-11 vorhanden sind. Ebenso finden sich Kreuzsignale zwischen den Protonen an C-3 zu dem Signal bei 6.89 ppm, welches somit dem Proton  $2^3\text{-H}$  zugeordnet werden kann. Dementsprechend sind dann – in Kombination mit den Ergebnissen aus den COSY- und TOCSY-Spektren – auch die Protonen  $1^5\text{-H}$  (6.96 ppm) und  $1^6\text{-H}$  (6.85 ppm) sowie  $2^5\text{-H}$  (7.18 ppm) und  $2^6\text{-H}$  (6.88 ppm) eindeutig zugeordnet.

Das ROESY-Spektrum erlaubt auch eine vollständige Zuordnung der Protonen an C-3 und C-11: Das Proton  $3\text{-H}$  (3.01 ppm) zeigt Kreuzsignale bei den Verschiebungen für 4-H und

$2^5$ -H. Daher muß 3-H das aus dem Macrocyclus herausragende, *pro-S*-konfigurierte Proton sein. Demnach ist das Proton 3-H' (3.18 ppm) das in den Macrocyclus hineinragende, *pro-R*-konfigurierte Proton, was auch durch einen ROE-Kontakt mit  $2^3$ -H untermauert wird. Analog wurden die Protonen an C-11 zugeordnet: Das Proton 11-H (2.70 ppm) zeigt ein Kreuzsignal mit dem *para* zur Biarylachse stehenden  $1^5$ -H und muß daher das aus dem Ring herausragende, *pro-R*-konfigurierte Proton sein. Entsprechend zeigt das Proton 11-H' (3.42 ppm) ein Kreuzsignal mit  $1^3$ -H, womit es als das in den Ring hineinragende, *pro-S*-konfigurierte Proton identifiziert werden konnte.

Durch die vorangegangene Interpretation der ein- und zweidimensionalen NMR-Spektren war eine vollständige Zuordnung aller Protonen-Signale möglich. Eine Übersicht ist in Tabelle 9 am Ende dieses Kapitels aufgeführt. Im Anhang finden sich auch die entsprechenden Daten für die anderen vier untersuchten Verbindungen.

Handelte es sich bei den zuletzt gezeigten zweidimensionalen Spektren um homonukleare (H,H), sind die folgenden Spektren heteronukleare Korrelationen (C,H). In Abb. 53 ist das HSQC-Spektrum von **163** gezeigt. Beim HSQC-Experiment (**H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence) wird die Magnetisierung auf den Heterokern und wieder zurück übertragen, womit eine Aussage über direkt benachbarte C–H-Paarungen möglich wird. Da die Einstrahlung auf der Resonanzlinie der Protonen erfolgt und auch die emittierte Strahlung in diesem Spektralbereich gemessen wird, ergibt sich eine deutlich gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber einem normalen  $^{13}\text{C}$ -Experiment. Da zudem viel mehr Informationen aus einem Spektrum erhalten werden (s.o.), ist ein HSQC bei kleinen Substanzmengen einem normalen  $^{13}\text{C}$ -Experiment vorzuziehen.

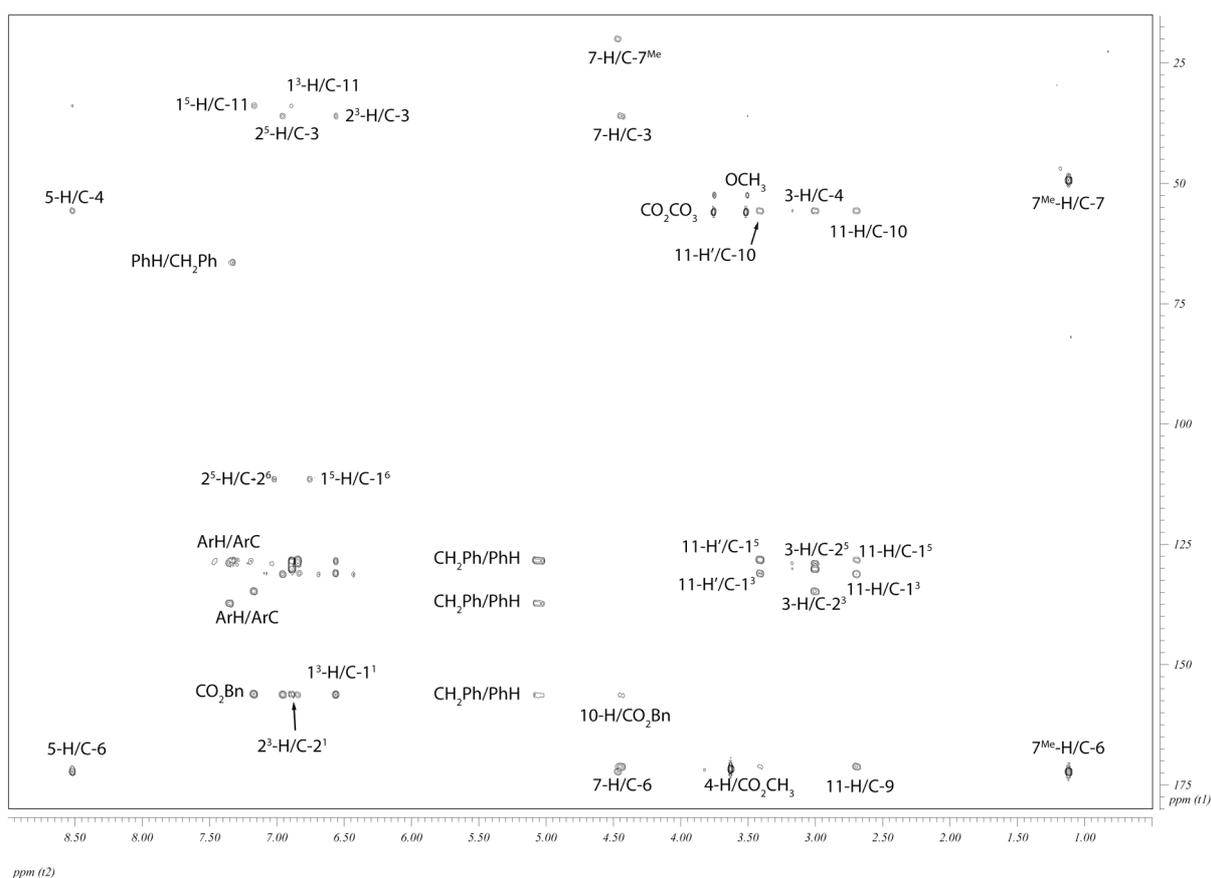


**Abb. 53:**  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  gHSQC-Spektrum von **179** (600 MHz, DMSO- $d_6$ ).

Wie oben erwähnt können aus dem HSQC-Spektrum Signale derjenigen Kohlenstoffatome entnommen werden, die direkt an Protonen gebunden sind. Somit sind quartäre Kohlenstoffatome im HSQC-Spektrum nicht sichtbar. Da aus den Protonenkorrelationspektren eine eindeutige Zuordnung der Wasserstoffsignale hervorging, konnten nun die direkt gebundenen Kohlenstoffatome abgelesen werden. Dabei bestätigte sich abermals die Zuordnung der Protonen an C-3 (33.8 ppm) und C-11 (36.0 ppm), da bei diesen beiden Kohlenstoffatomen jeweils zwei Kreuzsignale bei den entsprechenden Protonensignalen für 3-H und 3'-H bzw. 11-H und 11'-H auftraten. Ferner wurde auch hier deutlich, daß sich unter dem Signal bei 4.46 ppm im  $^1\text{H}$ -Spektrum zwei verschiedene Protonen verbergen, da im HSQC-Spektrum bei dieser Verschiebung zwei Kreuzsignale bei 49.4 bzw. 55.7 ppm auftreten, die sich den Kohlenstoffatomen C-7 bzw. C-10 zuordnen lassen. Im aromatischen Bereich, der bei der Zuordnung von  $^{13}\text{C}$ -Spektren problematisch sein kann, ließen sich zumindest die Signale des Biaryls ohne Schwierigkeiten mit Hilfe der Protonenzuordnungen analysieren. So konnten die Atome C-1<sup>6</sup> (111.7 ppm) und C-2<sup>6</sup> (111.2 ppm) trotz ihrer sehr ähnlichen Verschiebung eindeutig zugeordnet werden. Gleiches galt für C-1<sup>5</sup> (131.1 ppm) und

C-1<sup>3</sup> (131.2 ppm). Ebenso konnten die aromatischen Signale der Cbz-Gruppe von denen des Biaryls eindeutig erkannt und entsprechend zugeordnet werden.

Schließlich wurde noch ein weiteres heteronukleares Korrelationsspektrum aufgenommen: ein HMBC-Spektrum (Abb. 54). Das HMBC-Experiment (**H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**oherence) ist dem HSQC-Experiment sehr ähnlich. Auch hier werden C–H-Kopplungen detektiert. Allerdings sind im HMBC-Spektrum nur solche Protonen sichtbar, die über mehr als eine Bindung mit einem Kohlenstoffatom koppeln. Die direkte <sup>1</sup>J-Kopplung wird nicht beobachtet. Da die koppelnden Kohlenstoffatome nicht zwangsläufig an ein Proton gebunden sein müssen, können auch quartäre Kohlenstoffatome detektiert werden. Eine Kombination aus HSQC- und HMBC-Experiment erlaubt somit eine komplette Zuordnung aller Protonen- und Kohlenstoff-Signale eines Moleküls. Bezüglich der Empfindlichkeit eines HMBC-Experiments gilt das gleiche wie für das HSQC-Experiment (s.o.).



**Abb. 54:** {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C gHMBC-Spektrum von **163** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 8 Hz gHMBC-Kopplungs-konstante).

Die für eine komplette Zuordnung aller NMR-Signale noch fehlenden quartären Kohlenstoffsignale wurden dem HMBC-Spektrum entnommen. Zugleich konnte durch Vergleich mit dem HSQC-Spektrum die dort vorgenommene Zuordnung überprüft werden.

So konnten die Signale für C-2<sup>4</sup> (130.6 ppm) und C-1<sup>4</sup> (131.0 ppm) eindeutig bestimmt werden, da hier jeweils Kreuzsignale mit den entsprechenden Nachbarprotonen 2<sup>3</sup>-H, 3-H, 3-H' und 4-H bzw. 1<sup>3</sup>-H, 11-H, 11-H' und 10-H auftreten. Gleiches gilt für die Brückenkopf-atome der Biarylachse C-2<sup>2</sup> (131.3 ppm) und C-1<sup>2</sup> (128.4 ppm), die ebenfalls Kreuzsignale mit 2<sup>3</sup>-H, 3-H, 3'-H und 4-H bzw. 1<sup>3</sup>-H, 11-H, 11'-H und 10-H zeigen. Durch das Auftreten von Kreuzsignalen mit den Signalen für die Methoxygruppen, konnten die Verschiebungen für C-2<sup>1</sup> (156.3 ppm) und C-1<sup>1</sup> (156.1 ppm) bestimmt werden. Ebenso gelang die Zuordnung der Carbonylkohlenstoffatome der zwei Amide (C-6: 172.5 ppm; C-9: 171.1 ppm), des Carbamatkohlenstoffs der Cbz-Gruppe (156.4 ppm) sowie des Carbonyls des Methylesters (172.0 ppm).

Mit Hilfe dieser umfassenden NMR-Untersuchung war es möglich, eine komplette Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffsignale für **163** zu erhalten. Zusammenfassend sind alle Verschiebungen und gefundenen Korrelationen in Tabelle 9 zusammengefaßt. Analog wurden die anderen vier Biphenomycin-Analoga untersucht und deren Spektrensätze ausgewertet. Die Ergebnisse sind im Anhang zu finden. Im wesentlichen unterscheiden sich die Spektren in den Verschiebungen für die Amid-Protonen sowie die der benzyli-schen Protonen der Macrocyclen. Während bei **163** alle Signale gut getrennt sind, kommt es bei den anderen Verbindungen zu Überlagerungen im Bereich der benzyli-schen sowie der an die C<sub>α</sub>-gebundenen Protonen. Durch den Vergleich der <sup>1</sup>H-Spektren konnte ebenfalls bestätigt werden, daß es während der Synthese zu keiner Epimerisierung kam, da keine charakteristischen Signale (z. B. von Amid-Protonen) von Diastereomeren in den Spektren auftraten.

Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	ROESY-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	–	156.1	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup>
1 <sup>10Me</sup>	3.64	56.0	–	1 <sup>6</sup>	–
1 <sup>2</sup>	–	128.4	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>3</sup>	6.57	131.2	–	2 <sup>3</sup> , 7, 8, 11'	–
1 <sup>4</sup>	–	131.0	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 10, 11
1 <sup>5</sup>	6.96	131.1	1 <sup>6</sup>	1 <sup>6</sup> , 10, 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>6</sup>	6.85	111.2	1 <sup>5</sup>	1 <sup>10Me</sup> , 1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11
2 <sup>1</sup>	–	156.3	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>10Me</sup>	3.64	56.0	–	2 <sup>6</sup>	–
2 <sup>2</sup>	–	131.3	–	–	1 <sup>3</sup> , 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3
2 <sup>3</sup>	6.89	134.9	–	1 <sup>3</sup> , 3', 5,	2 <sup>5</sup> , 3, 4
2 <sup>4</sup>	–	130.3	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3, 4
2 <sup>5</sup>	7.18	129.1	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup> , 3, 4	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3
2 <sup>6</sup>	6.89	111.7	2 <sup>5</sup>	2 <sup>10Me</sup> , 2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3
3	3.01	–	3', 4	2 <sup>5</sup> , 3', 4	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 4, 5
3'	3.18	33.8	3, 4	2 <sup>3</sup> , 3	–
4	3.83	55.6	3, 3', 5	2 <sup>5</sup> , 3, 5	3, 5
5	8.52	–	3, 3', 4	2 <sup>3</sup> , 4, 7, 7 <sup>Me</sup>	3, 4, 6
6	–	172.5	–	–	5, 7, 7 <sup>Me</sup>
7	4.46	49.4	7 <sup>Me</sup> , 8	1 <sup>3</sup> , 5, 7 <sup>Me</sup> , 8	7 <sup>Me</sup>
7 <sup>Me</sup>	1.12	20.0	7	7	6, 7
8	7.62	–	7	1 <sup>3</sup> , 5, 7, 7 <sup>Me</sup> , NHCbz	–
9	–	171.1	–	–	10, CO <sub>2</sub> Bn
10	4.46	55.7	11, NHCbz	2 <sup>3</sup> , 11, 11', NHCbz	11, NHCbz
11	2.70	–	11', 14	1 <sup>5</sup> , 10, 11'	–
11'	3.42	36.0	11	1 <sup>3</sup> , 10, 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11
NHCbz	7.08	–	–	8, 10	10, CO <sub>2</sub> Bn
CO <sub>2</sub> Bn	–	156.4	–	–	NHCbz
CH <sub>2</sub> Ph	5.06	66.4	–	PhH	PhH
PhH	7.28–7.38	128.3 (2 C), 128.6, 128.9 (2 C), 137.3	–	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph
CO <sub>2</sub> Me	3.65	52.4	–	–	CO <sub>2</sub> Me
CO <sub>2</sub> Me	–	172.0	–	–	3, 4, CO <sub>2</sub> Me

**Tabelle 9:** Zuordnungen und Korrelationen der NMR-Daten von **163**.

Die so gewonnenen Signalzuordnungen konnten nun in den weiteren NMR-Untersuchungen der Biphenomycin-Analoga verwendet werden. Zunächst wurden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen aufgenommen, um dynamische Umwandlungsprozesse der Analoga zu untersuchen (Kapitel 4.6.1.3).

#### 4.7.1.3 Hoch- und Tieftemperatur-NMR-Experimente

Ein weiterer Vorteil der NMR-Spektroskopie gegenüber der Röntgenstrukturanalyse ist die Möglichkeit, dynamische Prozesse direkt zu beobachten. Voraussetzung dafür ist allerdings,

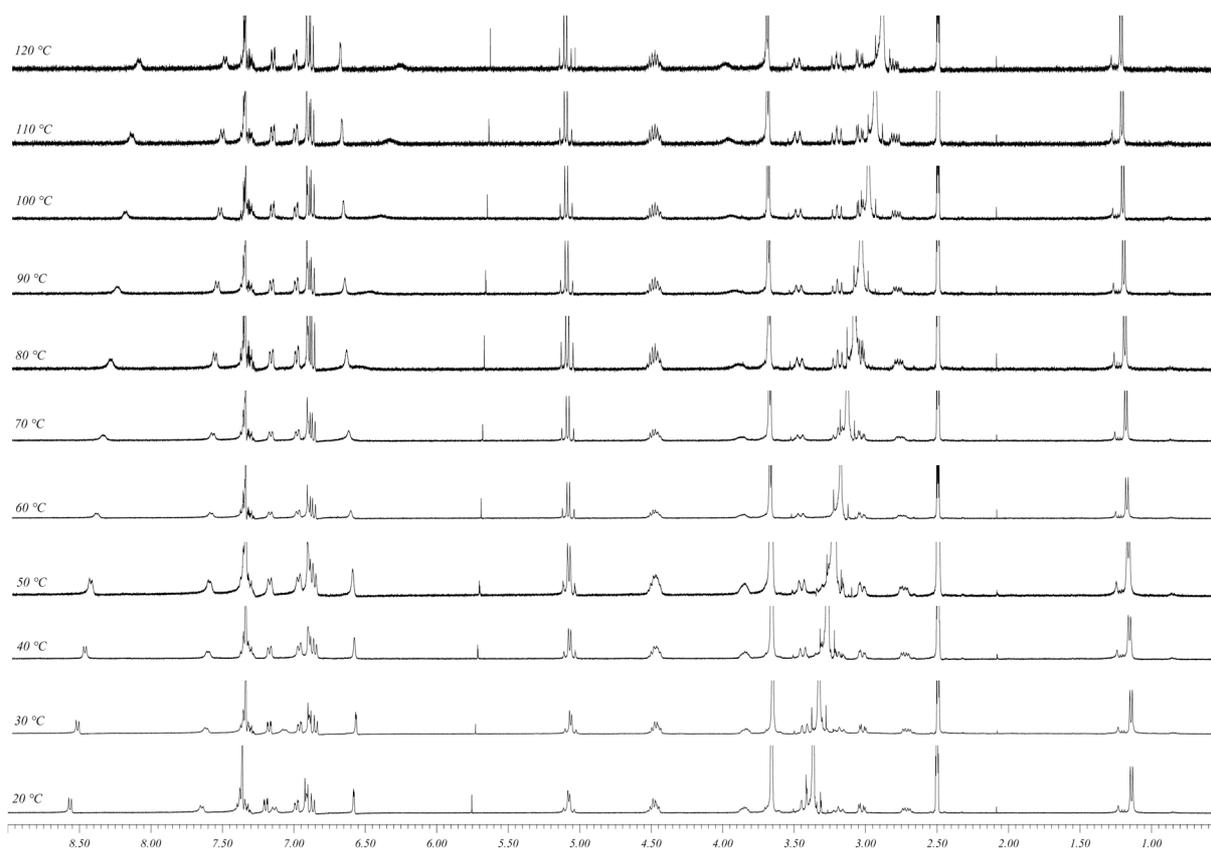
daß diese Prozesse verglichen mit der NMR-Zeitskala (Millisekunden-Bereich) langsam ablaufen. Durch die Veränderung der Temperatur können temperaturabhängige Konformationsänderungen verfolgt werden. Dabei ist zu beachten, daß die Messungen in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, in dem sich nicht nur die Probe in ausreichender Menge löst, sondern welches auch über den gewünschten Temperaturbereich flüssig ist. Zudem sollte die Probe über den gesamten Temperaturbereich in dem gewählten Lösungsmittel löslich sein und nicht bei tieferen Temperaturen ausfallen.

Hier sollte untersucht werden, ob sich dynamische Effekte bei den vier diastereomeren Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165** und **166** beobachten lassen. Insbesondere sollte untersucht werden, ob die Verbindungen als Atropisomerengemisch vorliegen, welches evtl. durch Aufheizen oder Abkühlen äquilibriert bzw. eingefroren werden kann.

Dazu sollten die vier diastereomeren Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165** und **166** in einem Temperaturintervall von  $-40$  bis  $120$  °C untersucht werden. Um diesen Temperaturbereich abdecken zu können, wurden zwei verschiedene Lösungsmittel verwendet (1,1,2,2-Tetrachlorethan- $d_2$  deckt zwar den untersuchten Temperaturbereich komplett ab, doch waren die Verbindungen nicht oder nur sehr schlecht in diesem Lösungsmittel löslich). Im Tieftemperaturbereich ( $-40$  bis  $20$  °C) kam Acetonitril- $d_3$  zum Einsatz (Aufgrund schlechter Löslichkeit wurde für **165** Tetrahydrofuran- $d_8$  verwendet). Für den Hochtemperaturbereich ( $20$  bis  $120$  °C) wurde für alle Analoga DMSO- $d_6$  eingesetzt. Es wurden  $^1\text{H}$ -Spektren in  $10$  °C-Intervallen aufgenommen.

Wie auch schon für die zweidimensionalen NMR-Spektren seien hier exemplarisch die temperaturabhängigen NMR-Experimente anhand Verbindung **163** diskutiert. Für die anderen drei Analoga wurden prinzipiell gleichlautende Ergebnisse gefunden; die NMR-Spektren befinden sich im Anhang.

In Abb. 55 sind die NMR-Spektren des Hochtemperaturbereichs ( $20$  bis  $120$  °C) gezeigt. Für einige Signale können teilweise deutliche Verschiebungen in Abhängigkeit mit der Temperatur verzeichnet werden.



**Abb. 55:** Hochtemperatur-NMR-Spektren von **163** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ).

Besonders auffällig ist die Hochfeldverschiebung mit zunehmender Temperatur für das Signal des Amid-Protons 5-H (8.52 ppm bei 20 °C und 8.15 ppm bei 120 °C). Gleichzeitig verbreitert sich das Signal, die Dublett-Aufspaltung ist ab 60 °C nicht mehr erkennbar. Das Signal des Amid-Protons 8-H wird ebenfalls leicht hochfeldverschoben (7.62 ppm bei 20 °C, 7.50 ppm bei 120 °C). Hier ist allerdings eine stärker werdende Aufspaltung mit steigender Temperatur zu beobachten.

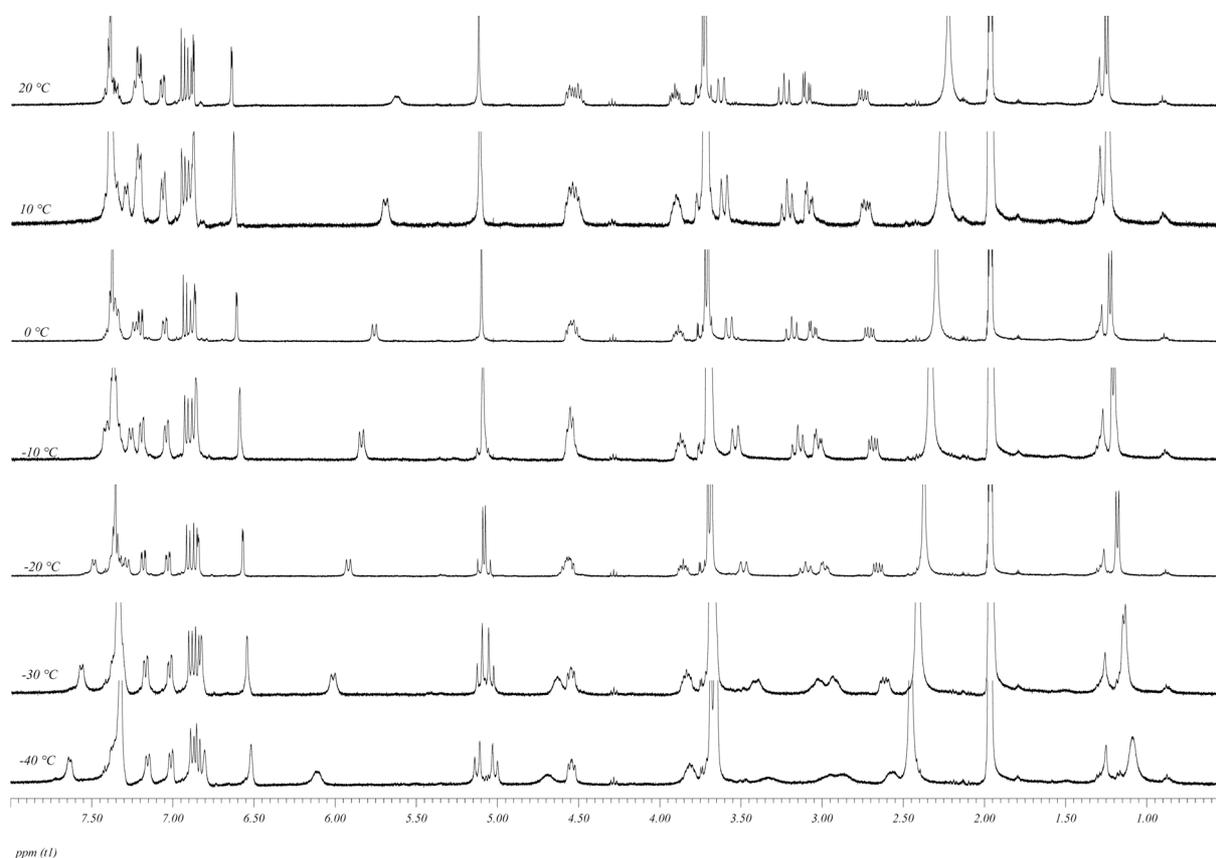
Des weiteren findet eine geringfügige Tieffeldverschiebung des Signals für das Biaryl-Proton 1<sup>3</sup>-H statt (6.57 ppm bei 20 °C, 6.75 ppm bei 120 °C). Auch dieses Signal verbreitert sich bis 70 °C um dann wieder schmaler zu werden. Das Signal für die benzylicischen Protonen der Cbz-Gruppe (5.06 ppm) verschiebt sich bei steigender Temperatur zwar kaum, doch ist die Aufspaltung zum Doppeldublett bei höheren Temperaturen deutlicher. Das Signal für 4-H verbreitert sich ebenfalls mit ansteigender Temperatur und wird zudem auch in Richtung Tieffeld verschoben (3.83 ppm bei 20 °C, 4.00 ppm bei 120 °C). Die Veränderungen der restlichen Signale sind eher gering, sieht man von der Hochfeldverschiebung des Restwassersignal ab (3.40 ppm bei 20 °C, 2.80 ppm bei 120 °C).

Allgemein läßt sich zudem festhalten, daß es mit steigender Temperatur nicht zu einer Verdopplung des Signalsatzes kommt, was darauf schließen läßt, daß es nicht zu einer

Isomerisierung der Biarylachse kommt. Somit ist die Rotationsbarriere wahrscheinlich so hoch, daß sie bis zu einer Temperatur von 120 °C noch nicht überwunden wird. Diese Vermutung bestätigt sich auch dadurch, daß nach Abkühlen der Probe von 120 °C auf 20 °C das gleiche NMR-Spektrum wie zu Anfang erhalten wurde. Wäre es beim Aufheizen zu einer Äquilibrierung gekommen, hätte man nach Abkühlen unter die Inversionstemperatur einen doppelten Signalsatz und somit eine Mischung der Atropdiastereomere erwartet.

Um zu untersuchen, ob die Äquilibrierung unterhalb von 20 °C auftritt, wurden NMR-Spektren im Temperaturbereich von –40 °C bis 20 °C aufgenommen (s.u.).

Der Tieftemperaturbereich (–40 bis 20 °C) ist in Abb. 56 dargestellt. Auch hier sind deutliche Signalveränderungen festzustellen.



**Abb. 56:** Tieftemperatur-NMR-Spektren von **163** (400 MHz, Acetonitril- $d_3$ ).

Ein direkter Vergleich der Verschiebungen und Signalformen mit denen der Hochtemperaturuntersuchung sind hier nicht möglich, da aufgrund des Schmelzpunkts von DMSO (18.5 °C) Acetonitril als Lösungsmittel benutzt werden mußte. Nichtsdestotrotz sind hier ähnliche Trends erkennbar, wie auch schon in den Hochtemperaturspektren: Die Amid-Protonen 5-H und 8-H werden stark hochfeldverschoben (5-H: 7.65 ppm bei –40 °C, 7.25 ppm bei 20 °C;

8-H: 6.10 ppm bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 5.60 ppm bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), das Proton 4-H erfährt auch hier eine geringfügige Tieffeldverschiebung (3.80 ppm bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3.90 ppm bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) und die benzyliischen Protonen der Cbz-Gruppe erscheinen bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  als Multipllett, wogegen sie bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu zwei Dubletts aufgespalten sind. Alle anderen Signale der Peptidrückgrats werden bei steigender Temperatur ebenfalls tieffeldverschoben. Die Signale des bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufgenommenen Spektrums sind allgemein deutlich verbreitert, was dadurch zu erklären ist, daß die Molekülbewegung bei dieser dem Schmelzpunkt von Acetonitril ( $-45.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) sehr nahen Temperatur schon stark eingeschränkt ist.

Auch im diesem Temperaturbereich läßt sich keine Aufspaltung in einen doppelten Signalsatz feststellen. D.h. die Inversionstemperatur liegt auch nicht in diesem Bereich, falls von einer Atropisomeren-Mischung ausgegangen wurde. Nach Erwärmen der Probe von  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde auch hier das gleiche NMR-Spektrum wie vor der Abkühlung aufgenommen, was wiederum bedeutet, daß keine Äquilibrierung bei den tiefen Temperaturen auftrat.

Zusammenfassend läßt somit sagen, daß es weder beim Aufheizen noch beim Abkühlen in einem Bereich von  $-40$  bis  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu einer Aufspaltung der Signalsätze und damit Äquilibrierung der Atropdiastereomere kommt. Daraus läßt sich folgern, daß die Inversionstemperatur aufgrund der *ortho,ortho*-Disubstitution und der Ringspannung erzeugenden Peptidbrücke höher liegt als die hier untersuchten  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ebenso könnten diese strukturellen Gegebenheiten dafür sorgen, daß das eine Atropdiastereomer thermodynamisch gegenüber dem anderen bevorzugt wird, und das sogar bei tieferen Temperaturen.

Die oben beschriebenen Veränderungen der NMR-Spektren sind wahrscheinlich auf konformationelle Umwandlungen des Moleküls, vor allem im Peptidrückgrat, zurückzuführen. Dafür spricht die starke Verschiebung der Signale der Amid-Protonen sowie der Protonen des Peptids.

Für die anderen drei Verbindungen **162**, **165** und **166** wurden analoge Experimente durchgeführt. Die Spektren sind im Anhang zu finden. Generell läßt sich sagen, daß für **162** ähnliche Beobachtungen wie für **163** gemacht werden konnten. Hier gilt dementsprechend die oben dargestellte Schlußfolgerung.

Für **165** und **166** ist festzuhalten, daß hier von Vornherein jeweils Gemische (ca. 3:1) von Atropdiastereomeren vorlagen. Beim Aufheizen konnte ein Ineinanderwandern einiger Signale beobachtet werden, was mit einer Äquilibrierung gedeutet werden kann, da nach Abkühlen wieder Gemische erhalten wurden. Allerdings muß auch eine thermodynamische

Komponente bei der Einstellung des Atropdiastereomergemischs wirken, da wieder die 3:1-Gemische vom Anfang und keine 1:1-Gemische erhalten wurde.

Im Tieftemperaturbereich war eine eindeutige Aussage für **166** schwierig, da hier sehr breite Signale beobachtet wurden. Zwar erkennt man auch hier ein Ineinanderwandern z.B. der Signale für die Methylgruppe an C-7, doch kann das auch auf Konformationsänderungen im Peptidrückgrat bei tieferen Temperaturen zurückzuführen sein als auf eine Äquilibration der Biarylachse. Gleichzeitig spaltet sich nämlich das Signal von 5-H mit abnehmender Temperatur weiter auf bis es schließlich gänzlich in der Basislinie verschwindet.

Die Tieftemperaturexperimente mit **165** mußten aufgrund von Löslichkeitsproblemen in THF-*d*<sub>8</sub> durchgeführt werden. Daher sind in diesen Spektren die Amid-Protonen nicht sichtbar. Große Veränderungen sind sonst nicht festzustellen, was dafür spricht, daß keine Äquilibration der Atropdiastereomere sondern eher auch hier Konformationsänderungen im Peptidrückgrat auftreten.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß bei den Verbindungen **162** und **163** wohl reine Atropdiastereomere vorliegen, die sich weder durch Abkühlen noch durch Erwärmen in einem Bereich von -40 °C bis 120 °C äquilibrieren lassen. Die Verbindungen **165** und **166** liegen bei Raumtemperatur als Atropdiastereomergemisch vor, welches sich bei höheren Temperaturen (ca. 100 °C) äquilibrieren läßt. Beim Abkühlen wird jedoch das Ausgangsgemisch erhalten. Allerdings lassen diese Befunde nicht in allen Aspekten eindeutige Schlüsse zu, so daß noch weitere Experimente zur Untersuchung der Atropisomerie dieser Verbindungen nötig sind. So ist beispielsweise unklar, ob es sich um einen kinetischen oder thermodynamischen Effekt bei der Umwandlung handelt.

## 4.7.2 UV-CD-Spektroskopie

### 4.7.2.1 Vorbemerkungen

Die CD-Spektroskopie nutzt das Phänomen des Zirkulardichroismus aus und gehört – wie die Polarimetrie – zu den chiroptischen Methoden, da sowohl der Linear- wie auch der Zirkulardichroismus von der Chiralität des untersuchten Stoffes abhängig sind.

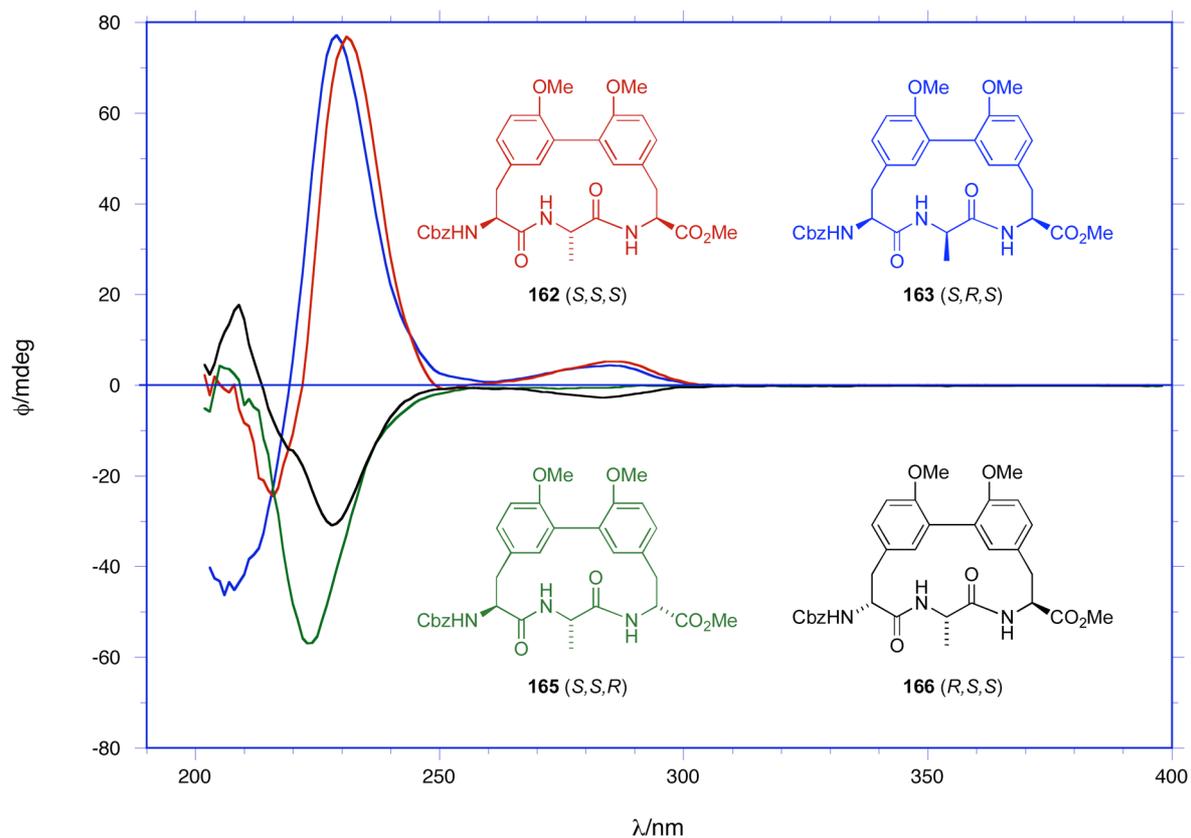
Der Informationsgehalt eines CD-Spektrums kann zur Konformationsanalyse benutzt werden, wobei empirische Betrachtungen und Berechnungen von CD-Spektren zum Einsatz kommen. Dabei geht man davon aus, daß der Zirkulardichroismus von der Molekülgestalt abhängt. Liegen die Chromophore in Sekundärstrukturen geordnet vor, kommt es oft zu charakteristischen CD-Signaturen im Wellenlängenbereich der Absorption. Charakteristische Kurvenverläufe im CD-Spektrum können so bestimmten Strukturmerkmalen (Helices, Faltblätter oder zufällige Knäuel-Strukturen) zugeordnet werden.

Biaryl-Verbindungen zeigen einen deutlichen Zirkulardichroismus.<sup>[66, 67]</sup> Durch eine fundierte Untersuchung verschiedener Biaryle konnte eine Korrelation zwischen der Helicität und dem Vorzeichen des UV-CD-Spektrums erklärt werden: Ist die Biarylachse *M*-konfiguriert, weist das CD-Signal bei ~230 nm ein positives Vorzeichen. Bei einer *P*-konfigurierten Biarylachse beobachtet man ein CD-Signal mit negativem Vorzeichen. Dieser Analogieschluß ist für die Konfiguration vieler ähnlicher Biaryle möglich.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden für die fünf Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165**, **166** und **168** UV-CD-Spektren aufgenommen. Außerdem wurden die entschützten Verbindungen **169**, **170**, **171** und **172** CD-spektroskopisch untersucht. Die Ergebnisse werden im folgenden Kapitel diskutiert.

### 4.7.2.2 Ergebnisse der CD-spektroskopischen Untersuchungen

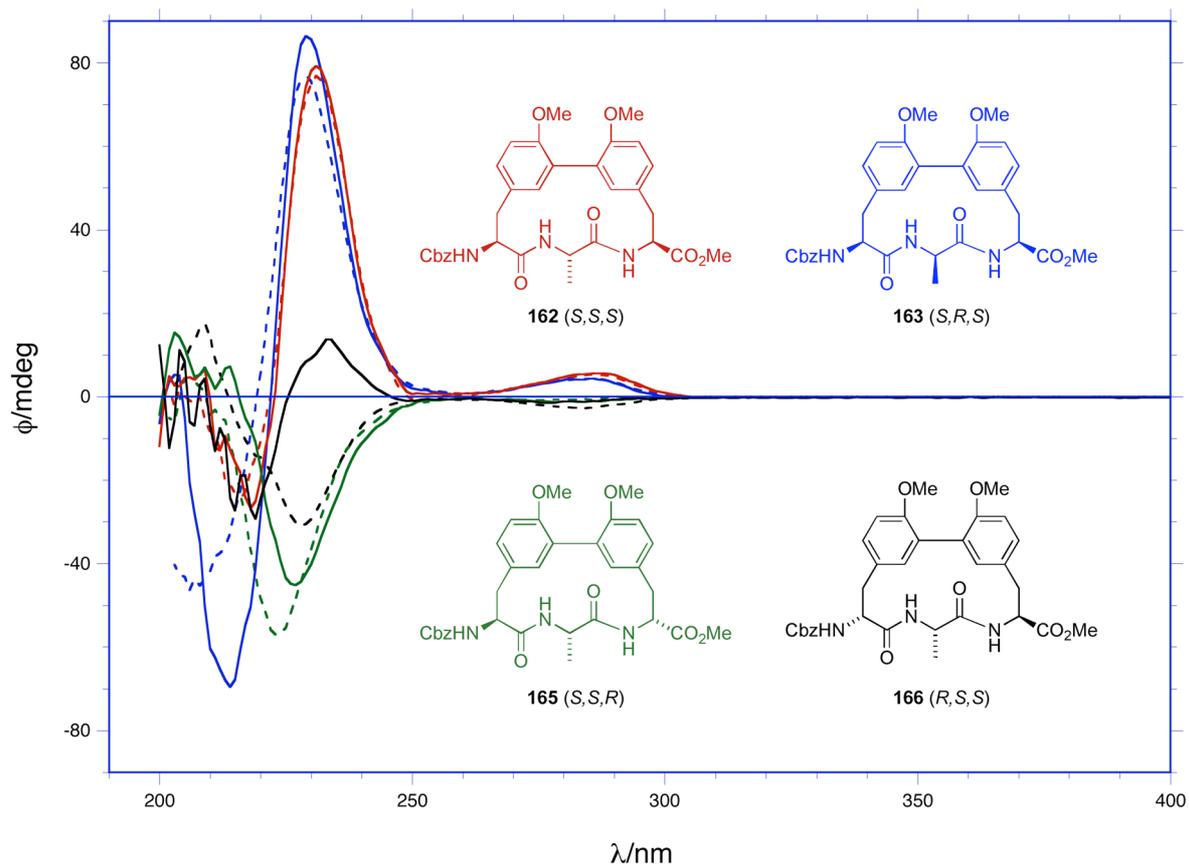
Die CD-Spektren der vier diastereomeren Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165** und **166** sind in Abb. 57 dargestellt.



**Abb. 57:** UV-CD-Spektren der Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165** und **166** (Acetonitril,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Die CD-Spektren von **162** und **163** in Acetonitril (Abb. 57) zeigen deutliche CD-Signale im Bereich von 230 und 280 nm mit positivem Vorzeichen. Dies läßt auf eine *M*-Konfiguration der Biarylachse in diesen beiden Verbindungen schließen. Bei **165** und **166** hat die Bande in diesem Bereich ein negatives Vorzeichen sowie – bei gleicher Konzentration – eine deutlich kleinere absolute Amplitude als die Kurven von **162** und **163**. Somit müssen **165** und **166** als Hauptkomponente das *P*-konfigurierte Biaryl enthalten, wohingegen **162** und **163** unter den Messbedingungen als nahezu reine Atropisomere vorliegen. Dies korreliert insofern mit den in DMSO durchgeführten NMR-Messungen, als daß im Falle von **165** und **166** Mischungen gefunden wurden.

Die bei gleicher Konzentration in Ethanol gemessenen CD-Spektren unterschieden sich nur für **166** deutlich von dem in Abb. 57 gezeigten CD-Spektrum (s. Abb. 58). Hier besitzt auch die CD-Kurve von **166** ein positives Vorzeichen, was für einen erhöhten Anteil des *M*-Biaryls in der Mischung spricht. Außerdem verschwinden die Banden bei 280 nm von **165** und **166**, was ebenfalls auf eine Umwandlung zugunsten des *M*-Biaryls hindeutet. Somit kann ein Lösungsmiteleinfluß auf die Umwandlung der Atropisomere nicht ausgeschlossen werden.

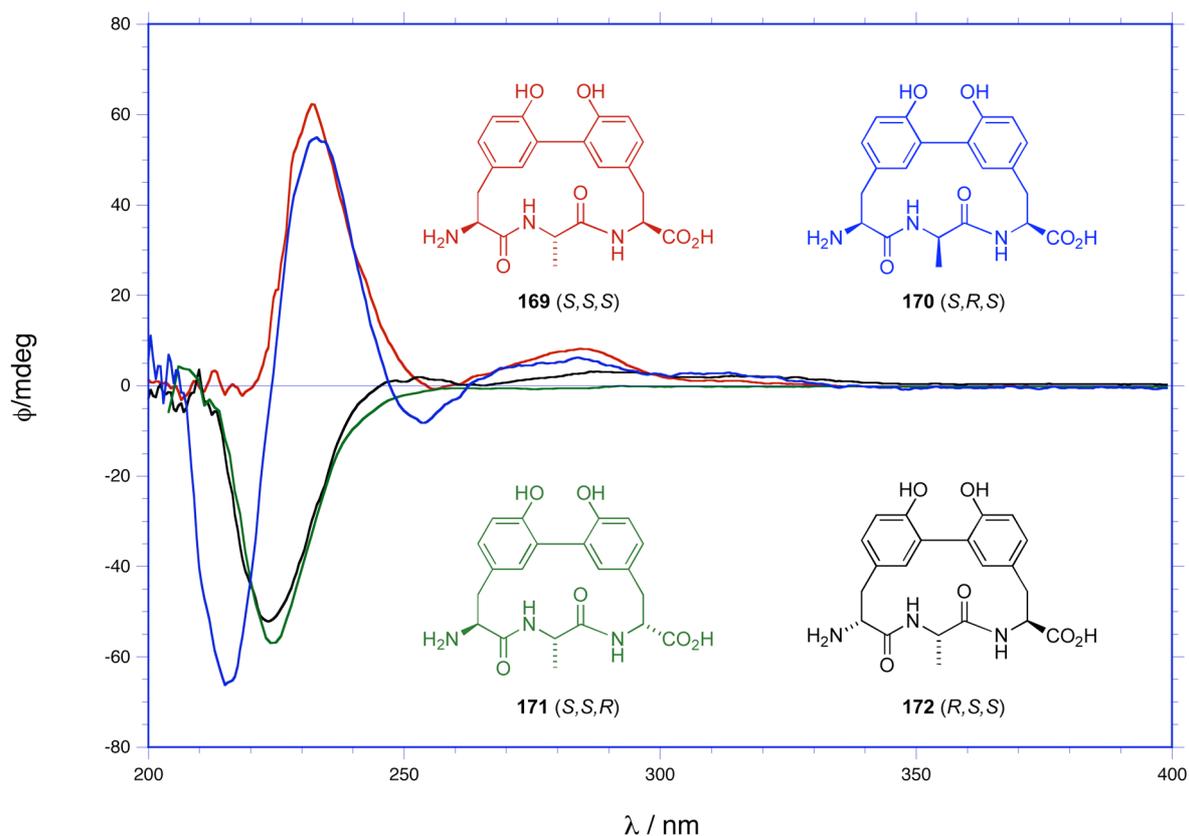


**Abb. 58:** UV-CD-Spektren von **162**, **163**, **165** und **166** (Ethanol,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ); zum Vergleich die in Acetonitril aufgenommenen Spektren (gestrichelt).

Betrachtet man diese Befunde vor dem Hintergrund der Konfigurationen der Stereozentren im Tripeptid, so läßt sich feststellen, daß reine Atropisomere dann beobachtet werden, wenn die beiden äußeren Stereozentren die gleiche Konfiguration aufweisen: Die beiden äußeren Aminosäuren von **162** und **163** sind jeweils homochiral-*S,S* oder *like*-konfiguriert. Sind die äußeren Aminosäuren heterochiral oder *unlike* konfiguriert (**165**: *S,R* bzw. **166**: *R,S*), so werden Mischungen der Biaryl-Verbindungen mit *P*- und *M*-Konfiguration beobachtet, wobei das *P*-Biaryl die Hauptkomponente der Mischung darstellt. Dabei hat die Konfiguration der zentralen Aminosäure offensichtlich wenig Einfluß auf die Konfiguration der Biarylachse, da das zentrale Stereozentrum möglicherweise zu weit von den Biarylverknüpfungsstellen entfernt ist. Eine *unlike*-Konfiguration der äußeren Stereozentren könnte dem Molekül soviel Flexibilität verleihen, daß die Inversionsbarriere bei den Verbindungen **165** und **166** gegenüber den *like*-konfigurierten Analoga deutlich herabgesetzt ist. Allerdings zeigte sich, daß bei **165** ein höherer *P*-Anteil in der Mischung vorliegt, was darauf hindeutet, daß die Konfiguration der C-terminalen Aminosäure wichtiger für die Determinierung der Helicalität zu sein scheint.

Die Polarität des Lösungsmittels hat zudem offensichtlich auch einen Einfluß auf die Umwandelbarkeit der Biarylverbindungen. Während bei den *like*-konfigurierten Analoga **162** und **163** ein nur sehr geringer Lösungsmiteinfluß beobachtet werden konnte, so zeigte sich bei den *unlike*-konfigurierten Verbindungen **165** und **166**, daß mit steigender Polarität der Anteil der *M*-Biaryle in der Mischung steigt.

Für die entschützten Analoga **169**, **170**, **171** und **172** wurden die CD-Spektren in Wasser aufgenommen. Die Ergebnisse sind in Abb. 59 gezeigt.

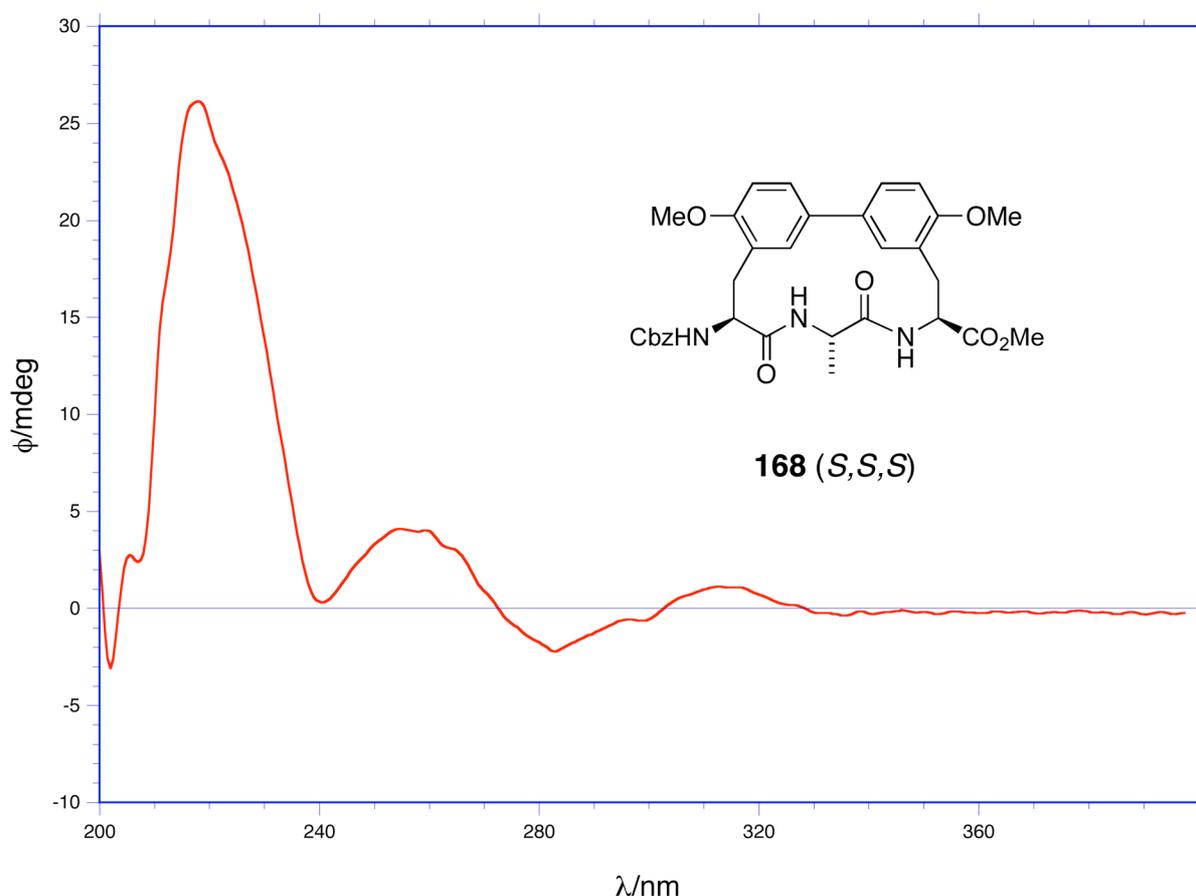


**Abb. 59:** UV-CD-Spektren der entschützten Verbindungen **169**, **170**, **171** und **172** in Wasser ( $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Bei den entschützten Verbindungen findet man in Wasser für die *like*-konfigurierten Analoga **169** und **170** wie auch bei den anderen Messungen ein positives CD-Signal und damit eine *M*-Konfiguration der Biarylachse. Bei den *unlike*-konfigurierten Analoga **171** und **172** dagegen beobachtet man negative CD-Banden, die nun im Unterschied zu den vorherigen Messungen auch vom Betrag der Amplitude her den *like*-Verbindungen entsprechen. Daher ist zu vermuten, daß die entschützten *unlike*-Verbindungen in Wasser eine *P*-konfigurierte Biarylachse aufweisen. Zudem läßt sich festhalten, daß das zentrale Stereozentrum der *like*-Verbindungen **169** und **170** offensichtlich keinen oder nur einen sehr schwachen Einfluß auf die Konfiguration der Biarylachse hat: Eine Inversion dieses Stereozentrums bewirkt keine

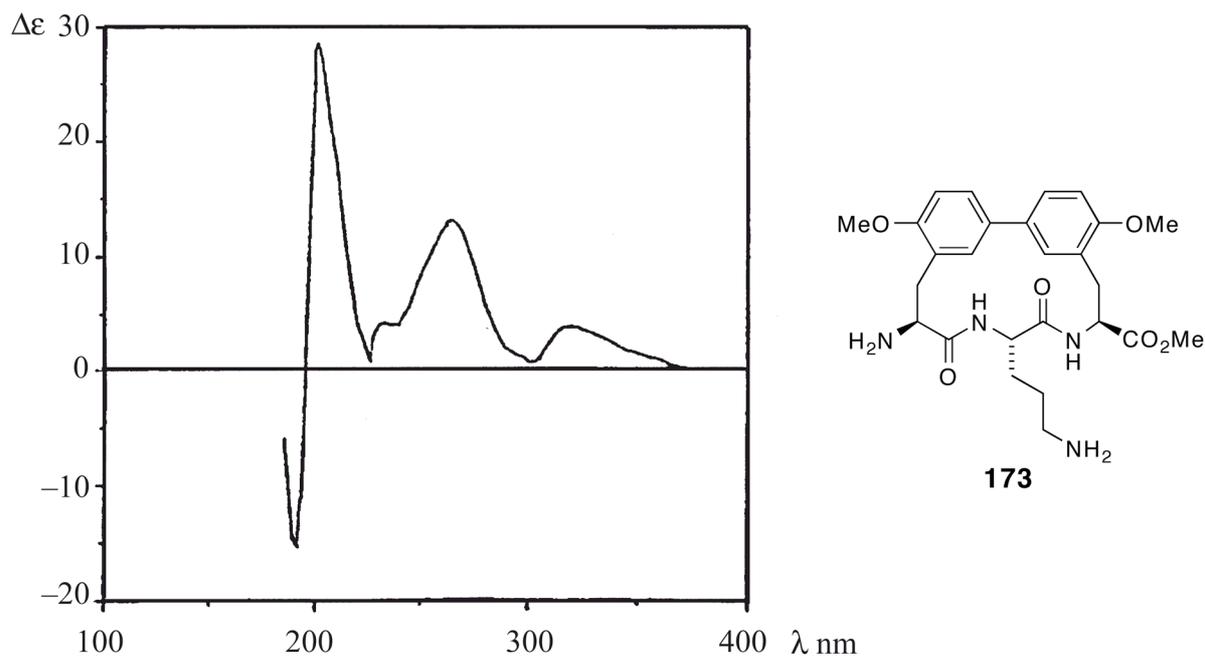
signifikante Veränderung der positiven CD-Bande. Im Gegensatz dazu muß das Stereozentrum der zentralen Aminosäure in den *unlike*-Verbindungen **171** und **172** einen sehr großen Einfluß auf die Axialchiralität haben: Eine Inversion dieses Zentrums bewirkt, daß das jeweilige Enantiomer der anderen *unlike*-Verbindung entsteht, welches eine zur x-Achse spiegelsymmetrische CD-Kurve besitzen sollte.

Ergänzend wurde das UV-CD-Spektrum von **168** aufgenommen, welches in Abb. 60 gezeigt ist.



**Abb. 60:** UV-CD-Spektrum von **168** (Acetonitril,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Vergleicht man die CD-Spektren aus Abb. 57 und Abb. 60, fällt zunächst das Auftreten eines weiteren Maximums bei etwa 260 nm auf. Zudem erscheint bei etwa 280 nm ein Minimum. Somit haben die Substitutionsstellen (*ortho-ortho* vs. *para-para*) der Methoxy-Gruppen einen profunden Einfluß auf das CD-Spektrum. Allerdings zeigt auch dieses Spektrum eine deutliche Bande mit positivem Vorzeichen bei ca. 220 nm, was auch bei dieser Verbindung auf eine *M*-konfigurierte Biarylachse schließen läßt. Ein sehr ähnliches CD-Spektrum wurde für das Biphenomycin-Derivat **169** publiziert (Abb. 61).<sup>[67]</sup>



**Abb. 61:** CD-Spektrum des Biphenomycin-Derivats **173**.<sup>[67]</sup>

Auch hier findet sich eine positive CD-Bande, welche mit der *M*-konfigurierten Achse des Biphenomycins korreliert wurde, für die in NMR-Untersuchungen Hinweise gefunden worden waren.<sup>[22]</sup>

Zusammenfassend läßt sich für die CD-Untersuchungen folgendes festhalten: Die an den äußeren Stereozentren *like*-konfigurierten Verbindungen **162** und **163** zeigen in allen untersuchten Lösungsmitteln eine positive CD-Bande und weisen damit eine *M*-konfigurierte Biarylachse auf. Die *unlike*-konfigurierten Analoga **165** und **166** zeigen eine negative CD-Bande und besitzen demnach *P*-konfigurierte Biaryle. Allerdings ist bei den *unlike*-Verbindungen der Betrag der Amplitude bei gleicher Konzentration kleiner als bei den *like*-Verbindungen, was darauf hindeutet, daß es sich um *M/P*-Mischungen handelt, wobei das *P*-Isomer die Hauptkomponente darstellt. Diese Befunde stehen im Einklang mit den NMR-Untersuchungen, da auch hier für **165** und **166** Gemische gefunden wurden. Ferner scheint es einen Lösungsmiteleinfluß auf das *M/P*-Verhältnis zu geben, da in protischeren Lösungsmitteln (Ethanol vs. Acetonitril) der *M*-Anteil bei beiden *unlike*-Verbindungen ansteigt (weniger negative bzw. leicht positive CD-Bande), wobei der Effekt bei **166** stärker zu sein scheint.

