

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)
im Fach Chemie

**Aufbau von 5-Ring-Heterozyklen durch
Aza-Wittig-Ringschlüsse: Entwicklung,
Untersuchung und Beiträge zur
Totalsynthese von Nosiheptid**

eingereicht von

Dipl.-Chem. Matthias Riedrich

geboren am 30. August 1978 in Singen (am Hohentwiel)

Tag der mündlichen Prüfung: 30. März 2009

Dekan: Prof. Dr. Heinz Rehage

1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von November 2004 bis Dezember 2008 unter der Anleitung von Dr. Hans-Dieter Arndt an der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund und dem Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie Dortmund.

Für Anne und meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Einleitung	1
1.1. Naturstoffinspirierte Synthese	2
1.2. Azoline und Azole	3
1.2.1. Azol(in)-Naturstoffe	4
1.2.2. Azol(in)-Synthesen	8
1.3. Thiopeptidantibiotika	13
1.3.1. Strukturelle Besonderheiten	13
1.3.2. Biologische Eigenschaften	15
1.3.3. Diskussion der Totalsynthese von GE2270 A	17
1.3.4. Nosiheptid und Nocathiacin	24
2. Ziel der Arbeit	29
2.1. Nosiheptid als Syntheseziel	30
2.2. Methodenentwicklung: Aza-Wittig-Ringschlüsse	31
2.3. Aza-Wittig-Ringschlüsse & Nosiheptid	32
3. Aza-Wittig Ringschlüsse	33
3.1. Einleitung	34
3.1.1. Die Staudinger-Reaktion	34
3.1.2. Die Aza-Wittig-Reaktion	34
3.1.3. Mechanistische Betrachtungen und Rechnungen	35
3.1.4. Anwendungen der Aza-Wittig-Reaktion	37
3.2. Synthesekonzept	39
3.3. Synthese von Oxazolen und Thiazolen	40
3.3.1. Oxazole	41
3.3.2. Thiazole	44
3.4. Reaktionsoptimierung und Mechanistische Untersuchungen	46
3.4.1. Einfluss des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur	46

3.4.2.	Variation der Phosphine	48
3.4.3.	Mechanistische Betrachtungen mittels NMR-Analysen	49
3.5.	Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüsse	54
3.5.1.	Heterozyklische Dimere	54
3.5.2.	Annelierte Systeme – Liganden-Design	56
3.6.	Aza-Wittig-Ringschlüsse in komplexen Substraten	57
3.6.1.	Peptid-integrierte Thiazole und Regioselektivität	57
3.6.2.	Synthese des C-terminus von Nosiheptid	58
3.7.	Fazit	59
4.	Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid	61
4.1.	Einleitung	62
4.2.	Synthesekonzept 1 - Native Chemische Ligation	63
4.2.1.	Retrosynthese	63
4.2.2.	Native Chemische Ligation – Konzept	64
4.2.3.	Synthese der Indol-Bausteine	65
4.2.4.	Synthese des Bisthiazol-Bausteins	67
4.2.5.	Synthese des Hydroxypyridins	71
4.2.6.	Verknüpfung der Bausteine und Ringschluss mittels NCL	72
4.2.7.	Fazit	78
4.3.	Synthesekonzept 2 – Makrolaktamisierung	78
4.3.1.	Retrosynthese	78
4.3.2.	Macrolactamisierung 1	80
4.3.3.	Macrolactamisierung 2	80
4.3.4.	Macrolactamisierung 3	82
4.3.5.	Reaktivitätstests und Esterspaltung	83
4.3.6.	Fazit	86
4.4.	Synthesekonzept 3 – Reissverschlussverfahren	86
4.4.1.	Retrosynthese	86
4.4.2.	Synthese des Indolylbisthiazols	87
4.4.3.	Fazit	90
5.	Zusammenfassung	93
5.1.	Aza-Wittig Ringschlüsse	94
5.2.	Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid	96

6. Experimenteller Teil	99
6.1. Methoden	100
6.1.1. Geräte und Verfahren	100
6.1.2. Chromatographie	101
6.1.3. Lösungsmittel, Reagenzien und Schutzgasarbeiten	102
6.2. Allgemeine Synthesevorschriften	102
6.3. Experimente zu Aza-Wittig Ringschlüssen	105
6.3.1. Azido-Alkohole	105
6.3.2. Azido-Ester	108
6.3.3. Oxazoline	119
6.3.4. Oxazole	127
6.3.5. Azido-Thiole	136
6.3.6. Azido-Thioester	139
6.3.7. Thiazoline	144
6.3.8. Thiazole	148
6.3.9. Dimere und andere Bis-Azole	153
6.3.10. Aza-Wittig Ringschlüsse in komplexen Substraten	166
6.4. Experimente zur Totalsynthese von Nosiheptid	176
6.4.1. Synthese und Derivatisierung des Indol-Bausteins	176
6.4.2. Synthese und Derivatisierung des Bisthiazol-Bausteins	181
6.4.3. Testsystem für die Native Chemische Ligation und Reaktivitätstests	205
6.4.4. Zusammenführung der Bausteine und Ringschlusseexperimente . .	208
 Literaturverzeichnis	 213
 A. Abkürzungsverzeichnis	 225
 B. Analytische Daten zu Aza-Wittig-Ringschlüssen	 229
 C. NMR-Studien zu Aza-Wittig-Ringschlüssen	 243
 D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid	 249

1. Allgemeine Einleitung

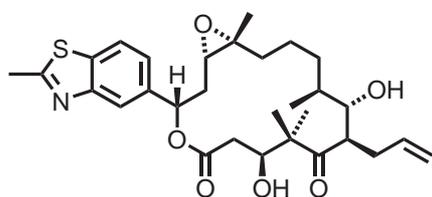
1.1. Naturstoffinspirierte Synthese

Seitdem die Aufklärung biologischer Prozesse auf die molekulare Ebene vorgedrungen ist, treibt die Chemiker die Frage nach den (strukturellen) Ursachen der hochspezifischen biochemischen Eigenschaften vieler Wirkstoffe an. Welche Konformation, welches Gerüst und welche funktionellen Gruppen eines Moleküls sind für dessen biologische Aktivität relevant? Oft findet man die Antwort in der Natur. Sie kann Hinweise auf wichtige Bestandteile und essentielle Eigenschaften einer Verbindung in Form von bioaktiven Naturstoffen geben, die als Bauplan dienen können.^[1] So ist es nicht verwunderlich, dass jeder zweite im letzten Jahrzehnt pharmazeutisch neu zugelassene Wirkstoff auf Naturstoffen basiert.^[2]

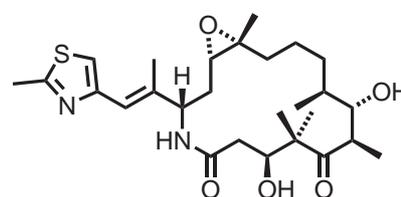
Die Struktur dieser Sekundärmetabolite selbst, vor allem aber das Bindungsverhalten an ihre Zielmoleküle (Proteine, Enzyme) geben Aufschluss über den Wirkmechanismus der bioaktiven Moleküle. Vielfach lassen sich mit diesem Wissen die wesentlichen Bestandteile einer komplexen Verbindung „herausfiltern“ und auf eine einfache Struktur reduzieren, ohne die biologische Wirkung signifikant zu beeinflussen.^[3,4] Basierend auf so genannten PSSC- (*protein structure similarity clustering*) bzw. SCONP- (*structural classification of natural products*) Studien lassen sich Naturstoffe klassifizieren und zur systematischen Synthese von Substanzbibliotheken Naturstoff-ähnlicher Verbindungen nutzen (BIOS – *biology-oriented synthesis*).^[5-8] Die Resultate solcher Untersuchungen führen zu Bibliotheken einfacher Verbindungen, deren biologisches Potential durch Optimierung der Leitstrukturen ausgeschöpft und gesteigert werden muss. Um allerdings die optimale molekulare Passform für ein ausreichend hohes biologisches Potential ausnutzen zu können, ist es manchmal unausweichlich, auf die ursprünglichen Strukturen der Naturstoffe zurück zu greifen, insbesondere wenn das Interesse in der Aufklärung eines bestimmten Wirkmechanismus liegt. Auch wenn es biochemische Verfahren zur Herstellung von natürlichen und nicht-natürlichen bioaktiven Derivaten gibt, lassen sich komplizierte Verbindungen meist nur durch gezielte chemische Synthese generieren.

Die (total)synthetische Herangehensweise findet ihren Sinn und Zweck nicht nur in der bloße Darstellung von Zielstrukturen, sie ist auch Triebkraft für die Entwicklung neuer synthetischer Methoden und dient darüber hinaus zur Lösung konkreter biochemischer Problemstellungen. Wie kein anderes Verfahren liefert die Totalsynthese zudem einen verlässlichen Strukturbeleg. Nicht nur das prominente Beispiel des von der Firma Bayer-Schering vollständig synthetisch hergestellte Epothilon ZK-EPO (Abbildung 1.1),^[9,10] sondern auch diverse andere Totalsynthesen komplexer Moleküle

zeigen auf eindruckliche Weise, wie sich Naturstoffe als Inspiration für medizinisch-pharmakologische Arbeiten eignen^[11–13] und wie sie ihren Beitrag zur Weiterentwicklung der Chemie leisten.^[14–18]



1 : ZK-EPO (Sagopilon)



2 : BMS 247550 (Ixabepilon)

Abb. 1.1.: Totalsynthetisch bzw. semisynthetisch hergestellte Epothilon-Derivate: Sagopilon^[9] (Bayer-Schering AG, Phase II) und Ixabepilon^[19] (Bristol-Myers Squibbs, in Amerika seit dem 16. Oktober 2007 zur Behandlung von Brustkrebs zugelassen).

Häufig sind (hetero)zyklische Strukturen in bestimmter Anordnung oder im Verbund mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen für die biologische Wirksamkeit eines Naturstoffs mitverantwortlich. Heteroaromatische Verbindungen wie beispielsweise die 1,3-Azole sind nicht nur in den Epothilonen, sondern auch in vielen anderen biologisch aktiven Alkaloiden und Peptidnaturstoffen prominente Strukturelemente.

1.2. Azoline und Azole

Neben Pyrrol, Furan und Thiophen, welche jeweils nur ein Heteroatom (N, O, S) beinhalten, gehören die in Abbildung 1.2 gezeigten Imidazol(in)e, Oxazol(in)e und Thiazol(in)e zu den am weitverbreitetsten fünfgliedrigen Heteroaromaten. Sie verleihen komplexen Molekülstrukturen oft sehr interessante biologische Eigenschaften.

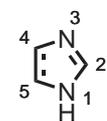
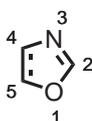
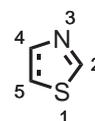
Imidazolin (4-H, 5-H)
Imidazol (4,5-Δ)Oxazolin (4-H, 5-H)
Oxazol (4,5-Δ)Thiazolin (4-H, 5-H)
Thiazol (4,5-Δ)

Abb. 1.2.: Prominente Vertreter fünfgliedriger Heteroaromaten.

Imidazol findet als Ausgangsmaterial Verwendung bei der Herstellung verschiedener Medikamente (z.B. das Antimykotikum Clotrimazol^[20,21]) oder bei der Aushärtung bestimmter Kunststoffe. Oxazol- und Thiazol-Derivate werden als Synthesebausteine zur

Herstellung pharmazeutischer Produkte eingesetzt. Zudem sind sie wichtige Ausgangsstoffe für Pflanzenschutzmittel und Farben.

1.2.1. Azol(in)-Naturstoffe

1,3-Azoline bzw. 1,3-Azole sind wichtige Strukturelemente bioaktiver Naturstoffe.^[22] Das weitreichende biologische Potential dieser komplexen multiheterozyklischen Verbindungen reicht von antibiotischen, antimykotischen, virustatischen bis hin zu zytostatischen Eigenschaften.

Imidazolnaturstoffe

Imidazolnaturstoffe zeichnen sich besonders durch ihre komplexe Struktur und ihren hohen Stickstoffgehalt aus.^[23] Sie weisen zudem diverse biochemische Eigenschaften auf, die sie zu wichtigen Leitstrukturen und Wirkstoffkandidaten machen. Die bioorganischen Quellen polyheterozyklischer Verbindungen sind vor allem marine Schwämme, Korallen, Moos- bzw. Manteltierchen, aber auch Mikroorganismen und Pflanzen. Zu den interessantesten Imidazolnaturstoffen gehören die in Abbildung 1.3 gezeigten Vertreter der Oroidin-Alkaloide.^[24]

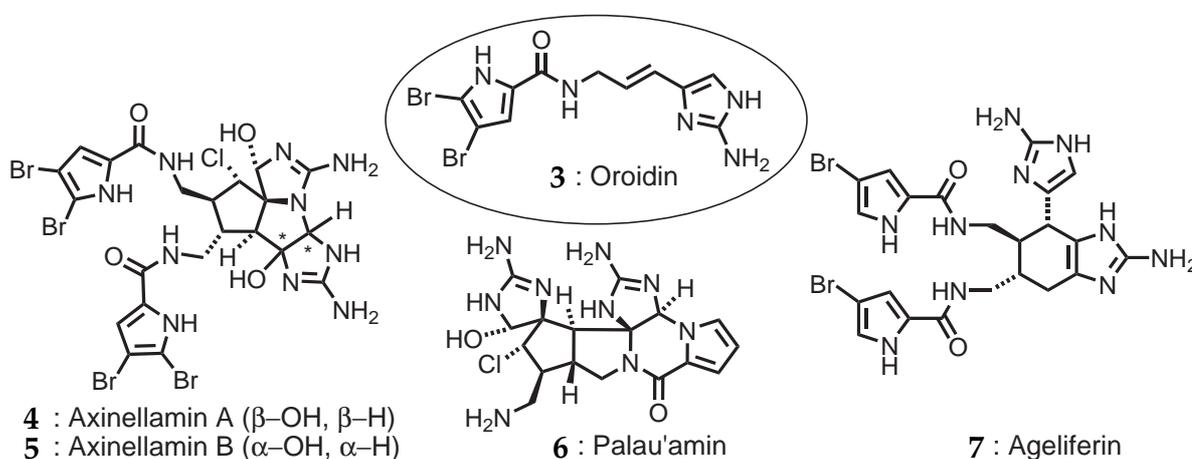


Abb. 1.3.: Imidazolnaturstoffe der Oroidin-Familie.

Diese synthetisch äußerst anspruchsvollen^[25,26] Polyheterozyklen stammen biosynthetisch von einem einzigen Vorläufermolekül ab, dem Pyrrol-Imidazol-Alken Oroidin (3). Es wird angenommen, dass Zykladditionen und kationische Umlagerungen an der Biosynthese dieser ungewöhnlichen Moleküle entscheidend beteiligt sind.^[27,28]

Weitere interessante Imidazolnaturstoffe sind in Abbildung 1.4 dargestellt. Roquefortin C (**8**), welches zur Familie der Pilzmetaboliten des Stammes *Penicillium roqueforti* gehört, wurde in einer Reihe von Lebensmitteln gefunden und konnte kürzlich totalsynthetisch dargestellt werden.^[29] Die trizyklischen Diterpenalkaloide Sarcodictyin A (**9**) und B (**10**), Vertreter der Eleuthesid-Naturstoffe, wurden aus marinen Korallen isoliert und weisen als Mikrotubulistabilisatoren ein vom Taxol abweichendes Antitumorprofil auf.^[30,31] Zugang zu dieser Art von Naturstoffen konnte zum einen durch Ringkontraktion,^[32,33] zum anderen durch Ringschlussmetathese^[34] mittels Grubbs-Katalysator der zweiten Generation gefunden werden.

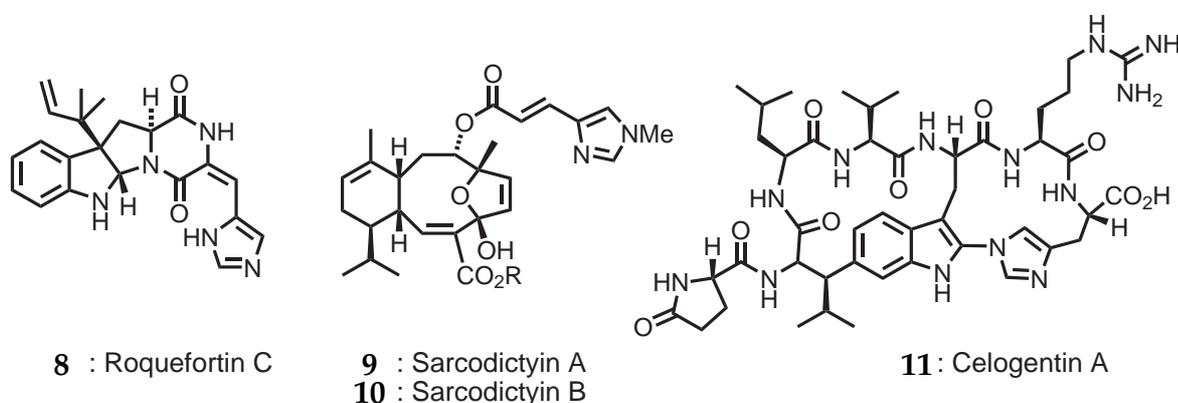


Abb. 1.4.: Imidazolnaturstoffe unterschiedlicher biologischer Herkunft.

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Verbindungen befindet sich der Imidazolring beim Celogentin A (**11**) nicht in der Peripherie des Moleküls, sondern nimmt eine zentrale Position innerhalb der Struktur ein. Das zyklische Peptid wurde aus den Samen von *Celosia argentea* isoliert und zog nicht nur wegen seiner komplexen Struktur, sondern auch wegen seiner inhibitorischen Aktivität in der Tubulinpolymerisation^[35] synthetisches Interesse auf sich. Eine verwandte Imidazol-freie Struktur dieses Moroidin-Naturstoffes wurde im Jahr 2004 stereoselektiv synthetisiert.^[36] Biosynthetische Vorläufer der Imidazole sind beispielsweise die Aminosäuren Histidin und Arginin, wodurch das verstärkte Auftreten der Heteroaromaten in den Naturstoff-Seitenketten erklärt werden könnte. Im Gegensatz hierzu findet man Oxazole und Thiazole, deren Biosynthese auf der Kondensation von Serin- und Threonin- bzw. Cysteinseitenketten beruht, meist linear in die Struktur eingebettet.

Oxazolnaturstoffe

Oxazolhaltige Naturstoffe zeigen häufig interessante biologische und faszinierende strukturelle Eigenschaften. Aufgrund der großen Vielfalt komplizierter multiheterozyklischer Oxazolverbindungen wurden bemerkenswerte Syntheseleistungen zur Herstellung dieser Naturstoffe erbracht.^[37] Abbildung 1.5 zeigt drei unterschiedliche Oxazolnaturstoffe, die erfolgreiches Ziel synthetischer Arbeiten waren.

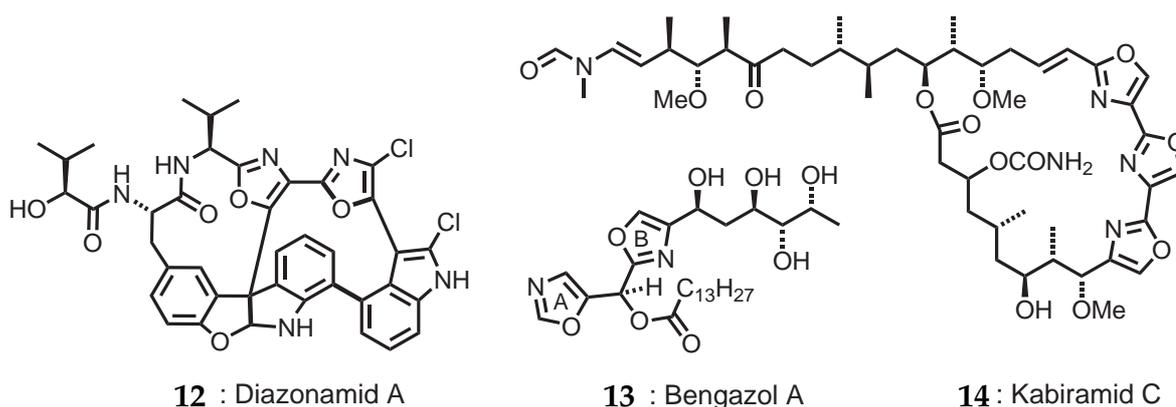
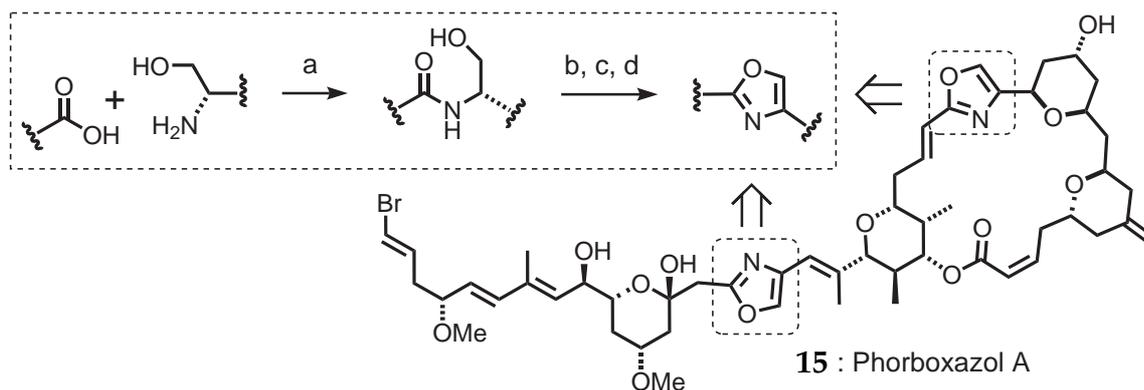


Abb. 1.5.: Oxazolnaturstoffe: Diazonamid A (revidierte Struktur), Bengazol A und Kabiramid C.

Diazonamid A (**12**) ist ein sekundärer Metabolit des marinen Organismus *Diazona chinensis* und weist *in vitro* potente Antitumoraktivität gegen menschliche HCT-116 sowie B-16 Zelllinien mit IC_{50} -Werten kleiner als 15 ng/mL auf. Nach der ersten Totalsynthese und Revidierung der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur von Diazonamid A,^[38] konnte die tatsächliche Struktur des Naturstoffs von den Gruppen um Harran^[39] sowie Nicolaou^[40] bestätigt werden. Bengazol A (**13**) gehört ebenfalls zu den Bisoxazolnaturstoffen und wurde aus marinen Schwämmen der Gattung *Jaspis* gewonnen. Biologisch interessant ist seine mykotische Wirkung gegen *Candida albicans* – insbesondere gegenüber Fluconazolresistenten Stämmen. Strukturell liegt in diesem Bisheterozyklus eine Besonderheit vor: Neben dem üblichen 2,4-disubstituierten Oxazol (Ring B) findet man hier das für diese Moleküle seltene Substitutionsmuster des 5-monosubstituierten Oxazols (Ring A). Totalsynthetisch wurde Bengazol A aus Oxazol unter Zuhilfenahme einer regioselektiven Metallierung-Additions-Strategie hergestellt.^[41] Das Trisoxazolmakrolid Kabiramid C (**14**) wurde aus dem Ozeanschwamm *Pachastrissa nux* isoliert und wirkt als Mimetikum aktinfilamentblockierender Proteine auf Aktin; Derivate dieses Naturstoffs wurden bereits als optische Sonden zur Erforschung der Aktinfunktion in Zellen eingesetzt.^[42]

Ein Schlüsselschritt in den meisten (Multi)oxazolnaturstoffesynthesen ist die milde und selektive Generierung der heterozyklischen Fünfringe. Vielfach wird der Oxazolring in einem weniger komplexen Synthesebaustein erzeugt und später (konvergent) im Zielmolekül installiert. Nicht so beim Phorboxazol A (**15**) in Schema 1.1, das aus dem marinen Schwamm *Phorbas* sp. isoliert wurde und neben seiner außergewöhnlichen zytostatischen Aktivität als Mykotikum gegen *Candida albicans* wirkt.



Schema 1.1: Biomimetischer Aufbau der Oxazolringe in der ersten Totalsynthese von Phorboxazol A. Bedingungen: a) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC), 1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol (HOBt) bzw. EDC, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP), Diisopropylethylamin (DIPEA). b) Dess-Martin-Oxidation. c) $(\text{BrCCl}_2)_2$, PPh_3 , 2,6-Di-*t*-butyl-4-methylpyridin, CH_2Cl_2 . d) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), CH_3CN .

Bei der Totalsynthese dieses marinen Makrolids durch Forsyth und Mitarbeiter^[43] kam eine biomimetische Strategie zum Einsatz: Beide Aromaten wurden nach Verknüpfung des Aminoalkohols mit der Carbonsäure zum entsprechenden Amid durch anschließende Oxidation und Zyklisierung zum Bromoxazolin mittels finaler Dehydrobromierung erzeugt.

Thiazol(in)naturstoffe

Eine der wichtigsten Familien der Thiazolnaturstoffe, welche mittlerweile als Wirkstoff in der pharmazeutischen Industrie zur Anwendung kommen, sind die Epothilone.^[44,45] Epothilon B (**16** in Abbildung 1.6), ein Makrozyklus, der aus Myxobakterien stammt, bezieht seine zytostatische Aktivität durch das Binden an die Schnittstelle der beiden Tubulinuntereinheiten und wirkt selbst bei multiresistenten Zelllinien zytotoxisch.^[46,47]

Ulithiacyclamid (**17**) wurde aus dem Organismus *Lissoclinum patella* isoliert und gehört mit einem IC_{50} -Wert von 40 ng/mL gegen leukämische Tumorzellen (L1210) zu den potentesten Vertretern der *Lissoclinum*-Peptide. Strukturell bemerkenswert ist besonders die

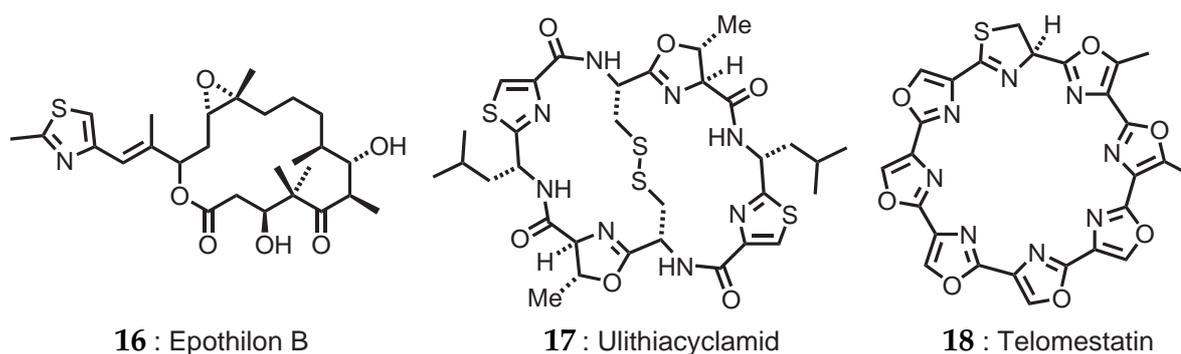


Abb. 1.6.: Thiazol(in)naturstoffe: Epothilon B, Ulithiacyclamid und Telomestatin.

C_2 -Symmetrie des Makrozyklus, die durch die bei diesen Naturstoffen selten auftretende Disulfidbrücke nicht gebrochen wird. Trotz des anspruchsvollen Molekülgerüst gelang Kato, Hamada und Shiori bereits 1986 die erste Totalsynthese dieser biologisch äußerst interessanten Verbindung.^[48] Der potente Telomeraseinhibitor Telomestatin (**18**) müsste eigentlich den Oxazolnaturstoffen zugeteilt werden. Dennoch kann man den einzigartigen Makrozyklus aufgrund des isolierten Thiazolinrings in der sonst von Oxazolen dominierten Struktur zu den Thazolinnaturstoffen zählen. Dieser strukturellen Besonderheit liegt biochemisch wahrscheinlich das lineare Octapeptid CysThrThrSerSerSerSerSer als Zyklisierungsvorläufer zu Grunde^[49,50] – totalsynthetisch wurde der Naturstoff jedoch auf anderem Wege erschlossen.^[51]

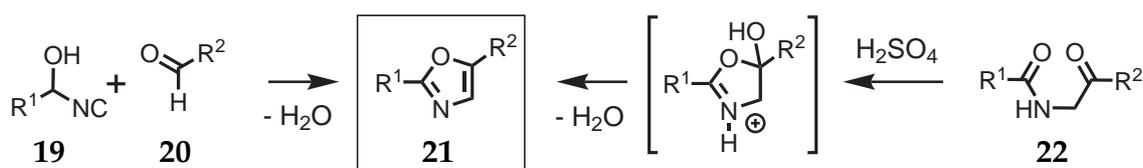
Eine große und wichtige Familie der Thiazol(in)naturstoffe sind die Thiopeptidantibiotika, auf die in Abschnitt 1.3 vertieft eingegangen wird. Diese zeigen über die vorangegangenen Beispiele hinaus auf eindruckliche Weise den strukturellen Facettenreichtum, die biologische Diversität sowie Potenz der multiheterozyklischen Naturstoffe.

1.2.2. Azol(in)-Synthesen

Imidazol(in)e, Oxazol(in)e und Thiazol(in)e sind ein weit verbreitetes und wichtiges Strukturelement in biologisch interessanten Naturstoffen. Viele Synthesen sehen dabei die Verknüpfung von Molekülteilen vor, die bereits den heterozyklischen Fünfring beinhalten. Es wurden aber auch von ersten Ansätzen berichtet, die den Aufbau der Azol(in)e innerhalb komplexer Strukturen zulassen.

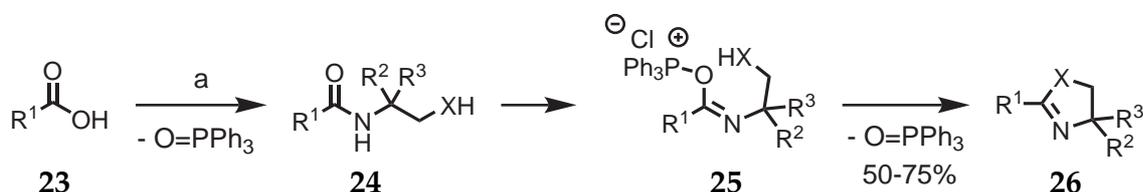
Oxazol(in)synthesen

Die historisch bewährten Methoden zur Herstellung von Oxazolen sind in Schema 1.2 gezeigt und folgen meist entweder dem Verfahren von Fischer^[52] (links) oder der Robinson-Gabriel-Reaktion^[53,54] (rechts). Im ersten Fall erfolgt die Darstellung von Oxazol **21** durch Verknüpfung von Isocyanat **19** und Aldehyd **20** mit anschließender Kondensation. Das gleiche Produkt erhält man alternativ durch Kondensation von **22** unter schwefelsauren Bedingungen.



Schema 1.2: Oxazolsynthese mittels Kondensationschemie nach Fischer und Robinson-Gabriel.

Neben diese Umsetzungen treten mehr und mehr moderne Verfahren zur Herstellung von Oxazolinen bzw. Oxazolen. Aliphatische und aromatische Carbonsäuren lassen sich durch Reaktion mit Aminoalkoholen ($X = O$), Aminomercaptanen ($X = S$) und Diaminen ($X = NH$) in Anwesenheit von Triphenylphosphin unter basischen Bedingungen in einem Schritt in die entsprechenden Oxazolinen, Thiazolinen und Imidazolinen überführen (Schema 1.3).^[55,56] Dabei wird Carbonsäure **23** durch *in situ* oxidiertes PPh_3 aktiviert und in das entsprechende Amid **24** umgewandelt. In Anwesenheit von weiterem PPh_3 erfolgt unter basischen Bedingungen die Ausbildung des aktivierten Imidoesters **25**, der sich unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid zum entsprechenden 1,3-Azolin **26** umsetzt. Dieses Verfahren lässt (im Falle der Oxazolinsynthesen) zwar freie OH-Gruppen in den Seitenketten R_2 und R_3 zu, toleriert aber nur wenige bis keine Substituenten in der 5-Position der Heterozyklen.

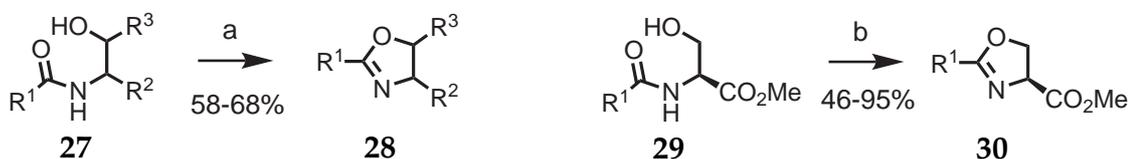


Schema 1.3: 1,3-Azolinsynthese mittels PPh_3 und CCl_4 ($X = NH, O, S$). Bedingungen: a) $H_2NCR_2R_3CH_2XH$, PPh_3/CCl_4 , Base, $CH_3CN/Pyridin$ (1:1).

Eine weitere effektive Methode zur Herstellung von Oxazolinen ist die Verwendung von Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) in Dichlormethan bei Raumtemperatur (Schema 1.4, links).^[57] Vergleichbare Resultate wurden bei der Behandlung von

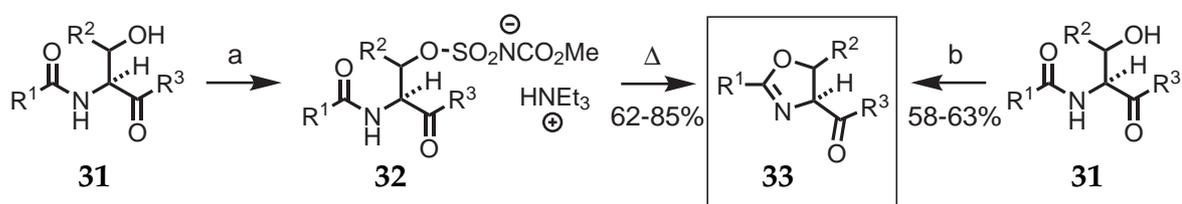
1. Allgemeine Einleitung

N-Acylserinen mit Ph₂O und Tf₂O unter basischen Bedingungen bei tiefen Temperaturen erzielt (Schema 1.4, rechts).^[58]



Schema 1.4: Oxazolinsynthese mittels DAST (links) und Ph₂SO/Tf₂O (rechts). Bedingungen: a) DAST, CH₂Cl₂, 20 °C, 16 h. b) Ph₂O, Tf₂O, K₃PO₄, -78 °C (30 min) → 0 °C (20 min).

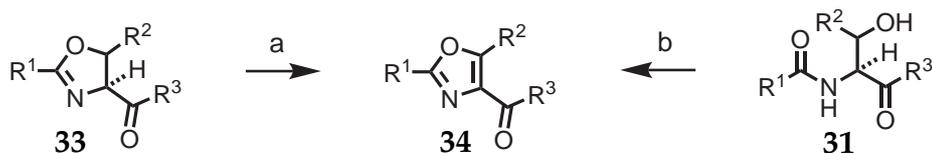
Threonin- (R² = CH₃) bzw. Serinderivate (R² = H) **31** lassen sich entweder mit Methyl-N-(triethylammoniumsulfonyl)carbammat (Burgess-Reagenz) oder aber unter Mitsunobu-Bedingungen in die entsprechenden Oxazoline **33** überführen (Schema 1.5).^[59,60] Während die letzte Methode stark vom Lösungsmittel und dem Rest R₁ abhängig ist, lassen sich auch sterisch anspruchsvolle Substrate mittels Burgessreagenz zu den entsprechenden Sulfonsäureestern **32** aktivieren und durch Erhitzen zu den heterozyklischen Fünfringen **33** umwandeln. Weitere Möglichkeiten zur Erzeugung von Oxazolinen aus β-Hydroxyamiden **31** bieten die Verwendung von Martins Sulfuran (Ph₂(OC(CF₃)₂Ph)₂)^[61] oder Molybdänoxiden.^[62]



Schema 1.5: Oxazolinsynthese mittels Burgessreagenz (links) und unter Mitsunobubedingungen (rechts). Bedingungen: a) MeO₂CNSO₂NEt₃, RT. b) PPh₃, DIAD, THF, 0 °.

Für die (oxidative) Umwandlung von Oxazolinen in die aromatischen Oxazole **34** gibt es einige häufig eingesetzte Verfahren (Schema 1.6, links).^[63-66] Einen direkten Zugang zu den Oxazolen aus β-Hydroxyamiden **31** liefert die Verwendung von Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid (Deoxo-Fluor) in Kombination mit BrCCl₃ und DBU in einer Eintopfsynthese.^[67]

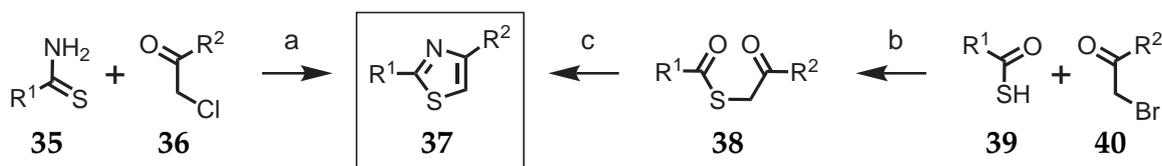
Alle oben genannten Verfahren basieren auf einer intermolekularen elektrophilen Aktivierung eines Amidcarbonylsauerstoffs und sind somit in komplexen Molekülen wie zum Beispiel Peptiden nur eingeschränkt nutzbar.



Schema 1.6: Oxazolsynthese durch Oxidation von Oxazolinen oder direkt aus β -Hydroxyamiden. Bedingungen: a) NiO_2 ^[63]; MnO_2 ^[64]; NBS, AIBN, CCl_4 ^[65]; BrCCl_3 , DBU^[66]. b) i. Deoxo-Fluor, -20°C ; ii. BrCCl_3 , DBU, 2°C , 8 h.

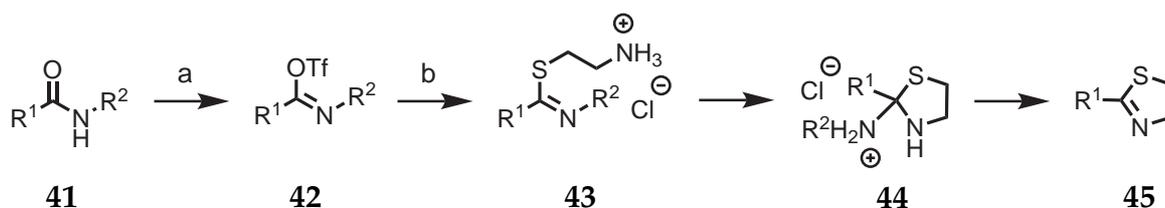
Thiazol(in)synthesen

Thiazole lassen sich durch die in Schema 1.7 gezeigten historisch bewährten Kondensationsreaktionen erhalten.^[53,54,68,69] Als Ausgangsmaterialien können hierbei Thioacetamid ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$), Thioharnstoff ($\text{R}^1 = \text{NH}_2$) und α -Halogenketone **36** sowie **40** dienen. Nach Hantzsch (links) erfolgt die Darstellung von Thiazol **37** durch Verknüpfung der Reaktionspartner und anschließender Kondensation. Die alternative Syntheseroute nach Gabriel (rechts) sieht erst die Darstellung des α -Acylthioketons vor, welches dann mit NH_4OAc unter sauren Bedingungen in das entsprechende Thiazol überführt wird.



Schema 1.7: Thiazolsynthese mittels Kondensationschemie. Bedingungen: a) Benzol, 95°C . b) Et_3N . c) NH_4Ac , AcOH , Δ .

Neben dieser Methode gibt es auch modernere Thiazol(in)synthesen: Wie bei der Oxazolinsynthese können Mitsunobu-Bedingungen auch für die Thiazolinsynthese verwendet werden.^[60] Des Weiteren ist die Aktivierung von Amiden **41** durch Tf_2O unter basischen Bedingungen zu den entsprechenden Imidoanhydriden **42** möglich (Schema 1.8).^[70] Die Reaktion von **42** mit 2-Aminoethanthiol führt zu Imidothioester **43**, welcher

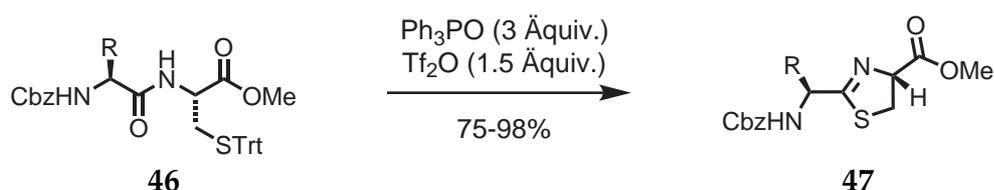


Schema 1.8: Thiazolinsynthese durch Kondensation von Amiden mit Thiolen. Bedingungen: a) Tf_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , $-50^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$. b) Aminoethanthiol, Pyridin, $-50^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (a + b: 55-91 %).

1. Allgemeine Einleitung

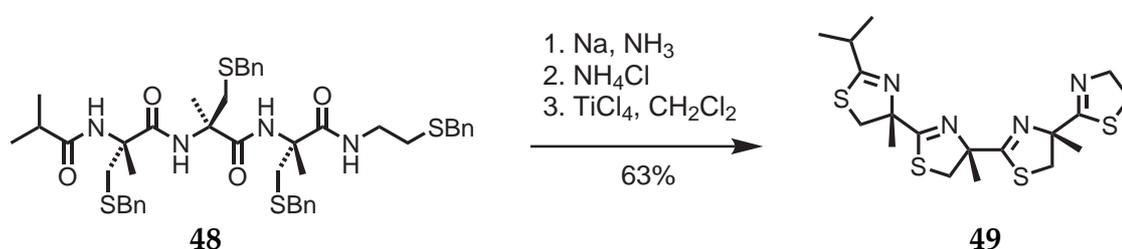
intramolekular den Heterozyklus **44** bildet. Nach Abspaltung von $R^2-NH_3^+ Cl^-$ wird schließlich Thiazolin **45** erhalten.

Ein interessantes Verfahren zur Herstellung von Thiazolinen aus Cysteinpeptiden durch Dehydrozyklisierung wurde von Kelly beschrieben (Schema 1.9).^[71] Durch die Aktivierung der Amidbindung mittels oxophiler Phosphoniumsalze oder Phosphorane und gleichzeitiger Entschützung der Cysteinseitenkette erfolgt ein Ringschluss des Zyklisierungsvorläufers **46** zu Thiazolin **47**.



Schema 1.9: Biomimetische Thiazolinsynthese mittels Ph_3PO und Tf_2O .

Thiazolinoligomere können sehr elegant durch die in Schema 1.10 gezeigte Parallelzyklisierung nach Heathcock erhalten werden.^[72] Das lineare α -Methyl-cysteinreiche Tetrapeptid **48** lässt sich nach Entschützung der Cysteinseitenketten unter dem Einfluss von $TiCl_4$ zum entsprechenden Tetrathiazolin **49** umwandeln. Allerdings bleibt die Anwendung dieser Methode auf nicht-enolisierbare Bausteine beschränkt.