Bei den entschützten Verbindungen **169**, **170**, **171** und **172** zeigte sich auch in Wasser eine *M*-Konfiguration des Biaryls im Falle der *like*-Verbindungen **169** und **170**. Die *unlike*-Verbindungen **171** und **172** zeigten in Wasser negative CD-Banden, was auf eine

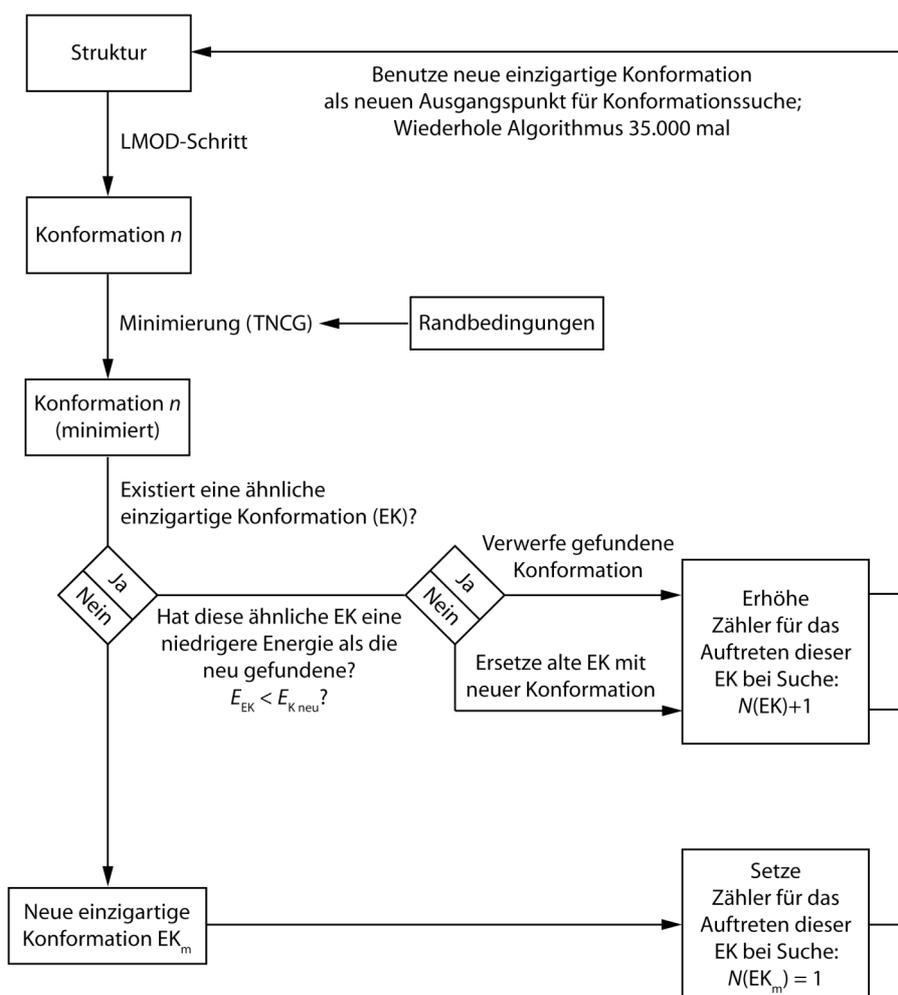
Bevorzugung der *P*-Konfiguration schließen läßt. Da die Beträge der Amplituden in diesen Fällen nahezu gleich sind, kann man davon ausgehen, daß unter diesen Bedingungen sowohl die *like*- als auch die *unlike*-Verbindungen als reine *M*- bzw. *P*-Atropisomere vorliegen. Somit bestimmt die Konfiguration der äußeren Stereozentren zumindest die Vorzugskonfiguration des Biaryls. Eine *like*-Konfiguration an C- und N-Terminus gibt also die Atropisomerie vor, ohne daß die zentrale Aminosäure Einfluß nimmt. Eine *unlike*-Konfiguration hingegen erlaubt, daß sich die Axialchiralität des Biaryls der Chiralität der zentralen Aminosäure anpaßt. Man kann vermuten, daß hydrophobe Wechselwirkungen der Methylgruppe des Alanins mit dem Biaryl dabei eine Rolle spielen, was Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein wird.

Ergänzend zu den experimentellen Untersuchungen zur Konformationsanalyse wurden auch Molekülrechnungen für die vier Diastereomere **162**, **163**, **165** und **166** durchgeführt, welche im folgenden Kapitel diskutiert werden.

### 4.7.3 Kraftfeldrechnungen

#### 4.7.3.1 Vorbemerkungen

Bei der Konformationssuche mittels Kraftfeldrechnungen werden diejenigen Konformationen gesucht, die auf der Energiehyperfläche des betrachteten Moleküls den Minima entsprechen. Dazu sind mehrere Schritte nötig: Zuerst wird eine Ausgangskonformation des Moleküls benötigt, die idealerweise aus kristallographischen Daten erzeugt oder in einem Moleküleditor konstruiert wird. Ausgehend von dieser Konformation werden durch Veränderungen neue Konformationen erzeugt, deren Geometrie im Rahmen einer Energieminimierung optimiert wird. Zunächst wird diese Konformation mit den bereits gefundenen verglichen und, sofern es sich um eine neue handelt, als sogenannte „einzigartige Konformation“ (engl. unique conformation) abgespeichert. Falls bereits eine ähnliche Struktur vorhanden ist, so werden die Energieinhalte beider Strukturen verglichen und diejenige mit der niedrigeren Gesamtenergie behalten, während die andere verworfen wird. Dieser Prozeß ist in Abb. 62 als Flußdiagramm dargestellt.



**Abb. 62:** Flußschema des Algorithmus zur Konformationssuche.

Durch Iteration dieses Prozesses und Wahl eines geeigneten Algorithmus können große Teile der Energiehyperfläche des betrachteten Moleküls untersucht und so ein globales Energieminimum und die damit verbundene Konformation gefunden werden.

In den sich an jede Konformationsänderung anschließenden Minimierungsschritt können experimentelle Daten wie z.B. Abstands- und Winkelinformationen als Randbedingungen (engl. constraints) einfließen. Dabei werden diese zusätzlichen Parameter in harmonische Parabelpotentiale umgesetzt, so daß eine wachsende Abweichung mit einer steigenden „Energistrafe“ belegt ist. Dadurch wird die Bewertung der gefundenen Konformation beeinflusst und solche Geometrien, welche den experimentellen Werten genügen, bevorzugt. Die auf diesem Wege gefundenen Konformationen ergeben dann ein realistischeres Bild von der tatsächlichen Molekülgeometrie unter den experimentellen Bedingungen.

Die hier durchgeführten Rechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Dipl.-Chem. Stefan Wetzel auf einem Linux Cluster der Firma TransTec mit zehn Opteron-Prozessoren unter

SUSE Linux 9.1 ausgeführt. Für die Rechnungen selbst wurde das Programm MacroModel 9.1 (Schrödinger Software) benutzt, die Auswertung erfolgte mittels des enthaltenen graphischen Benutzer-Frontends Maestro 7.5.

#### 4.7.3.2 Konformationssuche mittels LMOD

In dieser Arbeit wurde die Low-Mode-Conformational-Search-Methode (LMOD) zur Konformationssuche verwendet. Diese Methode ist besonders gut für cyclische Peptide geeignet, da sie schnell zum Minimum der Potentialhyperfläche führt.<sup>[68]</sup> Im folgenden sei kurz skizziert, wie LMOD arbeitet: Ausgehend von einem lokalen Minimum oder dessen Nähe, analysiert LMOD die Normalmoden der Molekülschwingungen. Danach wird eine zufällige niederfrequente Molekülschwingungsmode ( $<250\text{ cm}^{-1}$ ) (engl. „low mode“) ausgewählt und die Molekülgeometrie entsprechend der Schwingung verändert. Die Energie der so gewonnenen Konformation wird dann ebenfalls minimiert, wodurch ein zweites, dem Ausgangsminimum benachbartes Minimum gefunden wird. Da die niederfrequenten Schwingungen immer über die Sattelpunkte zwischen Energieminima verlaufen, wird gewährleistet, daß die Potentialhyperfläche wesentlich gerichteter nach Minima abgesucht wird, als es bei Monte-Carlo-Methoden der Fall ist, bei denen die Potentialhyperfläche durch sprunghafte, stochastische Änderung der Molekülgeometrie abgesucht wird. Somit kann die Rechenzeit drastisch reduziert werden, was gerade bei größeren Molekülen von Vorteil ist, die zahlreiche Konformationen einnehmen können.<sup>[69]</sup>

Grundsätzlich sind bei Konformationsanalysen neben den lokalen Energieminima und deren Strukturen vor allem das globale Minimum und die damit verbundene Geometrie interessant. In dieser Arbeit wurden mehrere Kriterien verwendet um sicher zu stellen, daß die gefundenen Strukturen mit der niedrigsten Energie tatsächlich im globalen Energieminimum oder sehr nahe daran liegen. Eine gute Aussage hierzu erlaubt die Häufigkeit, mit der eine einzigartige Konformation gefunden wurde. In der Regel kann man davon ausgehen, daß die Energiehyperfläche ausreichend abgesucht wurde,<sup>[68]</sup> wenn die meisten einzigartigen Konformationen mehrmals gefunden wurden. Bei den verwendeten 35.000 LMOD-Schritten sollte eine Häufigkeit von 20-30 ausreichen. Daneben wurden, ausgehend von den gefundenen energieniedrigsten Strukturen des *M*- und des *P*-Isomers, weitere Konformationsanalysen mit gleichen Parametern durchgeführt. Die Ergebnisse dieser

Analysen wurden sowohl untereinander als auch mit denen der vorher durchgeführten verglichen. Die Ergebnisse zeigten trotz der strukturell verschiedenen Startpunkte nur geringe Abweichungen in Geometrie und Energieinhalt der gefundenen Strukturen, so daß die Ergebnisse als reproduzierbar angesehen werden können. Dies bedeutet, daß ein ausreichend großer Teil der Potentialfläche abgesucht wurde und es sich bei dem gefundenen Minimum mit hoher Wahrscheinlichkeit um das globale Energieminimum handelt. Als weiteres Qualitätsmerkmal der Rechnungen wurden die Diederwinkel zwischen den Amidprotonen und den Protonen am  $\alpha$ -Kohlenstoff aus den berechneten Strukturen mit denen über die Karplus-Beziehung<sup>[70]</sup> zugänglichen Winkel aus den Kopplungskonstanten verglichen (Tabelle 10).

	5-H-4-H			8-H-7-H		
	$J/\text{Hz}$	$\phi_{\text{exp}}$	$\phi_{\text{ber}}$	$J/\text{Hz}$	$\phi_{\text{exp}}$	$\phi_{\text{ber}}$
<b>162</b>	9.5	-172°	-171°	8.7	-148°	-157°
<b>163</b>	7.3	-137°	-144°	6.8	-141°	-140°
<b>165</b>	7.8	-154°	-149°	9.2	-166°	-166°
<b>166</b>	9.6	-180°	-174°	9.0	-166°	-162°

**Tabelle 10:** Vergleich berechneter ( $\phi_{\text{ber}}$ ) und gefundener ( $\phi_{\text{exp}}$ ) Diederwinkel aus Kopplungskonstanten.

Hierbei ergab sich, daß die berechneten Winkel plausible Werte einnehmen, wie man sie für über die Karplus-Beziehung aus Kopplungskonstanten ermittelten Winkel erwarten würde. Dadurch wurde die Plausibilität der Rechnungsergebnisse abermals belegt. Zudem liegen sowohl die aus den Kopplungskonstanten bestimmten sowie die berechneten Diederwinkel in der Größenordnung für  $\beta$ -Faltblätter, was in den hier betrachteten Verbindungen die einzig mögliche Konformation des Peptidrückgrats darstellt: Aufgrund der Biarylbrücke ist die Anordnung als  $\alpha$ -Helix nicht möglich.

Für die Untersuchung der Biphenomycin-Analoga wurden nur die Atome des Macrocyclus für die Identifikation einer neuen einzigartigen Konformation betrachtet. Die Wasserstoffatome sowie die Atome der Cbz-Gruppe und des Methylesters wurden nicht mit einbezogen. Für die auf jeden LMOD-Schritt folgende Energieminimierung wurde das OPLS2005-Kraftfeld verwendet, welches speziell für Moleküle in Lösung und cyclische Peptide entwickelt wurde.<sup>[71]</sup> Die Rechnungen wurden mit den für Wasser in MacroModel voreingestellten Parametern unter Verwendung des Born-Oberflächen-Kontinuummodells (GB/SA) durchgeführt.<sup>[72]</sup> Als Minimierungsalgorithmus kam der Truncated Newton Conjugate

Gradient (TNCG) zum Einsatz, der gerade bei großen Molekülen eine deutlich schnellere Minimierung erlaubt, als beispielsweise der Polak-Ribiere Conjugate Gradient (PRCG).

Zunächst wurde eine Konformationssuche für alle vier Diastereomere **162**, **163**, **165** und **166** ohne die Einbeziehung experimenteller Randbedingungen durchgeführt, um Konformationen mit niedriger Energie ausfindig zu machen. Zur Überprüfung der Rechnungen wurden die jeweils energieniedrigsten Konformationen als Ausgangsstruktur einer zweiten Konformationssuche verwendet, wobei in allen Fällen wieder die Ausgangskonformation gefunden wurde, was für einen robusten Algorithmus und das Auffinden des tatsächlichen globalen Energieminimums spricht.

In Tabelle 11 sind die berechneten Energiewerte, die gefundenen Helicalitäten sowie die jeweiligen Diederwinkel des Biaryls zusammengefaßt.

	<b>162</b>	<b>163</b>	<b>165</b>	<b>166</b>
Energie / kJ/mol	-357.50	-357.95	-357.16	-360.65
Helicalität	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>P</i>
Diederwinkel	-60.4°	-71.9°	-63.6°	65.1°
gefunden	237	97	389	496

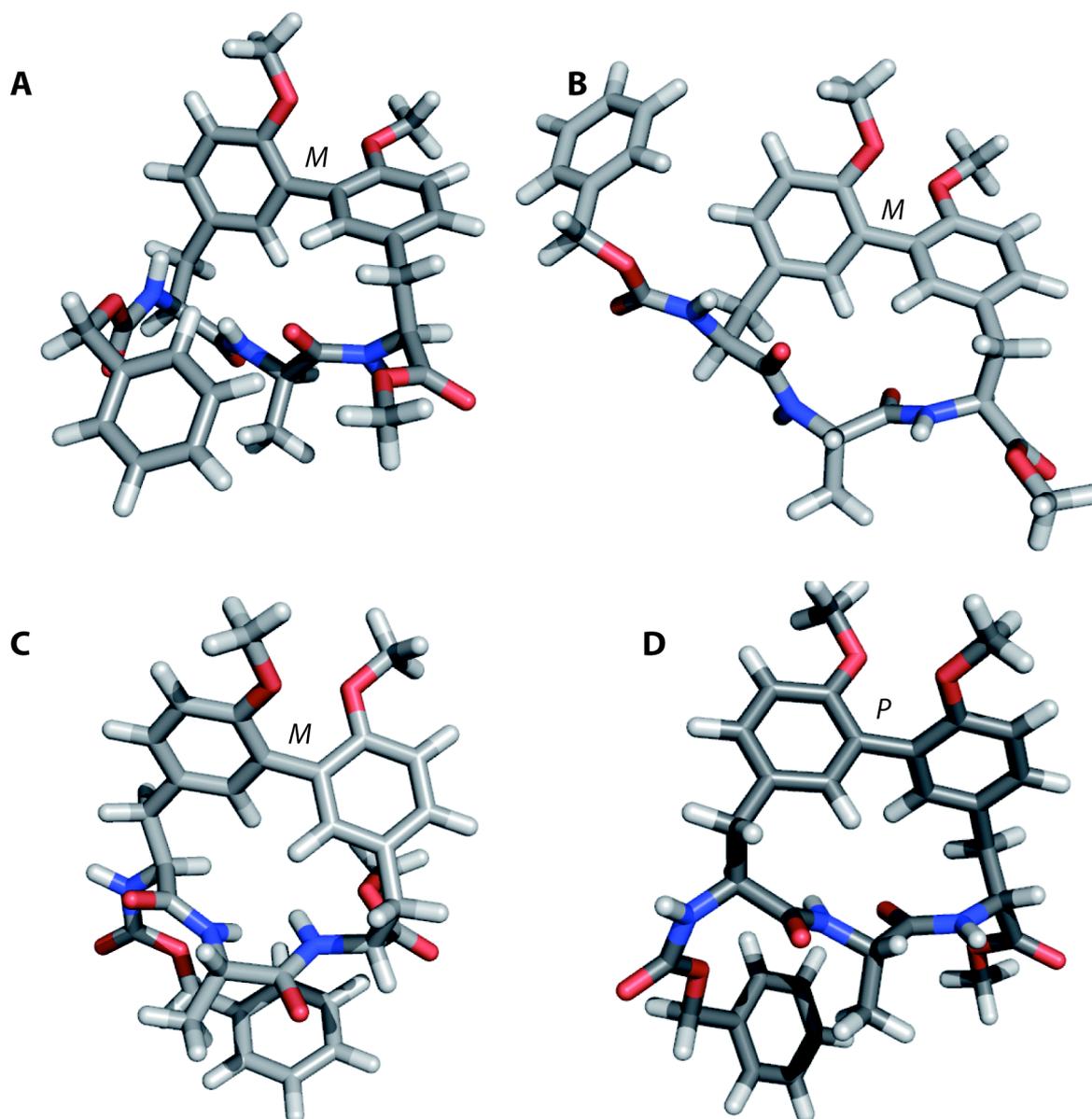
**Tabelle 11:** Berechnete Energiewerte von **162**, **163**, **165** und **166**.

Zunächst läßt sich feststellen, daß alle gefundenen Konformationen eine ähnliche Energie besitzen, was für eine konsistente Rechnung spricht, da ja alle Verbindungen eine sehr ähnliche Struktur besitzen. Für die Qualität der Rechnung spricht auch die relative hohe Anzahl, wie oft das globale Minimum während der Konformationssuche gefunden wurde. Einzig Verbindung **163** sticht hier mit einer relativ geringen Zahl von 97 heraus.

In Übereinstimmung mit den CD- und NMR-Experimenten wurden für **162** und **163** die *M*-Biaryle und für **166** ein *P*-konfiguriertes Biaryl als energieniedrigste Konformation gefunden. Auffallend ist jedoch, daß für **165** die *M*-konfigurierte Struktur als energieniedrigste anstatt der *P*-konfigurierten gefunden wurde. Dies widerspricht den Ergebnissen der CD-Messungen und NMR-Experimente für Verbindung **165**, da ja hier auch eine Mischung mit dem *P*-Isomer als Hauptkomponente gefunden wurde. Allerdings wurde schon bei den CD-Messungen eine starke Abhängigkeit der Helicalität bei **165** und **166** vom Lösungsmittel beobachtet, so daß das Ergebnis der Rechnungen für **165** auch darauf zurückzuführen sein kann, daß die Rechnungen in einem Wasser-Modell die CD- und NMR-Experimente aber in Acetonitril bzw. Ethanol und in DMSO durchgeführt wurden.

Die aus den Strukturen berechneten Diederwinkel der Biaryleinheit liegen ebenfalls alle im gleichen Bereich und entsprechen üblicherweise für derartige Strukturen gefundenen Werten. Der Diederwinkel im Biphenomycin B (**11**) wird mit  $-43^\circ$  angegeben.<sup>[67]</sup>

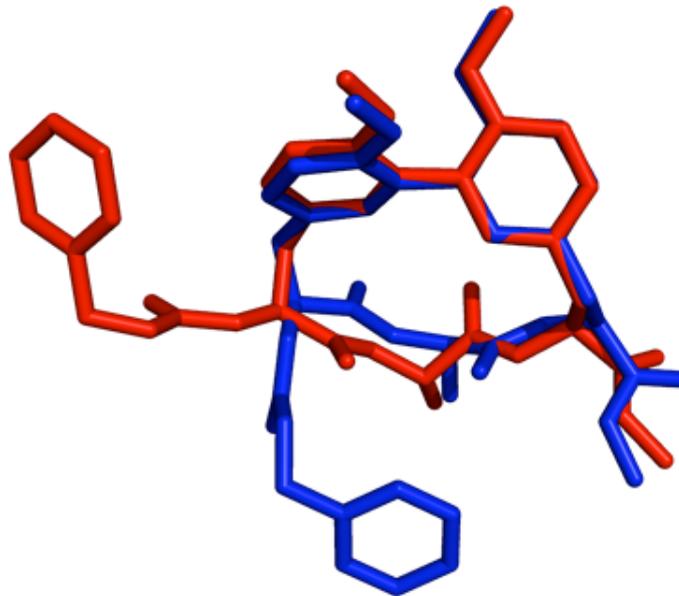
Die jeweils energieniedrigsten Konformationen für **162**, **163**, **165** und **166** sind in Abb. 63 dargestellt.



**Abb. 63:** Energieniedrigste Konformationen von **163** (A), **162** (B), **165** (C) und **166** (D).

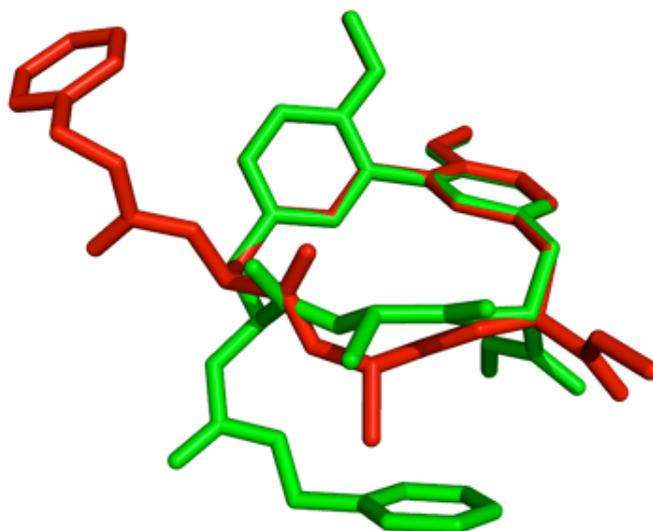
Sieht man von den wechselnden Positionen des Benzylrestes der Cbz-Schutzgruppe und des Methylrestes ab, so haben alle Strukturen auf den ersten Blick eine sehr ähnliche Konformation. Unterschiede werden in der Überlagerung deutlich (s. Abb. 64): Betrachtet man beispielsweise die Konformation des Peptidrückgrats in **162** und **163** so fällt auf, daß in beiden Fällen die Methylgruppe des Alanins aus dem Macrocyclus heraussteht, obwohl sich

diese beiden Verbindungen gerade in der Konfiguration des Stereozentrums des Alanins unterscheiden, und man daher bei **162** ein Hereinragen der Methylgruppe in den Macrocyclus erwarten würde. Offensichtlich ist diese Konformation energetisch sehr viel ungünstiger als eine – wie hier vorliegende – Verdrillung des Peptidrückgrats von **162** im Vergleich zu **163**.



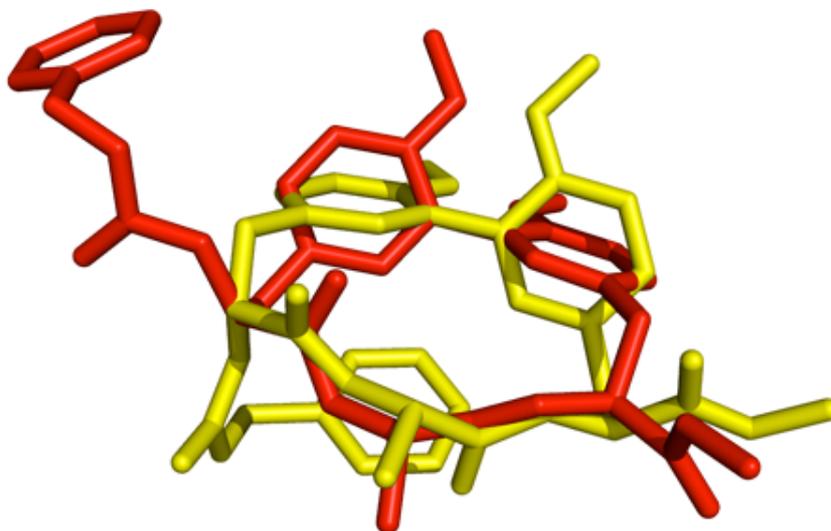
**Abb. 64:** Vergleich zwischen **162** (rot) und **163** (blau).

Auch bei einem Vergleich von **162** mit **165** lassen sich deutlich Unterschiede im Peptidrückgrat feststellen (s. Abb. 65). Zwar haben jetzt beide Verbindungen im Alanin die gleiche Konfiguration, doch sorgt die *R*-Konfiguration der C-terminalen Aminosäure in **165** dafür, daß dieser Teil des Peptidrückgrats verdrillt wird: Die entsprechenden Carbonylgruppen von **162** und **165** sind fast  $180^\circ$  entgegengesetzt orientiert. Im N-terminalen Teil des Peptidrückgrats sind die Änderungen nicht so drastisch gegenüber **162** verändert, doch sind hier die  $\alpha$ -Kohlenstoffatome deutlich gegeneinander verschoben.



**Abb. 65:** Vergleich zwischen **162** (rot) und **165** (grün).

In Abb. 66 ist die Überlagerung der energieniedrigsten Konformation von **166** im Vergleich zu **162** dargestellt. Da die energieniedrigste Konformation von **166** eine *P*-konfigurierte Biarylachse trägt, war ein passgenaues Übereinanderlegen des Biaryl-Systems nicht möglich.

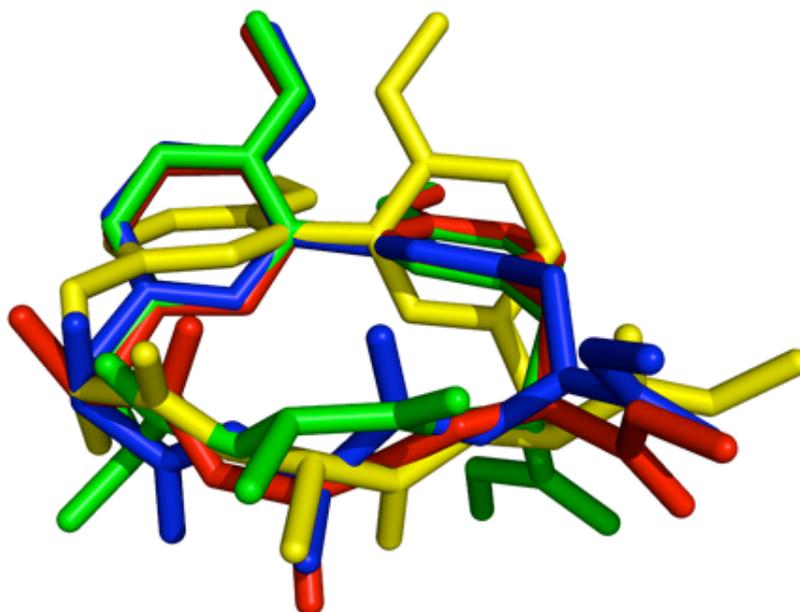


**Abb. 66:** Vergleich von **162** (rot) mit **166** (gelb).

Trotzdem kann man erkennen, daß der Peptidteil der beiden Analoga eine ähnliche Konformation annimmt: Die Carbonylgruppen zeigen in etwa in die gleiche Richtung und auch die Methylgruppe des Alanins ist exocyclisch orientiert. Aufgrund der unterschiedlichen

Helicalität sind die Abweichungen im Bereich der Benzylmethylen-Gruppen am größten. Hier liegt eine Verdrillung auf beiden Seiten um nahezu  $180^\circ$  vor.

In Abb. 67 ist eine Überlagerung aller energieniedrigsten Konformationen gezeigt.



**Abb. 67:** Überlagerung aller vier Biphenomycin-Analoga (**162** (rot), **163** (blau), **165** (grün), **166** (gelb)); die Cbz-Gruppen sind nicht dargestellt).

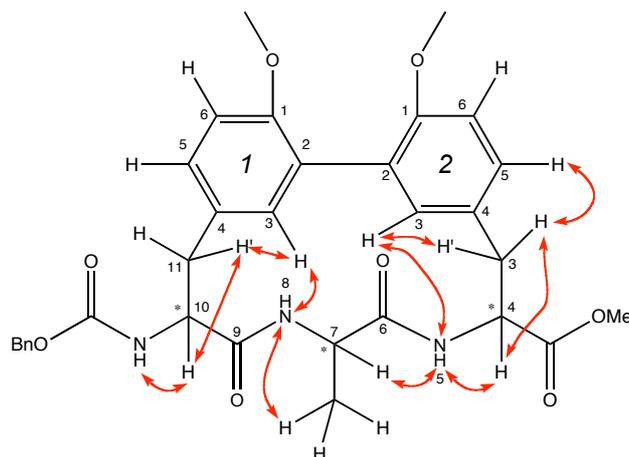
Zusammenfassend kann man festhalten, daß die Konfigurationen der Stereozentren im Peptidrückgrat einen entscheidenden Einfluß auf die Konformation des Peptidteils haben. So bewirkt eine Inversion des Alanin-Stereozentrums eine Verdrillung des Tripeptids. Im Hinblick auf etwaige Wechselwirkungen mit einem Zielprotein ist dieser Sachverhalt von großer Wichtigkeit. Auch die Inversion des C-terminalen Stereozentrums führt zu einer drastischen Veränderung der Peptid-Konformation: Hier wird ebenfalls eine starke Verdrillung des Peptidrückgrats beobachtet. Generell läßt sich festhalten, daß bei allen Verbindungen bis auf **165** das Peptidrückgrat in einer Faltblatt-ähnlichen Struktur vorliegt, welche durch das Biaryl aufgespannt wird. Dadurch könnten sich gute Möglichkeiten zur Wechselwirkung mit Zielproteinen durch diese Analoga eröffnen.

Die oben diskutierten Rechnungen wurden ohne die Einbeziehung experimenteller Randbedingungen durchgeführt. Um jedoch ein realistischeres Bild der Biphenomycin-Analoga zu erhalten, wurden zusätzlich Abstandsinformationen aus den ROESY-

Experimenten als Randbedingungen in den Berechnungen berücksichtigt. Dies ist im nächsten Kapitel dargestellt.

#### 4.7.3.3 Kraftfeldrechnungen mit ROE-Randbedingungen

Um experimentelle Randbedingungen in die Konformationssuche einfließen zu lassen, wurden Abstandsinformationen, die aus den ROESY-Spektren gewonnen wurden, in die Rechnungen integriert. Die Abstandsinformationen wurden durch Integration der Volumina der ROE-Kreuzsignale erhalten. Da die Integrale der Kreuzsignale proportional zum Kern-Overhauser-Effekt sind, und dieser wiederum umgekehrt proportional zur sechsten Potenz des Abstands ist, lassen sich so Atomabstände berechnen. Kalibriert man die erhaltenen Abstände auf einen bekannten Atomabstand (z. B. der Abstand zwischen zwei vicinalen aromatischen Protonen (245 pm)), so erhält man einen realistischen Satz an Atomabständen. Diese Berechnung wurde für alle vier Diastereomere durchgeführt und die erhaltenen Abstände auf den Abstand zweier vicinaler aromatischen Protonen kalibriert. Dabei wurden in den Fällen, bei denen Mischungen vorlagen, die Kreuzsignale der Hauptkomponente verwendet soweit dieses möglich war. Die so berechneten Werte sind in Tabelle 12 aufgeführt. Für die Rechnungen mit Randbedingungen wurden nur diejenigen Abstände benutzt, die gleichzeitig bei allen vier Diastereomeren auftraten, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Eine Ausnahme bildet **162**: Hier konnte der Kontakt zwischen C-2<sup>5</sup> und C-3 nicht beobachtet werden. Die Rechnung wurde daher nur mit den übrigen zehn Randbedingungen durchgeführt.



Eintrag	ROE	162		163		165		166	
		$r / \text{pm}$	$\Delta r / \text{pm}$	$r / \text{pm}$	$\Delta r / \text{pm}$	$r / \text{pm}$	$\Delta r / \text{pm}$	$r / \text{pm}$	$\Delta r / \text{pm}$
1	1 <sup>3</sup> -8	282	±28	317	±32	319	±32	300	±30
2	1 <sup>3</sup> -11'	260	±26	260	±26	302	±30	293	±29
3	2 <sup>3</sup> -3'	281	±28	265	±26	270	±27	297	±30
4	2 <sup>3</sup> -5	268	±27	309	±31	286	±29	256	±26
5	2 <sup>5</sup> -3	–	–	265	±26	265	±26	252	±25
6	3-4	272	±27	255	±26	257	±26	272	±27
7	4-5	300	±30	255	±26	268	±27	323	±32
8	5-7	221	±22	248	±25	249	±25	231	±23
9	7 <sup>Me</sup> -8	269	±37	311	±31	292	±29	258	±26
10	10-11'	227	±23	249	±25	247	±25	254	±25
11	NHCbz-10	304	±30	323	±32	324	±32	300	±30

**Tabelle 12:** Verwendete Abstandsrandbedingungen aus ROE-Daten.

Zunächst wurden die Parameter für die Rechnungen optimiert. Dazu wurde die Breite des Potentialminimums empirisch ermittelt, indem für die Abstände Fehlerintervalle von 5, 10 und 20% angenommen wurden. Die resultierenden Konformationen zeigten kaum strukturelle Unterschiede. Da die Schwankungen von 10% in etwa der Streuung der beiden Werte eines Kreuzsignalpaares entsprechen, wurde dieses Fehlerintervall für die nachfolgenden Rechnungen verwendet. Als zweiter Parameter wurde die Kraftkonstante variiert. Der eingestellte Standardwert (100 kJ/mol) erwies sich als zu hoch und ließ keine ausreichende Flexibilität für das Molekül zu, um das erste gefundene lokale Minimum zu verlassen. Daher wurden Rechnungen mit den Werten für die Kraftkonstante von 0, 25, 50 und 75 kJ/mol durchgeführt, deren Ergebnisse eine Verwendung einer Kraftkonstante von 50 kJ/mol nahelegten, da diese Kombination einen Kompromiß zwischen Flexibilität der Moleküle und Gewichtung der Randbedingungen für die Konformationssuche darstellte.

Um die in Kapitel 4.6.1.2 diskutierte Zuordnung der Signale der diastereotopen Protonen 3-H und 3-H' bzw. 11-H und 11-H' zu überprüfen, wurden zudem Kontrollrechnungen durchgeführt, bei denen jeweils beide möglichen diastereomere Zuordnungen der ROE-

Signale verwendet wurden. Durch diese Kontrollrechnungen konnten die in Kapitel 4.6.1.2 gewonnenen Zuordnungen für diese Signale bestätigt werden, da die jeweils andere Zuordnung zu völlig verdrillten Konformationen mit deutlich höheren Energien führte.

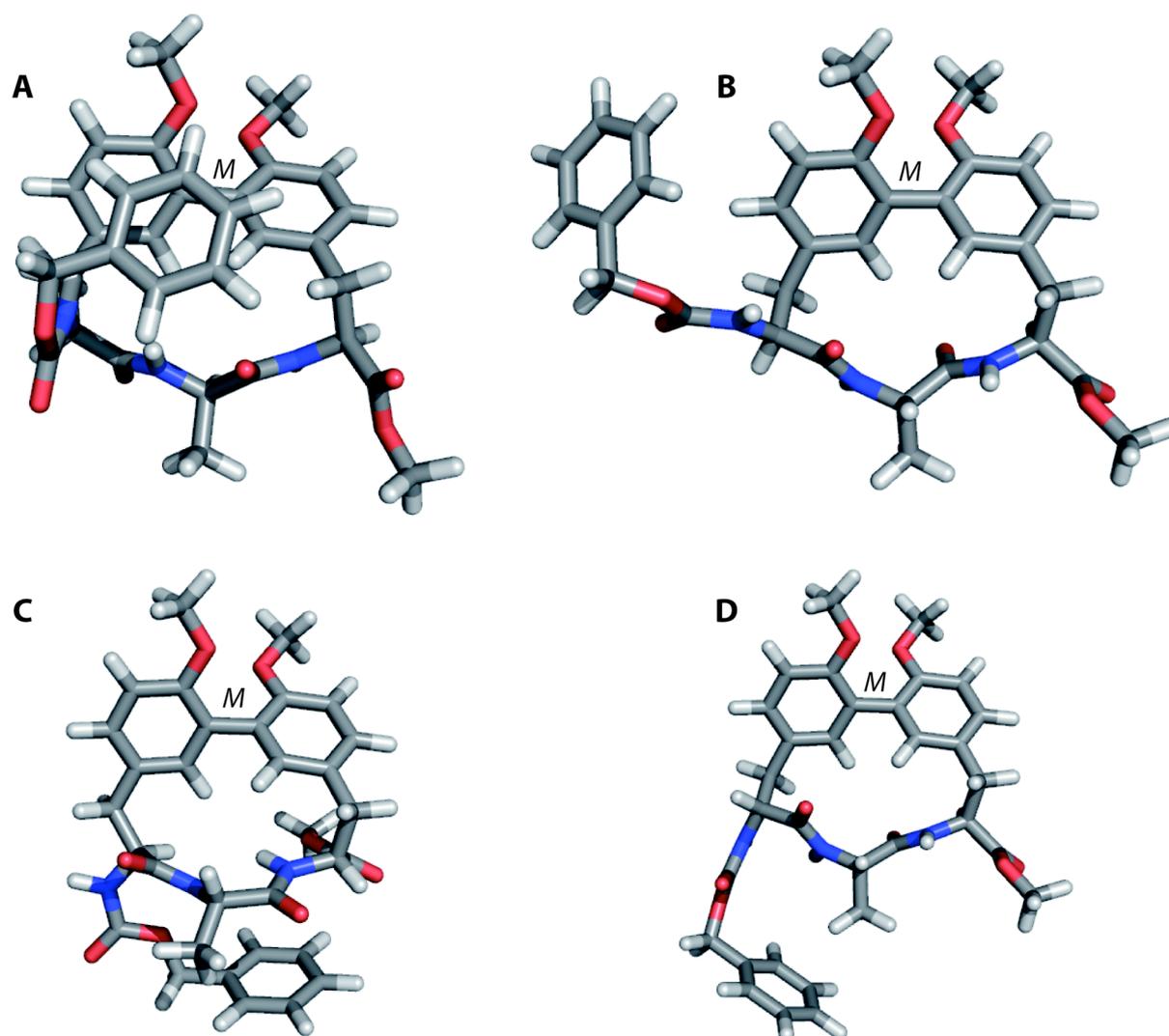
Für die endgültigen Rechnungen wurde für alle vier Diastereomere jeweils einmal von einem *M*- und von einem *P*-konfigurierten Biaryl ausgehend eine Konformationssuche durchgeführt, wobei in allen Fällen immer ein *M*-Biaryl als energieniedrigste Konformation gefunden wurde. Auch wurden zur Kontrolle der Rechnungen alle energieniedrigsten Konformationen als Ausgangsstruktur für eine zweite Konformationssuche verwendet, wobei ebenfalls in allen Fällen jeweils wieder die Ausgangsstruktur gefunden wurde. Zusammen mit der hohen Häufigkeit, mit der die einzigartigen Konformationen jeweils gefunden wurden, konnte durch diese Kontrollrechnungen gezeigt werden, daß die Rechnungen verlässliche Ergebnisse liefern, auf deren Grundlage die gefundenen Konformationen diskutiert werden können.

In Tabelle 13 sind die berechneten Energiewerte, die gefundenen Helicalitäten sowie die jeweiligen Diederwinkel zusammengefaßt. Zusätzlich sind Informationen über die *P*-konfigurierten Analoga enthalten.

	<b>162</b>	<b>163</b>	<b>165</b>	<b>166</b>
<i>M</i> -Biaryle				
Energie / kJ/mol	-355.12	-351.69	-353.78	-351.75
Diederwinkel	-59.6°	-63.1°	-65.0°	-61.2°
gefunden	133	88	85	176
<i>P</i> -Biaryle				
Energie / kJ/mol	-333.08	-329.00	-332.48	-325.17
$\Delta E$ zu <i>M</i> / kJ/mol	22.04	22.69	21.29	26.59
Diederwinkel	51.0°	55.3°	57.7°	48.0°
gefunden	93	19	9	53

**Tabelle 13:** Berechnete Energiewerte unter Berücksichtigung von ROE-Randbedingungen.

Die durch die Rechnungen mit ROE-Randbedingungen gefundenen energieniedrigsten Konformationen sind in Abb. 68 dargestellt.

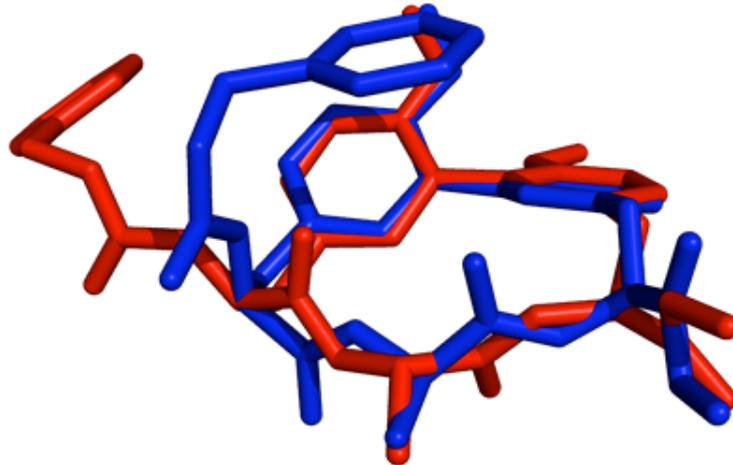


**Abb. 68:** Energieniedrigste Konformationen von **163** (A), **162** (B), **165** (C) und **166** (D) aus ROE-Randbedingungen.

Wie auch schon bei den ersten Rechnungen ohne Randbedingungen haben auch hier alle gefundenen energieniedrigsten Konformationen eine ähnliche Energie im Bereich von  $-350$  kJ/mol. Allerdings haben diesmal alle gefundenen Konformationen mit der niedrigsten Energie eine *M*-konfigurierte Biarylachse, deren Diederwinkel auch hier in einem realistischen Bereich liegen. Im Falle der Verbindung **165** widerspricht dieses Ergebnis allerdings den experimentellen Befunden aus den CD-Untersuchungen, da in diesem Fall Mischungen mit dem *P*-Isomer als Hauptkomponente beobachtet wurden. Dies läßt sich zum einen mit der Lösungsmittelabhängigkeit des *M/P*-Verhältnisses erklären und zum anderen durch die in diesen beiden Fällen nicht ganz einfache Auswertung der ROESY-Spektren der Gemische.

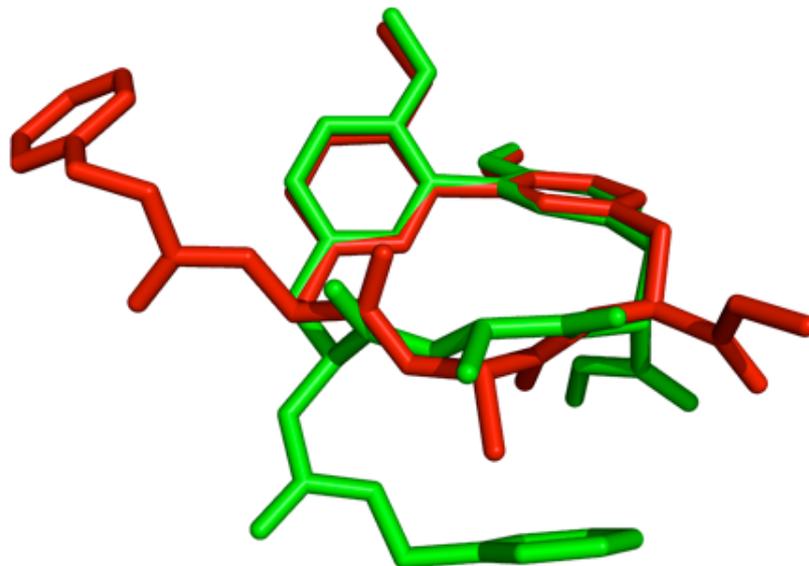
Vergleicht man die einzelnen Konformationen untereinander, ergeben sich prinzipiell ähnliche Beobachtungen, wie auch schon bei den ohne Randbedingungen berechneten

Strukturen. Auch hier findet man mit der Inversion des Alanin-Stereozentrums in **163** im Vergleich zu **162** eine komplette Verdrillung des Tripeptids (Abb. 69). Diese Verdrillung scheint hier ebenfalls energetisch günstiger zu sein, als ein Hineinragen der Methylgruppe in den Macrocyclus.



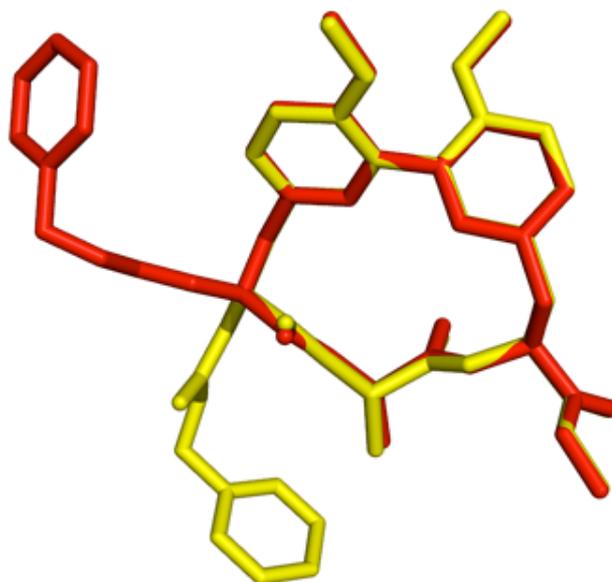
**Abb. 69:** Vergleich von **162** (rot) und **163** (blau).

Betrachtet man **162** und **165**, so beobachtet man auch hier eine starke Verdrillung des C-terminalen Peptidteils (Abb. 70). Wie auch bei den vorherigen Rechnungen sind die C-terminalen Carbonylgruppen durch die *R*-Konfiguration fast  $180^\circ$  entgegengesetzt orientiert (vgl. Kapitel 4.6.3.2).



**Abb. 70:** Vergleich zwischen **162** (rot) und **165** (grün).

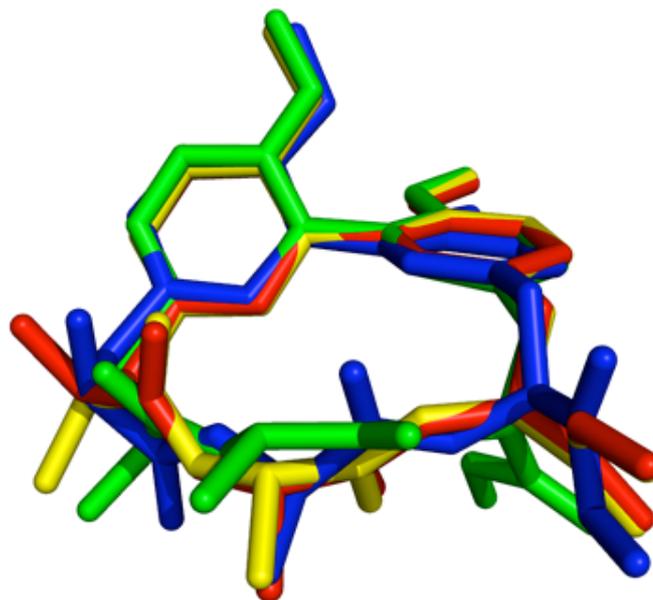
Ein Vergleich von **162** mit **166** ist in Abb. 71 gezeigt. Hier unterscheiden sich die Konformationen nur durch die Stellung der Cbz-Gruppe aufgrund der umgekehrten Konfiguration am N-Terminus in **166**.



**Abb. 71:** Vergleich zwischen **162** (rot) und **166** (gelb).

Es ist zu vermuten, daß die Konfiguration am N-terminalen Stereozentrum keinen Einfluß auf die Konformation des Peptidrückgrates hat. Diese Vermutung kann dadurch gestützt werden, daß auch bei den *P*-konfigurierten Strukturen von **162** und **166** diese Beobachtung gemacht wurde.

Eine Überlagerung aller vier *M*-konfigurierten Konformationen, die aus den Rechnungen mit ROE-Randbedingungen erhalten wurden, ist in Abb. 72 gezeigt.



**Abb. 72:** Überlagerung der vier *M*-konfigurierten Konformationen (**162** (rot), **163** (blau), **165** (grün), **166** (gelb)); die Cbz-Gruppen sind nicht dargestellt).

Allerdings lassen diese Rechnungen keine Aussage über die Flexibilität der Konformationen zu. Hierzu müssen in Zukunft detaillierte Untersuchungen zur Molekulardynamik durchgeführt werden. Generell muß man in Betracht ziehen, daß bei den experimentellen Untersuchungen (NMR, CD-Spektroskopie) immer Populationen der Isomere beobachtet wurden, wobei im NMR für **162** und **163** jeweils nur ein einziges Isomer oder zwei sich sehr schnell ineinander umwandelnde Isomere, in den anderen beiden Fällen jedoch Mischungen beobachtet wurden. Da, wie in Kapitel 4.6.2.2 gezeigt, das Lösungsmittel einen entscheidenden Einfluß auf die Konformation bzw. das Verhältnis der Isomere hat, müssen weiterreichende Untersuchungen dieses Phänomens folgen, um eindeutiger Aussagen treffen zu können.

#### 4.7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Konformationsanalyse

Aus den NMR-Untersuchungen der vier Diastereomere **162**, **163**, **165** und **166** läßt sich folgern, daß die in den äußeren Sterozentren *like*-konfigurierten Verbindungen **162** und **163** unter den Meßbedingungen (2 mM, DMSO) als reine Atropisomere vorliegen. Die *unlike*-konfigurierten Analoga **165** und **166** liegen dagegen als Gemische (ca. 3:1) vor. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen der CD-spektroskopischen Untersuchungen (s.u.).

Die Temperatur-NMR-Experimente zeigten für die *like*-Verbindungen **162** und **163** weder beim Aufheizen noch beim Abkühlen eine Aufspaltung der Signale in einen doppelten Signalsatz. In Korrelation mit den CD-Spektren dieser Verbindungen kann man folgern, daß nur jeweils ein Atropisomer vorliegt, da es nicht zur Verdopplung der Signale kam. Daher liegt hier entweder eine hohe Inversionsbarriere vor (kinetischer Effekt) oder das eine Atropisomer ist thermodynamisch gegenüber dem anderen deutlich bevorzugt.

Für die als Gemische vorliegenden *unlike*-Verbindungen **165** und **166** zeigte sich, daß beim Aufheizen ab ca. 100 °C eine Verschiebung einiger Signalgruppen beobachtet werden konnte, was auf eine schnelle Umwandlung hindeutet spricht. Nach dem Abkühlen wurde allerdings kein 1:1-Gemisch, sondern wieder das Ausgangsverhältnis von 3:1 erhalten, was für eine thermodynamische Bevorzugung eines der beiden Atropisomere spricht.

Wie oben schon erwähnt stehen die Ergebnisse der CD-spektroskopischen Untersuchungen im Einklang mit den NMR-Experimenten. Für die *like*-Verbindungen wurde eine positive Bande im CD-Spektrum festgestellt, was mit einer *M*-konfigurierten Biarylachse korreliert werden kann. Diese Konfiguration wurde auch durch die Kraftfeldrechnungen für die *like*-Verbindungen gefunden (s.u.). Die *unlike*-Verbindungen wiesen negative Banden auf, die allerdings bei gleicher Konzentration vom Betrag der Amplitude kleiner waren, als die Banden der *like*-Verbindungen. Das wiederum bedeutet, daß Mischungen von Atropisomeren vorliegen, wobei das *P*-Isomer die Hauptkomponente darstellen sollte. Zudem wurde eine Lösungsmittelabhängigkeit des Atropisomerenverhältnisses für die *unlike*-Verbindungen beobachtet. In protischeren Lösungsmitteln war der *M*-Anteil größer; im Falle von **166** war nun das *M*-Isomer sogar die Hauptkomponente. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Kraftfeldrechnungen mit ROE-Randbedingungen für **162**, **163** und **166** (s.u.), zu denen jeweils die in DMSO-Lösung vorliegende Hauptkomponente herangezogen wurde.

Die dem Biphenomycin ähnlichere *para,para*-substituierte Verbindung **168** zeigte ebenfalls positive Banden im CD-Spektrum, was zum einen mit dem CD-Spektrum des Biphenomycin-Analogons **169** (Abb. 61) und zum anderen mit der aus NMR-Daten abgeleiteten *M*-Biarylachse des Biphenomycin B (**11**) im Einklang steht.

Die in Wasser aufgenommenen CD-Spektren der entschützten Verbindungen wiesen für die *like*-Verbindungen **169** und **170** wieder einheitliche positive Banden und damit *M*-konfigurierte Biarylachsen auf. Die *unlike*-Verbindungen **171** und **172** zeigten allerdings in diesem Fall einheitlich negative Banden, die auch vom Betrag der Amplituden im selben Bereich lagen, wie die der *like*-Verbindungen. Dies läßt den Schluß zu, daß in Wasser auch

die *unlike*-Verbindungen als nahezu reine Atropisomere vorliegen, allerdings mit *P*-Konfiguration.

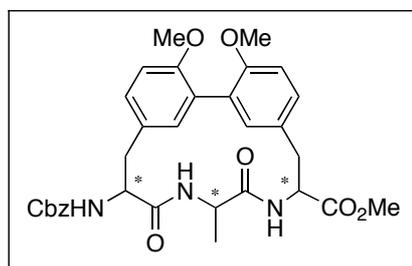
Die Kraftfeldrechnungen ergaben sowohl mit als auch ohne ROE-Randbedingungen für die *like*-Verbindungen **162** und **163** energieniedrigste Konformationen mit *M*-konfigurierten Biarylachsen. Diese Ergebnisse stehen somit im Einklang mit den experimentellen Befunden. Für die *unlike*-Verbindungen **165** und **166** waren die Ergebnisse der Rechnungen nicht ganz eindeutig. Zwar wurde bei den Rechnungen ohne Randbedingungen für **166** ein *P*-Biaryl gefunden, welches ja die Hauptkomponente der Mischungen in Acetonitril darstellte. Allerdings trug die energieniedrigste Konformation von **165** ein *M*-Biaryl, was so nicht mit den experimentellen Befunden übereinstimmt. Grund hierfür könnte die Lösungsmittelabhängigkeit des *M/P*-Verhältnisses sein. Die Rechnungen wurden mit einem einfachen Solvationsmodell durchgeführt und sind daher für die *unlike*-Verbindungen wahrscheinlich nicht aussagekräftig genug. Allerdings wurde unter Einbeziehung der ROE-Randbedingungen für **166** auch ein *M*-Biaryl gefunden, was wiederum mit dem CD-Spektrum von **166** in Ethanol übereinstimmt, da hier ja das *M*-Isomer als Hauptkomponente vorlag (s.o.). Allerdings wurde auch für **165** ein *M*-Biaryl gefunden, was nicht völlig mit dem CD-Experiment übereinstimmt. Zwar nahm in Ethanol der *M*-Anteil der Mischung zu, doch blieb das *P*-Isomer der Hauptbestandteil. Grund für die Diskrepanzen könnte sein, daß die ROE-Randbedingungen aus Spektren gewonnen wurden, die in DMSO aufgenommen wurden. Da für die *unlike*-Verbindungen eine Lösungsmittelabhängigkeit des *M/P*-Verhältnisses offensichtlich ist, kann es sein, daß in DMSO andere Mischungsverhältnisse vorliegen als in Acetonitril, Ethanol oder Wasser. Somit sind die Ergebnisse der Kraftfeldrechnungen für die *unlike*-Verbindungen weniger aussagekräftig als für die *like*-Verbindungen, da hier keine Lösungsmittelabhängigkeit beobachtet wurde.

Zusammenfassend kann man aus den Untersuchungen zur Konformationsanalyse einige Beobachtungen zur Einschränkung des Konformationsraums der untersuchten Verbindungen festhalten. So bestimmt eine *like*-Konfiguration der äußeren Stereozentren eine einheitliche Biaryl-Helicalität, wogegen eine *unlike*-Konfiguration zu Mischungen von Atropisomeren führt. Allerdings zeigt sich, daß das Mischungsverhältnis abhängig vom Lösungsmittel ist: Für die geschützten Verbindungen **165** und **166** nahm der *M*-Anteil in protischeren Lösungsmitteln zu. Die Konfiguration der zentralen Aminosäure hat einen entscheidenden Einfluß auf die Konformation des Peptidrückgrats, wobei die Methylgruppe des Alanins in

allen Fällen aus dem Macrocyclus herausragt. Die Konfiguration des C-Terminus bewirkt ebenfalls eine Verdrillung des Peptidrückgrats (Abb. 73).

### Konfiguration Helicalität

*S,X,S (like):* M-Biaryl  
*R,X,R (like):* P-Biaryl  
*S,X,R (unlike):* M- und P-Biaryl  
*R,X,S (unlike):* M- und P-Biaryl



**Zentrale Aminosäure,  
C-Terminus:**

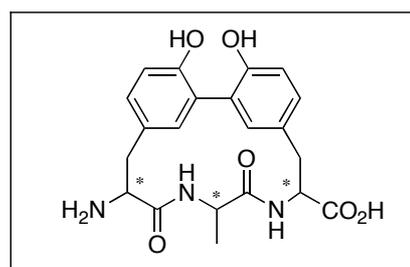
Inversion des Rückgrats

**Abb. 73:** Induktion von Helicalität und Konformation durch Peptidstereozentren in org. Lösungsmitteln.

Im Falle der entschützten Verbindungen **169**, **170**, **171** und **172** zeigte sich, daß in Wasser bei *like*-konfigurierten äußeren Stereozentren wie bei den geschützten Verbindungen auch einheitlich *M*-Biaryle vorliegen. Die *unlike*-konfigurierten Verbindungen **171** und **172** lagen einheitlich als *P*-Isomere vor (Abb. 74).

### Konfiguration Helicalität

*S,S,S (like):* M-Biaryl  
*S,R,S (like):* M-Biaryl  
*S,S,R (unlike):* P-Biaryl  
*R,S,S (unlike):* P-Biaryl



**Abb. 74:** Induktion von Helicalität durch Peptidstereozentren in den entschützten Analoga in Wasser.

Während die Konfiguration des zentralen Stereozentrums bei den *like*-Verbindungen keinen oder nur sehr geringen Einfluß auf die Helicalität der Biarylachse hat, so bestimmt sie im Falle der *unlike*-Verbindungen die Helicalität: Eine Inversion des zentralen Stereozentrums beispielsweise von **171** führt zur Bildung des Enantiomers von **172** und umgekehrt. Da bei diesen Diastereomeren eine starke Lösungsmittelabhängigkeit der Biarylkonfiguration beobachtet wurde, liegt es nahe zu vermuten, daß dafür eine hydrophobe Wechselwirkung der Methylgruppe des Alanins mit dem Biaryl verantwortlich ist.

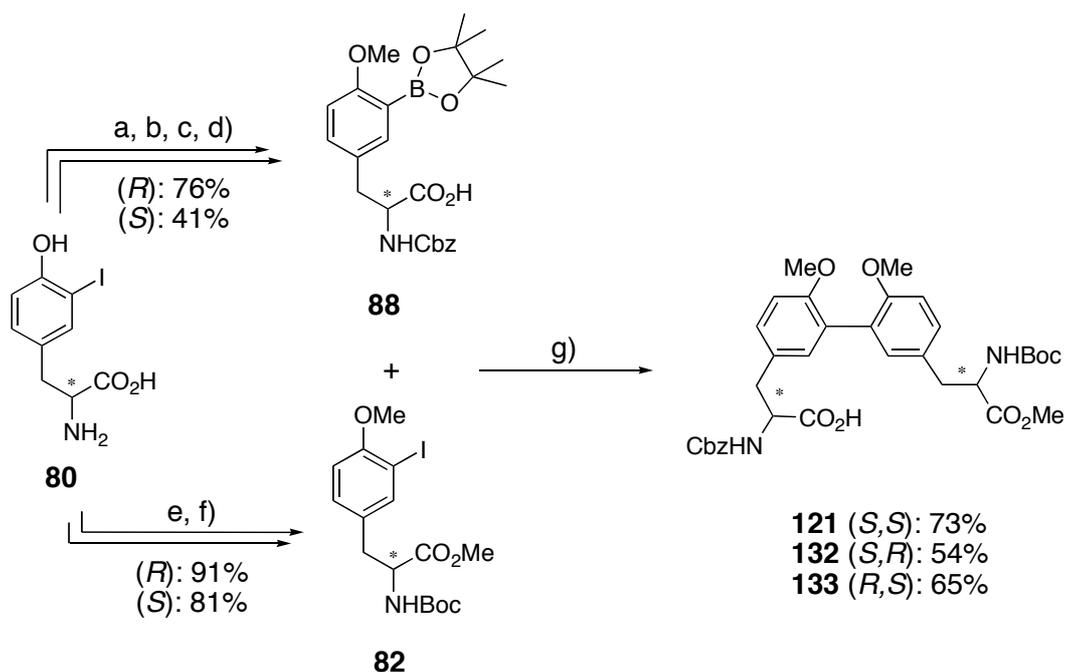
Mit Hilfe dieser Regeln ist es möglich, gezielt Biarylkonfigurationen und Konformationen des Molekülgerüsts aufzubauen, indem die richtige Wahl der Konfigurationen im Peptidteil getroffen wird. Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte es daher möglich sein, die Bioaktivität dieser Biarylcyclopeptide in Abhängigkeit von ihrer Konformation zu untersuchen, um so einen Beitrag zum Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung dieser interessanten Naturstoffklasse zu leisten.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Biphenomycin B (**11**) und Arylomycin A<sub>2</sub> (**17**) stellen zwei Vertreter einer neuartigen interessanten Klasse von Naturstoffen mit stark antimikrobiellen Wirkungsprofil dar. Beide Naturstoffe tragen sowohl Elemente der Axial- als auch der Zentral-Chiralität, aufgrund derer die Moleküle eine bestimmte Konformation einnehmen. Dies wird wichtig für die biologische Aktivität der Naturstoffe sein, da dadurch eine selektive Bindung an die jeweiligen Zielproteine erreicht werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine modulare Synthesestrategie entwickelt, die einen schnellen Zugang zum Biarylcylopeptid-Grundgerüst eröffnet. Es wurden vier diastereomere Analoga hergestellt, die im weiteren durch NMR-Experimente und CD-Spektroskopie daraufhin untersucht wurden, in wie weit die Stereozentren des Peptidteils die Helicalität des Biaryls beeinflussen. Ergänzend wurden Kraftfeldrechnungen mit experimentellen Parametern aus den NMR-Untersuchungen durchgeführt.

Als Schlüsselschritte der hier entwickelten Synthesestrategie dienten eine intermolekulare Suzuki-Kupplung zum Aufbau des Biaryls und eine Macrolactamisierung im abschließenden Schritt zum cyclischen Analogon.

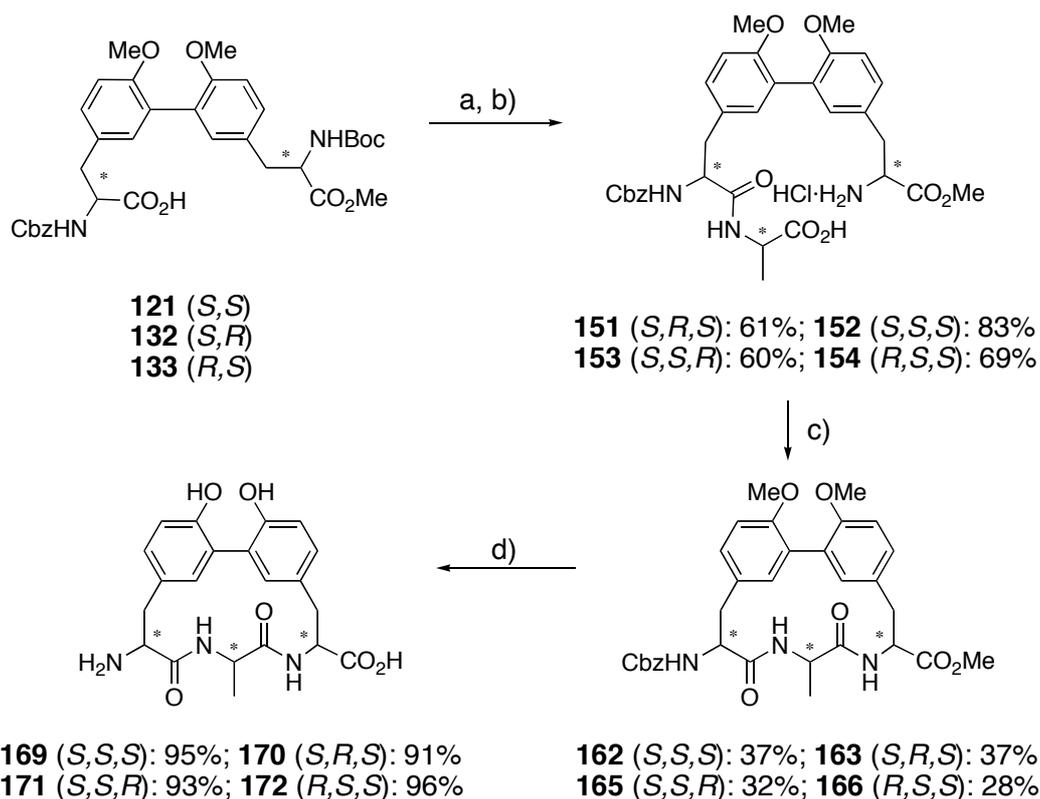
Um einen modularen Aufbau der Analoga zu gewährleisten, war die Implementierung eines orthogonalen Schutzgruppenmusters essentiell. Dazu wurden ausgehend von D- und L-Tyrosin die Bausteine **82** und **88** dargestellt (Kapitel 4.2.2): Nach einer 3-selektiven Iodierung von Tyrosin wurde ein Teil mit der Cbz-Schutzgruppe versehen, die Phenol- und Carboxylfunktionalität als Methylether bzw. -ester geschützt und dann mittels der Miyaura-Borylierung in den entsprechenden Pinacolboronsäureester **87** überführt. Eine anschließende Verseifung des Methylesters ergab den einen Kupplungspartner **88**. Ein anderer Teil des Iodtyrosins wurde mit der Boc-Schutzgruppe ausgestattet und nach Methylierung der Phenol- und Carboxylfunktionalität in den anderen Kupplungspartner **82** überführt (Abb. 78).



**Abb. 78:** Synthese der Biarylbausteine **121**, **122** und **123**: a) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, Dioxan/H<sub>2</sub>O 1:1, 0 °C dann RT; b) 2 Äq. MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, Reflux; c) Bis(pinacolato)diboran, PdCl<sub>2</sub>(dppf), KOAc, DMSO, 80 °C; d) 2 N NaOH, Dioxan/MeOH 2:1, 0 °C dann RT; e) Boc<sub>2</sub>O, NaOH, Dioxan/H<sub>2</sub>O 1:1, 0 °C dann RT; f) 2 Äq. MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, Reflux; g) 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% P(*o*-tolyl)<sub>3</sub>, 3 Äq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Dioxan/H<sub>2</sub>O 9:1, 80 °C, 4h.

Die Bedingungen der Suzuki-Reaktion wurden umfassend untersucht (Kapitel 4.3.2), da sich zeigte, daß die Ausbeute der Kupplung sehr stark von Parametern wie Katalysatorsystem, Lösungsmittel und Position der Boronsäure-Funktion abhing. Die besten Ausbeuten für die Biaryl-Bausteine wurden erzielt, wenn 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 20 mol% P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> als Katalysator, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base und Dioxan/Wasser 9:1 eingesetzt wurden. Ferner zeigte sich, daß die Kupplung am besten abläuft, wenn der sich Boronsäureester in dem Baustein mit der freien Carbonsäurefunktion befindet.

Die Verlängerung des Peptids mit Alanin-*tert*-butylester unter Verwendung von HOBt und EDC•HCl als Kupplungsreagenzien gelang in Ausbeuten zwischen 60 und 83% (Kapitel 4.4.1). Die für den Ringschluß benötigten Vorläufer **151**, **152**, **153** und **154** wurden durch simultane Abspaltung der säurelabilen Boc- und *tert*-Butylester-Schutzgruppen mit 4 N HCl/Dioxan in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten (Abb. 79).

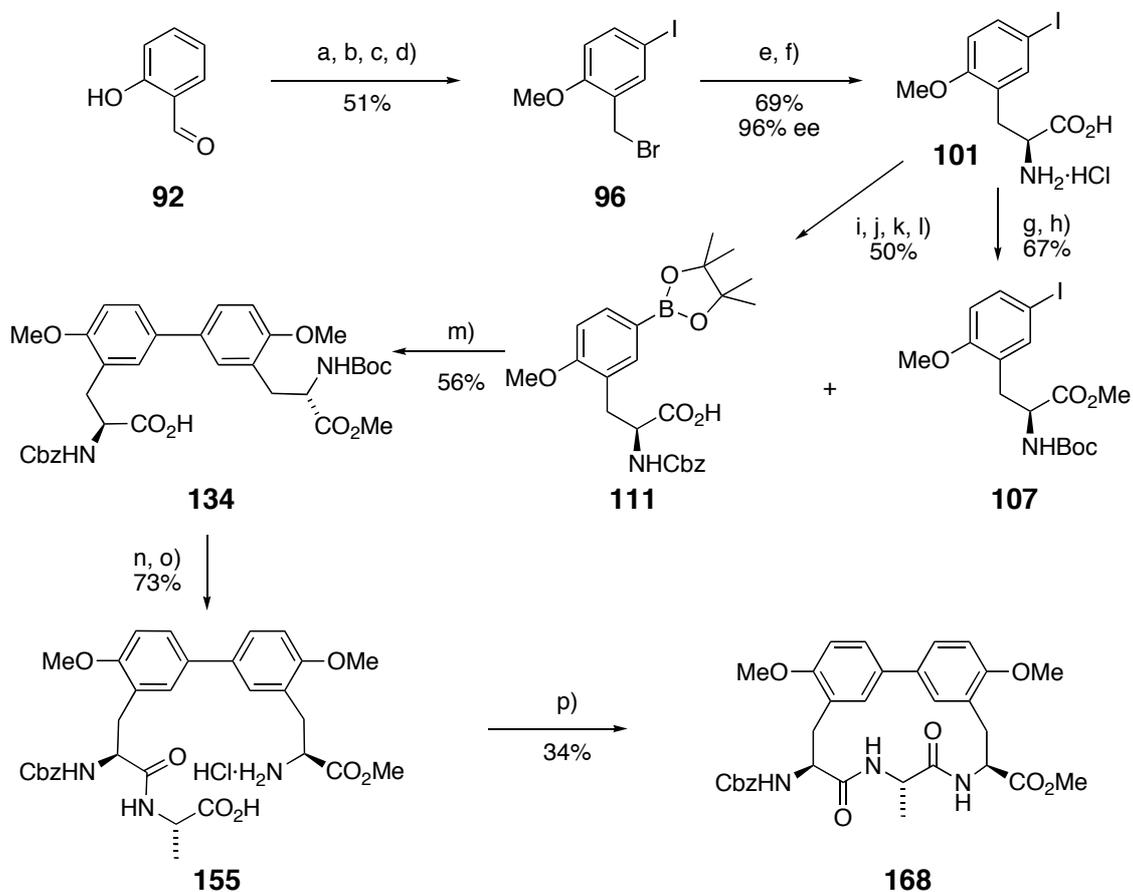


**Abb. 79:** Darstellung der Biphenomycin-Analoga **162**, **163**, **165** und **166** und globale Entschützung: a) L- oder D-Alanin-*tert*-butylester·HCl, EDC·HCl, HOBT, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C dann RT; b) 4 N HCl/Dioxan, RT; c) HATU, HOAt, DIPEA, langsame Zugabe von **151–154**, THF, RT, 48h; d) 1. BBr<sub>3</sub> (1 M in DCM), DCM, 0 °C → RT, 4h, dann MeOH; 2. 2 N LiOH (aq), Dioxan/Wasser 1:1, RT, 16h.

Für den abschließenden Cyclisierungsschritt (Kapitel 4.5.2) wurden verschiedene Kupplungsreagenzien und Lösungsmittel untersucht. Es zeigte sich, daß bei der Verwendung von HATU/HOAt in THF unter Pseudohochverdünnung die besten Ausbeuten an cyclisierten Produkten erhalten werden konnten (Kapitel 4.5.3). Als letzter Schritt wurden alle Schutzgruppen durch den Einsatz von Bortribromid und anschließender Verseifung in einem Eintopfverfahren entfernt. Die vollentschützten Biphenomycin-Analoga konnten in Ausbeuten >90% erhalten werden.

Weiterhin wurde das Biphenomycin-Analogon **168** dargestellt, dessen *para,para*-Substitution der Methoxy-Substituenten am Biaryl dem Substitutionsmuster des Biphenomycins B (**11**) entspricht. Dazu mußte zunächst der entsprechende Baustein **101** synthetisiert werden (Kapitel 4.2.3). Ausgehend von Salicylaldehyd (**192**) wurde das Benzylbromid **96** durch Iodierung, Methylierung, Reduktion des Aldehyds und anschließende Bromierung hergestellt. Ein Glycin-Äquivalent **99** wurde anschließend mit **96** unter Verwendung des Cinchonidin-Katalysators **104** mit >96% ee zur Aminosäure **101** alkyliert. Ausgehend von **101** wurden in

einer ähnlichen Vorgehensweise die für die Suzuki-Kupplung benötigten Bausteine **107** und **111** synthetisiert (Abb. 80).



**Abb. 80:** Darstellung von **168**: a) ICl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 62%; b) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, Reflux, 16h, 92%; c) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2h, dann RT, 16h, 89%; d) PBr<sub>3</sub>, Toluol, 30 min, 40 °C dann 30 min, 100 °C, quant.; e) **101**, CsOH·H<sub>2</sub>O, kat. **104**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Toluol 1:2, -78 °C, 16h, 69%; f) 6 N HCl, Reflux, 16h, quant.; g) SOCl<sub>2</sub>, MeOH, Et<sub>2</sub>O, 4h, Reflux, dann 16h, RT, quant.; h) Boc<sub>2</sub>O, NaOH, Dioxan/H<sub>2</sub>O 1:1, 0 °C dann RT, 16h, 67%; i) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, Dioxan/H<sub>2</sub>O 1:1, 0 °C dann RT, 16h, 99%; j) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, Reflux, 16h, 92%; k) Bis(pinacolato)diboran, PdCl<sub>2</sub>(dppf), KOAc, DMSO, 80 °C, 4h, 56%; l) 2 N NaOH, Dioxan/MeOH 2:1, 0 °C dann RT, 16h, 99%; m) 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% P(*o*-tolyl)<sub>3</sub>, 3 Äq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Dioxan/H<sub>2</sub>O 9:1, 80 °C, 4h, 56%; n) L-Alanin-*tert*-butylester·HCl, EDC·HCl, HOBT, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C dann RT, 73%; o) 4 N HCl/Dioxan, RT, quant.; p) HATU, HOAt, DIPEA, langsame Zugabe von **155**, THF, RT, 48h, 34%.

Unter den für die Suzuki-Reaktion optimierten Bedingungen konnte das entsprechende Biaryl **134** in 56% Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Peptidkupplung mit L-Alanin-*tert*-butylester führte in 73% zu dem Dipeptid, welches nach Abspaltung der säurelabilen Schutzgruppen in quantitativer Ausbeute in den Cyclisierungsvorläufer **155** transformiert werden konnte. Die Cyclisierung zu **168** wurde unter analogen Bedingungen wie auch für die anderen Verbindungen durchgeführt. **168** konnte in 34% Ausbeute erhalten werden.

Die so erhaltenen Biphenomycin-Analoga wurden mittels NMR- und UV-CD-Spektroskopie untersucht, um Einblicke in die Atropisomerie und die Konformation der Verbindungen zu erhalten. Ergänzend wurden Kraftfeldrechnungen durchgeführt, bei denen Randbedingungen benutzt wurden, die aus ROESY-Experimenten erhalten wurden.

Temperaturabhängige NMR-Experimente zeigten, daß es bei den Verbindungen **162** und **163** in dem untersuchten Temperaturbereich (–40 bis 120 °C) nicht zu einer Aufspaltung der Signalsätze kam, was mit einer Äquilibrierung zu erklären wäre. Dies deutet entweder auf eine hohe Inversionsbarriere (kinetischer Effekt) oder auf die thermodynamische Bevorzugung eines Atropisomers hin. Ferner wurde gezeigt, daß die Analoga bei Raumtemperatur nicht als Atropisomergemisch vorzuliegen scheinen, weil auch beim Abkühlen der Proben keine Aufspaltung in zwei Signalsätze beobachtet werden konnte. Für die Verbindungen **165** und **166** lagen jedoch bei Raumtemperatur getrennte Signalsätze vor, die sich bei höheren Temperaturen (ca. 100 °C) äquilibrieren ließen. Beim Abkühlen wurde jedoch wieder das Ausgangsgemisch erhalten.

Die CD-spektroskopischen Untersuchungen zeigten, daß die CD-Spektren der Verbindungen **162** und **163**, bei denen die äußeren Stereozentren *like*-konfiguriert sind, eine starke Bande bei 220 nm mit positivem Vorzeichen aufweisen, was auf eine *M*-konfigurierte Biarylachse hinweist. Die CD-Spektren der an den äußeren Stereozentren *unlike*-konfigurierten Verbindungen **165** und **166** zeigten in diesem Bereich eine Bande mit negativem Vorzeichen, was auf eine *P*-Biarylachse hindeutet. Die Konfiguration der zentralen Aminosäure des Tripeptids scheint dabei nur geringen Einfluß auf die Axialchiralität zu haben. Allerdings liegen *unlike*-Verbindungen unter diesen Bedingungen als Mischungen vor, was durch die NMR-Experimente bestätigt wurde. Ferner wurde für die *unlike*-Analoga eine Lösungsmitte-abhängigkeit des Atropisomerenverhältnisses beobachtet: In einem protischen Medium wird der Anteil der *M*-Biaryle in den Mischungen größer.

Die in Wasser aufgenommenen CD-Spektren der voll entschützten Analoga zeigten für die *like*-Verbindungen **169** und **170** abermals positive Banden und damit *M*-Biaryle. Im Falle der *unlike*-Verbindungen **171** und **172** wurden nun aber einheitlich negative CD-Banden beobachtet, die die gleiche Amplitude aufwiesen wie die Banden der *like*-Verbindungen. Somit konnte gefolgert werden, daß die entschützten *unlike*-Verbindungen in Wasser als reine *P*-Biaryle vorliegen müssen.

Die ergänzend durchgeführten Kraftfeldrechnungen ergaben sowohl mit als auch ohne ROE-Randbedingungen für die *like*-Verbindungen **162** und **163** energieniedrigste Konformationen mit *M*-konfigurierten Biarylachsen. Diese Ergebnisse stehen somit im Einklang mit den

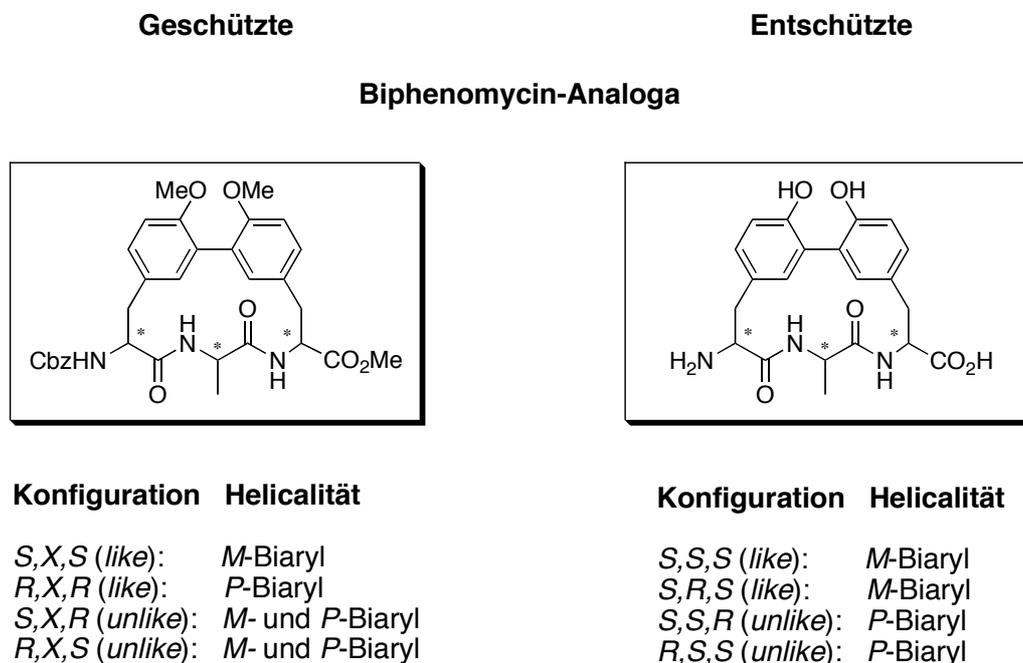
experimentellen Befunden. Für die *unlike*-Verbindungen **165** und **166** waren die Ergebnisse der Rechnungen nicht ganz eindeutig. Zwar wurde bei den Rechnungen ohne Randbedingungen für **166** ein *P*-Biaryl gefunden, welches ja die Hauptkomponente der Mischungen in Acetonitril darstellte. Allerdings trug die energieniedrigste Konformation von **165** ein *M*-Biaryl, was so nicht mit den experimentellen Befunden übereinstimmt. Grund hierfür könnte die Lösungsmittelabhängigkeit des *M/P*-Verhältnisses sein, die in den Rechnungen nicht adäquat modelliert werden konnte.

War bei den CD-spektroskopischen Untersuchungen der geschützten Analoga kein Einfluß der Konfiguration der zentralen Aminosäure auf die Axialchiralität festgestellt worden, so wurde in den Rechnungen klar, daß dieses Stereozentrum einen entscheidenden Einfluß auf die Konformation des Peptidrückgrats hat. So führte die Inversion an diesem Zentrum zu einer Verdrillung des Peptids um 180°. Dabei kam die Methylgruppe des Alanins in beiden Fällen (**162** und **163**) außerhalb des Macrocyclus zu liegen. Das C-terminale Stereozentrum hat ebenfalls einen profunden Einfluß auf die Peptidkonformation; auch hier kommt es zu einer Verdrillung. Die Konfiguration des N-Terminus hat wenn dann nur einen geringen Einfluß auf die Konformation des Peptidteils.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch diese Synthesestrategie zunächst alle zueinander diastereomeren Biphenomycin-Analoga hergestellt wurden, die sich in der Konfiguration der Stereozentren des Peptidrückgrats unterscheiden. Dabei betrug ausgehend vom Tyrosin die Gesamtausbeute über neun Schritte in der längsten linearen Sequenz bis zu 17%. Ferner wurde das am Biaryl *para,para*-substituierte Analogon **168** hergestellt, das ausgehend vom Benzylbromid **96** über zehn Schritte in der längsten linearen Sequenz in einer Gesamtausbeute von 5% erhalten werden konnte. Durch das orthogonale Schutzgruppenmuster und die Möglichkeit des modularen Aufbaus der Synthesebausteine eignet sich die hier ausgearbeitete Strategie zur Darstellung einer größeren Anzahl von Analoga. Eine weitere selektive Derivatisierung wird nach Abspaltung der orthogonalen Schutzgruppen am C- und N-Terminus möglich sein. Auch ein Transfer der Synthesesequenz an die Festphase ist denkbar: Eine Anknüpfung an den polymeren Träger könnte über den C- oder N-Terminus sowie auch über eine der Phenol-Funktionen am Biaryl erfolgen.

Die Konformationsanalyse der Analoga zeigte eine Abhängigkeit der Biarylhelicalität von der Konfiguration der C- und N-terminalen Stereozentren sowie des Lösungsmittels im Falle der *unlike*-konfigurierten Verbindungen **165** und **166**. Die Ergebnisse der Molekülrechnungen lassen den Schluß zu, daß die Konfigurationen des zentralen sowie des C-terminalen

Stereozentren einen Einfluß auf die Konformation des Peptidrückgrats haben. Somit können aus diesen Befunden Regeln abgeleitet werden (Abb. 81), um eine bestimmte Konformation zu erzeugen, was für die Entwicklung selektiv bindender Modulatoren von höchstem Interesse ist.



**Abb. 81:** Regeln zur selektiven Erzeugung von Konformationen.

So ergeben im Falle der geschützten Verbindungen *like*-konfigurierte C- und N-Termini eine einheitliche Helicalität der Biarylachse, die auch nicht durch Lösungsmittelleffekte beeinflusst wurden. *unlike*-konfigurierte C- und N-Termini führen dagegen zu Mischungen aus Atropisomeren, deren *M/P*-Verhältnis stark vom Lösungsmittel abhängt. Betrachtet man die entschützten Analoga, so ruft eine *like*-Konfiguration der C- und N-Termini ein *M*-Biaryl hervor, wogegen bei *unlike*-konfigurierten C- und N-Termini die Konfiguration der zentralen Aminosäure die Helicalität der Biarylachse determiniert: Bei *S*-Konfiguration wird ein *P*-Biaryl erhalten, bei *R*-Konfiguration müßte ein *M*-Biaryl resultieren.

Da eine geeignete Wahl der Konfigurationen der äußeren Stereozentren eine bestimmte Biarylchiralität hervorruft, besteht die Möglichkeit der Erzeugung von Selektivität, wenn die Analoga über den Biaryl-Teil gebunden werden, wie das z. B. für das Arylomycin A<sub>2</sub> (**17**) in der SPase I der Fall ist.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zur Synthese und Konformation der hier betrachteten Biphenomycin-Analoga stellen einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung und damit die Basis für weitergehende Untersuchungen der

Substanzklasse der Biarylcylopeptide dar. Dabei ist nicht nur die biologische Aktivität der Verbindungen in Abhängigkeit von ihrer Konformation im Hinblick auf Selektivität auf ein Zielprotein interessant, sondern auch eine etwaige Schaltbarkeit der Biarylchiralität – und damit der Gesamtkonformation des Moleküls – durch die Installation von Substituenten am Biaryl. Durch diese Schaltbarkeit der Konformation könnte somit Bindungselektivität gegenüber zwei verschiedenen Zielproteinen induziert oder Affinität durch externe Stimuli moduliert werden. Weiterhin könnten die Ergebnisse dieser Untersuchungen die Identifizierung des bislang unbekanntes Zielproteins der Biphenomycine unterstützen. Die mit Hilfe der Konformationsanalysen gefundenen Leitlinien zur Erzeugung von definierter Helicalität durch die Peptidstereozentren ermöglichen in Kombination mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten modularen Synthesestrategie das selektive Design von Biarylcylopeptiden. Im Hinblick auf die natürliche Bioaktivität der Biphenomycine und Arylomycine bestünde dadurch die Möglichkeit des Auffindens neuartiger Antibiotika, für die sich aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus bislang keine Resistenzen entwickeln konnten.

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Meßgeräte und Hilfsmittel

**NMR-Spektren** wurden mit einem Varian Mercury-Vx 400, einem Bruker Avance DRX 500 und einem Varian Unity Inova 600 aufgenommen. Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf das jeweilige Restsignal des Lösungsmittels (Chloroform- $d_1$ :  $\delta = 7.26$  ppm für  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 77.0$  ppm für  $^{13}\text{C}$ ; Methanol- $d_4$ :  $\delta = 3.35$  ppm für  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 49.3$  ppm für  $^{13}\text{C}$ ; DMSO- $d_6$ :  $\delta = 2.50$  ppm für  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 39.5$  ppm für  $^{13}\text{C}$ ; Acetonitril- $d_3$ :  $\delta = 1.94$  ppm für  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 1.32, 118.2$  ppm für  $^{13}\text{C}$ ).<sup>[73]</sup> Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, br.s = breites Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, t = Triplett, td = Triplett vom Dublett, q = Quartett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. Vertauschbare Zuordnungen wurden mit „\*“ bzw. „\*\*“ gekennzeichnet.

Die **GC-MS-Untersuchungen** wurden mit einem Gaschromatographen 6890 der Firma Hewlett Packard mit einer Kapillarsäule HP-5MS (25 m  $\times$  0.2 mm  $\times$  0.33  $\mu\text{m}$ ) der Firma Agilent, Helium als Trägergas und einem Massendetektor 5973 von der Firma Hewlett Packard durchgeführt. Das Temperaturprogramm hielt 1 min 100 °C und heizte anschließend über 5 min auf 300 °C. Die Temperatur wurde für weitere 5 min auf 300 °C gehalten.

Für die **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck verwendet. Zur Detektion wurden UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm) und ggf. folgende Anfärbereagenzien als Tauchlösung verwendet:

Reagenz A 2.5 g Molybdatophosphorsäure, 1 g Cer(IV)-sulfat und 6 ml konz. Schwefelsäure in 94 ml Wasser, Erhitzen der Platte auf 120 °C

Reagenz B 0.3 g Ninhydrin in 100 ml *n*-Butanol und 3 ml konz. Essigsäure, Erhitzen der Platte auf 120 °C

Reagenz C 0.5%ige Lösung von Kaliumpermanganat in Wasser, anschließendes Wässern der Platte

**Hochaufgelöste Massenspektren** wurden mit einem Jeol SX102A Spektrometer gemessen. Als Ionisierungsmethode wurde Fast Atom Bombardment (FAB) mit *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix verwendet.

Für die **präparative Säulenchromatographie** wurde ein CombiFlash Sq16x der Firma Isco mit Kieselgel der Firma Acros mit der Korngröße 35–70 µm eingesetzt. Hierzu wurde das Rohprodukt zunächst in der gleichen Masse Dichlormethan gelöst und dann so viel Isolute<sup>®</sup> der Firma Separtis hinzugefügt, bis die Lösung vollständig aufgesogen war. Das Dichlormethan wurde anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt auf die gepackte Chromatographiesäule gegeben. Für die Chromatographie kleiner Substanzmengen (< 5 g) wurden Polypropylensäulen mit Polyethylenfritten (20 µm Porendurchmesser) der Firma Alltech verwendet. Für größere Substanzmengen kamen MPLC-Glassäulen B-685 der Firma Merck zum Einsatz.

Zum Abmessen und Zugeben **kleiner Volumina** wurden Variopipetten der Firma Eppendorf (100–1000 µl und 10–100 µl) verwendet.

Die **spezifischen Drehwerte**  $[\alpha]_D^{20}$  wurden auf einem Schmidt&Hänsch Polartronic HHP Polarimeter ermittelt und sind auf das Licht der Natrium-D-Linie bezogen. Die Konzentration *c* in g/100 ml und das verwendete Lösungsmittel sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

**Schmelzpunkte** wurden an einer Schmelzpunktapparatur B-540 der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

Die **IR-Spektren** wurden mit einem Vector 22-Spektrometer (FT-IR) der Firma Bruker aufgenommen. Die Proben wurden als KBr-Verreibung gemessen.

Für die **analytische HPLC** und **analytische HPLC/ESI** wurden folgende Systeme verwendet:

Varian ProStar; CC250/4 Nucleosil 100-5 C6H5 ec, EC125/4 Nucleodur C18 Isis 3 µm und CC250/4 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus (alle Macherey & Nagel); Detektion: 290 nm; Flußrate 1.0 ml/min; Eluent A: Acetonitril; Eluent B: Wasser; Eluent C: 2% TFA in Wasser. Folgender Gradient wurde verwendet: 0–15 min: 55% A, 40% B, 5% C; 15–16 min: 0% A,

95% B, 5% C; 16–18 min: 0% A, 95% B, 5% C; 18–18.1 min: 55% A, 40% B, 5% C; 18.1–22 min: 55% A, 40% B, 5% C.

Hewlett Packard Series 1100/Finnigan LCQ Advantage MAX; CC125/4 Nucleodur C18 Gravity 3  $\mu\text{m}$  (Macherey & Nagel); Detektion: 280 nm; Flußrate: 1.0 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure. 0–1 min: 10% B; 1–10 min: 100% B; 10–12 min: 100% B, 12–12.1 min: 10% B; 12.1–15 min: 10% B.

Für die **präparative HPLC** wurde folgendes System verwendet:

Agilent Series 1100/LC/MSD VL; Vorsäule: VP50/21 Nucleodur C18 Gravity 5  $\mu\text{m}$ , Hauptsäule: VP125/21 Nucleodur C18 Gravity 5  $\mu\text{m}$ , (beide Macherey&Nagel); Detektion: 215 und 254 nm; Flußrate: 25 ml/min; Eluent A: Wasser; Eluent B: Acetonitril. Es wurde folgender Gradient verwendet: 0–1 min: 50% B; 1–8 min: 80% B; 8–8.1 min: 100% B; 8.1–10 min: 100% B; 10–10.1 min: 50% B; 10.1–13 min: 50% B (Gradient 1).

Zum Einengen der Substanzen nach der präparativen HPLC-Trennung wurden **Rotationsvakuumkonzentratoren** RVC 2-25 und eine Kühlfalle CT 02-50 der Firma Christ verwendet.

**UV/Vis-Spektren** wurden mit einem Cary 100 Bio UV/Vis-Spektrophotometer der Firma Varian aufgenommen. Es wurden Quarzglasküvetten mit einer Schichtdicke von  $d = 1.0$  mm verwendet.

**CD-Spektren** (Zirkulardichroismus) wurden mit einem J-715 Spectropolarimeter der Firma Jasco aufgenommen. Es wurden Quarzglasküvetten mit einer Schichtdicke von  $d = 10$  mm verwendet.

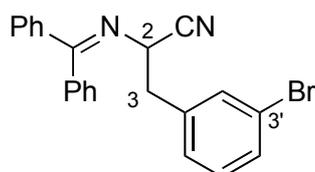
Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert, ggf. nach Standardvorschriften getrocknet<sup>[74]</sup> oder als kommerziell erworbene absolute Lösungsmittel eingesetzt. Wasser für HPLC-Trennungen wurde mit einem Milli-Q-System mit Q-Gard<sup>®</sup> 2-Kartuschen der Firma Millipore gereinigt. Alle Reaktionen, bei denen absolute Lösungsmittel eingesetzt wurden, wurden unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Alle hier nicht gesondert aufgeführten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, CombiBlocks Inc., Fluka, Sigma-Aldrich und Strem Chemicals Inc. erworben. Deuterierte Lösungsmittel wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen.

## 6.2 Versuche zu Kapitel 4.2

### 6.2.1 Darstellung der Bromphenylalanin-Bausteine

#### 6.2.1.1 Darstellung von *rac*-3-Bromphenylalanin (62)

*rac*-3-(3'-Bromphenyl)-2-(diphenylmethylenamino)-propannitril:<sup>[75]</sup>



61

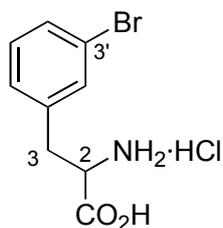
2-(Diphenylmethylenamino)-acetonitril (**60**, 44.0 g, 200 mmol, 1.0 Äq.) und TEBA (4.00 g, 17.0 mmol, 8.5 mol%) wurden in 80 ml Toluol vorgelegt und mit 140 ml einer 30%igen wäßrigen NaOH-Lösung versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur über 30 min eine Lösung von 3-Brombenzylbromid (**59**, 55.0 g, 0.22 mol, 1.1 Äq.) in 50 ml Toluol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde nach Zugabe von 100 ml Wasser mit Dichlormethan extrahiert (3 × 200 ml), die vereinigten org. Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das als leicht gelber Feststoff erhaltene Produkt i. Vak. getrocknet.

**Ausbeute:** 77.8 g, 0.20 mol, quantitativ.

**GC-MS:**  $t_R = 7.82$  min; 389 [M+H]<sup>+</sup>, 307, 219, 193, 165, 116, 102, 89.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 3.20$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, 3-H), 4.40 (dd,  $J = 14.1, 8.1$  Hz, 1H, 2-H), 6.90–6.81 (m, 2H, Ar-H), 7.03–7.64 (m, 10 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 42.4$  (C-3), 56.6 (C-2), 121.2 (C-1), 124.4 (C-Br), 129.5 (Ar-C), 130.4 (Ar-C), 131.1 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 132.3 (Ar-C), 133.5 (Ar-C), 135.0 (Ar-C), 137.4 (Ar-C), 140.8 (Ar-C), 176.6 (C=N).

***rac*-2-Amino-3-(3'-bromphenyl)-propansäure-Hydrochlorid:<sup>[75]</sup>**

Das Nitril **61** (77.0 g, 0.20 mol) wurde in 200 ml Toluol vorgelegt, mit 500 ml 6 N Salzsäure versetzt und für 16 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde der entstandene Feststoff abgesaugt. Die wäßrige Phase wurde etwas eingengt und der ausfallende Feststoff erneut abgesaugt. Die beiden Feststofffraktionen wurden vereinigt und i. Vak. getrocknet. **62** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 53.8 g, 0.19 mol, 97%.

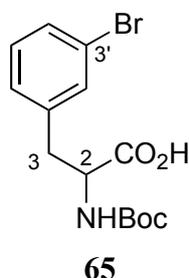
**GC-MS:**  $t_R = 4.54$  min, 245  $[M-Cl]^+$ , 224, 197, 169, 117, 91, 63.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 3.15$  (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 1H, 3-H), 3.30 (dd,  $J = 14.6, J = 5.7$  Hz, 1H, 3-H'), 4.27 (dd,  $J = 7.5, J = 5.8$  Hz, 1H, 2-H), 7.27–7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.45–7.53 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 36.7$  (C-3), 61.1 (C-2), 123.7 (C-3'), 129.3 (C-6'), 131.8 (C-4'), 133.4 (C-5'), 138.2 (C-2'), 161.7 (C-1'), 172.8 (C=O).

### 6.2.1.2 Darstellung der Suzuki-Kupplungspartner

*rac*-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-bromphenylalanin (2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3'-bromphenyl)-propansäure):<sup>[76]</sup>



Die Aminosäure **62** (19.8 g, 70.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 500 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) gelöst und mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung (45 ml, 1.3 Äq.) versetzt. Zu der auf 0 °C gekühlten Reaktionsmischung wurde über 30 min eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (21.5 g, 84.7 mmol, 1.2 Äq.) in 100 ml Dioxan getropft und nach beendeter Zugabe für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung etwas eingeeengt, mit 25 ml 25%iger Salzsäure auf pH 2 gebracht und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 200 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit 200 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt i. Vak. getrocknet. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 18.8 g, 54.6 mmol, 77%.

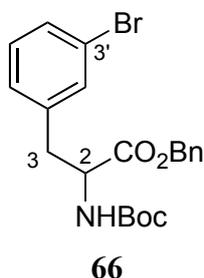
**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.81$  min; 344.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.41$  (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.95 (dd,  $J = 14.1, 9.7$  Hz, 1H, 3-H), 3.21 (dd,  $J = 14.0, 5.4$  Hz, 1H, 3-H'), 4.48 (dd,  $J = 9.8, 5.4$  Hz, 1H, 2-H), 7.18–7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 29.7$  (3 × CH<sub>3</sub>), 39.3 (C-3), 57.0 (C-2), 81.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 124.2 (Ar-C), 130.2 (Ar-C), 131.2 (Ar-C), 132.1 (Ar-C), 134.5 (Ar-C), 142.4 (Ar-C), 158.7 (Carbamat-C=O), 175.9 (C-1).

**HR-MS (FAB):** für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 344.0492, gefunden: 344.0469.

***rac-N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-bromphenylalaninbenzylester (2-tert-Butoxycarbonyl-amino-3-(3'-bromphenyl)-propansäurebenzylester):***



Die Boc-geschützte Aminosäure **65** (18.8 g, 54.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 400 ml DMF gelöst und mit Cäsiumcarbonat (28.9 g, 81.9 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Zu der Suspension wurde bei Raumtemperatur über 30 min eine Lösung von Benzylbromid (14.0 g, 9.7 ml, 81.9 mmol, 1.5 Äq.) in 80 ml DMF getropft und 16 h gerührt. Der Ansatz wurde auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit Diethylether extrahiert (3 × 250 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit 500 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt i. Vak. getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 17.5 g, 40.4 mmol, 74%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 10.84$  min;  $m/z = 457.8$  [M+Na]<sup>+</sup>.

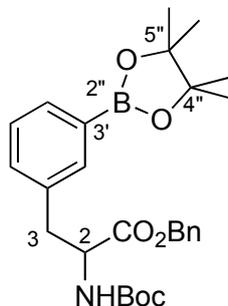
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3359$  cm<sup>-1</sup> (s), 3079 (m), 3033 (m), 2930 (s), 1737 (s), 1705 (s), 1569 (m), 1512 (s), 1450 (s), 1387 (s), 1366 (s), 1290 (m), 1262, (m) 1220 (s), 1179 (m), 1097 (m), 1059 (m), 1022 (m), 951 (s), 853 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.37$  (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.90 (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 1H, 3-H), 3.09 (dd,  $J = 14.6, 5.7$  Hz, 1H, 3-H'), 4.38 (dd,  $J = 7.5, 5.8$  Hz, 1H, 2-H), 5.12 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.12–7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.28–7.42 (m, 7H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 27.5$  (CH<sub>3</sub>), 36.9 (C-3), 55.2 (C-2), 69.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 79.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.8 (C-3'), 127.9 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 128.3 (2C, C-6', Ar-C), 128.4 (C-4'), 129.7 (Ar-C), 130.0 (C-5'), 132.2 (C-2'), 135.9 (2C, C-1', Ar-C), 139.9 (Carbamat-C=O), 172.0 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 434.0967, gefunden: 434.0993.

***rac-N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-(4',4',5',5'-tetramethyl-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl)-phenylalaninbenzylester (2-tert-Butoxycarbonylamino-3'-{(4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',3'',2''-dioxaborolan-2''-yl)-phenyl}-propansäurebenzylester:***



67

Der Benzylester **66** (14.3 g, 32.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 250 ml abs. DMSO gelöst und mit Kaliumacetat (9.69 g, 98.7 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde für 30 min mit Argon entgast. Nach Zugabe von Bis(pinacolato)diboran (9.62 g, 37.9 mmol, 1.15 Äq.) und PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.07 g, 1.32 mmol, 4 mol%) wurde die Reaktionsmischung unter einer Argonatmosphäre für 16 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit 100 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 250 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit 500 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt i. Vak. getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 14.5 g, 30.1 mmol, 92%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 11.35$  min;  $m/z = 504.1$  [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3359$  cm<sup>-1</sup> (m), 2983 (m), 1738 (s), 1702 (s), 1605 (w), 1508 (s), 1433 (m), 1359 (s), 1287 (w), 1264 (w), 1210 (m), 1174 (s), 1084 (w), 1061 (w), 1022 (w), 963 (s), 852 (s), 808 (s).

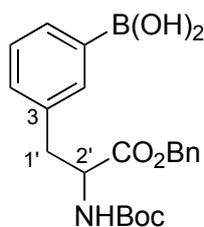
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.32$  (s, 12H, 4 × CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.95 (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 1H, 3-H), 3.09 (dd,  $J = 14.6, 5.7$  Hz, 1H, 3-H'), 4.36–4.40 (m, 1H, 2-H), 5.08–5.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.24–7.36 (m, 7H, Ar-H), 7.58–7.63 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 24.2$  (4 × CH<sub>3</sub>), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.5 (C-3), 55.5 (C-2), 66.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 79.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.9 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.8 (C-6'), 128.1 (2C, Ar-C), 128.3 (2C,

Ar-C), 128.4 (2C, C-5', Ar-C), 132.2 (C-4'), 133.0 (C-2'), 135.6 (C-3'), 135.9 (C-1'), 136.4 (Ar-C), 156.5 (Carbamat-C=O), 172.3 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für  $C_{27}H_{37}BNO_6$   $[M+H]^+$  berechnet: 482.2714, gefunden: 482.2715.

### 3-(2'-benzyloxycarbonyl-2'-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)-phenylboronsäure:



**68**

Der Benzylester **67** (1.82 g, 3.78 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 100 ml THF/Wasser 4:1 (v/v) gelöst. Nach Zugabe von Natriumperodat (2.43 g, 11.3 mmol, 3.0 Äq.) und 3 ml 1 N Salzsäure wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Dann wurden 100 ml Wasser zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 100 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit 200 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das als farbloser Feststoff angefallene Produkt i. Vak. getrocknet.

**Ausbeute:** 1.21 g, 3.02 mmol, 80%.

**Schmelzpunkt:** 194–196 °C (Zersetzung).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.67$  min;  $m/z = 1166$   $[3 M - 3 H_2O + Na]^+$ .

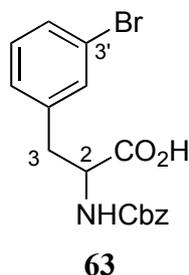
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3359$   $cm^{-1}$  (m), 1739 (s), 1705 (m), 1609 (s), 1502 (m), 1433 (m), 1282 (s), 1264 (m), 1216 (w), 1175 (m), 1084 (m), 1061 (m), 1024 (w), 963 (m), 852 (s), 824 (s).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 1.37$  (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 2.95 (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 1H, 3'-H), 3.09 (dd,  $J = 14.6, 5.7$  Hz, 1H, 3'-H'), 4.36–4.42 (m, 1H, 2'-H), 5.10 (s, 2H,  $\underline{CH}_2Ph$ ), 7.16–7.36 (m, 7H, Ar-H), 7.42–7.29 (m, 2H, Ar-H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 27.5$  ( $C(\underline{CH}_3)_3$ ), 37.5 (C-3'), 55.5 (C-2'), 66.7 ( $\underline{CH}_2Ph$ ), 79.5 ( $\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$ ), 127.8 (C-6), 128.1 (2C, Ar-C), 128.3 (2C, Ar-C), 128.4 (2C, C-5, Ar-C), 132.2 (C-4), 133.0 (C-2), 134.2 (C-3), 135.9 (C-1), 136.2 (Ar-C), 156.6 (Carbamat-C=O), 172.4 (Ester-C=O).

**HR-MS** (FAB): für  $C_{21}H_{26}BNO_6$   $[M]^+$  berechnet: 399.1853, gefunden: 399.1858.

***rac*-N-(Benzyloxycarbonyl)-3-bromphenylalanin (2-Benzyloxycarbonylamino-3-(3'-bromphenyl)-propansäure):<sup>[77]</sup>**



Die Aminosäure **62** (19.8 g, 70.6 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumcarbonat (18.1 g, 70.6 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 800 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der Reaktionsmischung wurde über 45 min eine Lösung von Chlorameisensäurebenzylester (12.0 g, 10.0 ml, 70.6 mmol, 1.0 Äq.) in 200 ml Dioxan getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 30 ml 25%iger Salzsäure auf pH 1 gebracht und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 250 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit 500 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Produkt i. Vak. getrocknet und durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 7:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 29.0 g, 70.6 mmol, quantitativ.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.54 (Dichlormethan/Methanol 7:1, v/v).

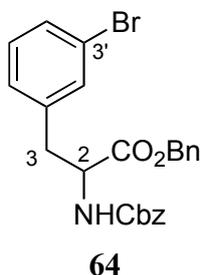
**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.77$  min; 378.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.91$  (dd,  $J = 13.2, 9.5$  Hz, 1H, 3-H), 3.19 (dd,  $J = 14.0, 4.8$  Hz, 1H, 3-H'), 4.41 (dd,  $J = 9.4, 4.9$  Hz 1H, 2-H), 5.02–5.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.01–7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.29–7.41 (m, 7H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 36.9$  (C-3), 56.2 (C-2), 66.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 122.4 (Ar-C), 128.4 (2C, Ar-C), 128.7 (2C, Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 131.3 (Ar-C), 132.9 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 141.7 (Ar-C), 157.0 (Carbamat-C=O), 174.1 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 378.0335, gefunden: 378.0337.

***rac*-N-(Benzyloxycarbonyl)-3-bromphenylalaninbenzylester (2-Benzyloxycarbonyl-amino-3-(3'-bromphenyl)-propansäurebenzylester):**



Die Cbz-geschützte Aminosäure **63** (20.0 g, 52.9 mmol, 1.0 Äq.) und Cäsiumcarbonat (25.8 g, 79.8 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 400 ml DMF gelöst und über 20 min eine Lösung von Benzylbromid (13.6 g, 9.4 ml, 79.3 mmol, 1.5 Äq.) in 80 ml DMF bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 h gerührt und dann mit 500 ml Wasser versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 × 500 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit 1000 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt i. Vak. getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 17.5 g, 36.0 mmol, 68%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v).

**GC-MS:**  $t_R = 6.38$  min,  $m/z = 468.4$  [M+H]<sup>+</sup>.

**HPLC-ESI:**  $t_R = 10.71$  min;  $m/z = 467.4$  [M]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3327$  cm<sup>-1</sup> (m), 3065 (m), 3034 (m), 1724 (s), 1660 (m), 1598 (w), 1569 (w), 1538 (w), 1499 (m), 1455 (m), 1390 (w), 1344 (w), 1214 (s), 1177 (s), 1054 (w), 855 (s).

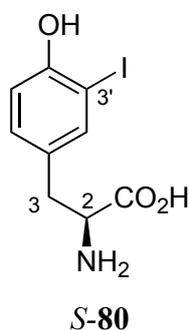
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 2.92$  (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 1H, 3-H), 3.12 (dd,  $J = 14.6, 5.7$  Hz, 1H, 3-H'), 4.47 (dd,  $J = 7.5, 5.8$  Hz 1H, 2-H), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.11–7.15 (m, 2H, Ar-H), 7.22–7.40 (m, 12H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 36.9$  (C-3), 55.6 (C-2), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 66.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 122.1 (C-3'), 127.5 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 128.0 (2C, Ar-C), 128.1 (2C, Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.3 (2C, C-6', Ar-C), 128.4 (C-4'), 129.8 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 132.2 (Ar-C), 135.8 (C-5'), 136.9 (C-2'), 139.7 (2C, C-1', Ar-C), 157.2 (Carbamat-C=O), 171.7 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 468.0810, gefunden: 468.0793.

## 6.2.2 Darstellung der Tyrosin-Bausteine

**(S)-3-Iodtyrosin ((S)-2-Amino-3-(4'-hydroxyphenyl-3'-iod)-propansäure):<sup>[78]</sup>**



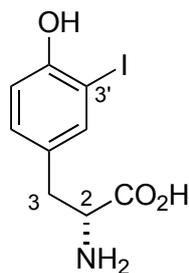
L-Tyrosin (L-79, 45.3 g, 0.25 mol, 1.0 Äq.) wurde in 500 ml konz. Ammoniaklösung gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung von Iod (63.5 g, 0.25 mol, 1.0 Äq.) in 75 ml Ethanol wurde über einen Zeitraum von 60 min bei 0 °C zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktionsmischung i. Vak. eingengt und der Rückstand mit 200 ml Eisessig auf pH 5 angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Aceton (2 × 200 ml) gewaschen und für eine Stunde in 500 ml Aceton gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde erneut filtriert und i. Vak. getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**ACHTUNG:** Bei der Reaktion kann sich der in trockenem Zustande hochexplosiven Iodstickstoff am Auslauf des Tropftrichters absetzen! Zur Zerstörung des Iodstickstoffs sollte der Tropftrichter *vorsichtig* in ein mit einer ges. Natriumthiosulfat-Lösung gefülltes Becherglas gestellt werden.

**Ausbeute:** 75.2 g, 0.25 mol, 98%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2.82 (dd, *J* = 13.8, 9.1 Hz, 1H, 3-H), 3.02 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 4.28 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.18 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 36.1 (C-3), 55.3 (C-2), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 130.3 (C-6'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-2'), 157.5 (C-4'), 172.8 (C-1).

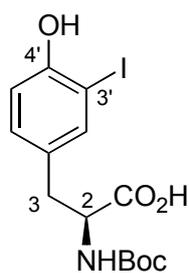
**(R)-3-Iodtyrosin ((R)-2-Amino-3-(4'-hydroxyphenyl-3'-iod)-propansäure):<sup>[78]</sup>****R-80**

Analog der obigen Vorschrift wurde D-Tyrosin (D-79, 45.3 g, 0.25 mol, 1.0 Äq.) mit Iod (63.5 g, 0.25 mol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 58.5 g, 0.19 mol, 76%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 2.82 (dd,  $J$  = 13.8, 9.1 Hz, 1H, 3-H), 3.02 (dd,  $J$  = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 4.28 (dd,  $J$  = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 6.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.62 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 36.1 (C-3), 55.3 (C-2), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 130.3 (C-6'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-2'), 157.5 (C-4'), 172.8 (C-1).

**L-Boc-Iodtyrosin ((S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4'-hydroxy-3'-iodphenyl)-propionsäure):<sup>[79]</sup>****S-81**

(S)-3-Iodtyrosin (S-80, 20.0 g, 65.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 600 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) gelöst, mit 2 N NaOH-Lösung (49 ml, 98.0 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde über 45 min eine Lösung von Di-tert-butylidicarbonat (19.8 g, 78.2 mmol, 1.2 Äq.) in 100 ml Dioxan zu der Reaktionsmischung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Ethylacetat aufgenommen

und durch Zugabe von 1 M Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 × 100 ml), die vereinigten org. Phasen mit 200 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Das Produkt **S-81** wurde nach Trocknen i. Vak. als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 26.0 g, 63.8 mmol, 98%.