Schema 1.10: Parallelzyklisierung eines linearen Peptids zu einem Tetrathiazolin.

Weitere Thiazol(in)synthesen setzen Annelierungs- oder *Aza*-Wittig-Strategien ein,^[73–75] auch die Verwendung einer modifizierten Hantzsch-Synthese mittels Lawesson-Reagenz, auch am festen Träger wurde vorgestellt.^[76–78] Für die Umwandlung der Thiazoline in die entsprechenden Thiazole eignen sich die Verfahren der Oxazolinoxidation in gleicher Weise.^[63–66]

Fazit

Zusammenfassend gibt es eine Vielzahl von unterschiedlichen Methoden zur Herstellung von 1,3-Azol(in)en. Die meisten dieser Verfahren sind allerdings meist substratspezifisch

und aufgrund der verwendeten stark dehydratisierend wirkenden Reagenzien nur in den seltensten Fällen universell *innerhalb* der Synthese von komplexen Molekülen einsetzbar.

1.3. Thiopeptidantibiotika

Thiopeptidantibiotika sind schwefelreiche, hochkomplexe heterozyklische Peptidnaturstoffe, deren biologische Wirksamkeit insbesondere auf der Inhibierung der Proteinbiosynthese in Gram-positiven Bakterien beruht.^[79–81] Die Thiopeptide sind Sekundärmetabolite und werden von Aktinomyceten, hauptsächlich vom Stamm *Streptomyces*, produziert. Das erste Thiopeptidantibiotikum – Micrococcin (**50**) – wurde 1948 aus einem *Micrococcus*-Stamm isoliert^[82] und ihm nach einigem hin-und-her die in Abbildung 1.7 gezeigte wahrscheinliche Molekülstruktur zugeordnet.^[83,84]

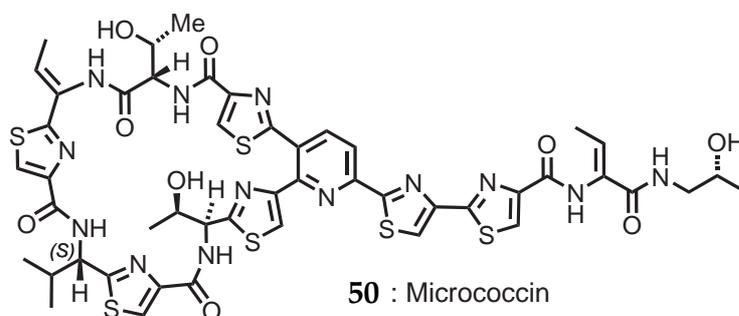


Abb. 1.7.: Chemische Struktur des ersten isolierten Thiopeptidantibiotikums Micrococcin.

1.3.1. Strukturelle Besonderheiten

Obwohl die Thiopeptidantibiotika auf α -Aminosäuren zurückzuführen und somit peptidischen Ursprungs sind, bestehen sie auch in hohem Maße aus den heteroaromatischen Thiazolen, Oxazolen, Indolen und Pyridinen. Weitere strukturelle Gemeinsamkeiten der Thiopeptide sind Dehydroaminosäuren sowie ein tri- oder tetrasubstituierter Pyridinkern, der, umgeben von fünfgliedrigen Heterozyklen, Bestandteil eines komplexen makrozyklischen Systems ist. Man nimmt an, dass sich die 1,3-Azole biosynthetisch aus Serin-, Threonin- oder Cysteinseitenketten ableiten, die zu den entsprechenden 1,3-Azolen zyklisieren und anschließend oxidativ aromatisiert werden. Die Frage, ob die Einbindung der α -Aminosäuren zum Aufbau eines geeigneten Thiopeptidvorläufers einem ribosomalen Prozess folgt oder durch nichtribosomale Peptidsynthetasen (NRPS) erfolgt, ist noch nicht eindeutig geklärt.^[50,85–89]

1. Allgemeine Einleitung

Besonders deutlich wird die strukturelle Vielfalt der Thiopeptidantibiotika beim Thiostrepton (**51**), dem bis heute bestuntersuchten Mitglied (Abbildung 1.8). Die Totalsynthese dieses ausgesprochen komplexen Naturstoffs, der 1954 aus *Streptomyces azureus* isoliert wurde,^[90-92] gelang der Gruppe um Nicolaou und stellt einen synthetischen Meilenstein dar, nicht nur auf dem Gebiet der heterozyklischen Peptide.^[93-95] GE2270 A (**52**) wurde 1991 aus *Planobispora rosea* ATCC 53773 isoliert und strukturell aufgeklärt.^[96,97] Erst kürzlich erregte dieser Peptidnaturstoff als Zielmolekül zweier unabhängiger Totalsynthesearbeiten großes Interesse (Abschnitt 1.3.3).^[98-101]

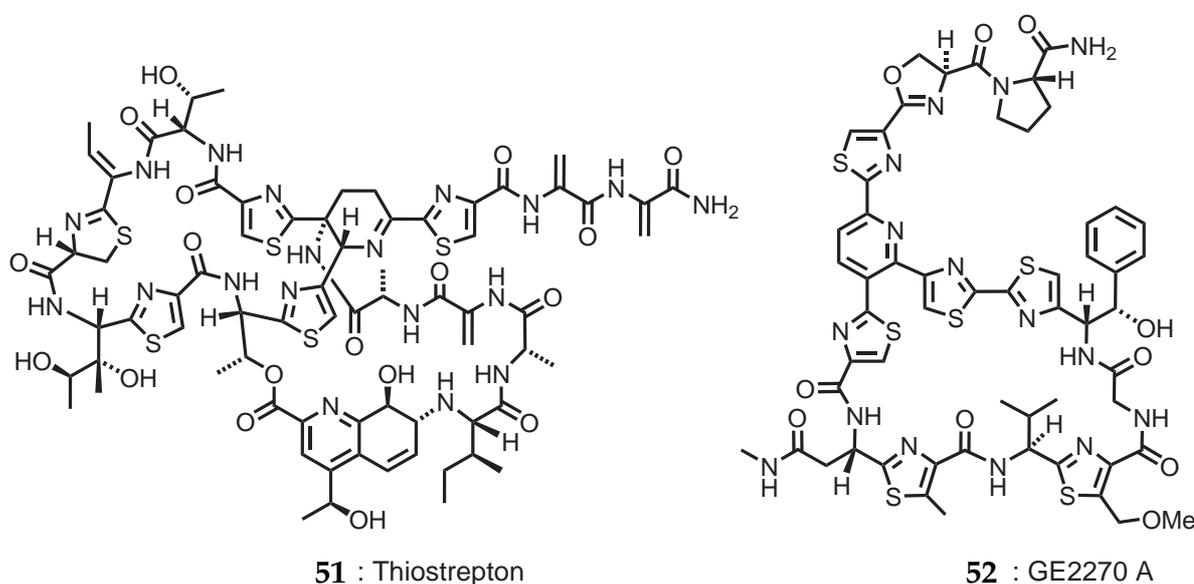


Abb. 1.8.: Molekülstrukturen von Thiostrepton (**51**) und GE2270 A (**52**).

Strukturell lassen sich die Thiazolylpeptidantibiotika in fünf Klassen (*A - E*) einteilen.^[80] In Klasse *A* und *B* werden die Piperidine bzw. Dehydropiperidine (z.B. Thiostrepton) zusammengefasst. Charakteristisch für diese Verbindungen sind deren heterozyklischer Kern und ihr peptidisches bismakrozyklisches Rückgrat, das neben Thiazol(in)ringen und Dehydroaminosäuren auch eine Chinolinsäure aufweist. Klasse *C* wird bisher nur durch einen Naturstoff vertreten: Sch 40832, ein Dihydroimidazopiperidin, das ein einzigartiges bizyklisches Strukturelement aus einem gänzlich gesättigten Piperidin- und Imidazolinring trägt. Während die größte Klasse (*D*) von den (2,3,6-triazolyl) trisubstituierten Pyridinen (z.B. Micrococcin und GE2270 A) gebildet wird, sind die Hydroxypyridine (z.B. Nosiheptid) gesondert in Klasse *E* zusammengefasst; diese Makrozyklen beinhalten zusätzlich ein Indol bzw. Hydroxyindol.

1.3.2. Biologische Eigenschaften

Die biologische Wirksamkeit der Thiopeptidantibiotika beruht hauptsächlich auf ihrem wachstumshemmenden Effekt gegenüber Gram-positiven Bakterien, der auch für multiresistente *Staphylococcus aureus*-Stämme festgestellt wurde.^[102] Nosiheptid^a ist der bislang potenteste *in vitro*-Wirkstoff gegen *Staph. aureus* (MIC = 0.6 nM). Verantwortlich dafür ist die Inhibierung des Proteinbiosyntheseapparats der Mikroorganismen. Die genaue biochemische Wirkungsweise der Antibiotika variiert innerhalb der verschiedenen Thiopeptidfamilien und kann grob in zwei Kategorien eingestuft werden. Man unterscheidet diejenigen Thiazolynaturstoffe, die an einen Komplex aus der 23S rRNA und dem ribosomalen Protein L11 binden,^[103–105] von denjenigen, welche eine nicht-kovalente Bindung mit dem GTP-abhängigen Elongationsfaktor EF-Tu eingehen^[106].

Thiostrepton (**51**) und Nosiheptid (**81**) gehören zur ersten Kategorie der Thiopeptidantibiotika und blockieren durch Bindung an den in Abbildung 1.9 gezeigten Komplex aus der 23S rRNA mit dem ribosomalen Protein L11 die Peptidtranslokation am 70S Ribosom.^[107–109] GE2270 A wechselwirkt dagegen direkt mit dem GTP-gebundenen Elongationsfaktor EF-Tu, was in einem 1:1-Komplex der beiden Moleküle resultiert. Die Bindungsstelle der Aminoacyl-tRNA an EF-Tu-GTP wird durch das Thiopeptid blockiert und die Proteinbiosynthese kann somit nicht fortgesetzt werden.^[110]

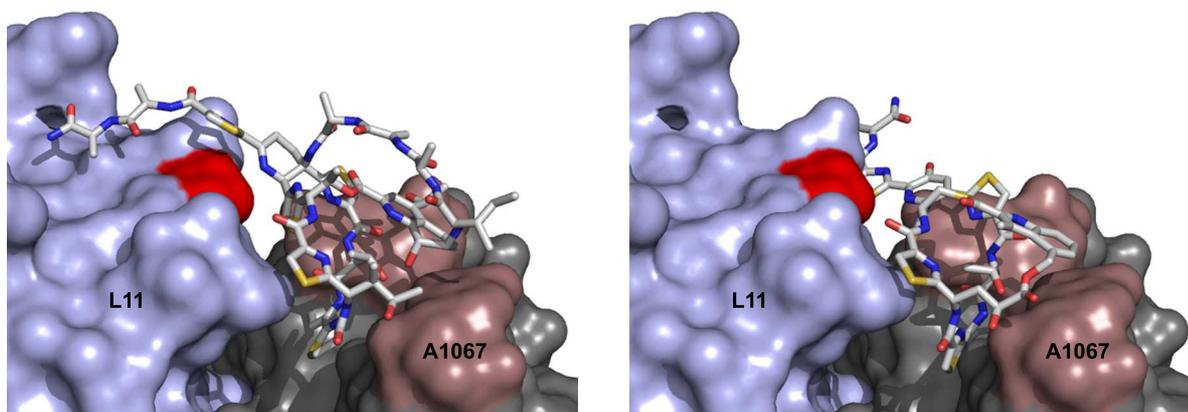


Abb. 1.9.: Komplex aus Thiostrepton (links) bzw. Nosiheptid (rechts) mit der 23S rRNA (braun) und dem ribosomalen Protein L11 (grau) bei 3.3-3.7 Å Auflösung.

In neueren Untersuchungen wurde die translationale Regulation durch L11 detaillierter beschrieben und der inhibierende bzw. stimulierende Effekt von Thiopeptidantibiotika auf die Proteinbiosynthese diskutiert.^[105] Mittels Röntgenstrukturanalyse konnten die

^aInformationen zu diesem Naturstoff sind in Abschnitt 1.3.4 zu finden.

1. Allgemeine Einleitung

Bindestellen der Naturstoffe Thiostrepton, Micrococcin und Nosiheptid an die große ribosomale Untereinheit von *Deinococcus radiodurans* mit einer Auflösung von 3.3-3.7 Å bestimmt werden. Diese Auflösung reichte aus, um die Gesamttopologie der Bindestelle am Ribosom zu klären; atomare Details, gerade im Bereich der RNA, bedürfen jedoch noch weiterer Untersuchungen. Die Ergebnisse dieser Studien legen nahe, dass L11 als molekularer Schalter für die durch das ribosomale Protein L7 induzierte Phosphatfreisetzung fungiert und damit die Proteinbiosynthese reguliert (Abbildung 1.10).

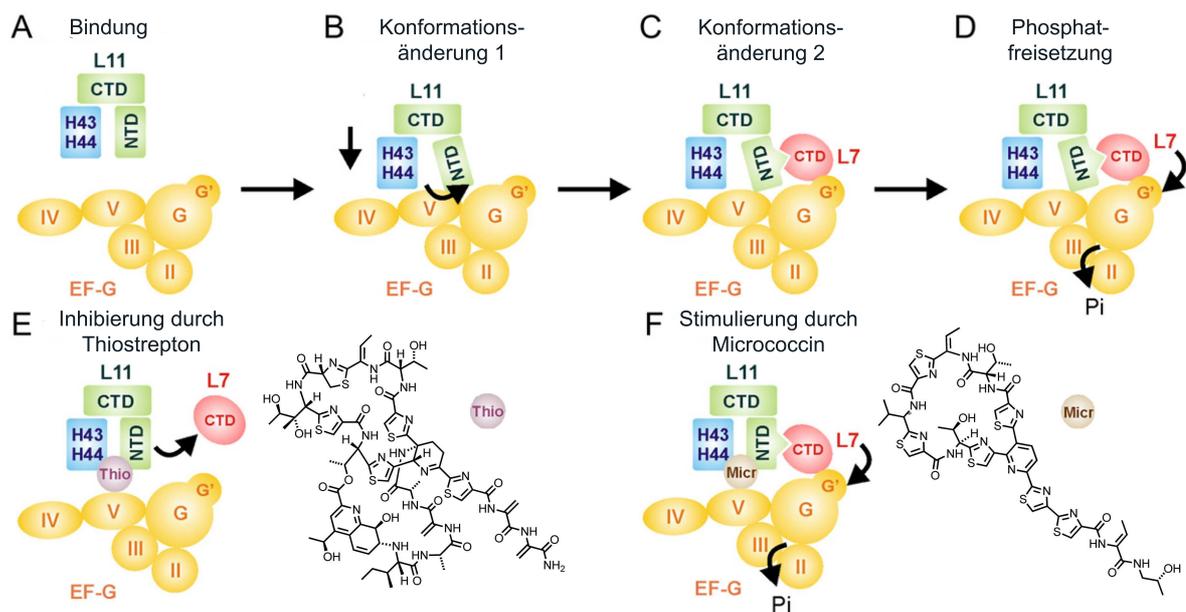


Abb. 1.10.: Modifiziert nach Harms *et al.*: Schematische Darstellung der EF-G-Aktivität während der Translationsphase und deren Beeinflussung durch Thiostrepton (Thio) bzw. Micrococcin (Micr). Die einzelnen Domänen von EF-G (orange) sind mit II-V sowie G/G' gekennzeichnet. Die ribosomalen Komponenten werden durch L11 (grün), welches in den N- (NTD) und C-terminalen (CTD) Bereich aufgeteilt ist, sowie den rRNA-Helices H43 und H44 (blau) dargestellt. Der C-Terminus von L7 (L7-CTD) ist in rot gezeigt.

Im ersten Schritt (A) des Modells wird das Ribosom mit dem Elongationsfaktor (EF-G) beladen. Durch Konformationsänderungen (B und C) wird die exakte Bindung der EF-G-Domäne V in den erweiterten Raum zwischen rRNA und L11 ermöglicht und die optimale Positionierung von der L7-CTD gegenüber der EF-G-Subdomäne G' erreicht; dies geschieht durch eine starke Wechselwirkung zwischen der L7-CTD mit der L11-NTD. Ob diese beiden Schrittschritte unabhängig oder gekoppelt ablaufen, ist bisher noch nicht geklärt. Im letzten Schritt (D) des Modells regt L7 die Phosphatfreisetzung in EF-G an, wahrscheinlich durch das Auslösen einer Konformationsänderung innerhalb der GTP-Bindungsstasche.

Der inhibierende Effekt von Thiostrepton (Thio) auf die Proteinbiosynthese kann durch die Ausbildung eines stabilen Komplexes aus Thiostrepton, L11 und rRNA erklärt werden. Die Spalte zwischen L11 und rRNA wird durch Thiostrepton fixiert und kann für das Binden der EF-G-Domäne V nicht geweitet werden; dies verhindert die optimale Wechselwirkung von EF-G mit rRNA/L11 und endet in einem inaktiven ribosomalen Initiationskomplex. Entgegen Thiostrepton und Nosiheptid zeigt Micrococcin (Micr) eher einen aktivierenden als inhibierenden Einfluss auf die Freisetzung von Phosphat (P_i). Obwohl Micrococcin ebenfalls an den rRNA-L11-Komplex bindet, vermag dieser Naturstoff die Wechselwirkung von L11 mit L7-CTD und damit die Phosphatfreisetzung zu begünstigen. Ob die Einflüsse der Naturstoffe auf die Proteinbiosynthese den vorgeschlagenen Mechanismen tatsächlich folgen, bedarf allerdings weiterem Forschungsaufwands. Interessanterweise interagieren auch andere GTPasen (z.B. IF2 oder EF-Tu) mit dem L11/23S rRNA-Komplex und werden demnach ebenfalls von bestimmten Thiopeptiden inhibiert.^[111-113]

Neben den bereits diskutierten biologischen Aktivitäten der Thiopeptidantibiotika gegen bakterielle Zellen weisen einige Vertreter dieser Molekülfamilie ein breiteres Wirkungsspektrum auf. So inhibieren sowohl Thiostrepton als auch Micrococcin das Wachstum des Malariaparasiten *Plasmodium falciparum*.^[114,115] Des Weiteren zeigen einige Vertreter der Thiazolynaturstoffe Aktivität gegenüber Krebszelllinien^[116,117] und besitzen immunosuppressive Eigenschaften.^[118] In allen Fällen profitieren Thiopeptide von ihrer extrem hohen Zielstrukturaffinität z.T im μM -Bereich, die durch Arbeiten in unserem Arbeitskreis erstmals quantifiziert werden konnte.^[119] Diese ungewöhnliche Eigenschaft muss in Zukunft auf molekularer Ebene geklärt werden.

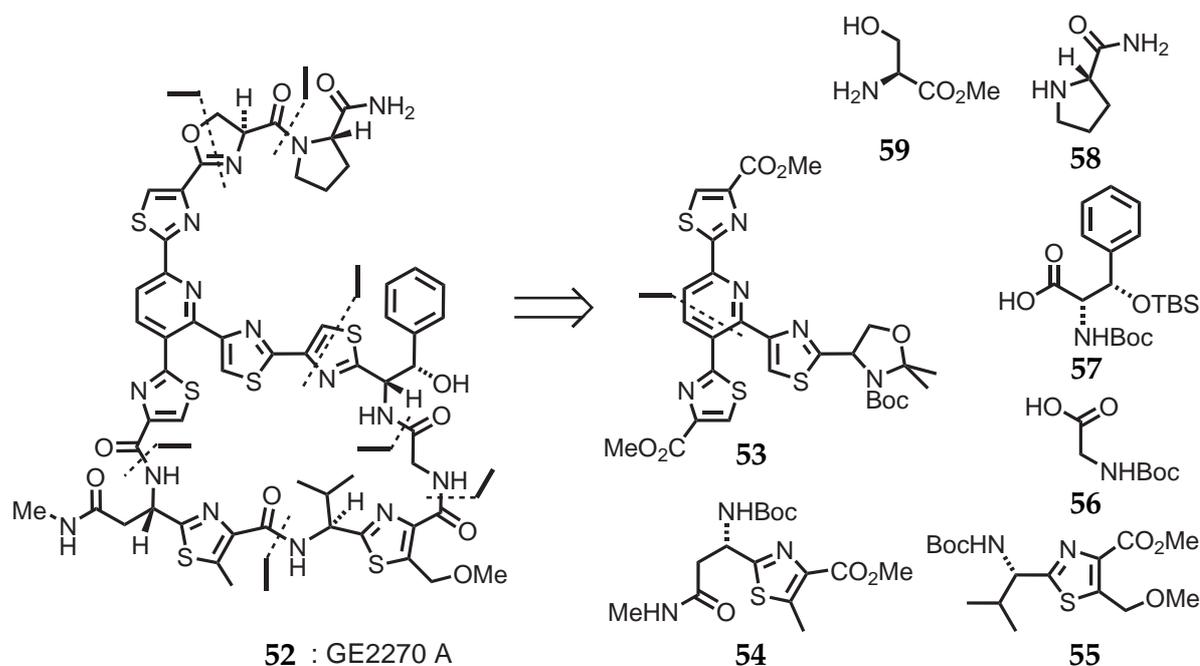
1.3.3. Diskussion der Totalsynthese von GE2270 A

Im Lichte der beeindruckenden biologischen Aktivität der Thiopeptide gibt es bisher relativ wenige synthetische Studien zu diesen Naturstoffen. Sechs Mitglieder dieser Molekülfamilie (Thiostrepton, Promothiocin A, Amythiamicin D, Siomycin A und GE2270 A bzw. GE2270 T) waren bislang Gegenstand erfolgreicher Totalsynthesearbeiten.^[81] Das aktuellste Synthesebeispiel ist das Thiopeptidantibiotikum GE2270 A (**52**), das nahezu zeitgleich von den Gruppen um Nicolaou^[98,99] bzw. Bach^[100,101] hergestellt werden konnte. Der Naturstoff inhibiert die EF-Tu-Aktivität, indem er die Komplexbildung zwischen EF-Tu, GTP und der Aminoacyl-tRNA durch Blockierung der entsprechenden Bindestelle verhindert.^[106,110] Der 29-gliedrige Makrozyklus weist einen zentralen, dreifach

substituierten Pyridinkern, einen Pyrrolidin-, einen Oxazolin-, sechs Thiazol- und einen Phenylring in seiner Struktur auf. GE2270 A und GE2270 T unterscheiden sich lediglich in der Oxidationsstufe: Letzteres beinhaltet anstelle des Oxazolins einen Oxazolring. Die Synthesen von Bach und Nicolaou wurden im Laufe dieser Arbeit abgeschlossen. Beispielhaft sollen nun die beiden Synthesen dieses monomakrozyklischen Thiopeptidnaturstoffs diskutiert werden, um den Stand der Forschung in diesem Gebiet zu illustrieren.

Totalsynthese nach Nicolaou

Die erste Totalsynthese von GE2270 A wurde von Nicolaou *et al.* im Jahre 2006 beschrieben und nutzte eine Hetro-Diels-Alder-Strategie mit anschließender Aromatisierung für den Aufbau des zentralen dreifach substituierten Pyridinkerns.^[98,120] Die Retrosynthetische Analyse von GE2270 A nach Nicolaou ist in Schema 1.11 gezeigt.



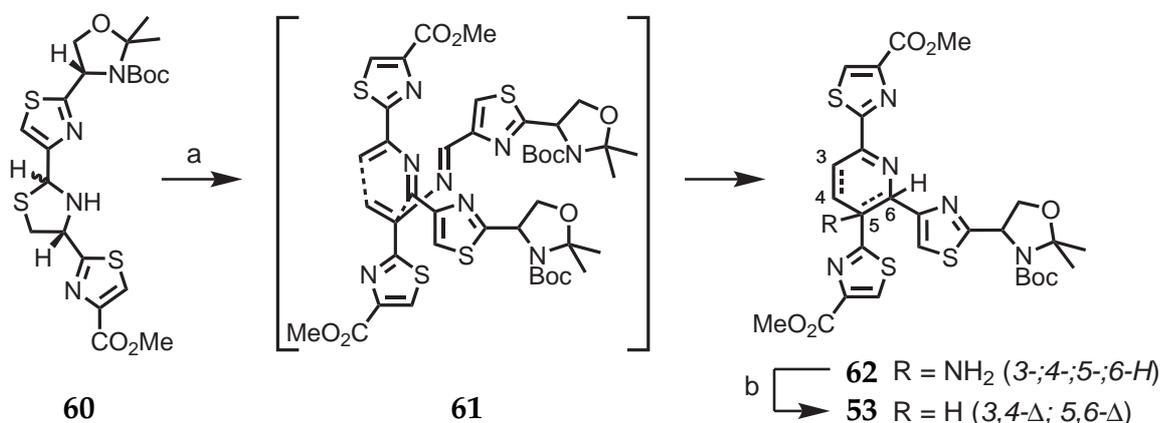
Schema 1.11: Retrosynthetische Analyse von GE2270 A nach Nicolaou *et al.*^[98]

Die makrozyklische Verbindung wurde auf das 2,3,6-Triazolylpyridin **53**, die beiden Thiazole **54** und **55** sowie die L-Aminosäurederivate Glycin **56**, β-Hydroxyphenylalanin **57**, Prolin **58** und Serin **59** zurückgeführt. Die konvergente Strategie sah den Aufbau der Oxazolylseitenkette (aus **58** und **59**) zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese vor. Nach Erzeugen des Bisthiazolyls sollten die Synthesebausteine **54-56** in geeigneter Form^b in

^bLaut Retrosyntheseschema kann der Makrozyklus über jede Amidbindung geschlossen werden.

die Struktur eingebaut werden, um zu einem Vorläufer für die Makrozyklisierung zu gelangen.

Schema 1.12 fasst die wesentlichen Syntheseschritte zur Herstellung des trisubstituierten Pyridinkerns **53** zusammen. Tetrazyklus **60** lieferte unter denselben Bedingungen, die bereits in der Totalsynthese von Thiostrepton zum Einsatz kamen, Heterodien **61**, das in einer Diels-Alder-typischen Reaktion zu einem 1:1-*trans*-Diastereoisomeregemisch von Dehydropiperidin **62** dimerisierte. Der trisubstituierte Aromat **53** wurde durch Eliminierung von NH_3 mit DBU in Ethylacetat erhalten.

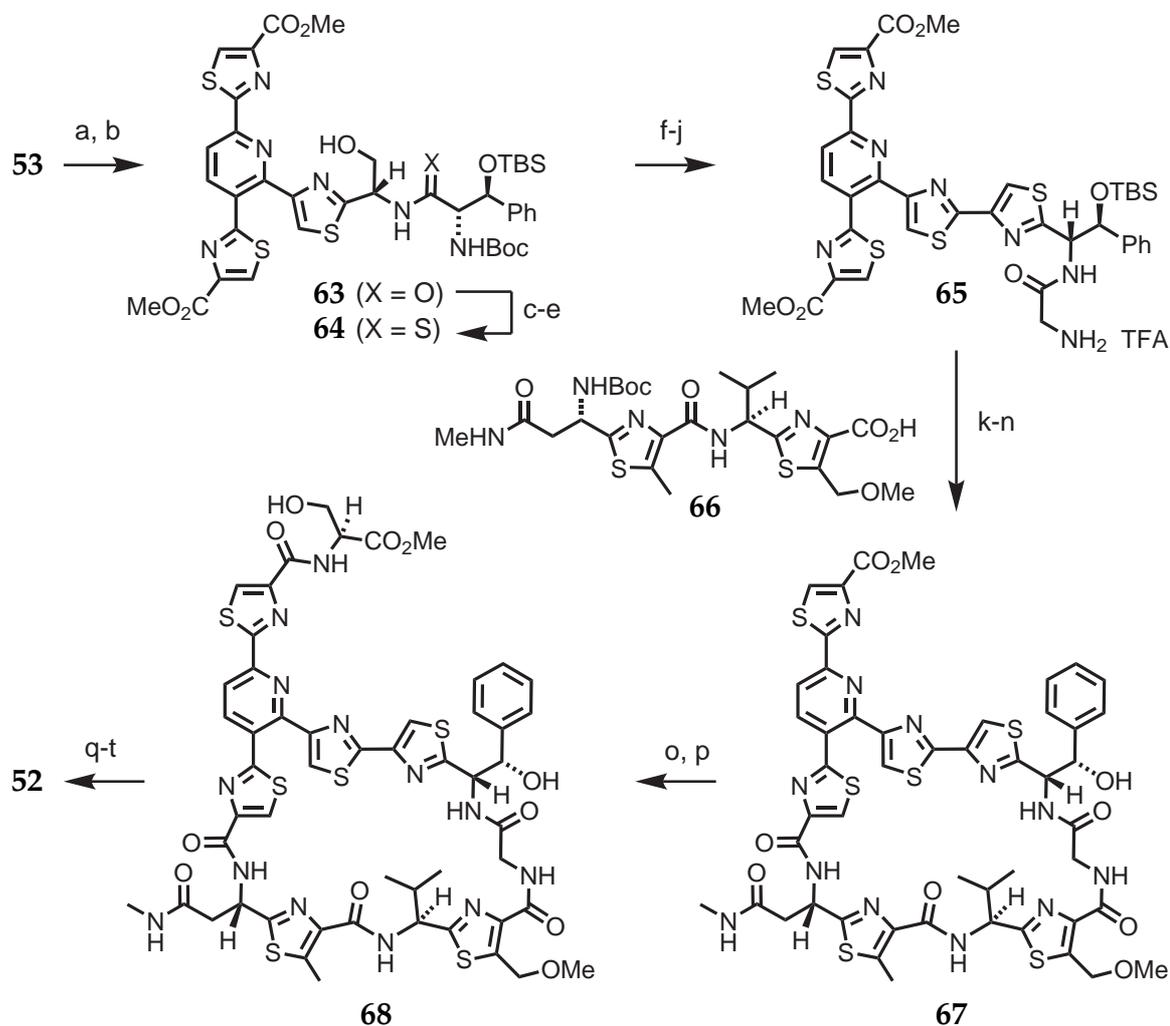


Schema 1.12: Synthese des Triazolypyridins **53** mittels Hetero-Diels-Alder-Dimerisierung. Bedingungen: a) Ag_2CO_3 , DBU, Pyridin, BnNH_2 . b) DBU, Δ .

Es folgte nun der Aufbau des Bisthiazolensystems **65**, danach dessen Zusammenführung mit dem Synthesebaustein **66** zum linearen Zyklisierungsvorläufer mit anschließendem Ringschluss zu Makrozyklus **67** sowie die Generierung der Oxazolylseitenkette (Schema 1.13). Hierzu wurde Pyridin **53** entschützt und mit Phenylalanin **57** zu Amid **63** verknüpft. Dieses wurde mittels Lawesson-Reagenz in das entsprechende Thioamid **64** überführt, welches mittels DAST in das Thiazolin überführt und mit BrCCl_3 und DBU zum Thiazol oxidiert wurde. Nach *N*-Boc-Entschützung konnte die Seitenkette mit Glycin **56** zu Tetrathiazol **65** verlängert und mit Dithiazol **66** gekuppelt werden. Die Behandlung des linearen Zyklisierungsvorläufers mit Me_3SnOH führte in mäßiger Effizienz zur unselektiven Spaltung der Thiazol-Methylester in 3- bzw. 6-Position des Pyridins. Aus dem 1:1-Gemisch der Monocarbonsäuren konnte das richtige Regioisomer ringgrößenselektiv zu Makrozyklus **67** geschlossen werden. Der verbleibende Methylester wurde hydrolysiert und mit Serin **59** zu Amid **68** verknüpft, das mittels DAST in das entsprechende Oxazolin umgewandelt wurde. Die abschließende Entschützung-Kupplungs-Sequenz zum Aufbau der Prolinamidseitenkette lieferte schließlich das Zielmolekül in einer Ge-

1. Allgemeine Einleitung

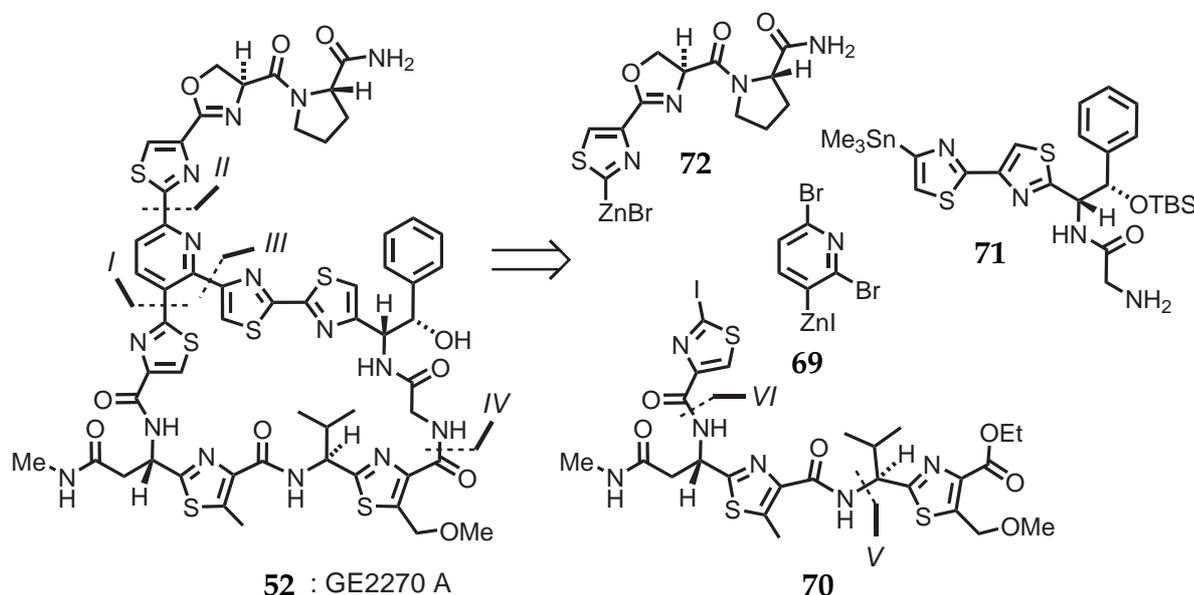
samtausbeute von 0.1 % über 22 Stufen (in der längsten linearen Sequenz) ausgehend von Tetrazyklus **60**.



Schema 1.13: Vollendung der Totalsynthese von GE2270 A nach Nicolaou. Bedingungen: a) Trifluoressigsäure (TFA). b) **57**, (1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol)yl-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HATU), DIPEA, CH₂Cl₂ (85 % über 2 Stufen). c) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBS-Cl), Imidazol, DMF (82 %). d) Lawessons Reagenz, Benzol, Rückfluss (80 %). e) HF·Pyridin, THF (92 %). f) DAST, CH₂Cl₂, -78 °C. g) BrCCl₃, DBU, CH₂Cl₂, 0 °C (69 % über 2 Stufen). h) TFA, CH₂Cl₂. i) **56**, HATU, DIPEA, CH₂Cl₂ (90 % über 2 Stufen). j) TFA, CH₂Cl₂. k) **66**, HATU, DIPEA, CH₂Cl₂ (66 % über 2 Stufen). l) Me₃SnOH, 1,2-Dichlorethan, 60 °C (20 % + 20 % Regioisomer). m) TFA, CH₂Cl₂. n) Diphenylphosphorylpentafluorphenol (FDPP), DMF, CH₂Cl₂ (20 % über 2 Stufen). o) Me₃SnOH, 1,2-Dichlorethan, 80 °C. p) **59**, HATU, DIPEA, CH₂Cl₂ (55 % über 2 Stufen). q) DAST, CH₂Cl₂, -25 °C (85 %). r) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), THF (80 %). s) Me₃SnOH, 1,2-Dichlorethan, 80 °C. t) **58**, HATU, DIPEA, CH₂Cl₂ (60 % über 2 Stufen).

Totalsynthese nach Bach

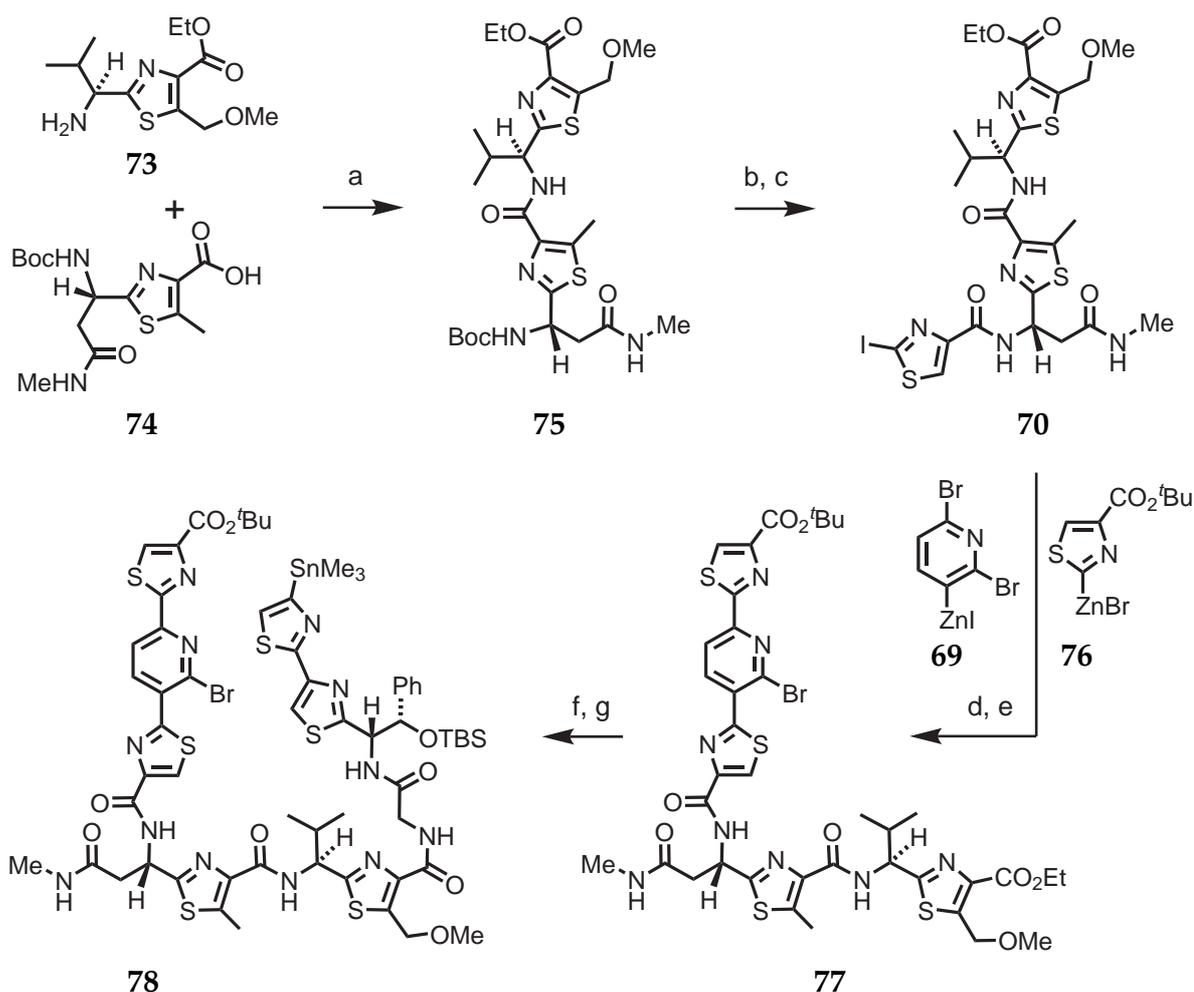
Kurz nach dem Bericht der ersten Totalsynthese von GE2270 A wurde die Synthese von Bach *et al.* veröffentlicht.^[100] Dessen retrosynthetische Analyse ist in Schema 1.14 gezeigt. Schlüsselschritte waren hier schrittweise Metallierungs-Kreuzkupplungs-Sequenzen. Die drei Thiazole **70-72** sollten mittels regioselektiver Negishi- bzw. Stille-Kreuzkupplungen (I - III) nacheinander an den Pyridinkern **69** angebracht werden. Der Makrolaktamisierungsschritt würde als letztes erfolgen (IV). Als alternative Synthesestrategie sahen die Autoren die Vertauschung der Schritte III und IV vor, bei der die Makrozyklisierung nach der Amid-Verknüpfung durch eine Kreuzkupplung erfolgen könnte. Diese Syntheseroute führte letztendlich zum Erfolg.



Schema 1.14: Retrosynthetische Analyse von GE2270 A nach Bach *et al.*^[100]

Der Trithiazolbaustein **70** wurde durch Verknüpfung der Thiazolbausteine **73** und **74** zu Dithiazol **75** und *N*-terminaler Acylierung mit 2-Iodthiazol-4-carbonsäure aufgebaut (Schema 1.15). Zweifache regioselektive Negishi-Kupplung mit dem Pyridinkern **69** ergab das Tetrathiazol **77**, das nach selektiver Hydrolyse des Ethylesters mit dem Bisthiazolbaustein **71** zum Makrozyklisierungsvorläufer **78** verlängert werden konnte.

Die finalen Schritte der zweiten Totalsynthese von GE2270 A sind in Schema 1.16 gezeigt. Für die Makrozyklisierung wurde in beeindruckender Weise eine Stillekupplung unter Verwendung von Pd(PPh₃)₄ in Toluol eingesetzt, die das Hexathiazol **80** in für die Komplexität des Substrats hervorragenden Ausbeuten lieferte. Nun musste noch die Seitenkette angeknüpft werden. Hierzu wurde *tert*-Butylester **78** gespalten und mit

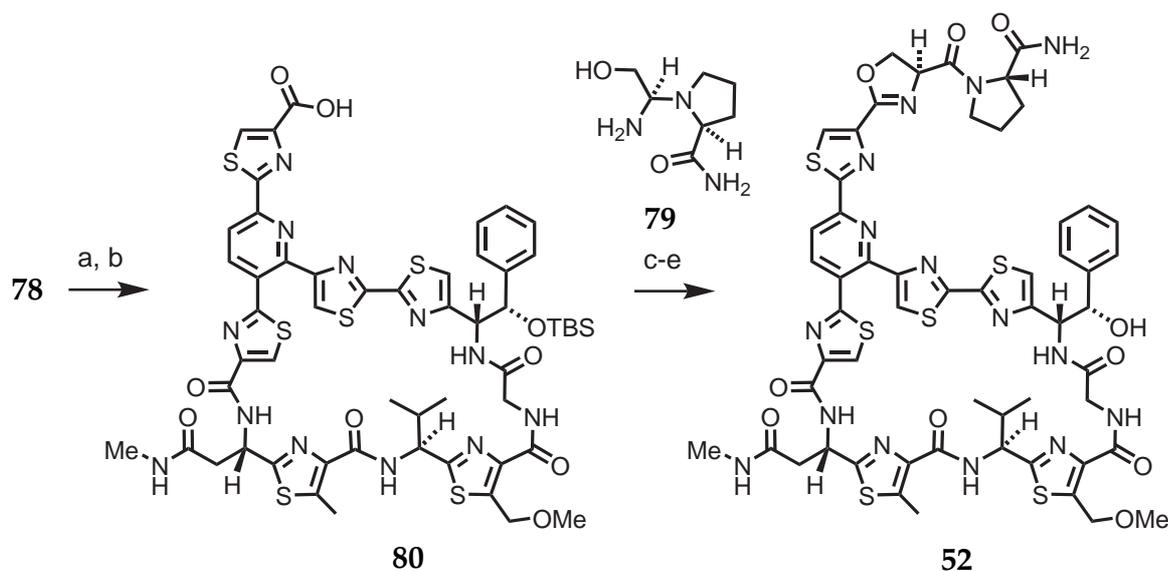


Schema 1.15: Synthese des Trithiazolbausteins **78**. Bedingungen: a) EDC, HOBT, DMF -10°C \rightarrow RT (92%). b) AcCl, EtOH, 0°C . c) 2-Iodthiazol-4-carbonsäure, EDC, HOBT, DMF -10°C \rightarrow RT (99% über 2 Stufen). d) **69**, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, Tri(2-furyl)phosphan (TFP), THF, *N,N*-Dimethylacetamid (DMA), 45°C (87%). e) **76**, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, DMA, 45°C (48%). f) LiOH, *t*-BuOH, THF. g) **71**, Diphenylphosphorylazid (DPPA), DIPEA, DMF (87% über 2 Stufen).