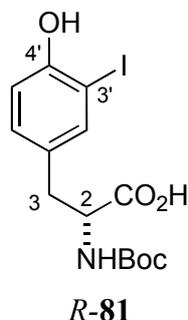
**HPLC-ESI:**  $t_R = 7.86$  min,  $m/z = 408.3$   $[M+H]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.36$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.82 (dd,  $J = 13.8, 9.1$  Hz, 1H, 3-H), 3.02 (dd,  $J = 13.9, 5.5$  Hz, 1H, 3-H'), 4.28 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H, 2-H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.18 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.62 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, 2'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 27.5$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 36.1 (C-3), 55.3 (C-2), 79.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 128.1 (C-6'), 130.3 (C-4'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.8 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_5$   $[M]^+$  berechnet: 407.0230, gefunden: 407.0214.

**D-Boc-Iodtyrosin ((R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4'-hydroxy-3'-iodphenyl)-propionsäure):**<sup>[79]</sup>



Analog der obigen Vorschrift wurde (*R*)-3-Iodtyrosin (**R-80**, 20.0 g, 65.1 mmol, 1.0 Äq.) in 600 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) gelöst, mit 2 N NaOH-Lösung (49 ml, 98.0 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde über 45 min eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (19.8 g, 78.2 mmol, 1.2 Äq.) in 100 ml Dioxan zu der Reaktionsmischung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Trocknen i. Vak. wurde **R-81** als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 22.4 g, 55.3 mmol, 85%.

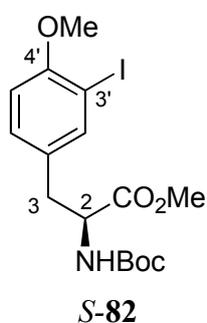
**HPLC-ESI:**  $t_R = 7.86$  min,  $m/z = 408.3$   $[M+H]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.36$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.82 (dd,  $J = 13.8, 9.1$  Hz, 1H, 3-H), 3.02 (dd,  $J = 13.9, 5.5$  Hz, 1H, 3-H'), 4.28 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H, 2-H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.18 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H, 6'-H), 7.62 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, 2'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 27.5$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 36.1 (C-3), 55.3 (C-2), 79.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 128.1 (C-6'), 130.3 (C-4'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.8 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_5$   $[\text{M}]^+$  berechnet: 407.0230, gefunden: 407.0199.

**(*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(4'-methoxy-3'-iodphenyl)-propionsäuremethyl-ester:<sup>[80]</sup>**



L-Boc-Iodtyrosin (*S*-**81**, 11.0 g, 27.0 mmol, 1.0 Äq.), Iodmethan (12.5 g, 5.48 ml, 88.4 mmol, 3.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (16.3 g, 118 mmol, 4.0 Äq.) wurden in 200 ml Aceton für 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurden 100 ml Wasser zu der Reaktionsmischung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert ( $2 \times 100$  ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit 200 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand i. Vak. getrocknet. Das Produkt *S*-**82** wurde als zähes farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 10.9 g, 25.1 mmol, 93%.

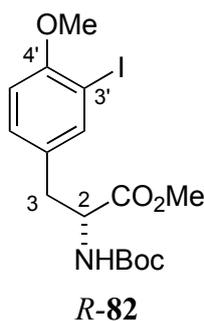
**HPLC-ESI:**  $t_R = 9.72$  min,  $m/z = 456.4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.38$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.80 (dd,  $J = 13.8, 9.1$  Hz, 1H, 3-H), 3.01 (dd,  $J = 13.9, 5.5$  Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H, 2-H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.17 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H, 6'-H), 7.60 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 27.5$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 36.1 (C-3), 51.5 ( $\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 55.3 (C-2), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 79.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 128.1 (C-6'), 130.3 (C-4'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.8 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{INO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 436.0621, gefunden: 436.0608.

**(*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(4'-methoxy-3'-iodphenyl)-propionsäuremethylester:**



Analog der obigen Vorschrift wurden D-Boc-Iodtyrosin (*R*-**81**, 29.8 g, 73.1 mmol, 1.0 Äq.), Iodmethan (31.1 g, 13.7 ml, 0.22 mol, 3.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (30.4 g, 0.22 mol, 3.0 Äq.) in 200 ml Aceton für 16 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung und Trocknen i. Vak. wurde *R*-**82** als zähes farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 30.1 g, 69.4 mmol, 95%.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-75^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 9.74$  min,  $m/z = 456.3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

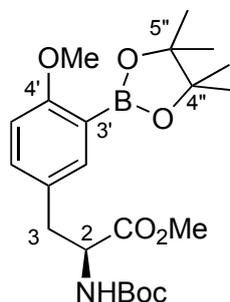
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3362$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2977 (m), 2838 (m), 1714 (s), 1599 (m), 1493 (s), 1440 (m), 1366 (m), 1281 (m), 1246 (m), 1175 (m), 1051 (m), 1019 (m), 813 (s).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.38$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.80 (dd,  $J = 13.8, 9.1$  Hz, 1H, 3-H), 3.01 (dd,  $J = 13.9, 5.5$  Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H, 2-H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.17 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H, 6'-H), 7.60 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 27.5$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 36.1 (C-3), 51.5 ( $\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 55.3 (C-2), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 79.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 128.1 (C-6'), 130.3 (C-4'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.8 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{INO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 436.0621, gefunden: 436.0623.

**(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-[4'-methoxy-3'-(4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',2'',3''-dioxaborolan-2''-yl)-phenyl]-propionsäuremethylester:<sup>[81]</sup>**



**83**

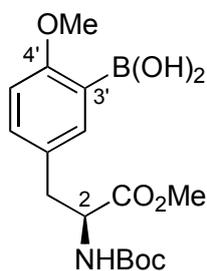
Der Methylester *S*-**82** (1.80 g, 4.14 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 40 ml abs. DMSO gelöst. Nach Zugabe von Kaliumacetat (1.22 g, 12.4 mmol, 3.0 Äq.) wurde die Mischung für 30 min mit Argon entgast. Danach wurden Bis(pinacolato)diboran (1.58 g, 6.21 mmol, 1.5 Äq.) und [1,1'-Bis(diphenylphosphano)-ferrocen]-dichlorpalladium(II)-Dichlormethan-Komplex (144 mg, 0.17 mmol, 4 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h auf 80 °C erhitzt. Zu der abgekühlten Suspension wurden 50 ml Wasser gegeben und die Mischung mit Ethylacetat (3 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Die Verbindung **83** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.67 g, 3.84 mmol, 93%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.32 (s, 12H, 4 × CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.87 (dd, *J* = 13.8, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 3.06 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.25 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.9 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 36.1 (C-3), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.3 (C-2), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 64.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 128.8 (C-6'), 130.3 (C-4'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.8 (C-1).

**(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-[4'-methoxy-3'-(boronyl)-phenyl]-propionsäure-methylester:<sup>182]</sup>****84**

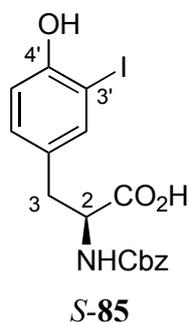
Der Methylester **83** (936 mg, 1.64 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 40 ml THF/Wasser 4:1 (v/v) gelöst und Natriumperodat (1.05 g, 4.92 mmol, 3.0 Äq.) sowie 3 ml 1 N Salzsäure zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 40 ml Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 × 80 ml) wurden die vereinigten org. Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Produkt i. Vak. getrocknet. Die Verbindung **84** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 820 mg, 1.63 mmol, 99%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.87 (dd, *J* = 13.8, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 3.06 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.25 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.1 (C-3), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.3 (C-2), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 79.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 128.8 (C-6'), 130.3 (C-4'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.8 (C-1).

**L-Cbz-Iodtyrosin ((S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4'-hydroxy-3'-iodphenyl)-propionsäure):<sup>[83]</sup>**



(S)-3-Iodtyrosin (*S*-**80**, 24.3 g, 79.2 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (6.65 g, 79.2 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 600 ml Wasser/Dioxan 1:1 (v/v) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde bei dieser Temperatur über 45 min eine Lösung von Chlorameisensäurebenzylester (13.5 g, 11.1 ml, 79.2 mmol, 1.0 Äq.) in 100 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und 16 h nachgerührt. Nachdem die Reaktionsmischung mit 500 ml 1 M Salzsäure versetzt wurde, wurde die Mischung mit Ethylacetat (2 × 500 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit 500 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt nach Trocknen i. Vak. Die Aufreinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 34.1 g, 77.3 mmol, 98%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v)).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +14.0° (c = 0.1, CH<sub>3</sub>OH).

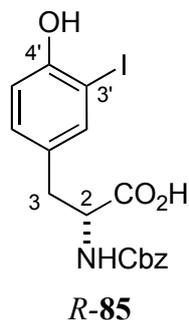
**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 7.80 min, *m/z* = 441.8 [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2.83 (dd, *J* = 13.9, 9.3 Hz, 1H, 3-H), 3.07 (dd, *J* = 13.9, 5.4 Hz, 1H, 3-H'), 4.35 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H, 2-H), 5.04–5.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.21–7.35 (m, 5H, Ph-H), 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 36.0 (C-3), 55.6 (C-2), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 85.0 (C-3'), 110.8 (C-5'), 126.8 (Ar-C), 127.1 (2C, Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.3 (C-2'), 130.3 (C-1'), 131.3 (C-4'), 140.0 (Ar-C), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.5 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>INO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 442.0151, gefunden: 442.0182.

**D-Cbz-Iodtyrosin ((*R*)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(4'-hydroxy-3'-iodphenyl)-propionsäure):**



Analog der obigen Vorschrift wurden (*R*)-3-Iodtyrosin (*R*-**80**, 38.7 g, 0.13 mol, 1.0 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (10.9 g, 130 mmol, 1.0 Äq.) in 1000 ml Wasser/Dioxan 1:1 (v/v) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde bei dieser Temperatur über 45 min eine Lösung von Chlorameisensäurebenzylester (22.2 g, 18.3 ml, 0.13 mol, 1.0 Äq.) in 100 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und 16 h gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v) wurde *R*-**85** als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 52.4 g, 0.12 mol, 91%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -14.1° (c = 0.1, CH<sub>3</sub>OH).

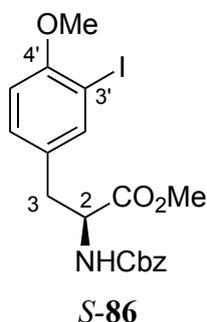
**HPLC-ESI:** *t*<sub>R</sub> = 7.80 min, *m/z* = 441.8 [M+H]<sup>+</sup>.

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3302 cm<sup>-1</sup> (m), 1695 (s), 1597 (m), 1568 (s), 1537 (m), 1475 (m), 1455 (m), 1338 (m), 1219 (m), 1056 (m), 854 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 2.79 (dd, *J* = 13.9, 9.3 Hz, 1H, 3-H), 3.06 (dd, *J* = 13.9, 5.4 Hz, 1H, 3-H'), 4.34 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H, 2-H), 5.01–5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.26–7.33 (m, 5H, Ph-H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 36.0 (C-3), 55.6 (C-2), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 85.0 (C-3'), 110.8 (C-5'), 126.8 (Ar-C), 127.1 (2C, Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.3 (C-2'), 130.3 (C-1'), 131.3 (C-4'), 140.0 (Ar-C), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.5 (C-1).

**HR-MS (FAB):** für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>INO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 442.0151, gefunden: 442.0196.

**(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(4'-methoxy-3'-iodophenyl)-propionsäuremethylester:<sup>[83]</sup>**

L-Cbz-Iodtyrosin (*S*-**85**, 18.3 g, 40.2 mmol, 1.0 Äq.), Iodmethan (17.1 g, 7.5 ml, 121 mmol, 3.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (22.2 g, 161 mmol, 4.0 Äq.) wurden in 500 ml Aceton vorgelegt und für 20 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurden 500 ml Wasser zu der Reaktionsmischung gegeben und mit Ethylacetat (2 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 500 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand i. Vak. getrocknet. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

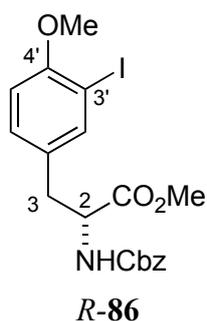
**Ausbeute:** 17.9 g, 38.2 mmol, 95%.

**HPLC-ESI:**  $t_R = 9.67$  min,  $m/z = 469.7$  [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 2.82$  (dd,  $J = 13.9, 9.3$  Hz, 1H, 3-H), 3.05 (dd,  $J = 13.9, 5.4$  Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.38 (dd,  $J = 9.3, 5.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.01–5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H, 6'-H), 7.24–7.36 (m, 5H, Ph-H), 7.62 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 36.0$  (C-3), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.6 (C-2), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 85.0 (C-3'), 110.8 (C-5'), 126.8 (Ar-C), 127.1 (2C, Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.3 (C-2'), 130.3 (C-1'), 131.3 (C-4'), 140.0 (Ar-C), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.5 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>INO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 470.0464, gefunden: 470.0443.

**(R)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4'-methoxy-3'-iodphenyl)-propionsäuremethylester:**

Analog der obigen Vorschrift wurden D-Cbz-Iodtyrosin (*R-85*, 55.3 g, 0.13 mol, 1.0 Äq.), Iodmethan (53.4 g, 23.4 ml, 0.39 mol, 3.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (52.5 g, 0.39 mol, 3.0 Äq.) wurden in 300 ml Aceton vorgelegt und für 16 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung wurde *R-86* als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 50.6 g, 0.11 mmol, 83%.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-28^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>3</sub>OH).

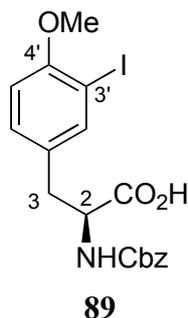
**HPLC-ESI:**  $t_R = 9.67$  min,  $m/z = 469.7$  [M]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3362$  cm<sup>-1</sup> (w), 2923 (m), 1732 (s), 1505 (m), 1455 (m), 1222 (m), 1178 (m), 799 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 2.82$  (dd,  $J = 13.9, 9.3$  Hz, 1H, 3-H), 3.05 (dd,  $J = 13.9, 5.4$  Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.38 (dd,  $J = 9.3, 5.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.01–5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H, 6'-H), 7.25–7.36 (m, 5H, Ph-H), 7.62 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 36.0$  (C-3), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.6 (C-2), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 85.0 (C-3'), 110.8 (C-5'), 126.8 (Ar-C), 127.1 (2C, Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.3 (C-2'), 130.3 (C-1'), 131.3 (C-4'), 140.0 (Ar-C), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.5 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>INO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 470.0464, gefunden: 470.0443.

**(S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4'-methoxy-3'-iodophenyl)-propionsäure:**

Der Methylester *S*-**86** (1.72 g, 3.66 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 30 ml Dioxan/Methanol 2:1 (v/v) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde über 10 min eine 2 N NaOH-Lösung (9 ml, 18.3 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 8 ml einer 25%igen Salzsäure-Lösung gegeben und die wäßrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 × 30 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Trocknen i. Vak. wurde die Verbindung **89** als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.65 g, 3.62 mmol, 99%.

**Schmelzpunkt:** 99–102 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +58° (c = 0.3, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.71$  min,  $m/z = 455.9$  [M+H]<sup>+</sup>.

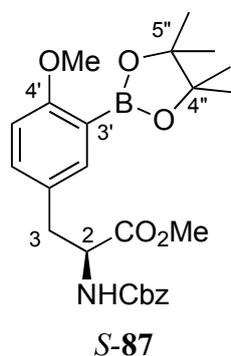
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3347$  cm<sup>-1</sup> (m), 3031 (m), 2956 (m), 1717 (s), 1605 (m), 1527 (s), 1505 (m), 1454 (s), 1419 (m), 1337 (m), 1252 (m), 1071 (w), 1014 (m), 819 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 2.82$  (dd,  $J = 13.9, 9.3$  Hz, 1H, 3-H), 3.10 (dd,  $J = 13.9, 5.4$  Hz, 1H, 3-H'), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (dd,  $J = 9.3, 5.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.01–5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H, 6'-H), 7.27–7.34 (m, 5H, Ph-H), 7.64 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 36.0$  (C-3), 55.6 (C-2), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 85.0 (C-3'), 110.8 (C-5'), 126.8 (Ar-C), 127.1 (2C, Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.3 (C-2'), 130.3 (C-1'), 131.3 (C-4'), 140.0 (Ar-C), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.5 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 455.0230, gefunden: 455.0234.

**(S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-[4'-methoxy-3'-(4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',2'',3''-dioxaborolan-2''-yl)-phenyl]-propionsäuremethylester:<sup>[84]</sup>**



Der Methylester *S-86* (18.8 g, 40.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 150 ml abs. DMSO gelöst. Nach Zugabe von Kaliumacetat (11.8 g, 0.12 mol, 3.0 Äq.) wurde die Mischung für 30 min mit Argon entgast. Danach wurden Bis(pinacolato)diboran (11.7 g, 46.1 mmol, 1.15 Äq.) und [1,1'-Bis(diphenylphosphano)-ferrocen]-dichlorpalladium(II)-Dichlormethan-Komplex (1.31 g, 1.60 mmol, 4 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h auf 80 °C erhitzt. Zu der abgekühlten Suspension wurden 100 ml Wasser gegeben und die Mischung mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt. Die Zielverbindung wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 15.4 g, 32.9 mmol, 82%.

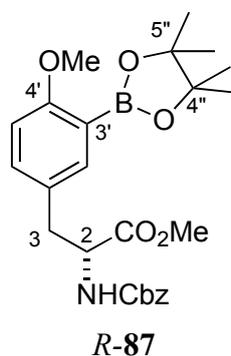
**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.32 (s, 12H, 4 × CH<sub>3</sub>), 2.87 (dd, *J* = 13.8, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 3.06 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 5.03 (dd, *J* = 12.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.26–7.34 (m, 6H, 6'-H, Ph-H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 23.9 (4 × CH<sub>3</sub>), 36.6 (C-3), 51.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.7 (C-2), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 64.0 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 83.6 (C-3'), 110.4 (C-5'), 126.7 (Ar-C), 127.0 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.4 (C-1'), 133.4 (C-2'), 137.4 (Ar-C), 157.1 (Carbamat-C=O), 163.5 (C-4'), 172.7 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>BNO<sub>7</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 469.2272, gefunden: 469.2274; für C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BNO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 470.2350, gefunden: 470.2373.

**(R)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-[4'-methoxy-3'-(4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',2'',3''-dioxaborolan-2''-yl)-phenyl]-propionsäuremethylester:**



Analog der obigen Vorschrift wurde Methylester *R-86* (44.2 g, 94.2 mmol, 1.0 Äq.) in 250 ml abs. DMSO gelöst. Nach Zugabe von Kaliumacetat (27.7 g, 0.29 mol, 3.0 Äq.) wurde die Mischung für 30 min mit Argon entgast. Danach wurden Bis(pinacolato)diboran (27.5 g, 0.11 mmol, 1.15 Äq.) und [1,1'-Bis(diphenylphosphano)-ferrocen]-dichlorpalladium(II) (3.08 g, 3.77 mmol, 4 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h auf 80 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde *R-87* als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 24.7 g, 52.8 mmol, 56%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v)).

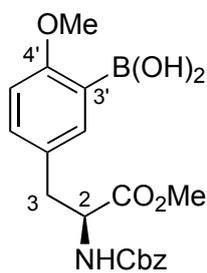
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +35° (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3362 cm<sup>-1</sup> (w), 2978 (m), 1723 (s), 1606 (m), 1498 (s), 1420 (m), 1351 (m), 1285 (w), 1214 (m), 1178 (m), 1146 (w), 1073 (m), 1028 (w), 854 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.32 (s, 12H, 4 × CH<sub>3</sub>), 2.87 (dd, *J* = 13.8, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 3.06 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 5.03 (dd, *J* = 12.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.27–7.35 (m, 6H, 6'-H, Ph-H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 23.9 (4 × CH<sub>3</sub>), 36.6 (C-3), 51.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.7 (C-2), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 64.0 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 83.6 (C-3'), 110.4 (C-5'), 126.7 (Ar-C), 127.0 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.4 (C-1'), 133.4 (C-2'), 137.4 (Ar-C), 157.1 (Carbamat-C=O), 163.5 (C-4'), 172.7 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BNO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 470.2350, gefunden: 470.2377.

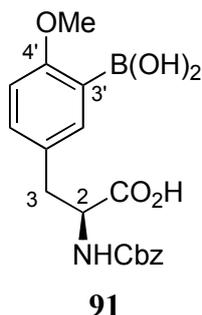
**(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3'-boronyl-4'-methoxy-phenyl)-propionsäuremethylester:<sup>[85]</sup>****90**

Der Methylester *S*-**87** (1.19 g, 2.53 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 50 ml THF/Wasser 4:1 (v/v) gelöst und Natriumperodat (1.62 g, 7.60 mmol, 3.0 Äq.) sowie 2 ml 1 N Salzsäure zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 50 ml Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 × 80 ml) wurden die vereinigten org. Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Produkt i. Vak. getrocknet. Die Verbindung **90** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 878 mg, 2.23 mmol, 90%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2.87 (dd, *J* = 13.8, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 3.06 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 5.01–5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.26–7.31 (m, 6H, 6'-H, Ph-H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 36.6 (C-3), 51.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.7 (C-2), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 83.6 (C-3'), 110.4 (C-5'), 126.7 (Ar-C), 127.0 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.4 (C-1'), 133.4 (C-2'), 137.4 (Ar-C), 157.1 (Carbamat-C=O), 163.5 (C-4'), 172.7 (C-1).

**(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3'-boronyl-4'-methoxy-phenyl)-propionsäure:**<sup>[85]</sup>

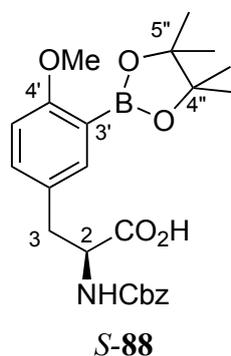
Der Methylester **90** (878 mg, 2.27 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 30 ml Dioxan/Methanol 2:1 (v/v) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde bei dieser Temperatur über 10 min eine 2 N NaOH-Lösung (5.7 ml, 11.4 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft und die Mischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 25 ml 25%iger Salzsäure auf pH 1 gebracht. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wurde die Mischung Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Trocknen i. Vak. wurde die Verbindung **91** als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 838.6 mg, 2.25 mmol, 99%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2.87 (dd, *J* = 13.8, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 3.06 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 5.01–5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.25–7.32 (m, 6H, 6'-H, Ph-H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 36.6 (C-3), 54.7 (C-2), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 83.6 (C-3'), 110.4 (C-5'), 126.7 (Ar-C), 127.0 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.4 (C-1'), 133.4 (C-2'), 137.4 (Ar-C), 157.1 (Carbamat-C=O), 163.5 (C-4'), 172.7 (C-1).

**(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[4'-methoxy-3'-(4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',2'',3''-dioxaborolan-2''-yl)-phenyl]-propionsäure:**<sup>[85]</sup>



Der Methylester *S-87* (14.2 g, 30.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 200 ml Dioxan/MeOH 2:1 (v/v) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde bei dieser Temperatur über 30 min eine wäßrige 2 N NaOH-Lösung (75 ml, 0.15 mol, 5.0 Äq.) getropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 25 ml 25%iger Salzsäure auf pH 1 gebracht. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde die Mischung Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 200 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Trocknen i. Vak. wurde die Verbindung *S-88* als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 13.7 g, 30.1 mmol, 99%.

$[\alpha]_D^{20}$ : +54° (c = 1.1, CH<sub>3</sub>OH).

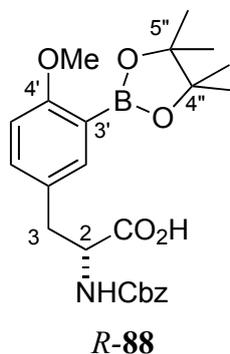
**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.81$  min,  $m/z = 478.3$  [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.32 (s, 12H, 4 × CH<sub>3</sub>), 2.86 (dd,  $J = 13.8, 9.4$  Hz, 1H, 3-H), 3.12 (dd,  $J = 14.0, 5.0$  Hz, 1H, 3-H'), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (dd,  $J = 9.1, 4.9$  Hz, 1H, 2-H), 5.00–5.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 5'-H), 7.25–7.31 (m, 6H, 6'-H, Ph-H), 7.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 25.1 (4 × CH<sub>3</sub>), 37.8 (C-3), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 57.0 (C-2), 67.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 84.8 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 111.0 (Ar-C), 111.7 (C-5'), 114.9 (C-3'), 128.5 (Ar-C), 128.7 (C-6'), 128.9 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 131.3 (C-1'), 132.4 (Ar-C), 134.7 (C-2'), 134.8 (Ar-C), 156.1 (C-4'), 164.7 (Carbamat-C=O), 175.2 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BNO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 456.2194, gefunden: 456.2200.

**(R)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-[4'-methoxy-3'-(4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',2'',3''-dioxaborolan-2''-yl)-phenyl]-propionsäure:**



In Anlehnung an die obige Vorschrift wurde Methylester *R-87* (24.7 g, 52.6 mmol, 1.0 Äq.) in 230 ml Dioxan/MeOH 2:1 (v/v) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde bei dieser Temperatur über 45 min eine wäßrige 2 N NaOH-Lösung (130 ml, 0.26 mol, 5.0 Äq.) getropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Trocknen i. Vak. wurde *R-88* als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 23.4 g, 51.5 mmol, 98%.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-55^\circ$  (c = 1.1, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.81$  min,  $m/z = 478.3$  [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2997$  cm<sup>-1</sup> (m), 1721 (s), 1606 (m), 1538 (s), 1505 (m), 1420 (m), 1352 (m), 1285 (m), 1215 (s), 1178 (s), 1073 (m), 1029 (m), 855 (s), 815 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.32$  (s, 12H, 4 × CH<sub>3</sub>), 2.86 (dd,  $J = 13.8, 9.4$  Hz, 1H, 3-H), 3.12 (dd,  $J = 14.0, 5.0$  Hz, 1H, 3-H'), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (dd,  $J = 9.1, 4.9$  Hz, 1H, 2-H), 5.00–5.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 5'-H), 7.25–7.31 (m, 6H, 6'-H, Ph-H), 7.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, 2'-H).

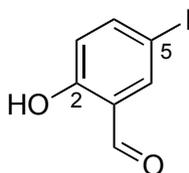
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 25.1$  (4 × CH<sub>3</sub>), 37.8 (C-3), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 57.0 (C-2), 67.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 84.8 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 111.0 (Ar-C), 111.7 (C-5'), 114.9 (C-3'), 128.5 (Ar-C), 128.7 (C-6'), 128.9 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 131.3 (C-1'), 132.4 (Ar-C), 134.7 (C-2'), 134.8 (Ar-C), 156.1 (C-4'), 164.7 (Carbamat-C=O), 175.2 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BNO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 456.2194, gefunden: 456.2201.

## 6.2.2 Darstellung der Bausteine für die 4,4'-disubstituierten Analoga

### 6.2.2.1 Darstellung der Iod-Aminosäure

#### 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd:<sup>[86]</sup>



**93**

Salicylaldehyd (**92**, 188 g, 162 ml, 1.54 mol, 1.0 Äq.) wurde in 500 ml Dichlormethan vorgelegt. Dazu wurde bei Raumtemperatur über 60 min eine Lösung von Iodchlorid (250 g, 79 ml, 1.54 mol, 1.0 Äq.) in 500 ml Dichlormethan getropft und die Reaktionsmischung nach beendeter Zugabe für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 500 ml einer ges. Natriumthiosulfat-Lösung wurde die org. Phase mit Wasser (3 × 300 ml) und ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt einen gelblichen kristallinen Feststoff.

**Ausbeute:** 237 g, 0.95 mol, 62%.

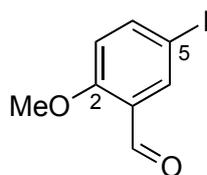
**Schmelzpunkt:** 83–86 °C.

**GC-MS:**  $t_R = 3.66$  min,  $m/z = 248$  [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.73$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 3-H), 7.70 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H, 4-H), 7.78 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, 6-H), 10.87 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 80.6$  (C-5), 120.5 (C-3), 137.3 (C-1), 142.2 (C-6), 145.6 (C-4), 161.6 (C-2), 195.7 (CHO).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>IO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 247.9334, gefunden: 247.9348.

**2-Methoxy-5-iodbenzaldehyd:****94**

2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**93**, 18.9 g, 76.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 200 ml Aceton gelöst. Nach der Zugabe von Iodmethan (21.3 g, 9.3 ml, 152 mmol, 2.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (15.7 g, 114 mmol, 1.5 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 16 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. wurden 100 ml Wasser zugegeben und die Mischung mit Ethylacetat extrahiert (3 × 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt als farbloser Feststoff isoliert.

**Ausbeute:** 18.3 g, 69.9 mmol, 92%.

**Schmelzpunkt:** 136–138 °C.

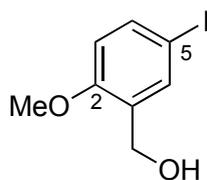
**GC-MS:**  $t_R = 4.41$  min,  $m/z = 262$  [M]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3320$  cm<sup>-1</sup> (w), 3098 (m), 3074 (m), 3012 (m), 2965 (m), 2935 (m), 2876 (m), 2843 (m), 2767 (m), 1671 (s), 1587 (s), 1475 (s), 1392 (s), 1270 (m), 1245 (s), 1178 (m), 1124 (m), 1021 (m), 883 (s), 820 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.91$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 3-H), 7.80 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H, 4-H), 8.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, 6-H), 10.33 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 56.5$  (OCH<sub>3</sub>), 83.6 (C-5), 114.8 (C-3), 127.2 (C-1), 137.8 (C-6), 144.8 (C-4), 162.1 (C-2), 188.9 (CHO).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>IO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 262.9569, gefunden: 262.9593.

**2-Methoxy-5-iodbenzylalkohol:****95**

2-Methoxy-5-iodbenzaldehyd (**94**, 7.10 g, 27.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 70 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Suspension wurde bei 0 °C über 30 min eine DIBAL-H-Lösung (1 M in Toluol, 27.1 ml, 127.1 mmol, 1.0 Äq.) getropft und nach beendeter Zugabe für 2 h bei derselben Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 22 ml einer ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung zu der Reaktionsmischung gegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wurde die org. Phase mit Wasser (2 × 100 ml), 1 M Salzsäure (1 × 100 ml) und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 6.35 g, 24.0 mmol, 89%.

**Schmelzpunkt:** 92–93 °C.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

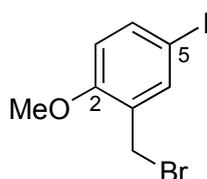
**GC-MS:**  $t_R = 4.45$  min,  $m/z = 264$  [M]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3262$  cm<sup>-1</sup> (m), 3019 (w), 2938 (w), 2837 (w), 1732 (s), 1592 (m), 1485 (s), 1440 (m), 1405 (m), 1368 (w), 1295 (m), 1268 (s), 1244 (m), 1174 (m), 1129 (w), 1040 (m), 867 (s), 800 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.83$  (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>OH), 6.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, 3-H), 7.55 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H, 4-H), 7.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 55.3$  (OCH<sub>3</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>OH), 82.7 (C-5), 112.3 (C-3), 131.5 (C-1), 136.9 (C-4), 137.3 (C-6), 157.0 (C-2).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 263.9647, gefunden: 263.9640.

**2-Methoxy-5-iodbenzylbromid:****96**

2-Methoxy-5-iodbenzylalkohol (**95**, 24.3 g, 92.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 350 ml Toluol gelöst und auf 40 °C erwärmt. Dann wurde über 20 min Phosphortribromid (8.30 g, 2.9 ml, 30.7 mmol, 0.34 Äq.) zu der Lösung getropft und nach beendeter Zugabe die Reaktionsmischung für 30 min auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen und Phasentrennung wurde die org. Phase mit Wasser (2 × 300 ml) und ges. Kochsalzlösung (1 × 200 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurden etwa 200 ml Toluol abdestilliert und diese Lösung des Produktes direkt weiter umgesetzt.

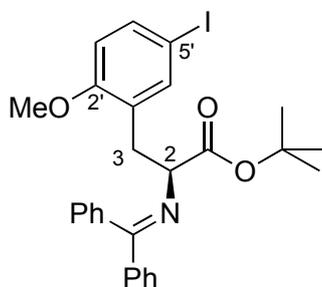
**Ausbeute:** quantitativ (GC).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.80 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

**GC-MS:**  $t_R = 4.70$  min,  $m/z = 326$  [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.83$  (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>Br), 6.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, 3-H), 7.55 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H, 4-H), 7.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 27.7$  (CH<sub>2</sub>Br), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 82.7 (C-5), 113.5 (C-3), 129.0 (C-1), 139.1 (C-4), 139.6 (C-6), 157.7 (C-2).

**(S)-2-(Diphenylmethylenamino)-3-(5'-iod-2'-methoxyphenyl)-propansäure-tert-butylester:****100**

Der Ester **99** (5.41 g, 29.8 mmol, 1.0 Äq.), Katalysator **104** (562.3 mg, 0.93 mmol, 0.1 Äq.) und Cäsiumhydroxid-Monohydrat (15.6 g, 93.0 mmol, 10 Äq.) wurden in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von 2-Methoxy-

5-Iodbenzylbromid (**96**, 4.54 g, 13.9 mmol, 1.5 Äq.) in 60 ml Toluol bei dieser Temperatur über 30 min zugetropft und nach beendeter Zugabe für 16 h gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekommen war, wurden 50 ml Diethylether zugegeben und die Mischung mit Wasser (2 × 200 ml) und ges. Kochsalzlösung (1 × 100 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 5.16 g, 9.53 mmol, 69%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 (v/v)).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -125° (c = 0.5, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 12.19 min, *m/z* = 542.0 [M+H]<sup>+</sup>.

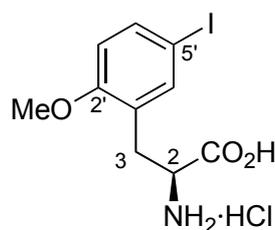
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3062 cm<sup>-1</sup> (m), 2978 (m), 2935 (m), 2841 (m), 1732 (s), 1660 (s), 1599 (s), 1556 (m), 1487 (s), 1447 (m), 1394 (w), 1369 (m), 1317 (w), 1278 (w), 1249 (s), 1153 (s), 1026 (w), 941 (m), 920 (m), 844 (m), 810 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.04 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Hz, 1H, 3-H), 3.22 (dd, *J* = 13.1, 4.8 Hz, 1H, 3'-H), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.24 (dd, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H, 2-H), 6.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 3'-H), 6.74–6.80 (m, 2H, Ar-H), 7.26–7.57 (m, 10H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.1 (C-3), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 65.6 (C-2), 81.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.4 (C-5'), 112.5 (C-3'), 128.1 (C-1'), 128.2 (2C, Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.5 (2C, Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.6 (2C, Ar-C), 130.2 (C-4'), 136.4 (2C, Ar-C), 140.0 (2C, Ar-C), 140.5 (C-6'), 157.9 (C-2'), 170.7 (C=N), 171.1 (C=O).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>INO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 542.1192, gefunden: 542.1180.

### (*S*)-2-Amino-3-(5'-iod-2'-methoxyphenyl)propansäure-Hydrochlorid:



Der Ester **100** (5.16 g, 9.53 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 50 ml Toluol gelöst und mit 100 ml einer 6 N Salzsäure-Lösung versetzt. Die Mischung wurde für 2 h zum Rückfluß erhitzt. Der

entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert. Nach Phasentrennung des Filtrats wurde die wäßrige Phase einrotiert und der Niederschlag mit dem ersten vereint. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 3.47 g, 9.53 mmol, quantitativ.

**Schmelzpunkt:** 231–234 °C (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{20}$ : +181° (c = 1.0, MeOH).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 6.51$  min,  $m/z = 322.0$  [M–Cl]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3603$  cm<sup>-1</sup> (w), 2907 (m), 1738 (s), 1573 (m), 1525 (m), 1487 (s), 1440 (m), 1353 (m), 1306 (w), 1282 (m), 1252 (s), 1206 (m), 1179 (m), 1149 (w), 1097 (m), 1057 (m), 865 (s), 808 (s).

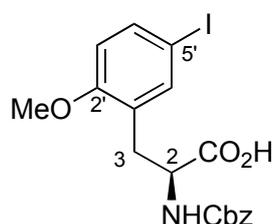
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.04$  (dd,  $J = 14.2, 7.5$  Hz, 1H, 3-H), 3.31 (dd,  $J = 14.2, 5.8$  Hz, 1H, 3-H'), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.22 (dd,  $J = 7.6, 5.6$  Hz, 1H, 2-H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 3'-H), 7.51 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, 6'-H), 7.62 (dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz, 1H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 28.1$  (C-3), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 57.1 (C-2), 86.0 (C-5'), 115.9 (C-3'), 127.3 (C-1'), 135.4 (C-4'), 139.6 (C-6'), 156.3 (C-2'), 174.9 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>3</sub> [M–Cl]<sup>+</sup> berechnet: 321.9940, gefunden: 321.9927.

### 6.2.2.2 Darstellung der Suzuki-Kupplungspartner

**(S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(5'-iod-2'-methoxy-phenyl)-propionsäure:**



**108**

Carbonsäure **101** (1.90 g, 5.31 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (0.89 g, 10.6 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 70 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) vorgelegt und über 10 min eine Lösung von Chlorameisensäurebenzylester (0.91 g, 748  $\mu$ l, 5.31 mmol, 1.0 Äq.) in 4 ml Dioxan zugetropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 70 ml 1 M Salzsäure zu der Reaktionsmischung gegeben und diese mit Ethylacetat extrahiert (2  $\times$  100 ml), mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach

Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen i. Vak. wurde das Produkt nach chromatographischer Reinigung als leicht gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.39 g, 5.26 mmol, 99%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +166° (c = 0.5, DMSO).

**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 8.57 min, *m/z* = 454.8 [M]<sup>+</sup>.

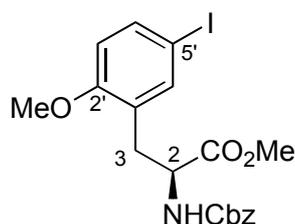
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3297 cm<sup>-1</sup> (m), 3067 (m), 2941 (m), 2839 (m), 1688 (s), 1653 (s), 1588 (w), 1537 (m), 1490 (s), 1440 (m), 1319 (w), 1248 (s), 1176 (m), 1131 (m), 1028 (m), 875 (s), 800 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 2.82 (dd, *J* = 13.9, 9.3 Hz, 1H, 3-H), 3.05 (dd, *J* = 13.9, 5.4 Hz, 1H, 3-H'), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.38 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H, 2-H), 5.03 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.26–7.32 (m, 5H, Ph-H), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 36.0 (C-3), 55.6 (C-2), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 85.0 (C-3'), 110.8 (C-5'), 126.8 (Ar-C), 127.1 (2C, Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 130.3 (C-1'), 131.3 (C-4'), 140.0 (Ar-C), 156.3 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.5 (C-1).

**HR-MS (FAB):** für C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 455.0230, gefunden: 455.0194.

**(S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(5'-iod-2'-methoxy-phenyl)-propionsäuremethylester:**



**109**

Carbonsäure **108** (2.79 g, 6.13 mmol, 1.0 Äq.), Iodmethan (1.30 g, 570 µl, 9.19 mmol, 1.5 Äq.) und Kaliumcarbonat (1.27 g, 9.19 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 30 ml Aceton gelöst und für 16 h zum Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen (3 × 50 ml). Die organische Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung

(50 ml) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 2.64 g, 5.64 mmol, 92%.

**Schmelzpunkt:** 170–174 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +84° (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 10.31$  min,  $m/z = 469.8$  [M]<sup>+</sup>.

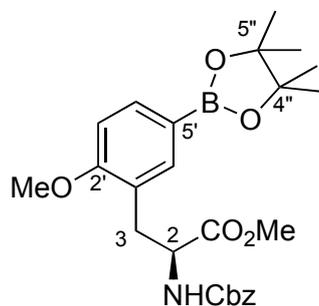
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3327$  cm<sup>-1</sup> (m), 3065 (m), 3034 (m), 2951 (m), 2838 (m), 1753 (s), 1693 (s), 1653 (m), 1588 (w), 1542 (m), 1491 (m), 1438 (m), 1397 (w), 1348 (w), 1247 (s), 1215 (s), 1177 (m), 1128 (m), 1057 (w), 1027 (w), 879 (s), 814 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 2.82$  (dd,  $J = 13.9, 9.3$  Hz, 1H, 3-H), 3.05 (dd,  $J = 13.9, 5.4$  Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.38 (dd,  $J = 9.3, 5.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.01–5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H, 4'-H), 7.26–7.32 (m, 5H, Ph-H), 7.62 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 36.0$  (C-3), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.6 (C-2), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 85.0 (C-3'), 110.8 (C-5'), 126.8 (Ar-C), 127.1 (2C, Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 130.3 (C-1'), 131.3 (C-4'), 140.0 (Ar-C), 156.4 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.5 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>INO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 470.0464, gefunden: 470.0424.

**(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[2'-methoxy-5'-(4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',2'',3''-dioxaborolan-2''-yl)-phenyl]-propionsäuremethylester:**



**110**

Methylester **109** (678 mg, 1.44 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 ml abs. DMSO gelöst. Nach Zugabe von Kaliumacetat (424 mg, 4.32 mmol, 3.0 Äq.) wurde die Mischung für 30 min mit Argon entgast. Danach wurden Bis(pinacolato)diboran (422 mg, 1.66 mmol, 1.15 Äq.) und

[1,1'-Bis(diphenylphosphano)-ferrocen]-dichlorpalladium(II)-Dichlormethan-Komplex (47.0 mg, 51.6  $\mu\text{mol}$ , 4 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h auf 80 °C erhitzt. Zu der abgekühlten Suspension wurden 20 ml Wasser gegeben und die Mischung mit Ethylacetat (3  $\times$  50 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 (v/v)) gereinigt. Die Zielverbindung wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 377.1 mg, 0.76 mmol, 56%.

**$R_f$ -Wert:** 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-48^\circ$  (c = 1.0,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

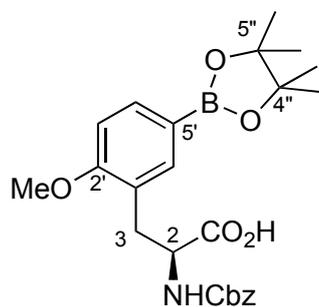
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3421 \text{ cm}^{-1}$  (m), 2978 (m), 1725 (s), 1605 (s), 1538 (s), 1506 (m), 1439 (m), 1357 (s), 1286 (m), 1215 (s), 1177 (s), 1131 (m), 1028 (w), 855 (s), 816 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.32$  (s, 12H, 4  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 2.87 (dd,  $J = 13.8, 9.0$  Hz, 1H, 3-H), 3.06 (dd,  $J = 13.9, 5.5$  Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.39 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H, 2-H), 5.03 (dd,  $J = 12.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 5'-H), 7.26–7.33 (m, 6H, 4'-H, Ph-H), 7.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, 6'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 23.9$  (4  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 36.6 (C-3), 51.4 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 54.7 (C-2), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 64.0 (2C,  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 83.6 (C-3'), 110.4 (C-5'), 126.7 (Ar-C), 127.0 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 127.7 (C-6'), 128.1 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.4 (C-1'), 133.4 (C-4'), 137.4 (Ar-C), 157.1 (Carbamat-C=O), 163.5 (C-2'), 172.7 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BNO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 470.2350, gefunden: 470.2321.

**(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[2'-methoxy-5'-(4'',4'',5'',5''-tetramethyl-1'',2'',3''-dioxaborolan-2''-yl)-phenyl]-propionsäure:**



**111**

Methylester **110** (347 mg, 0.74 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml Dioxan/MeOH 2:1 (v/v) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde bei dieser Temperatur über 5 min eine wäßrige 2 N NaOH-Lösung (1.85 ml, 3.70 mmol, 5.0 Äq.) getropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 6 ml 25%iger Salzsäure auf pH 1 gebracht. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wurde die Mischung Ethylacetat (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 20 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Trocknung i. Vak. wurde die Verbindung **111** als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 333.6 mg, 0.73 mmol, 99%.

$[\alpha]_D^{20}$ : +25° (c = 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

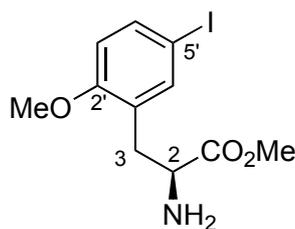
**HPLC-ESI:**  $t_R = 9.87$  min,  $m/z = 473.0$  [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3325$  cm<sup>-1</sup> (m), 2980 (m), 1758 (s), 1607 (m), 1586 (m), 1496 (s), 1455 (m), 1418 (m), 1372 (m), 1350 (m), 1248 (m), 1214 (m), 1178 (s), 1145 (m), 1072 (m), 1029 (m), 950 (m), 854 (s), 819 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.32$  (s, 12H, 4 × CH<sub>3</sub>), 2.86 (dd,  $J = 13.8, 9.4$  Hz, 1H, 3-H), 3.12 (dd,  $J = 14.0, 5.0$  Hz, 1H, 3'-H), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (dd,  $J = 9.1, 4.9$  Hz, 1H, 2-H), 5.00–5.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 5'-H), 7.25–7.32 (m, 6H, 4'-H, Ph-H), 7.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 25.2$  (4 × CH<sub>3</sub>), 37.9 (C-3), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 57.0 (C-2), 67.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 84.9 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 114.9 (C-3'), 128.6 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 130.0 (C-5'), 131.4 (C-1'), 132.4 (C-4'), 134.7 (C-6'), 141.2 (Ar-C), 157.4 (C-2'), 164.7 (Carbamat-C=O), 175.2 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BNO<sub>7</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 455.2115, gefunden: 455.2132.

**(S)-2-Amino-3-(5'-iod-2'-methoxy-phenyl)-propansäuremethylester:****105**

Carbonsäure **101** (277 mg, 0.75 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 30 min wurde Thionylchlorid (101 mg, 62.2 µl, 0.85 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und nach beendeter Zugabe die Reaktionsmischung für 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde noch 16 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 20 ml Diethylether aufgenommen. Die org. Phase wurde mit Wasser (2 × 20 ml) und ges. Kochsalzlösung (1 × 20 ml) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Trocknen i. Vak. wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 278.3 mg, 0.75 mmol, quantitativ.

**Schmelzpunkt:** 239–242 °C (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{20}$ : +152° (c = 0.20, CH<sub>3</sub>OH).

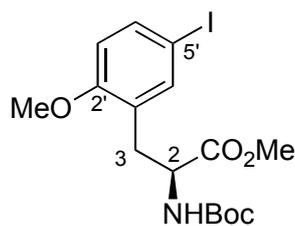
**HPLC-ESI:**  $t_R = 5.75$  min,  $m/z = 336.0$  [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3018$  cm<sup>-1</sup> (w), 2836 (m), 1744 (s), 1587 (m), 1488 (s), 1442 (s), 1353 (m), 1304 (w), 1282 (s), 1251 (s), 1179 (m), 1153 (m), 1128 (w), 1098 (m), 1063 (w), 1027 (w), 871 (s), 808 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 2.80$  (dd,  $J = 13.8, 9.1$  Hz, 1H, 3-H), 3.01 (dd,  $J = 13.9, 5.5$  Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H, 2-H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5'-H), 7.17 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H, 6'-H), 7.60 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 36.1$  (C-3), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.3 (C-2), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 85.1 (C-3'), 110.9 (C-5'), 130.3 (C-4'), 131.4 (C-1'), 140.1 (C-6'), 157.5 (C-2'), 172.8 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>INO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 336.0097, gefunden: 336.0087.

**(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2'-methoxy-5'-iodphenyl)-propionsäuremethylester:****107**

Methylester **105** (276 mg, 0.82 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) gelöst, mit 2 N NaOH-Lösung (615 µl, 1.23 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde bei dieser Temperatur über 5 min eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (251.0 mg, 0.99 mmol, 1.2 Äq.) in 2 ml Dioxan zu der Reaktionsmischung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert (3 × 20 ml), die vereinigten org. Phasen mit 50 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Das Produkt **107** wurde nach Trocknen i. Vak. als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 240.1 mg, 0.55 mmol, 67%.

$[\alpha]_D^{20}$ : +81° (c = 1.1, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:**  $t_R$  = 10.55 min, m/z = 435.6 [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3337 cm<sup>-1</sup> (s), 2956 (m), 1738 (s), 1707 (s), 1600 (m), 1498 (s), 1442 (m), 1392 (m), 1367 (m), 1226 (m), 1174 (s), 1066 (m), 1050 (m), 1018 (m), 951 (m), 853 (s), 823 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.80 (dd,  $J$  = 13.8, 9.1 Hz, 1H, 3-H), 3.01 (dd,  $J$  = 13.9, 5.5 Hz, 1H, 3-H'), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29 (dd,  $J$  = 8.9, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 6.85 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 4'-H), 7.60 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.6 (C-3), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.5 (C-2), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 79.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111.1 (C-5'), 130.3 (C-3'), 131.4 (C-1'), 138.3 (C-4'), 140.1 (C-6'), 156.3 (C-2'), 157.5 (Carbamat-C=O), 172.8 (C-1).

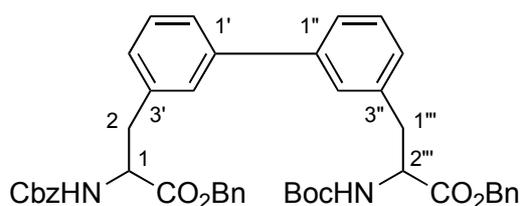
**HR-MS** (FAB): für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>INO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 436.0621, gefunden: 436.0617.

### 6.3 Versuche zu Kapitel 4.3

#### 6.3.1 Optimierung der Kupplungsbedingungen

##### 6.3.1.1 Untersuchung verschiedener Katalysatorsysteme

(1*RS*,2''*RS*)-1-(Benzyloxycarbonyl-2-{3''-[2'''-*tert*-butoxycarbonylamino-2'''-benzyloxy-carbonyl-ethyl]-biphenyl-3'-yl})-benzylcarbammat:



119

Benzylester **64** (434 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylester **67** (722 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 3.00 ml abs. Toluol gelöst. Nach Zugabe von Kaliumphosphat (637 mg, 3.00 mmol, 3.0 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 15 min mit Argon entgast. Gemäß Tabelle 14 wurde eine Palladium-Quelle (10.0  $\mu$ mol, 1 mol%) und ggf. ein Ligand (20.0  $\mu$ mol, 2 mol%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 80 °C gerührt und dann nach Abkühlen mit 2 ml Ethylacetat und 1 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (2  $\times$  5 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 14 vermerkt.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 11.45$  min,  $m/z = 765.2$  [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3361$  cm<sup>-1</sup> (m), 3033 (m), 2977 (m), 1719 (s), 1603 (m), 1504 (s), 1455 (m), 1348 (m), 1214 (s), 1176 (s), 1027 (w), 798 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.33$  (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.92–3.05 (m, 2H, 2-H), 3.09–3.22 (m, 2H, 1'''-H), 4.43–4.50 (m, 1H, 1-H), 4.51–4.58 (m, 1H, 2'''-H), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph (Cbz)), 5.07–5.12 (m, 4H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>Ph (Ester)), 7.12–7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.20–7.32 (m, 17H, Ar-H), 7.39–7.44 (m, 4H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 27.5$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.4 (C-2), 37.5 (C-1'''), 55.5 (C-1), 55.9 (C-2'''), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph (Cbz)), 66.7 (CH<sub>2</sub>Ph (Ester)), 66.8 (CH<sub>2</sub>Ph (Ester)), 79.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

125.4 (Ar-C), 125.5 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 127.7 (2C, Ar-C), 127.9 (2C, Ar-C), 128.0 (4C, Ar-C), 128.1 (4C, Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.3 (2C, Ar-C), 128.4 (4C, Ar-C), 128.8 (Ar-C), 135.8 (C-1'), 135.9 (C-1''), 137.5 (Ar-C), 137.6 (Ar-C), 141.3 (3C, Ar-C), 156.6 (C=O), 157.2 (C=O), 172.1 (C=O), 172.4 (C=O).

**HR-MS** (FAB): für  $C_{45}H_{47}N_2O_8$   $[M+H]^+$  berechnet: 743.3332, gefunden: 743.3368.

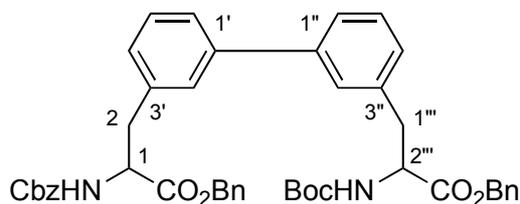
Eintrag	Pd-Quelle	Ligand	Einwaage / mg	Ausbeute / %
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	8.2 / —	9
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	11.6 / —	16
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -furyl) <sub>3</sub>	2.25 / 4.64	0
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	2.25 / 6.09	12
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	2.25 / 4.05	9
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub>	2.25 / 5.61	12
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PCy <sub>2</sub> ( <i>o</i> -biph)	2.25 / 7.01	0
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P <sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> ( <i>o</i> -biph)	2.25 / 5.97	2
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	—	2.25 / —	6
10	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—	7.02 / —	8
11	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	2.25 / 52.5	7
12 <sup>a</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	81.7 / —	18
13 <sup>a</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	115.6 / —	18
14 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	22.4 / 60.8	75

<sup>a</sup> 10 mol% Pd-Quelle, 20 mol% Ligand, 3.00 ml abs. Dioxan

**Tabelle 14:** Untersuchung verschiedener Pd-Quellen.

### 6.3.1.2 Einfluß des Lösungsmittels

(1*RS*,2''*RS*)-1-(Benzyloxycarbonyl-2-{3''-[2'''-*tert*-butoxycarbonylamino-2'''-benzyloxy-carbonylethyl]-biphenyl-3'-yl})-benzylcarbamat:



**119**

In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Benzylester **64** (434 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylester **67** (722 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) gemäß Tabelle 15 in 3.00 ml abs. Lösungsmittel gelöst. Nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (977.5 mg, 3.00 mmol, 3.0 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 15 min mit Argon entgast. Gemäß Tabelle 15 wurde eine Palladium-Quelle (10.0 µmol, 1 mol%) und ggf. ein Ligand (20.0 µmol, 2 mol%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 80 °C gerührt und dann nach Abkühlen mit 2 ml Ethylacetat und 1 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (2 × 5 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 15 vermerkt. Die analytischen Daten stimmten mit denen für **119** aus Kapitel 6.3.1.1 überein.

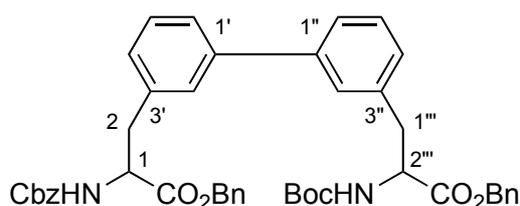
Eintrag	Pd-Quelle	Ligand	Einwaage / mg	Lösungsmittel	Ausbeute / %
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	8.2 / —	DMF	0
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	11.6 / —	DMF	0
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	2.3 / 6.1	DMF	0
4	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	8.2 / —	DMSO	0
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	11.6 / —	DMSO	0
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	2.3 / 6.1	DMSO	0
7	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	8.2 / —	Dioxan	11
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	11.6 / —	Dioxan	17
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	2.3 / 6.1	Dioxan	10
10 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	22.4 / 60.8	Dioxan	75
11 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	22.4 / 60.8	Dioxan/H <sub>2</sub> O 2:1 (v/v)	3
12 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	22.4 / 60.8	Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 (v/v)	65

<sup>a</sup> 10 mol% Pd, 20 mol% Ligand, 16 h Reaktionszeit

**Tabelle 15:** Lösungsmiteleinfluß auf die Suzuki-Kupplung.

### 6.3.1.3 Einfluß der Base

**(1*RS*,2''*RS*)-1-(Benzyloxycarbonyl-2-{3''-[2'''-*tert*-butoxycarbonylamino-2'''-benzyloxy-carbonylethyl]-biphenyl-3'-yl})-benzylcarbammat:**



**119**

In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Benzylester **64** (434 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylester **67** (722 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) in 5.00 ml abs. Dioxan gelöst. Gemäß Tabelle 16 wurde eine Base (3.00 mmol, 3.0 Äq.) zur Reaktionsmischung gegeben und diese für 15 min mit Argon entgast. Nach Zugabe von Palladium(II)-acetat (10.0 µmol, 1 mol%) und Tri-2-tolylphosphan (20.0 µmol, 2 mol%) wurde die Reaktionsmischung für 24 h bei 80 °C gerührt und dann nach Abkühlen mit 5 ml Ethylacetat versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (2 × 10 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges.

Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 16 vermerkt. Die analytischen Daten stimmten mit denen für **119** aus Kapitel 6.3.1.1 überein.