Aminoalkohol **79** zu Oxazolinvorläufer **80** verknüpft. Unter Verwendung von DAST konnte der letzte Heterozyklus im Molekül aufgebaut werden. Das Zielmolekül wurde nach TBAF-Entschützung in einer Gesamtausbeute von 8.9% über 12 Stufen (in der längsten linearen Sequenz) ausgehend von Thiazol **73** erhalten.

Vergleich der GE2270 A-Synthesen

Sowohl Nicolaou als auch Bach erzeugten sämtliche Thiazolringe mittels Hantzsch- oder Gabriel-Synthese und setzten diese als fertige Bausteine ein. Lediglich ein Thiazolring wurde *innerhalb* der Synthesesequenz (von Nicolaou) erzeugt. Nicolaou synthetisier-



Schema 1.16: Vollendung der Totalsynthese von GE2270 A nach Bach. Bedingungen: a) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Toluol, 85°C (75 %). b) TFA, CH_2Cl_2 . c) **79**, *O*-[(Ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TOTU), DIPEA, DMF (65 % über 2 Stufen). d) DAST, CH_2Cl_2 , -78°C . e) TBAF, THF (55 % über 2 Stufen).

te den zentralen trisubstituierten Pyridinkern elegant durch eine Hetero-Diels-Alder-Dimerisierung, konnte den pseudo-symmetrischen Dimethylester allerdings nicht effektiv desymmetrisieren. Bach verknüpfte mittels Pd-katalysierten Kreuzkupplungen wesentlich komplexere Bausteine und gelangte in wenigen Schritten zum fortgeschrittenen Intermediat für den Ringschluss. Dieser erfolgte bei Bach unter Verwendung von Übergangsmetallkatalyse, was im Vergleich zur traditionellen Makrolaktamisierung von Nicolaou ein Novum auf dem Gebiet der Thiopeptidsynthesen darstellt. Der Aufbau der Oxazolinseitenkette unterschied sich in beiden Syntheserouten nur unwesentlich: Nicolaou wählte einen 6-stufigen Ansatz, der zudem die Synthese des Thiopeptidantibiotikums GE2270 T ermöglicht; Bach kam mit weniger Syntheseschritten aus und generierte das Zielmolekül ausgehend vom Makrozyklus **80** in nur vier Stufen. Beide Synthesen unterscheiden sich bezüglich der Gesamtausbeute und Anzahl der Syntheseschritte drastisch: Die Gruppe um Nicolaou synthetisierte GE2270 A ausgehend von L-Cystein mit einer Gesamtausbeute von 0.01 % über 30 Synthesestufen. Die Route von Bach *et al.* ermöglichte die Herstellung des Zielmoleküls in einer Gesamtausbeute von 4.8 % innerhalb von 20 Synthesestufen ausgehend von *N*-Boc geschütztem L-Valin. Zusammenfassend hat die Gruppe von Bach eine maßgeschneiderte Synthese von GE2270 A realisieren können, die innovative Kreuzkupplungsschritte sehr gut in Szene setzt. Ob sich derartige Konzepte generell für Thiopeptidsynthesen einsetzen lassen muss die Zukunft zeigen.

1.3.4. Nosiheptid und Nocathiacin

Eines der lange bekannten bicyklischen Thiopeptidantibiotika ist das in Abbildung 1.11 gezeigte Nosiheptid (**81**), welches aus *Streptomyces actuosus* 40037 isoliert wurde.^[121] Es beeindruckt durch den ungewöhnlichen Hydroxypyridinkern und weist neben dem 2,3,4-substituierten Indol und fünf Thiazolen einen Thioester und zwei Dehydroamino-säuren auf, eine innerhalb des makrozyklischen A-Rings und eine in der Seitenkette. Die Struktur und absolute Stereokonfiguration des makrozyklischen Moleküls wurde mittels Röntgenstrukturaufklärung und NMR-Analysen bestimmt.^[122–128] Das dem Nosiheptid strukturell sehr ähnliche trizyklische Nocathiacin (**82**) weist neben dem glycosidischen Rest (R) und dem Methoxydehydrothreonin als Besonderheit eine Überbrückung des B-Rings auf. Anstelle des einzigartigen Thioesters in Nosiheptid befindet sich im Nocathiacin an dieser Stelle ein herkömmlicher Ester. Dieser ebenfalls sehr bemerkenswerte Thiopeptidnaturstoff wurde aus *Amycolatopsis* sp. isoliert^[129] und mittels NMR-spektroskopischen Methoden strukturell aufgeklärt.^[130]

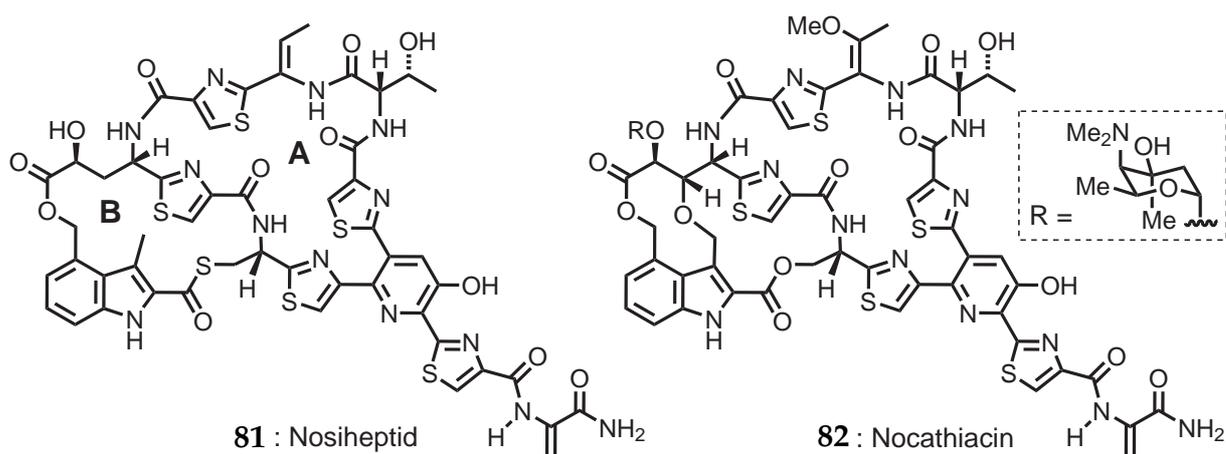
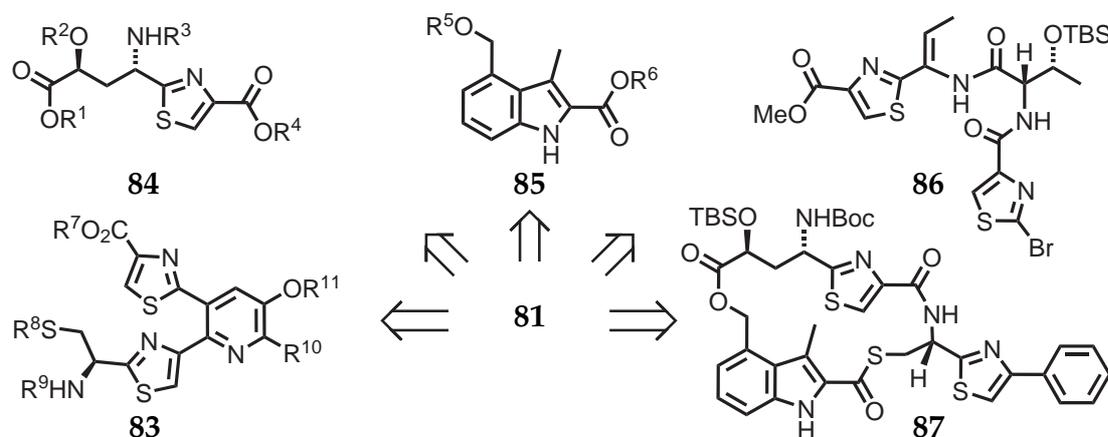


Abb. 1.11.: Struktur von Nosiheptid (**81**) und Nocathiacin (**82**).

Die antibakterielle Wirksamkeit von Nosiheptid ist höher als die von Thiostrepton.^[121] Man kann annehmen, dass beide Thiopeptidantibiotika durch Ausbildung eines stabilen Komplexes mit der 23S rRNA und dem ribosomalen Protein L11 die Proteinbiosynthese inhibieren (Abschnitt 1.3.2). Allerdings ist Nosiheptid *in vivo* nur schlecht bioverfügbar, was dem labilen Thioester zugeschrieben wird. Neuere Untersuchungen schreiben dem schwefelreichen Naturstoff, der eine Zeit lang als Futterzusatz zur Gewichtssteigerung in der Hühner- und Schweinezucht eingesetzt wurde,^[131] signifikante *in vitro*-Aktivität gegenüber dem Hepatitis B Virus zu.^[132] Nocathiacin besitzt eine bemerkenswerte *in vi-*

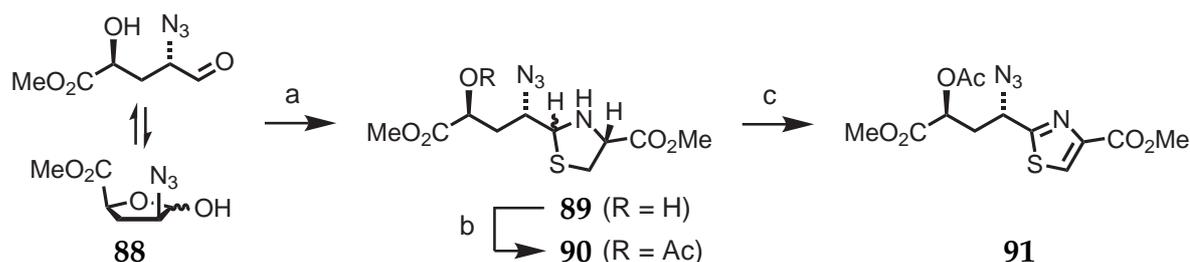
tro Aktivität gegen ein breites Spektrum an Gram-positiven Bakterien. Darunter befinden sich auch multiresistente Erreger der Art *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* und vollkommen penizillinresistente *Streptococcus pneumoniae*.^[133] Die Untersuchungen zur Biosynthese von Nosiheptid zeigen, dass die Aminosäuren Serin und Threonin als Vorläufer des Dehydroalanins bzw. -butyrins fungieren; die Cystein- und Tryptophanreste werden als Thiazol- bzw. Indolvorläufer vorgeschlagen.^[79,134–136]

Während es zu Nocathiacin nur wenige (methodische) Arbeiten gibt, die sich primär auf die Konstruktion von substituierten *N*-Hydroxyindolen beschränken,^[137,138] liegen im Fall von Nosiheptid neben den biosynthetischen Untersuchungen einige Arbeiten zur chemischen Synthese des Thiopeptids vor. So wurden die in Schema 1.17 gezeigten Naturstofffragmente auf synthetischem Weg dargestellt. Zur Synthese von Pyridin **83**^[139,140] und Thiazol **84**,^[141,142] gibt es jeweils zwei konkrete Beiträge. Indolfragment **85**^[143–145] wurde bisher auf drei unterschiedlichen Wegen generiert. Die unabhängig von dieser Arbeit weitgehendsten Beiträge zur Synthese von Nosiheptid wurden von der Gruppe um Moody beigeleitet, die sowohl über die Synthese der Hälfte des A-Rings (**86**), als auch des kompletten B-Makrozyklus (**87**) berichteten.^[146,147]



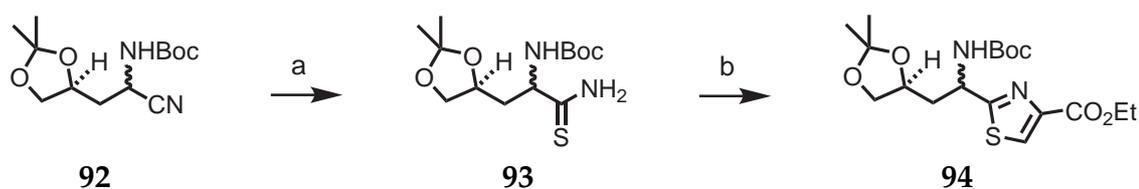
Schema 1.17: Bisher publizierte Studien zu Fragmenten von Nosiheptid: Pyridin **83**,^[139,140] Thiazol **84**,^[141,142] Indol **85**,^[143–145] Bisthiazol **86**^[146] und Makrozyklus **87**^[147].

Die in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Synthese des Pyridinfragments **83** wird in Abschnitt 4.2.5 näher beschrieben. Für die Herstellung des Thiazolfragments **84** sind zwei relativ unterschiedliche Synthesen dokumentiert worden (beide von der Gruppe um Yoshimura). Schema 1.18 zeigt die erste Synthese von 1982: Als Ausgangsmaterial für den Thiazolring diente Aldehyd **88**, der mit *L*-Cysteinmethylester zu einem Epimerengemisch von Thiazolidin **89** umgewandelt wurde. Nach *O*-Acetylierung mittels Ac_2O konnte Verbindung **90** durch aktiviertes MnO_2 oxidativ in Thiazol **91** überführt werden.



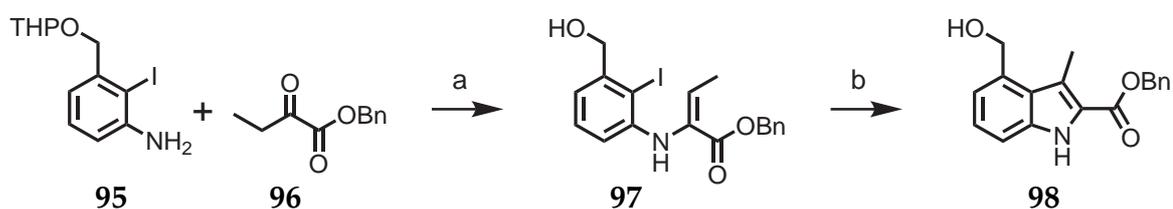
Schema 1.18: Synthese von Thiazol **91**.^[141] Bedingungen: a) L-Cysteinmethylester, 47 %; 25 % (R- bzw. S-Epimer). b) Ac₂O, AcOH, HClO₄, 40 % bzw. 49 %. c) MnO₂, Benzol, 88 %.

Die zweite Methode zur Herstellung des Thiazolfragments ging von Cyanid **92** aus, das mittels Schwefelwasserstoff in das entsprechende Thioamid **93** umgewandelt und anschließend durch Kondensation mit Ethylbrompyruvat in Thiazol **94** überführt wurde (Schema 1.19).



Schema 1.19: Synthese von Thiazol **94**.^[142] Bedingungen: a) H₂S, Et₃N, Pyridin, 93 %. b) BrCH₂COCO₂Et, Benzol, 61 %.

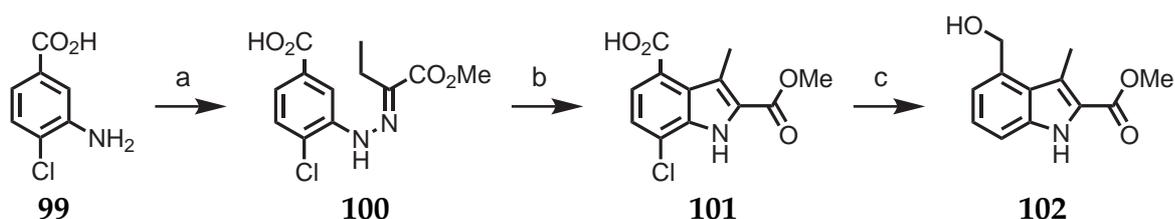
Für die Herstellung des 2,3,4-trisubstituierten Indolfragments **85** wurden ebenfalls sehr unterschiedliche Synthesewege begangen. Die erste Synthese dieses Naturstoffteils folgte einer intramolekularen Heck-Reaktion als Schlüsselschritt für den Aufbau des Heterozyklus (Schema 1.20). Hierbei wurde Enamin **97** durch säurekatalysierte Kondensation von Amin **95** und α -Ketoester **96** erhalten und konnte mittels Pd(OAc)₂ in DMF unter basischen Bedingungen zu Indol **98** geschlossen werden. Im zweiten Ansatz wurde eine Fischer-Indol-Synthese für die Darstellung des Heterozyklus genutzt (Schema



Schema 1.20: Synthese von Indol **98**.^[143] Bedingungen: a) AcOH (kat.), Toluol, 75 %. b) Pd(OAc)₂, Et₃N, DMF, 110 °C, 30 %.

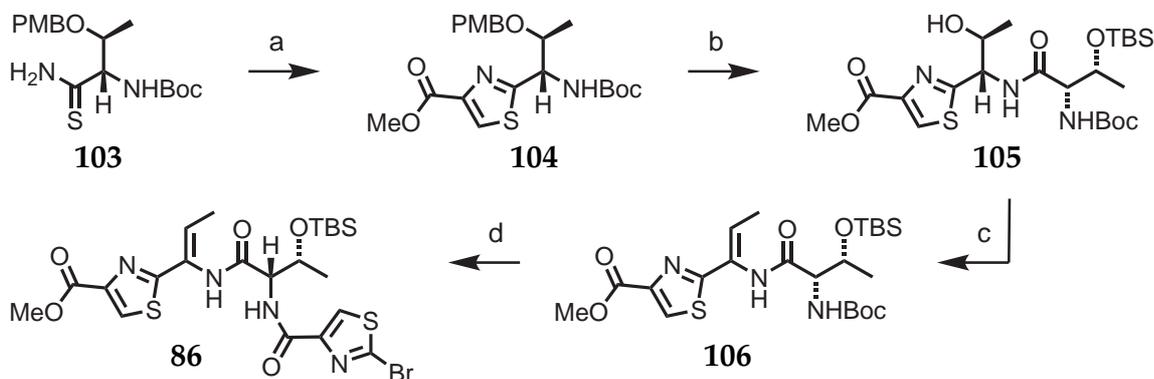
sation von Amin **95** und α -Ketoester **96** erhalten und konnte mittels Pd(OAc)₂ in DMF unter basischen Bedingungen zu Indol **98** geschlossen werden. Im zweiten Ansatz wurde eine Fischer-Indol-Synthese für die Darstellung des Heterozyklus genutzt (Schema

1.21). Als Ausgangsmaterial diente das 2,5-substituierte Anilin **99**, welches durch Diazotierung und anschließende Reduktion ins entsprechende Hydrazin überführt und mit 2-Oxobutansäuremethylester zu Hydrazon **100** kondensiert werden konnte. Die Zyklisierung von **100** erfolgte unter Zuhilfenahme von Polyphosphorsäure (PPA) in AcOH bei 90 °C und lieferte das tetrasubstituierte Indol **101**, das reaktiv in den gewünschten Heterozyklus **102** umgewandelt werden konnte. Auf die verbleibende Synthese des Indolfragments wird in Abschnitt 4.2.3 näher eingegangen.



Schema 1.21: Synthese von Indol **102**.^[145] Bedingungen: a) i. NaNO₂, aq. HCl; ii. SnCl₂, HCl; iii. EtCOCO₂Me. quant. b) PPA, AcOH, 90 °C, 87 %. c) BH₃ · Me₂S, THF, 78 %.

Wie bereits erwähnt, stammen die bisher umfangreichsten Synthesearbeiten zu Nosiheptid-Modellen von der Gruppe um Moody, welche die betreffenden Molekülteile als „Nördliche“ bzw. „Südliche Hemisphäre“ bezeichnet. All diese Arbeiten wurden im Verlauf dieser Arbeit publiziert. Die Synthese des ersten Molekülteils, Bisthiazol **86**, ist in Schema 1.22 gezeigt.



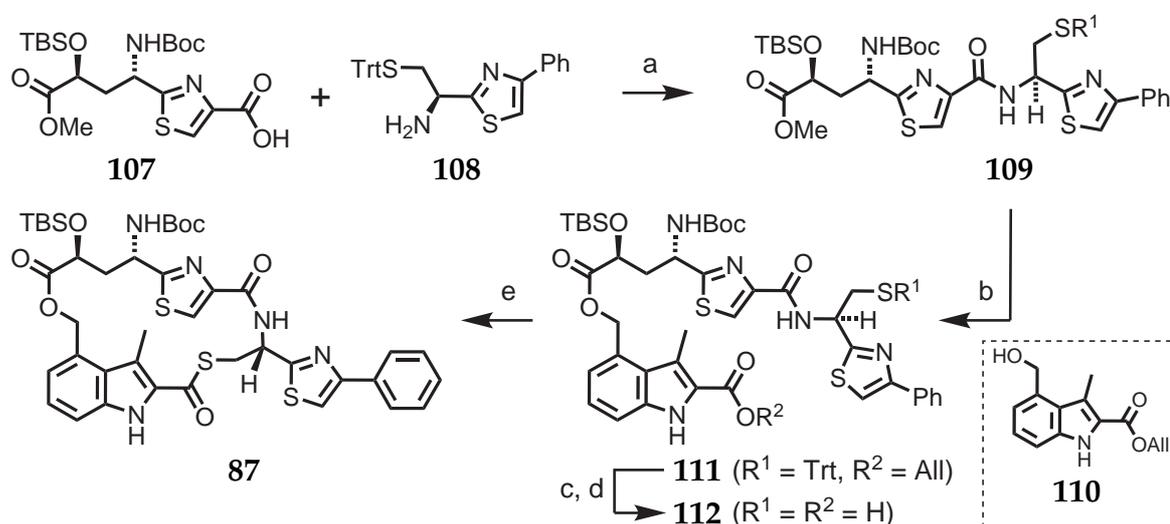
Schema 1.22: Synthese des Bisthiazols **86** nach Moody.^[146] Bedingungen: a) i. BrCH₂COCO₂OMe, KHCO₃, Dimethoxyethan (DME), -15 °C; ii. TFAA, 2,6-Lutidin, DME, 74 %. b) i. TFA, CH₂Cl₂; ii. Boc-Thr(OTBS)-OH, (Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrrolidin-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP), CH₂Cl₂, DIPEA, 71 %. c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, DBU, 81 %. d) i. TFA, CH₂Cl₂; ii. 2-Bromthiazol-4-carbonsäure, PyBOP, CH₂Cl₂, DIPEA, 87 %.

Thiazol **104** wurde durch eine Hantzsch-Thiazolsynthese aus Thioamid **103** aufgebaut und nach gleichzeitiger Entfernung der Schutzgruppen mit *N*-Boc-*O*-TBS-Threonin

1. Allgemeine Einleitung

zu Dipeptid **105** verknüpft. Die ungeschützte Threoninseitenkette konnte mittels Methylchlorid aktiviert und unter basischen Bedingungen zu Z-Alken **106** dehydratisiert werden. Die Entschützung der verbleibenden Aminfunktion und deren Kupplung mit 2-Bromthiazol-4-carbonsäure lieferte schließlich das Nosiheptidfragment **86**.

Für die in Schema 1.23 gezeigte Synthese des makrozyklischen B-Rings von Nosiheptid wurden die beiden durch Hantzsch-Synthese erzeugten Thiazole **107** und **108** unter Verwendung von PyBOP als Kupplungsreagenz zu Bisthiazol **109** miteinander verknüpft. Nach basischer Hydrolyse des Methylresters wurde die freie Carbonsäure mit Indolylalkohol **110** zum entsprechenden Ester **111** überführt. Nach Entfernung der S-Tritylgruppe und Spaltung des Allylesters konnte der lineare Zyklisierungsvorläufer **112** schließlich zu Makrozyklus **87** geschlossen werden.



Schema 1.23: Synthese des Makrozyklus **87** nach Moody.^[147] Bedingungen: a) PyBOP, CH₂Cl₂, DIPEA, 81 %. b) i. LiOH, THF, MeOH, H₂O; ii. **110**, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), DMAP, HOAt, CH₂Cl₂, 71 %. c) Pd(OAc)₂, PPh₃, THF, Morpholin, 93 %. d) AgNO₃, Pyridin, MeOH, 0 °C, dann HSCH₂CH₂OH, RT, 75 %. e) PyBOP, DIPEA, THF, 47 %.

Insgesamt ist den bisher publizierten Studien fragmentarischer Charakter zuzuschreiben. Sowohl Verbindung **86** als auch **87** entstammen Modellstudien. Bis zum Syntheseabschluss sind wahrscheinlich noch wesentliche Hürden zu nehmen. Bizyklische Thiopeptide mit Hydroxypyridinen stellen die synthetische Chemie vor neue Herausforderungen. Abgeschlossene Totalsynthesen wurden bislang nicht beschrieben. Zudem zeigt die hohe *in vitro* Potenz von Nosiheptid und die Bioverfügbarkeit von Nocathiacin, dass in diesen Strukturen enormes Potential für die Wirkstoffentwicklung steckt. Ziel dieser Arbeit sollte es daher sein, einer Totalsynthese von Nosiheptid methodisch den Weg zu ebneten.

2. Ziel der Arbeit

2.1. Nosiheptid als Syntheseziel

Das 1977 erstmals aus *Streptomyces actuosus* isolierte Nosiheptid (**81**, Abbildung 2.1) gehört mit seiner bemerkenswerten antibakteriellen Wirksamkeit gegen multiresistente Erreger im nanomolaren Bereich und seiner *in vitro*-Aktivität gegenüber dem Hepatitis-B-Virus zu den interessantesten Thiopeptidnaturstoffen. Der strukturell facettenreiche Bizyklus besteht aus drei unterschiedlichen heterozyklischen Strukturelementen: Fünf Thiazol-, eine Indol- und eine Hydroxypyridineinheit. Weitere Besonderheiten dieses komplexen Moleküls sind zwei Dehydroaminosäuren und ein für Naturstoffe äußerst ungewöhnlicher Aryl-Thioester. Sowohl die beeindruckenden biologischen Eigenschaften als auch die enorme strukturelle Vielfalt des Naturstoffs machen den Sekundärmetaboliten zu einem herausfordernden Zielmolekül für die Synthese. Mit einer geeigneten Synthesestrategie ließe sich nicht nur der Naturstoff selbst, sondern auch Derivate mit verminderter Komplexität und/oder zusätzlicher Funktionalität generieren, die zur Aufklärung des Wirkmechanismus dieses interessanten Thiopeptidantibiotikums beitragen könnten. Des Weiteren würde das durch die Totalsynthese gewonnene Wissen den Weg zur Herstellung verwandter Verbindungen ebnen.

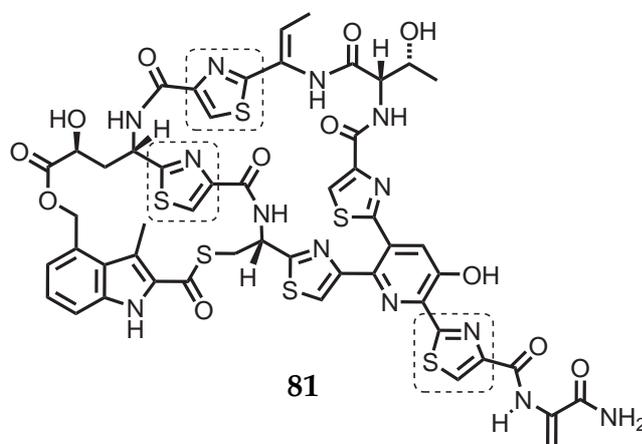


Abb. 2.1.: Syntheseziel Nosiheptid (**81**). Die hervorgehobenen Strukturelemente sollten prinzipiell mittels *Aza*-Wittig-Ringschlüssen erhalten werden können.

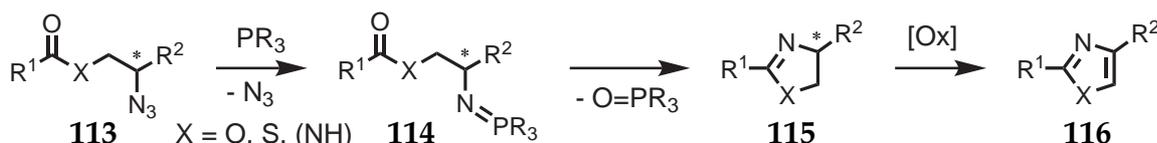
Große Herausforderungen bei der Synthese dieses komplexen, schwefelhaltigen Moleküls liegen in der Erzeugung der zahlreichen heterozyklischen Elemente und deren Verknüpfung sowie der Aufbau des bizyklischen Systems (insbesondere die Installation des Thioesters) und die selektive Generierung der Dehydroaminosäuren. Idealerweise würde man die Zielverbindung in konvergenter Weise erzeugen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein geeignetes Verfahren zu entwickeln, das es erlaubt Thiazole in komplexer Anordnung innerhalb von peptidischen Strukturen selektiv zu erzeugen. Für den Aufbau der Fünfringheterozyklen waren hierbei *Aza-Wittig-Ringschlüsse* geplant. Diese sollten dazu genutzt werden, einen komplexen Nosiheptid-Baustein zu generieren, der mit einem zweiten Molekülfragment (Partnerprojekt: J.-Y. Lu^[148]) verknüpft werden sollte, um anschließend die Synthese des Zielmoleküls abschließen zu können.

2.2. Methodenentwicklung: Aza-Wittig-Ringschlüsse

Dominierendes Strukturelement des Thiopeptidantibiotikums Nosiheptid sind die Thiazole. In anderen Zielstrukturen treten aber auch Oxazole in ähnlicher Weise in Erscheinung. Obwohl es bereits ein breites Spektrum an Synthesemethoden zur Herstellung von Thiazolen, Oxazolen und Imidazolen gibt, sind die bekannten Verfahren meist stark substratspezifisch, wenig kompatibel mit einer großen Zahl an unterschiedlichen funktionellen Gruppen, und daher für die Synthese von komplexen Molekülen ungeeignet. Eine allgemein anwendbare, milde Prozedur zur Darstellung dieser wichtigen Strukturelemente wäre von großem Interesse.

Mit dem Synthesziel Nosiheptid sollte in der vorliegenden Arbeit zunächst das in Schema 2.1 gezeigte Verfahren zur Herstellung von 1,3-Azolin(en) mittels *Aza-Wittig-Ringschlüssen* entwickelt werden. Als Ausgangsmaterialien sollten Azido-(Thio)ester

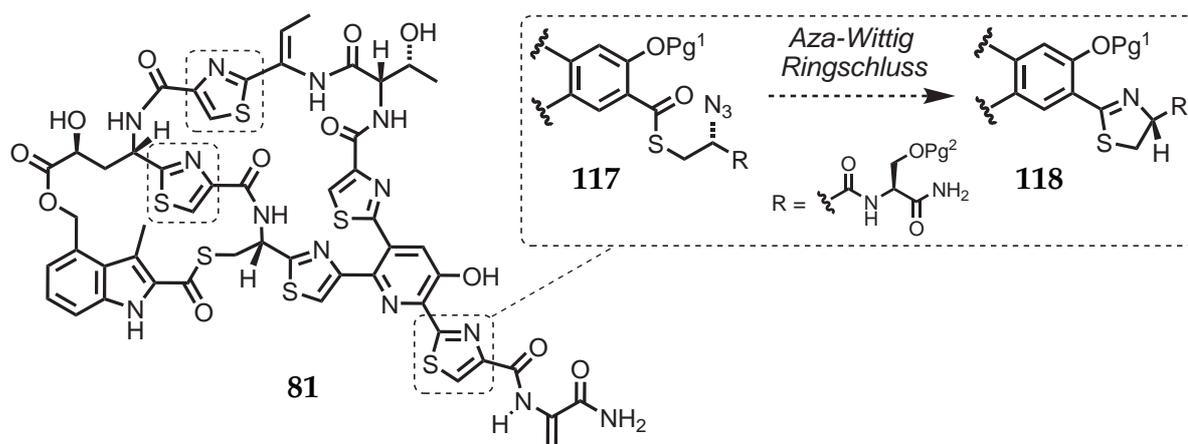


Schema 2.1: Postulierte Syntheseroute für die Herstellung von 1,3-Azol(in)en.

113 peptidischen Ursprungs dienen, die mit geeigneten Phosphinen zu den Iminophosphoranen **114** reagieren und unter Abspaltung von Phosphinoxid zu den entsprechenden 1,3-Azolin(en) **115** cyclisieren würden. Geeignete Oxidationsverfahren sollten dann die 1,3-Azole **116** liefern. Die Entwicklung der vorgeschlagenen *Aza-Wittig-Zyklisierungen* würde es ermöglichen, Thiazole, Oxazole und Imidazole *innerhalb* komplexer Strukturen unter sehr milden Bedingungen zu generieren (Teil I). Darauf aufbauend sollte die hochkompatible Anwendbarkeit dieses Syntheseverfahrens in der Totalsynthese von Nosiheptid unter Beweis gestellt werden (Teil II).

2.3. Aza-Wittig-Ringschlüsse & Nosiheptid

Eine Anwendung der Aza-Wittig-Ringschlüsse auf die Thiazolsynthese in komplexen Molekülen zeigt Schema 2.2. Das hervorgehobene Thiazol in der Seitenkette von Nosiheptid könnte aus dem entsprechenden Azido-Thioester **117** durch Aza-Wittig-Transformation und anschließender Oxidation des Thiazolins **118** generiert werden. Die beiden anderen hervorgehobenen Strukturelemente könnten ebenfalls über diese Synthesestrategie zugänglich gemacht werden.



Schema 2.2: Anwendung der Aza-Wittig-Transformation: Darstellung der Thiazole in Nosiheptid. Pg = Schutzgruppe.

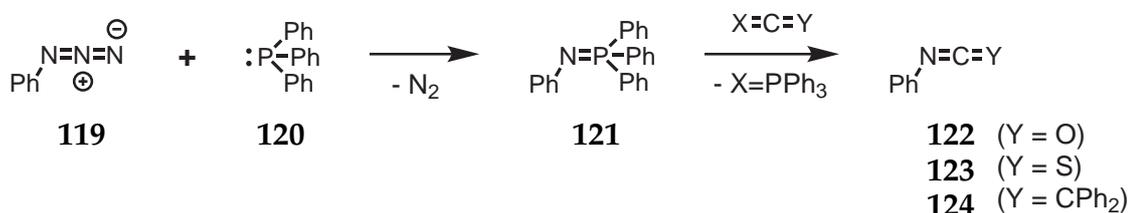
3. Aza-Wittig Ringschlüsse

3.1. Einleitung

Eine besonders milde Synthesemethode zur Herstellung von Iminen ist die Aza-Wittig-Reaktion. Im Folgenden soll zunächst die historische Entwicklung dieser Reaktion, der Stand mechanistischer Untersuchungen und einige Synthesebeispiele präsentiert werden, bevor die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse vorgestellt werden.

3.1.1. Die Staudinger-Reaktion

Im Jahre 1919, also mehr als 30 Jahre bevor Wittig seine ersten Versuche zur C-C-Bindungs-knüpfung zwischen Phosphonium-Yliden und Carbonylverbindungen veröffentlichte,^[149] beschrieben Staudinger und Meyers die Reaktion zwischen Phenylazid (**119**) und Triphenylphosphin (**120**) unter Stickstoffabspaltung zu Triphenylphosphin-Phenylimin (Schema 3.1).^[150] Das so erhaltene Iminophosphoran **121** konnte mit Kohlendioxid (X = Y = O), Schwefelkohlenstoff (X = Y = S) sowie Diphenylketen (X = O, Y = PPh₂) unter Freisetzung von Triphenylphosphinoxid in das entsprechende Isocyanat **122**, Isothiocyanat **123** bzw. Ketenimin **124** überführt werden. Mittlerweile hat sich die Staudinger-Reaktion zu einem mächtigen und vielfältig anwendbaren chemischen Werkzeug entwickelt.^[151,152]



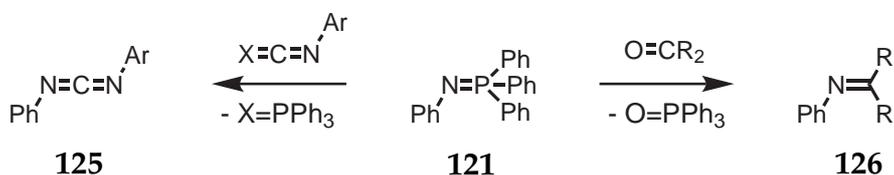
Schema 3.1: Synthese von Triphenylphosphin-Phenylimin und dessen Umwandlung ins entsprechende Isocyanat (Y = O), Isothiocyanat (Y = S) bzw. Ketenimin (Y = CPh₂) nach Staudinger und Meyers.^[150]

3.1.2. Die Aza-Wittig-Reaktion

Zwei Jahre später wurde die Reaktion von Iminophosphoran **121** mit Iso(thio)cyanaten (X = O bzw. X = S) sowie Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Carbodiimiden **125** bzw. Iminen **126** durch Staudinger und Hauser beschrieben (Schema 3.2).^[153]

Diese grundlegenden Arbeiten öffneten den Weg zur schnellen und effizienten Darstellung einer Vielzahl interessanter Substanzklassen unter C-N-Doppelbindungsknüpfung, besonders von Carbodiimiden. Diese *Aza*-Variante der erst später gefundenen Wittig-

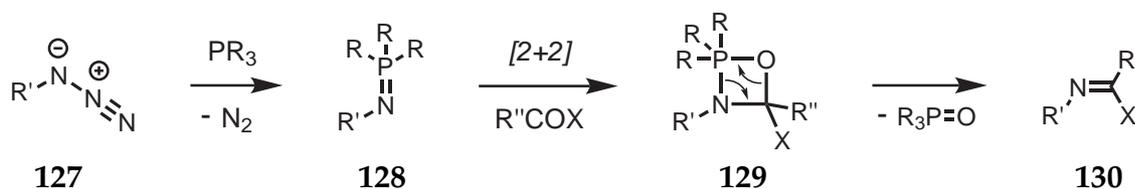
Reaktion erlangte lange Zeit nicht annähernd deren Stellenwert, gewinnt aber zunehmend an Bedeutung.^[154,155]



Schema 3.2: Carbodiimid- bzw. Imin-Synthese ausgehend von Iminophosphoranen nach Staudinger und Hauser.^[153]

3.1.3. Mechanistische Betrachtungen und Rechnungen

Zum Mechanismus der Aza-Wittig-Reaktion sind verhältnismäßig wenig Untersuchungen bekannt. Bisher wurde das mögliche Ablaufen der C-N-Bindungsknüpfung in Form von theoretischen Studien mittels *ab initio* MO- und DFT-Rechnungen näher untersucht.^[156–162] Aus diesen Studien ging der in Schema 3.3 abgebildete Mechanismus der Aza-Wittig-Reaktion hervor. Nach der Bildung des Iminophosphorans **128** aus Azid **127** und Trialkyl- bzw. Triarylphosphin soll dieses in einer formalen [2+2]-Zykoaddition mit einem Carbonyläquivalent (R''COX) zu Oxazaphosphetidin **129** reagieren, das in einer Zykloreversion in Phosphinoxid und Imin **130** fragmentiert.



Schema 3.3: Postulierter Mechanismus der Aza-Wittig-Reaktion (R = Alkyl, Aryl).

Ein detaillierteres Bild des Zykoaddition-Zykloreversion-Mechanismus zeigt Abbildung 3.1. In Modellrechnungen mit vereinfachten Substraten lagerten sich das Iminophosphoran und Formaldehyd in einem energetisch leicht begünstigten Komplex (IC) aneinander an und bildeten nach Durchlaufen eines ersten Übergangszustands (TS1a) unter Aufbau der C-N- bzw. P-O-Bindung ein Vierring-Zwischenprodukt (IS). Unter Energieaufwand (TS1b) erfolgte die Spaltung der P-N-, sowie der C-O-Bindung und ein zweiter, schwach energetisch begünstigter Anlagerungskomplex (IC1) wurden identifiziert. Dissoziation des entstandenen Phosphinoxids setzt das Imin des Formaldehyds frei.

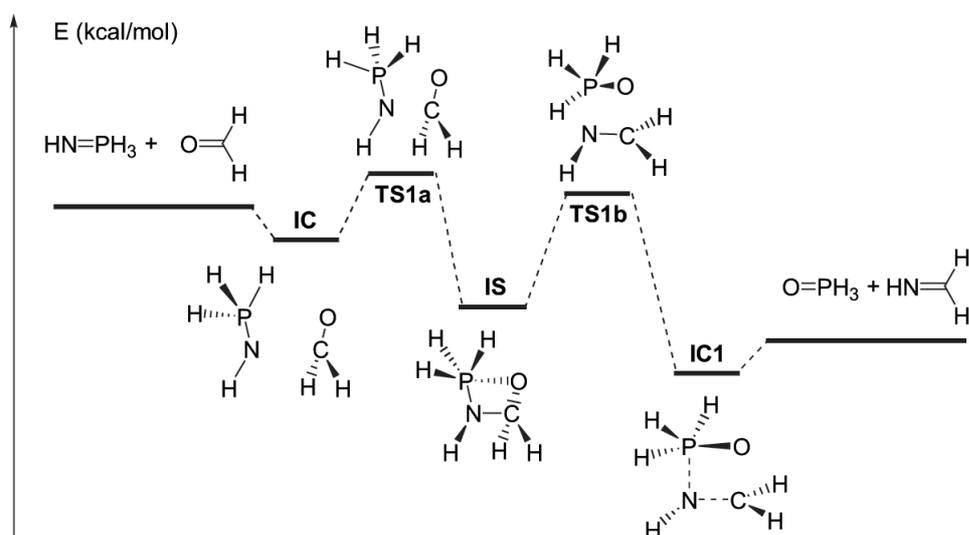
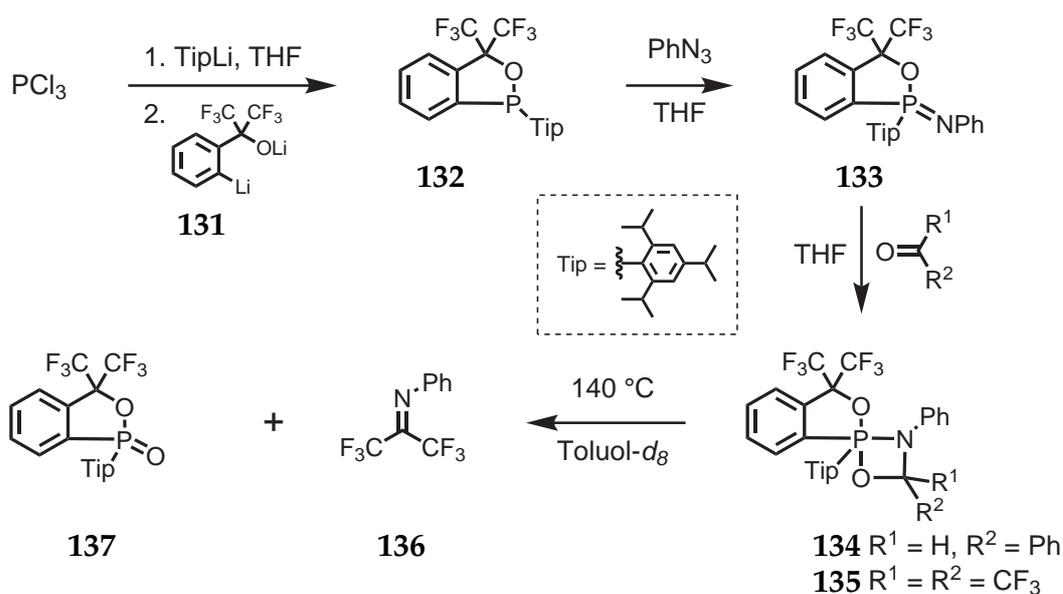


Abb. 3.1.: Mechanistische Betrachtung der Aza-Wittig-Reaktion mittels *ab initio*-Rechnungen.

Die *in silico* postulierten Intermediate sind sehr instabil und in dieser Form bisher nicht nachgewiesen worden. Allerdings gelang es Kawashima und Mitarbeitern durch elektronenziehende und sterisch anspruchsvolle Substituenten stabilisierte Zwischenstufen der Aza-Wittig-Reaktion zu isolieren, die den tatsächlichen Ablauf der Reaktion experimentell bestätigen (Schema 3.4).^[163–165] Sequentielle Behandlung von PCl_3 mit Triisopropylphenyllithium (TipLi) und dem zweifach lithierten Hexafluorcumylalkohol **131** lieferte Phosphinit **132**, welches mit Phenylazid bei -78°C zum Iminophosphoran **133** überführt werden konnte. Die Reaktion von **133** mit Benzaldehyd bzw. Hexafluoraceton bei 70°C bzw. Raumtemperatur ergab die entsprechenden Oxazaphosphetidine **134** (Diastereomerengemisch) und **135**. Während **134** gegen Hydrolyse nicht stabil war, konnte **135** säulenchromatographisch gereinigt, isoliert und in deuteriertem Toluol bei 140°C thermolytisch in das Imin **136** und das zyklische Phosphonat **137** fragmentiert werden. Alle isolierbaren Verbindungen wurden mittels ^1H -, ^{19}F - und ^{31}P -NMR-Spektroskopie, sowie Einkristallstrukturanalyse charakterisiert.

Die aus diesen Arbeiten hervorgegangenen Daten unterstützen die mechanistische Hypothese insofern, dass unter Verwendung von stark elektronenziehenden und sterisch anspruchsvollen Substituenten ein Oxazaphosphetidin als Zwischenprodukt der Aza-Wittig-Reaktion isoliert werden konnte. Ob der Weg zu diesem Intermediat tatsächlich einer Zyклоaddition folgt und ob dessen Fragmentierung über eine Zyклоreversion oder über weitere Zwischenstufen abläuft, konnte durch die bisherigen Experimente nicht geklärt werden. Man kann annehmen, dass zumindest Aza-Wittig-Reaktionen mit Al-



Schema 3.4: Isolierte Zwischenstufen der Aza-Wittig-Reaktion.

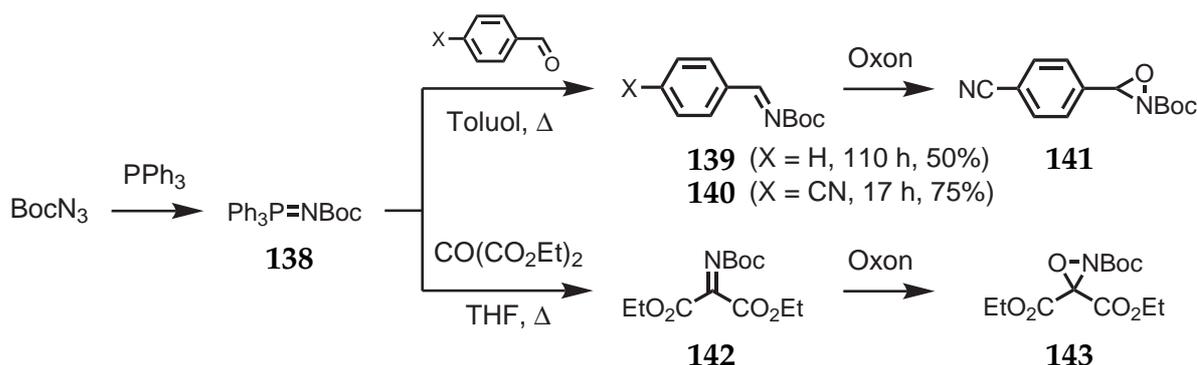
dehydrierten und Ketonen generell diesem Muster folgen. Weiterführende Untersuchungen von nicht-stabilisierten Substraten und von anderen Carbonylverbindungen wie Estern, Thioestern oder Amiden sind allerdings sinnvoll, da deutliche Abweichungen im Reaktionsablauf erwartet werden könnten.^[166]

3.1.4. Anwendungen der Aza-Wittig-Reaktion

Intermolekulare Aza-Wittig-Reaktionen

Viele Beispiele intermolekularer Aza-Wittig-Reaktionen beschreiben die Reaktion von aktiven Carbonylverbindungen wie Aldehyden oder Ketomalonaten mit einfachen Iminophosphoranen. Collet und Mitarbeiter stellten auf ihrem Syntheseweg zu Oxaziridinen die Iminine 139 und 140 mittels Aza-Wittig-Reaktion aus Benzaldehyd bzw. Cyanobenzaldehyd Iminophosphoran 138 in kochendem Toluol her (Schema 3.5, oben).^[167] Iminophosphoran 138 war aus BocN_3 und PPh_3 leicht zugänglich, der elektronenarme Cyanobenzaldehyd gegenüber Benzaldehyd deutlich reaktionsfreudiger. Armstrong und Mitarbeiter, die ebenfalls eine Oxaziridin-Synthese verfolgten, wählten Diethylketomalonat als Carbonyläquivalent für die intermolekulare Aza-Wittig-Reaktion mit Iminophosphoran 138 zu Imin 142 (Schema 3.5, unten).^[168] Nach der erfolgreichen Imin-Synthese verwendeten beide Gruppen Oxon unter basischen Bedingungen für die Herstellung der Oxaziridine 141 und 143.

3. Aza-Wittig Ringschlüsse

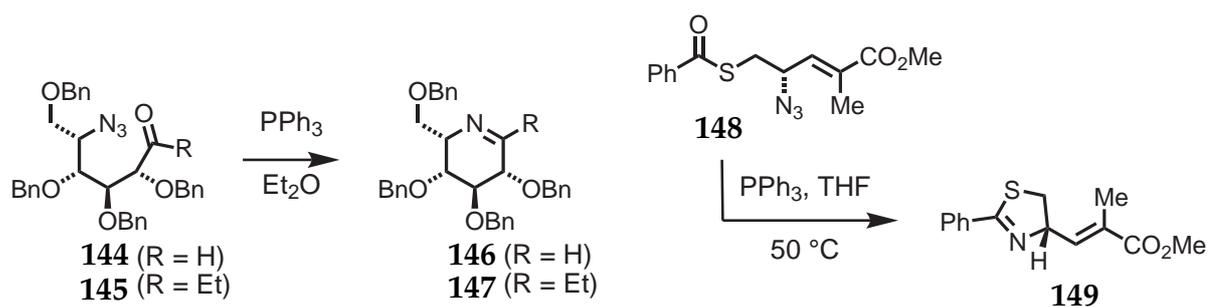


Schema 3.5: Intermolekulare Aza-Wittig-Reaktionen von Collet (oben) und Armstrong (unten).

Aza-Wittig-Ringschlüsse

Intramolekulare Aza-Wittig-Reaktionen sind für aktive Carbonylverbindungen wie Aldehyde oder Ketone ebenfalls gut, für die weniger elektrophilen Ester und Thioester nur vereinzelt dokumentiert.^[169–171] Die intramolekulare C-N-Bindungsknüpfung eröffnet einen schnellen und effizienten Zugang zu interessanten Heterozyklen, die als Vorläufer für die Synthese komplizierter, biologisch relevanter Moleküle dienen können. Des Weiteren wurde diese Reaktion kürzlich zur Desymmetrisierung von symmetrischen Azido-diketonen genutzt.^[172,173]

Davis und Mitarbeiter nutzten bei der Synthese des Aza-Zuckers Adenophorin Aza-Wittig-Ringschlüsse und erzeugten aus den δ -Azido-Carbonylverbindungen **144** und **145** unter Verwendung von PPh₃ in Diethylether die entsprechenden zyklischen Imine **146** und **147** (Schema 3.6, links).^[174]

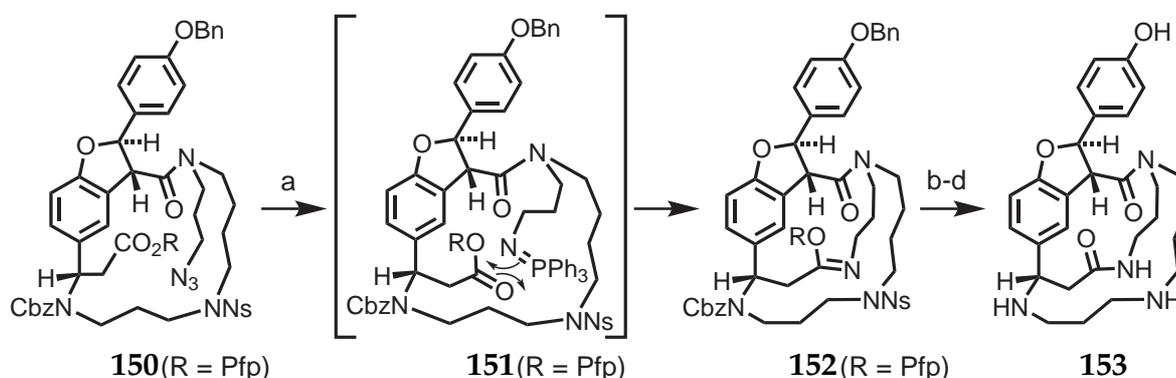


Schema 3.6: Intramolekulare Aza-Wittig-Reaktionen von Davis (links) und Forsyth (rechts).

Ausgehend von Azido-Thioester **148** gelang es Forsyth und Mitarbeitern den entsprechenden Fünfringheterozyklus **149** mittels intramolekularer Aza-Wittig-Reaktion unter Verwendung von PPh₃ in THF herzustellen (Schema 3.6, rechts).^[74] Dieses Beispiel zeigt

auf eindruckliche Weise, dass nicht nur Aldehyde und Ketomalonate, sondern auch die weniger reaktiven Thioester ihren Einsatz in der Aza-Wittig-Reaktion finden können. Die gezeigte Thiazolsynthese wurde später in der Totalsynthese von Apratoxin A erfolgreich eingesetzt.^[75]

Ein imponantes Beispiel, bei dem die intramolekulare Aza-Wittig-Reaktion für den Aufbau eines komplexen makrozyklischen Rings eingesetzt wurde, ist die Totalsynthese von (-)-Ephedradin A (**153**) der Gruppe um Fukuyama (Schema 3.7).^[175] In einem der letzten Syntheseschritte wurde Trizyklus **152** ausgehend von Azid **150** unter Verwendung von PPh₃ in hohen Ausbeuten aufgebaut und nach Entfernung der Schutzgruppen in das tetrazyklische Zielmolekül **153** überführt; das postulierte Zwischenprodukt **151** wurde in diesem Fall jedoch nicht isoliert.

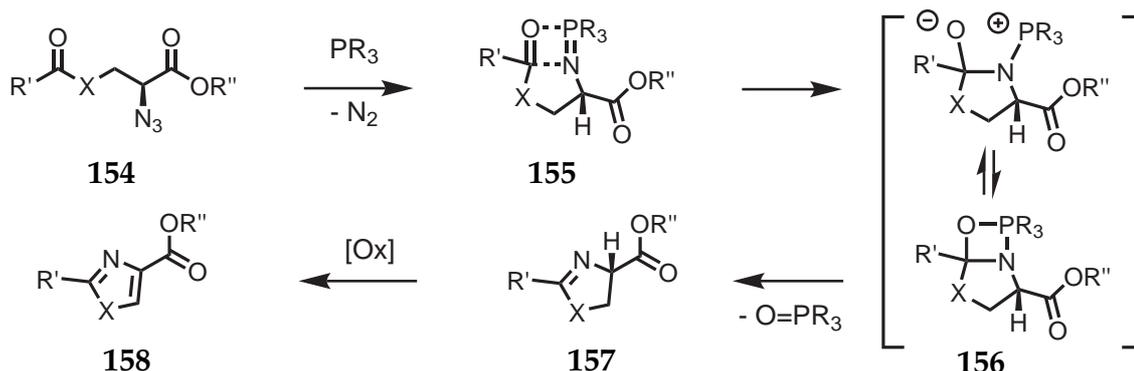


Schema 3.7: Aufbau eines komplexen Makrozyklus mittels Aza-Wittig-Zyklisierung bei der Totalsynthese von (-)-Ephedradin A (**153**). Bedingungen: a) PPh₃, Toluol, Rückfluss. b) CH₃CN/H₂O, Rückfluss, 73 % über zwei Stufen. c) PhSH, KOH, CH₃CN, 50 °C, 75 %. d) BCl₃, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 73 %. Pfp = Pentafluorphenyl.

3.2. Synthesekonzept

Für die Synthese von 1,3-Azolen und 1,3-Azolen steht ein beachtliches Spektrum an Methoden zur Verfügung (siehe Abschnitt 1.2.2). Viele dieser Umsetzungen finden jedoch unter stark dehydratisierenden oder strikt wasserfreien Bedingungen statt, was ihre Einsatzmöglichkeiten in komplexen Substraten schmälert. Diese Einschränkung der gängigen Synthesemethoden für Oxazole und Thiazole könnte durch eine intramolekulare Dehydratisierung umgangen werden. Geeignete Vorläufer für die Aza-Wittig-Zyklisierung könnten Azide **154** sein, welche mittels Staudinger-Reaktion leicht in die entsprechenden Iminophosphorane **155** überführt und mit der nächstgelegenen Car-

bonylgruppe regioselektiv einen Ringschluss eingehen könnten (Schema 3.8). Der Reaktion förderlich wären einerseits die günstige *exo*-Geometrie der geeignet fixierten Reaktanden mit antiparalleler Anordnung der P=N- und C=O-Dipole und andererseits die exergonische Abspaltung von Phosphinoxid. Die erhaltenen Kondensationsprodukte **157** sollten sich anschließend durch Oxidation in die entsprechenden ungesättigten Heterozyklen **158** umwandeln lassen. Solche Aza-Wittig-Ringschlüsse sind für Aldehyde und Ketone bekannt und gut dokumentiert.^[169] Die Verwendung von weniger elektrophilen Estern und Thioestern in dieser Art von Reaktion wurde bisher jedoch nur in Einzelfällen beschrieben.^[74,170,171,176–179] Allgemein einsetzbare Bausteine für die Herstellung der Azide **154** könnten beispielsweise α -Azidosäuren sein, die unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen aus den Aminosäuren Cystein, Serin und Threonin durch Diazotransfer^[180] hervorgehen und unter Anwendung des beschriebenen Synthesekonzepts den Zugang zu Oxazolinen/Thiazolinen bzw. Oxazolen/Thiazolen ermöglichen könnten.



Schema 3.8: Konzept der Heterozyklensynthese mittels intramolekularer Aza-Wittig-Kondensation mit ursprünglich angenommenem Mechanismus. X = $(\text{CH}_2)_2$, NR, O, S usw.

3.3. Synthese von Oxazolen und Thiazolen

Als Bausteine in den Aza-Wittig-Ringschlüssen sollten die oben beschriebenen Azide **154** zum Einsatz kommen. Vorläufer hierfür waren die Methyl- bzw. Allylester der Aminosäuren Serin (**159**), Threonin (**160**) und Cystein (**161** bzw. **162**), die durch ZnCl_2 - bzw. CuSO_4 -vermittelten Diazotransfer im Gramm-Maßstab in ihre entsprechenden α -Azidosäureester **163**, **164**, **165** und **166** überführt werden konnten (Schema 3.9).

Während die Methyl-ester von Serin und Threonin beim Diazotransfer ohne Schutzgruppe an der Alkohol-Funktion auskamen, mussten die Cysteine **161** und **162** zuvor

AS	Azid	X	R	R'	R''	Kat.	Ausbeute [%] ^a
159-162	163	HO	H	Me	Me	ZnCl ₂	99 (a)
	164	HO	Me	Me	Me	ZnCl ₂	52 (a)
	161	TrtS	H	Me	Me	CuSO ₄	71 (a)
	162	TrtS	H	H	All	CuSO ₄	88 (b)

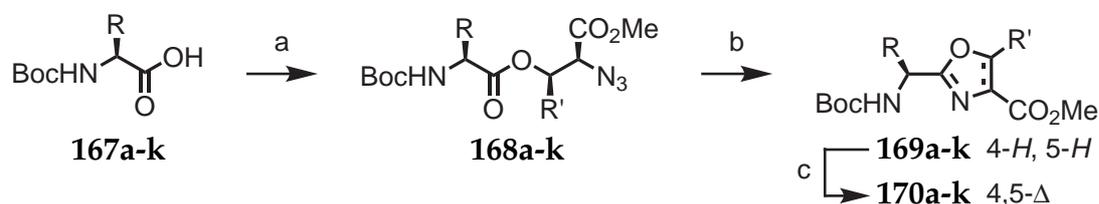
^aBedingungen: a) Tf-N₃, Et₃N, Katalysator, H₂O/MeOH/CH₂Cl₂, RT, 2-14 h. bzw. b) 1. Tf-N₃, Et₃N, CuSO₄, H₂O/MeOH/CH₂Cl₂, RT, 4 h; 2i. Cs₂CO₃, MeOH, 10 min; ii. Allylbromid, DMF, 5 h.

Schema 3.9: Synthese der α -Azidomethylester **163-166** aus den entsprechenden Aminosäuren (AS) mittels Diazotransfer.^[180]

S-trityliert werden um die Bildung von Disulfiden zu unterdrücken und akzeptable Ausbeuten sowie reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Azidosäureester **166** wurde in einer zweistufigen Synthese aus Trt-L-Cystein durch Diazotransfer und anschließender Alkylierung des Carbonats mit Allylbromid erhalten. Die Verbindungen **163**, **164** und insbesondere die Tritylthioether **165** und **166** sind lagerstabil. Offensichtlich wurde autooxidativer Abbau durch die Blockierung der Thiolfunktionalität wirkungsvoll verhindert.

3.3.1. Oxazole

Zunächst wurde der Einsatz von Estern in der Aza-Wittig-Zyklisierung zur Herstellung von Oxazolen untersucht. Hierzu wurde eine Auswahl unterschiedlicher *N*-Boc-geschützter L-Aminosäuren **167** mit den Alkoholen **163** und **164** zu den entsprechenden Estern **168** verknüpft (Schema 3.10, Tabelle 3.1).



Schema 3.10: Oxazolsynthese mittels Aza-Wittig Ringschlüssen. Bedingungen: a) **163** bzw. **164**, Diisopropylcarbodiimid (DIC), 10 mol-% DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2-16 h. b) PPh₃, THF, -20 °C → 40 °C, 4-18 h. c) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2-4 h.

3. Aza-Wittig Ringschlüsse

Tab. 3.1.: Ergebnisse der Aza-Wittig-Ringschlüsse zur Oxazolsynthese.

	Aminosäure	R'	Ausbeute [%]			e.e. [%]
	167		168	169	170	
a	Ala	H	92	84	62	89-98 ^d
b	Ala	Me	86	78	79	> 96 ^d
c	(Bn)Cys	H	68	72	n.b.	-
d	(Trt)Cys	H	87	97	62	23 ^e
e	(Cy)Glu	H	99	- ^a	69 ^c	> 98 ^e
f	Gly	H	93	- ^a	64 ^c	-
g	Phe	H	88	78	78	95 ^d
h	Pro	H	84	- ^a	24 ^{b,c}	> 95
i	(Bn)Thr	H	98	18/75 ^b	56	> 96 ^d
j	(Bn)Tyr	H	84	62	56	> 95
k	Val	H	95	13/48 ^b	43	94 ^e

^aNicht vom entstandenen O=PPh₃ abtrennbar.

^bModifizierte Reaktionsbedingungen: b) PPh₃, 2,6-Lutidin, 80 °C, 4-6 h.

^cAusbeute über zwei Stufen.

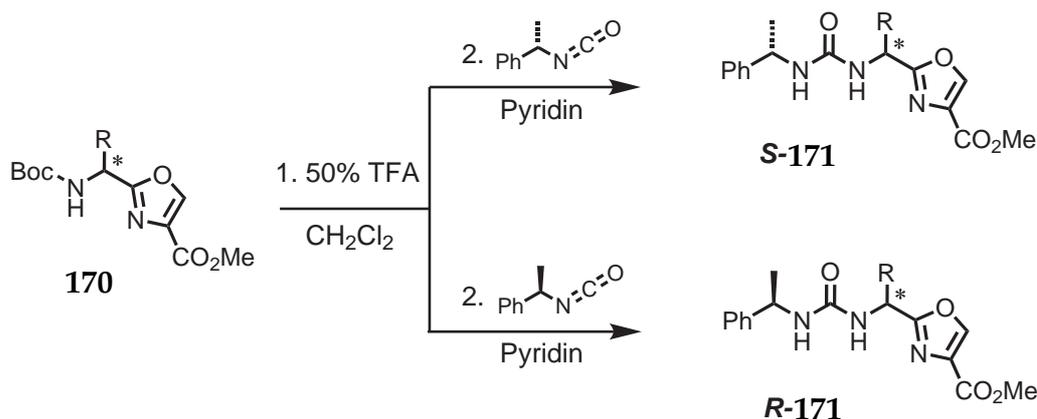
^dBestimmung durch ¹H-NMR-Spektroskopie nach Derivatisierung.

^eBestimmung durch HPLC an chiraler Phase (Daicel AD).

Die Herstellung der Iminophosphorane gelang dann mittels PPh₃ in THF bei -20 °C unter Abspaltung von N₂ – feststellbar an der Gasentwicklung während der Reaktion. Es wurde nun erwartet, dass der nucleophile Stickstoff, dem in Abschnitt 3.1.3 postulierten Mechanismus folgend, mit der nächstgelegenen Carbonylgruppe intramolekular reagieren würde, um nach Abspaltung von Triphenylphosphinoxid die entsprechenden Oxazoline **169a-k** zu erzeugen. Bei Raumtemperatur war der vollständige Verbrauch der Azidoester **168a-k** zwar zu beobachten, Ringschlüsse traten bei diesen Substraten jedoch erst bei 40 °C innerhalb von 4-18 h ein. Die erzeugten Oxazoline **169a-k** waren z.T. zwar äußerst säurelabil, aber säulenchromatographisch aufzureinigen und konnten oxidativ mit DBU und BrCCl₃ in die entsprechenden Oxazole **170a-k** umgewandelt werden. In Einzelfällen war die quantitative Abtrennung des entstandenen O=PPh₃ von den teilweise sehr polaren Reaktionsprodukten problematisch. In diesen Fällen (**e**, **f**, **h**) wurde auf eine explizite Aufreinigung der Oxazoline verzichtet und die jeweiligen Rohprodukte weiter oxidiert. Die Durchführung der Aza-Wittig-Ringschlüsse in der Mikrowelle (Ein-

träge **i**, **k**) führte zu einer deutlichen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und in DMF sogar zu einer Verbesserung der Ausbeute (vgl. Abschnitt 3.4).

Wie Tabelle 3.1 zu entnehmen ist, lassen sich alle Zyklisierungsvorläufer **168a-k** aus den entsprechenden L-Aminosäuren in guten bis sehr guten Ausbeuten gewinnen. Bei allen Azidoestern war die Aza-Wittig-Transformation unter milden Bedingungen in guten bis hervorragenden Ausbeuten zu beobachten. Einzige Ausnahmen waren Substrate mit β -Verzweigung in der Seitenkette (Eintrag **i** und **k**). Aufgrund ihres sterischen Anspruchs benötigten diese Verbindungen höhere Temperaturen sowie ein leicht basisches Lösungsmittel wie Pyridin oder 2,6-Lutidin für die Zyklisierung (Abschnitt 3.4). Die Oxidation zu den Oxazolen **170**, die nur einen geringen Verlust an stereochemischer Integrität aufwiesen, erfolgte glatt. Mit Ausnahme von Cystein (Eintrag **d**), bei dem Epimerisierung während der Veresterung kaum zu verhindern war, konnten durchweg hohe *e.e.*-Werte erzielt werden. Diese wurden direkt mittels HPLC an chiraler Phase oder nach Derivatisierung der Produkte **170** mit chiralen Isocyanaten (Schema 3.11) durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.



Schema 3.11: Derivatisierung der Oxazole mit Isocyanaten für die *e.e.*-Wert-Bestimmung.^[181]

Die Boc-Schutzgruppe des jeweiligen Oxazols **170** wurde dazu mittels 50%-iger TFA in CH_2Cl_2 entfernt und das Rohprodukt mit (*R*)- bzw. (*S*)-(1-Isocyanatoethyl)benzol in Pyridin in den entsprechenden Harnstoff **171** überführt. Aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der erzeugten Diastereomere konnte man anhand charakteristischer Signale (beispielsweise oxazoly-*H*) das Enantiomerenverhältnis der Oxazole **170** ablesen (Abbildung 3.2).

Bei der Veresterung der Azido-Carbonsäuren trat in einigen wenigen Fällen Epimerisierung (< 10%) am N_3 -Kohlenstoff auf. Diese kann durch die erhöhte Azidität des entsprechenden α -H sowie möglicher Epimerisierung während des Diazotransfers erklärt werden. Erfreulicherweise konnte in den genannten Fällen keine signifikante Än-

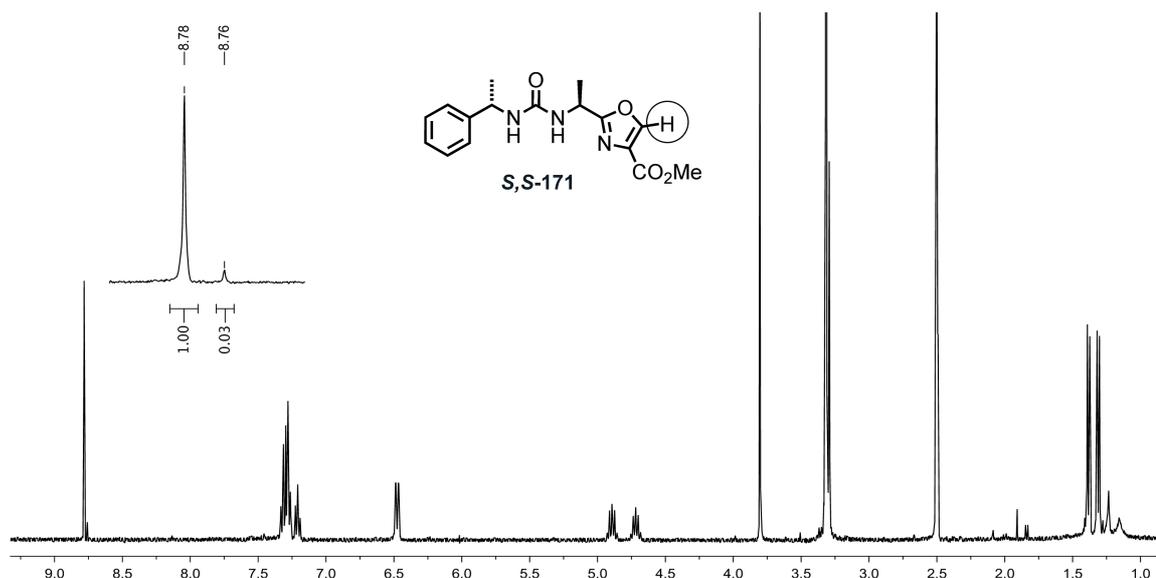
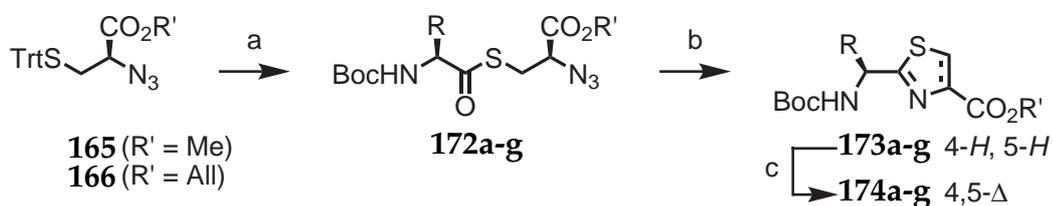


Abb. 3.2.: *e.e.*-Wert-Bestimmung aus dem ^1H -NMR-Spektrum des diastereomeren Harnstoffs.

derung des Diastereomerenverhältnisses während den Aza-Wittig-Ringschlüssen (**168** → **169**) beobachtet werden. Schließlich verdeutlichen die hohen *e.e.*-Werten der Oxazole auf sehr eindrückliche Weise, dass es sich beim vorgestellten Verfahren um eine nahezu epimerisierungsfreie Methode zur Herstellung von Oxazolen handelt.

3.3.2. Thiazole

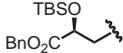
Die Ergebnisse aus Abschnitt 3.3.1 sollten nun auf die Synthese von Thiazolinen bzw. Thiazolen mittels Aza-Wittig-Transformationen übertragen werden. Hierzu wurden die Thioether **165** und **166** mit 10%-iger TFA in CH_2Cl_2 detrityliert und mit einer Auswahl an *N*-Boc geschützten L-Aminosäuren acyliert (Schema 3.12, Tabelle 3.2).



Schema 3.12: Thiazolsynthese mittels Aza-Wittig Ringschlüssen. Bedingungen: a) i. TFA/ CH_2Cl_2 (1:9), Et_3SiH , RT, 10 min; ii. Boc-Aminosäure, HOBt, DIC bzw. EDC, DIPEA, 0°C → RT, 2-12 h. b) PPh_3 , THF, -20°C → 40°C , 2-6 h. c) DBU, BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C → RT, 2-14 h.

Unter Staudinger-Bedingungen konnten die jeweiligen Azidothioester **172a-g** in ihre Iminophosphorane überführt werden, die in exzellenten Ausbeuten zu den entsprechen-

Tab. 3.2.: Ergebnisse der Aza-Wittig-Ringschlüsse zur Thiazolsynthese.

	Aminosäure	R'	Ausbeute [%]			e.e. [%]
	167		172	173	174	
a	Ala	Me	69	98	94	94 ^a
b	(Cy)Glu	Me	80	92	86	70 ^b
c	(Bn)His	Me	74	95	82	98 ^b
d	Pro	All	54	97	94	99 ^b
e	(Bn)Thr	All	76	98	96	> 96 ^c
f	Val	Me	95	91	85	94 ^a
g	R = 	All	80	96	96	> 96 ^b

^aBestimmung durch ¹H-NMR-Spektroskopie nach Derivatisierung.

^bBestimmung durch HPLC an chiraler Phase (Daicel IC).

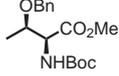
^cLaut ¹H-NMR-Analyse diastereomerenrein.

den Thiazolinen **173a-g** unter Abspaltung von O=PPh₃ zyklisierten. Die Thiazole **174a-g** wurden wie in Abschnitt 3.3.1 durch die dort beschriebene Oxidation mit ebenfalls sehr hohen Ausbeuten hergestellt.

Während die Thioacylierung gegenüber der Veresterung etwas niedrigere Ausbeuten lieferte, erfolgte der Ringschluss zu den Thiazolinen deutlich rascher und lieferte auch für sterisch anspruchsvolle Substrate mit β -Verzweigung in der Seitenkette hervorragende Ausbeuten (Einträge **e** und **f**). Hervorzuheben ist hier Eintrag **d**: Bei der Oxazol-Synthese konnte der Azidoester des Prolins unter den üblichen Bedingungen *nicht* zum Ringschluss gebracht werden und bedurfte einer modifizierten Prozedur. Der entsprechende Azidothioester hingegen folgte der Ringschlussreaktion in THF schon bei 40 °C nach 14 h vollständig. Des Weiteren konnte der Azidothioester einer geschützten γ -Hydroxyglutaminsäure (Eintrag **g**) unter den sehr milden Reaktionsbedingungen nahezu quantitativ in das entsprechende Thiazol umgewandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.4). Die Bestimmung der *e.e.*-Werte der Produkte **174a-g** erfolgte mit den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Verfahren. Die gemessenen Werte spiegeln das Ausmaß der Epimerisierung während der Thioacylierung wieder – die *d.e.*-Werte der jeweiligen Thioester **172a-g** waren mit denen der Thiazoline **173a-g** identisch.

3.4. Reaktionsoptimierung und Mechanistische Untersuchungen

Tab. 3.3.: Aza-Wittig-Transformation mit PPh₃: Variation des Lösungsmittels und der Temperatur.

	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] ^a	Beobachtung
a	CH ₂ Cl ₂	40	19	-	16 % 175 (R = Ph)
b	Toluol	40	19	9	
c	MeOH	40	19	-	56 % 
d	THF	40	19	23	unvollständig
e	THF	80	5	42	
f	DMF	40	19	21	unvollständig
g	DMF	80	5/0.5 ^b	44/55 ^b	
h	Pyridin	40	19	37	unvollständig
i	Pyridin	80	5	75	vollständiger Umsatz
j	DMSO	80	5	33	
k	2,6-Lutidin	80	5/0.5 ^b	75/71 ^b	vollständiger Umsatz
l	Pyr/DMF (1-9:1)	80	4	38-43	

^aAusbeute an isoliertem Produkt.

^bMikrowelle, 100 °C.

In CH₂Cl₂ und Toluol (Eintrag **a** und **b**) war die Bildung des Iminophosphorans **175** zu beobachten (LC-MS), die Zyklisierung zum Oxazolin **169i** fand in diesem Fall jedoch nicht bzw. in nur sehr geringen Ausbeuten statt. Die Reaktion von PPh₃ mit dem Azid-ester in Methanol (Eintrag **c**) führte nicht zum gewünschten Heterozyklus, sondern setzte Threoninmethylester in signifikanter Menge durch Umesterung frei. Die Ausbeuten für die Aza-Wittig-Transformation unter Standardbedingungen (PPh₃, THF, 40 °C, 12 h) aus Tabelle 3.1 konnten durch eine längere Reaktionszeit, insbesondere aber durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C deutlich gesteigert werden. Insgesamt bessere Resultate wurden in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie DMF, DMSO und Pyridin (Einträge **f-j**) bei erhöhter Temperatur erzielt. So lieferte die Umsetzung von **168i** mit PPh₃ in Pyridin bei 80 °C nach bereits 5 h Oxazolin **169i** in signifikant erhöhter Ausbeute (Eintrag **i**, 75 %). Vergleichbar gute Ergebnisse wurden mit dem gegenüber Pyridin weniger giftigen und weniger nucleophilen 2,6-Lutidin als Lösungsmittel bei 80 °C erhalten (Eintrag **k**). Diese Tatsache deutet auf einen positiven Einfluss von leicht basischen Lösungsmitteln auf den Aza-Wittig-Ringschluss hin, schließt aber eine spezifische nucleo-

phile Beteiligung des Pyridin-Stickstoffs in der Reaktion aus. Weitere Untersuchungen von Gemischen aus Pyridin und DMF (1:1, 3:1 und 9:1 – Eintrag **l**), die keine drastische Verbesserung der Zyklisierung hervorriefen, bestätigen diesen Befund. Hervorzuheben ist, dass die Durchführung der Ringschlussreaktion in einer Mikrowelle die Reaktionsdauer ohne Ausbeuteverluste um einen Faktor 10 reduzierte. In DMF konnte die Menge an entstandenem Oxaolin **169i** gegenüber der herkömmlichen Prozedur sogar gesteigert werden (Eintrag **g**).

3.4.2. Variation der Phosphine

Aza-Wittig-Transformationen wurden bisher mit unterschiedlichen Phosphinen durchgeführt. Neben den Alkylphosphinen PMe_3 und PBu_3 ist besonders das oft eingesetzte PPh_3 hervorzuheben. Der Einfluss dieser Reagenzien auf die Aza-Wittig-Reaktion wurde bisher jedoch nur für chirale Phosphine systematisch untersucht.^[173] Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Aza-Wittig-Ringschlüsse wurde daher der Einfluss unterschiedlicher Phosphine auf die Reaktion näher untersucht. Tabelle 3.4 fasst die Ergebnisse der Experimente zusammen. Die Verwendung von PMe_3 führte (in früheren Untersuchungen) selbst bei reaktiven Substraten zur Bildung von äußerst labilen Iminophosphoranen, dessen Hydrolyse neben dem gewünschten Zyklisierungsprodukt große Mengen an Amin lieferte.

Tab. 3.4.: Aza-Wittig-Transformation mit unterschiedlichen Phosphinen bei 80 °C.

	Lösungsmittel	Phosphin	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	Beobachtung
a	2,6-Lutidin	PBu_3	4	-	Zersetzung
b	2,6-Lutidin	PEt_2Ph	4	-	Zersetzung
c	2,6-Lutidin	PPh_2Et	4	24	
d	2,6-Lutidin	$\text{P}(\text{OH})_3$	4	-	Zersetzung
e	2,6-Lutidin	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_3$	5	-	71 % 168i reisoliert
f	DMF	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_3$	5	28	

Erstaunlicherweise konnte keines der untersuchten Phosphine die guten Ergebnisse, die mit PPh_3 erzielt wurden, übertreffen. In den meisten Fällen trat Zersetzung des Ausgangsmaterials ein (Eintrag **a**, **b** und **d**). Dies mag eventuell mit der hohen Labilität (Hydrolyseempfindlichkeit) der gebildeten Iminophosphorane zusammen hängen

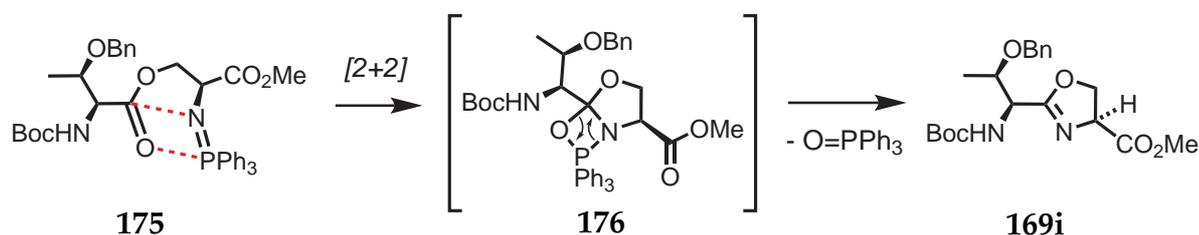
und deutet auf die Wichtigkeit der Stabilität von Intermediat **175** in der Aza-Wittig-Transformation hin. Lediglich bei zwei Phosphinen (Eintrag c und f) wurde das erwartete Oxazolin **169i** in isolierbarer Menge erhalten. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von $P(C_6H_4SO_3Na)_3$ in 2,6-Lutidin kam es in diesem Fall (Eintrag e) offensichtlich nicht zur Reaktion des Azids mit dem Phosphin und es konnte ausschließlich Azidoester **168i** zurückgewonnen werden.

3.4.3. Mechanistische Betrachtungen mittels NMR-Analysen

Obwohl bereits in einem Fall Intermediate der Aza-Wittig-Reaktion isoliert worden sind,^[164] spiegeln diese nur das Bild vom tatsächlichen Ablauf der Reaktion mit diesen speziellen Substraten wider (Abschnitt 3.1.3). Bisher gibt es eine NMR-Studie zur Staudinger Reaktion von Aziden mit Carbonsäurechloriden,^[188] von mechanistischen Untersuchungen zur Umsetzung von Iminophosphoranen mit Estern oder Thioestern wurde aber noch nicht berichtet.

Während den Experimenten zur Optimierung der Aza-Wittig-Ringschlüsse trat die erste Zwischenstufe der Reaktion – Iminophosphoran **175** – in HPLC-MS-Experimenten immer wieder in Erscheinung. Aufgrund der langsamen Zyklisierung und somit relativ langen Lebensdauer der Intermediate, deren Identifizierung mittels NMR-Analysen möglich sein sollte, könnten diese Aufschluss über die Struktur von **175** bzw. dessen Folgeintermediaten sowie Einblick in den Mechanismus der Reaktion geben.

Schema 3.14 zeigt den (theoretisch) zu erwartenden Mechanismus. Nachdem der Bildung von Iminophosphoran **175** sollte dieses in einer formalen [2+2]-Cycloaddition zum Oxazaphosphetid **176** reagieren. Unter Abspaltung von Triphenylphosphin würde sich dann einer Cycloreversion anschließen und Oxazolin **169i** bilden.



Schema 3.14: Theoretisch zu erwartender Mechanismus der Aza-Wittig-Zyklisierung.

Die Aza-Wittig-Zyklisierung wurde in Pyridin- d_5 via 1H -, ^{31}P - und ^{13}C -NMR Experimenten bei 40 °C und 80 °C verfolgt. Der zeitliche Verlauf der Reaktion ist in Abbildung 3.3 anhand der ^{31}P -NMR-Spektren (Messintervall 2 h) gezeigt. Die ^{13}C -NMR-Spektren in

3. Aza-Wittig Ringschlüsse

den Abbildungen 3.4 - 3.6 geben die einzelnen Stationen der Reaktion nach 2 h, 24 h bzw. nach wässriger Aufarbeitung wieder.