Eintrag	Base	Einwaage / mg	Ausbeute / %
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	977.4	75
2	CsF	455.7	53
3 <sup>a</sup>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	636.9	12
4	Ba(OH) <sub>2</sub>	946.5	48

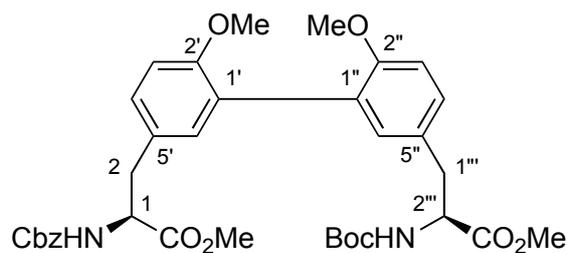
<sup>a</sup> 10 mol% PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF

**Tabelle 16:** Einfluß der Base auf die Suzuki-Kupplung.

## 6.3.2 Suzuki-Kupplung der Tyrosin-Bausteine

### 6.3.2.1 Optimierung der Kupplungsbedingungen

(1*S*,2''*S*)-1-(Methoxycarbonyl-2-{2',2''-bis-methoxy-5''-[2'''-*tert*-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5'-yl})-benzylcarbammat:



**120**

In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Methylester *S*-**187** (496 mg, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) und Methylester *S*-**182** (461 mg, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) gemäß Tabelle 17 in 5.00 ml abs. Lösungsmittel gelöst und nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (1.04 g, 3.18 mmol, 3.0 Äq.) für 30 min mit Argon entgast. Gemäß Tabelle 17 wurde eine Palladium-Quelle (0.11 mmol, 10 mol%) und ggf. ein Ligand (0.21 mmol, 20 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 5 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (2 × 5 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung

gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 17 vermerkt.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +141° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 9.98 min, *m/z* = 673.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3362 cm<sup>-1</sup> (w), 2960 (m), 1720 (s), 1503 (s), 1440 (m), 1365 (w), 1215 (s), 1177 (s), 1027 (m), 800 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.80–2.95 (m, 2H, 2-H, 1'''-H), 2.96–3.11 (m, 2H, 2-H', 1'''-H'), 3.67 (s, 6H, 2 × ArOCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.30–4.37 (m, 1H, 1-H), 4.40–4.46 (m, 1H, 2'''-H), 5.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.88–7.01 (m, 4H, Ar-H), 7.13 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 7.23–7.31 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.6 (C-2), 36.7 (C-1'''), 51.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.0 (2 × ArOCH<sub>3</sub>), 55.4 (C-1), 55.5 (C-2'''), 66.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 79.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111.1 (2C, C-5', C-5''), 127.4 (2C, C-3', C-3''), 127.7 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 128.2 (2C, Ar-C), 128.5 (2C, Ar-C), 128.6, (Ar-C) 129.0 (2C, C-6', C-6''), 132.0 (C-5'), 132.1 (C-5''), 137.0 (Ar-C), 156.3 (3C, C-2', C-2'', C=O), 157.1 (C=O), 172.8 (C=O), 173.1 (C=O).

**HR-MS (FAB):** für C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 651.2918, gefunden: 651.2914.

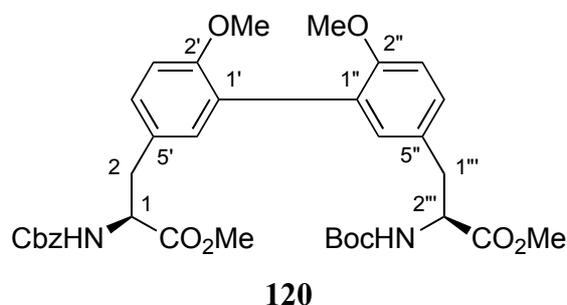
Eintrag	Pd-Quelle	Ligand	Einwaage / mg	Lösungsmittel	Ausbeute / %
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	89.8 / —	DMF	50
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	23.8 / 64.5	Dioxan	30
3 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	23.8 / 64.8	Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 (v/v)	96

<sup>a</sup> Reaktionszeit 4 h

**Tabelle 17:** Optimierung der Kupplungsbedingungen für Tyrosin-Derivate.

### 6.3.2.2 Einfluß der Bor-Komponente

**(1*S*,2''*S*)-1-(Methoxycarbonyl-2-{2',2''-bis-methoxy-5''-[2'''-*tert*-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5'-yl})-benzylcarbamate:**



In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Methylester *S*-**87** (352 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) bzw. Boronsäure *S*-**90** (290 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) und Methylester *S*-**82** (218 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) gemäß Tabelle 18 in 10 ml abs. Lösungsmittel gelöst und nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (488 mg, 1.50 mmol, 3.0 Äq.) für 30 min mit Argon entgast. Gemäß Tabelle 18 wurde eine Palladium-Quelle (0.05 mmol, 10 mol%) und ggf. ein Ligand (0.10 mmol, 20 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (2 × 10 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 18 vermerkt. Die analytischen Daten für **120** stimmten mit denen aus Kapitel 6.3.2.1 überein.

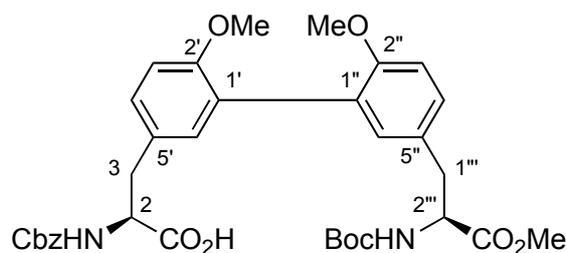
Eintrag	Bor-Komp.	Pd-Quelle	Ligand	Einwaage/mg	Lösungsmittel	Zeit	Ausbeute
1	Bpin	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	40.8/—	DMF	16 h	17%
2	B(OH) <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	—	40.8/—	DMF	16 h	30%
3	Bpin	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	11.2/30.4	Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 (v/v)	4 h	96%
4	B(OH) <sub>2</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	11.2/30.4	Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 (v/v)	4 h	83%

**Tabelle 18:** Einfluß der Bor-Komponente auf die Suzuki-Kupplung.

### 6.3.3 Suzuki-Kupplung mit freier Carbonsäure

#### 6.3.3.1 Optimierung der Kupplungsbedingungen

(2*S*,2''*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(2',2''-bis-methoxy-5''-[2'''-*tert*-butoxy-carbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5'-yl)-propionsäure:



121

In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Methylester **83** (327 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) bzw. Boronsäure **84** (265 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) und Carbonsäure **89** (228 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in 10 ml Dioxan/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (488 mg, 1.50 mmol, 3.0 Äq.) für 30 min mit Argon entgast. Nach Zugabe von Palladium(II)-acetat (11.2 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) und Tri-2-tolylphosphan (30.4 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) wurde die Reaktionsmischung für 5 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (2 × 10 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 19 vermerkt.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +115° (c = 1.2, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 9.27 min, *m/z* = 659.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3421 cm<sup>-1</sup> (s), 3031 (m), 2979 (m), 2367 (m), 1718 (s), 1689 (s), 1605 (m), 1527 (s), 1505 (s), 1441 (m), 1368 (m), 1244 (m), 1176 (s), 1028 (m), 949 (m), 854 (s), 814 (s).

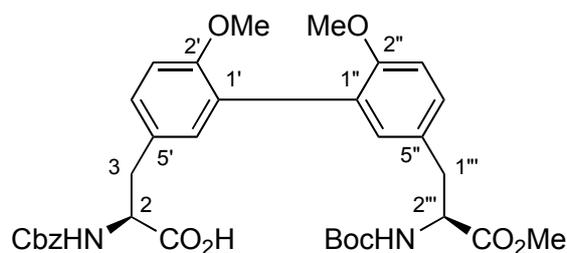
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.84–2.94 (m, 2H, 3-H, 1'''-H), 2.99–3.03 (m, 1H, 3-H'), 3.11–3.17 (m, 1H, 1'''-H'), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.32–4.37 (m, 2H, 2-H, 2'''-H), 5.00–5.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.87–6.92

(m, 2H, Ar-H), 6.95–6.96 (m, 1H, Ar-H), 7.02–7.03 (m, 1H, Ar-H), 7.11–7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.29 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 28.7$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 37.8 (C-1'''), 38.0 (C-3), 52.6 (C-2'''), 56.2 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 56.7 (C-2), 67.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 80.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 112.3 (C-2'), 112.4 (C-2''), 114.7 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.2 (2C, Ar-C), 131.3 (2C, Ar-C), 133.4 (Ar-C), 133.5 (Ar-C), 138.2 (Ar-C), 157.3 (2C, Ar-C), 157.5 (C=O), 157.7 (C=O), 158.2 (C=O), 174.3 (C-1).

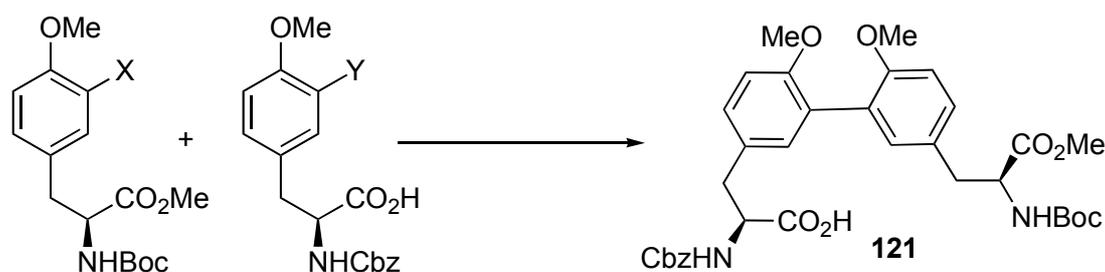
**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 637.2761, gefunden: 637.2758.

**(2*S*,2''*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(2',2''-bis-methoxy-5''-[2'''-*tert*-butoxy-carbonylamino-2'''-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-5'-yl)-propionsäure:**



**121**

In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Carbonsäure *S*-**88** (342 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) bzw. Carbonsäure **91** (280 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) und Methyl ester *S*-**82** (218 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in 10 ml Dioxan/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (488 mg, 1.50 mmol, 3.0 Äq.) für 30 min mit Argon entgast. Nach Zugabe von Palladium(II)-acetat (11.2 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) und Tri-2-tolylphosphan (30.4 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) wurde die Reaktionsmischung für 5 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert ( $2 \times 10$  ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 19 vermerkt. Die analytischen Daten stimmten mit denen von **121** aus den obigen Experimenten überein.

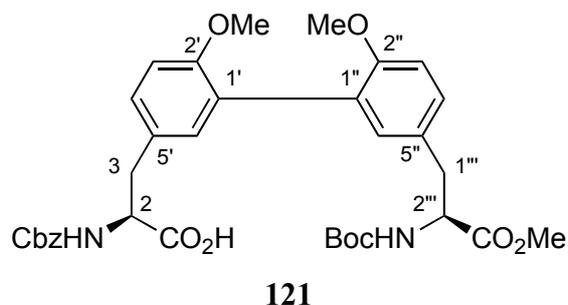


Eintrag	X	Y	Ausbeute / %
1	Bpin ( <b>83</b> )	I ( <b>89</b> )	7
2	B(OH) <sub>2</sub> ( <b>84</b> )	I ( <b>89</b> )	16
3	I ( <i>S</i> - <b>82</b> )	Bpin ( <i>S</i> - <b>88</b> )	85
4	I ( <i>S</i> - <b>82</b> )	B(OH) <sub>2</sub> ( <b>91</b> )	68

**Tabelle 19:** Suzuki-Kupplung mit freier Carbonsäurefunktion.

### 6.3.3.2 Darstellung der Biarylcarbonsäure-Bausteine

(2*S*,2''*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(2',2''-bis-methoxy-5''-[2'''-*tert*-butoxy-carbonylamino-2'''-methoxycarbonyl]ethyl]-biphenyl-5'-yl)-propionsäure:

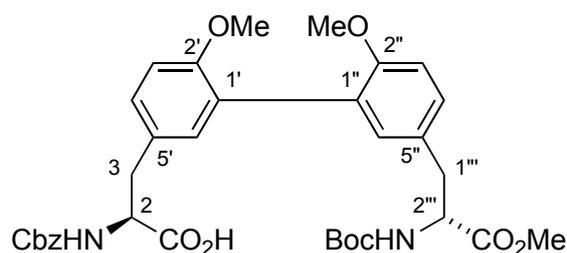


In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Carbonsäure *S*-**88** (5.80 g, 12.7 mmol, 1.5 Äq.) und Methylester *S*-**182** (3.70 g, 8.49 mmol, 1.0 Äq.) in 100 ml Dioxan/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (8.29 g, 25.5 mmol, 3.0 Äq.) für 30 min mit Argon entgast. Nach Zugabe von Palladium(II)-acetat (190 mg, 0.85 mmol, 10 mol%) und Tri-2-tolylphosphan (578 mg, 1.90 mmol, 20 mol%) wurde die Reaktionsmischung für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 100 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (2 × 100 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das

Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten stimmten mit denen von **121** aus den obigen Experimenten überein.

**Ausbeute:** 3.95 g, 6.20 mmol, 73%.

**(2*S*,2''*R*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(2',2''-bis-methoxy-5''-[2'''-*tert*-butoxy-carbonylamino-2'''-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-5'-yl)-propionsäure:**



**132**

In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Carbonsäure *S*-**88** (4.80 g, 10.5 mmol, 1.5 Äq.) und Methylester *R*-**82** (3.06 g, 7.03 mmol, 1.0 Äq.) in 80 ml Dioxan/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (7.10 g, 21.8 mmol, 3.0 Äq.) für 30 min mit Argon entgast. Nach Zugabe von Palladium(II)-acetat (157 mg, 0.71 mmol, 10 mol%) und Tri-2-tolylphosphan (426 mg, 1.40 mmol, 20 mol%) wurde die Reaktionsmischung für 5 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 80 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (2 × 80 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.42 g, 3.80 mmol, 54%.

***R*<sub>F</sub>-Wert:** 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -92° (c = 0.8, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:** *t*<sub>R</sub> = 9.37 min, *m/z* = 659.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3421 cm<sup>-1</sup> (m), 2981 (m), 2366 (w), 1721 (s), 1603 (m), 1509 (s), 1437 (m), 1370 (m), 1243 (m), 1171 (s), 1031 (w), 945 (w), 851 (s), 819 (s).

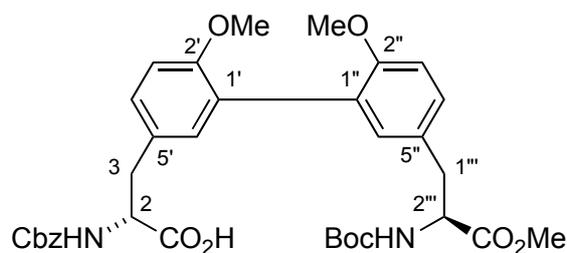
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.85–2.94 (m, 2H, 3-H, 1'''-H), 2.99–3.04 (m, 1H, 3-H'), 3.12–3.16 (m, 1H, 1'''-H'), 3.66 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.31–4.34 (m, 1H, 2'''-H), 4.37–4.41 (m, 1H, 2-H), 5.03–5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph),

6.87–6.92 (m, 3H, Ar-H), 6.94–6.97 (m, 1H, Ar-H), 7.00–7.04 (m, 2H, Ar-H), 7.10–7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.23–7.30 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 28.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 37.7 (C-1'''), 38.1 (C-3), 52.6 (C-2'''), 56.3 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 56.7 (C-2), 67.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 80.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 112.1 (C-2'), 112.4 (C-2''), 114.3 (Ar-C), 128.7 (2C, Ar-C), 128.9 (2C, Ar-C), 129.5 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.1 (2C, Ar-C), 131.3 (2C, Ar-C), 133.3 (Ar-C), 133.5 (Ar-C), 138.2 (Ar-C), 157.1 (2C, Ar-C), 157.5 (C=O), 157.5 (C=O), 158.2 (C=O), 174.1 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 637.2761, gefunden: 637.2759.

**(2*R*,2''*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(2',2''-bis-methoxy-5''-[2'''-*tert*-butoxy-carbonylamino-2'''-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-5'-yl)-propionsäure:**



133

In Anlehnung an die obige Vorschrift wurden Carbonsäure *R*-**88** (6.51 g, 14.3 mmol, 1.5 Äq.) und Methylester *S*-**82** (4.51 g, 10.3 mmol, 1.0 Äq.) in 120 ml Dioxan/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (10.1 g, 31.0 mmol, 3.0 Äq.) für 30 min mit Argon entgast. Nach Zugabe von Palladium(II)-acetat (231 mg, 1.03 mmol, 10 mol%) und Tri-2-tolylphosphan (626 mg, 2.06 mmol, 20 mol%) wurde die Reaktionsmischung für 4 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 100 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert ( $2 \times 100$  ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 4.26 g, 6.70 mmol, 65%.

**$R_f$ -Wert:** 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

$[\alpha]_D^{20}$ : +93° (c = 0.9,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**HPLC-ESI:**  $t_R$  = 9.36 min,  $m/z$  = 659.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

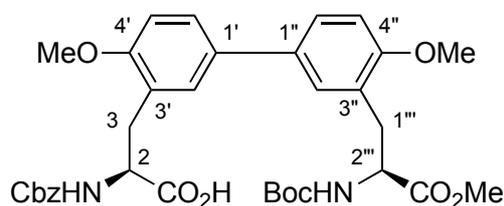
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3415 \text{ cm}^{-1}$  (m), 2987 (m), 1725 (s), 1609 (m), 1503 (s), 1433 (m), 1364 (m), 1239 (s), 1179 (s), 1031 (m), 942 (w), 856 (m), 819 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.37$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.83–2.95 (m, 2H, 3-H, 1'''-H), 2.99–3.04 (m, 1H, 3-H'), 3.11–3.19 (m, 1H, 1'''-H'), 3.66 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.30–4.41 (m, 2H, 2-H, 2'''-H), 5.00–5.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.87–6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.94–6.97 (m, 1H, Ar-H), 7.01–7.03 (m, 1H, Ar-H), 7.10–7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.29 (m, 5H, Ar-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 28.7$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 37.7 (C-1'''), 38.3 (C-3), 52.6 (C-2'''), 56.2 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 56.7 (C-2), 67.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 112.3 (C-2'), 112.4 (C-2''), 114.7 (Ar-C), 128.7 (2C, Ar-C), 128.9 (2C, Ar-C), 129.5 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.1 (2C, Ar-C), 131.6 (2C, Ar-C), 133.2 (Ar-C), 133.5 (Ar-C), 138.2 (Ar-C), 157.3 (2C, Ar-C), 157.5 (C=O), 157.7 (C=O), 158.2 (C=O), 174.1 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 637.2761, gefunden: 637.2756.

**(2*S*,2'''*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(4',4''-bis-methoxy-3''-[2'''-*tert*-butoxy-carbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-3'-yl)-propionsäure:**



**134**

Carbonsäure **111** (140 mg, 0.31 mmol, 1.2 Äq.) und Methylester **107** (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 5 ml Dioxan/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und nach Zugabe von Cäsiumcarbonat (228 mg, 0.70 mmol, 3.0 Äq.) für 30 min mit Argon entgast. Nach Zugabe von Palladium(II)-acetat (5.6 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) und Tri-2-tolylphosphan (15.2 mg, 50.0  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) wurde die Reaktionsmischung für 3 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert ( $3 \times 20 \text{ ml}$ ). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Dichlormethan/Methanol 10:1, v/v). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 89.0 mg, 0.14 mmol, 56%.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.24 (Dichlormethan/Methanol 10:1, v/v).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +145° (c = 0.97, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 10.03 min, *m/z* = 659.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3413 cm<sup>-1</sup> (m), 2981 (m), 1721 (s), 1601 (m), 1586 (m), 1509 (s), 1437 (m), 1362 (m), 1239 (m), 1183 (m), 1072 (w), 1033 (m), 943 (m), 856 (s), 821 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.84–2.94 (m, 2H, 3-H, 1'''-H), 3.15–3.20 (m, 2H, 3-H', 1'''-H'), 3.63 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.43–4.47 (m, 1H, 2-H), 4.50–4.54 (m, 1H, 2'''-H), 4.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.94–6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.21–7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.31–7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.39–7.43 (m, 2H, Ar-H).

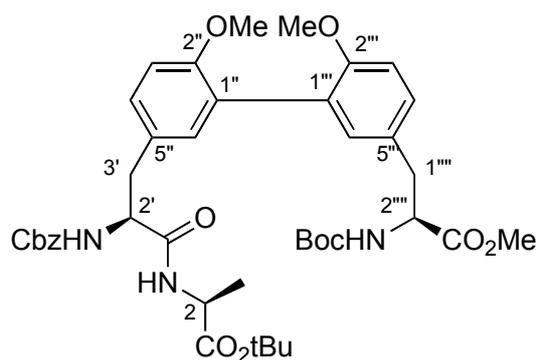
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.7 (C-1'''), 38.1 (C-3), 52.6 (C-2'''), 56.3 (2 × OCH<sub>3</sub>), 56.7 (C-2), 67.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 112.1 (C-6'), 112.4 (C-6''), 114.3 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.1 (2C, Ar-C), 131.3 (2C, Ar-C), 133.3 (Ar-C), 133.5 (Ar-C), 138.2 (Ar-C), 157.1 (2C, Ar-C), 157.5 (C=O), 157.5 (C=O), 158.2 (C=O), 174.1 (C-1).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 636.2683, gefunden: 636.2661.

## 6.4 Versuche zu Kapitel 4.4

### 6.4.1 Verlängerung durch Peptid-Kupplung

(2*S*,2'*S*,2'''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5''-[2''''-tert-butoxycarbonylamino-2''''-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-*tert*-butylester:



146

Carbonsäure **121** (1.27 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.), L-Alanin-*tert*-butylester-Hydrochlorid (L-**145**, 436 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt (**141**), 324 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (242 mg, 346  $\mu$ l, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl (**136**), 460 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 50 ml 0.1 N Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3  $\times$  100 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als leicht gelben Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.22 g, 1.66 mmol, 83%.

**Schmelzpunkt:** 134–136 °C.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +46° (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:** *t*<sub>R</sub> = 10.28 min, *m/z* = 786.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

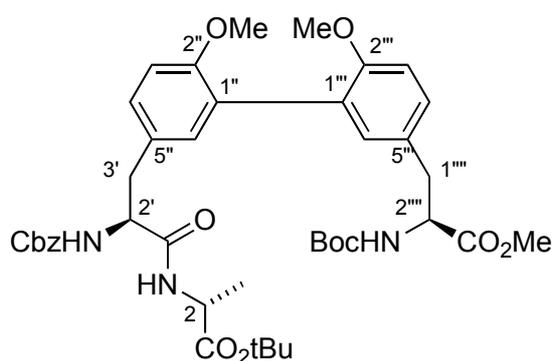
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3341 \text{ cm}^{-1}$  (m), 2978 (m), 2836 (m), 1719 (s), 1607 (w), 1505 (s), 1454 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1245 (s), 1168 (s), 1028 (m), 851 (s), 814 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.33$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 3-H), 1.38 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.43 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ), 2.79–2.92 (m, 2H, 1<sup>'''</sup>-H, 3'-H), 2.98–3.05 (m, 1H, 3'-H'), 3.07–3.14 (m, 1H, 1<sup>'''</sup>-H'), 3.66 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.23–4.36 (m, 2H, 2-H, 2<sup>'''</sup>-H), 4.36–4.45 (m, 1H, 2'-H), 5.00–5.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 6.96–6.98 (m, 1H, Ar-H), 7.07 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.10–7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.19 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.23–7.31 (m, 5H, Ar-H), 8.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.4$  (C-3), 27.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 35.7 (C-1<sup>'''</sup>), 37.3 (C-3'), 48.7 (C-2<sup>'''</sup>), 52.1 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 54.5 (C-2'), 55.6 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 55.9 (C-2), 67.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 69.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 87.1 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 111.2 (C-3<sup>'''</sup>), 111.4 (C-3''), 114.0 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 129.5 (C-1<sup>'''</sup>), 130.1 (C-1''), 130.3 (Ar-C), 132.4 (Ar-C), 132.6 (2C, Ar-C), 137.0 (Ar-C), 153.6 (2C, C-2'', C-2<sup>'''</sup>), 155.9 (2C, C=O), 171.4 (C=O), 172.4 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_{11}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 764.3758, gefunden: 764.3767.

**(2*S*,2'*R*,2<sup>'''</sup>*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{2'',2<sup>'''</sup>-bis-methoxy-5<sup>'''</sup>-[2<sup>'''</sup>-*tert*-butoxycarbonylamino-2<sup>'''</sup>-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-*tert*-butylester:**



147

Carbonsäure **121** (1.27 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.), D-Alanin-*tert*-butylester-Hydrochlorid (D-**145**, 436 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt (**141**), 324 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (242 mg, 346  $\mu\text{l}$ , 2.40 mmol, 1.2 Äq.) wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit

*N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl (**136**), 460 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 50 ml 0.1 N Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3 × 100 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als leicht gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.16 g, 1.52 mmol, 76%.

**Schmelzpunkt:** 129–132 °C.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

$[\alpha]_D^{20}$ : -73° (c = 0.6, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:**  $t_R$  = 10.32 min,  $m/z$  = 786.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

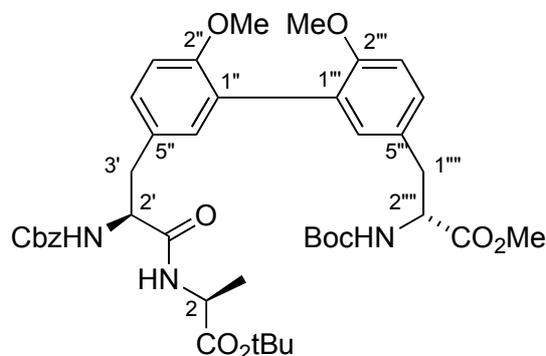
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3343 cm<sup>-1</sup> (m), 2976 (m), 2831 (m), 1719 (s), 1608 (w), 1510 (s), 1459 (m), 1394 (w), 1368 (m), 1245 (s), 1166 (s), 1028 (m), 852 (s), 814 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.33 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, 3-H), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, CO<sub>2</sub>tBu), 2.80–2.92 (m, 2H, 1'''-H, 3'-H), 2.97–3.06 (m, 2H, 1'''-H', 3'-H'), 3.66 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.23–4.36 (m, 2H, 2-H, 2'''-H), 4.36–4.41 (m, 1H, 2'-H), 4.98–5.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.89–6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.94–6.98 (m, 1H, Ar-H), 7.04 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.10–7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.23–7.30 (m, 5H, Ar-H), 8.23 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.3 (C-3), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.2 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.6 (C-1'''), 38.2 (C-3'), 49.6 (C-2'''), 53.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.4 (C-2'), 56.6 (2 × OCH<sub>3</sub>), 56.8 (C-2), 67.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 88.1 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 112.2 (C-3'''), 112.4 (C-3''), 115.0 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 130.5 (C-1'''), 131.1 (C-1''), 131.3 (Ar-C), 133.4 (Ar-C), 133.6 (2C, Ar-C), 138.0 (Ar-C), 154.6 (2C, C-2'', C-2'''), 156.9 (2C, C=O), 172.4 (C=O), 173.4 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 764.3758, gefunden: 764.3753.

**(2*S*,2'*S*,2''''*R*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5'''-[2''''-tert-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-tert-butylester:**



**148**

Carbonsäure **132** (1.31 g, 2.04 mmol, 1.0 Äq.), L-Alanin-*tert*-butylester-Hydrochlorid (L-**145**, 445 mg, 2.45 mmol, 1.2 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt (**141**), 331 mg, 2.45 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (248 mg, 341  $\mu$ l, 2.45 mmol, 1.2 Äq.) wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl (**136**), 470 mg, 2.45 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 50 ml 0.1 N Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3  $\times$  100 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als leicht gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 0.94 g, 1.23 mmol, 60%.

**Schmelzpunkt:** 122–124 °C.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** –64° (c = 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-ESI:** *t*<sub>R</sub> = 10.39 min, *m/z* = 786.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3345 cm<sup>-1</sup> (m), 2971 (m), 2835 (m), 1721 (s), 1603 (w), 1504 (s), 1461 (m), 1395 (w), 1368 (m), 1242 (s), 1163 (s), 1022 (m), 852 (s), 816 (s).

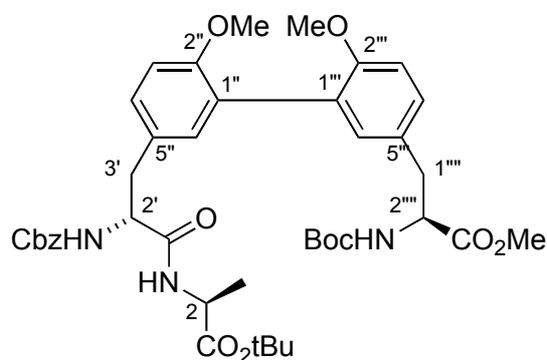
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 3-H), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 2.78–2.91 (m, 2H, 1'''-H, 3'-H), 3.01 (dd, *J* = 13.8, 5.6 Hz, 1H, 3'-H), 3.11 (dd, *J* = 14.3, 4.3 Hz, 1H, 1'''-H'), 3.66 (s, 6H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.25–4.30

(m, 1H, 2-H\*), 4.31–4.37 (m, 1H, 2''''-H\*), 4.37–4.43 (m, 1H, 2'-H\*), 4.98–5.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.89–6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.23–7.28 (m, 5H, Ar-H), 8.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 18.3 (C-3), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.7 (C-1'''), 37.3 (C-3'), 48.7 (C-2'''), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.4 (C-2'), 55.6 (2 × OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C-2), 67.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.1 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111.1 (C-3'''), 111.4 (C-3''), 114.0 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 129.6 (C-1'''), 130.2 (C-1''), 130.3 (Ar-C), 132.5 (Ar-C), 132.6 (2C, Ar-C), 137.0 (Ar-C), 153.7 (2C, C-2'', C-2'''), 155.9 (2C, C=O), 171.5 (C=O), 172.1 (2C, C=O).

HR-MS (FAB): für C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 764.3758, gefunden: 764.3786.

**(2*R*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5''-[2''''-tert-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-tert-butylester:**



174

Carbonsäure **133** (1.76 g, 2.76 mmol, 1.0 Äq.), L-Alanin-*tert*-butylester-Hydrochlorid (L-**145**, 603 mg, 3.31 mmol, 1.2 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt (**141**), 449 mg, 3.31 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 130 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (335 mg, 462 µl, 3.31 mmol, 1.2 Äq.) wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl (**136**), 636 mg, 3.31 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 50 ml 0.1 N Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3 × 100 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt

säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als leicht gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.50 g, 1.96 mmol, 71%.

**Schmelzpunkt:** 131–133 °C.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** –36° (c = 0.4, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 10.43 min, *m/z* = 786.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

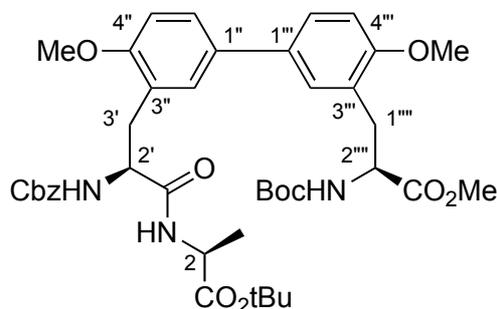
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3345 cm<sup>-1</sup> (m), 2973 (m), 2834 (m), 1726 (s), 1603 (w), 1509 (s), 1465 (m), 1393 (w), 1369 (m), 1242 (s), 1165 (s), 1024 (m), 853 (s), 816 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.23 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, 3-H), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 2.78–2.92 (m, 2H, 1<sup>'''</sup>-H, 3'-H'), 2.98–3.07 (m, 2H, 3'-H, 1<sup>'''</sup>-H'), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17–4.22 (m, 1H, 2-H\*), 4.31–4.41 (m, 2H, 2'-H\*, 2<sup>'''</sup>-H\*), 5.03–5.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.90–6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.96–6.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.10–7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.30 (m, 5H, Ar-H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 18.2 (C-3), 27.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.7 (C-1<sup>'''</sup>), 37.3 (C-3'), 48.5 (C-2<sup>'''</sup>), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.5 (C-2'), 55.6 (2 × OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C-2), 67.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.1 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111.2 (C-3<sup>'''</sup>), 111.6 (C-3<sup>''</sup>), 114.0 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 129.6 (C-1<sup>''</sup>), 130.1 (C-1<sup>''</sup>), 130.3 (Ar-C), 132.4 (Ar-C), 132.6 (2C, Ar-C), 137.0 (Ar-C), 153.7 (2C, C-2<sup>''</sup>, C-2<sup>'''</sup>), 155.9 (2C, C=O), 171.2 (C=O), 172.4 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 764.3758, gefunden: 764.3703.

**(2*S*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{4'',4''''-bis-methoxy-3''-[2''''-tert-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-tert-butylester:**



**150**

Carbonsäure **134** (73.3 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.), L-Alanin-*tert*-butylester-Hydrochlorid (L-**145**, 25.1 mg, 0.14 mmol, 1.2 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt (**141**), 18.9 mg, 0.14 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (14.1 mg, 19  $\mu$ l, 0.14 mmol, 1.2 Äq.) wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl (**136**), 26.8 mg, 0.14 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 10 ml 0.1 N Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3  $\times$  10 ml). Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, v/v). Das Produkt wurde als leicht gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 66.9 mg, 87.6  $\mu$ mol, 73%.

**Schmelzpunkt:** 221–223 °C.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, v/v).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +87° (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:**  $t_R$  = 10.89 min,  $m/z$  = 786.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3348 cm<sup>-1</sup> (m), 2974 (m), 2834 (m), 1726 (s), 1605 (w), 1502 (s), 1466 (m), 1393 (w), 1371 (m), 1245 (s), 1163 (s), 1024 (m), 851, (s), 813 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 3-H), 1.28 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 2.93–2.99 (m, 2H, 1''''-H, 3'-H), 3.04–3.12 (m, 2H, 3'-H', 1''''-H'), 3.63 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 6H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 4.23–4.28 (m, 1H, 2-H\*), 4.30–4.39 (m, 1H, 2''''-H\*),

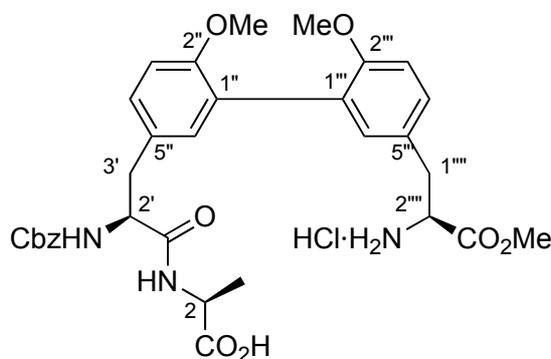
4.40–4.46 (m, 1H, 2'-H\*), 4.94 (s, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar-H), 7.11–7.21 (m, 6H, Ar-H), 7.30–7.33 (m, 3H, Ar-H), 8.32 (m, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.6$  (C-3), 27.9 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 35.7 (C-1'''), 37.3 (C-3'), 48.7 (C-2'''), 52.1 ( $\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 53.7 (C-2'), 55.5 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 55.9 (C-2), 67.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 69.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 87.1 ( $\text{CO}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 111.2 (C-5'''), 111.4 (C-5''), 114.0 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 129.5 (C-1'''), 130.1 (C-1''), 130.3 (Ar-C), 132.4 (Ar-C), 132.6 (2C, Ar-C), 137.0 (Ar-C), 153.6 (2C, C-6'', C-6'''), 155.9 (2C, C=O), 171.4 (C=O), 172.4 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_{11}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 764.3758, gefunden: 764.3754.

## 6.4.2 Freisetzen der Cyclisierungsstellen

(2*S*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5''-[2''''-*tert*-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-Hydrochlorid:



**151**

Ester **146** (0.96 g, 1.30 mmol) wurde in 40 ml 4 N HCl/Dioxan gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das als leicht gelber Feststoff angefallene Produkt i. Vak. getrocknet.

**Ausbeute:** 0.83 g, 1.30 mmol, quantitativ.

**Schmelzpunkt:** 221–223 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-15^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 6.09$  min,  $m/z = 608.2$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ .

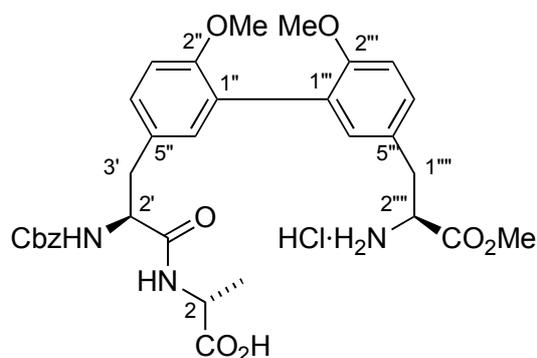
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2954 \text{ cm}^{-1}$  (m), 1748 (s), 1682 (s), 1506 (s), 1455 (m), 1245 (s), 1204 (m), 1138 (m), 1084 (m), 1028 (w), 800 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.38$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 3-H), 2.79–2.85 (m, H, 1''''-H), 3.06–3.24 (m, 3H, 3'-H, 3'-H', 1''''-H), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.23–4.27 (m, 1H, 2'-H), 4.33–4.42 (m, 2H, 2-H, 2''''-H), 5.00–5.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, Ar-H), 6.97–7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.13–7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.24–7.31 (m, 7H, Ar-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 18.6$  (C-3), 36.8 (C-1''''), 38.6 (C-3'), 50.9 (C-2''''), 53.5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55.4 (C-2'), 56.3 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 58.1 (C-2), 67.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 112.4 (C-3'''), 112.5 (C-3''), 116.0 (Ar-C), 127.2 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.5 (2C, Ar-C), 130.0 (C-1'''), 130.2 (C-1''), 130.7 (Ar-C), 130.9 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 133.2 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 157.5 (2C, C-2'', C-2'''), 158.4 (C=O), 170.9 (C=O), 173.1 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_9$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  berechnet: 608.2608, gefunden: 608.2635.

**(2*S*,2'*R*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5''-[2''''-tert-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-Hydrochlorid:**



**152**

Ester **147** (1.05 g, 1.38 mmol) wurde in 40 ml 4 N HCl/Dioxan gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das als leicht gelber Feststoff angefallene Produkt i. Vak. getrocknet.

**Ausbeute:** 0.81 g, 1.32 mmol, 96%.

**Schmelzpunkt:** 231–232 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-34^\circ$  (c = 0.3,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 6.06$  min,  $m/z = 608.2$   $[M-Cl]^+$ .

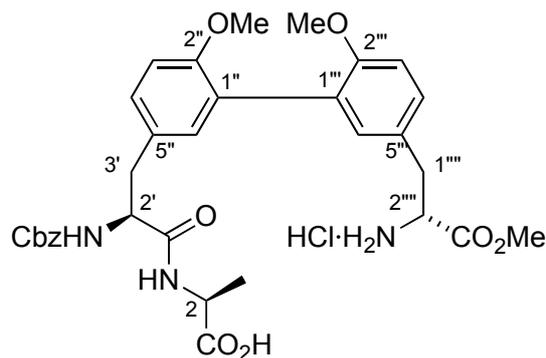
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2954$   $cm^{-1}$  (m), 1743 (s), 1685 (s), 1506 (s), 1452 (m), 1249 (s), 1204 (m), 1134 (m), 1088 (m), 1028 (w), 803 (s).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 1.34$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 3-H), 2.81–2.89 (m, 1H, 3'-H), 3.01–3.09 (m, 1H, 1'''-H), 3.11–3.18 (m, 2H, 3'-H', 1'''-H'), 3.67 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.07–4.15 (m, 1H, 2-H\*) 4.16–4.23 (m, 1H, 2'''-H\*), 4.33–4.42 (m, 1H, 2'-H\*), 4.97 und 5.07 (d,  $J = 12.6$  Hz, je 1H,  $\underline{CH}_2Ph$ ), 6.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, Ar-H), 6.99–7.01 (m, 1H, Ar-H), 7.04–7.07 (m, 1H, Ar-H), 7.14–7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.22–7.32 (m, 5H, Ar-H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 18.7$  (C-3), 37.3 (C-1'''), 38.1 (C-3'), 51.6 (C-2'''), 53.2 ( $CO_2\underline{C}H_3$ ), 55.6 (C-2'), 56.1 ( $2 \times OCH_3$ ), 57.8 (C-2), 67.5 ( $\underline{C}H_2Ph$ ), 112.1 (C-3'''), 112.6 (C-3''), 116.6 (Ar-C), 127.2 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 129.3 (2C, Ar-C), 129.7 (C-1'''), 130.1 (C-1''), 130.3 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 131.3 (Ar-C), 133.0 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 157.1 (2C, C-2'', C-2'''), 158.0 (C=O), 171.7 (C=O), 173.1 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für  $C_{32}H_{38}N_3O_9$ ,  $[M-Cl]^+$  berechnet: 608.2608, gefunden: 608.2587.

**(2*S*,2'*S*,2''''*R*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5'''-[2''''-tert-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-Hydrochlorid:**



**153**

Ester **148** (0.94 g, 1.23 mmol) wurde in 30 ml 4 N HCl/Dioxan gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das als leicht gelber Feststoff angefallene Produkt i. Vak. getrocknet.

**Ausbeute:** 0.79 g, 1.23 mmol, quantitativ.

**Schmelzpunkt:** 226–228 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +46° (c = 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-ESI:**  $t_R$  = 6.14 min,  $m/z$  = 608.1 [M-Cl]<sup>+</sup>.

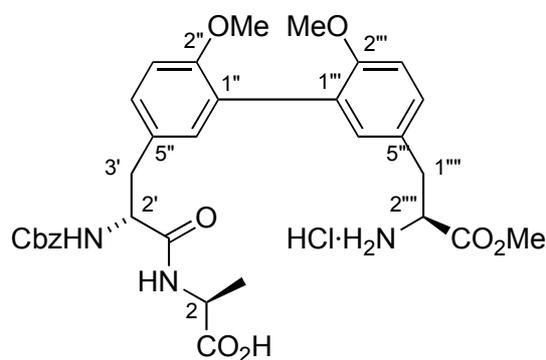
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2951 cm<sup>-1</sup> (m), 1742 (s), 1689 (s), 1507 (s), 1458 (m), 1249 (s), 1203 (m), 1137 (m), 1083 (m), 1028 (w), 805 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.34 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 3-H), 3.02–3.07 (m, 2H, 1'''-H, 3'-H), 3.12–3.19 (m, 2H, 3'-H', 1'''-H'), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08–4.19 (m, 1H, 2-H\*) 4.17–4.24 (m, 1H, 2'''-H\*), 4.43–4.34 (m, 1H, 2'-H\*), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.79 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.93 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.98–7.01 (m, 1H, Ar-H), 7.04–7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.14–7.21 (m, 2H, Ar-H), 7.22–7.33 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 18.5 (C-3), 37.4 (C-1'''), 38.2 (C-3'), 51.8 (C-2'''), 53.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.7 (C-2'), 56.2 (2 × OCH<sub>3</sub>), 57.6 (C-2), 67.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 112.2 (C-3'''), 112.6 (C-3''), 116.6 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 129.4 (2C, Ar-C), 129.8 (C-1'''), 130.1 (C-1''), 130.3 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 131.3 (Ar-C), 133.1 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 157.2 (2C, C-2'', C-2'''), 158.0 (C=O), 171.7 (C=O), 173.2 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M-Cl]<sup>+</sup> berechnet: 608.2608, gefunden: 608.2596.

**(2*R*,2'*S*,2'''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5'''-[2''''-tert-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-Hydrochlorid:**



**154**

Ester **149** (1.05 g, 1.42 mmol) wurde in 40 ml 4 N HCl/Dioxan gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das als leicht gelber Feststoff angefallene Produkt i. Vak. getrocknet.

**Ausbeute:** 0.89 g, 1.38 mmol, 97%.

**Schmelzpunkt:** 229–231 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -154° (c = 0.9, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI:**  $t_R$  = 6.09 min,  $m/z$  = 608.1 [M-Cl]<sup>+</sup>.

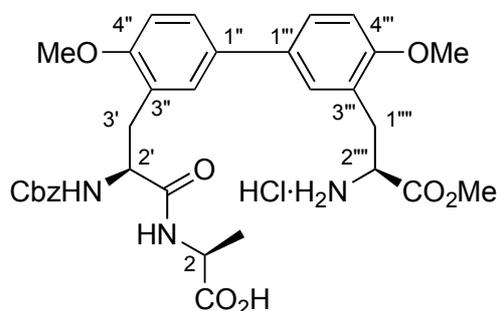
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2949 cm<sup>-1</sup> (m), 1748 (s), 1691 (s), 1507 (s), 1460 (m), 1244 (s), 1200 (m), 1137 (m), 1089 (m), 1024 (w), 801 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.24 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 3-H), 2.87–2.96 (m, H, 1'''-H), 2.98–3.24 (m, 3H, 3'-H, 3'-H', 1'''-H'), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.18–4.25 (m, 2H, 2-H\*, 2'''-H\*), 4.32–4.44 (m, 1H, 2'-H\*), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.89–6.95 (m, 2H, Ar-H), 6.97–7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.13–7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.32 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 18.6 (C-3), 37.3 (C-1'''), 38.2 (C-3'), 51.6 (C-2'''), 53.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.7 (C-2'), 56.1 (2 × OCH<sub>3</sub>), 57.5 (C-2), 67.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 112.1 (C-3'''), 112.6 (C-3''), 116.3 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 129.3 (2C, Ar-C), 129.7 (C-1'''), 130.1 (C-1''), 130.3 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 131.4 (Ar-C), 133.0 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 137.8 (Ar-C), 157.1 (2C, C-2'', C-2'''), 158.1 (C=O), 171.6 (C=O), 173.3 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>, [M-Cl]<sup>+</sup> berechnet: 608.2608, gefunden: 608.2593.

**(2*S*,2'*S*,2'''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino-3'-{4'',4'''-bis-methoxy-3'''-[2'''-tert-butoxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-Hydrochlorid:**



**155**

Ester **150** (61.9 mg, 81.0  $\mu$ mol) wurde in 5 ml 4 N HCl/Dioxan gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das als gelbliches Öl angefallene Produkt i. Vak. getrocknet.

**Ausbeute:** 59.0 mg, 81.0  $\mu\text{mol}$ , quantitativ.

$[\alpha]_D^{20}$ : +50° (c = 0.6,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 6.27$  min,  $m/z = 608.2$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ .

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2951$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 1744 (s), 1687 (s), 1503 (s), 1465 (m), 1240 (s), 1208 (m), 1138 (m), 1091 (m), 1021 (w), 804 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.23$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 3-H), 2.88–2.95 (m, H, 1''''-H), 2.99–3.24 (m, 3H, 3'-H, 3'-H', 1''''-H'), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.18–4.27 (m, 2H, 2-H\*, 2''''-H\*), 4.33–4.42 (m, 1H, 2'-H\*), 5.04 (s, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$ ), 6.89–6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.97–7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.13–7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.31 (m, 5H, Ar-H).

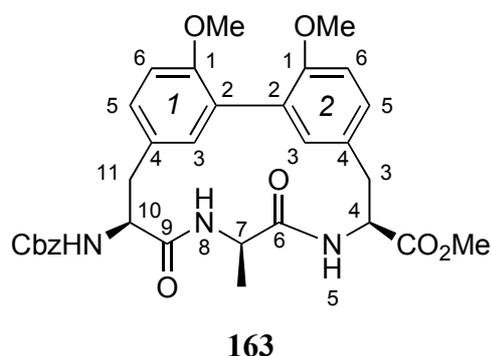
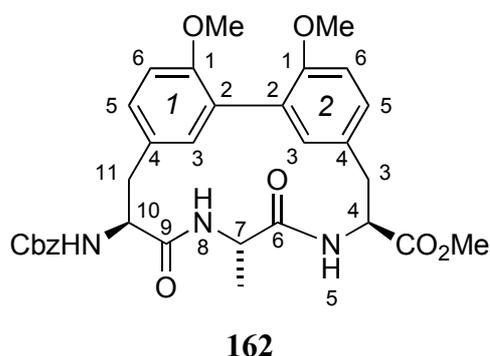
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 18.6$  (C-3), 36.8 (C-1''''), 38.6 (C-3'), 50.9 (C-2''''), 53.5 ( $\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 55.4 (C-2'), 56.3 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 58.1 (C-2), 67.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 112.4 (C-5'''), 112.5 (C-5''), 116.0 (Ar-C), 127.2 (Ar-C), 128.7 (2C, Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 130.0 (C-1'''), 130.2 (C-1''), 130.7 (Ar-C), 130.9 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 133.2 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 157.5 (2C, C-6'', C-6'''), 158.4 (C=O), 170.9 (C=O), 173.1 (2C, C=O).

**HR-MS** (FAB): für  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_9$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  berechnet: 608.2608, gefunden: 608.2624.

## 6.5 Versuche zu Kapitel 4.5

### 6.5.1 Optimierung der Cyclisierungsbedingungen

(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester (**162**) und (4*S*,7*R*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester (**163**):



Gemäß Tabelle 20 wurden die Kupplungsreagentien (0.40 mmol, 1.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (85.8 mg, 113  $\mu$ l, 0.67 mmol, 2.0 Äq.) in 700 ml Lösungsmittel gelöst. Der Cyclisierungsvorläufer (**151** bzw. **152**, 212.6 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 ml THF gelöst und mittels einer Spritzenpumpe bei Raumtemperatur zu der Lösung der Kupplungsreagentien über einen Zeitraum von 8 h zugetropft (Flußrate: 2.5 ml/h), so daß eine Endkonzentration des Cyclisierungsvorläufers von 0.5 mM erreicht wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in 25 ml Ethylacetat aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 5%iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung ( $3 \times 10$  ml), 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $3 \times 100$  ml) und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Nach Trockung i. Vak. wurde das Cyclisierungsprodukt als farbloser Feststoff erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 20 vermerkt; die analytischen Daten finden sich in Kapitel 6.5.2.

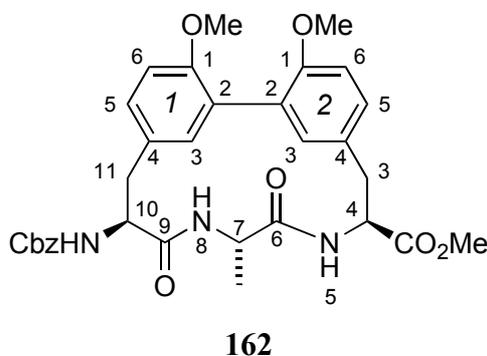
Eintrag	Edukt	Kupplungsreagenz	Einwaage/mg	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute/%
1 <sup>a</sup>	<b>152</b>	HATU/HOAt	152/54.4	DCM	<b>163</b>	7
2	<b>152</b>	HATU/ HOAt	152/54.4	DCM	<b>163</b>	—
3	<b>151</b>	EDC·HCl/ HOAt	76.7/54.4	THF	<b>162</b>	10
4	<b>151</b>	PyBOP <sup>®</sup> / HOAt	208/54.4	THF	<b>162</b>	16
5	<b>151</b>	PyAOP/ HOAt	209/54.4	THF	<b>162</b>	25
6	<b>151</b>	DPPA	110	THF	<b>162</b>	8
7	<b>151</b>	HATU/ HOAt	152/54.4	MeCN	<b>162</b>	27
8	<b>151</b>	HATU/ HOAt	152/54.4	THF	<b>162</b>	37

<sup>a</sup> Zugabe des Vorläufers in einer Portion, 0°C → Raumtemperatur

**Tabelle 20:** Optimierung der Cyclisierungsbedingungen.

## 6.5.2 Darstellung der Macrocyclen

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



HATU (**160**, 152 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.), HOAt (**156**, 54.4 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (85.8 mg, 113 µl, 0.67 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 700 ml THF gelöst. Der Cyclisierungsvorläufer (**151**, 213 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 ml THF gelöst und mittels einer Spritzenpumpe bei Raumtemperatur zu der Lösung der Kupplungsreagentien über einen Zeitraum von 8 h zugetropft (Flußrate: 2.5 ml/h), so daß eine Endkonzentration des Cyclisierungsvorläufers von 0.5 mM erreicht wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in 25 ml Ethylacetat aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 5%iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (3 × 10 ml), 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung

(3 × 10 ml) und ges. Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 1:2, v/v) und mittels präparativer HPLC (Gradient 1) gereinigt. Nach Trocknen i. Vak. wurde das Cyclisierungsprodukt als farbloser Feststoff erhalten (Die Cyclisierung wurde mehrfach in 0.33 mmol-Ansätzen (bezogen auf den Cyclisierungsvorläufer) wiederholt, um größere Mengen des Macrocyclus zu erhalten.).

**Ausbeute:** 71.9 mg, 0.12 mmol, 37%.

**Schmelzpunkt:** 216–217 °C.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2 (v/v)).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +22° (c = 1.4, CH<sub>3</sub>OH), +28.3° (c = 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

**UV/Vis:** λ<sub>max</sub> = 200 nm, ε<sub>max</sub> = 20577 M<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup> (d = 0.1 cm, c = 8.5·10<sup>-4</sup> M, CH<sub>3</sub>CN).

**HPLC-ESI:** t<sub>R</sub> = 8.77 min, m/z = 590.1 [M+H]<sup>+</sup>.

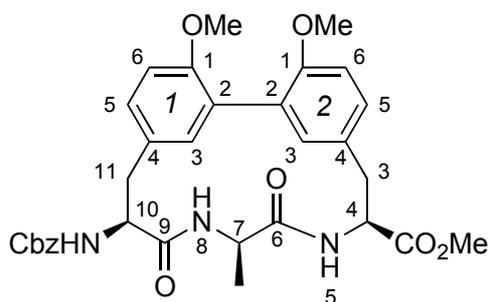
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3289 cm<sup>-1</sup> (m), 2925 (m), 2853 (w), 1738 (s), 1636 (s), 1529 (s), 1506 (s), 1454 (m), 1346 (w), 1274 (m), 1243 (s), 1178 (s), 1028 (w), 851 (s), 814 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.76 (dd, *J* = 13.9, 11.4 Hz, 1H, 3-H), 2.92–3.03 (m, 2H, 3-H', 11-H), 3.22–3.28 (m, 1H, 11-H'), 3.64 (s, 3H, 2<sup>10Me</sup>-H), 3.65 (s, 3H, 1<sup>10Me</sup>-H), 3.68 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.39 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, 4-H), 4.42–4.46 (m, 1H, 10-H), 4.60–4.67 (m, 1H, 7-H), 5.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, NHCBz), 6.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1<sup>3</sup>-H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 1<sup>6</sup>-H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 2<sup>6</sup>-H), 6.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 2<sup>3</sup>-H), 7.09–7.13 (m, 2H, 1<sup>5</sup>-H, 2<sup>5</sup>-H), 7.33–7.38 (m, 5H, Ar-H), 8.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 8.84 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 20.1 (CH<sub>3</sub>), 35.9 (C-11), 36.7 (C-3), 48.4 (C-7), 52.9 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 53.9 (C-4), 54.4 (C-10), 56.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 111.5 (C-1<sup>6</sup>), 111.9 (C-2<sup>6</sup>), 128.1 (2C, Ar-C), 128.7 (2C, Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.6 (2C, C-1<sup>5</sup>, C-2<sup>5</sup>), 129.8 (C-1<sup>2</sup>), 130.1 (C-2<sup>2</sup>), 131.6 (C-2<sup>3</sup>), 132.0 (2C, C-1<sup>4</sup>, C-2<sup>4</sup>), 133.5 (C-1<sup>3</sup>), 137.4 (Ar-C), 155.4 (CO<sub>2</sub>Bn), 156.0 (C-1<sup>1</sup>), 156.4 (C-2<sup>1</sup>), 169.1 (C-9), 172.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172.6 (C-6).

**HR-MS (FAB):** für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 590.2502, gefunden: 590.2497.

**(4*S*,7*R*,10*S*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



**163**

HATU (**160**, 152 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.), HOAt (**156**, 54.4 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (85.8 mg, 113  $\mu$ l, 0.67 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 700 ml THF gelöst. Der Cyclisierungsvorläufer (**152**, 213 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 ml THF gelöst und mittels einer Spritzenpumpe bei Raumtemperatur zu der Lösung der Kupplungsreagentien über einen Zeitraum von 8 h zugetropft (Flußrate: 2.5 ml/h), so daß eine Endkonzentration des Cyclisierungsvorläufers von 0.5 mM erreicht wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in 25 ml Ethylacetat aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 5%iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung ( $3 \times 10$  ml), 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $3 \times 10$  ml) und ges. Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Ethylacetat 1:2, v/v) und mittels präparativer HPLC (Gradient 1) gereinigt. Nach Trocknen i. Vak. wurde das Cyclisierungsprodukt als farbloser Feststoff erhalten (Die Cyclisierung wurde mehrfach in 0.33 mmol-Ansätzen (bezogen auf den Cyclisierungsvorläufer) wiederholt, um größere Mengen des Macrocyclus zu erhalten.).