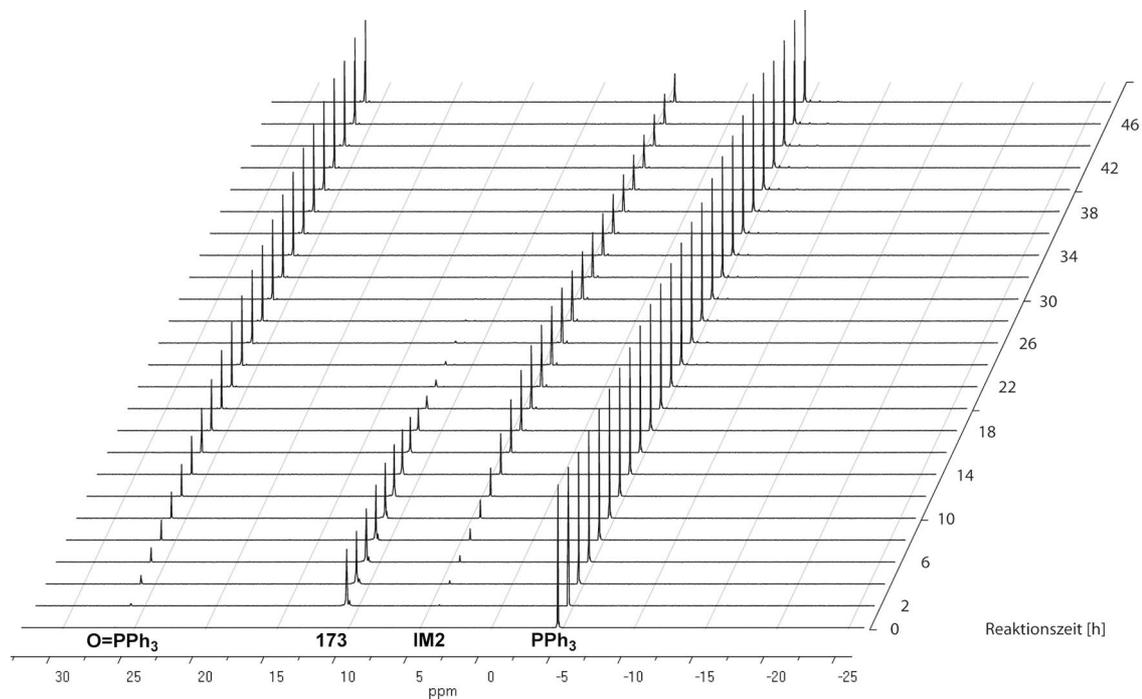


Abb. 3.3.: Zeitlicher Verlauf der Aza-Wittig-Transformation bei 40 °C in Pyridin- d_5 .

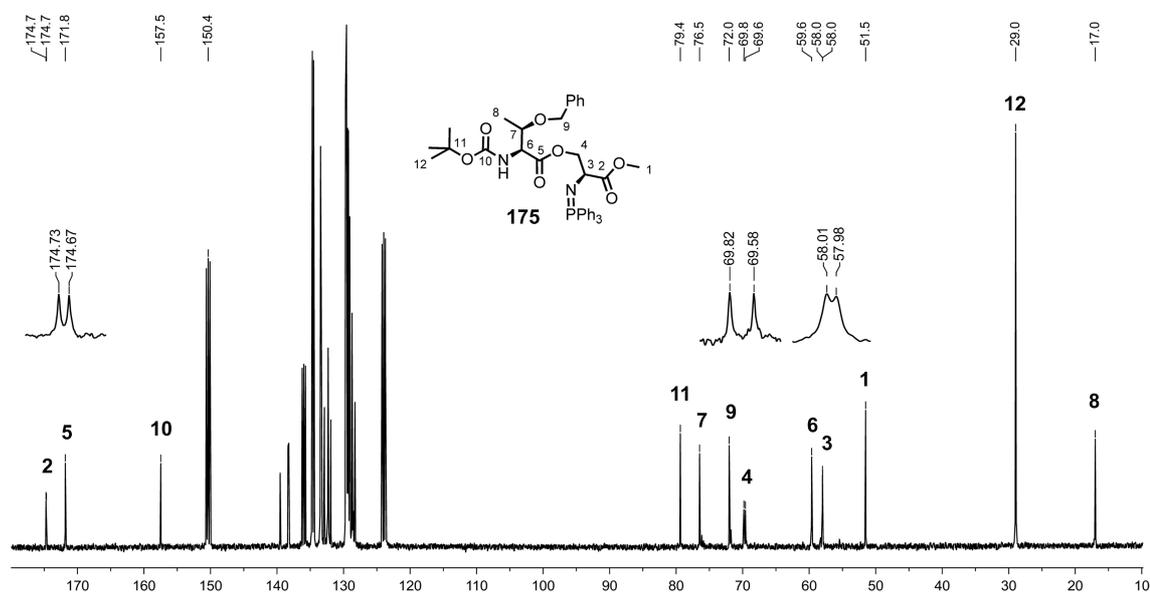


Abb. 3.4.: ^{13}C -NMR-Spektrum des Iminophosphorans **175** in Pyridin- d_5 nach 2 h Reaktionsdauer. Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels HSQC- bzw. HMBC-Experimenten.

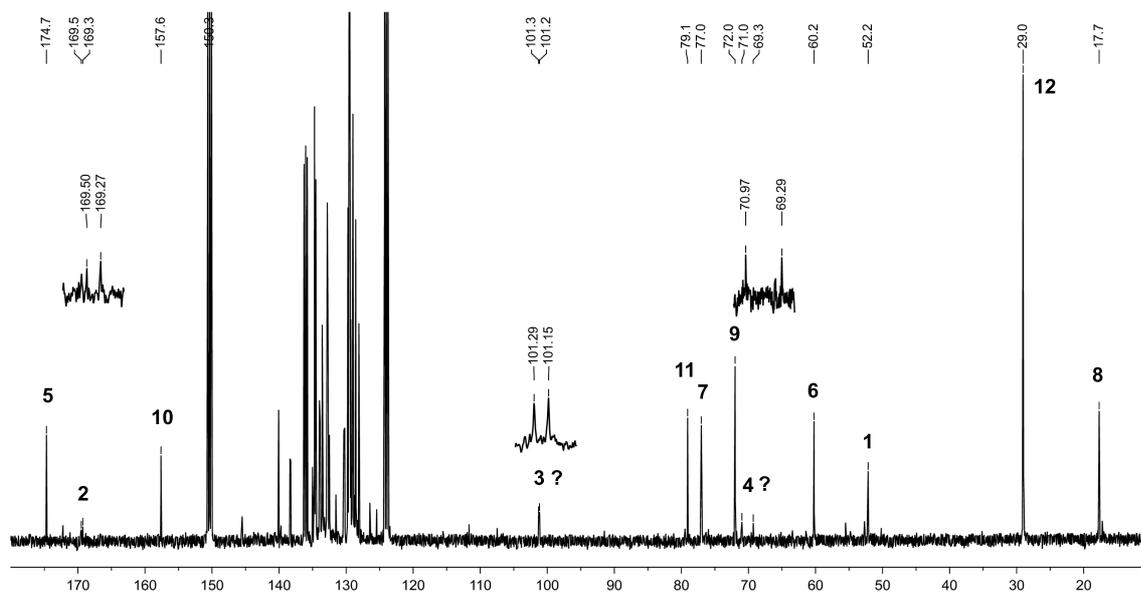


Abb. 3.5.: ^{13}C -NMR-Spektrum von Intermediat **IM2** nach 24 h Reaktionsdauer.

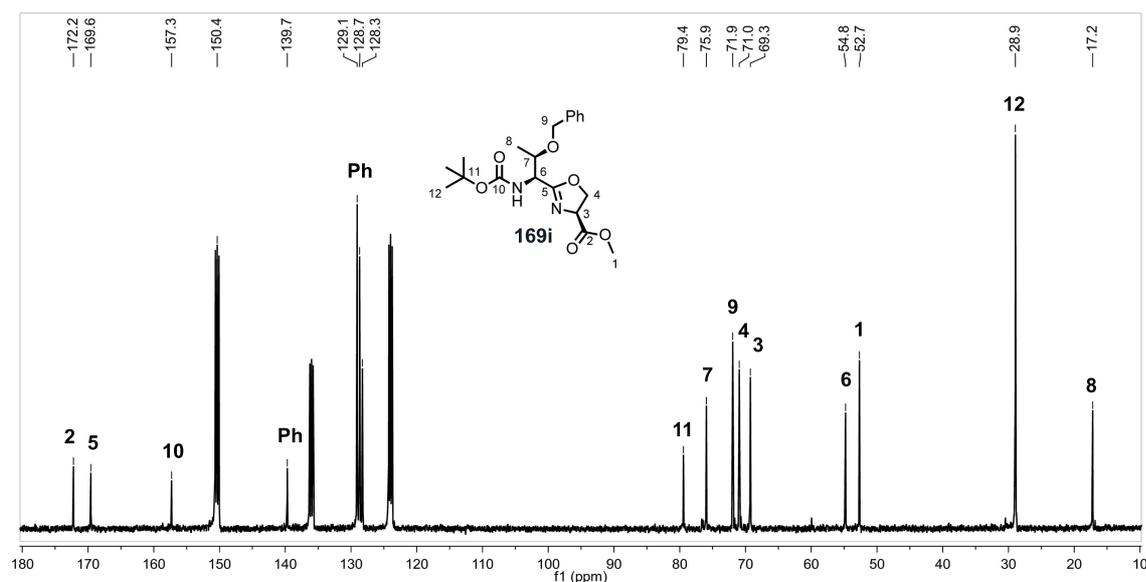


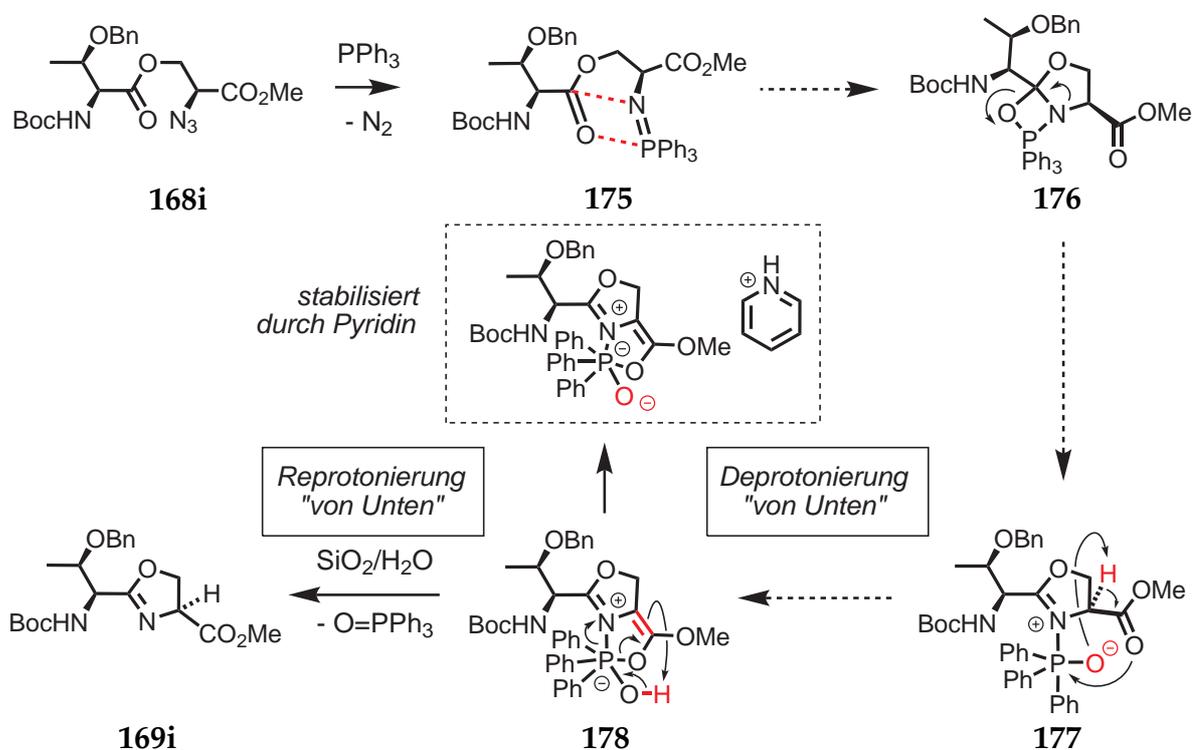
Abb. 3.6.: ^{13}C -NMR-Spektrum des Produkts **169i** nach Aufarbeitung und Chromatographie.

Bei 40°C konnte die quantitative Bildung des Iminophosphorans **175** nach wenigen Minuten detektiert werden (Abbildung 3.4). Dieses ist bei -25°C unter Luftausschluss für mehrere Wochen lagerstabil und geht bei dieser Temperatur keine Zyklisierung ein. **175** wandelte sich bei 40°C innerhalb von 24 h in ein zweites Intermediat **IM2** um (Abbildung 3.5), reagierte aber nicht weiter zum erwarteten Heterozyklus **169i**. Selbst nach 48 h Reaktionsdauer konnte kein Zyklisierungsprodukt im NMR-Rohr identifiziert werden. Aus

3. Aza-Wittig Ringschlüsse

dem ^{13}C -NMR-Spektrum des Zwischenprodukts ließ sich eine oxazaphosphetidinartige Struktur nicht ableiten. Vielmehr konnten starke Indizien für eine sp^2 -Hybridisierung von Kohlenstoff C-5 und C-3 sowie für ein kovalent gebundenes Phosphoratom gefunden werden, deutlich durch die Aufspaltung der Signale 2 und 3. Ob es sich bei Signal 4 tatsächlich um eine ungewöhnlich starke Aufgespaltung oder ein **IM2** nicht zugehöriges Signal handelt, konnte nicht verlässlich bestätigt werden. Neben der Tieffeldverschiebung von Signal 5 und dem signifikanten Intensitätsverlust von Signal 2 fällt besonders das Auftreten eines Signals bei 101 ppm (wahrscheinlich das von C-3) auf. Das Reaktionsprodukt **169i** wurde erst nach Aufarbeitung der Reaktion und Chromatographie an Kieselgel erhalten (Abbildung 3.6).

Eine mögliche Erklärung der experimentellen Befunde liefert der in Schema 3.15 abgebildete Mechanismus. Nach der Reaktion von Azid **168i** mit Triphenylphosphin zu Iminophosphoran **175** würde dieses zunächst zu Oxazaphosphetidin **176** reagieren, welches unter Öffnung des Vierringes rasch Zwischenprodukt **177** bilden könnte. Für die im Vergleich zum Ketonfall erhöhte Labilität könnte die Orthoesterstruktur von **176** verantwortlich sein, die eine heterozyklische Fragmentierung begünstigt. Förderlich für



Schema 3.15: Vorschlag zum mechanistischen Abauf der Aza-Wittig-Transformation von Azidoe-ster **168i** zu Oxazolin **169i**.

diesen Reaktionsschritt könnte das polare, leicht basische Lösungsmittel sein, welches das zwitterionische Intermediat durch Solvatisierung stabilisiert. Intramolekulare Deprotonierung von **177** mit gleichzeitigem Ringschluss könnte Bizyklus **178** (evtl. **IM2**) generieren, der durch Deprotonierung durch das Solvents stabilisiert werden würde. So könnten die Solvatisierungseffekte des Lösungsmittels auf den Aza-Wittig-Ringschluss und das „Einfrieren“ der Reaktion auf dieser Stufe erklärt werden. Erst nach Behandlung von **178** mit $\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ würde die stereoselektive Reprotonierung stattfinden und sich Oxazolin **169i** unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid bilden.

Bei 75°C verlief die Reaktion sehr viel schneller (Abbildung 3.7). Iminophosphoran **175** wandelte sich rasch in das zweite Intermediat **IM2** um und reagierte dann vollständig zu einem dritten Intermediat **IM3**, möglicherweise eine dimere oder aggregierte Form von **IM2**. Erneut konnte kein Produkt **169i** im NMR-Rohr identifiziert werden, was stark darauf hindeutet, dass die Bildung des Oxazolins nicht das Resultat einer thermischen Zyklereversion aus **175** ist, sondern der Behandlung mit SiO_2 bedarf.

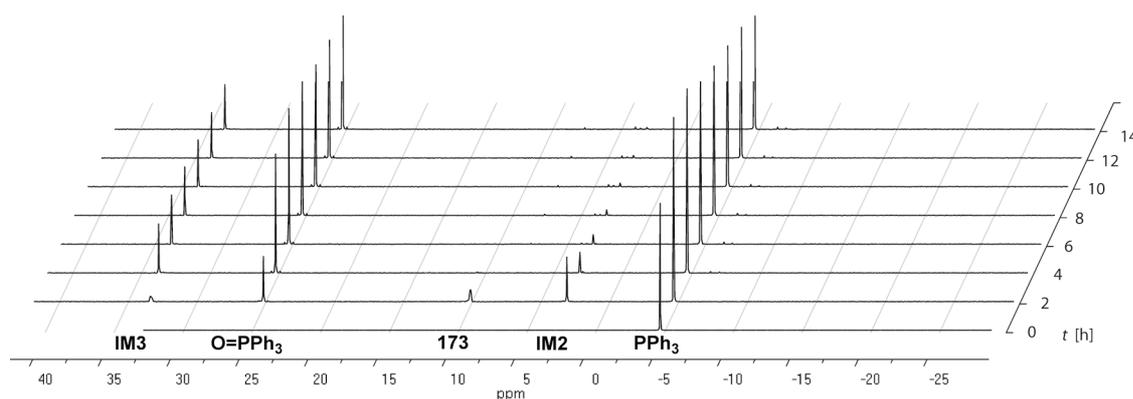


Abb. 3.7.: Zeitlicher Verlauf (^{31}P -NMR-Spektren) der Aza-Wittig-Transformation bei 80°C in Pyridin- d_5 .

Die Bildung von Iminophosphoran **175** konnte massenspektroskopisch sowie durch die NMR-Analysen (^1H , ^{13}C) bestätigt werden. Die chemische Verschiebung des Phosphoratoms in **175** liegt ebenfalls im Bereich des erwarteten Werts von 10 ppm .^[162] Das Entstehen von Oxazaphosphetidin **176** kann anhand der chemischen Verschiebung des quaternären Kohlenstoffs (Signal 5) ausgeschlossen werden, da der für solch eine Orthoester-artige Struktur zu erwartende Wert von $< 150\text{ ppm}$ ^[165] deutlich überschritten wird. Vielmehr kann angenommen werden, dass sich ein Betain-artiges Intermediat **177** bildet (vgl. theoretischen Berechnungen in Abschnitt 3.1.3), welches möglicherweise in den Bizyklus **178** übergeht. Dafür spricht insbesondere die C-P -Kopplung der Signale 2 und 3 im ^{13}C -NMR-Spektrum. Die stereoselektive Reprotonierung, durch die dann das Produkt

169i freigesetzt würde, könnte durch die unterdrückte Pseudorotation des oktaedrisch koordinierten Phosphoratoms in **178** erklärt werden. Anzunehmen ist noch, dass die Ausbildung von **IM3** zeitlich in etwa mit der Bildung des isolierten Produkts **169i** korreliert, was darauf hindeutet, dass **IM3** für das Reaktionsgeschehen wichtig ist. Daher sind sicher noch zusätzliche Experimente notwendig um den Reaktionsmechanismus im Detail aufzuklären.

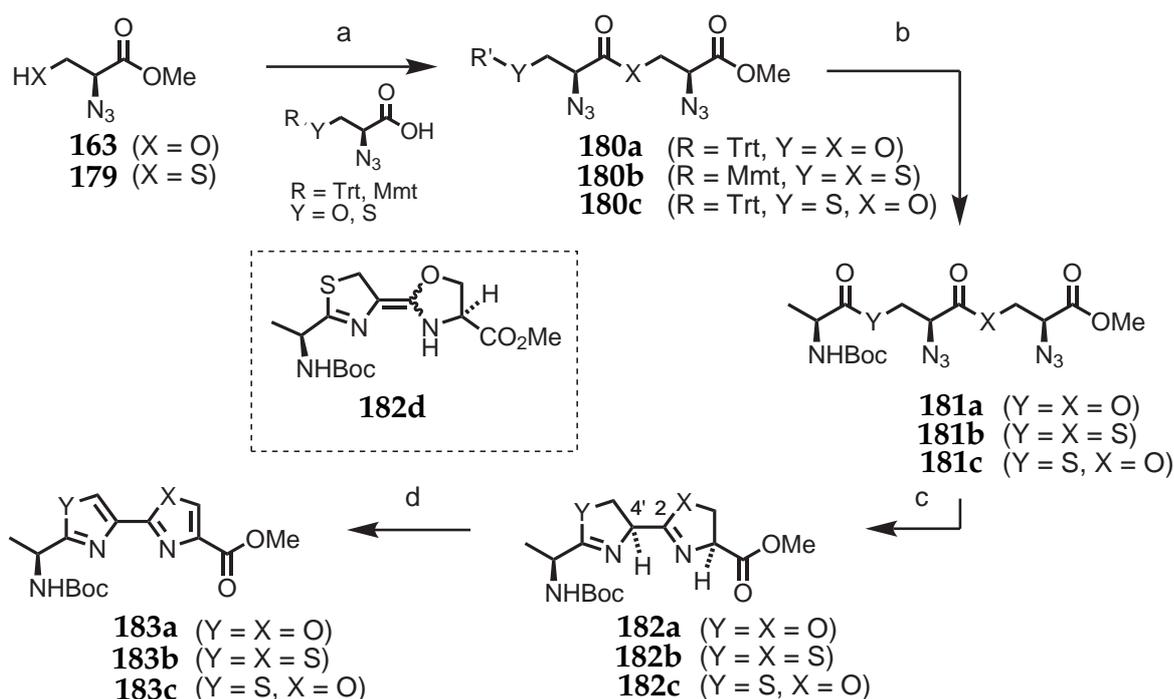
3.5. Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüsse

Neben Oxazolen und Thiazolen sind deren Di-, Tri- oder Oligomere wichtige Bestandteile biologisch relevanter Naturstoffe.^[22] Des Weiteren finden Oxazole bzw. Thiazole anelliert an aromatische Systeme häufig Anwendung als Liganden in Übergangsmetallvermittelten Prozessen.^[189] Die guten Ergebnisse der Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2 legten die Anwendung der Aza-Wittig-Reaktion in der Synthese solch oligomerer Azolmotive nahe.

3.5.1. Heterozyklische Dimere

Besonders attraktiv für die Generierung von heterozyklischen Dimeren mittels parallelen Aza-Wittig-Ringschlüssen erschienen die in Schema 3.16 gezeigten Bisazide **181a-c**, die sich aus den entsprechenden Monomeren durch Veresterung bzw. Thioacylierung herstellen ließen. Dies geschah durch Aktivierung der jeweiligen Carbonsäure mit Diisopropylcarbodiimid und Dimethylaminopyridin in Dichlormethan und anschließender Veresterung mit den Nucleophilen **163** und **179**. Die erhaltenen Diazide **180a-c** wurden mittels 5 %-iger TFA-Lösung in CH₂Cl₂ innerhalb von wenigen Minuten *O*- bzw. *S*-entschützt und durch erneute Anwendung von DIC und DMAP mit *N*-Boc-*L*-Alanin zu den Diestern **181a-c** verknüpft. Mit Hilfe von PPh₃ in THF wurden die gewünschten Bisheterozyklen **182a-c** aus den linearen Vorläufern erhalten, was die bevorzugte Bildung von fünfgliedrigen gegenüber sechsgliedrigen Ringen in der Aza-Wittig-Transformation eindeutig belegt (vgl. Abschnitt 3.6.1). Abschließende Oxidation der Bisazoline mit DBU und BrCCl₃ erzeugte die Bisazole **183a-c** glatt.

Wie die Ergebnisse in Tabelle 3.5 zeigen, konnte die Aza-Wittig-Reaktion so auf Parallelzyklisierungen zu Bisazolen erweitert werden. Die Oxidation von Bisoxazolin **182a** erfolgte nur sehr langsam und lieferte den gewünschten Heterozyklus **183a** in nur mäßiger Ausbeute. Im Gegensatz dazu erwies sich Bisthiazolin **182b** als äußerst empfindlich



Scheme 3.16: Synthese von Azol-Dimeren mittels Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüssen. Bedingungen: a) DIC, DMAP, CH₂Cl₂. b) i. CH₂Cl₂/TFA (9:1), Et₃SiH; ii. Boc-Ala, DIC, DMAP, CH₂Cl₂. c) PPh₃, THF, 0 °C → RT. d) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂.

Tab. 3.5.: Ergebnisse der mehrfachen Aza-Wittig-Ringschlüsse zur Bisazolynthese.

	Y	X	Ausbeute [%]				e.e. [%]
			Ester 180	Diester 181	Bisazolin 182	Bisazol 183	
a	O	O	92	70	83	30	82 ^b
b	S	S	68	82	n.b.	60 ^a	60 ^c
c	S	O	65	73	n.b.	82 ^a	> 99 ^b

^aAusbeute über zwei Stufen.

^bBestimmung durch ¹H-NMR-Spektroskopie nach Derivatisierung.

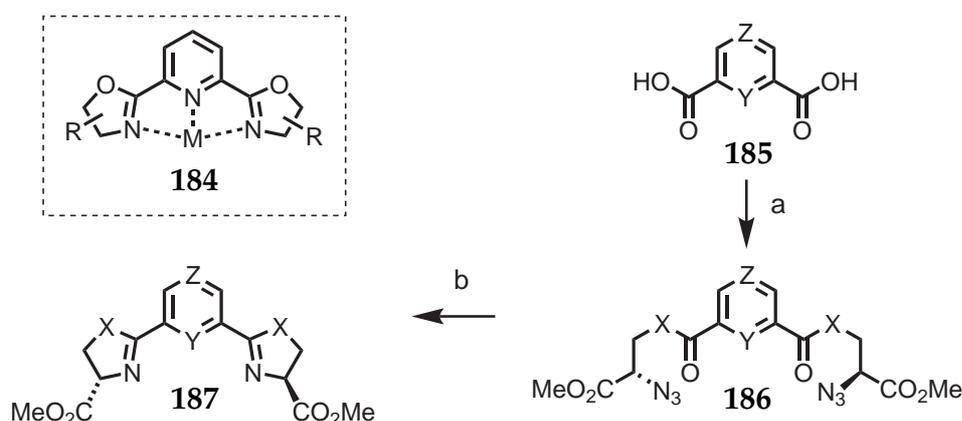
^cBestimmung durch HPLC nach Derivatisierung.

gegenüber Luftsauerstoff: Die Autooxidation von mindestens einem der beiden Thiazolinringe erfolgte bereits während der Chromatographie an Kieselgel. Das gemischte Bisazolin **182c** konnte lediglich als Tautomerengemisch isoliert werden. Das massenidentische Strukturisomer entspricht möglicherweise einer Mischung der Enaminisomere **182d**, welche eine zentrale 4'-2-Doppelbindung tragen. Die *e.e.*-Werte der Zielverbindungen weisen z.T. auf einen deutlichen Verlust an stereochemischer Information hin, was

wahrscheinlich auf die doppelte Veresterung bzw. Thioacylierung zurückzuführen ist. Optimierung der Veresterungsbedingungen könnten hier Abhilfe schaffen und würden die sehr praktischen Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüsse zu einer vielseitig anwendbaren Methode für die Synthese von oligomeren Azolmotiven machen.

3.5.2. Annelierte Systeme – Liganden-Design

Chirale Bisoxazolin- oder Pybox-Liganden finden breiten Einsatz in einer Vielzahl von asymmetrischen Katalysen.^[189] So wurden Übergangsmetallkomplexe mit substituierten Bisoxazolinyipyridinen (Schema 3.17, **184**) beispielsweise in Cu(I)-katalysierten propargylischen Aminierungen^[190] oder Ir(I)- bzw. Pd(I)-vermittelten allylischen Oxidationen von Olefinen^[191] verwendet.



Schema 3.17: Synthese von chiralen Bis(Thiazolin)Pyridinen mittels Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüssen. Bedingungen: a) HOBt, EDC, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 14 h. b) PPh₃, THF, 0 °C → 40 °C, 14 h.

Diese Art von Liganden kam auch in Fe(II)-katalysierten asymmetrischen Mukaiyama–Aldol Reaktionen^[192] und asymmetrischen Kreuzkupplungen unter Ni(II)-Katalyse^[193] zum Einsatz. Ebenfalls erfolgreich waren Pybox-Komplexe von Ru(II) und Sc(III) in enantioselektiven Transferhydrierungen von Ketonen^[194] bzw. in enantioselektiven Friedel-Crafts-Alkylierungen^[195]. Das Spektrum der Einsatzmöglichkeiten dieser Liganden wurde durch Anbringen an einen festen Träger^[196] sowie deren Handhabung in ionischen Flüssigkeiten^[197] zur enantioselektiven Allylierung von Aldehyden noch erweitert. Über die verwandten Bisthiazolinpyridine und deren Anwendung als chirale Liganden in asymmetrischen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen ist nur vergleichsweise wenig bekannt.^[198,199]

Unter Verwendung der in Abschnitt 3.5.1 entwickelten Mehrfach-Aza-Wittig-Transformation wurden die Bisthiazolinpyridinderivate **187a** und **187b** in einer kurzen geradlinigen Synthese hergestellt (Schema 3.17, Tabelle 3.6).

Tab. 3.6.: Ligandsynthese mittels Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüssen.

	X	Y	Z	Ausbeute [%]		d.e. [%]
				186	187	
a	S	N	CH ₂	31	88	> 95:5 ^a
b	S	CH ₂	N	15	82	> 95:5 ^a

^aLaut ¹H-NMR-Analyse diastereomerenrein.

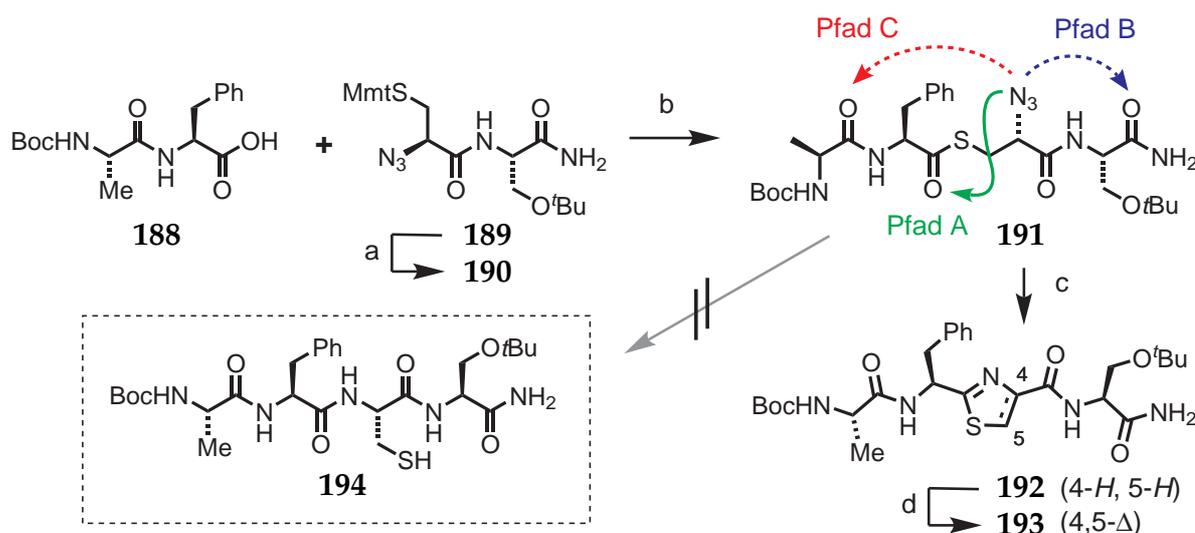
Die Bisthioester **186** konnten aus den entsprechenden kommerziellen Pyridinbiscarbonsäuren **185** durch doppelte Thioacylierung erhalten werden und mit PPh₃ in THF bei 40 °C in sehr guter Ausbeute und hoher stereochemischer Integrität zum jeweiligen Bisthiazolin **187** umgesetzt werden. Verbessern ließe sich das Verfahren durch Verwendung der entsprechenden (reaktiveren) Säurechloride der Ausgangsmaterialien, da die Thioacylierung bisher nur mit mäßigen Ergebnissen vonstatten lief. Obwohl es bereits diverse Verfahren zur Herstellung von Bisoxazolinpyridinen gibt, würde die vorgeschlagene Syntheseroute einen schnellen und hochflexiblen Zugang zu solchen chiralen Liganden eröffnen.

3.6. Aza-Wittig-Ringschlüsse in komplexen Substraten

Nachdem gezeigt werden konnte, dass sich (Mehrfach)-Aza-Wittig-Ringschlüsse zur Synthese einfacher Oxazole und Thiazole sowie deren Dimere unter milden Bedingungen sehr gut eignen, sollte das entwickelte Verfahren auf kompliziertere Substrate angewandt werden, um dessen Verwendung in der Naturstoffsynthese zu ermöglichen.

3.6.1. Peptid-integrierte Thiazole und Regioselektivität

Um die Kompatibilität der Aza-Wittig-Reaktion mit säure-, base- und dehydrierungsempfindlichen funktionellen Gruppen zu testen und weitere Einblicke in die Regioselektivität der Zyklisierung zu erhalten, wurden die in Schema 3.18 gezeigten Dipeptide **188** und **190** aus Aminosäurebausteinen synthetisiert und zum stabilen Peptidthioester **191**



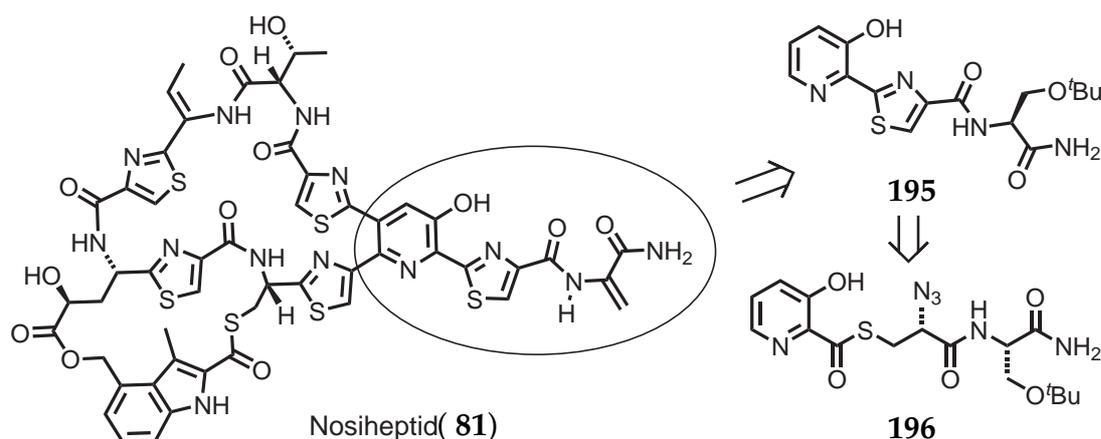
Schema 3.18: Synthese eines peptidintegrierten Thiazols mittels Aza-Wittig-Ringschluss. Bedingungen: a) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (25:1), Et_3SiH . b) EDC, HOBT, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 88 % über 2 Stufen. c) PPh_3 , THF, 90 % oder PPh_3 , THF/ H_2O (4:1), 69 %. d) DBU, BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 51 %.

verknüpft. Prinzipiell wären drei verschiedene Ringschlüsse möglich: Zum fünf- (Pfad A) sechs- (Pfad B) und achtgliedrigen Heterozyklus (Pfad C).

Trotz der verschiedenen funktionellen Gruppen im Molekül zyklisierte **191** unter dem Einfluss von PPh_3 regioselektiv zum Thiazolin **192**. Selbst bei Anwesenheit von Wasser (20 Vol-% in THF) konnte der erwartete fünfgliedrige Heterozyklus mit nur geringen Ausbeuteverlusten isoliert werden. Weder die Hydrolyse des Thioesters, noch die Bildung einer nativen Peptidbindung in Form von Amid **194** als Umlagerungsprodukt wurden beobachtet. Die Oxidation von **192** zum Thiazolpeptid **193** gelang in 51 % Ausbeute. Diese illustriert die Vielseitigkeit der Aza-Wittig-Reaktion und deren Anwendung in der Umsetzung von hoch funktionalisierten Substraten.

3.6.2. Synthese des C-terminus von Nosiheptid

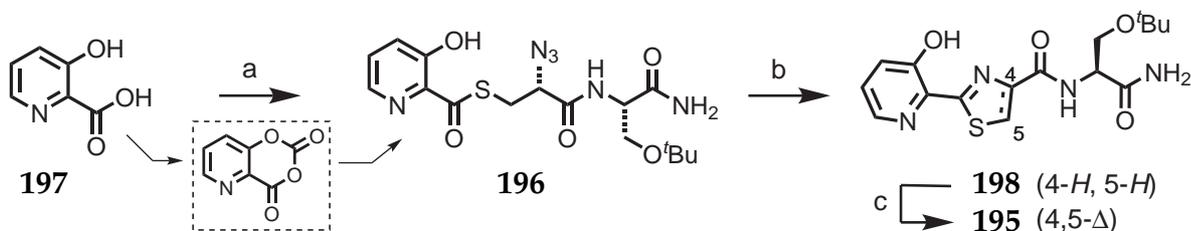
Das in Abschnitt 1.3.4 beschriebene Nosiheptid (**81**), welches zur Klasse der Thiopeptide gehört, fällt aus synthetischer Sicht besonders durch die Vielzahl an Thiazolringen im Molekül auf. Die Erkenntnisse der vorangegangenen Arbeiten zur Annelierung von Thiazolen an Aromaten und die Ergebnisse aus den Experimenten zu peptidintegrierten Heterozyklen sollten daher für dieses Zielmolekül zum Einsatz kommen. Der in Schema 3.19 hervorgehobene Molekülteil von Nosiheptid entspricht der Modellverbindung **195**, die sich retrosynthetisch auf das Hydroxypyridinderivat **195** zurückführen lässt. Diese



Schema 3.19: Retrosynthetische Analyse des Thiazolopyridin-Teils von Nosiheptid (**81**).

könnte durch Thioacylierung und Aza-Wittig-Transformation aus einfach zugänglichen Ausgangsmaterialien gewonnen werden.

In einer Modellstudie gelang es 3-Hydroxypicolinsäure (**197**) mit Phosgen als zyklisches Anhydrid zu aktivieren und mit dem Thiol **190** zu Thioester **196** umzusetzen (Schema 3.20). Aza-Wittig-Transformation unter den etablierten Bedingungen mit anschließender Oxidation führte zum Aufbau des Thiazolrings am Hydroxypyridin in sehr guten Ausbeuten. Diese Ergebnisse zeigen, dass Aza-Wittig-Ringschüsse zum Aufbau von Thiazolen in der Totalsynthese von Nosiheptid höchst geeignet sein werden.



Schema 3.20: Synthese des Thiazolopyridin-Teils von Nosiheptid (**81**). Bedingungen: a) i. Phosgen, DIPEA, CH_2Cl_2 ; ii. **190**, CH_2Cl_2 , 70 %. b) PPh_3 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$, 14 h, 70 %. c) DBU, BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 69 %.

3.7. Fazit

Im diesem Teil der vorliegenden Arbeit wurde eine vielseitig anwendbare Methode zur Synthese von Oxazol(in)en und Thiazol(in)en aus einfach zugänglichen Azidoestern und -thioestern entwickelt.^[200] Die Aza-Wittig-Transformationen sind mit vielen wichtigen

3. Aza-Wittig Ringschlüsse

funktionellen Gruppen kompatibel und eignen sich daher vorteilhaft für die Herstellung von komplexen multiheterozyklischen Strukturen aus linearen Vorläufern, ohne dabei deren Stereochemie negativ zu beeinflussen. Selbst sterisch gehinderte Substrate lassen sich mit einer modifizierten, aber dennoch milden Prozedur zu den gewünschten Produkten umwandeln. Mittels NMR-Studien konnte Iminophosphoran **175** und eine weitere Zwischenstufe (**IM2**) der Reaktion identifiziert und so ein detaillierteres Bild vom Mechanismus der Reaktion gewonnen werden. Die Verringerung der Reaktionsdauer durch Erhöhung der Temperatur und der positive Effekt von basischen Lösungsmittel auf die Aza-Wittig-Ringschlüsse wurden durch diese Studien ebenfalls unterstützt. Die gezeigten Ergebnisse lassen erwarten, dass sich Aza-Wittig-Ringschlüsse weiterhin etablieren und zu einer vielfältig anwendbaren Methode für die Synthese von komplexen, biologisch relevanten Molekülen werden können.

4. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid

4.1. Einleitung

Das zur Thiopeptidfamilie gehörende Nosiheptid (**81**) weist eine interessante biologische Wirksamkeit auf. Es bildet mit dem Protein L11 und der ribosomalen RNA der 50S-Untereinheit in Prokaryoten einen sehr stabilen Komplex und inhibiert so die Proteinbiosynthese bereits in nanomolaren Konzentrationen. Das Bindungsverhalten des Naturstoffs am Ribosom wurde in unserem Arbeitskreis durch *proximity induced covalent capture* (PICC)-Experimente^[104] sowie kürzlich auch durch Röntgenkristallographie,^[105] näher charakterisiert. Die Affinität von **81** an einen RNA/Protein-Komplex konnte vor Kurzem zu 110 pM bestimmt werden.^[119] Zur weiteren Untersuchung des Wirkmechanismus von Nosiheptid wäre ein flexibler totalsynthetischer Zugang hilfreich, insbesondere in Hinblick auf SAR-Studien. Mit einer konvergenten Totalsynthese, welche die Variation unterschiedlicher Bereiche des Naturstoffs zulässt, könnten Derivate hergestellt werden, die eine genaue Untersuchung des biologischen Wirkmechanismus erlauben würden. Unabhängig davon stellt **81** eine herausfordernde Zielstruktur für die Validierung bzw. Entwicklung neuer Synthesemethoden.

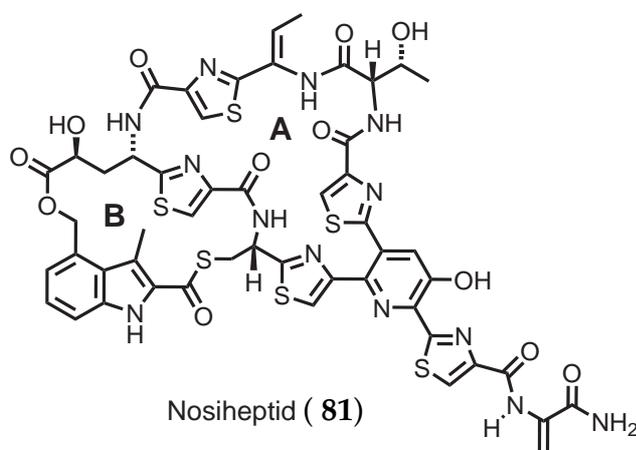


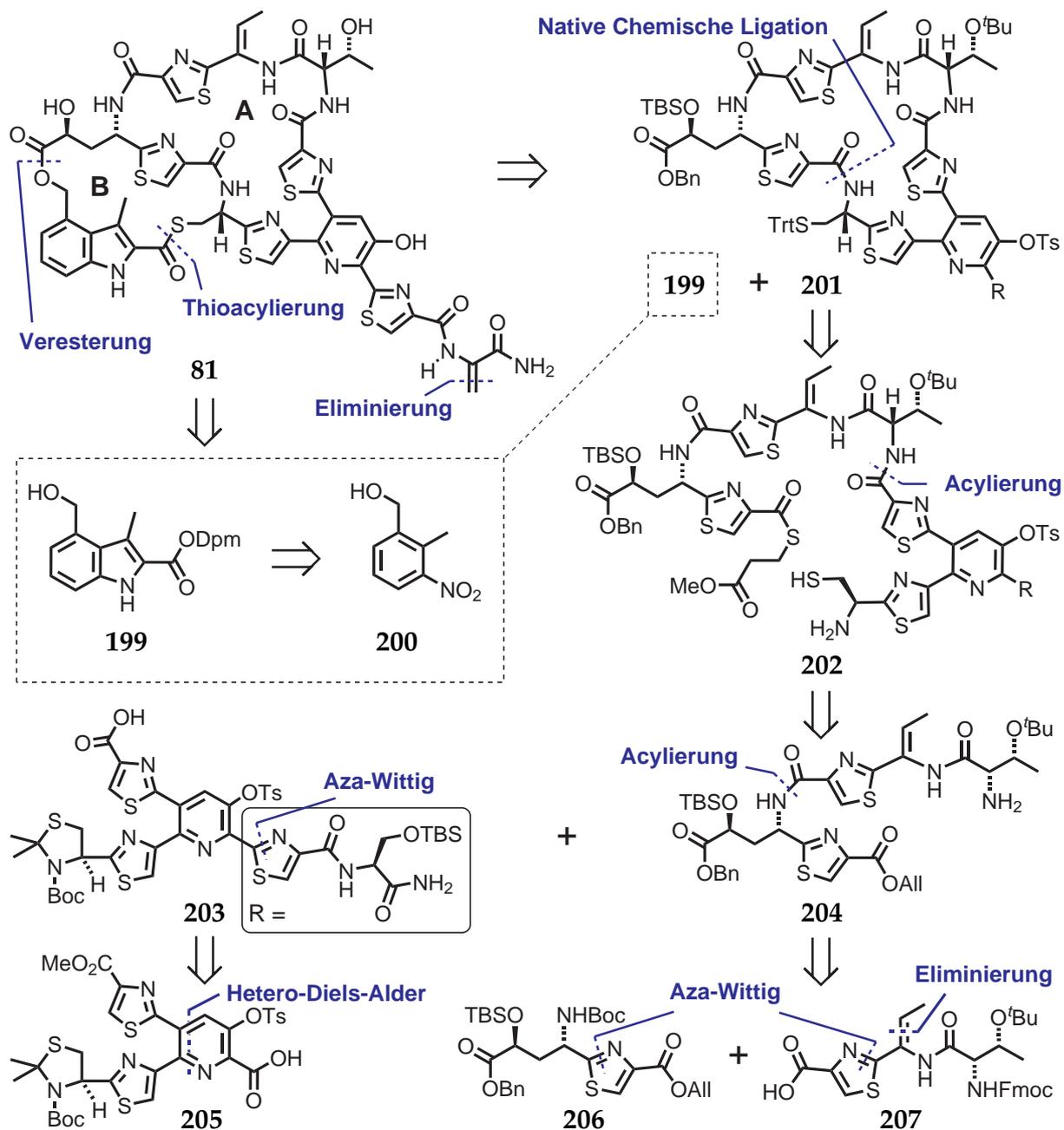
Abb. 4.1.: Molekülstruktur des thiopeptidischen Naturstoffs Nosiheptid (**81**).

Die in Abbildung 4.1 gezeigte bizyklische Struktur von Nosiheptid (**81**) fällt besonders durch die große Zahl an heterozyklischen Elementen auf. Das lipophile, ungeladene und von Schwefel dominierte Molekül zeichnet sich durch fünf Thiazole, einen Hydroxypyridinring und eine Indolbrücke aus. Ferner beinhaltet der Naturstoff zwei Dehydroamino-säuren, eine im A-Ring und eine im Seitenarm, die als Michaelakzeptor nicht essentiell für die Bindung an das Ribosom sind, aber mit großer Wahrscheinlichkeit für die Regulation im Produzentenorganismus wichtig sind.

4.2. Synthesekonzept 1 - Native Chemische Ligation

4.2.1. Retrosynthese

Nosiheptid (**81**) lässt sich retrosynthetisch zum Indol **199** und dem Makrozyklus **201** vereinfachen (Schema 4.1). Ersteres könnte über eine modifizierte Reissert-Synthese^[201,202]



Schema 4.1: Erste retrosynthetische Analyse von Nosiheptid (**81**).

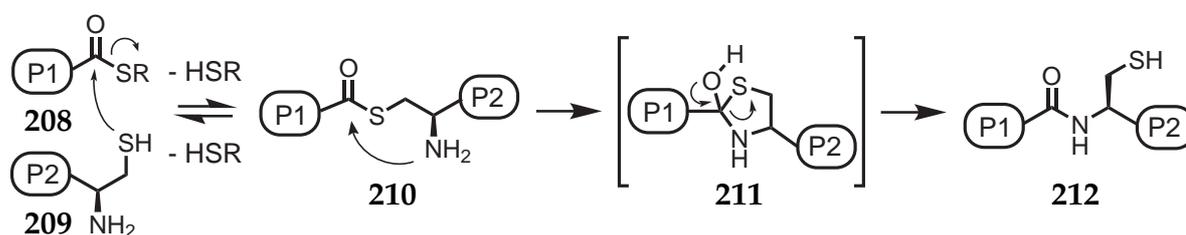
aus 2-Methyl-3-Nitrobenzylalkohol **200** erschlossen werden und durch Veresterung mit dem **A**-Ring verknüpft werden. Die *S*-Tritylgruppe und der Diphenylmethylester wären parallel spaltbar und der **B**-Ring könnte am Syntheseende mit der Knüpfung der labilen Thioesterbindung installiert werden. Aufgrund der Reaktivität des Dehydroalanins als Michael-Akzeptor im Seitenarm des Moleküls sollte dessen Erzeugung ebenfalls zu einem späten Zeitpunkt der Synthese stattfinden.

Da Nosiheptid an prominenter Stelle einen Cysteinrest enthält, würde es sich anbieten den Makrozyklus **201** durch Thioesterumlagerung im Sinne einer „Nativen Chemischen Ligation“ aus dem Zyklisierungsvorläufer **202** aufzubauen. Dieser könnte durch Verknüpfung der beiden Bausteine **203** und **204**, anschließender Demaskierung des Cysteins (**203**) sowie Umwandlung des Allylesters (**204**) in einen geeigneten Thioester erhalten werden (Abschnitte 4.2.2 und 4.2.6).

Das hervorgehobene Thiazol in **203** könnte über einen Aza-Wittig-Ringschluss (vgl. Abschnitt 3.6.2) aufgebaut werden, während der 3-Hydroxypyridinkern **205** über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zugänglich gemacht werden sollte (Dissertation J.-Y. Lu^[148]). Das Bisthiazol **204** könnte durch Verknüpfung der beiden Thiazole **206** und **207**, welche wiederum aus Aza-Wittig-Transformationen hervorgehen könnten, resultieren.

4.2.2. Native Chemische Ligation – Konzept

Kent und Mitarbeiter stellten 1994 die Idee der Nativen Chemischen Ligation (NCL) prominent vor.^[203] Dieses Prinzip wird heutzutage häufig zur Totalsynthese von komplexen Peptiden und Proteinen genutzt.^[204–206] Bei diesem Verfahren werden zwei Proteine oder Peptide unter Ausbildung einer nativen Peptidbindung miteinander verknüpft (Schema 4.2). Der Peptidthioester **208** wird von der N-terminalen Cystein-Seitenkette des zweiten

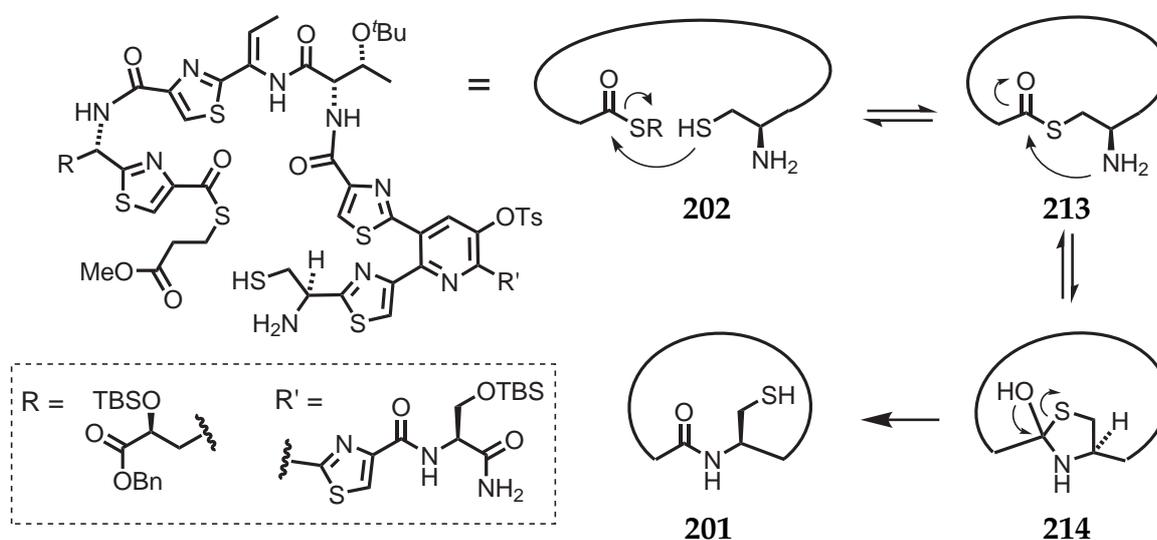


Schema 4.2: Prinzip der Nativen Chemischen Ligation zur Verknüpfung von Peptidfragmenten.

Peptids (**209**) nucleophil angegriffen. Der aus dem Thioester austausch resultierende Thioester **210** lagert, begünstigt durch die schnelle Ausbildung des intermediären Fünfrings **211**, rasch zum Kupplungsprodukt **212** um und erzeugt eine native Peptidbindung an

der Ligationsstelle ($S \rightarrow N$ -Verschiebung).^[207] Beide Peptidfragmente können so in ungeschützter Form miteinander zur Reaktion gebracht werden und liefern das gewünschte Peptid in einem Schritt ohne weitere chemische Transformationen. Die Reaktion läuft typischerweise in wässrigem Milieu unter leicht basischen Bedingungen (Tris-Puffer, pH = 8.5) ab, kann aber auch in Anwesenheit organischer Lösungsmittel durchgeführt werden.^[208]

Übertragen auf die Synthese von Nosiheptid würde sich das in Schema 4.3 gezeigte Szenario ergeben: Der lineare Vorläufer **202** könnte unter den beschriebenen sehr milden Bedingungen zu Monozyklus **201** geschlossen werden. Erwartungsgemäß würde sich



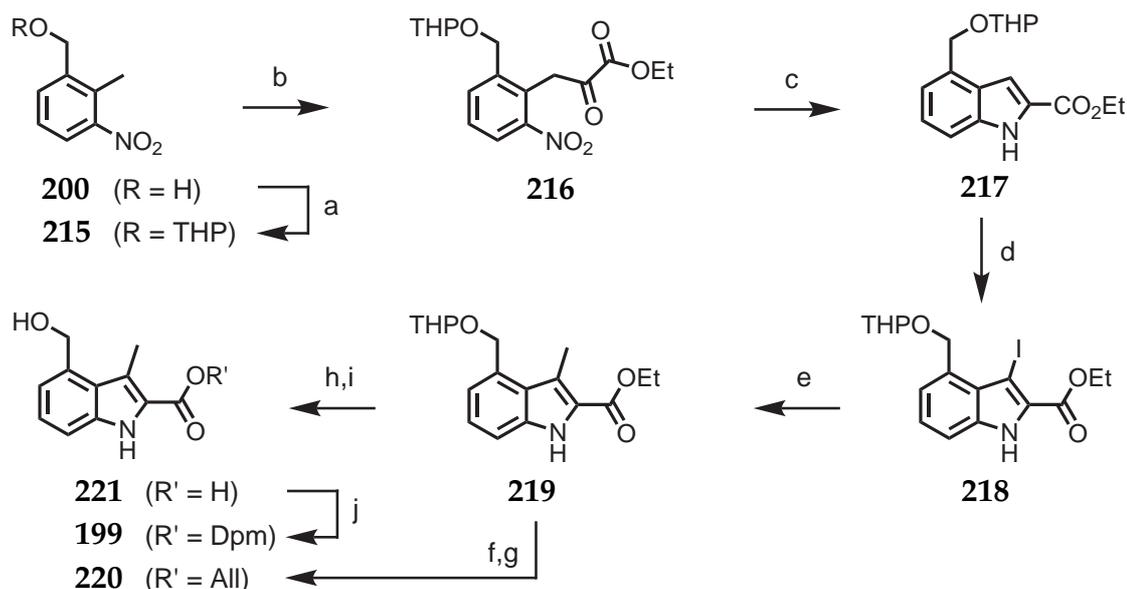
Schema 4.3: Zyklisierung von **202** zu **201** mittels Nativer Chemischer Ligation.

dabei der gebildete Thioester **213** erst zum gemischten Hemiacetal **214** umlagern, um anschließend unter Bildung einer intramolekularen nativen Peptidbindung irreversibel in Makrozyklus **268** zu enden. Die intramolekulare NCL wurde bisher nicht für die Synthese von (kleinen) organischen Molekülen eingesetzt, fand aber bereits bei Zyklopeptidsynthesen Anwendung.^[209–211]

4.2.3. Synthese der Indol-Bausteine

Für die angestrebte Totalsynthese von Nosiheptid wurden die zwei Indolylalkohole **199** und **220** im Gramm-Maßstab hergestellt (Schema 4.4). Einem Literaturhinweis^[144] folgend wurde 2-Methyl-3-nitrobenzylalkohol als THP-Ether geschützt und nach Deprotektionierung mit Oxalsäurediethylester zu α -Ketoester **216** acyliert. Nach Reduktion der Nitrogruppe mittels Pd/C unter H_2 -Atmosphäre kondensierte das resultierende Amin

4. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid



Schema 4.4: Synthese der Indolylalkohole **199** und **220**. Bedingungen: a) 3,4-Dihydro-2H-pyran (DHP), *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 13 h, 95 %). b) (COOEt)₂, NaH, DMF, 0 °C → RT, 15 h, 85 %. c) H₂, Pd/C, EtOH, RT, 1 h 82 %. d) K₂CO₃, I₂, DMF, RT, 5 h, 89 %. e) Me₂Zn, Dioxan, Pd(dppf)Cl₂, 16h, 110 °C, 96 %. f) NaH, Allylalkohol, RT, 2 h. g) 70 % AcOH, RT, 4,5 h, 77 % über 2 Stufen. h) 10 % NaOH, H₂O/EtOH (1:1), 80 °C, 30 min. i) 70 % AcOH, RT, 8 h, 73 % über 2 Stufen. j) Ph₂CN₂, kat. TFA, THF, 60 °C, 3,5 h, 68 %.

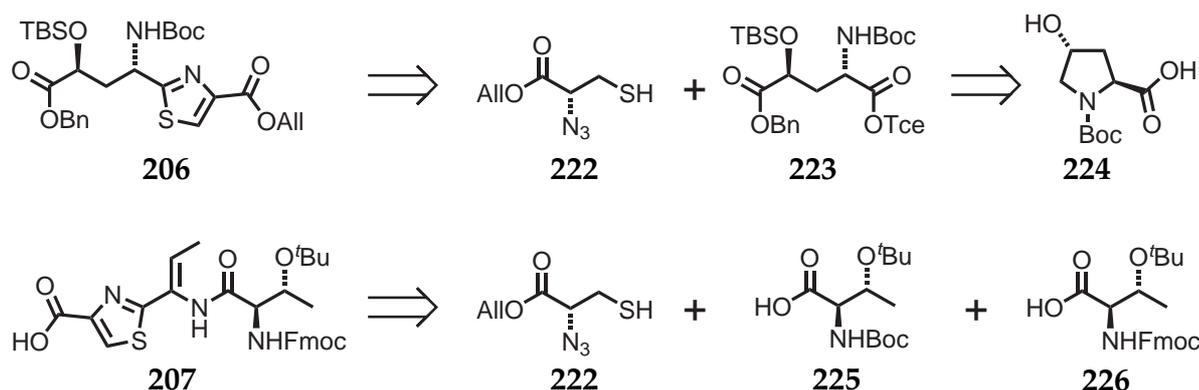
mit der nächstgelegenen Carbonylgruppe unter Bildung von Indol **217**. Zur Einführung der Methylgruppe berichteten Shin *et al.* die Hydrolyse des Ethylesters mit anschließender C-selektiver Methylierung des deprotonierten Indols in 3-Position. Die beschriebene Prozedur konnte jedoch nicht reproduziert werden, es bildete sich lediglich das Hydrolyseprodukt von **217**. Stattdessen gelang es unter Verwendung von K₂CO₃ und elementarem Iod Indol **217** zum Iodindol **218** umzusetzen.^[212] Die anschließende Pd-katalysierte Negishi-Kupplung mit Me₂Zn verlief glatt und lieferte Metylindol **219** als Vorläufer beider Indolylalkoholbausteine in sehr guter Ausbeute.^[213] Allylester **220** konnte durch basische Umesterung und anschließender saurer Spaltung des THP-Ethers in einer Gesamtausbeute von 44 % über sieben Syntheseschritte (durchschnittlich 89 % pro Stufe) erhalten werden. Für die Herstellung der Dpm-geschützten Indolsäure wurde der Indolester **219** basisch hydrolysiert und anschließend mit 70 %-iger Essigsäure an der Hydroxyfunktion entschützt. Die freie Indolcarbonsäure **221** wurde mit Diphenyldiazomethan^[214] unter TFA-Katalyse^[215] bei 60 °C selektiv alkyliert. Indolylalkohol **199** konnte in einer Gesamtausbeute von 28 % über acht Stufen (durchschnittlich 85 % pro Stufe) isoliert werden.

Zusammenfassend konnten beide Indol-Bausteine unterschiedlich geschützt in hohen Gesamtausbeuten hergestellt werden. Während der Diphenylmethylester **199** mit ge-

ringen TFA-Mengen spaltbar ist, lässt sich Allylester **199** mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ entfernen. Diese Syntheseroute gewährleistet gegenüber früheren Berichten die zuverlässige Einführung der Methylgruppe an der 3-Position des Indols. In Zukunft könnten auch andere Alkylzink-Reagentien als Alkylierungsmittel in einer Negishi-Kupplung zum Einsatz kommen.

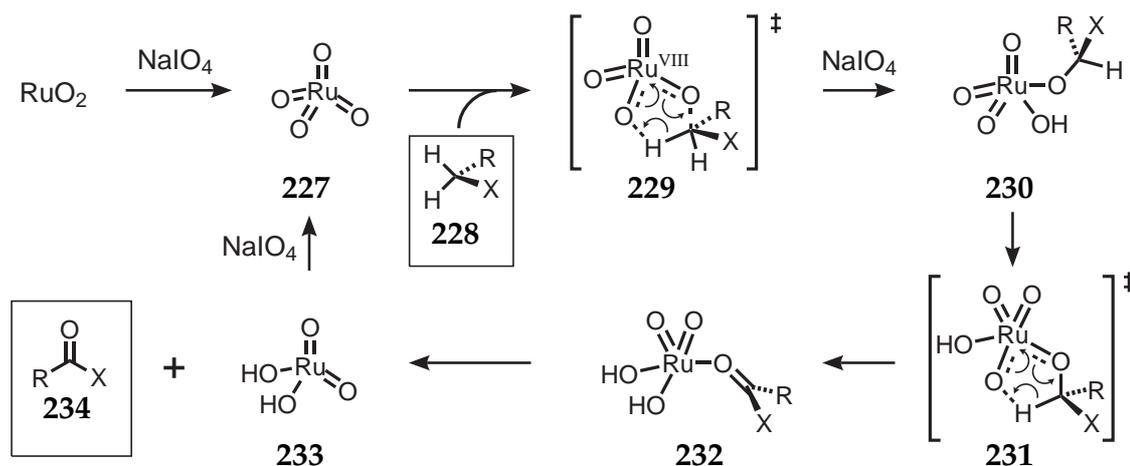
4.2.4. Synthese des Bisthiazol-Bausteins

Bisthiazol **204** sollte konvergent aus den beiden Thiazolen **206** und **207** hergestellt werden. Thiazol **206** lässt sich auf Azid **222** und die orthogonal geschützte γ -Hydroxyglutaminsäure **223** zurückführen, die ihren Ursprung in *trans*-Hydroxyprolin **224** haben könnte. Thiazol **207** könnte im Sinne einer Aza-Wittig-Reaktion aus Azid **222** sowie Fmoc- und Boc-L-Threonin hervorgehen (Schema 4.5). Ein großer Vorteil dieser Synthesestrategie läge in der Einführung der orthogonalen Schutzgruppen in wenigen Syntheseschritten.



Schema 4.5: Retrosynthetische Analyse der Thiazole **206** und **207**.

Gemäß der retrosynthetischen Analyse würde die Synthese der γ -Hydroxyglutaminsäure **223** die regioselektive Oxidation des Hydroxyprolins in α -Position zum Stickstoffatom erfordern. Hierbei könnte ein RuO_4 -katalysiertes Oxidationsverfahren von aktivierten CH_2 -Gruppen zum Einsatz kommen, dessen möglicher Ablauf in Schema 4.6 dargestellt ist.^[216] RuO_4 wird *in situ* durch Oxidation von RuO_2 mittels NaIO_4 generiert, inseriert in die aktivierte α -C-H Bindung von **228** und bildet nach Durchlaufen des füngliedrigen Übergangszustand **229** sowie einer Reoxidation durch NaIO_4 das Ruthenat **230**. In einer zweiten Zwischenstufe **231** findet unter Ausbildung der C-O-Doppelbindung ein weiterer Wasserstofftransfer auf einen Sauerstoff des Ruthenats statt. Nach Abspalten der Carbonylverbindung **234** wird der Katalysator **233** dem Reaktionszyklus oxidativ zurückgeführt.

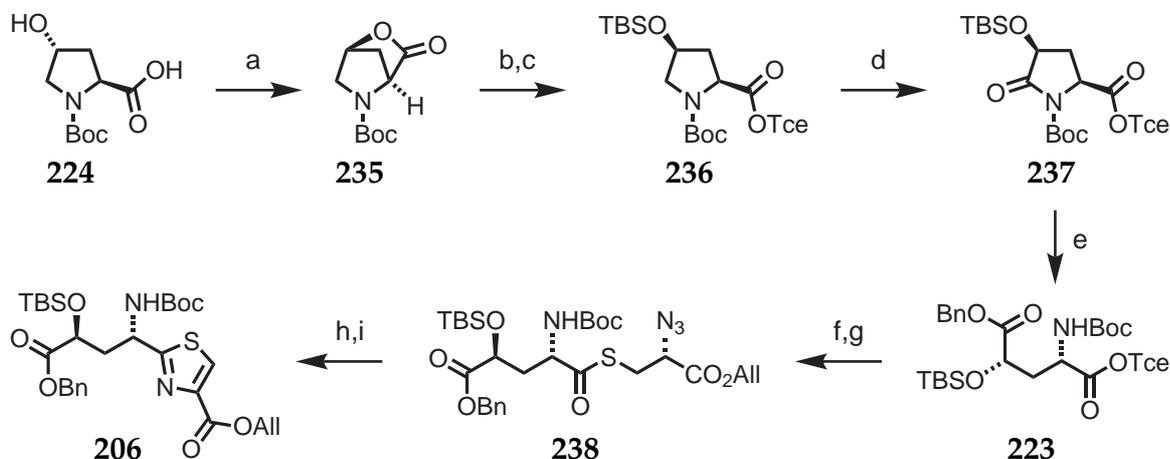


Schema 4.6: Vorgeschlagener Mechanismus der RuO₄-vermittelten Oxidation von aktivierten CH₂-Gruppen nach Bakke et al.^[217,218]

Als Ausgangsmaterial für die γ -Hydroxyglutaminsäure **223** diente das kommerziell erhältliche *N*-Boc-geschützte *trans*-L-Hydroxyprolin **224** (Schema 4.7). Die Konfiguration in der 4-Position der Aminosäure wurde mittels Lactonisierung unter Mitsunobu-Bedingungen^[219] und durch Lactonöffnung von **235** mittels Natriumtrichlorethanolat in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ invertiert. Die Hydroxyfunktion wurde als TBS-Ether geschützt (**236**). Bei Reaktionsansätzen $> 50\text{ mmol}$ musste besonders auf die vollständige Abtrennung des bei der Mitsunobureaktion entstehenden Hydrazins sowie die konstante und homogene Kühlung der Reaktionslösung während der anschließenden Lactonöffnung geachtet werden. Auf diese Weise konnten ausreichend große Mengen des Hydroxyprolins umgesetzt und in den TBS-Ether **236** überführt werden. Unter Anwendung der RuO₄-vermittelten Oxidation von aktivierten CH₂-Gruppen wurde der Pyrrolidinring anschließend analog Tanaka *et al.*^[220,221] α -ständig zum Stickstoff in Pyrrolidinon **237** in sehr guter Ausbeute umgewandelt. Obwohl die Reaktivität der zu oxidierenden C-H Bindung typischerweise in der Reihenfolge tertiär $>$ sekundär $>$ primär abnimmt,^[222] inseriert RuO₄ im vorliegenden Fall durch sterischen Einfluss der TBS- bzw. Boc-Gruppe regioselektiv in die elektronenreichste (sekundäre) C-H Bindung.

Das Lactam **237** konnte dann bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ selektiv mit Natriumbenzylalkoholat geöffnet und so die vierfach orthogonal geschützte γ -Hydroxyglutaminsäure **223** im Gramm-Maßstab erzeugt werden. Der Trichlorethylester wurde in THF mit frisch aktiviertem Zink unter Verwendung eines K₂HPO₄-Puffers gespalten und die freie Säure mit Thiol **222** zu Thioester **238** verknüpft. Nun konnte die in Abschnitt 3 entwickelte Methode der Aza-Wittig-Ringschlüsse für die Synthese von Thiazol **206** angewendet werden. Die

Umwandlung des Azidothioesters **238** in das entsprechende Thiazol **206** gelang glatt und in hohen Ausbeuten.

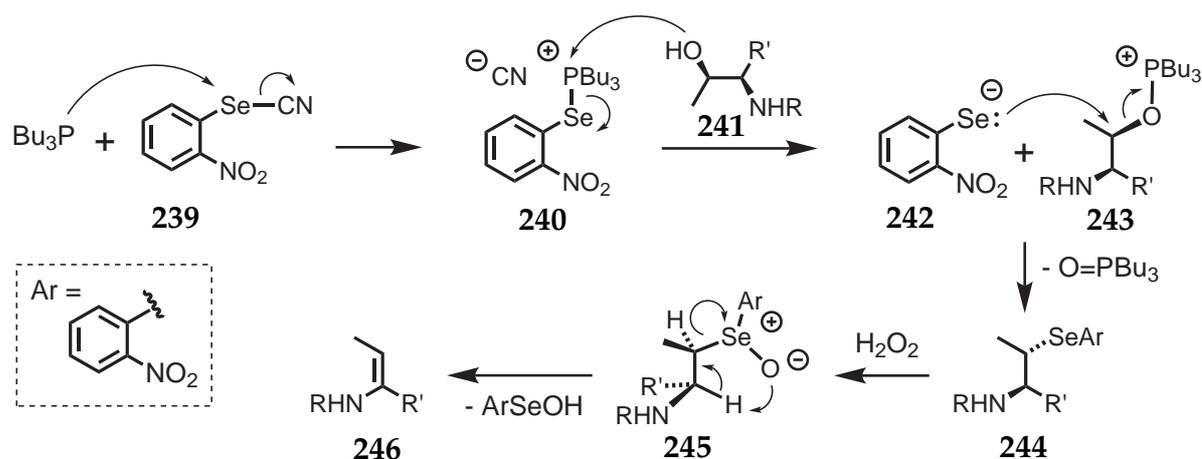


Schema 4.7: Synthese von Thiazol **206** ausgehend von *trans*-L-Hydroxyprolin. Bedingungen: a) PPh_3 , THF, DIAD, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, 62%. b) NaH, 2,2,2-Trichlorethanol, THF, -78°C , 30 min. c) TBS-Cl, Imidazol, DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 13 h, 69% über 2 Stufen. d) RuO_2 , NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{CCl}_4$ (15:9:1), RT, 13 h, 76%. e) NaH, Benzylalkohol, THF, -78°C , 30 min, 63% (87% – basierend auf rückisoliertem **237**). f) 1. Zn, KH_2PO_4 , THF/ H_2O (5:1), RT, 16 h, 85%. g) **222**, HOBT, EDC, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 14 h, 86%. h) PPh_3 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$, 6 h. i) DBU, BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h, 92% über zwei Stufen.

Schlüsselschritte dieser Teilsynthese sind zum einen die RuO_2 -katalysierte Erzeugung von Pyrrolidinon **237** und dessen Öffnung zum γ -Hydroxyglutaminsäureester sowie der anschließende Aufbau des Thiazolrings mittels Aza-Wittig-Ringschluss. Alle genannten Transformationen liefen in guten bis sehr guten Ausbeuten (regioselektiv) ab und ermöglichten auf schnelle und effektive Weise den Aufbau des vollständig orthogonal geschützten Synthesebausteins für die Totalsynthese von Nosiheptid. Thiazol **206** wurde in neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 14% (80% pro Stufe) im Gramm-Maßstab hergestellt. Die Öffnung von Pyroglutamat **237** mit anderen Nucleophilen ermöglicht eventuell nötige Schutzgruppenvariationen in einer frühen Phase der Synthese.

Die Synthese des zweiten Thiazols (**207**) erforderte neben der Verknüpfung der Aminosäurebausteine **222**, **225** und **226** und dem Aufbau des Thiazolings die regioselektive Installierung eines Z-Enamins aus einer der Threonin-Seitenketten. Neben der Aktivierung sekundärer Alkohole als O-Tosylate und anschließender Eliminierung,^[223] gibt es ein sehr mildes Verfahren zur regioselektiven Erzeugung von Dehydroaminosäuren durch *syn*-Eliminierung.^[224] Diese von Grieco *et al.*^[225] ursprünglich für die Generierung terminaler Doppelbindungen entwickelte Methode könnte sich wie in Schema gezeigt für die Synthese von Z-Enaminen nutzen lassen.

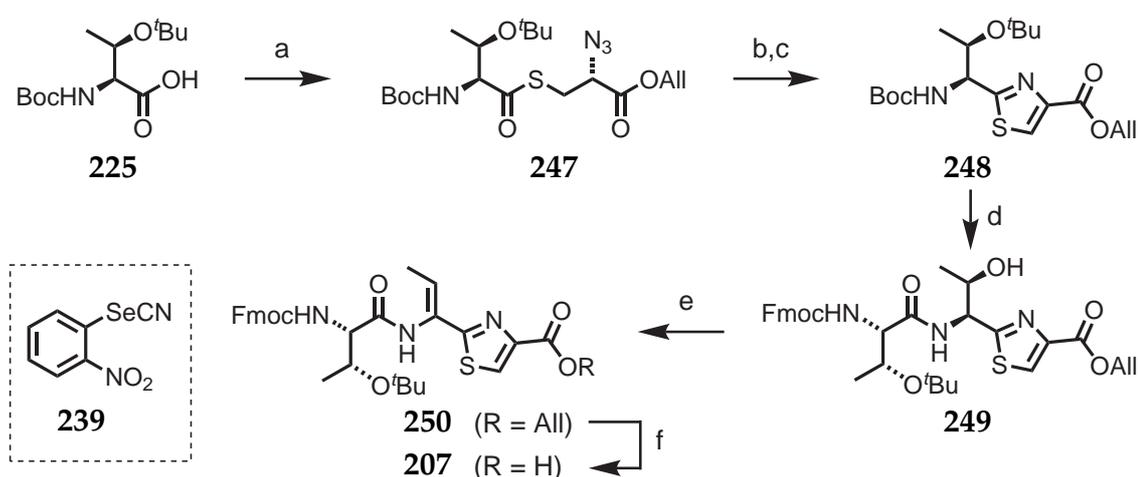
4. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid



Schema 4.8: Aufbau eines Z-Enamins mittels *syn*-Eliminierung, analog Grieco.^[225]

Selencyanid **239** und PBu_3 bilden das Selenphosphoniumsalz **240**, das mit Alkohol **241** zum Phosphoniumkation **243** reagiert. Eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zwischen dem Selenium-Anion **242** und **243** liefert Tributylphosphinoxid und Alkylselenid **244**, das mit H_2O_2 zum intermediären Selenoxid **245** oxidiert wird. Thermische *syn*-Eliminierung führt schließlich zum regioselektiven Aufbau von Z-Enamin **246**.

Unter Anwendung dieser Methode konnte das zweite Thiazol **207** in einer sechsstufigen Synthese für die Verknüpfung mit dem zweiten Thiazolbaustein **206** bereitgestellt werden (Schema 4.9). Hierzu wurde Boc-geschütztes L-Threonin **225** mit Thiol **222** zum



Schema 4.9: Synthese von Thiazol **207**. Bedingungen: a) **222**, HOBT, EDC, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 13 h, 79%. b) PPh_3 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$, 6 h. c) DBU, BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h, 94% über zwei Stufen. d) i. TFA/ CH_2Cl_2 (1 : 1); ii. Fmoc-Thr(O^tBu)-OH, HOBT, EDC, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 14 h, 99%. e) i. **239**, PBu_3 , THF; ii. H_2O_2 , RT, 16 h, 90%. f) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhSiH_3 , CH_2Cl_2 , RT, 10 min, 98%.

Thioester **247** verknüpft. Die Aza-Wittig-Zyklisierung mit anschließender Oxidation führte dann sehr erfolgreich zum Aufbau von Thiazol **248**. Nach gleichzeitiger Entfernung der Boc- und *tert*-Butylgruppe mittels Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 wurde das freie Amin mit Fmoc-L-Threonin *N*-selektiv zu Amid **249** verknüpft. Unter Verwendung von Grieco Reagenz **239** und Tributylphosphin in THF konnte das *Z*-konfigurierte Enamin **250** regioselektiv installiert werden. Die Qualität des verwendeten Selencyanids war von entscheidender Wichtigkeit für den Erfolg der Reaktion. Beste Ausbeuten konnten nur mit selbst hergestellten Reagenz erhalten werden.^[226] Das kommerziell erhältliche Material musste in jedem Fall vor Verwendung durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und getrocknet werden.

Zur Verknüpfung der beiden Thiazole musste nun der Allylester gespalten werden; dies gelang Pd^0 -katalysiert in CH_2Cl_2 unter Verwendung von Phenylsilan als Abfangreagenz.^[227] Auf diese Weise konnte Thiazol **207** in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 65 % (93 % pro Stufe) ebenfalls im Gramm-Maßstab hergestellt werden.

Bisthiazol **204** wurde nach Boc-Entschützung von **206** aus den beiden Teilbausteinen **251** und **207** unter Verwendung von HOBt/EDC in CH_2Cl_2 aufgebaut. Für die mäßige Ausbeute dieser Reaktion könnte die hohe Reaktivität des *in situ* erzeugten Amins **251** verantwortlich sein. Verbindungen dieser Art neigen begünstigt durch die Fünfring-Geometrie zur Bildung von Lactamen (vgl. Abschnitt 4.4.2).^[146] Die Fmoc-Entschützung gelang dann mit DBU/Piperidin in CH_2Cl_2 im 500-Milligramm-Maßstab (Schema 4.10).

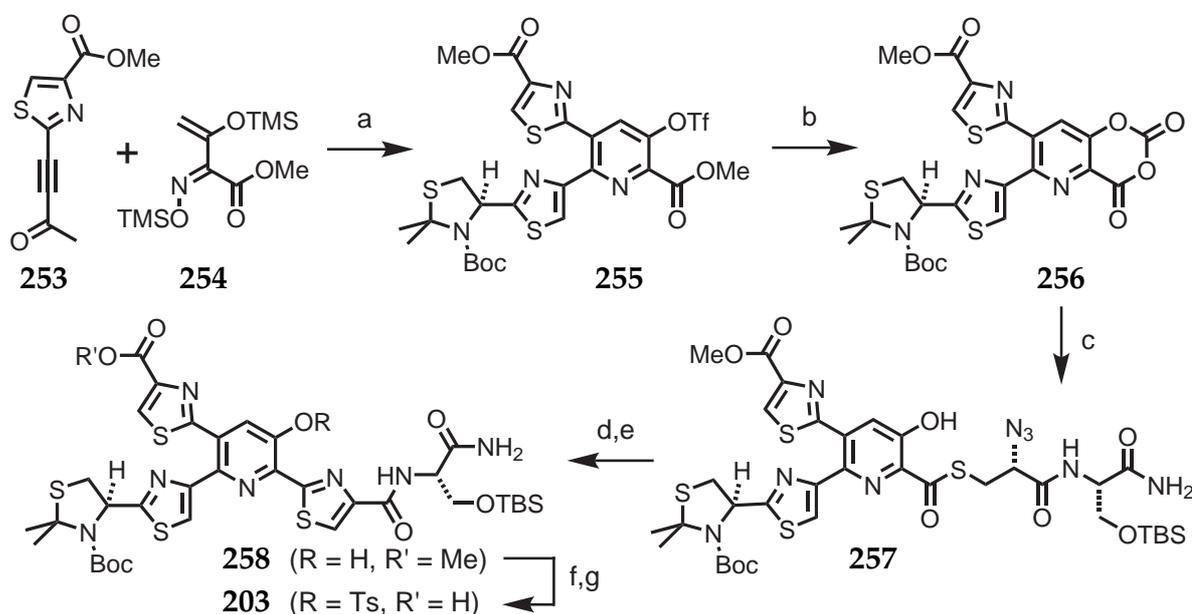


Schema 4.10: Verknüpfung der Teilbausteine **251** und **207** zu Bisthiazol **204**. Bedingungen: a) TFA/ CH_2Cl_2 (1:2), RT, 1 h. b) HOBt, EDC, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 h, 58 % über zwei Stufen. c) 1 % DBU, 1 % Piperidin, CH_2Cl_2 , RT, 20 min, 96 %.

4.2.5. Synthese des Hydroxypyridins

Die Synthese des Hydroxypyridin-Bausteins **203** wurde von Jinyong Lu^[148] durchgeführt und soll hier nur in Kürze beschrieben werden (Schema 4.11). Das Hydroxypyridin-

Gerüst wurde mit einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 aus Alkin **253** und Heterodien **254** mit einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion aufgebaut. Für die Synthese des Bisthiazolhydroxypyridin **255** kam eine mehrstufige Hantzsch-Synthese zum Einsatz.^[140] In drei Stufen gelang es dann aus dem Methylester **255** das zyklische Anhydrid **256** zu erhalten und dieses mit Thiol **190** zu Thioester **257** umzusetzen. Die in Abschnitt 3.6 vorgestellte Modellreaktion erwies sich erfreulicherweise als übertragbar: Die dabei etablierten Aza-Wittig-Bedingungen ermöglichten den Aufbau des Trithiazolhydroxypyridin **258** in sehr guten Ausbeuten. Für die weitere Synthese wurde die Hydroxyfunktion am Pyridinring, die bei der ersten Esterspaltung assistiert hatte, als Tosylester geschützt und der verbleibende Methylester mittels Me_3SnOH ^[228] glatt zu Baustein **203** hydrolysiert.

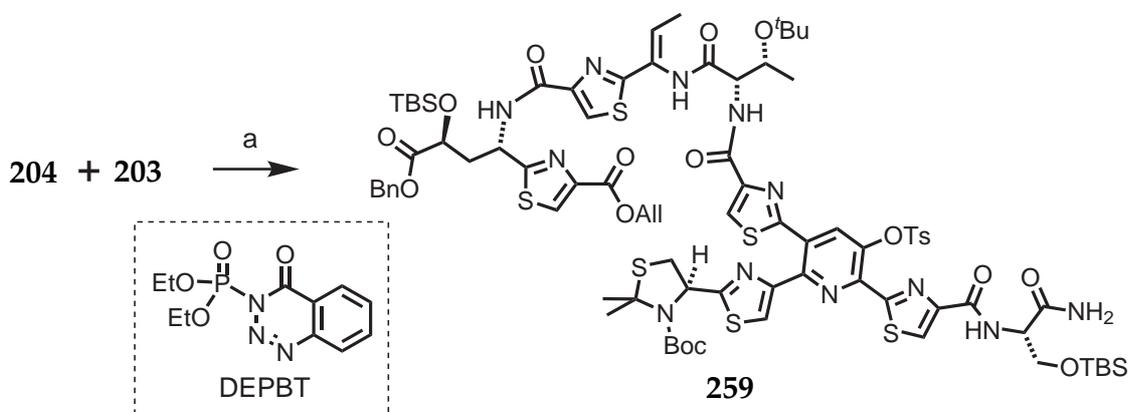


Schema 4.11: Verknüpfung der Teilbausteine **251** und **207** zu Bisthiazol **204**. Bedingungen: a) Mehrere Stufen^[140]. b) 3 Stufen^[148] c) **190**. d) PPh_3 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$, 13 h. e) DBU, BrCCl_3 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 14 h, 74 % über vier Stufen. f) TsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h. g) Me_3SnOH , 73 % über zwei Stufen.

4.2.6. Verknüpfung der Bausteine und Ringschluss mittels NCL

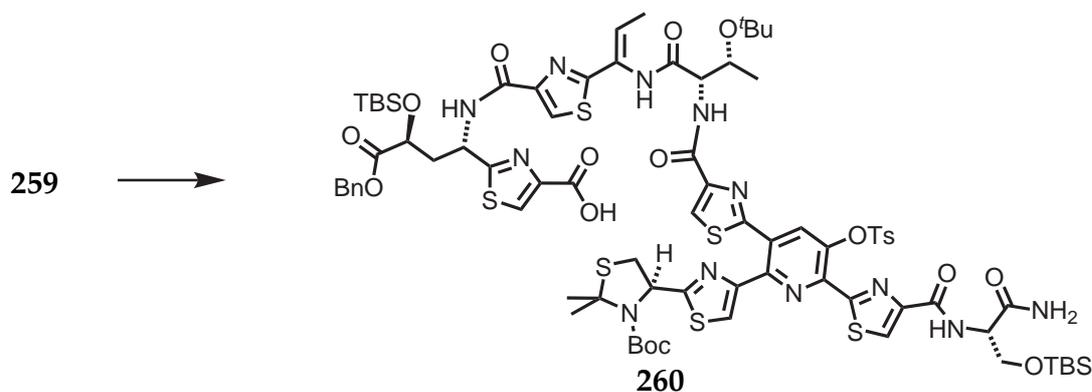
Mit beiden Bausteinen (**204** und **203**) in der Hand konnte nun deren Verknüpfung und die vorgesehene Zyklisierung mittels Nativer Chemischer Ligation erprobt werden. Nach erfolgreicher Optimierung der Kupplungsbedingungen (Dissertation Lu)^[148] gelang es – trotz hoher Komplexität der Einzelkomponenten – Verbindung **259** in guten Ausbeuten herzustellen; letztendlich führte die Verwendung des Kupplungsreagenzes 3-

(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on (DEPBT)^[229,230] unter basischen Bedingungen in THF zum Erfolg (Schema 4.12).



Schema 4.12: Verknüpfung der Bausteine **204** und **203** zu **259**. Bedingungen: a) DEPBT, NaHCO₃, THF, RT, 13 h, 50-60 %.