**Ausbeute:** 71.8 mg, 0.12 mmol, 37%.

**Schmelzpunkt:** 211–213 °C.

**$R_f$ -Wert:** 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2 (v/v)).

**$[\alpha]_D^{20}$ :**  $-109^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ),  $+4.6^\circ$  ( $c = 1.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV/Vis:**  $\lambda_{\text{max}} = 200$  nm,  $\epsilon_{\text{max}} = 38451$   $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  ( $d = 0.1$  cm,  $c = 15.3 \cdot 10^{-4}$  M,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.72$  min,  $m/z = 590.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

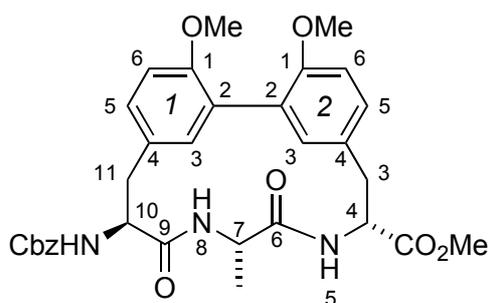
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3288 \text{ cm}^{-1}$  (m), 2921 (m), 2856 (w), 1734 (s), 1636 (s), 1531 (s), 1508 (s), 1454 (m), 1342 (w), 1276 (m), 1243 (s), 1172 (s), 1028 (w), 853 (s), 811 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.12$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.70 (dd,  $J = 14.2$ , 6.5 Hz, 1H, 11-H), 3.01 (dd,  $J = 13.2$ , 4.2 Hz, 1H, 3-H), 3.18 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, 3-H'), 3.42 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, 11-H'), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.80–3.86 (m, 1H, 4-H), 4.42–4.50 (m, 2H, 7-H, 10-H), 5.04–5.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, 1<sup>3</sup>-H), 6.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 1<sup>6</sup>-H), 6.88–6.91 (m, 2H, 2<sup>3</sup>-H, 2<sup>6</sup>-H), 6.96 (dd,  $J = 8.3$ , 1.9 Hz, 1H, 1<sup>5</sup>-H), 7.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, NHCBz), 7.18 (dd,  $J = 8.4$ , 2.2 Hz, 1H, 2<sup>5</sup>-H), 7.28–7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.62 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 8-H), 8.52 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 20.0$  (CH<sub>3</sub>), 33.8 (C-3), 36.0 (C-11), 49.4 (C-7), 52.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.7 (C-10), 55.6 (C-4), 56.0 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 111.2 (C-1<sup>6</sup>), 111.7 (C-2<sup>6</sup>), 128.3 (2C, Ar-C), 128.4 (C-1<sup>2</sup>), 128.6 (Ar-C), 128.9 (2C, Ar-C), 129.1 (C-2<sup>5</sup>), 130.3 (C-2<sup>4</sup>), 131.0 (C-1<sup>4</sup>), 131.1 (C-1<sup>5</sup>), 131.2 (C-1<sup>3</sup>), 131.3 (C-2<sup>2</sup>), 134.9 (C-2<sup>3</sup>), 137.3 (Ar-C), 156.1 (C-1<sup>1</sup>), 156.3 (C-2<sup>1</sup>), 156.4 (CO<sub>2</sub>Bn), 171.1 (C-9), 172.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172.5 (C-6).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 589.2424, gefunden: 589.2410.

**(4*S*,7*S*,10*R*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



**165**

HATU (**160**, 152 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.), HOAt (**156**, 54.4 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (85.8 mg, 113  $\mu\text{l}$ , 0.67 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 700 ml THF gelöst. Der Cyclisierungsvorläufer (**153**, 213 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 ml THF gelöst und mittels einer Spritzenpumpe bei Raumtemperatur zu der Lösung der Kupplungsreagentien über einen Zeitraum von 8 h zugetropft (Flußrate: 2.5 ml/h), so daß eine Endkonzentration des Cyclisierungsvorläufers von 0.5 mM erreicht wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde

abdestilliert und der Rückstand in 25 ml Ethylacetat aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 5%iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung ( $3 \times 10$  ml), 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $3 \times 10$  ml) und ges. Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Ethylacetat 1:2, v/v) und durch präparative HPLC (Gradient 1) gereinigt. Nach Trocknen i. Vak. wurde das Cyclisierungsprodukt als farbloser Feststoff erhalten (Die Cyclisierung wurde mehrfach in 0.33 mmol-Ansätzen (bezogen auf den Cyclisierungsvorläufer) wiederholt, um größere Mengen des Macrocyclus zu erhalten.).

**Ausbeute:** 62.2 mg, 0.11 mmol, 32%.

**Schmelzpunkt:** 261–262 °C.

**$R_f$ -Wert:** 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2 (v/v)).

**$[\alpha]_D^{20}$ :**  $-30.9^\circ$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  4:1 (v/v)).

**UV/Vis:**  $\lambda_{\text{max}} = 200$  nm,  $\epsilon_{\text{max}} = 96482$   $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  ( $d = 0.1$  cm,  $c = 3.4 \cdot 10^{-4}$  M,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  4:1 (v/v)).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.68$  min,  $m/z = 590.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

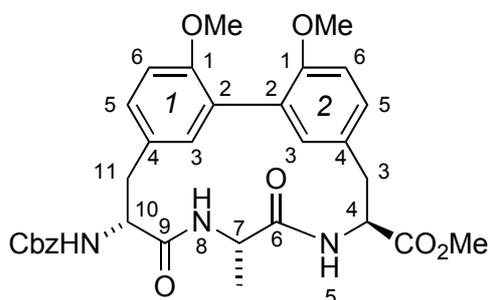
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3282$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2919 (m), 2851 (w), 1739 (s), 1632 (s), 1534 (s), 1505 (s), 1451 (m), 1342 (w), 1273 (m), 1239 (s), 1171 (s), 1031 (w), 855 (s), 818 (s).

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta = 1.12$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.01–3.07 (m, 2H, 3-H, 3-H'), 3.22–3.37 (m, 2H, 11-H, 11-H'), 3.65 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.87–3.95 (m, 1H, 4-H), 4.04–4.11 (m, 1H, 10-H), 4.43–4.50 (m, 1H, 7-H), 5.01 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$ ), 5.05 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$ ), 6.61 (s, 1H,  $1^3\text{-H}$ ), 6.83 (s, 1H,  $2^3\text{-H}$ ), 6.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $1^6\text{-H}$ ), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $2^6\text{-H}$ ), 7.19 (dd,  $J = 8.3$ , 1.5 Hz, 1H,  $2^5\text{-H}$ ), 7.28–7.31 (m, 1H,  $1^5\text{-H}$ ), 7.32–7.37 (m, 5H, Ar-H), 7.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\underline{\text{NH}}\text{Cbz}$ ), 8.29 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, 8-H), 8.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta = 19.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 34.7 (C-3), 36.1 (C-11), 49.4 (C-7), 52.3 ( $\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 55.6 (C-8), 55.8 (2C,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 56.6 (C-10), 66.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 111.5 (C- $1^6$ ), 111.7 (C- $2^6$ ), 128.5 (C- $2^5$ ), 128.7 (2C, Ar-C), 128.8 (2C, Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.4 (C- $1^5$ ), 129.8 (C- $2^4$ ), 130.4 (2C, C- $1^2$ , C- $2^2$ ), 130.8 (2C, C- $1^3$ , C- $1^4$ ), 134.5 (C- $2^3$ ), 137.6 (Ar-C), 156.0 (C- $1^1$ ), 156.4 (C- $2^1$ ), 156.5 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Bn}$ ), 171.4 (C-9), 172.0 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$ ), 172.6 (C-6).

**HR-MS (FAB):** für  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 590.2502, gefunden: 590.2469.

**(4*R*,7*S*,10*S*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



**166**

HATU (**160**, 152 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.), HOAt (**156**, 54.4 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (85.8 mg, 113  $\mu$ l, 0.67 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 700 ml THF gelöst. Der Cyclisierungsvorläufer (**154**, 213 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 ml THF gelöst und mittels einer Spritzenpumpe bei Raumtemperatur zu der Lösung der Kupplungsreagentien über einen Zeitraum von 8 h zugetropft (Flußrate: 2.5 ml/h), so daß eine Endkonzentration des Cyclisierungsvorläufers von 0.5 mM erreicht wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in 25 ml Ethylacetat aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 5%iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung ( $3 \times 10$  ml), 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $3 \times 10$  ml) und ges. Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Ethylacetat 1:2, v/v) und durch präparative HPLC (Gradient 1) gereinigt. Nach Trocknen i. Vak. wurde das Cyclisierungsprodukt als farbloser Feststoff erhalten (Die Cyclisierung wurde mehrfach in 0.33 mmol-Ansätzen (bezogen auf den Cyclisierungsvorläufer) wiederholt, um größere Mengen des Macrocyclus zu erhalten.).

**Ausbeute:** 54.4 mg, 0.09 mmol, 28%.

**Schmelzpunkt:** 246–247 °C.

**$R_f$ -Wert:** 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2 (v/v)).

**$[\alpha]_D^{20}$ :**  $-29.9^\circ$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ),  $+39.7^\circ$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV/Vis:**  $\lambda_{\text{max}} = 200$  nm,  $\epsilon_{\text{max}} = 64863$   $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  ( $d = 0.1$  cm,  $c = 5.1 \cdot 10^{-4}$  M,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 8.71$  min,  $m/z = 590.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

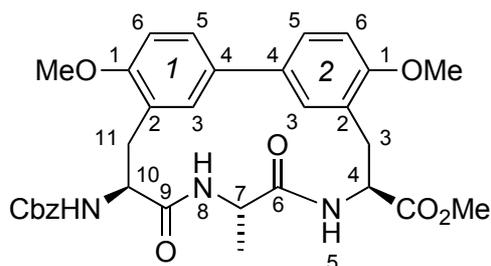
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3286 \text{ cm}^{-1}$  (m), 2928 (m), 2859 (w), 1741 (s), 1633 (s), 1534 (s), 1509 (s), 1456 (m), 1349 (w), 1271 (m), 1239 (s), 1168 (s), 1036 (w), 852 (s), 812 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.14$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (t,  $J = 12.6$  Hz, 1H, 11-H), 2.79 (dd,  $J = 14.2, 11.3$  Hz, 1H, 3-H), 2.90 (dd,  $J = 13.0, 5.4$  Hz, 1H, 11-H'), 2.96 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, 3-H'), 3.64 (s, 3H, 1<sup>OMe</sup>-H), 3.66 (s, 3H, 2<sup>OMe</sup>-H), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.00 (dd,  $J = 12.2, 9.2$  Hz, 1H, 10-H), 4.40–4.46 (m, 1H, 4-H), 4.59 (td,  $J = 14.3, 7.1$  Hz, 1H, 7-H), 5.03–5.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.55 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 1<sup>3</sup>-H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 1<sup>6</sup>-H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 2<sup>6</sup>-H), 6.97 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, 2<sup>3</sup>-H), 7.11 (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1H, 1<sup>5</sup>-H), 7.14 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H, 2<sup>5</sup>-H), 7.32–7.37 (m, 5H, Ar-H), 7.48 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, NHCbz), 7.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 8-H), 8.86 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 19.7$  (CH<sub>3</sub>), 36.3 (C-3), 38.4 (C-11), 47.6 (C-7), 52.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.9 (C-4), 56.0 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 59.9 (C-10), 66.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 111.0 (C-1<sup>6</sup>), 111.3 (C-2<sup>6</sup>), 128.1 (2C, Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.5 (C-2<sup>2</sup>), 129.0 (2C, Ar-C), 129.2 (C-2<sup>5</sup>), 129.4 (2C, C-1<sup>2</sup>, C-1<sup>5</sup>), 131.2 (C-2<sup>3</sup>), 131.4 (C-2<sup>4</sup>), 133.7 (2C, C-1<sup>3</sup>, C-1<sup>4</sup>), 137.6 (Ar-C), 155.8 (C-1<sup>1</sup>), 156.6 (C-2<sup>1</sup>), 169.9 (C-9), 170.5 (CO<sub>2</sub>Bn), 172.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172.8 (C-6).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 590.2502, gefunden: 590.2515.

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



**168**

HATU (**160**, 36.9 mg, 97.1  $\mu\text{mol}$ , 1.2  $\text{\AA}q.$ ), HOAt (**156**, 13.2 mg, 97.1  $\mu\text{mol}$ , 1.2  $\text{\AA}q.$ ) und Diisopropylethylamin (20.9 mg, 27.7  $\mu\text{l}$ , 162  $\mu\text{mol}$ , 2.0  $\text{\AA}q.$ ) wurden in 200 ml THF gelöst. Der Cyclisierungsvorläufer (**155**, 52.1 mg, 81.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q.$ ) wurde in 20 ml THF/Acetonitril 1:1 (v/v) gelöst und mittels einer Spritzenpumpe bei Raumtemperatur zu der Lösung der Kupplungsreagentien über einen Zeitraum von 8 h zugetropft (Flußrate: 2.5 ml/h), so daß eine Endkonzentration des Cyclisierungsvorläufers von 0.5 mM erreicht wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das

Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in 10 ml Ethylacetat aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 5%iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung ( $3 \times 5$  ml), 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $3 \times 5$  ml) und ges. Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Ethylacetat 1:2, v/v) und durch präparative HPLC (Gradient 1) gereinigt. Nach Trocknen i. Vak. wurde das Cyclisierungsprodukt als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 16.2 mg, 27.5  $\mu\text{mol}$ , 34%.

**Schmelzpunkt:** 243–244 °C.

**$R_f$ -Wert:** 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2 (v/v)).

$[\alpha]_D^{20}$ : +72.0° ( $c = 0.04$ , DMSO).

**UV/Vis:**  $\lambda_{\text{max}} = 200$  nm,  $\epsilon_{\text{max}} = 20577$   $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  ( $d = 0.1$  cm,  $c = 8.5 \cdot 10^{-4}$  M,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

**HPLC-ESI:**  $t_R = 9.48$  min,  $m/z = 590.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3281$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2922 (m), 2863 (w), 1745 (s), 1638 (s), 1538 (s), 1511 (s), 1459 (m), 1353 (w), 1278 (m), 1245 (s), 1168 (s), 1039 (w), 851 (s), 819 (s).

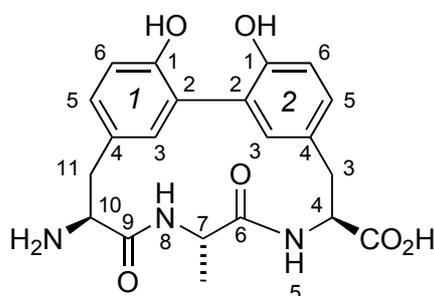
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta = 1.24$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.77–2.83 (m, 2H, 3-H, 11-H'), 3.36–3.40 (m, 2H, 3-H', 11-H), 3.70 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $1^{\text{OMe}}\text{-H}$ ), 3.81 (s, 3H,  $2^{\text{OMe}}\text{-H}$ ), 4.48 (dd,  $J = 7.4, 2.7$  Hz, 1H, 10-H), 4.68 (dd,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1H, 7-H), 4.79–4.84 (m, 1H, 4-H), 5.05 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{NH}\text{Cbz}$ ), 6.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $1^6\text{-H}$ ), 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $2^6\text{-H}$ ), 7.07 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $1^3\text{-H}$ ), 7.31 (dd,  $J = 6.1, 2.4$  Hz, 1H,  $2^3\text{-H}$ ), 7.34–7.36 (m, 5H, Ar-H), 7.43–7.47 (m, 2H,  $1^5\text{-H}$ ,  $2^5\text{-H}$ ), 8.69 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, 8-H), 8.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta = 19.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 (C-3), 36.3 (C-11), 47.6 (C-7), 50.7 (C-4), 52.7 (C- $2^{\text{OMe}}$ ), 54.4 (C-10), 55.8 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 56.4 (C- $1^{\text{OMe}}$ ), 65.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 111.3 (C- $1^6$ ), 111.5 (C- $2^6$ ), 125.0 (2C, C- $1^5$ , C- $2^5$ ), 125.3 (C- $2^2$ ), 126.1 (Ar-C), 126.5 (C- $1^2$ ), 127.9 (2C, Ar-C), 128.1 (C- $2^3$ ), 128.3 (Ar-C), 129.1 (C- $1^3$ ), 129.6 (Ar-C), 131.8 (C- $1^4$ ), 132.0 (C- $2^4$ ), 137.6 (Ar-C), 155.6 ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ), 156.2 (C- $2^1$ ), 157.2 (C- $1^1$ ), 170.0 (C-9), 172.4 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 173.4 (C-6).

**HR-MS (FAB):** für  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 590.2502, gefunden: 590.2531.

## 6.6 Versuche zu Kapitel 4.6

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenz-enacycloundecaphan-4-carbonsäure:**



**169**

Ester **162** (34.3 mg, 58.2  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Bortribromid-Lösung (1 M in Dichlormethan, 1.16 ml, 1.16 mmol, 20 Äq.) über 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 1 ml abs. Methanol wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 3 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) aufgenommen. Nach Zugabe von 2 N wässriger LiOH (264  $\mu\text{l}$ , 582  $\mu\text{mol}$ , 10 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt in 1 ml Wasser gelöst und chromatographisch gereinigt (C-18 SepPak, Wasser, dann Methanol). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

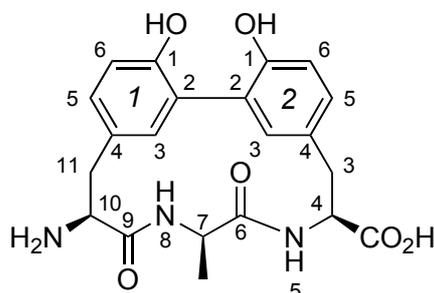
**Ausbeute:** 22.9 mg, 55.3  $\mu\text{mol}$ , 95%.

**HPLC-ESI:**  $t_{\text{R}} = 6.86 \text{ min}$ ,  $m/z = 414.1 \text{ [M+H]}^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.41 \text{ (d, } J = 6.9 \text{ Hz, 3H, CH}_3\text{)}$ ,  $2.82 \text{ (dd, } J = 14.0, 8.6 \text{ Hz, 1H, 3-H)}$ ,  $3.09 \text{ (dd, } J = 14.5, 8.5 \text{ Hz, 1H, 11-H)}$ ,  $3.19 \text{ (dd, } J = 14.8, 2.5 \text{ Hz, 1H, 11-H')}$ ,  $3.38 \text{ (dd, } J = 14.2, 2.4 \text{ Hz, 1H, 3-H')}$ ,  $3.51 \text{ (br. s, 3H, 2} \times \text{OH, 10-H)}$ ,  $3.72 \text{ (dd, } J = 8.8, 2.8 \text{ Hz, 1H, 7-H)}$ ,  $4.44 \text{ (dd, } J = 8.3, 2.0 \text{ Hz, 1H, 4-H)}$ ,  $6.89 \text{ (d, } J = 2.0 \text{ Hz, 1H, 1}^3\text{-H)}$ ,  $6.93 \text{ (dd, } J = 8.2, 2.5 \text{ Hz, 2H, 1}^5\text{-H, 1}^6\text{-H)}$ ,  $7.05 \text{ (d, } J = 1.8 \text{ Hz, 1H, 2}^3\text{-H)}$ ,  $7.14 \text{ (dd, } J = 8.2, 2.4 \text{ Hz, 2H, 2}^5\text{-H, 2}^6\text{-H)}$ .

**HR-MS** (FAB): für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 413.1587, gefunden: 413.1585.

**(4*S*,7*R*,10*S*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenz-enacycloundecaphan-4-carbonsäure:**



**170**

Ester **163** (20.5 mg, 34.8  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Bortribromid-Lösung (1 M in Dichlormethan, 696  $\mu\text{l}$ , 696  $\mu\text{mol}$ , 20 Äq.) über 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 1 ml abs. Methanol wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 3 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) aufgenommen. Nach Zugabe von 2 N wässriger LiOH (175  $\mu\text{l}$ , 348  $\mu\text{mol}$ , 10 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt in 1 ml Wasser gelöst und chromatographisch gereinigt (C-18 SepPak, Wasser, dann Methanol). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

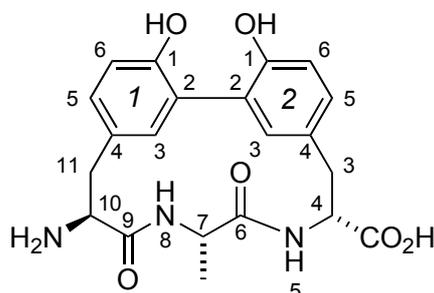
**Ausbeute:** 13.1 mg, 31.7  $\mu\text{mol}$ , 91%.

**HPLC-ESI:**  $t_{\text{R}} = 5.51 \text{ min}$ ,  $m/z = 414.1 \text{ [M+H]}^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.43$  (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>), 2.87 (dd,  $J = 14.1, 8.8 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 3.02 (dd,  $J = 14.8, 8.7 \text{ Hz}$ , 1H, 11-H), 3.21 (dd,  $J = 14.8, 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, 11-H'), 3.33 (dd,  $J = 14.2, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H'), 3.55 (br. s, 3H, 2  $\times$  OH, 10-H), 3.69 (dd,  $J = 8.8, 2.8 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 4.43 (dd,  $J = 8.3, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 6.84 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, 1<sup>3</sup>-H), 6.89 (dd,  $J = 8.2, 2.5 \text{ Hz}$ , 2H, 1<sup>5</sup>-H, 1<sup>6</sup>-H), 7.01 (d,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, 2<sup>3</sup>-H), 7.17 (dd,  $J = 8.2, 2.4 \text{ Hz}$ , 2H, 2<sup>5</sup>-H, 2<sup>6</sup>-H).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 413.1587, gefunden: 413.1583.

**(4*S*,7*S*,10*R*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenz-enacycloundecaphan-4-carbonsäure:**



**171**

Ester **165** (9.5 mg, 16.1  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Bortribromid-Lösung (1 M in Dichlormethan, 322  $\mu\text{l}$ , 322  $\mu\text{mol}$ , 20 Äq.) über 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 0.5 ml abs. Methanol wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 3 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) aufgenommen. Nach Zugabe von 2 N wässriger LiOH (80.5  $\mu\text{l}$ , 161  $\mu\text{mol}$ , 10 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt in 1 ml Wasser gelöst und chromatographisch gereinigt (C-18 SepPak, Wasser, dann Methanol). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

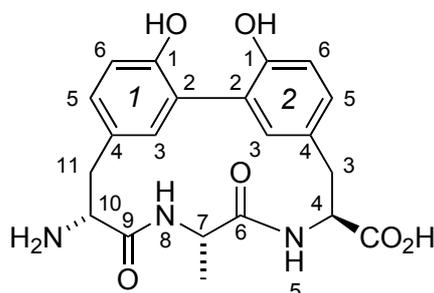
**Ausbeute:** 6.2 mg, 15.0  $\mu\text{mol}$ , 93%.

**HPLC-ESI:**  $t_R = 6.36$  min,  $m/z = 414.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.43$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.83 (dd,  $J = 14.1, 8.8$  Hz, 1H, 3-H), 3.03 (dd,  $J = 14.8, 8.7$  Hz, 1H, 11-H), 3.24 (dd,  $J = 14.8, 2.5$  Hz, 1H, 11-H'), 3.39 (dd,  $J = 14.2, 2.4$  Hz, 1H, 3-H'), 3.55 (br. s, 3H, 2  $\times$  OH, 10-H), 3.68 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H, 7-H), 4.41 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H, 4-H), 6.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, 1<sup>3</sup>-H), 6.89 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 2H, 1<sup>5</sup>-H, 1<sup>6</sup>-H), 7.01 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, 2<sup>3</sup>-H), 7.21 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 2H, 2<sup>5</sup>-H, 2<sup>6</sup>-H).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>  $[\text{M}]^+$  berechnet: 413.1587, gefunden: 413.1591.

**(4*R*,7*S*,10*S*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenz-enacycloundecaphan-4-carbonsäure:**



172

Ester **166** (19.1 mg, 32.4  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Bortribromid-Lösung (1 M in Dichlormethan, 648  $\mu\text{l}$ , 648  $\mu\text{mol}$ , 20 Äq.) über 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 0.5 ml abs. Methanol wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 3 ml Dioxan/Wasser 1:1 (v/v) aufgenommen. Nach Zugabe von 2 N wässriger LiOH (162  $\mu\text{l}$ , 324  $\mu\text{mol}$ , 10 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt in 1 ml Wasser gelöst und chromatographisch gereinigt (C-18 SepPak, Wasser, dann Methanol). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 12.9 mg, 31.1  $\mu\text{mol}$ , 96%.

**HPLC-ESI:**  $t_R = 6.23$  min,  $m/z = 414.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.48$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.86 (dd,  $J = 14.1, 8.8$  Hz, 1H, 3-H), 3.02 (dd,  $J = 14.8, 8.7$  Hz, 1H, 11-H), 3.23 (dd,  $J = 14.8, 2.5$  Hz, 1H, 11-H'), 3.33 (dd,  $J = 14.2, 2.4$  Hz, 1H, 3-H'), 3.52 (br. s, 3H, 2  $\times$  OH, 10-H), 3.69 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H, 7-H), 4.47 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H, 4-H), 6.84 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, 1<sup>3</sup>-H), 6.88 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 2H, 1<sup>5</sup>-H, 1<sup>6</sup>-H), 7.08 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, 2<sup>3</sup>-H), 7.17 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 2H, 2<sup>5</sup>-H, 2<sup>6</sup>-H).

**HR-MS** (FAB): für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>  $[\text{M}]^+$  berechnet: 413.1587, gefunden: 413.1591.

## 6.7 Versuche zu Kapitel 4.7

### 6.7.1 NMR-Experimente

#### 6.7.1.1 Zweidimensionale NMR-Spektren

Zur Zuordnung der Signale sowie zur Strukturaufklärung wurden zusätzlich zu den eindimensionalen NMR-Experimenten auch zweidimensionale NMR-Spektren aufgenommen. Dazu gehörten die folgenden Experimente:  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  gDQF-COSY,  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  TOCSY,  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  NOESY,  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  ROESY,  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  gHSQC und  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  gHMBC. Diese Messungen wurden auf dem Varian Mercury 600-NMR-Gerät durchgeführt. Für alle Experimente wurden je 7 mg von **162**, **163**, **165**, **166** und **168** unter Argon-Atmosphäre in 0.5 ml DMSO- $d_6$  (gelagert über 4 Å-Molsieb) gelöst und für 15 min durch Einleiten von Argon entgast, um Sauerstoff aus der Lösung zu entfernen, der als paramagnetische Verunreinigung das NOE-Experiment stören kann. Im folgenden sind die Aufnahme-Parameter für die einzelnen Experimente aufgeführt:

$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  gDQF-COSY: 8 Scans/Spur, 256 Spuren

$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  TOCSY: 16 Scans/Spur, 256 Spuren, 80 ms Mischzeit

$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  NOESY: 16 Scans/Spur, 256 Spuren, 500 ms Mischzeit

$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$  ROESY: 16 Scans/Spur, 256 Spuren, 500 ms Mischzeit, 1 s Relaxationszeit

$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  gHSQC: 32 Scans/Spur, 256 Spuren

$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  gHMBC: 32 Scans/Spur, 400 Spuren, 8 Hz gHMBC-Kopplungskonstante

Die zweidimensionalen NMR-Spektren für **162**, **163**, **165**, **166** und **168** finden sich im Spektrenanhang. Eine Diskussion der Spektren findet sich in Kapitel 4.6.1.1 und 4.6.1.2.

Zur quantitativen Bestimmung von Abständen aus den ROESY-Spektren für **162**, **163**, **165** und **166** mit Hilfe des Programms Sparky ([www.cgl.ucsf.edu/home/sparky](http://www.cgl.ucsf.edu/home/sparky)) eine Signalzuordnung sowie die Integration der Kreuzsignalvolumina vorgenommen. Diese Werte

wurden, wie in Kapitel 4.7.3.3 beschrieben, in Abstände umgerechnet. Die Werte sind in dort in Tabelle 12 angegeben.

### 6.7.1.2 Hoch- und Tieftemperatur-NMR-Experimente

Zur Untersuchung der Moleküldynamik wurden temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -NMR-Experimente in einem Temperaturbereich von  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  bis  $120\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt. Für die Hochtemperatur-Experimente ( $20 - 120\text{ }^\circ\text{C}$ ) wurden je  $7\text{ mg}$  von **162**, **163**, **165** und **166** unter Argon-Atmosphäre in  $0.5\text{ ml DMSO-}d_6$  (gelagert über  $4\text{ \AA}$ -Molsieb) gelöst. Für die Tieftemperatur-Experimente ( $-40 - 20\text{ }^\circ\text{C}$ ) wurden ebenfalls je  $7\text{ mg}$  von **162**, **163** und **166** unter Argon-Atmosphäre in  $0.5\text{ ml Acetonitril-}d_3$  (gelagert über  $4\text{ \AA}$ -Molsieb) gelöst. Aufgrund von schlechter Löslichkeit von **165** in Acetonitril, wurden  $7\text{ mg 165}$  in  $0.5\text{ ml THF-}d_8$  (entnommen aus einer frischen Glasampulle) gelöst. Die Temperatur-Experimente wurden auf dem Varian Oxford 400-NMR-Gerät durchgeführt. Es wurde trockener Stickstoff als Temperiergas verwendet, um Oxidation des Probenkopfes bei Temperaturen  $>80\text{ }^\circ\text{C}$  und Ausfrieren von Luftfeuchtigkeit im Probenkopf bei Temperaturen  $<10\text{ }^\circ\text{C}$  zu verhindern. Die  $^1\text{H}$ -Spektren wurden in  $10\text{ }^\circ\text{C}$ -Intervallen aufgenommen, wobei nach jeder Temperaturänderung der Lock neu eingestellt und ein Gradienten-Shim durchgeführt wurde, da diese Größen temperaturabhängig sind. Es wurden jeweils 16 Scans für jede Temperatur aufgenommen.

Die Spektren der Hoch- und Tieftemperatur-Experimente für **162**, **163**, **165** und **166** finden sich im Spektrenanhang. Eine Diskussion der Spektren findet sich in Kapitel 4.6.1.3.

### 6.7.2 UV-CD-Spektroskopie

Zur Aufnahme der CD-Spektren wurden von **162**, **163**, **165**, **166** und **168** Stammlösungen mit einer Konzentration von  $100\text{ }\mu\text{M}$  hergestellt. Um die Abhängigkeit des Zirkulardichroismus vom Lösungsmittel zu untersuchen, wurden die Substanzen in Acetonitril sowie in Ethanol gelöst. Die UV-CD-Spektren wurden in einem Spektralbereich von  $190-400\text{ nm}$  bei Raumtemperatur aufgenommen. Dabei wurden Quarzglasküvetten mit einer Schichtdicke  $d = 10\text{ mm}$  verwendet. Zur Messung wurde die Stammlösung  $9:1\text{ (v/v)}$  mit dem jeweiligen

Lösungsmittel verdünnt. Es wurden jeweils zehn Messungen durchgeführt. Die aufgenommenen gemittelten Meßdaten wurden anschließend mit dem Programm ORIGIN (v5.1) verarbeitet.

### 6.7.3 Molekülrechnungen

#### 6.7.3.1 Allgemeines

Alle Modelrechnungen wurden auf einem Linux Cluster der Firma TransTec mit zehn Opteron-Prozessoren unter SUSE Linux 9.1 durchgeführt.

Für die Rechnungen selbst wurde Das Programm MacroModel 9.1 der Firma Schrödinger Software (Portland, Oregon, USA, [www.schrodinger.com](http://www.schrodinger.com)) benutzt, die Auswertung erfolgte mittels des enthaltenen graphischen Benutzer-Frontends Maestro 7.5.

Die Molekülstrukturen wurden aus ChemDraw-Dateien durch Konvertierung via Chem3D (beides CambridgeSoft) gewonnen. Nach dem Import in Maestro wurden die Atom- und Bindungstypen überprüft und die Strukturen einer kurzen Energieminimierung unterzogen. Soweit nicht anders angegeben wurden die Standardparameter von MacroModel genutzt.

Zur Energieminimierung wurde das OPLS2005-Kraftfeld verwendet, welches speziell für Moleküle in Lösung und cyclische Peptide entwickelt wurde.<sup>[87]</sup> Für die Solvation wurde Wasser als Lösungsmittel mit den voreingestellten Parametern des in MacroModel implementierten Born-Oberflächen-Kontinuummodells (GB/SA) verwendet. Als Minimierungsalgorithmus fiel die Wahl auf den Truncated Newton Conjugate Gradient (TNCG), der gerade bei großen Molekülen eine deutlich schnellere Minimierung erlaubt. Als Konvergenzkriterium wurde ein Gradient von maximal 0.05 (Standardwert) bei einer maximalen Zahl von 10.000 Iterationen gewählt. Der Line Search Parameter wurde von 1 auf 0 gesetzt.<sup>[88]</sup> Als „line search“ wird das Verfahren bezeichnet, mit dem der Algorithmus die Richtung der Minimierungsschritte zum lokalen Minimum hin bestimmt. Die hier vorgenommene Änderung des Parameters bewirkt, daß der TNCG-Algorithmus statt seines eigenen Verfahrens das in MacroModel implementierte Standardverfahren benutzt. Durch diese Maßnahme konnten die Konvergenzprobleme vollständig behoben werden.

### 6.7.3.2 Konformationsanalyse

Zur Konformationsuche wurde die Low-Mode-Conformational-Search-Methode (LMOD) verwendet.<sup>[89]</sup> Dabei wurden alle Atome außer Wasserstoff, der Cbz-Gruppe und des Methylesters als relevant für die Identifikation einer neuen Konformation („unique conformation“) angegeben. Die Zahl der LMOD-Schritte wurde für die endgültigen Rechnungen auf 35.000, bei den Optimierungsrechnungen auf 20.000 begrenzt. Alle erhaltenen neuen Konformationen wurden abgespeichert.

Für das Constraint-Modeling wurden die aus den ROESY-Spektren gewonnenen Abstände verwendet. Dabei wurden nur diejenigen ROE-Signale benutzt, die bei allen vier Diastereomeren auftreten. Zur Überprüfung der Signalzuordnungen von 3-H, 3'-H, 11-H und 11'-H wurden die ROE-Signale auf die Atome 2<sup>3</sup>-H bzw. 1<sup>3</sup>-H in allen möglichen Kombinationen als Randbedingungen in einer Rechnung eingesetzt. Dabei zeigte sich, daß die prochiralen Atome C-3 und C-11 in MacroModel manuell als chiral definiert werden müssen, da es sonst zu einer Vertauschung der an diese Atome gebundenen Wasserstoffatome und damit zu identischen Strukturen kommt.<sup>[90]</sup>

Zur Optimierung der Parameter für das Constraint-Modeling wurden verschiedene Breiten des Potentialminimums durch Annahme von 5, 10 bzw. 20% Fehler für die berechneten Abstände ermittelt. Gleichzeitig wurden verschiedene Kraftkonstanten (0, 25, 50, 75 und 100 kJ/mol) verwendet, die Flexibilität des Systems zu variieren. Als optimale Parameter wurde ein Fehler für den Abstand von 10% und eine Kraftkonstante von 50 kJ/mol ermittelt. Mit diesen Werten wurde die Konformationsuche für die vier Diastereomere **162**, **163**, **165** und **166** durchgeführt. Dabei wurde für alle Diastereomere die Konformationsuche ausgehend von einer energieminierten Struktur mit sowohl *M*- als auch *P*-Konfiguration der Biarylachse durchgeführt. Zur Überprüfung der Ergebnisse wurden die gefundenen Konformationen mit der niedrigsten Energie erneut als Ausgangspunkt einer weiteren Konformationsuche benutzt.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] G. Domagk, *Angew. Chem.* **1935**, *48*, 657–667.
- [2] S. Rachakonda, L. Cartee, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 775–793.
- [3] World Health Organisation (WHO), Genf, *World Health Organisation Report-2002*, **2002**.
- [4] *Infektionsschutzgesetz (IfSG)* **2001**, §6.
- [5] M. Leeb, *Nature* **2004**, *431*, 892–893.
- [6] H. C. Wegener, *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, *6*, 439–445.
- [7] A. Coates, Y. Hu, R. Bax, C. Page, *Nature Reviews* **2002**, *1*, 895–910.
- [8] S. B. Levy, B. Marshall, *Nature Medicine* **2004**, *10*, S112–S129.
- [9] C. T. Walsh, G. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391–393.
- [10] M. S. Butler, A. D. Buss, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 919–929.
- [11] J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, *et al.*, *Nature* **2006**, *441*, 358–361.
- [12] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5104–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129.
- [13] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2004**, *66*, 1022–1037.
- [14] L. F. Tietze, S. Chandrasekhar, H. P. Bell, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128–4160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996–4028.
- [15] R. D. Firn, C. G. Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 382–391.
- [16] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890.
- [17] L. Arve, T. Voigt, H. Waldmann, *QSAR & Comb. Sci.* **2006**, *25*, 449–456.
- [18] [18a] M. Ezaki, M. Iwami, M. Yamashita, S. Hashimoto, T. Komori, K. Uemhara, Y. Mine, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1453–1461; [18b] I. Uchida, N. Shigematsu, M. Ezaki, M. Hashimoto, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1462–1468.
- [19] L. Feliu, M. Planas, *Int. J. Peptide Res. Therapeut.* **2005**, *11*, 53–97.
- [20] J. Schimana, K. Gebhardt, A. Hölzel, D. G. Schmid, R. Süßmuth, J. Müller, R. Pukall, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 565–570.
- [21] M. Paetzel, J. J. Goodall, M. Kania, R. E. Dalbey, M. G. P. Page, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 30781–30790.
- [22] R. Kannan, D. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5435–5437.
- [23] F. F. Paintner, *persönliche Mitteilung* **2005**.
- [24] [24a] R. Endermann, K. Ehlert, C. Freiberg, S. Raddatz, M. Michels, Y. Cancho-Grande, J. Schuhmacher, S. Weigand, **2006**, DE 102005014240, 197 Seiten; [24b] R. Endermann, K. Ehlert, S. Raddatz, Y. Cancho-Grande, M. Michels, C. Freiberg, J. Schuhmacher, S. Weigand, **2005**, WO 2005118613, 97 Seiten; [24c] R. Endermann, K. Ehlert, S. Raddatz, Y. Cancho Grande, M. Michels, S. Weigand, I. Adelt, T. Lampe, **2005**, WO 2005058943, 173 Seiten; [24d] T. Lampe, I. Adelt, D. Beyer, N. Brunner, R. Endermann, K. Ehlert, H.-P. Kroll, F. Von Nussbaum, S. Raddatz, J. Rudolph, *et al.*, **2005**, WO 2005033129, 181 Seiten; [24e] T. Lampe, I. Adelt, D. Beyer, N. Brunner, R. Endermann, K. Ehlert, H.-P. Kroll, F. Von Nussbaum, S. Raddatz, J. Rudolph, *et al.*, **2004**, DE 10234422, 41 Seiten; [24f] J. Rudolph, F. Hannig, **2002**, WO 2002102764, 26 Seiten.
- [25] P. Kulanthaivel, A. J. Kreuzman, M. A. Strege, M. D. Belvo, T. A. Smitka, M. Clemens, J. R. Swartling, K. L. Minton, F. Zheng, E. L. Angleton, *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 36250–36258.
- [26] J. C. Hempel, F. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7323–7327.
- [27] [27a] U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, H. Griesser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 275–277; [27b] U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, F. Stäbler, A. Lieberknecht, *Synthesis* **1991**, 409–413; [27c] U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, H. Griesser, A. Lieberknecht, *Synthesis* **1992**, 1025–1030.
- [28] U. Schmidt, V. Leitenberger, R. Meyer, H. Griesser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 951–953.
- [29] R. Lépine, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2981–2984.

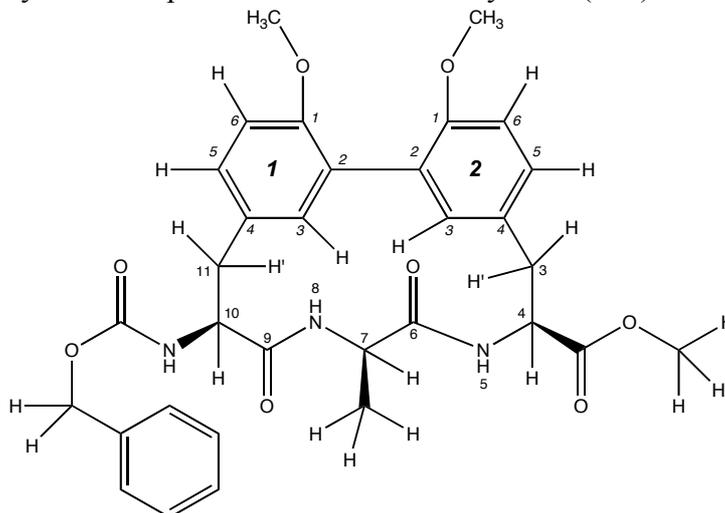
- [30] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [31] C. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614–620.
- [32] R. Kuhn, in *Stereochemie* (Hrsg.: K. Freudenberg), Franz. Deuticke, Leipzig, **1933**, S. 803–824.
- [33] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385–415.
- [34] [34a] D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, N. Mandel, G. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154–1156; [34b] D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215–8216; [34c] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77–91.
- [35] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.
- [36] M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663–2666.
- [37] H. K. Chenault, J. Dahmer, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6354–6364.
- [38] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2005**.
- [39] M. Bergmann, L. Zervas, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1192–1201.
- [40] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- [41] D. S. Matteson, in *The Chemistry of the Metal–Carbon-Bond*, Vol. 4 (Hrsg.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1987**, S. 307–499.
- [42] M. Bodansky, A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, **1994**.
- [43] T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447–3450.
- [44] [44a] O. Baudoin, M. Cesario, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199–1207; [44b] L. Zhu, J. Duquette, M. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3729–3732.
- [45] Y. He, Diplomarbeit, Universität Dortmund, **2006**.
- [46] [46a] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; [46b] M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517; [46c] U. Ramachandran, S. Kumar, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7022–7028.
- [47] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [48] [48a] N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11–59; [48b] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; [48c] A. Suzuki, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 49–98; [48d] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168.
- [49] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.
- [50] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563.
- [51] [51a] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321; [51b] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470; [51c] M. Moreno Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346–2351; [51d] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
- [52] A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298–9307.
- [53] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
- [54] J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561.
- [55] M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 783–792.
- [56] B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1519–1524.
- [57] Aufgrund einer Neuklassifizierung gilt HOBt seit 2005 als unempfindlicher Sprengstoff (UN 3380) und wird somit nicht mehr per Luftfracht versandt. Daher muß in Zukunft auf andere Kupplungsreagentien wie HBTU oder PyBOP® zurückgegriffen werden.
- [58] P. Li, R. P. Roller, J. Xu, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 411–440.
- [59] F. Albericio, J. Alsina, S. A. Triolo, L. A. Carpino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4853–4856.
- [60] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397–4398.
- [61] L. A. Carpino, A. El-Faham, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *33*, 6625–6628.

- [62] [62a] J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205–208; [62b] W. Wang, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2501–2504.
- [63] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Y. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203–6205.
- [64] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852.
- [65] K.-H. Hellwich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3967–3984; K.-H. Hellwich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6023–6033.
- [66] D. A. Lightner, J. E. Gurst, *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [67] J. Sandström, *Chirality* **1995**, *7*, 181–192.
- [68] I. Kolossváry, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5011–5019.
- [69] C. Parish, R. Lombardi, K. Sinclair, E. Smith, A. Goldberg, M. Rappleye, M. Dure, *J. Mol. Graph. Model.* **2002**, *21*, 129–150.
- [70] K. Wüthrich, *NMR of Protein and Nucleic Acids*, John Wiley & Sons, New York, **1986**.
- [71] W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1657–1666.
- [72] [72a] W. C. Still, A. Tempczyk, R. C. Hawley, T. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127–6131; [72b] S. A. Best, K. M. Merz, Jr., C. H. A. Reynolds, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 10479–10487.
- [73] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [74] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [75] J. J. Knittel, X. Q. He, *Peptide Res.* **1990**, *3*, 176–181.
- [76] E. Specker, J. Boettcher, A. Heine, C. A. Sottriffer, H. Lilie, A. Schoop, G. Mueller, N. Griebenow, G. Klebe, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6607–6619.
- [77] T. Miyazawa, S. Nakajo, M. Nishikawa, K. Hamahara, K. Imagawa, E. Ensatsu, R. Yanagihara, T. Yamada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 82–86.
- [78] J. Chiarello, M. M. Joullie, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 2211–2223.
- [79] P. J. Krenitsky, D. L. Boger, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4019–4022.
- [80] B. K. Albrecht, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2755–2757.
- [81] M. Bois-Choussy, P. Cristau, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4370–4373; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4238–4241.
- [82] Y. Hitotsuyanagi, H. Ishikawa, S. Naito, K. Takeya, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5901–5903.
- [83] F. N. Palmer, F. Lach, C. Poriel, A. G. Pepper, M. C. Bagley, A. M. Z. Slawin, C. J. Moody, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3805–3811.
- [84] M. Kaiser, M. Groll, C. Renner, R. Huber, L. Moroder, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 817–820; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 780–783.
- [85] S. Lin, Z. Q. Yang, B. H. B. Kwok, M. Koldobskiy, C. M. Crews, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6347–6355.
- [86] M. Kaiser, C. Siciliano, I. Assfalg-Machleidt, M. Groll, A. G. Milbradt, L. Moroder, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3435–3437.
- [87] T. Lampe, I. Adelt, D. Beyer, N. Brunner, R. Endermann, K. Ehlert, H.-P. Kroll, F. Von Nussbaum, S. Raddatz, J. Rudolph, *et al.*, **2004**, DE 10234422, 41 Seiten.
- [88] W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1657–1666.
- [89] Technischer Support Fa. Schrödinger, *persönliche Mitteilung* **2006**.
- [90] I. Kolossváry, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5011–5019.

## 8. Anhang

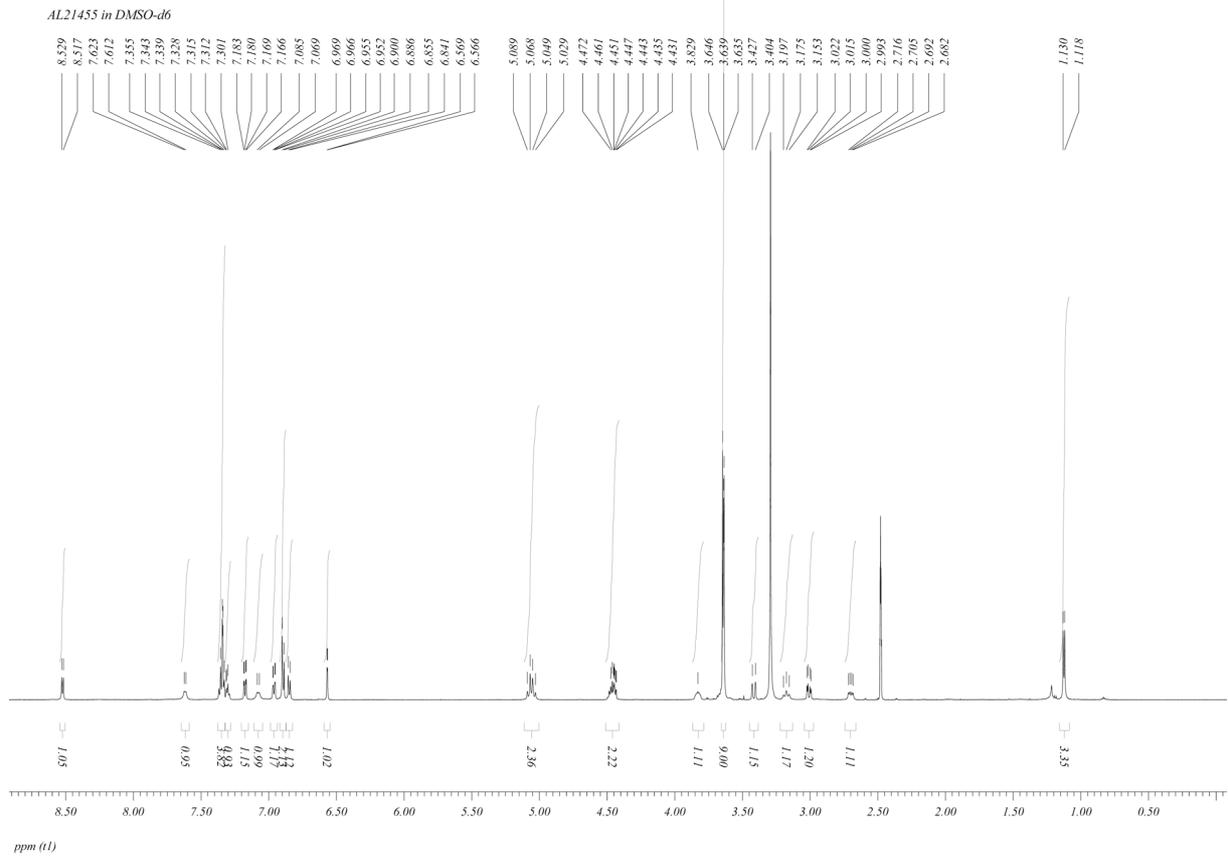
### 8.1 NMR-Zuordnungen und Spektren

(4*S*,7*R*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester (**163**)

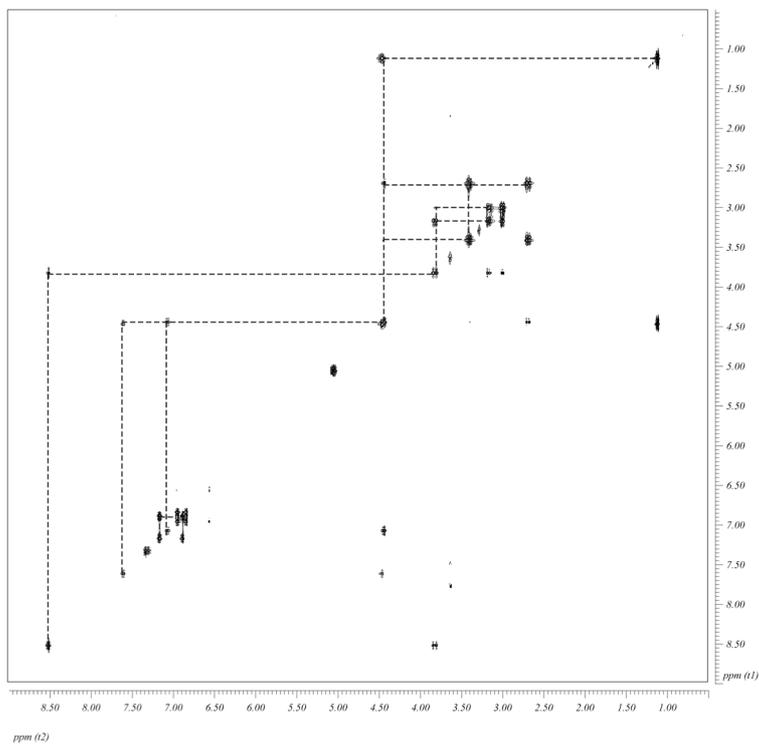


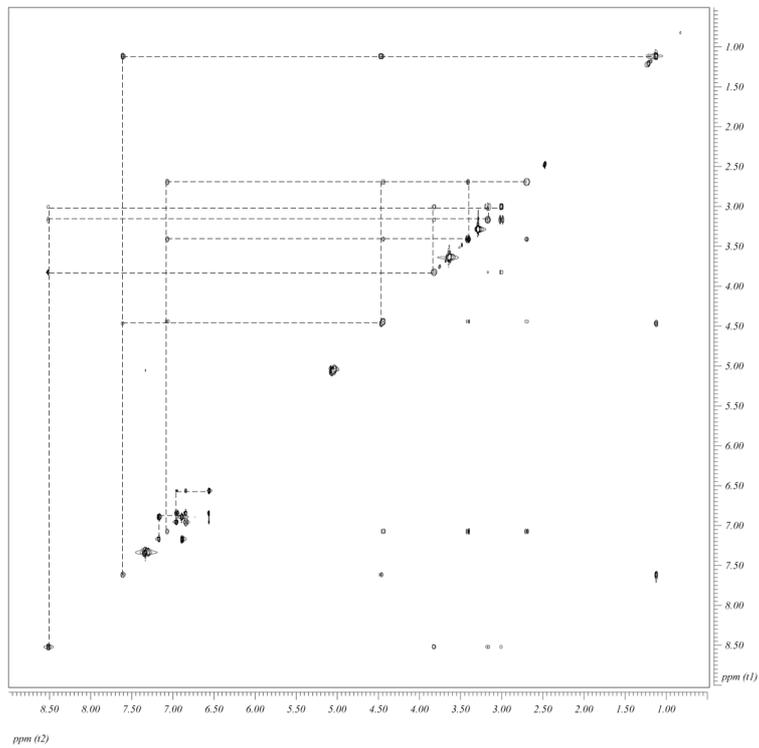
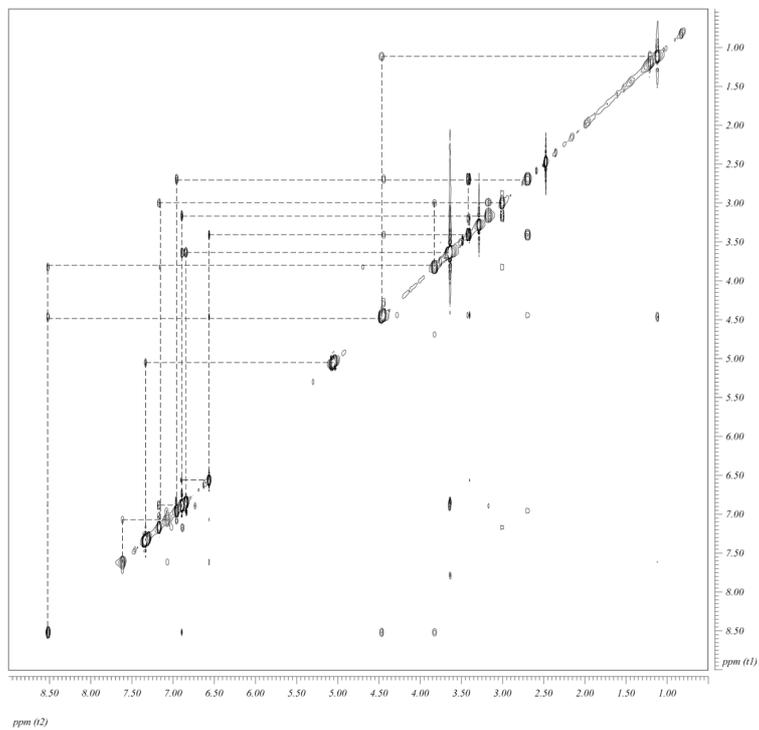
Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	ROESY-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	–	156.1	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup>
1 <sup>10Me</sup>	3.64	56.0	–	1 <sup>6</sup>	–
1 <sup>2</sup>	–	128.4	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>3</sup>	6.57	131.2	–	2 <sup>3</sup> , 7, 8, 11'	–
1 <sup>4</sup>	–	131.0	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 10, 11
1 <sup>5</sup>	6.96	131.1	1 <sup>6</sup>	1 <sup>6</sup> , 10, 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>6</sup>	6.85	111.2	1 <sup>5</sup>	1 <sup>10Me</sup> , 1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11
2 <sup>1</sup>	–	156.3	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>10Me</sup>	3.64	56.0	–	2 <sup>6</sup>	–
2 <sup>2</sup>	–	131.3	–	–	1 <sup>3</sup> , 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3
2 <sup>3</sup>	6.89	134.9	–	1 <sup>3</sup> , 3', 5,	2 <sup>5</sup> , 3, 4
2 <sup>4</sup>	–	130.3	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3, 4
2 <sup>5</sup>	7.18	129.1	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup> , 3, 4	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3
2 <sup>6</sup>	6.89	111.7	2 <sup>5</sup>	2 <sup>10Me</sup> , 2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3
3	3.01	–	3', 4	2 <sup>5</sup> , 3', 4	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 4, 5
3'	3.18	33.8	3, 4	2 <sup>3</sup> , 3	–
4	3.83	55.6	3, 3', 5	2 <sup>5</sup> , 3, 5	3, 5
5	8.52	–	3, 3', 4	2 <sup>3</sup> , 4, 7, 7 <sup>Me</sup>	3, 4, 6
6	–	172.5	–	–	5, 7, 7 <sup>Me</sup>
7	4.46	49.4	7 <sup>Me</sup> , 8	1 <sup>3</sup> , 5, 7 <sup>Me</sup> , 8	7 <sup>Me</sup>
7 <sup>Me</sup>	1.12	20.0	7	7	6, 7
8	7.62	–	7	1 <sup>3</sup> , 5, 7, 7 <sup>Me</sup> , NHCbz	–
9	–	171.1	–	–	10, CO <sub>2</sub> Bn
10	4.46	55.7	11, NHCbz	2 <sup>3</sup> , 11, 11', NHCbz	11, NHCbz
11	2.70	–	11', 14	1 <sup>5</sup> , 10, 11'	–
11'	3.42	36.0	11	1 <sup>3</sup> , 10, 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11
NHCbz	7.08	–	–	8, 10	10, CO <sub>2</sub> Bn
CO <sub>2</sub> Bn	–	156.4	–	–	NHCbz
CH <sub>2</sub> Ph	5.06	66.4	–	PhH	PhH
PhH	7.28–7.38	128.3 (2 C), 128.6, 128.9 (2 C), 137.3	–	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph
CO <sub>2</sub> Me	3.65	52.4	–	–	CO <sub>2</sub> Me
CO <sub>2</sub> Me	–	172.0	–	–	3, 4, CO <sub>2</sub> Me