Um die Ligation vorzubereiten musste Allylester **259** selektiv gespalten und das maschierte Cystein entschützt werden. Für die in Schema 4.13 gezeigte Allylesterspaltung kam Pd(PPh₃)₄ zum Einsatz.^[231,232] Um gute Reaktivität sicher zu stellen wurde dieses stets selbst hergestellt, da mit dem kommerziell erhältlichen Material oft nur schlechte Ausbeuten erzielt wurden. Die Ergebnisse dieser Reaktion sind in Tabelle 4.1 zusammengestellt.



Schema 4.13: Pd-katalysierte Spaltung von Allylester **203**. Reaktionsbedingungen in Tabelle 4.1

Während die Verwendung einer Mischung aus HCO₂H und Et₃N als Nucleophil (Eintrag a), die bei der Entschützung von Allylester **250** bereits erfolgreich eingesetzt wurde, zur Z/E-Isomerisierung des Enamins führte, verursachte der Einsatz des Abfangreagenzes Morpholin (Eintrag b), trotz O₂-freiem Lösungsmittel, Oxidation von – wahrscheinlich – einem der Thiazolringe. Eine saubere Pd(PPh₃)₄-katalysierte Entschützung des

4. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid

Tab. 4.1.: Allylesterspaltung mittels Pd(PPh₃)₄-Katalyse (10 mol%).

	Katalysator	Nucleophil	Lösungsmittel	Ergebnis
a	Pd(PPh ₃) ₄	HCO ₂ H/Et ₃ N (1:1)	THF (O ₂ -frei)	Isomerisierung des Enamins
b	Pd(PPh ₃) ₄	Morpholin	THF (O ₂ -frei)	Oxidation ([M+16])
c	Pd(PPh ₃) ₄	PhSiH ₃	CH ₂ Cl ₂ (O ₂ -frei)	saubere Reaktion

Allylesters konnte schließlich mit Phenylsilan als reaktiv wirkendes Additiv erzielt werden. Dieses Verfahren konnte ebenfalls erfolgreich auf die Entschützung von anderen Allylestern in dieser Arbeit (beispielsweise **250**) angewandt werden und lieferte stets gute bis sehr gute Ausbeuten. Wie die HPLC-MS-Analyse in Abbildung 4.2 zeigt, konnte die gewünschte Carbonsäure **260** sauber isoliert und charakterisiert werden.

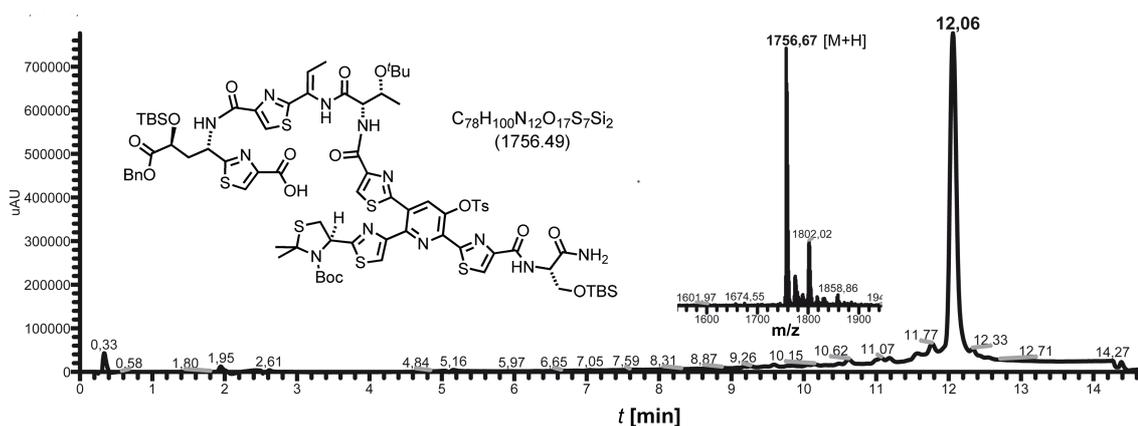
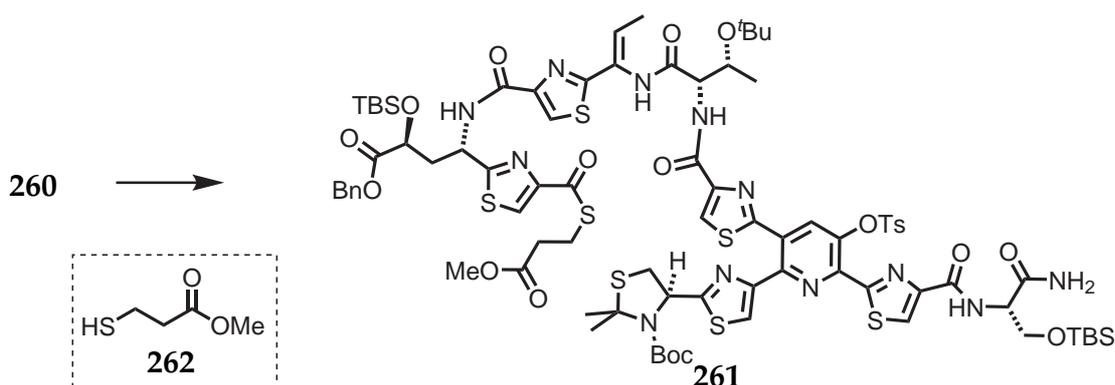


Abb. 4.2.: HPLC-MS-Analyse für Carbonsäure **260**.

Die Ergebnisse der in Schema 4.14 gezeigten Umwandlung von Carbonsäure **260** in einen für die Native Chemische Ligation geeigneten Thioester sind in der angehängten Tabelle zusammengefasst. Die in dieser Arbeit bisher angewandten Standardverfahren für die Herstellung von Thioestern (Einträge **a-c**) lieferten den gewünschten Thioester **261** nur in Spuren. Neben der Entstehung von Zersetzungs- oder Nebenprodukten zeigten alle Reaktionen einen sehr langsamen, unvollständigen Umsatz. Erst die Zugabe von PBu₃ führte zu vollständigem Verbrauch des Ausgangsmaterials und dessen Umwandlung in den stabilen Thioester **261**. Es gelang das Reaktionsprodukt zu isolieren und mittels HPLC-MS-Analyse zu charakterisieren (Abbildung 4.3). Man kann annehmen, dass PBu₃ als nucleophiler Acylierungskatalysator sowie als Reduktionsmittel wirkt, welches die O₂-vermittelte Disulfidbildung zurückdrängt.



Schema 4.14: Herstellung von Thioester 261. Reaktionsbedingungen: Tabelle.

Kupplungsbedingungen	Lösungsmittel	Ergebnis
a 262, HOBT, EDC, DIPEA	CH ₂ Cl ₂	langs. Reaktion, Zersetzung
b 262, DIC, DMAP	CH ₂ Cl ₂	langs. Reaktion, Nebenprodukte
c 262, EDC, DMAP	DMF/CH ₂ Cl ₂ (1:9)	langs. Reaktion, unvollständig
d 262, EDC, DMAP, PBu ₃	CH ₂ Cl ₂	saubere Reaktion

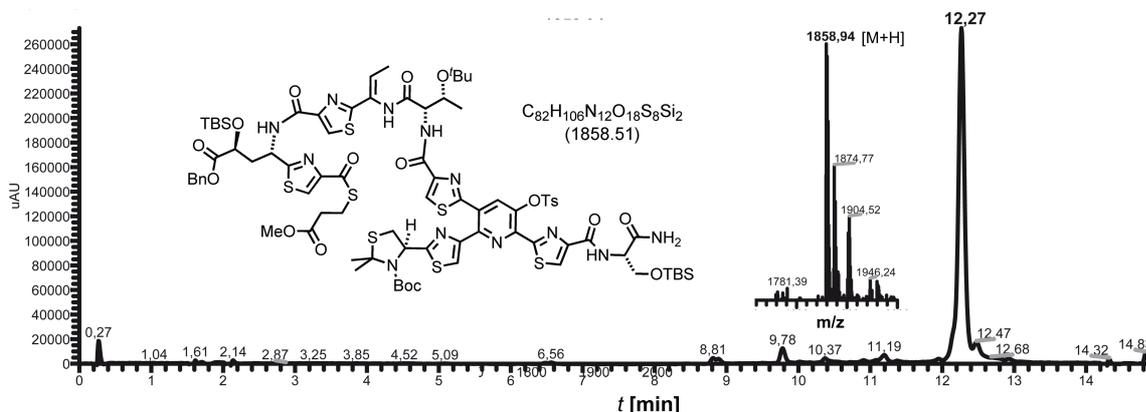
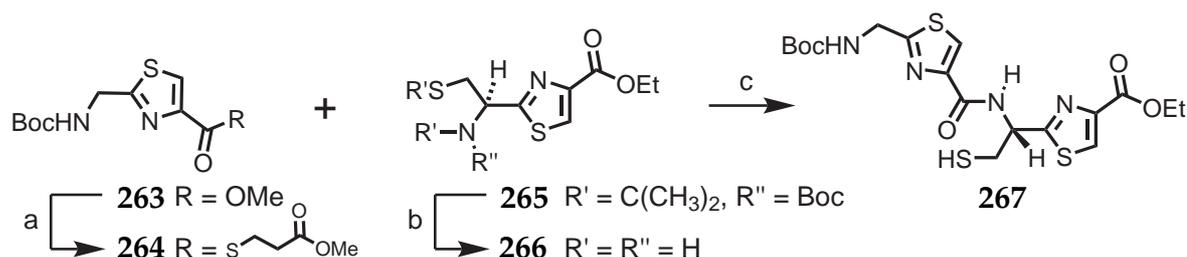


Abb. 4.3.: HPLC-MS-Analyse für Thioester 261.

Nun sollte die Spaltung des Ketals das für die Native Chemische Ligation benötigte Cystein freisetzen. Zuvor wurde jedoch die prinzipielle Durchführbarkeit der NCL an dieser Art von Molekülen mit dem in Schema 4.15 gezeigten Testsystem überprüft und geeignete Reaktionsbedingungen etabliert. Die Verbindungen 263 und 265 stammen hierbei aus der Zusammenarbeit mit S. Harkal bei den Aza-Wittig-Ringschlüssen und wurden in den Thioester 264 bzw. in das Thiol 266 überführt. Die Tabelle fasst die einzelnen Experimente zur Optimierung der Reaktionsbedingungen zusammen.

4. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid



Schema 4.15: Testsystem für die Native Chemische Ligation. Reaktionsbedingungen: a) i. LiOH, H₂O, THF; ii. HSCH₂CH₂CO₂Me, HOBT, Et₃N, EDC, CH₂Cl₂/DMF. b) TFA/CH₂Cl₂ (9:1). c) DMF/Phosphatpuffer (3:1, pH 9), 4 % (v/v) Thiophenol, Tris(2-carboxyethyl)phosphin (TCEP).

	Reaktionsbedingungen	Lösungsmittel	Ergebnis
a	4 % ^a PhSH, 2 % NMM	DMF	Disulfide aus 266
c	4 % PhSH	DMF/NaP _i -Puffer ^b (3:1, pH 7)	Nebenprodukte
d	4 % PhSH	DMF/NaP _i -Puffer (3:1, pH 9)	Disulfidmischung
d	4 % PhSH, TCEP	DMF/NaP _i -Puffer (3:1, pH 9)	267 als Hauptprodukt

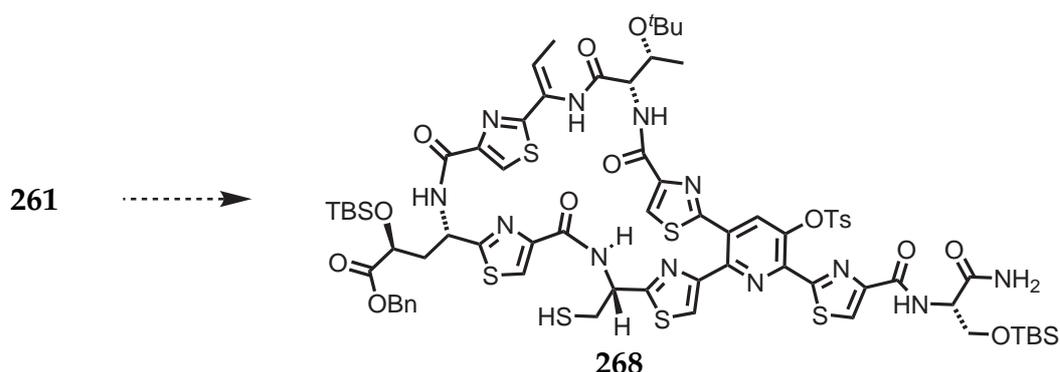
^aVolumen-%

^b0.1 M Na₂PO₄ in H₂O (bidest.)

In organischen Lösungsmitteln wie DMF stellte man unter basischen Bedingungen vorwiegend die Bildung von Disulfiden aus Verbindung **266** fest. Bei der Verwendung eines 3:1-Gemischs aus DMF und neutralem Phosphatpuffer konnte lediglich ein Gemisch aus oxidativ erzeugten Nebenprodukten gefunden werden. Im leicht basischen Milieu (bei pH 9) wurden Spuren des zu erwartenden NCL-Produkts **267** gefunden; dieses ging jedoch sowohl mit Thiophenol, als auch mit Thiol **266** rasch eine Reaktion zu den entsprechenden Disulfiden ein. Die Zugabe von TCEP als Reduktionsmittel führte schließlich zur Bildung signifikanter Mengen des Kupplungsprodukts **267**.

Die so etablierten Bedingungen für die Native Chemische Ligation sollten nun intramolekular auf Thioester **261** angewandt werden. Hierzu war geplant, das Thioaminal *in situ* zu spalten und anschließend die intramolekulare Thioumesterung einzuleiten.

Die in Abbildung 4.16 gezeigte Reaktionskaskade (Entschützung und Zyklisierung) wurde unter den in Tabelle 4.2 aufgelisteten Bedingungen getestet. Unter Verwendung von TFA in CH₂Cl₂ (1:9) konnte die *N*-Boc-Gruppe von **261** selektiv entfernt werden (Eintrag **a**). Die darauf folgende Behandlung mit 5%-iger Zitronensäure führte zwar zur Spaltung des Thioaminals, gleichzeitig gingen aber auch die *tert*-Butyl- sowie die TBS-Schutzgruppe des primären Alkohols verloren. In wässrigem Phosphatpuffer (pH 7)



Schema 4.16: *In situ*-Entschützung von Ketal **261** und anschließende Zyklisierung mittels NCL.

Tab. 4.2.: Versuche zur Entschützung und Zyklisierung von **261** mittels NCL.

	Entschützung	Zyklisierung	Entschützung von
a	1. CH ₂ Cl ₂ /TFA (9:1) 2. Zitronensäure (5%) ^c	1 % ^a PhSH, NaP _i ^b (pH 7)	1. Boc; 2. Ketal, ^t Bu, TBS keine Zyklisierung
b	1. CH ₂ Cl ₂ /TFA (9:1) 2. MeO-NH ₂ , H ₂ O	1 % PhSH, DMF/NaP _i (pH 9)	<i>dto</i> keine Zyklisierung
c	1. CH ₂ Cl ₂ /TFA (9:1) 2. wie b /DMF, P(CH ₂ OH) ₃	1 % PhSH, DMF/NaP _i (pH 9)	<i>dto</i> keine Zyklisierung
d	1. CH ₂ Cl ₂ /TFA (9:1) 2. MeO-NH ₂ /DMF, PBU ₃	1 % PhSH, DMF/NaP _i (pH 9)	<i>dto</i> keine Zyklisierung
e	1. CH ₂ Cl ₂ /TFA (4:1), TES 2. wässr. Aufarbeitung	1 % PhSH, DMF/NaP _i (pH 9)	Zersetzung keine Zyklisierung
f	1. CH ₂ Cl ₂ /TFA (4:1), TES 2. wässr. Aufarbeitung	Pyridin/CH ₂ Cl ₂	<i>dto</i> keine Zyklisierung

^aVolumen-%

^b0.1 M Na₂PO₄ in H₂O (bidest.)

^cGewichts-%

war anschließend kein Ringschluss zu beobachten. Die Behandlung des Boc-entschützten Thioaminals mit *N*-Methoxyamin^[233] (Eintrag **b**) lieferte ebenfalls einen nahezu komplett entschützten (Thioaminal, ^tBu- und TBS-Gruppe) Zyklisierungsvorläufer, der sich unter den im Testsystem etablierten Bedingungen nicht zu Monozyklus **268** schließen ließ. Die Zuhilfenahme von unterschiedlichen Phosphinen (Einträge **c** und **d**) sowie der Ausschluss von H₂O während der Spaltung des Ketals brachte nicht das erhoffte Ergebnis,

sondern führte ebenfalls zur unselektiven Entfernung der Schutzgruppen – Zyklisierung trat auch in diesen Fällen nicht ein. Die gleichzeitige Spaltung der *N*-Boc-Gruppe und des Ketals mit einem höheren Anteil an TFA führte selbst bei Verwendung von Et₃SiH als Abfangreagenz nicht zur vollständigen und selektiven Freisetzung des Cysteinrests. Die anschließende wässrige Aufarbeitung hatte die Zersetzung von **261** zur Folge. Der Ringschluss des teilentschützten Zyklisierungsvorläufers fand weder im Phosphatpuffergemisch noch in Pyridin/CH₂Cl₂ statt.

4.2.7. Fazit

Die Herstellung der Teilstrukturen von Nosiheptid (Indole **199** und **220**, Bisthiazol **204** und Hydroxypyridin **203**) verlief nach Optimierung einzelner Syntheseschritte äußerst zufriedenstellend und alle Komponenten konnten in ausreichender Menge für die Folgechemie in hohen Gesamtausbeuten isoliert werden. Die Verknüpfung des Bisthiazols mit dem Hydroxypyridin zu Verbindung **259** wurde nach Variation diverser Kupplungsreagenzien realisiert, die Umwandlung des erhaltenen Allylesters in einen geeigneten Thioester für die Native Chemische Ligation funktionierte sehr gut.

Problematisch dagegen war die selektive Entschützung des maskierten Cysteins: Hier konnten keine adäquaten Bedingungen zur Spaltung des Ketals gefunden werden, ohne dabei andere Molekülteile unberührt zu lassen. Die unsaubere Reaktion zum direkten Zyklisierungsvorläufer verhinderte dann wahrscheinlich auch dessen Ringschluss zum Makrozyklus **268**.

4.3. Synthesekonzept 2 – Makrolaktamisierung

Basierend auf den bisher gewonnenen Erkenntnissen über die Chemie der Einzelbausteine wurde die Synthesestrategie modifiziert und anstelle der intramolekularen Nativen Chemischen Ligation ein Ringschluss durch Makrolaktamisierung erprobt.

4.3.1. Retrosynthese

Monozyklus **201** könnte in dieser Synthesestrategie genauso als Nosiheptid-Vorläufer dienen (Abbildung 4.4). Für das Design eines geeigneten Zyklisierungsvorläufers müsste lediglich einer der vier möglichen retrosynthetische Zerlegungen (A-D) angestrebt und die Schutzgruppen entsprechend angepasst werden.

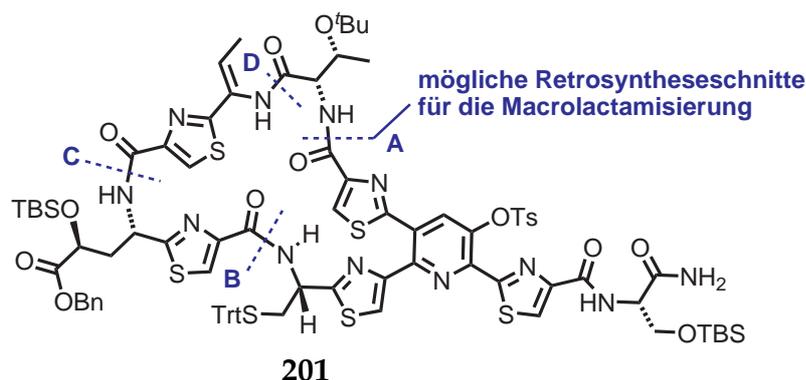
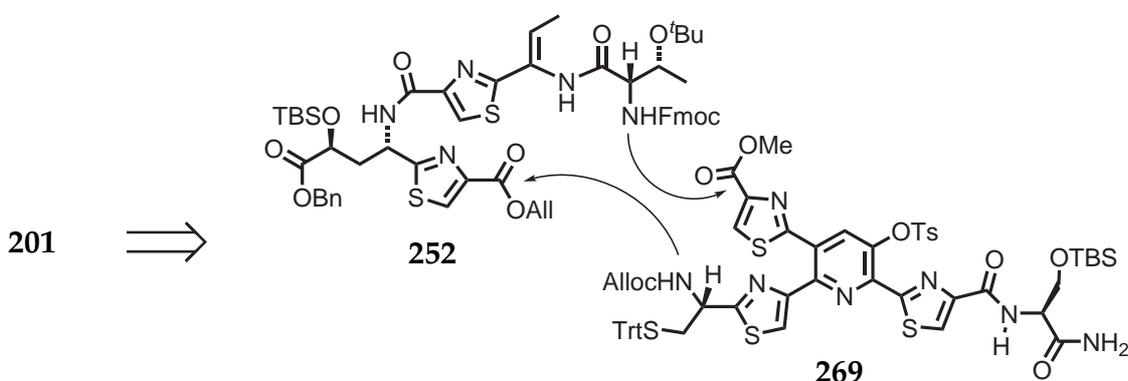


Abb. 4.4.: Nosiheptid-Vorläufer **201** und dessen retrosynthetische Analyse.

Aufgrund der fortgeschrittenen Vorarbeiten bot sich die Durchführung der Macrolactamisierung unter alternativer Knüpfung von Amidbindung **A** oder **B** an. Während der Bisthiazol-Baustein beibehalten werden konnte, musste das Hydroxypyridin mit einem neuen Schutzgruppenmuster versehen werden.^[148] Schema 4.17 zeigt die Einzelbausteine für die angestrebte Macrolactamisierung.

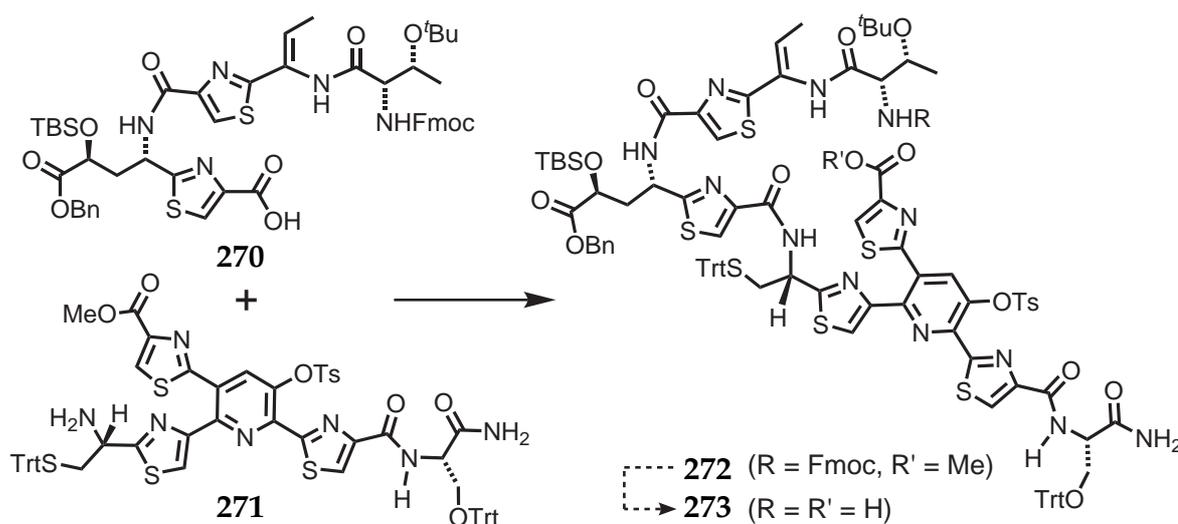


Schema 4.17: Synthesebausteine für die Macrolactamisierung.

Zyklus **201** lässt sich aus Bisthiazol **252** und Hydroxypyridin **269** über die beiden gezeigten Routen aufbauen. Die eine Strategie (oben) sieht den Ringschluss nach Verknüpfung der Threonin-Aminogruppe mit der 5-Thiazolylcarbonsäure im unteren Teil des Moleküls vor – dies entspricht prinzipiell der Vorgehensweise, die bereits für die Native Chemische Ligation vorgesehen war. Alternativ könnte das Cystein-Amin mit der Thiazolylcarbonsäure des Bisthiazols verknüpft werden (unten) und die Macrolactamisierung anschließend über das verbleibende Amin-Carbonsäure-Paar erfolgen.

4.3.2. Macrolactamisierung 1

Aufgrund der schnelleren Zugänglichkeit^[148] des Hydroxypyridins **269** mit freier Cystein-Aminogruppe und der Tatsache, dass sich der Allylester von **252** schnell und selektiv entschützen lässt, wurde zuerst versucht Amidbindung **B** zu installieren. Nach Entfernung der *N*-Fmoc-Gruppe und Hydrolyse des 5-Thiazolylmethylrestes sollte der Ringschluss über Amidbindung **A** erfolgen (Schema 4.18).



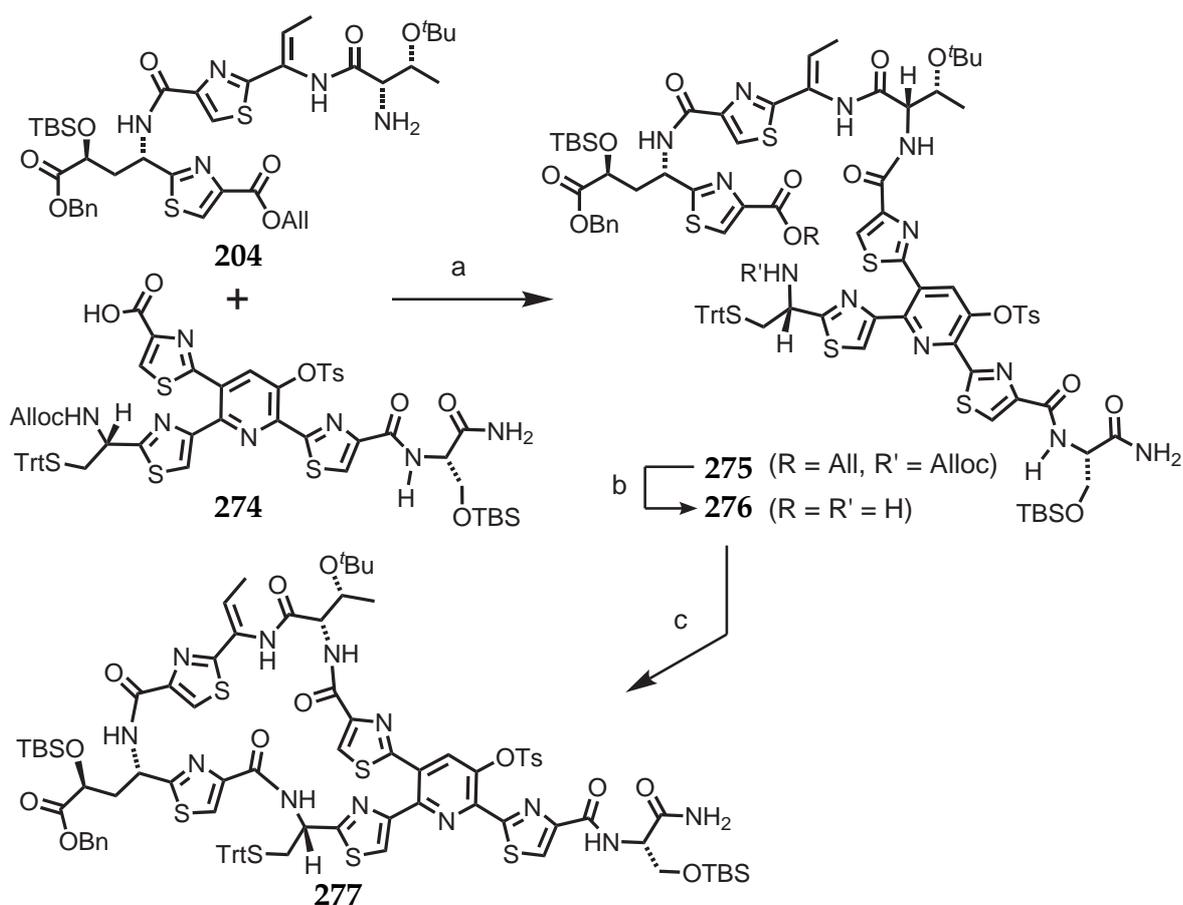
Schema 4.18: Verknüpfung der Bausteine **270** und **271** (Cys-NH₂ → Tzl-CO₂H).

Während die Verknüpfung von Bisthiazol **270** mit Hydroxypyridin **271** über die Cystein-Aminogruppe und die Thiazolylcarbonsäure zum Kupplungsprodukt **272** mit der bereits in Abschnitt 4.2.6 angewandten Methode zufriedenstellend verlief, erwies sich die Entfernung der *N*-Fmoc-Gruppe mit DBU und Piperidin in CH₂Cl₂ als problematisch. Aus dem Rohprodukt konnte der Zyklisierungsvorläufer **273** durch Hydrolyse des Methylrestes nicht gewonnen werden.

4.3.3. Macrolactamisierung 2

Da die Verknüpfung der Einzelbausteine über Amidbindung **A** bereits in Abschnitt 4.2.6 funktioniert hatte, wurde nun diese Strategie für die Macrolactamisierung verfolgt. Die Alternativroute, bei der erst die Amidbindung zwischen dem Cysteinrest und der Thiazolylcarbonsäure geknüpft wurde, war erfolgreich. So konnte Bisthiazol **204**^[148] mit dem Hydroxypyridin **274** zu Peptid **275** umgesetzt werden (Schema 4.19).

Um den Macrozyklus zu schließen mussten sowohl der Allylester als auch die *N*-



Schema 4.19: Verknüpfung der Bausteine **204** und **274** und anschließende Macrolactamisierung zu Monozyklus **277** unter Hochverdünnung. Bedingungen: a) DEPBT, NaCO₃, THF, RT, 14 h, 40-50 %. b) 20 mol% Pd(PPh₃)₄, PhSiH₃, CH₂Cl₂, RT, 20 min. c) HATU, DIPEA, CH₂Cl₂/DMF (20:1), RT, 16 h, 30-60 % (Ansatzgröße: 1-2 mg).

Alloc-Gruppe entfernt werden. Dies gelang in einem Schritt unter Verwendung von Pd(PPh₃)₄, welches bereits erfolgreich bei der einfachen Spaltung von Allylester **259** seine Anwendung fand. Der lineare Zyklisierungsvorläufer wurde nun der Macrolactamisierung ausgesetzt. Hierzu wurde eine Lösung des linearen Zyklisierungsvorläufers **276** mittels Spritzenpumpe langsam zu einer Suspension von HATU in CH₂Cl₂/DMF (20:1) getropft. Der in einer sehr geringen Konzentration *in situ* entstehende Aktivester wurde intramolekular vom gegenüberliegenden Amin des Cysteinrestes angegriffen um auf diese Weise den Makrozyklus zu schließen. Abbildung 4.5 zeigt die HPLC-MS-Analyse des über die Macrolactamisierung erhaltenen Monozyklus **277**.

Aufgrund der hohen Säurelabilität der TBS-Gruppe am primären Alkohol (Spaltung mit < 5 % TFA in CH₂Cl₂) war Makrozyklus **277** aber nur schwer handhabbar und für die Folgechemie (insbesondere bei der Entschützung der S-Triethylgruppe) daher nur bedingt

4. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid

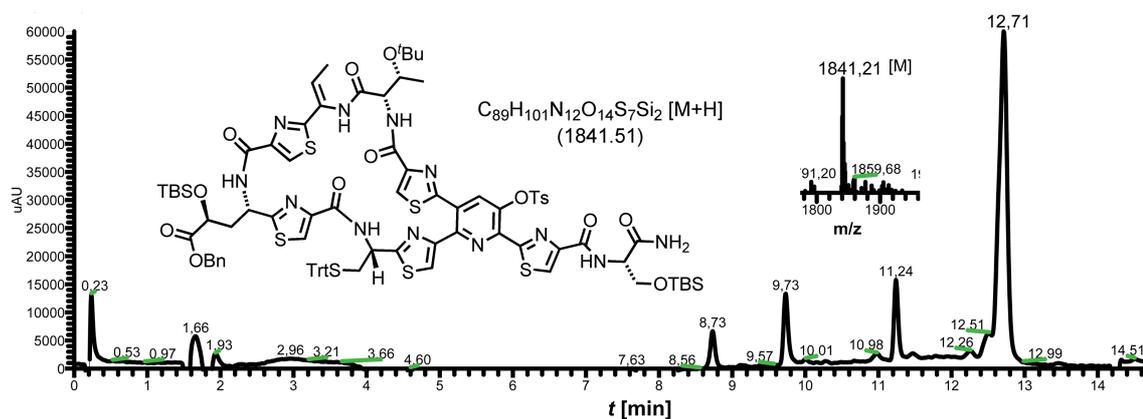


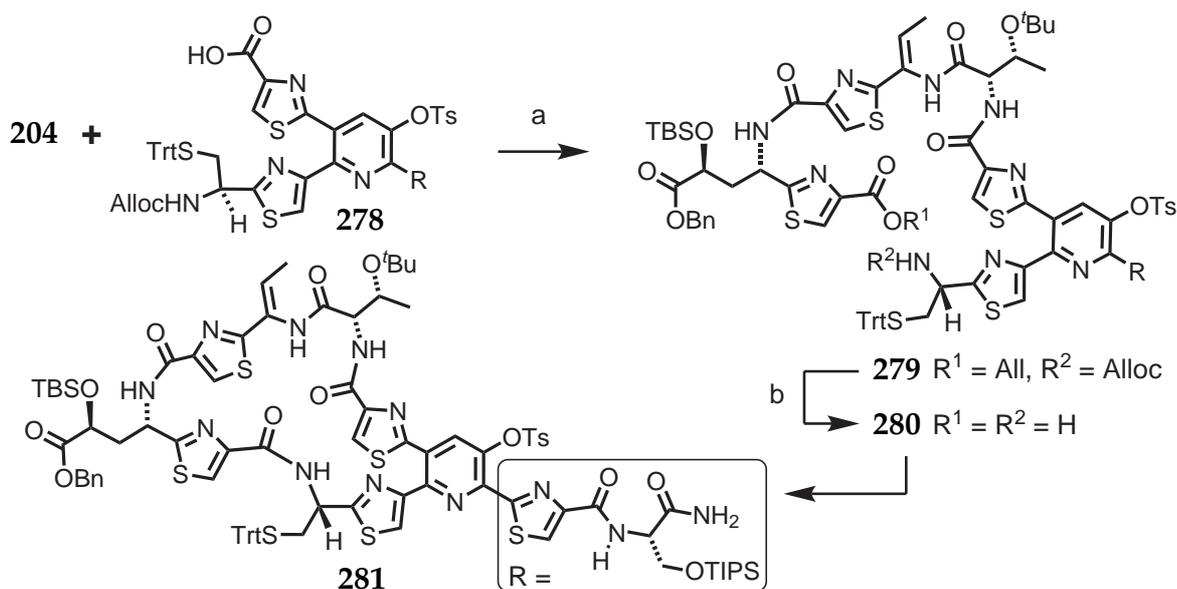
Abb. 4.5.: HPLC-MS-Analyse für Macrozyklus 277.

verwendbar. Da sich die Silylschutzgruppen bisher bewährt hatten, sollte anstelle der TBS-Gruppe ein stabilerer TIPS-Ether installiert werden. Die Darstellung des entsprechenden Synthesebausteins gelang ausgehend von Hydroxypyridin **255** (Abschnitt 4.2.5) in guten Ausbeuten.^[148]

4.3.4. Macrolactamisierung 3

Der Austausch der TBS- gegen die stabilere TIPS-Schutzgruppe erbrachte nicht nur die gewünschte Stabilität im Molekül, sondern führte auch zu besseren Ausbeuten in der Parallelentschützung und in dem Schlüsselschritt, der Macrolactamisierung. Beide Transformationen erfolgten unter den erprobten Bedingungen in jeweils über 80 % Ausbeute und lieferten Macrozyklus **281** als gut isolier- und handhabbaren Nosiheptidvorläufer (Schema 4.20). Abbildung 4.6 zeigt die HPLC-MS-Analyse des Zyklisierungsprodukts; neben der gezeigten Verbindung konnte die Anwesenheit eines Isomers von **281** (10 %) detektiert werden.

Nachdem eine passende Schutzgruppenstrategie für die effiziente Herstellung des stabilen Nosiheptid-Vorläufers gefunden war, sollte nun der Benzylester von **281** gespalten und mit Indolylalkohol **199** verknüpft werden. Anschließend war geplant die *S*-Trityl-Gruppe des Cysteinrests sowie den Dpm-Ester der 2-Indolcarbonsäure *gleichzeitig* unter schwach sauren Bedingungen (5 % TFA in CH₂Cl₂) zu entfernen und den **B**-Ring von Nosiheptid durch eine intramolekulare Thioacylierung zu schließen.



Schema 4.20: Synthese des stabilen Monozyklus **281**. Bedingungen: DEPBT, NaHCO_3 , THF, RT, 15 h, 47 %. b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhSiH_3 , CH_2Cl_2 , RT, 20 min, 83 %. c) HATU, DIPEA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (20:1), RT, 16 h, 82 %.

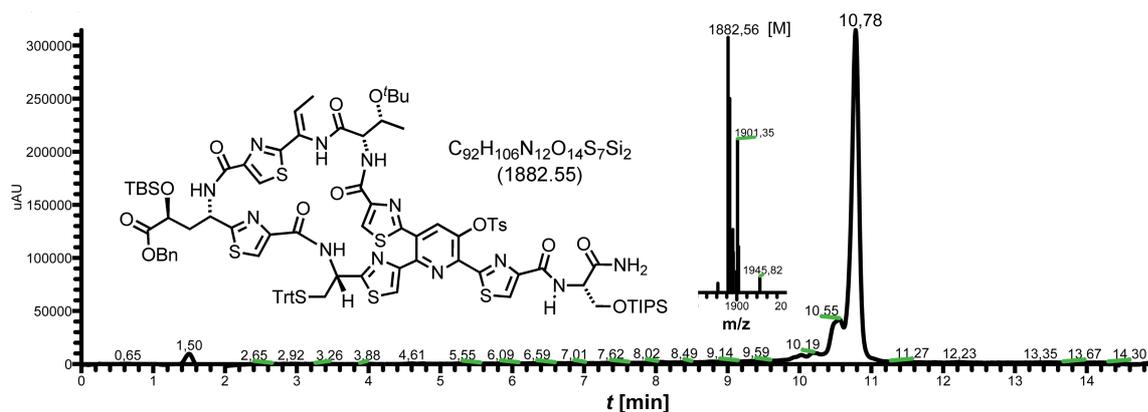
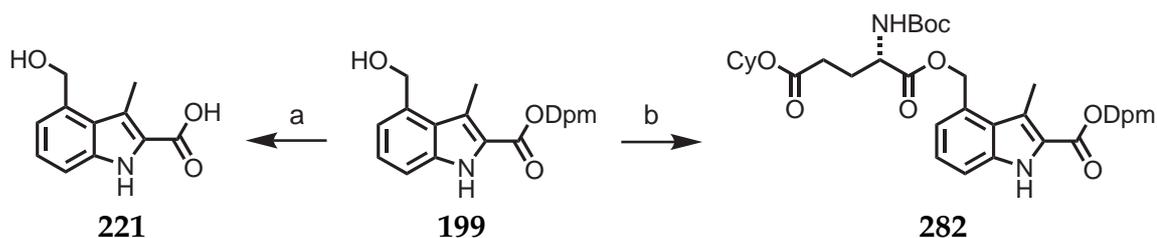


Abb. 4.6.: HPLC-MS-Analyse für Macrozyklus **281**.

4.3.5. Reaktivitätstests und Esterspaltung

Die Acylierung von Indolylalkohol **199** mit einer Carbonsäure sowie die Entfernung des Diphenylmethylesters unter schwach sauren Bedingungen wurden vorab getestet (Schema 4.21). Die Überprüfung der intrinsischen Reaktivität verliefen sehr erfolgreich: Der Diphenylmethylester konnte unter schwach TFA-sauren Bedingungen, die sich ebenfalls für die Entfernung der *S*-Tritylschutzgruppe eignen,^[148] schnell und sauber in Indolcarbonsäure **221** überführt werden. Die Reaktion zwischen Indolylalkohol **199** und

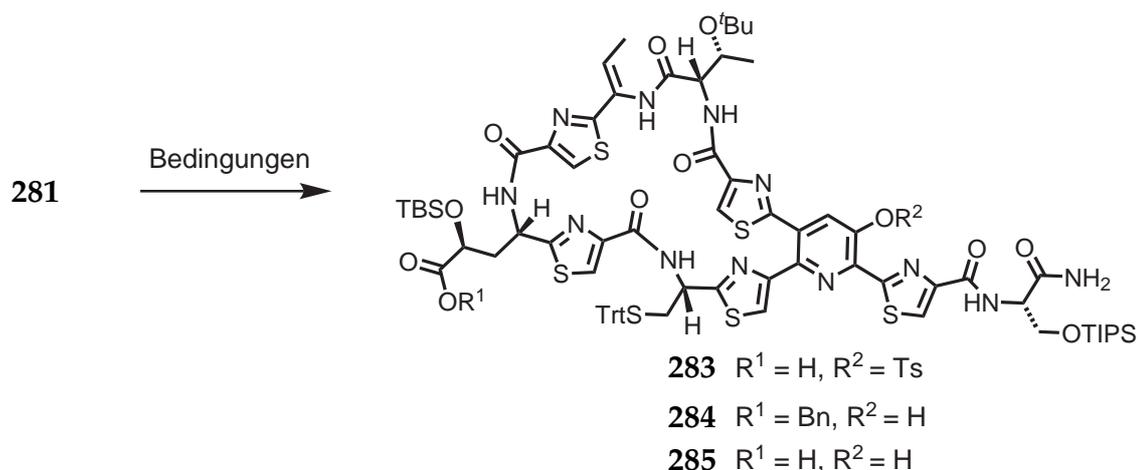
4. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid



Schema 4.21: Reaktivitätstests mit Indolbaustein **199**. Bedingungen: a) TFA/CH₂Cl₂ (1:20), RT, 15 min, quantitativ. b) Boc-Glu(OCy)-OH, EDC, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 13 h, quantitativ.

N-Boc-L-Glutaminsäurecyclohexylester lieferte den entsprechenden Ester **282** ebenfalls in hervorragender Ausbeute. Die Ergebnisse zeigen die ausreichend hohe Reaktivität (Nucleophilie) sowie die nötige Labilität (Dpm-Ester) des Indolylalkohol **199** und ließen auf die Übertragbarkeit des Testsystems auf die Totalsynthese von Nosiheptid hoffen.

Darauf aufbauend sollte nun der Benzylester von Makrozyklus **281** in die entsprechende Carbonsäure überführt werden, um diese mit Indolylalkohol **199** verestern zu können (Schema 4.22). Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 4.3 aufgelistet.