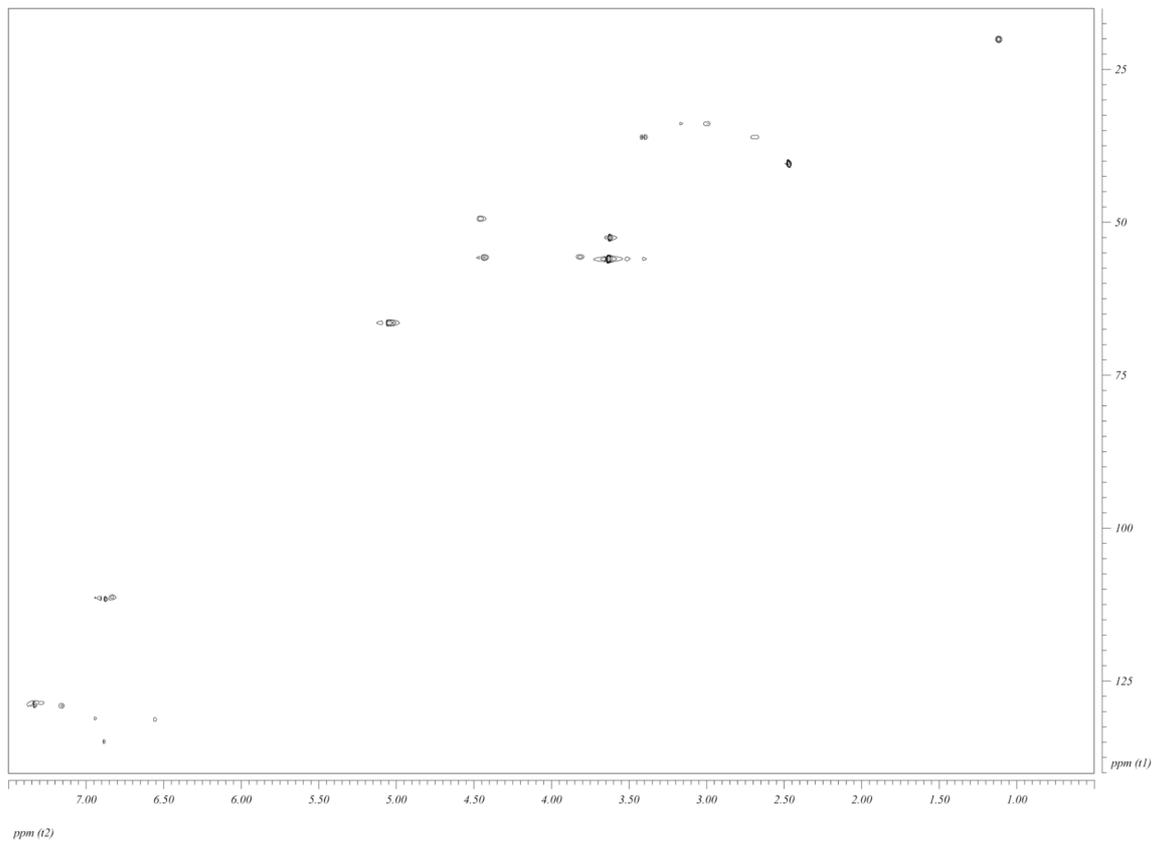
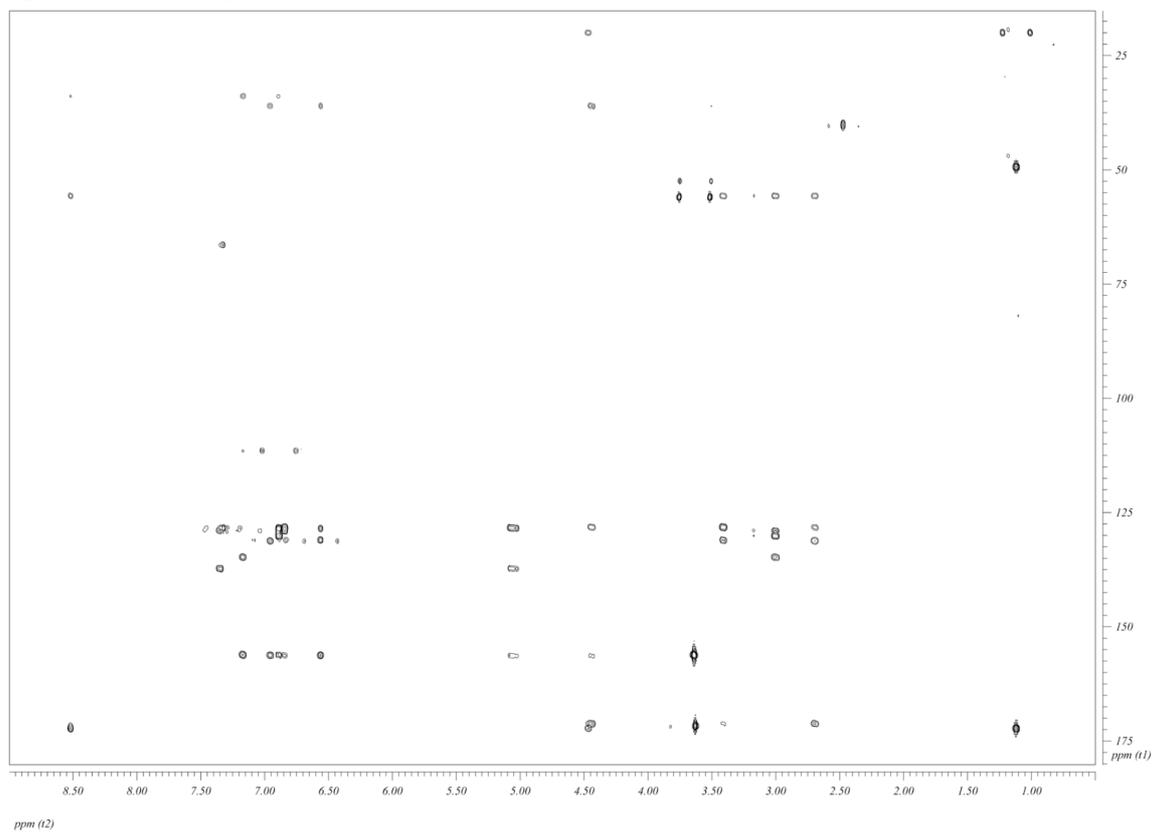
### <sup>1</sup>H-Spektrum

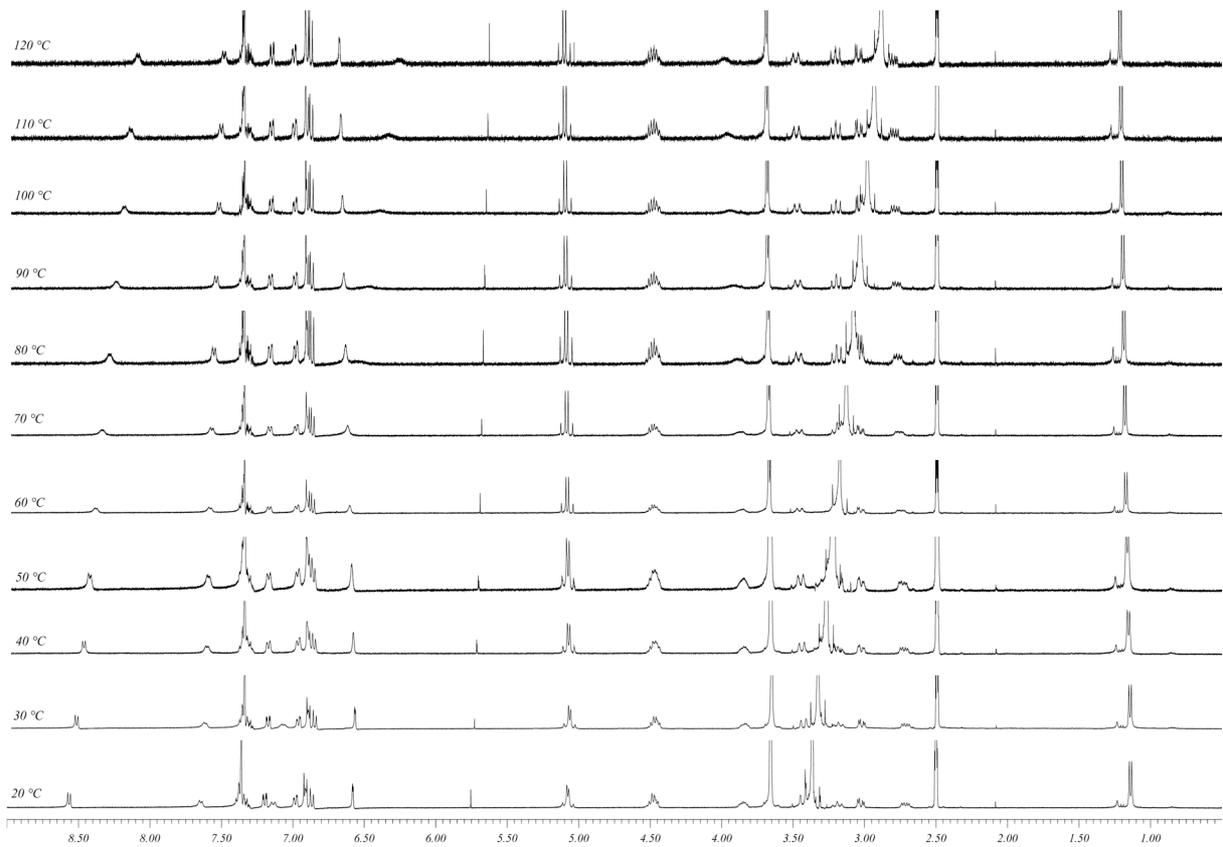
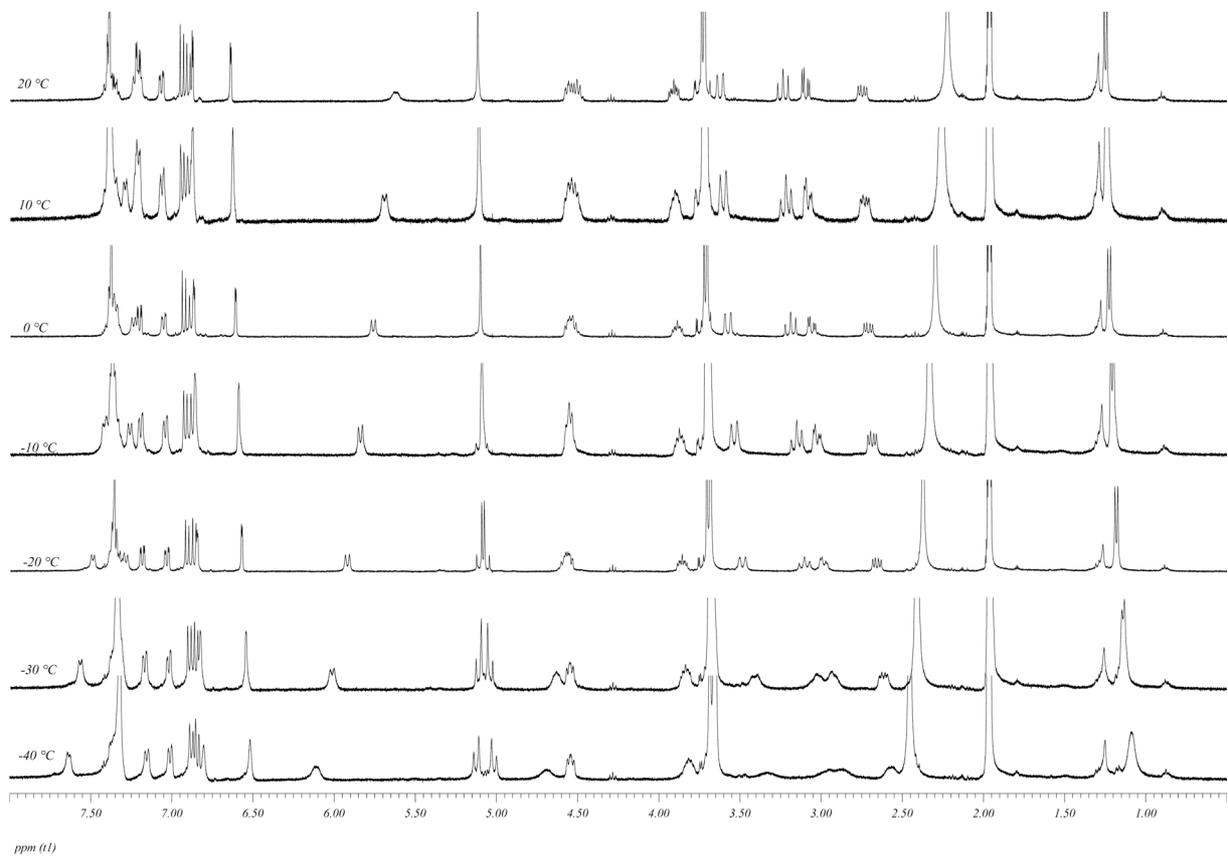


### {<sup>1</sup>H}<sup>1</sup>H-DQF-COSY-Spektrum

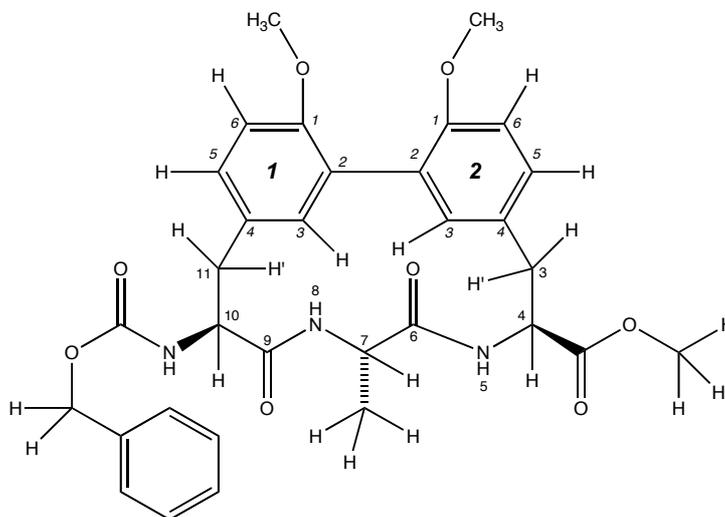


$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -TOCSY-Spektrum $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum

$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSCQ-Spektrum $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum

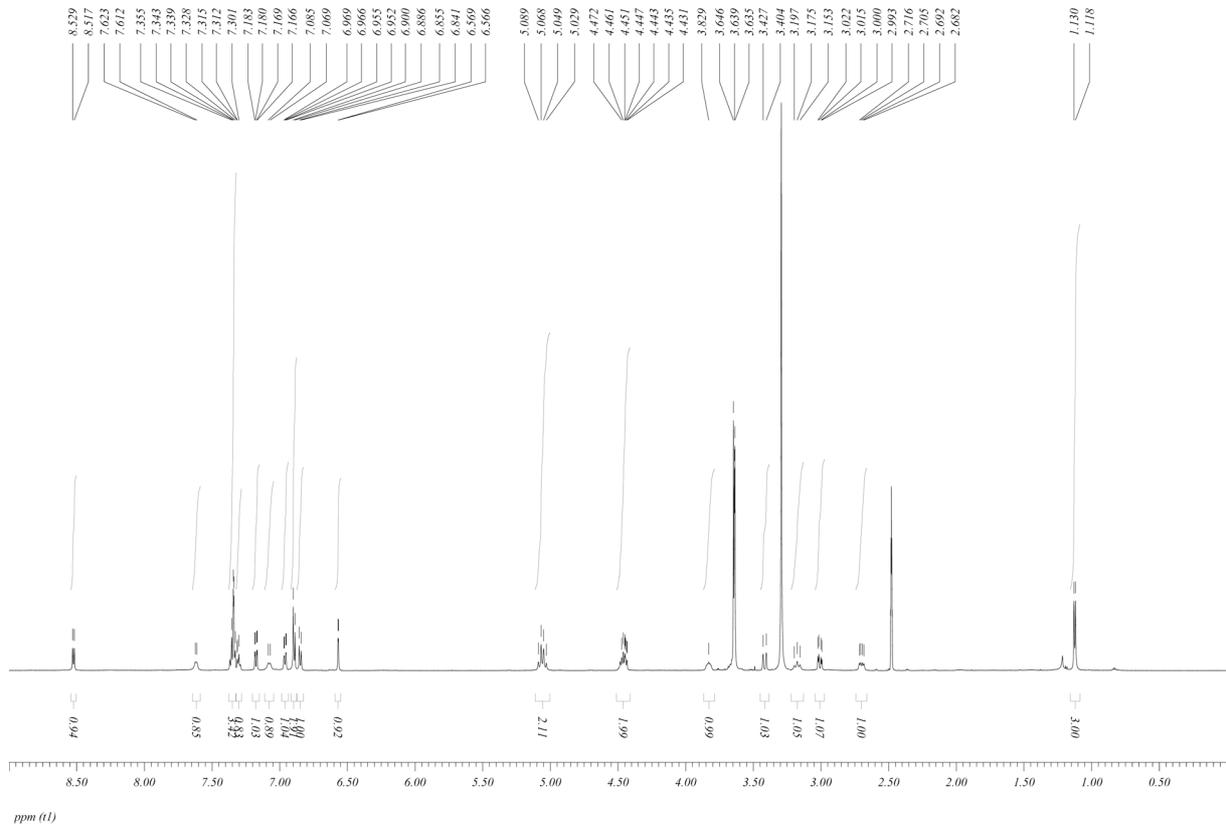
**Hochtemperatur-<sup>1</sup>H-NMR****Tieftemperatur-<sup>1</sup>H-NMR**

(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester (**162**)

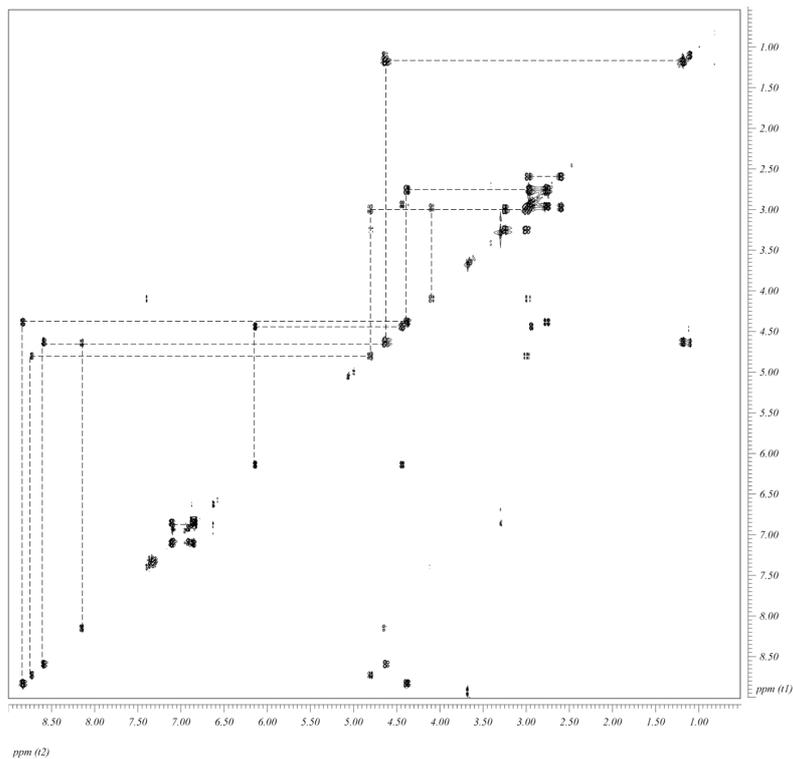


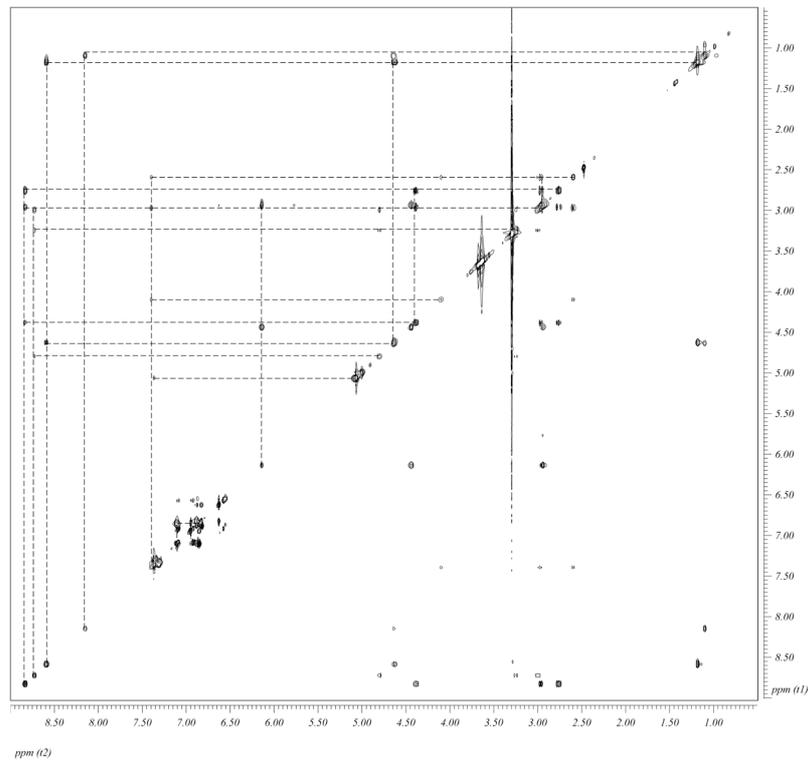
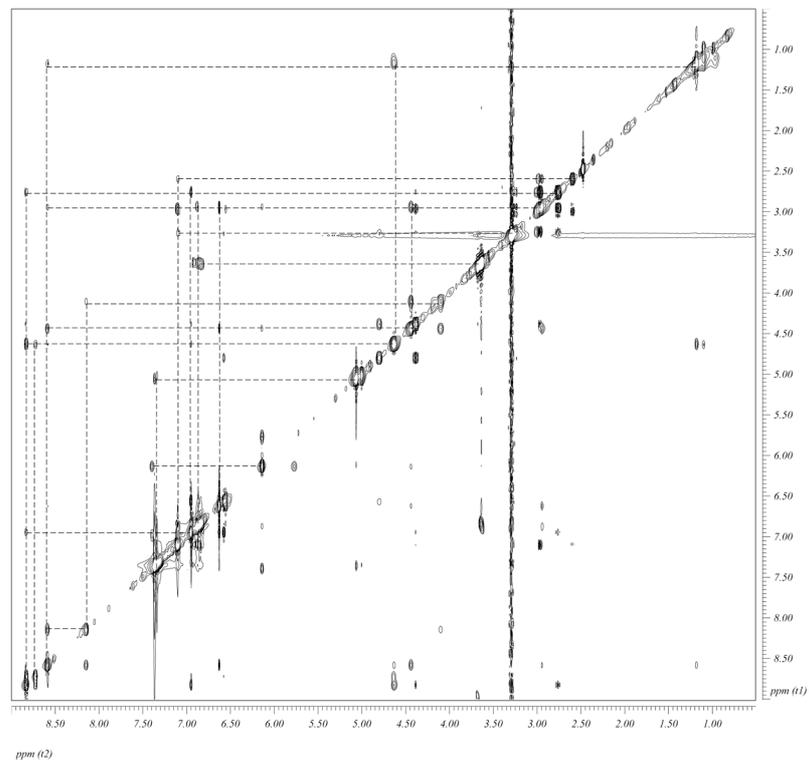
Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	ROESY-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	–	156.0	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup>
1 <sup>1OMe</sup>	3.65	52.9	–	1 <sup>6</sup>	–
1 <sup>2</sup>	–	129.8	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>3</sup>	6.63	133.5	–	2 <sup>3</sup> , 8, 10, 11'	1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>4</sup>	–	132.0	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 10, 11
1 <sup>5</sup>	7.11	129.6	1 <sup>6</sup>	1 <sup>6</sup> , 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>6</sup>	6.83	111.5	1 <sup>5</sup>	1 <sup>1OMe</sup> , 1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11
2 <sup>1</sup>	–	156.4	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>1OMe</sup>	3.64	52.9	–	2 <sup>6</sup>	–
2 <sup>2</sup>	–	130.1	–	–	1 <sup>3</sup> , 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3
2 <sup>3</sup>	6.95	131.6	–	1 <sup>3</sup> , 3', 5, 7	2 <sup>5</sup> , 3, 4
2 <sup>4</sup>	–	132.0	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3, 4
2 <sup>5</sup>	7.11	129.6	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup> , 3, 4	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 8
2 <sup>6</sup>	6.86	111.9	2 <sup>5</sup>	2 <sup>1OMe</sup> , 2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3
3	2.76	36.7	3', 4	2 <sup>5</sup> , 3', 4, 5	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 4, 5
3'	2.98	36.7	3, 4	2 <sup>3</sup> , 3	–
4	4.39	53.9	3, 3', 5	2 <sup>5</sup> , 3, 5	3, 5
5	8.84	–	4	2 <sup>3</sup> , 3, 4, 7	3, 4, 6
6	–	172.6	–	–	5, 7, 7 <sup>Me</sup>
7	4.64	48.4	7 <sup>Me</sup> , 8	2 <sup>3</sup> , 5, 7 <sup>Me</sup> , 8	7 <sup>Me</sup>
7 <sup>Me</sup>	1.18	20.1	7	7, 8	7
8	8.60	–	7	1 <sup>3</sup> , 7 <sup>Me</sup> , 10, 11'	–
9	–	169.1	–	–	10, CO <sub>2</sub> Bn
10	4.44	54.4	11, NHCbz	1 <sup>3</sup> , 8, 11, 11', NHCbz	11, NHCbz
11	2.98	35.9	10, 11'	1 <sup>5</sup> , 10, 11'	–
11'	3.25	35.9	11	1 <sup>3</sup> , 8, 10, 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 10
NHCbz	6.15	–	–	10	14, CO <sub>2</sub> Bn
CO <sub>2</sub> Bn	–	155.4	–	–	NHCbz
CH <sub>2</sub> Ph	5.07	66.4	–	PhH	PhH
PhH	7.33–7.38	128.1 (2C), 128.7 (2C), 129.2, 137.4	–	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph
CO <sub>2</sub> Me	3.68	56.4	–	–	CO <sub>2</sub> Me
CO <sub>2</sub> Me	–	172.0	–	–	3, 8, CO <sub>2</sub> Me

### <sup>1</sup>H-Spektrum

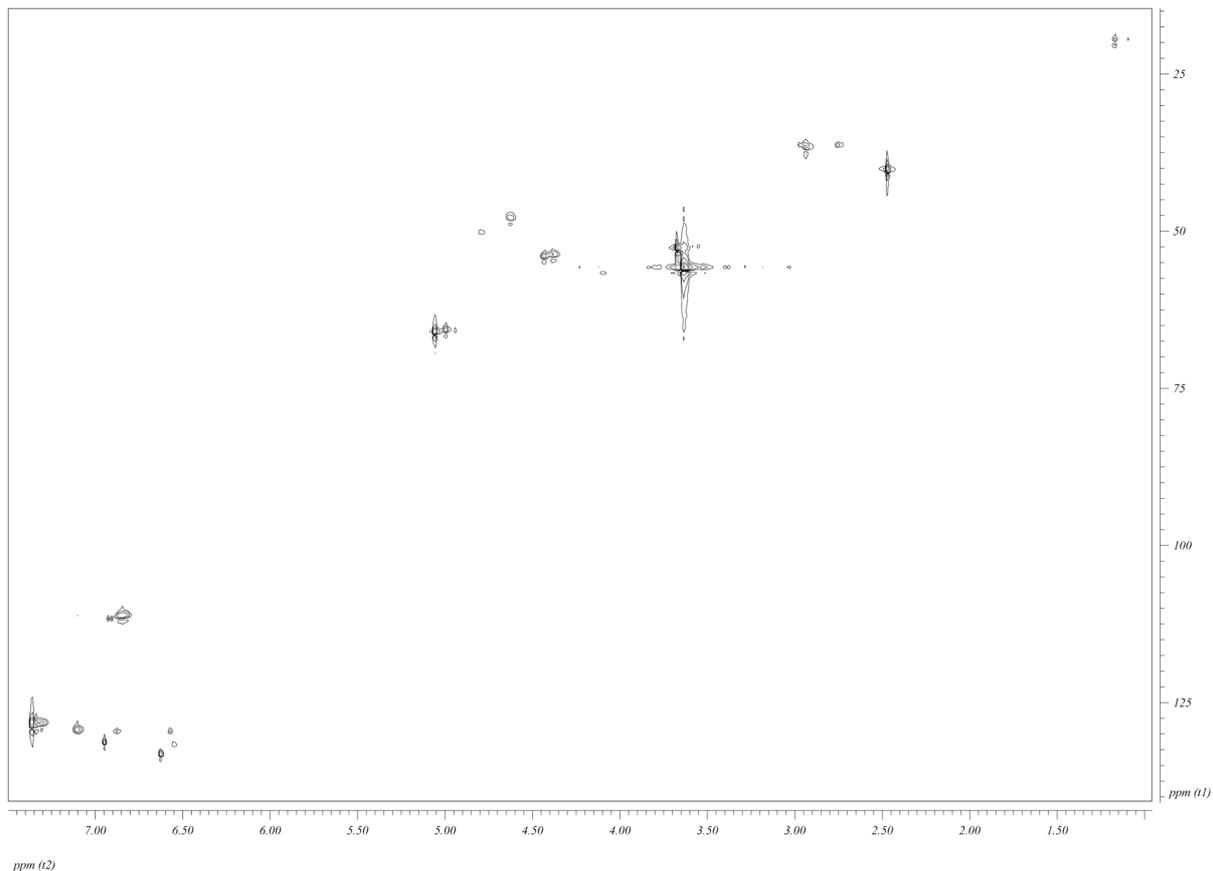


### {<sup>1</sup>H}<sup>1</sup>H-DQF-COSY-Spektrum



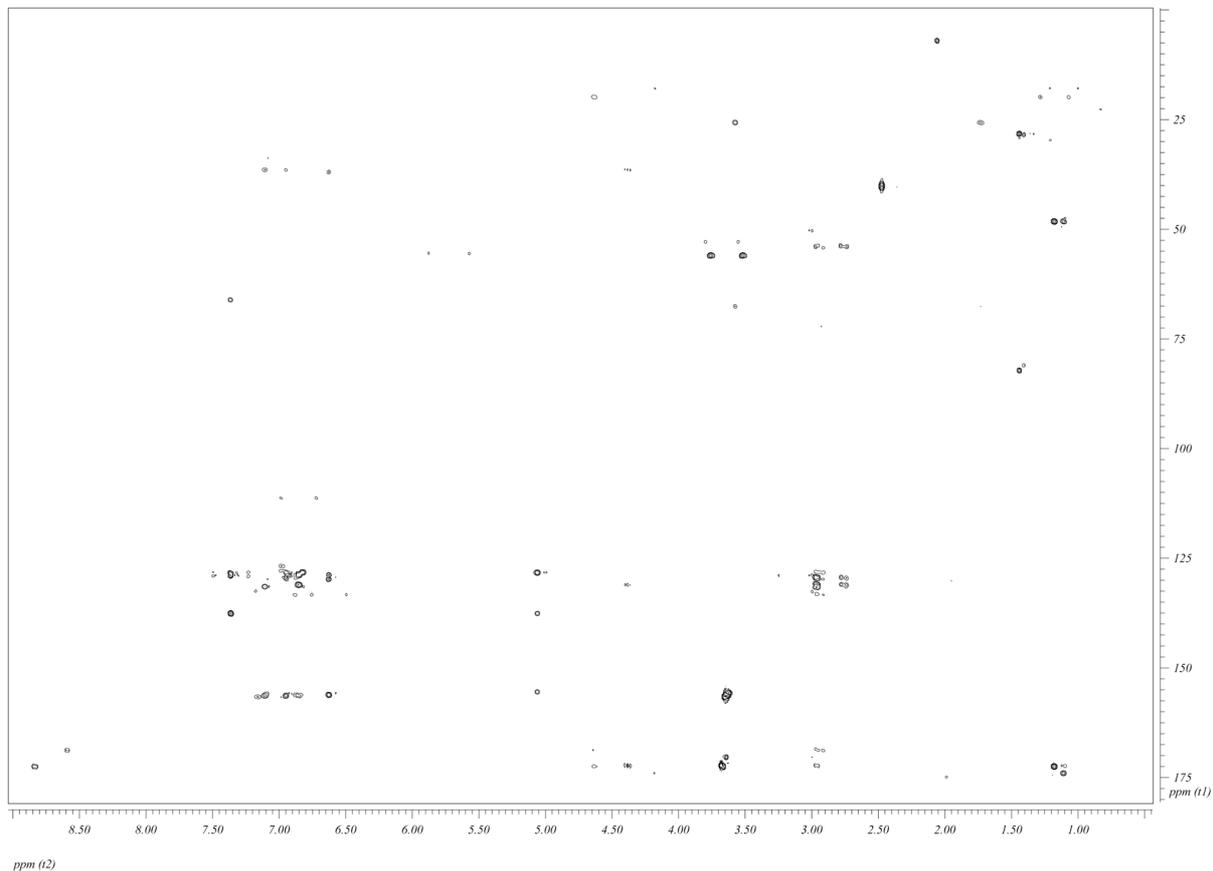
$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -TOCSY-Spektrum $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum

**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSCQ-Spektrum**



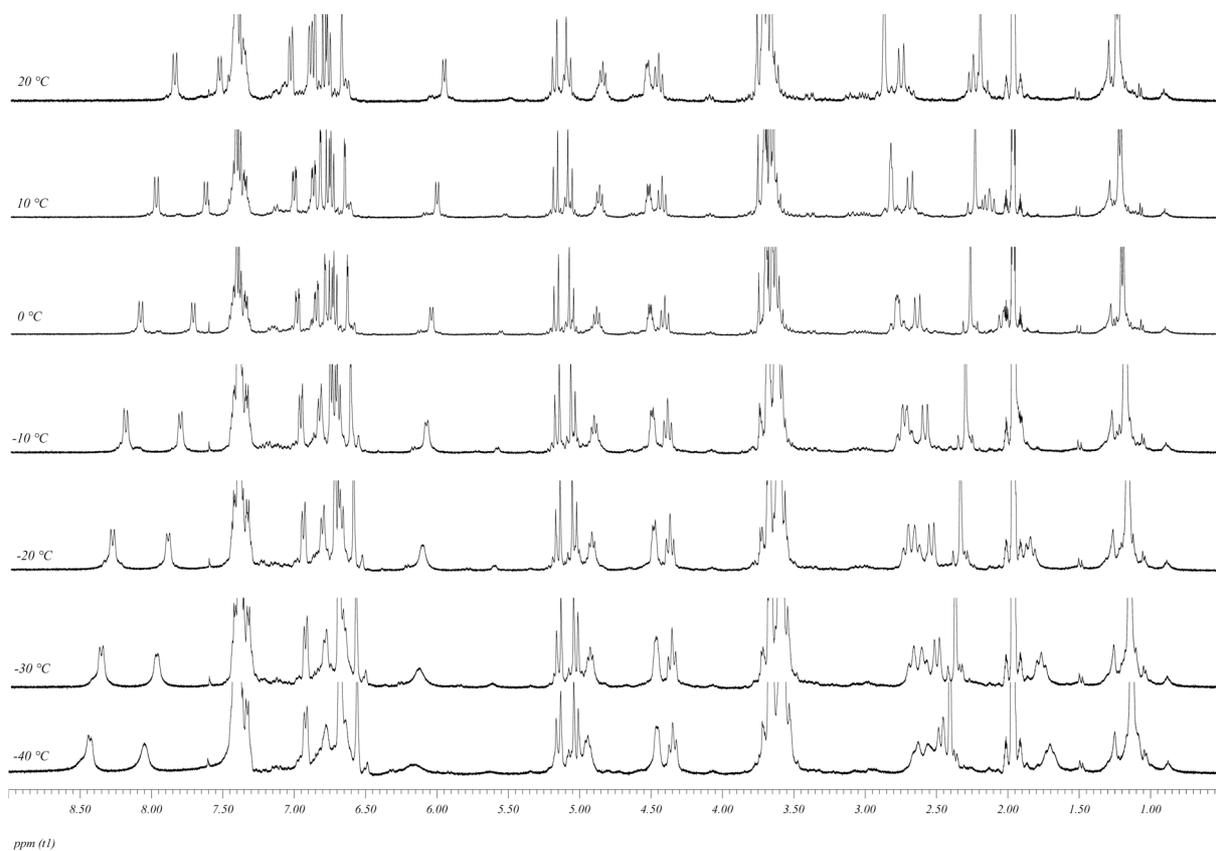
ppm (t2)

**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum**



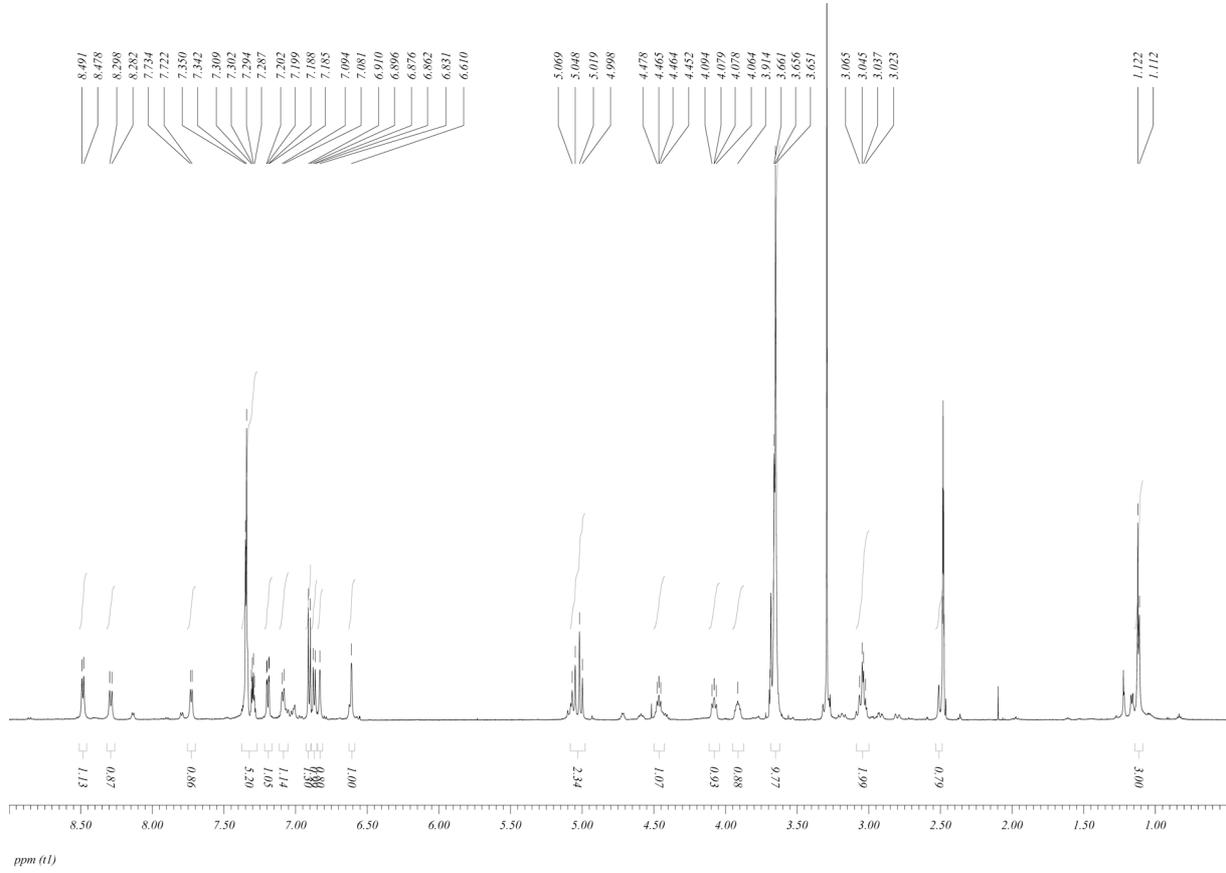
ppm (t2)

Hochtemperatur- $^1\text{H}$ -NMR

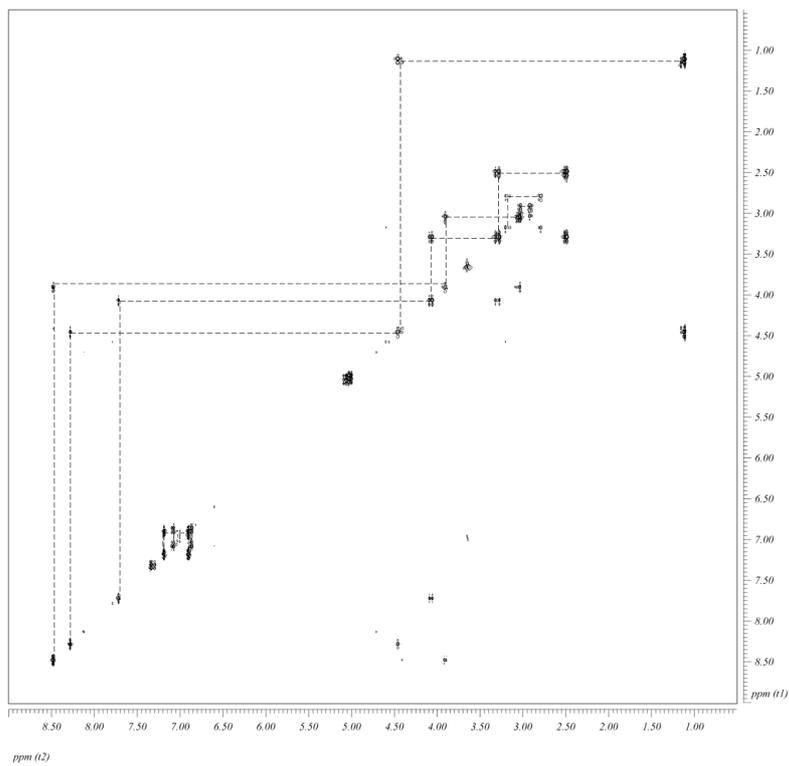
Tieftemperatur- $^1\text{H}$ -NMR

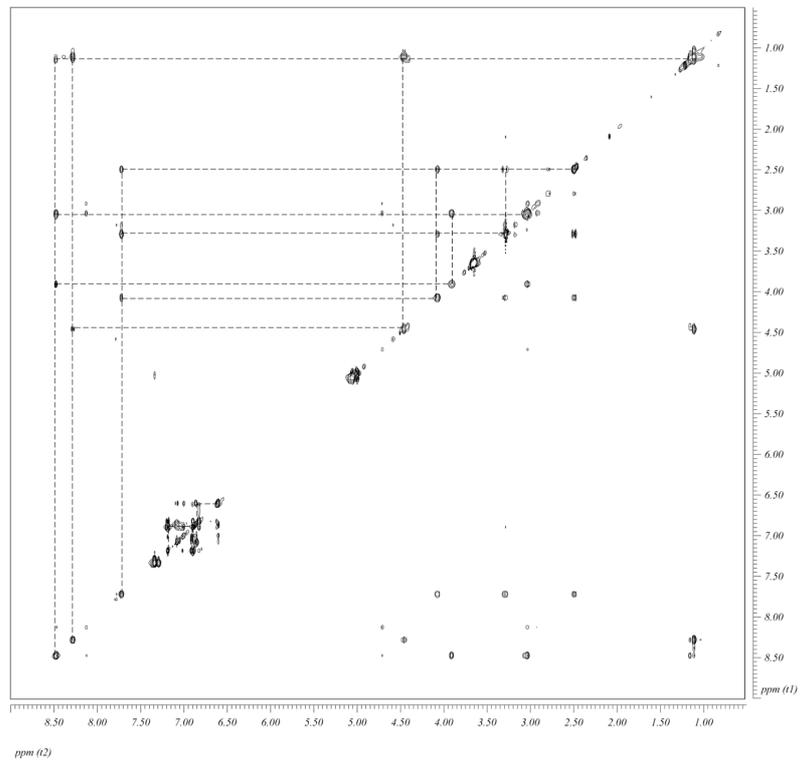
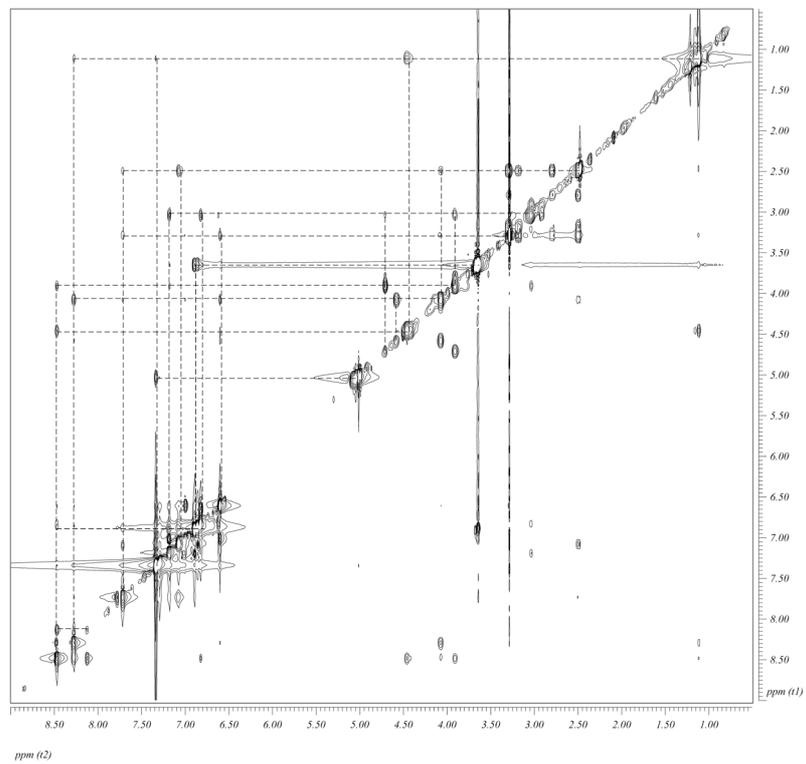


**<sup>1</sup>H-Spektrum**

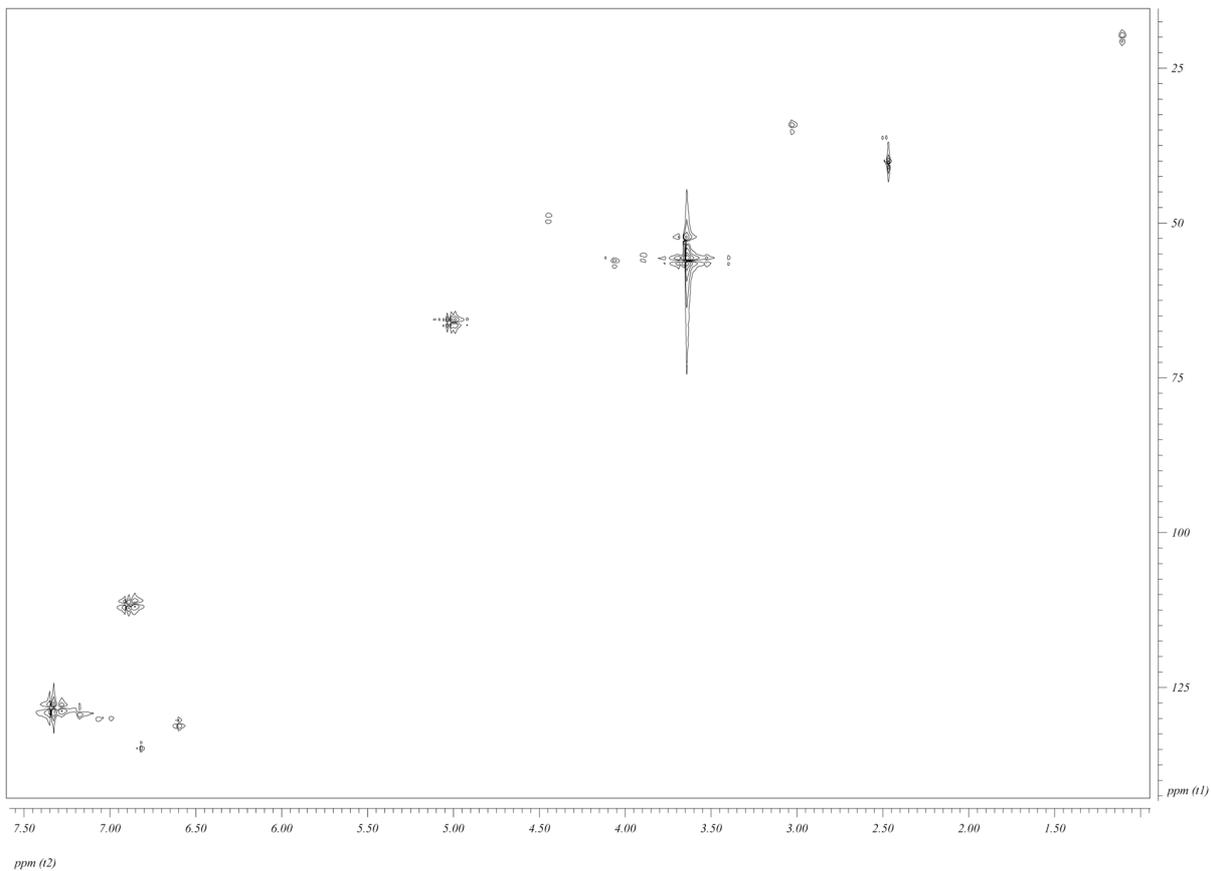


**{<sup>1</sup>H}<sup>1</sup>H-DQF-COSY-Spektrum**

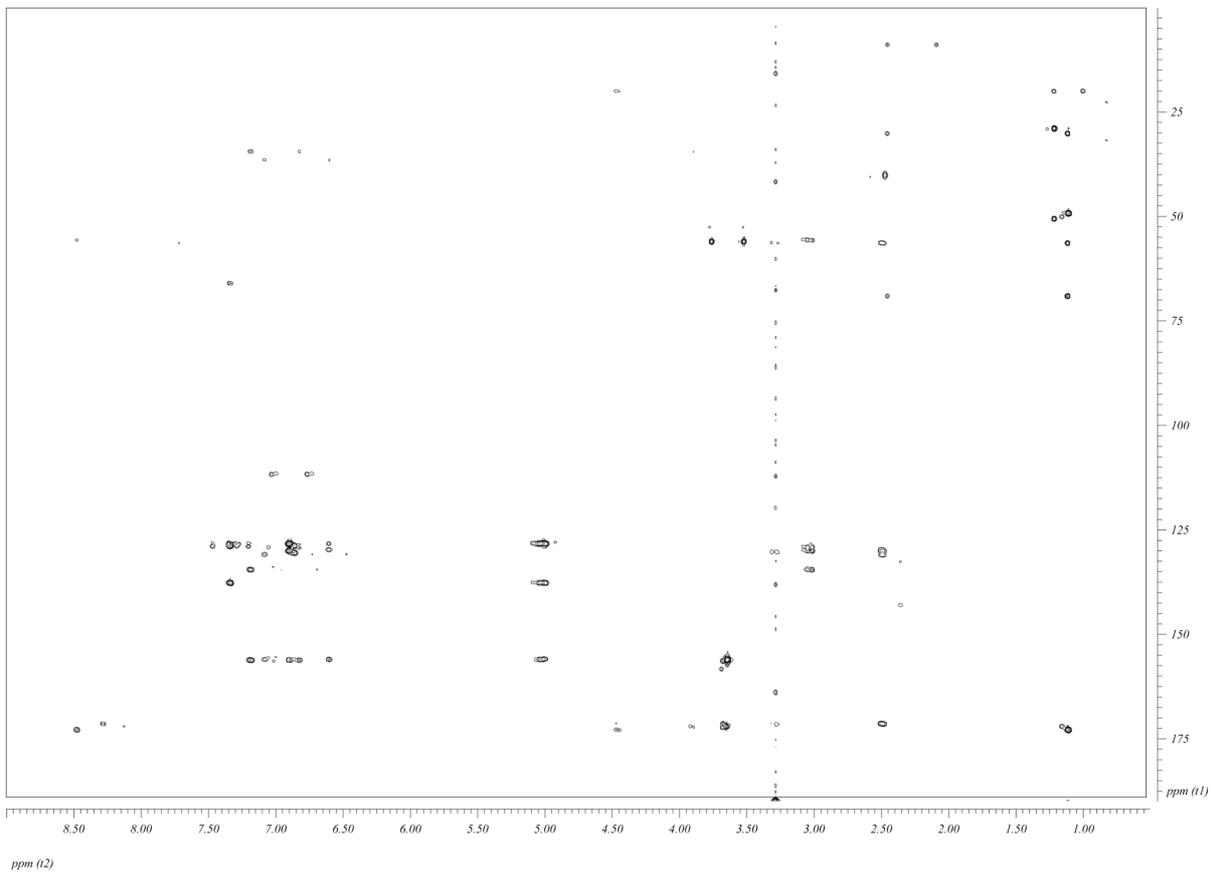


$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -TOCSY-Spektrum $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum

**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSCQ-Spektrum**

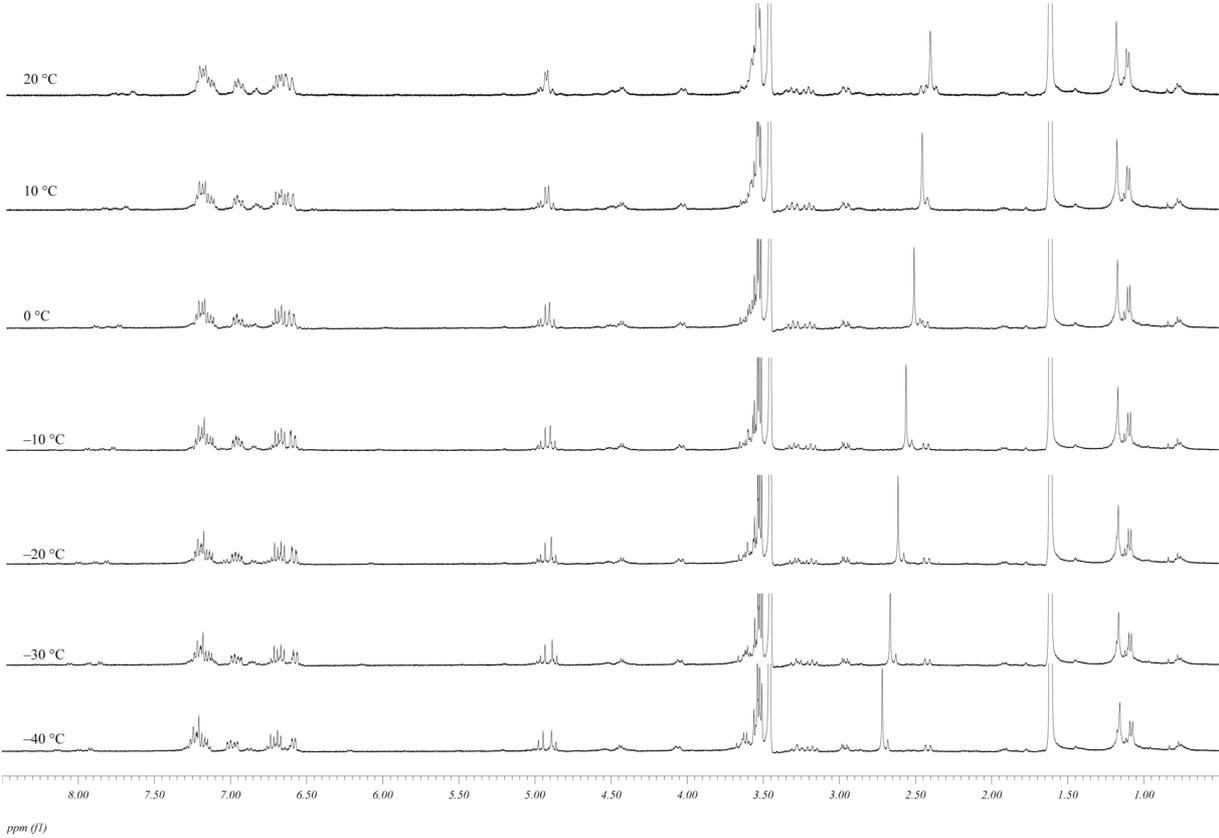


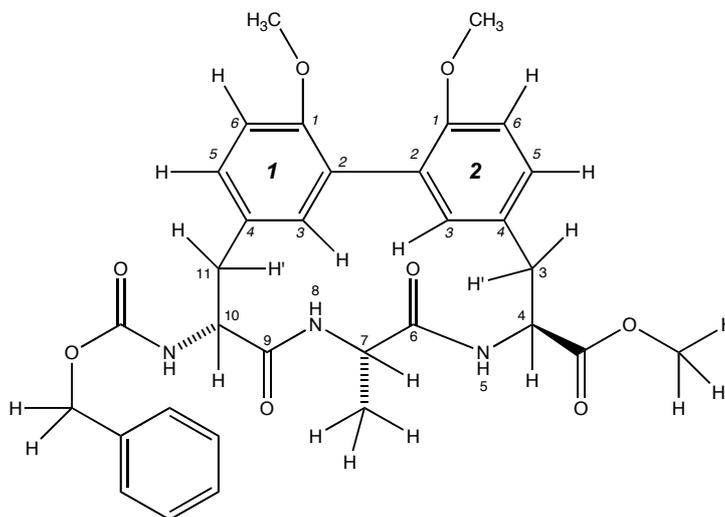
**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum**



Hochtemperatur- $^1\text{H}$ -NMR

Tieftemperatur-<sup>1</sup>H-NMR

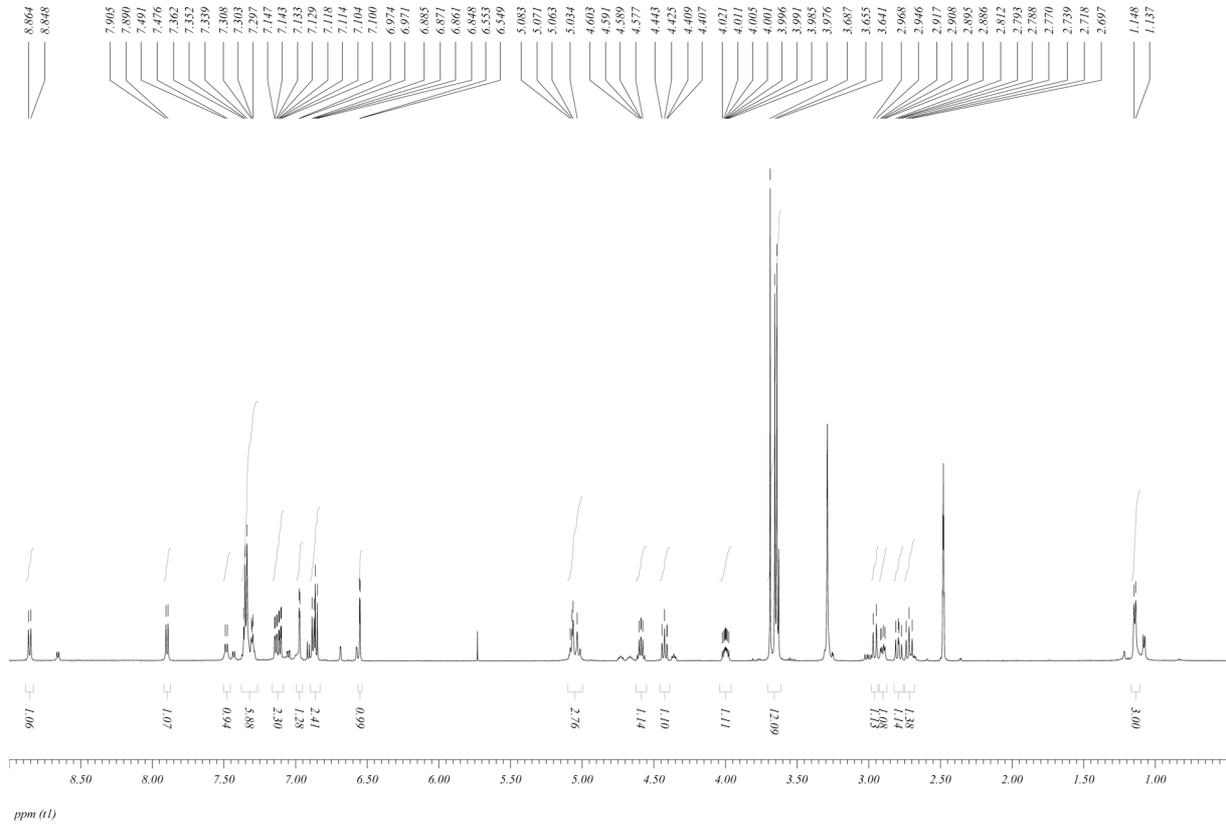


(4*R*,7*S*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester (**166**)

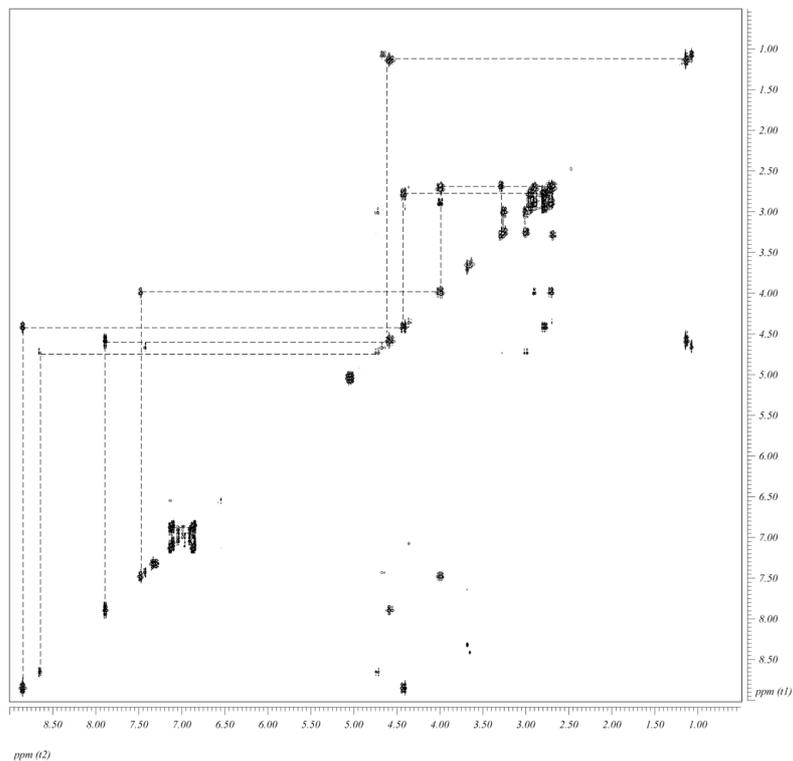
Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	ROESY-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	–	155.8	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup>
1 <sup>1OMe</sup>	3.64	56.0	–	1 <sup>6</sup>	–
1 <sup>2</sup>	–	129.4	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>3</sup>	6.55	133.7	–	2 <sup>3</sup> , 8, 10, 11'	1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>4</sup>	–	133.7	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 10, 11
1 <sup>5</sup>	7.11	129.4	1 <sup>6</sup>	1 <sup>6</sup> , 10, 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>6</sup>	6.85	111.0	1 <sup>5</sup>	1 <sup>1OMe</sup> , 1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11
2 <sup>1</sup>	–	156.6	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>1OMe</sup>	3.66	56.0	–	2 <sup>6</sup>	–
2 <sup>2</sup>	–	128.5	–	–	1 <sup>3</sup> , 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>3</sup>	6.97	131.2	–	1 <sup>3</sup> , 3', 5, 7	2 <sup>5</sup> , 3, 4
2 <sup>4</sup>	–	131.4	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3, 4
2 <sup>5</sup>	7.14	129.2	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup> , 3, 4	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3
2 <sup>6</sup>	6.88	111.3	2 <sup>5</sup>	2 <sup>1OMe</sup> , 2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3
3	2.79	36.3	3', 4	2 <sup>5</sup> , 3', 4, 5	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 4, 5
3'	2.96	36.3	3, 4	2 <sup>3</sup> , 3	–
4	4.43	53.9	3, 3', 5	2 <sup>5</sup> , 3, 5	3, 5
5	8.86	–	3, 3', 4	2 <sup>3</sup> , 3, 4, 7	3, 4, 6
6	–	172.8	–	–	5, 7, 7 <sup>Me</sup>
7	4.59	47.6	7 <sup>Me</sup> , 8	2 <sup>3</sup> , 5, 7 <sup>Me</sup> , 8	7 <sup>Me</sup>
7 <sup>Me</sup>	1.14	19.7	7	7, 8	7
8	7.90	–	7	1 <sup>3</sup> , 7, 7 <sup>Me</sup> , 11', NHCbz	–
9	–	169.9	–	–	10, CO <sub>2</sub> Bn
10	4.00	59.9	11, NHCbz	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11, 11', NHCbz	11, NHCbz
11	2.72	38.4	10, 11'	1 <sup>5</sup> , 10, 11', NHCbz	–
11'	2.90	38.4	11	1 <sup>3</sup> , 8, 10, 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 10
NHCbz	7.48	–	–	8, 10, 11	10, CO <sub>2</sub> Bn
CO <sub>2</sub> Bn	–	170.5	–	–	NHCbz
CH <sub>2</sub> Ph	5.05	66.2	–	PhH	PhH
PhH	7.32–7.37	128.1 (2C), 128.4, 129.0 (2C), 137.6	–	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph
CO <sub>2</sub> Me	3.69	52.7	–	–	CO <sub>2</sub> Me
CO <sub>2</sub> Me	–	172.2	–	–	3, 4, CO <sub>2</sub> Me

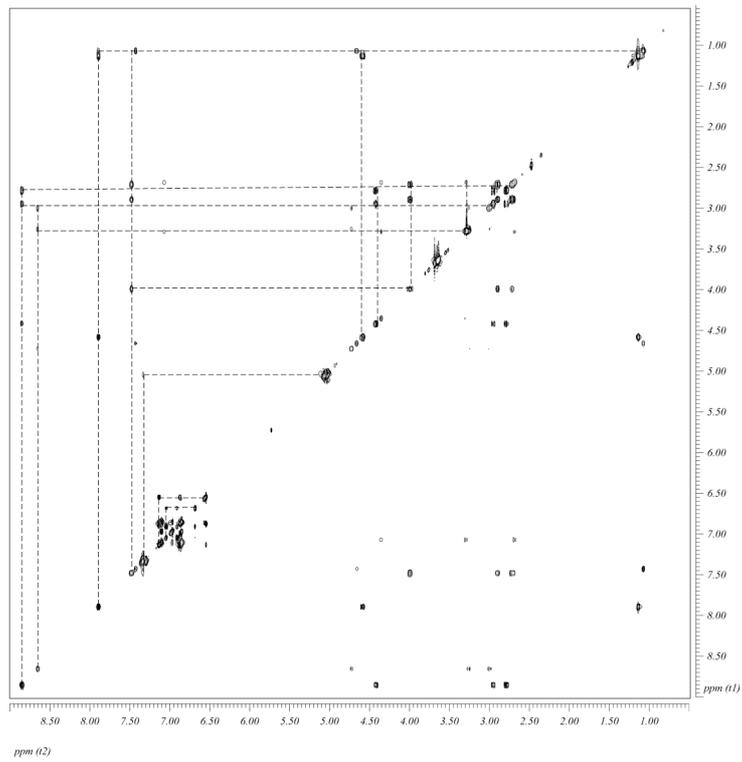
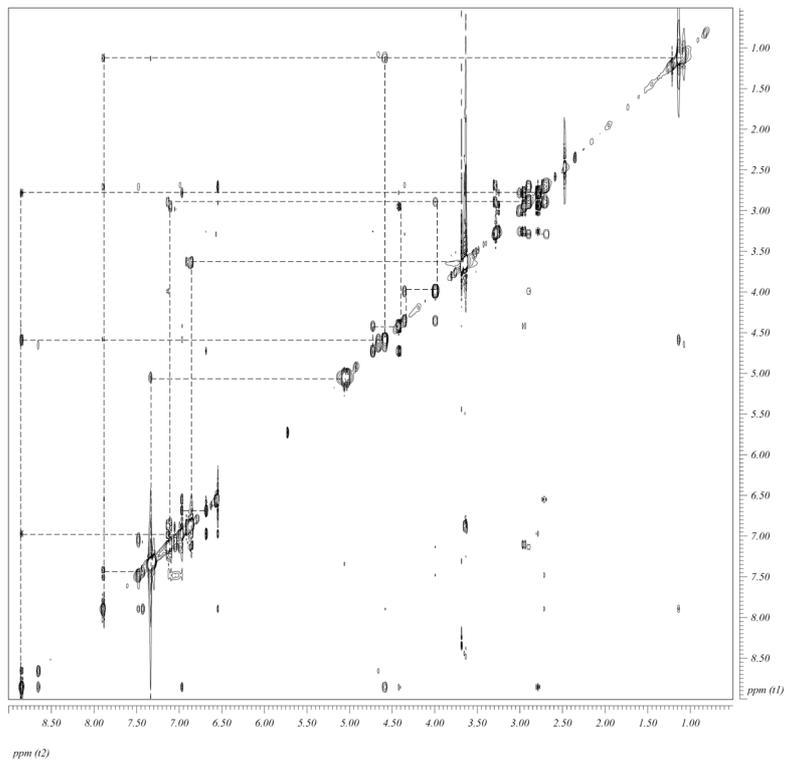
Es sind jeweils die Signale des Hauptisomers angegeben.

### <sup>1</sup>H-Spektrum

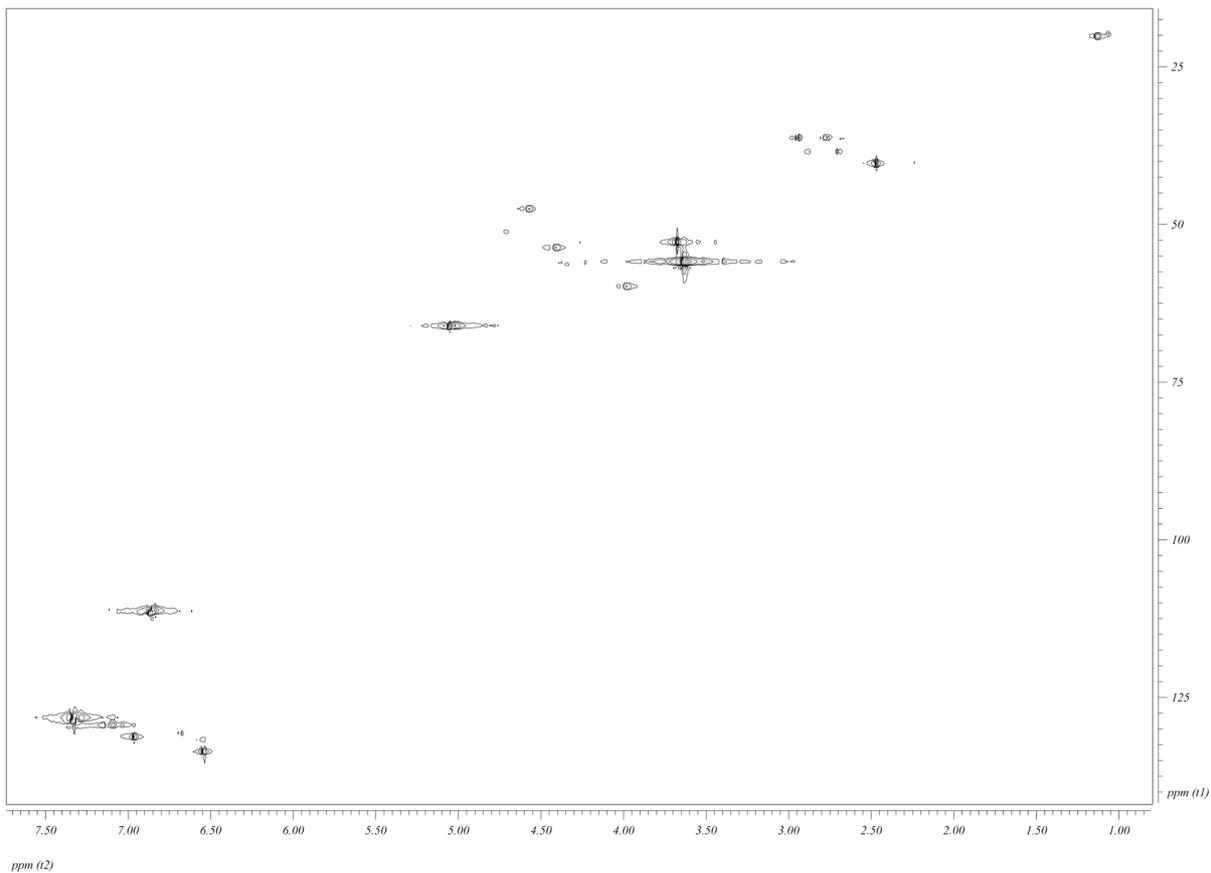


### {<sup>1</sup>H}<sup>1</sup>H-DQF-COSY-Spektrum

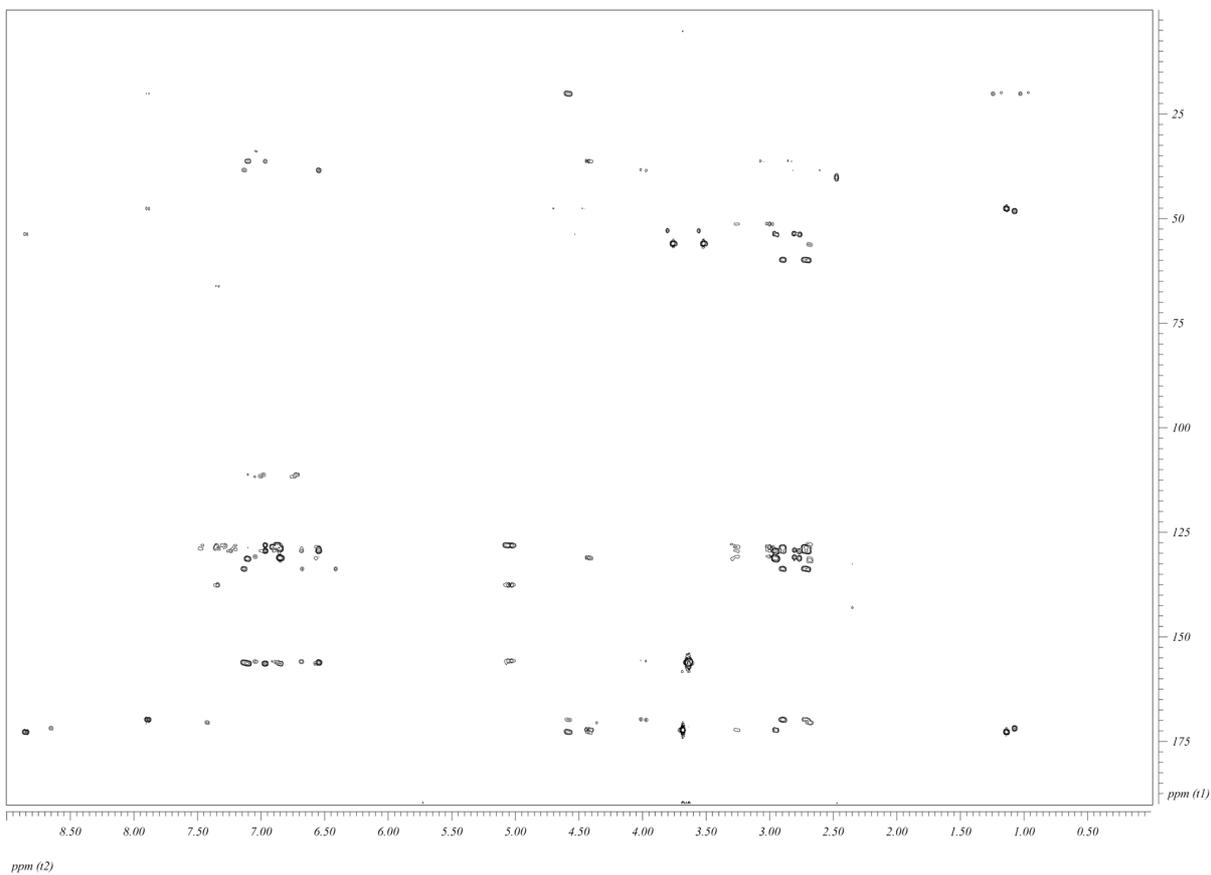


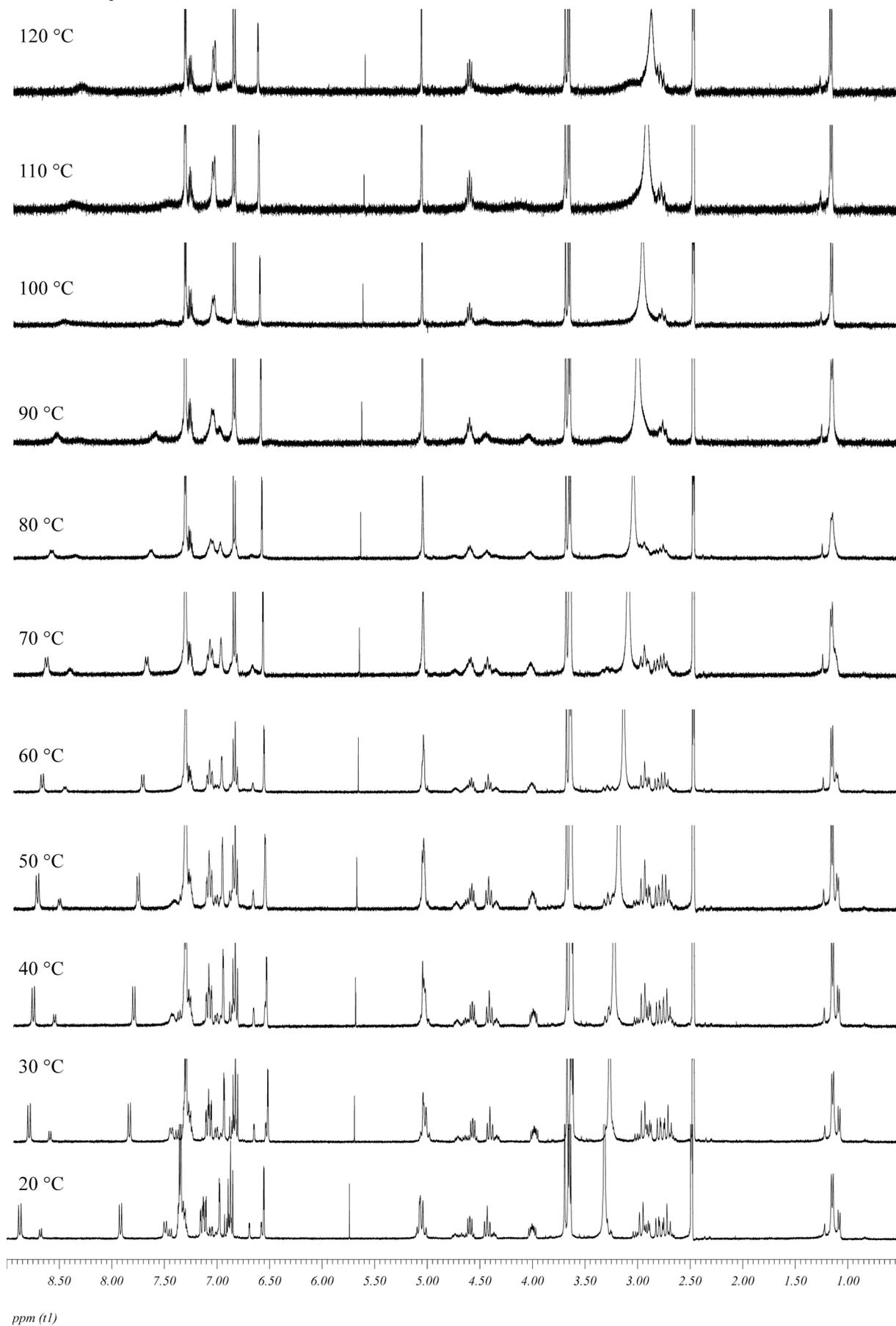
$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -TOCSY-Spektrum $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum

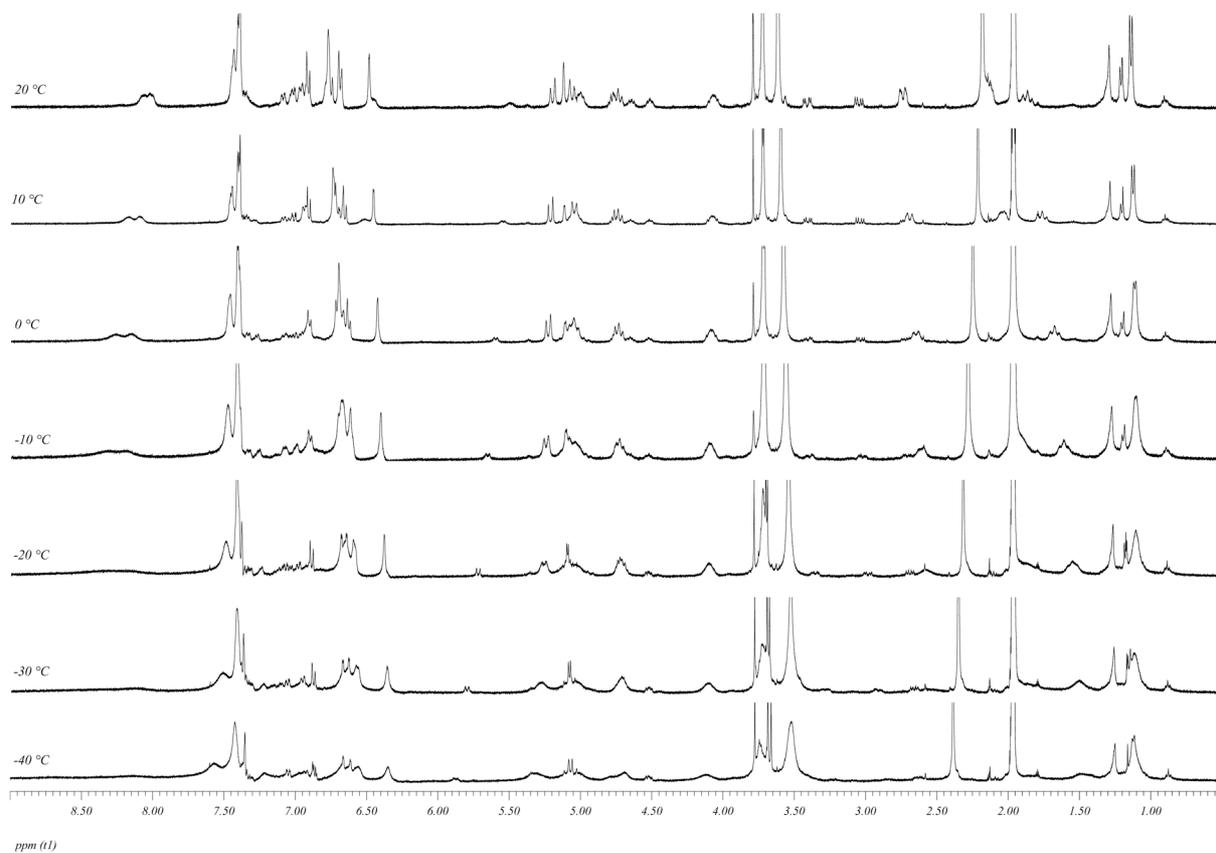
**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSCQ-Spektrum**



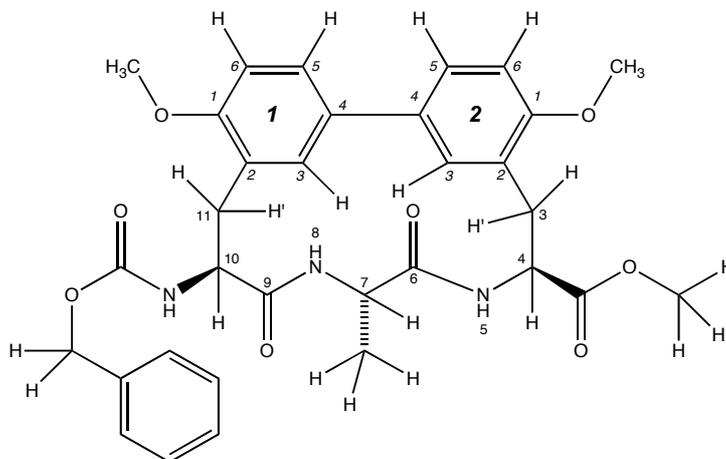
**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum**



Hochtemperatur- $^1\text{H}$ -NMR

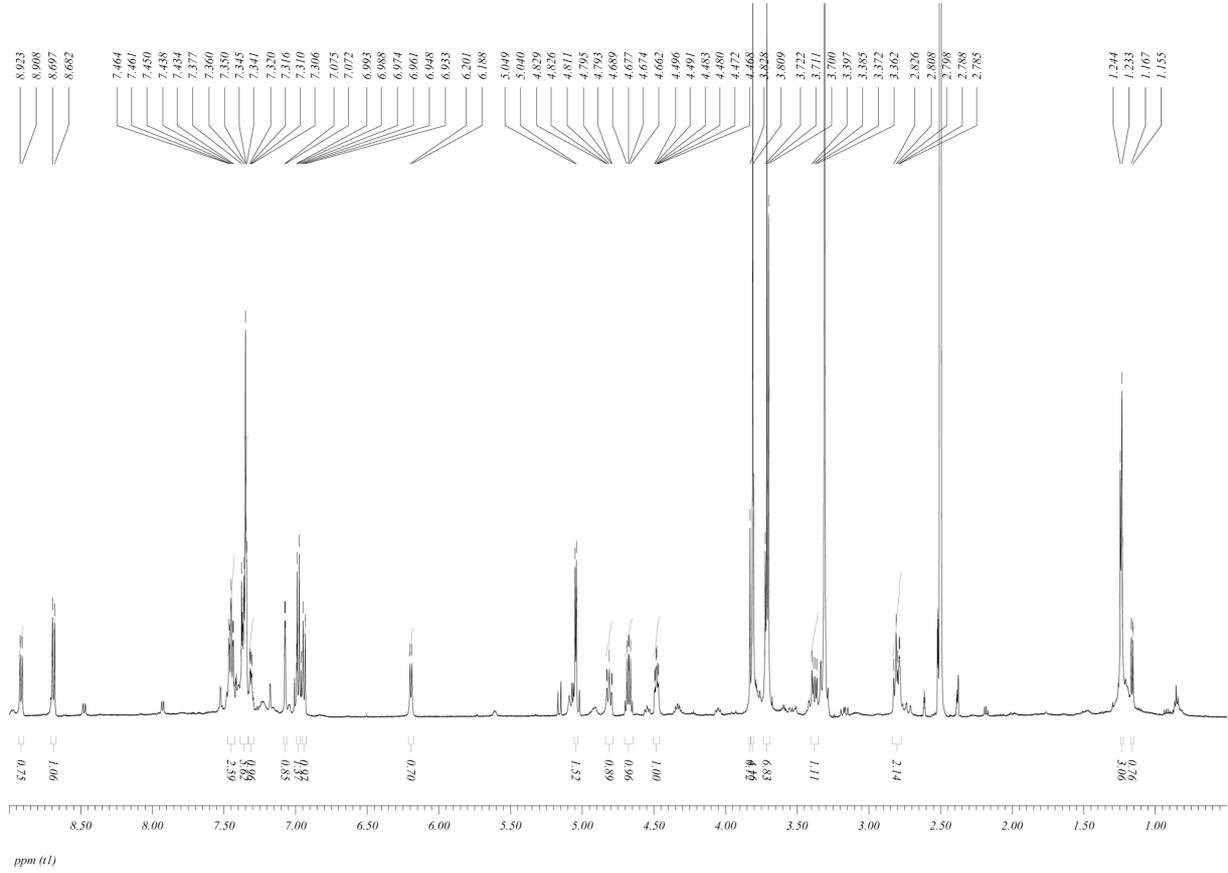
Tieftemperatur- $^1\text{H}$ -NMR

(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester (**168**)

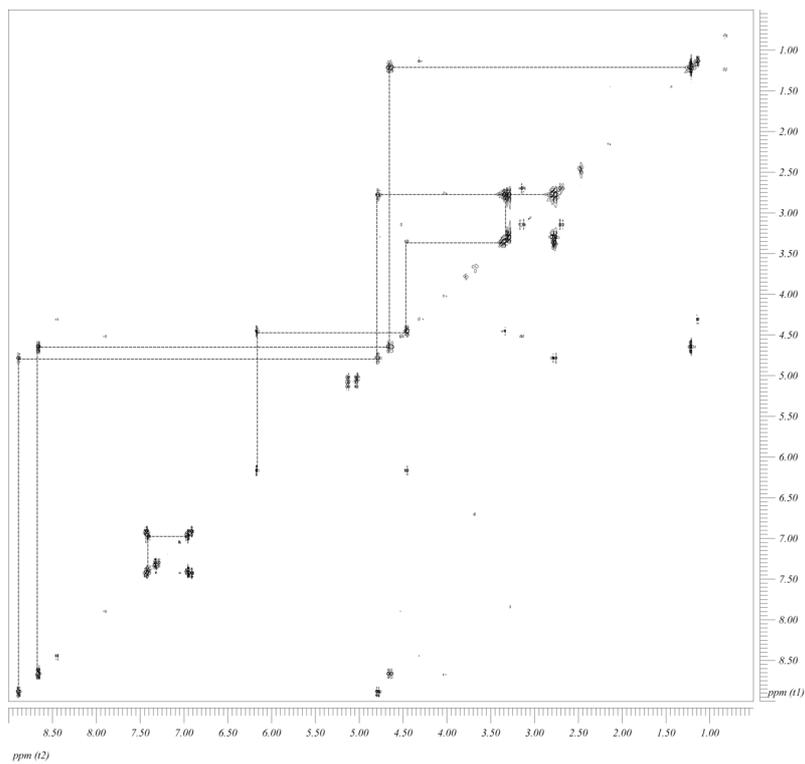


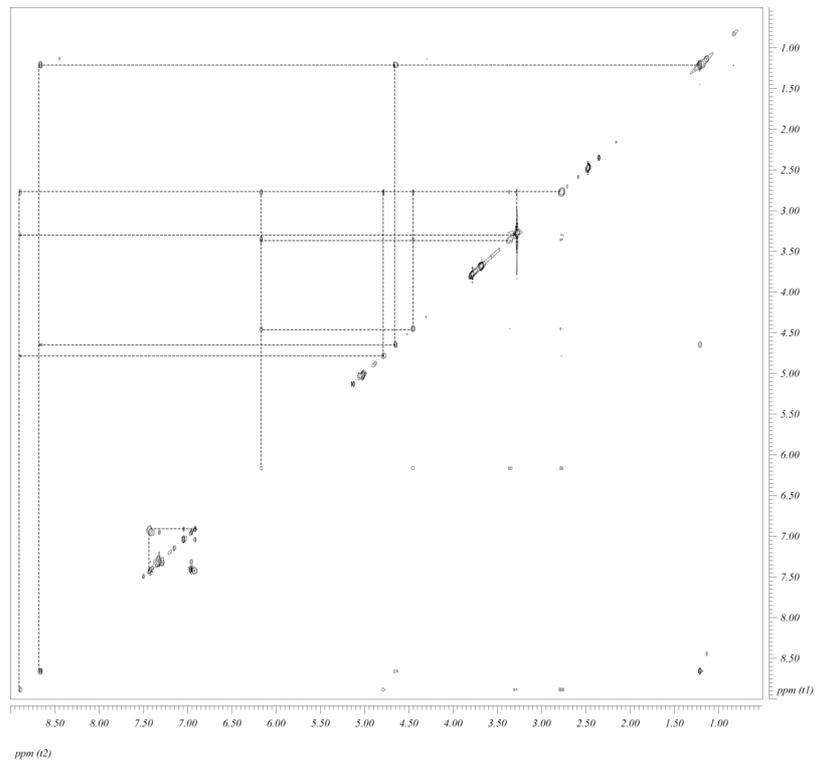
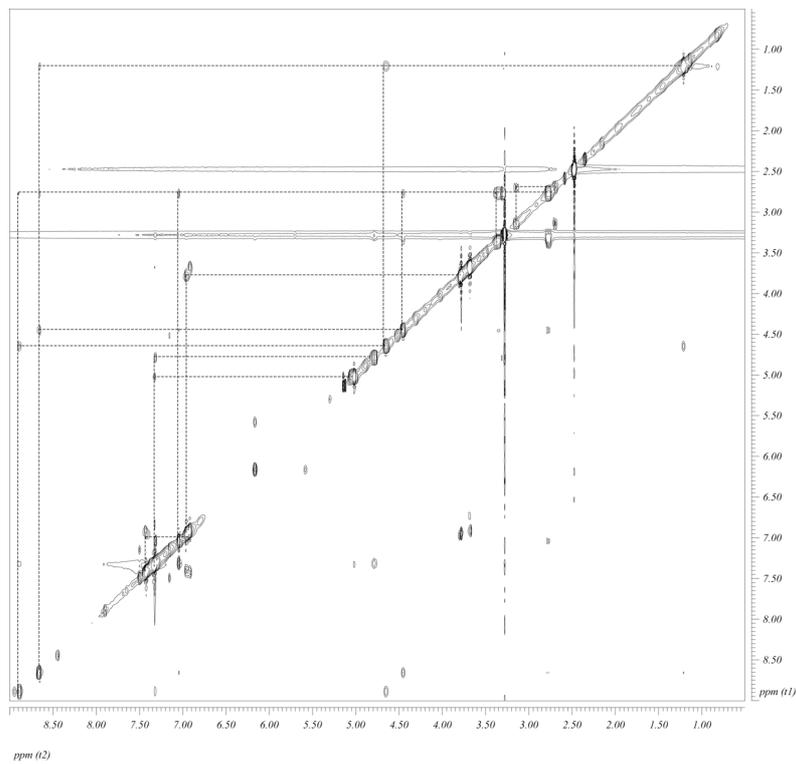
Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	ROESY-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	–	157.2	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup>
1 <sup>1OMe</sup>	3.71	56.4	–	1 <sup>6</sup>	–
1 <sup>2</sup>	–	126.5	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>3</sup>	7.07	129.1	–	2 <sup>3</sup> , 8, 10, 11'	1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>4</sup>	–	131.8	–	–	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 1 <sup>6</sup> , 10, 11
1 <sup>5</sup>	7.45	125.0	1 <sup>6</sup>	1 <sup>6</sup> , 11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11
1 <sup>6</sup>	6.94	111.3	1 <sup>5</sup>	1 <sup>10Me</sup> , 1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11
2 <sup>1</sup>	–	156.2	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>1OMe</sup>	3.81	52.7	–	2 <sup>6</sup>	–
2 <sup>2</sup>	–	125.3	–	–	1 <sup>3</sup> , 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>3</sup>	7.31	128.1	–	1 <sup>3</sup> , 3', 5, 7	2 <sup>5</sup> , 3, 4
2 <sup>4</sup>	–	132.0	–	–	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3, 4
2 <sup>5</sup>	7.45	125.0	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup> , 3, 4	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3
2 <sup>6</sup>	6.98	111.5	2 <sup>5</sup>	2 <sup>10Me</sup> , 2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3
3	2.80	33.5	3', 4	2 <sup>5</sup> , 3', 4	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 4, 5
3'	3.38	33.5	3, 4	2 <sup>3</sup> , 3, 5	–
4	4.81	50.7	3, 3', 5	2 <sup>5</sup> , 3, 5	3, 5
5	8.92	–	3, 3', 4	2 <sup>3</sup> , 3', 4, 7 <sup>Me</sup>	3, 4, 6
6	–	173.4	–	–	5, 7, 7 <sup>Me</sup>
7	4.68	47.6	7 <sup>Me</sup> , 8	2 <sup>3</sup> , 7 <sup>Me</sup> , 8	7 <sup>Me</sup>
7 <sup>Me</sup>	1.24	19.1	7	5, 7	7
8	8.69	–	7	1 <sup>3</sup> , 7, 10, 11', NHCbz	–
9	–	170.0	–	–	10, CO <sub>2</sub> Bn
10	4.48	54.4	11, NHCbz	1 <sup>3</sup> , 8, 11, 11', NHCbz	11, NHCbz
11	3.38	36.3	10, 11'	1 <sup>5</sup> , 10, 11'	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 10
11'	2.80	36.3	11	1 <sup>3</sup> , 8, 10, 11	–
NHCbz	6.20	–	–	8, 10	10, CO <sub>2</sub> Bn
CO <sub>2</sub> Bn	–	155.6	–	–	NHCbz
CH <sub>2</sub> Ph	5.05	65.8	–	PhH	PhH
PhH	7.34–7.36	126.1, 127.9 (2C), 128.3, 129.6, 137.6	–	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph
CO <sub>2</sub> Me	3.70	55.8	–	–	CO <sub>2</sub> Me
CO <sub>2</sub> Me	–	172.4	–	–	3, 4, CO <sub>2</sub> Me

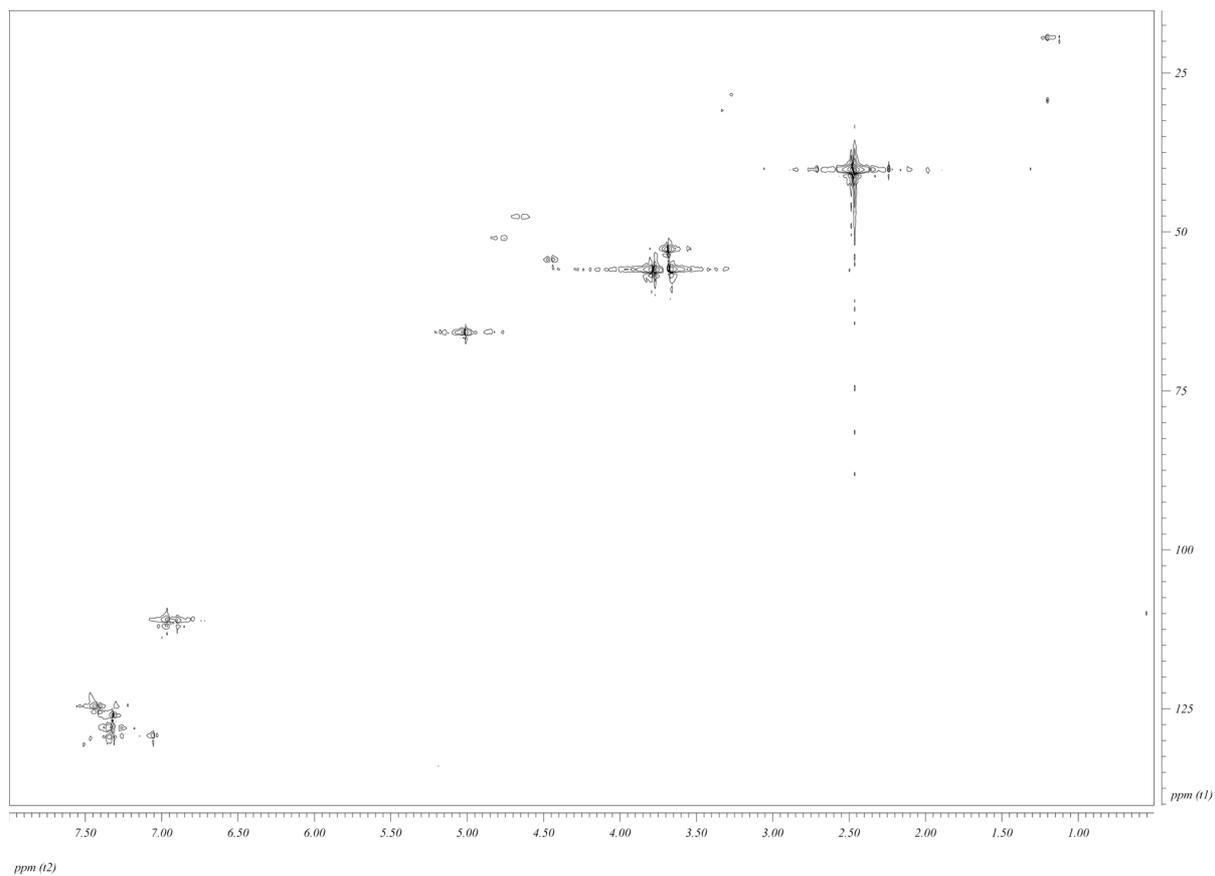
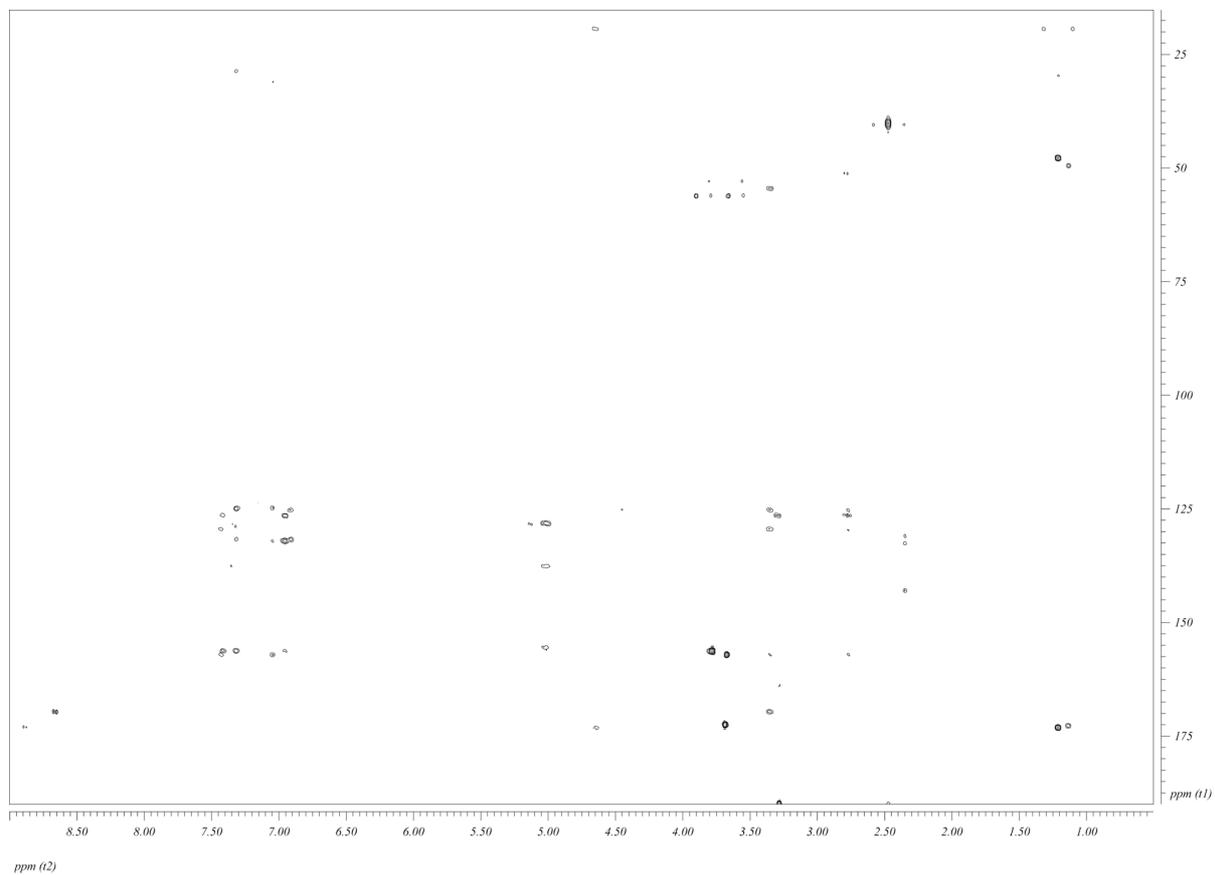
<sup>1</sup>H-Spektrum



{<sup>1</sup>H}<sup>1</sup>H-DQF-COSY-Spektrum



$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -TOCSY-Spektrum $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum

$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSCQ-Spektrum $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum

## 9. Abkürzungsverzeichnis

$\mu$ W	Mikrowellenheizung		Chromatography
Ac	Acyl-	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome	LMOD	Low Mode Conformational Search
aq	wäßrig	M	mol/l
Äq.	Äquivalent	Me	Methyl-
Bn	Benzyl-	MRSA	Methillicin-resistente Staphylococcus aureus
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl-	N	normal
Bu	Butyl-	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
BuLi	Butyllithium	NMR	Kernmagnetische Resonanz
Cbz	Benzyloxycarbonyl-	NOE	Kern-Overhauser-Effekt
CD	Zirkulardichroismus	OAc	Acetat
COD	1,5-Cyclooctadien	<i>o</i> -biph	<i>ortho</i> -Biphenyl-
Cy	Cyclohexyl-	PFP	Pentafluorphenol
<i>d</i>	Deuterierungsgrad	PG	Protecting Group, Schutzgruppe
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid	Ph	Phenyl-
DCM	Dichlormethan	pin	Pinacoyl-
de	Diastereomerenüberschuß	ppm	parts per million
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	PPTSA	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DIPAMP	[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(-)-Bis[(2-methoxyphenyl)-phenylphosphino]ethan]	Py	Pyridin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin		(7-Azabenzotriazol-1-yl-oxy)-tri-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
DME	Dimethoxyethan	PyAOP	(Benzotriazol-1-yl-oxy)-tri-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	PyBOP	Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect
DMSO	Dimethylsulfoxid		Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
DPPA	Diphenylphosphorylazid	ROESY	Raumtemperatur
dppf	Diphenylphosphanferrocen	RT	Signalpeptidase I
DQF-COSY	Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy	SPase I	Tetrabutylammoniumbromid
<i>E. coli</i>	<i>Echerischia coli</i>	TBAB	Tetrabutylammoniumfluorid
EDC·HCl	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid	TBAF	<i>tert</i> -Butyl-
ee	Enantiomerenüberschuß	<sup>t</sup> Bu	Triethylbenzylammoniumchlorid
ESI	Elektronensprayionisation	TEBA	Trifluoressigsäure
Et	Ethyl-	TFA	Tetrahydrofuran
FAB	Fast Atom Bombardment	THF	2-(Trimethylsilyl)-ethyl-
FabF	3-Oxoacyl-(Acyl-Carrier-Protein)-Synthase I	TMSE	Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester
	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat	TMSOTf	Transient Newton Conjugated Gradient
HATU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat	TNCG	Total Correlationspectroscopy
HBTU	Heteronuclear Multiple Bond Coherence	TOCSY	<i>para</i> -Toluolsulfonyl-
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence	Ts	Vancomycin-resistente Enterococci
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol	VRE	
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol		
HPLC	High Performance Liquid		

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Lars Arve  
Geburtstag und -ort: 24. März 1977 in Göttingen

## Schulbildung

1983 – 1987 Johann-Wolf-Grundschule, Nörten-Hardenberg  
1987 – 1989 Orientierungsstufe der Novalis-Schule, Nörten-Hardenberg  
August 1989 – Juni 1996 Felix-Klein-Gymnasium, Göttingen  
September 1996 – September 1997 Zivildienst bei „Selbsthilfe Körperbehinderter e.V.“, Göttingen

## Hochschulausbildung

Oktober 1997 – September 2002 Georg-August-Universität, Göttingen  
Studienfach: Chemie (Diplom)  
15. Oktober 1999 Vordiplomprüfung in Chemie  
März – Mai 2001 Forschungsarbeit am University College Dublin, Irland, zum Thema „New Tridentate Ligands for Asymmetric Catalysis“ unter Betreuung von Prof. Dr. Patrick Guiry  
August 2001 – Juni 2002 Diplomarbeit mit dem Thema „Eine neue Vier-Komponenten-Kaskade aus Heck-Reaktion an Bicyclopropyliden, Substitution und Diels-Alder-Cycloaddition als Zugang zu hochsubstituierten Isoindoldionen“ im Arbeitskreis von Prof. Dr. Armin de Meijere, Universität Göttingen  
28. Juni 2002 Diplomprüfung in Chemie

seit Oktober 2002

Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund, zum Thema „Synthese und Konformationsanalyse von Biphenomycin-Analoga“  
Mündliche Promotionsprüfung, Gesamtnote „Sehr gut“

7. Dezember 2006

### **Berufstätigkeit**

Oktober – Dezember 2000

Industriepraktikum bei Bayer HealthCare, Wuppertal

September 2001– September 2002

Studentische Hilfskraft, Universität Göttingen

Oktober 2002 – März 2003

Wissenschaftlicher Angestellter, Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund

und April 2005 – September 2006

### **Stipendien**

März 2001 – Mai 2001

ERASMUS/Sokrates-Stipendium des DAAD

April 2003 – März 2005

Kekulé-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie

### **Sonstiges**

Oktober 2004

Teilnahme an der Summer School „Medicinal Chemistry“, Universität Regensburg

Juli 2005

Teilnahme an der FEBS Summer School „Chemistry meets Biology“, Spetses, Griechenland

August – September 2006

Teilnahme am 112<sup>th</sup> Summer Course der BASF, Ludwigshafen

## Publikationsverzeichnis

### **Beiträge zu Fachbüchern und Fachzeitschriften**

1. A. de Meijere, M. Schelper, M. Knoke, B. Yüçel, H.-W. Sünemann, R. Scheurich, L. Arve, „Palladium-catalyzed cross-coupling reactions and electrocyclizations – efficient combinations for new cascade reactions“ *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 249–255.
2. M. A. Koch, L. Arve, L. Kissau, J. Gerdes „*In silico* Protein Ligand Design“ in *Chemical Biology – A Practical Course* (Ed. H. Waldmann, P. Janning), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 75–106.
3. B. Yüçel, L. Arve, A. de Meijere, „A two-step four-component queuing cascade involving a Heck coupling,  $\pi$ -allylpalladium trapping and Diels–Alder reaction“ *Tetrahedron* **2005**, 61, 11355–11373.
4. T. Weide, L. Arve, H. Prinz, H. Waldmann, H. Kessler, „3-Substituted Indolizine-1-carbonitrile Derivatives as Phosphatase Inhibitors“ *Bioorg. Chem. Med. Lett.* **2006**, 16, 59–63.
5. L. Arve, T. Voigt, H. Waldmann, „Charting Biological and Chemical Space: PSSC and SCONP as Guiding Principles for the Development of Natural Product Scaffold Based Compound Collections“ *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 449–456.
6. L. Arve, S. Wetzel, H.-D. Arndt, H. Waldmann, „Conformational Analysis of Biphenomycin Analogs“ *Manuskript in Vorbereitung.*

### **Posterbeiträge**

1. L. Arve, H. Waldmann „Combinatorial Synthesis of a Library of Biaryl Lactam Containing Natural Product Analogs“, ORCHEM, Bad Nauheim **2004**.
2. L. Arve, H. Waldmann „Biaryl Lactams: Combinatorial Syntheses of a Privileged Structural Motif“, Summer School Medicinal Chemistry, Würzburg **2004**.
3. L. Arve, H. Waldmann „*En route* to Biaryl Lactams: Combinatorial Syntheses of a Privileged Structure“, FEBS Summer School „Chemistry Meets Biology“, Spetses, **2005**.
4. L. Arve, S. Wetzel, H.-D. Arndt, H. Waldmann „Synthesis and Conformational Analysis of Biphenomycin-Analogs“, 112<sup>th</sup> BASF Summer Course, Ludwigshafen **2006**.

# Danksagungen

Zunächst gilt mein größter Dank Herrn Prof. Herbert Waldmann für die Überlassung des interessanten Themas, die stete materielle wie ideelle Unterstützung sowie die Bereitstellung einer exzellenten Arbeitsumgebung in der gesamten Zeit meiner Promotion.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die Gewährung eines Kekulé-Stipendiums.

Herrn Dr. Hans-Dieter Arndt danke ich für anregende Ideen und stete Diskussionsbereitschaft gerade in der heißen Endphase.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dipl.-Chem. Stefan Wetzel für die große Hilfe bei der Durchführung der Molekülrechnungen und anregende (nicht nur) wissenschaftliche Diskussionen. Herrn Bernhard Griewel danke ich für die Unterstützung bei allen NMR-spektroskopischen Problemen. Ferner danke ich meiner ehemaligen Auszubildenden Samra Kavazovic, die mir eine große Hilfe im Labor war. Meinen Korrekturlesern Tobias Voigt, Thilo Walther und Stefan Wetzel danke ich für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts.

Des weiteren möchte ich mich bei meiner Labormannschaft von A3.15 Marc Kühn, Dr. Gemma Triola, Thilo Walther sowie dem assoziierten Mitglied Stefan Wetzel für die stets lockere und bisweilen verrückte Arbeitsatmosphäre bedanken! Hier wurde Wissenschaft am Limit betrieben. Meinen Bürokollegen Nicola Bisek, Dr. Frank Dekker, Bernhard Ellinger, Marc Kühn und Stefan Wetzel danke ich für die lockere und witzige Atmosphäre außerhalb der Laborluft. Allen nicht namentlich genannten Mitgliedern des gesamten Arbeitskreises sowie allen mittlerweile mehr oder weniger subsummierten Arbeitsgruppen danke ich für die hervorragende Arbeitsatmosphäre, die vielen Tips und Ideen sowie die zahlreichen gemeinsamen Unternehmungen.

Sandra Hipler und Christiane Heitbrink danke ich für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren. Für die Messung zahlreicher HPLC/MS-Proben bin ich Evelyn Merten zu Dank verpflichtet. Ferner möchte ich allen Mitarbeitern der Service-Abteilungen des Max-Planck-Instituts für ihre Dienstleistungen danken, die das Arbeiten hier sehr angenehm gemacht haben.

Ein besonders großes Dankeschön geht an meine alten Freunde Christine Lang, Tobias Voigt, Lars Meinhold, René & Martina Hippe, Christian Elend, Holger Braun, Hans-Wolf Sünemann, Jochen Zerbs, Timo Weide und natürlich Sonja Rühling, die mich daran erinnern haben, daß es auch ein Leben außerhalb des Labors gibt. Ohne Euch wäre ich nicht so weit gekommen!

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern und meiner Schwester Verena, die mich immer in all dem unterstützt haben, was ich tat und ohne die ich nicht das geworden wäre, was ich heute bin.

Last but not least möchte ich Sonni meinen größten Dank aussprechen: Für ihre Liebe und Unterstützung während der letzten vier Jahre, die für uns beide nicht immer leicht waren, gibt es keinen in Worte zu fassenden Ausdruck des Dankes.