Schema 4.22: Versuche zur Spaltung von Benzylester **281**.

Die Verwendung klassischer Hydrogenolyse^[235] (Eintrag **a**) führte zur langsamen Zersetzung des Nosiheptid-Vorläufers. Kein Umsatz konnte mit Palladium und Cyclohexen als Hydridquelle^[236] in Ethanol bei 25 °C erzielt werden (Eintrag **b**); die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C führte ebenfalls zur Zersetzung des Ausgangsmaterials. Gegenüber Palladiumsalzen wie Pd(OAc)₂^[237] oder PdCl₂^[238] in Kombination mit Silanen und Triethylamin war der Benzylester inert (Einträge **c** und **d**). Drastischere Bedingungen^[239] (Eintrag **e**) hatten dagegen die komplette Zersetzung von Monozyklus **281** zur Folge. Die Behandlung von Makrozyklus **281** mit LiOH in einem THF-Wasser-

Tab. 4.3.: Ergebnisse zur Spaltung von Benzylester **281**.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
a	Pd/C, H ₂ , MeOH, RT	langsame Zersetzung
b	Pd(schwarz), Cyclohexen, EtOH	keine Reaktion (RT), Zersetzung (Δ)
c	Pd(OAc) ₂ , PhSiH ₃ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , RT	Keine Reaktion
d	PdCl ₂ , Et ₃ SiH, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , RT	<i>dto</i>
e	Raney-Ni, ^a H ₂ , EtOH, RT	schnelle Zersetzung
f	LiOH (1M in H ₂ O), THF, RT	Spaltung von Ts (< 5 min) und Bn (5 h)
g	LiOH (2M in MeOH), CH ₂ Cl ₂ , RT	<i>dto</i>
h	NaOH (2M in MeOH), CH ₂ Cl ₂ , RT	Spaltung von Ts (< 1 min) und Bn (< 1 h)
i	KO ^t Bu, H ₂ O, Et ₂ O, 0 °C	Spaltung von Ts und Bn (< 30 min)
j	AlCl ₃ , Anisol, CH ₂ Cl ₂	Kein Umsatz
k	Me ₃ SnOH, Dichlorethan, 80 °C	Spaltung von Ts

^aFrisch hergestellt.^[234]

Gemisch^[240] führte bei RT zur schnellen Abspaltung der Tosylgruppe am Hydroxypyridinkern. Erst nach längerer Reaktionszeit konnte die Hydrolyse des Benzylesters unter diesen Bedingungen beobachtet werden (Eintrag **f**). Unter Ausschluss von H₂O verursachte LiOH in einer Mischung aus Methanol und CH₂Cl₂ ebenfalls die Tosyl- bzw. Benzyl-Entschützung (Eintrag **g**). Deutlich schneller, aber dennoch unselektiv, verlief die Spaltung der genannten Schutzgruppen mit NaOH in einem (wasserfreien) Methanol-Dichlormethan-Gemisch^[241] (Eintrag **h**). Auch mit Kalium-*tert*-Butanolat^[242] erfolgte die unselektive Spaltung der Schutzgruppen, hier bereits bei 0 °C innerhalb von 30 min (Eintrag **i**). Die Versuche, den Benzylester mittels AlCl₃ und Anisol als Kationenfänger in CH₂Cl₂^[243] (Eintrag **j**) oder mit Me₃SnOH^[228] in Dichlorethan (Eintrag **k**) in die freie Carbonsäure umzuwandeln, schlugen ebenso fehl wie die Verfahren zur direkten Umesterung^[244–246] des Benzylester **281** mit Indolylalkohol **199**. Sämtliche Synthesemethoden, bei denen der Verbrauch des Ausgangsmaterials beobachtet werden konnte, führten entweder zur Zersetzung von Makrozyklus **281** oder der Bildung der Hydroxypyridine **284** und **285** durch unselektive Entschützung. Es gelang bisher nicht, die freie Hydroxyfunktion am Pyridin (R² = H) erneut als Sulfonsäureester zu schützen.

4.3.6. Fazit

Die erste Strategie, den Makrozyklus von Nosiheptid mittels Macrolactamisierung aufzubauen, führte durch Verknüpfung der Bausteine **270** und **271** (Cys-NH₂ → Tzl-CO₂H) zum linearen Zyklisierungsvorläufer **273**, der durch Entschützung jedoch nicht für den Ringschluss vorbereitet werden konnte. Erfolgreich war dagegen die alternative Verknüpfung der Bausteine **204** und **274**, die den Zyklisierungsvorläufer **275** in sehr guten Ausbeuten lieferte. Die Macrolactamisierung in Hochverdünnung gelang mit sehr gutem Ergebnis. Durch den Austausch der TBS- gegen eine TIPS-Schutzgruppe am primären Alkohol konnten dann wesentlich stabilere Intermediate erhalten werden. Erfreulicherweise verbesserte diese Änderung im Molekül sogar die Ergebnisse der Einzelschritte. Die Umwandlung des Benzylesters in die freie Carbonsäure erwies sich dagegen als sehr schwierig: Weder mit basischer Hydrolyse, noch mit Übergangsmetall-katalysierter Hydrogenolyse konnte die gewünschte Esterspaltung *selektiv* erreicht werden. Auch der Einsatz von Lewis-Säuren oder die Verwendung von Methoden zur direkten Umesterung des Benzylesters führten nicht zum Erfolg.

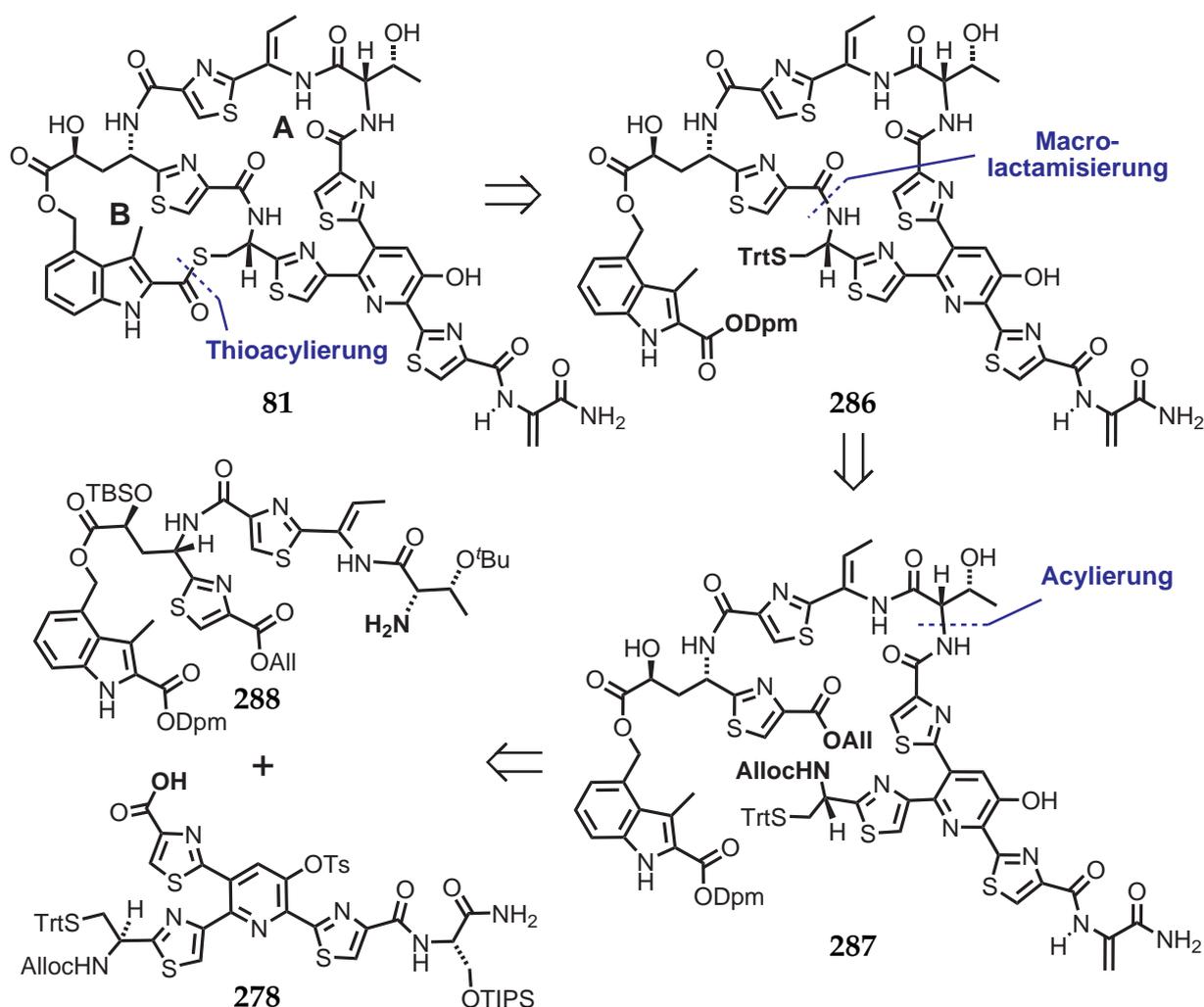
4.4. Synthesekonzept 3 – Reissverschlussverfahren

Wie in Abschnitt 4.3 gezeigt werden konnte, lässt sich Macrozyklus **A** von Nosiheptid mittels Macrolactamisierung in guten Ausbeuten erzeugen. Da die anschließende Spaltung des Benzylesters nicht zufrieden stellend realisiert werden konnte, musste ein alternativer Weg zur Erzeugung des bityklischen Nosiheptid-Vorläufers gefunden werden. Möglicherweise könnte es vorteilhaft sein, das Indol bereits früher in der Synthese einzuführen

4.4.1. Retrosynthese

Das in Schema 4.23 gezeigte Retrosyntheschema zeigt den konvergentesten der drei in dieser Arbeit vorgeschlagenen Synthesewege. Der Indolbaustein würde, entgegen den vorhergehenden Strategien, bereits *vor* der Verknüpfung der beiden Molekülteile **288** und **278** am Bisthiazol installiert und die problematische Hydrolyse des Benzylesters wäre damit eventuell zu umgehen.

Die beiden Schutzgruppen des Reaktionspaares (Cys-SH → Indolyl-CO₂H) in Makrozyklus **286** wären unter leicht sauren Bedingungen parallel abspaltbar. Durch intramolekulare Thioacylierung könnte der **B**-Ring von Nosiheptid dann geschlossen werden. Eine



Schema 4.23: Dritte Retrosynthetische Analyse: Das *pseudo*-Reissverschlussverfahren.

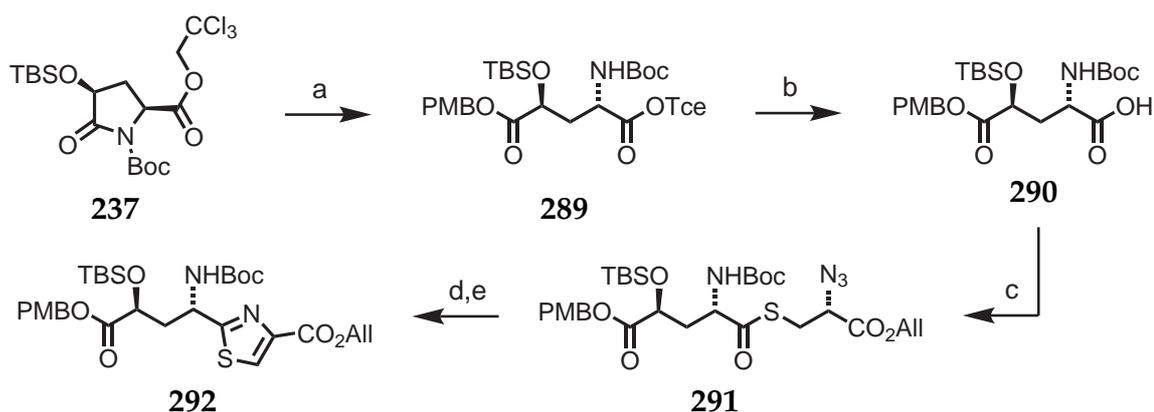
vergleichbar günstige Situation läge im linearen Zyklisierungsvorläufer **287** vor: Sowohl der Allylester als auch die *N*-Alloc-Schutzgruppe wären mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ und einem geeigneten Abfangreagenz spaltbar. Der A-Ring von Nosiheptid wäre hier über eine Macrolactamisierung zugänglich ($\text{Cys-NH}_2 \rightarrow \text{Thiazolyl-CO}_2\text{H}$). Für die Verknüpfung der beiden Synthesebausteine **288** und **278** könnten die während dieser Arbeit etablierten Kupplungsbedingungen zum Einsatz kommen.^[148]

4.4.2. Synthese des Indolylbisthiazols

Indolylbisthiazol **288** war aus dem entsprechenden Benzylbisthiazol **204** nicht zugänglich. Voruntersuchungen zur Spaltung des Benzylesters in Anwesenheit eines Allylesters

4. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid

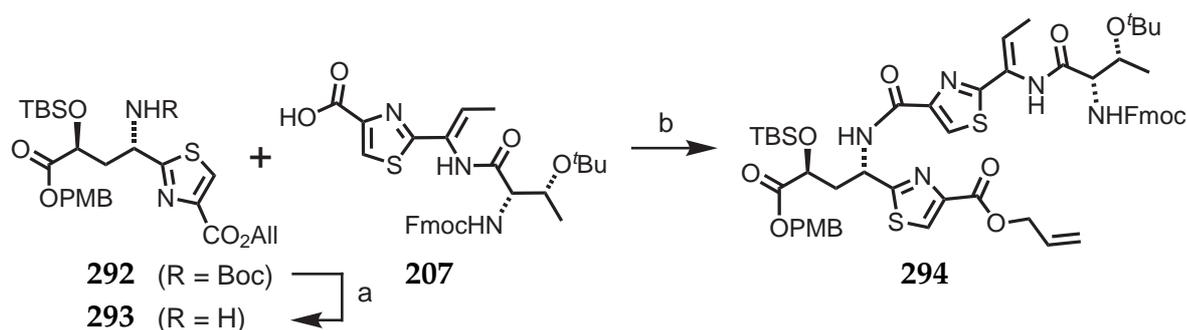
(Hydrogenolysen, basische Hydrolysen und der Einsatz von Lewis-Säuren) verliefen nicht befriedigend, sondern hatten entweder die Spaltung des reaktiveren Allylesters oder dessen Umwandlung in einen Propylester durch Hydrierung zur Folge. Die Verwendung der bisherigen Synthesestrategie für den Bisthiazolbaustein **204** sollte dennoch beibehalten werden und daher wurde für die Darstellung von Indolylbisthiazol **288** der Benzylester gegen den labileren *para*-Methoxybenzylester ausgetauscht. Die Einführung dieser Schutzgruppe erfolgte bei der Öffnung des Pyrrolidinons **237** (Schema 4.24).



Schema 4.24: Einführung der PMB-Schutzgruppe: Synthese von Thiazol **292**. Bedingungen: a) NaH, PMBOH, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, 90 %. b) 1. Zn, KH_2PO_4 , THF/ H_2O (5:1), RT, 16 h, 84 %. c) **222**, HOBT, EDC, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 14 h, 80 %. d) PPh_3 , THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6 h. e) DBU, BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h, 99 % über zwei Stufen.

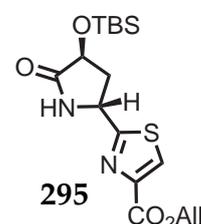
Analog zur Synthese von Thiazol **206** in Abschnitt 4.2.4 wurde Pyrrolidinon **237** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *para*-Methoxybenzylalkoholat zur vierfach orthogonal geschützten Glutaminsäure **289** geöffnet. Gegenüber der Reaktion mit Benzylalkoholat erfolgte die Lactamöffnung deutlich effektiver. Erfreulicherweise konnten sämtliche Transformationen, die bereits in der obigen Synthese zur Anwendung kamen, sehr gut übertragen werden. Sowohl die Esterspaltung von **290**, wie auch die darauffolgende Thioacylierung zu Thioester **291** verliefen glatt. Sehr gute Ausbeuten konnten für den Aufbau des Heterozyklus erzielt werden: Thiazol **292** ging nahezu quantitativ aus dem linearen Vorläufer hervor.

Um die beiden Thiazole **292** und **207** zu Bisthiazol **294** zu verknüpfen, musste die *N*-Boc-Schutzgruppe von **292** entfernt und anschließend mit Thiazolsäure **207** acyliert werden (Schema 4.25). Die Bedingungen zur Entschützung von Amin **292** mussten aufgrund der Labilität des PMB-Esters angepasst werden (Tabelle). Unter den bisher erfolgreich angewandten TFA-sauren Bedingungen (Eintrag **a**) wurde neben der Schutzgruppe am Amin auch der PMB-Ester gespalten. Anschließend beobachtete man den Verlust der TBS-Gruppe am sekundären Alkohol, vermutlich assistiert von der freien Carbonsäure.



Schema 4.25: Synthese von Bisthiazol **294**. Bedingungen: a) siehe Tabelle. b) EDC, HOBt, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT °C, 12 h, 39 % über zwei Stufen.

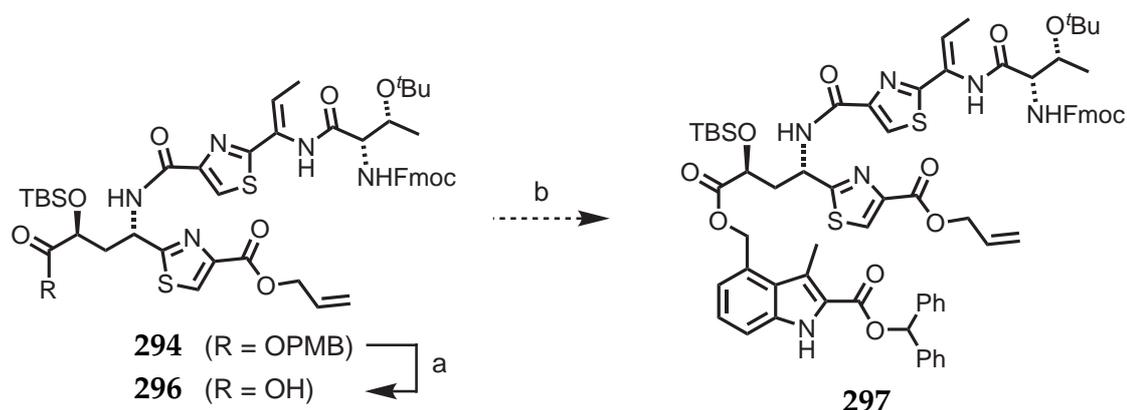
	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
a	TFA/CH ₂ Cl ₂ (1:2), RT	Spaltung von Boc, PMB und TBS
b	TFA, 0 °C	Spaltung von Boc und PMB
c	ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT	langsame Spaltung von Boc und PMB
d	TBSOTf, RT	selektive Boc-Spaltung



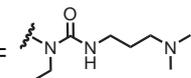
In reiner TFA konnte bei 0 °C die Spaltung des TBS-Ethers vermieden werden; selektive *N*-Boc-Entschützung wurde jedoch nicht beobachtet. Die Behandlung von Thiazol **292** mit ZnBr₂ hatte die langsame (parallele) Spaltung der Boc- bzw. PMB-Gruppe zur Folge. Das Mittel der Wahl für die selektive Freisetzung des Amins war in diesem Fall die Verwendung von TBS-Triflat in CH₂Cl₂.^[247] Unter diesen Bedingungen erfolgte die Abspaltung der Boc-Gruppe selektiv und Amin **293** konnte mit Thiazolylcarbonsäure **207** verknüpft werden. Hervorzuheben ist das Auftreten eines Nebenprodukt während der sauren Entschützung, möglicherweise Lactam **295** (MALDI-MS). Sobald das Amin frei vorliegt, könnte es aufgrund der hohen Labilität des PMB-Esters sowie der hohen Nucleophilie des Amins zum geometriebegünstigten Ringschluss und somit zur Bildung des Lactams kommen.^[146]

Als nächstes wurde die Umwandlung des PMB-Esters von Bisthiazol **294** in den entsprechenden Indolylbisthiazol-Baustein angegangen. Hierfür musste die selektive Spaltung des PMB-Esters und die anschließende Veresterung mit Indolylalkohol **199** realisiert werden (Schema 4.26).

Mit Ameisensäure konnte der PMB-Ester zwar schnell gespalten werden, die *tert*-Butylgruppe am sekundären Alkohol wurde unter diesen Bedingungen allerdings ebenfalls entfernt (Eintrag **a**). Ein gängiges Verfahren zur Entschützung von PMB-Ethern ist



Schema 4.26: Umwandlung von PMB-Ester **294** in Indolylbisthiazol **297**. Bedingungen: siehe Tabelle.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
a	a) HCO ₂ H, RT, 10 min	Spaltung von PMB und ^t Bu
b	a) DDQ, CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, RT	Kein Umsatz
c	a) AlCl ₃ , -50 °C, 30 min	Selektive PMB-Esterspaltung
d	b) 199 , EDC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , RT	60 %, R = 
e	b) Bop-Cl, CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, RT	Zersetzung

die Verwendung von 2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinon (DDQ) in einem CH₂Cl₂-Wasser-Gemisch (Eintrag **b**). Zur Spaltung des vorliegenden Esters war diese Prozedur nicht geeignet – das Ausgangsmaterial erwies sich inert gegen die milden Oxidationsbedingungen. Unter Lewis-saurer Einwirkung von AlCl₃ auf Ester **294** bei -50 °C (Eintrag **c**) konnte dieser dagegen selektiv gespalten werden. Die Acylierung der freien Carbonsäure war unter den bisher getesteten Bedingungen allerdings nicht möglich. Während sich die mittels EDC aktivierte Ausgangsverbindung **296** einem Acylshift folgend zum stabilen Harnstoff umlagerte (Eintrag **d**), verursachte der Einsatz von Bop-Cl als Kupplungsreagenz in CH₂Cl₂ die vollständige Zersetzung der Carbonsäure **296**.

4.4.3. Fazit

Der Austausch des Benzyl gegen einen labileren Ester und die damit verbundene Einführung der PMB-Schutzgruppe verlief bis zu weiten Teilen glatt und mit hoher Reproduzierbarkeit. Nach Optimierung der Bedingungen für die *N*-Boc- bzw. PMB-Entschützung

konnte Bisthiazolcarbonsäure isoliert werden. Die anschließende Acylierung mit dem entsprechenden Indolylalkohol zu Baustein **297** für den geplanten Reissverschlussansatz konnte unter den bisher verwendeten Kupplungsbedingungen nicht getestet werden.

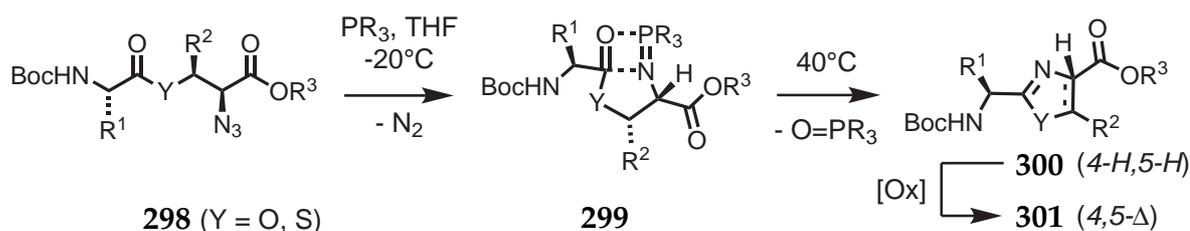
Aufgrund der Vielzahl an Methoden zur Veresterung von Carbonsäuren sollte die Darstellung von Indolylbisthiazol **297** in Folgeuntersuchungen jedoch leicht möglich sein. Nach dem Aufbau des linearen Nosiheptidvorläufers würden dann die entsprechenden Entschützungs- bzw. Zyklisierungsschritte zum bizyklischen Multiheterozyklus führen. Die anschließende Installierung des Dehydroalanins sowie die Entfernung der Schutzgruppen (Ts, ^tBu, TBS) wären finale Syntheseschritte auf dem Weg zum Zielmolekül **81**.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschreibt die erfolgreiche Entwicklung einer milden Synthesemethode zur Herstellung von Oxazolen und Thiazolen, die mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen kompatibel ist. Die Anwendung dieses Verfahrens auf die Synthese von Bausteinen des Thiopeptidantibiotikums Nosiheptid führte zur Darstellung eines fortgeschrittenen makrozyklischen Nosiheptid-Vorläufers und stellt damit den bisher am weitesten gehenden Beitrag zur Synthese dieses Naturstoffs dar. Die mechanistischen Untersuchungen mittels NMR-Analysen legen den Grundstein für weitere methodische Arbeiten zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus von Aza-Wittig-Ringschlüssen.

5.1. Aza-Wittig Ringschlüsse

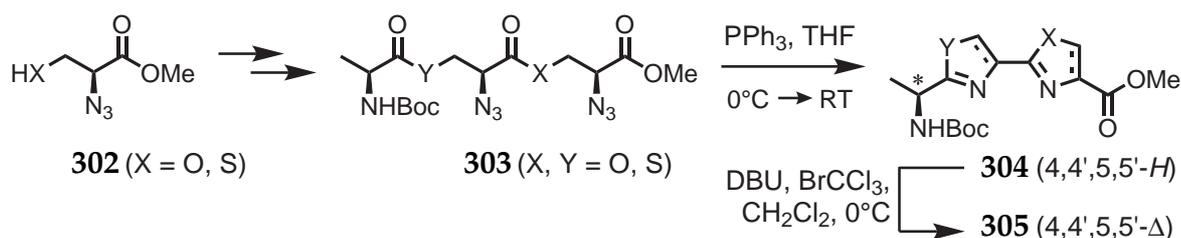
Zunächst wurde eine Methode zur Herstellung von Oxazolen und Thiazolen ausgehend von einfach zugänglichen α -Azidoestern bzw. -thioestern entwickelt (Schema 5.1).^[200] Die linearen Vorläufer **298** wurden aus den Aminosäuren (Serin, Threonin, Cystein) mit-



Schema 5.1: Flexible Synthese von Oxazolen (Y = O) und Thiazolen (Y = S) mittels Aza-Wittig Ringschlüssen.

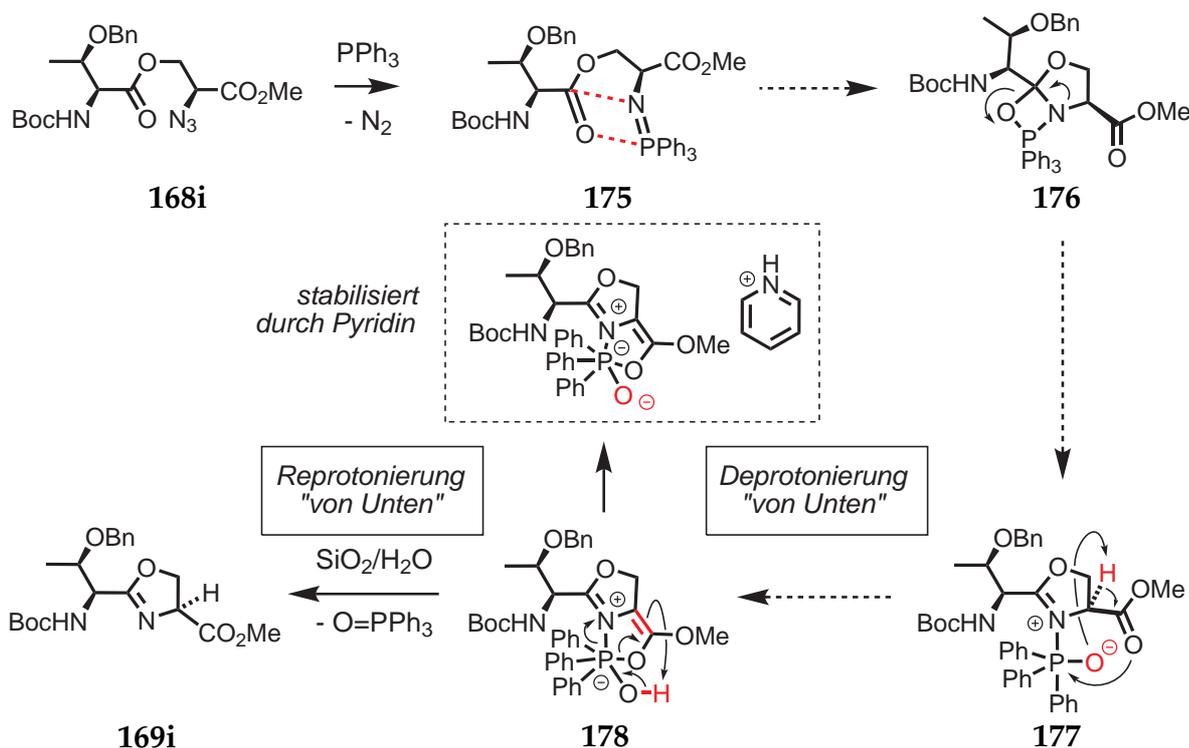
tels Diazotransfer^[180] und anschließender Veresterung bzw. Thioacylierung mit *N*-Bocgeschützten Aminosäuren hergestellt. Unter dem Einfluss von Triphenylphosphin gelang es die Azide in die Iminophosphorane **299** zu überführen (Staudinger Reaktion)^[150] und bei 40 °C unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid zu den entsprechenden Oxazolinen bzw. Thiazolinen **300** zu zyklisieren. Anschließende Oxidation^[66] lieferte eine Reihe von Oxazolen bzw. Thiazolen mit unterschiedlichen Resten R¹, R² und R³. Die Methode konnte auch zur Synthese von heterozyklischen Dimeren angewendet werden (Schema 5.2). Parallel-Zyklisierung der Bis-Azide **303** führte in guten Ausbeuten zu den Dimeren **304**, die durch anschließende Oxidation mittels DBU und BrCCl₃ in die entsprechenden Bis-Oxazole bzw. -Thiazole **305** umgewandelt werden konnten.

Für die Umsetzung weniger reaktiver Azidoester mit β -verzweigten Seitenketten wurden die Reaktionsbedingungen der Aza-Wittig-Ringschlüsse zu den entsprechenden 1,3-Azolinen optimiert. Die Verwendung von PPh₃ in den basischen Lösungsmitteln Pyridin



Schema 5.2: Multiple Aza-Wittig-Ringschlüsse.

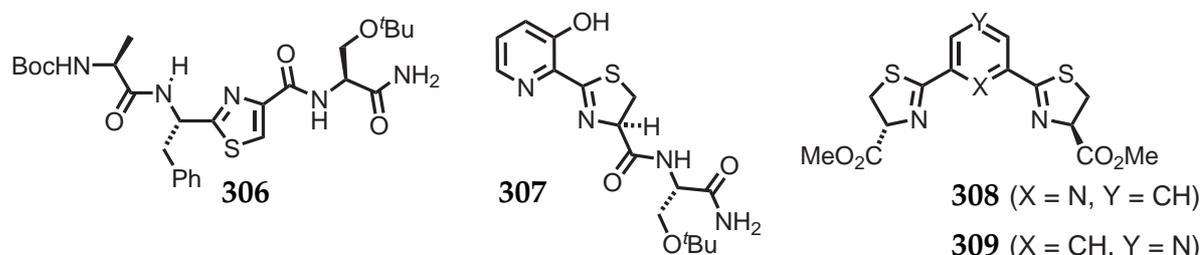
oder 2,6-Lutidin bei 80 °C bzw. 100 °C (Mikrowelle) wurden als geeignete Bedingungen für die schnelle und saubere Umwandlung sterisch anspruchsvoller Substrate identifiziert. In Studien zum Mechanismus der Aza-Wittig Ringschlüsse mittels 1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR wurde der Einfluss der Temperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit sowie die Struktur des frühen Zwischenprodukts (Iminophosphoran **175**) bestimmt. Erste Indizien für ein *nicht-konzertiertes* Ablaufen der Reaktion konnten anhand der NMR-Analyse einer zweiten Zwischenstufe (möglicherweise Bizyklus **178**) gefunden werden. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde der in Schema 5.3 dargestellte Mechanismus vorgeschlagen.



Schema 5.3: Vorschlag zum mechanistischen Ablauf der Aza-Wittig-Transformation von Azidoester **168i** zu Oxazolin **169i**.

Im Hinblick auf anstehende Synthesen komplexerer Moleküle wurden Aza-Wittig

Ringschlüsse in peptidischer Umgebung (auch in Anwesenheit von Wasser) untersucht sowie Thiazoline an heterozyklische Systeme anneliert. Die in Schema 5.4 gezeigten Strukturen **306-309** wurden jeweils aus ihren linearen Vorläufern durch Aza-Wittig-Zyklisierung regioselektiv und in hohen Ausbeuten synthetisiert.



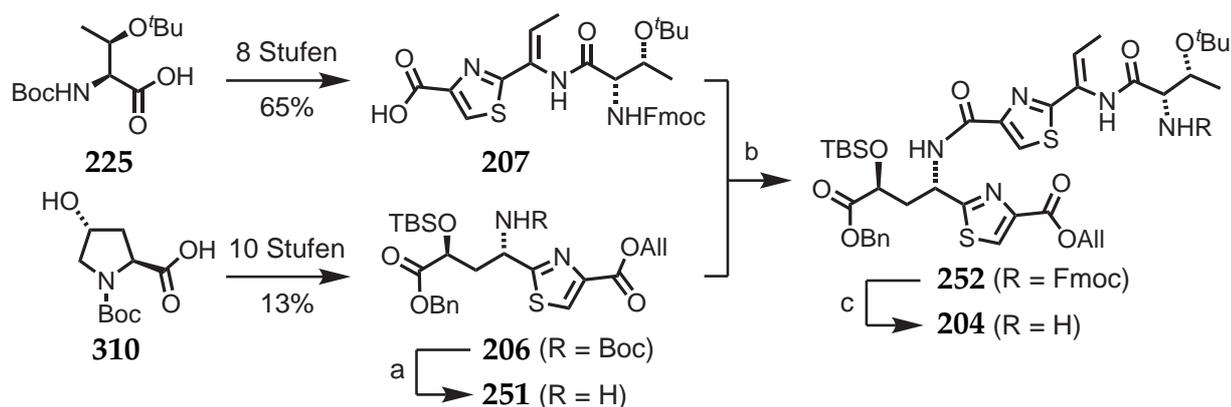
Schema 5.4: Thiazol(in)e, erzeugt in komplexer Umgebung durch Aza-Wittig-Zyklisierung.

5.2. Arbeiten zur Totalsynthese von Nosiheptid

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Ergebnisse der Aza-Wittig-Ringschlüsse auf eine Totalsynthese von Nosiheptid angewendet und die Synthesen des Indols **199**, des Bisthiazols **204**, sowie die Verknüpfung der Bausteine **204** und **278** mit anschließender Makrolaktamisierung zum Monozyklus **A** erreicht. Schlüsselschritte der Synthese waren mehrere Aza-Wittig-Ringschlüsse,^[200] eine Hetero-Diels-Alder Reaktion^[140] sowie eine Makrolaktamisierung.

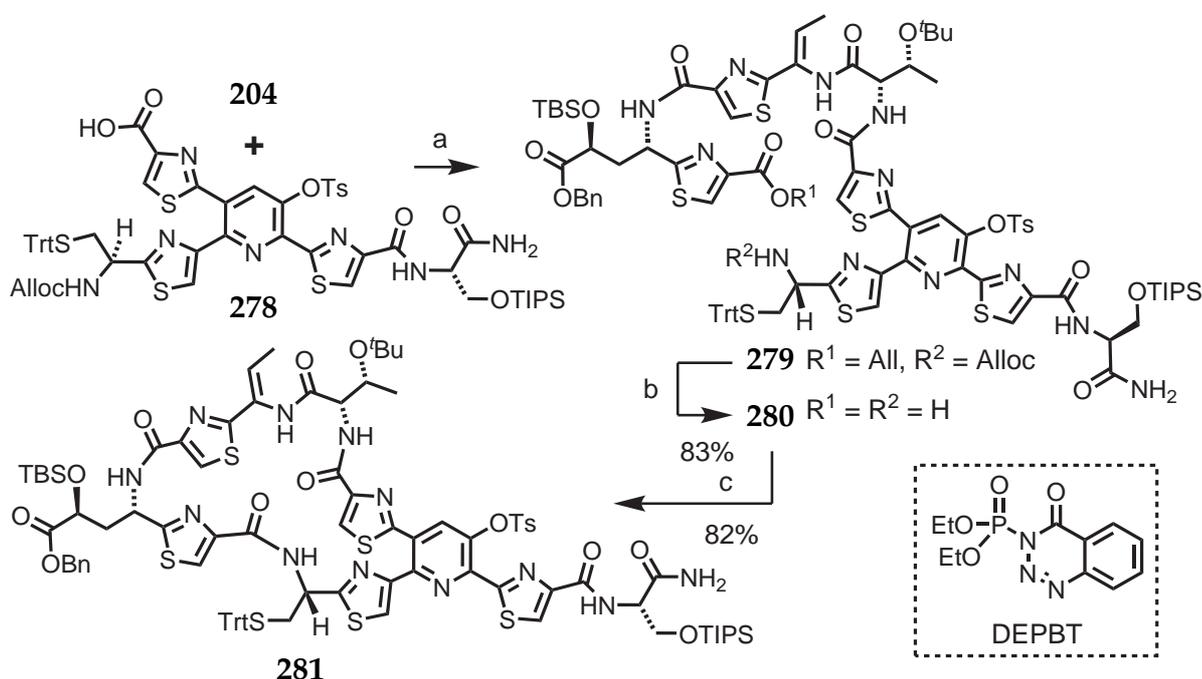
Ausgehend von den kommerziell erhältlichen Aminosäurebausteinen Threonin **225** und *trans*-Hydroxyprolin **310** wurde Bisthiazol **204** im Gramm-Maßstab synthetisiert (Schema 5.5). Aza-Wittig-Zyklisierung des Thioesters von Threonin **225** mit anschließender Oxidation lieferte das erste Thiazol, welches nach Boc-Entschützung mit Fmoc-Threonin gekuppelt werden konnte. Mittels *Z*-selektiver Grieco-Eliminierung erzeugte man das Enamin und gelangte in insgesamt acht Syntheseschritten und einer Gesamtausbeute von 65 % zu Thiazol **207**. Aus *trans*-Hydroxyprolin **310** konnte innerhalb von sieben Synthesestufen eine dreifach orthogonal geschützte γ -Hydroxyglutaminsäure hergestellt werden, die nach Thioacylierung, Aza-Wittig-Ringschluss und Oxidation in einer Gesamtausbeute von 13 % in Thiazol **206** überführt werden konnte. Nach Boc-Entschützung von **206**, Verknüpfung der beiden Bausteine und quantitativer Fmoc-Entschützung von **252** erhielt man schließlich Bisthiazol **204**.

Nach erfolgreicher Synthese des Hydroxypyridins **278** (Dissertation J-Y. Lu^[148]) mittels Hetero-Diels-Alder Reaktion^[140] konnte dieses mit Baustein **204** verknüpft werden und



Schema 5.5: Synthese des Bisthiazols. Reaktionsbedingungen: a) TFA/CH₂Cl₂ (1:1), quant. b) HOBT, Et₃N, EDC, CH₂Cl₂, 58 %. c) DBU, CH₂Cl₂, quant.

lieferte nach paralleler Entschützung des Allylesters und Entfernen der Alloc-Gruppe am Amin den Zyklisierungsvorläufer **280** (Schema 5.6). Monozyklus **281** wurde dann durch Makrolaktamisierung in Hochverdünnung in einer sehr guten Ausbeute von 82 % erhalten.

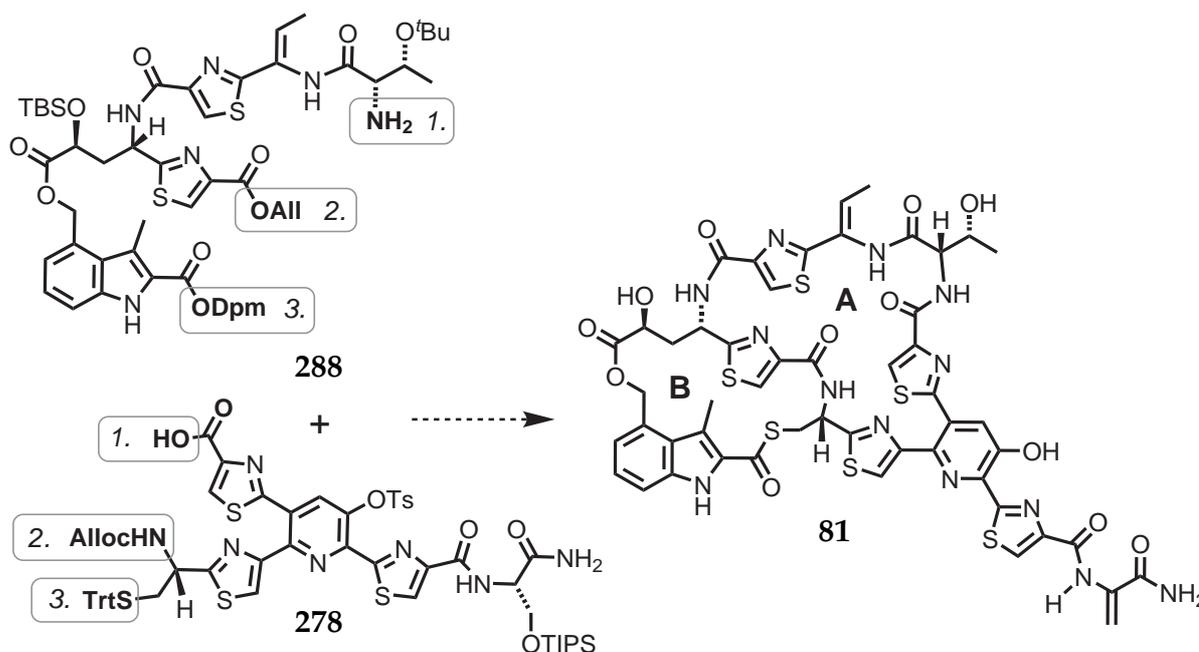


Schema 5.6: Kupplung der Bausteine und Zyklisierung. Reaktionsbedingungen: a) DEPT, NaHCO₃, THF, 47 %. b) 20 % Pd(PPh₃)₄, PhSiH₃, CH₂Cl₂. c) HATU, DIPEA, CH₂Cl₂.

Es gelang jedoch nicht den Benzylester **281** selektiv in die entsprechende Carbonsäure

5. Zusammenfassung

bzw. in einen Zyklisierungsvorläufer für den Ringschluss des **B**-Rings umzuwandeln. Um das Indol daher früher in der Synthese zu installieren wurde die Synthesestrategie so abgeändert, dass Nosiheptid in Zukunft über ein „Reissverschlussverfahren“ hochkonvergent aus den Bausteinen **288** und **278** durch schrittweise (1. - 3.) Verknüpfung zugänglich sein sollte (Schema 5.7).



Schema 5.7: Synthesestrategie zur Herstellung von Nosiheptid mittels Reissverschlussverfahren.

In dieser Arbeit wurde die Synthese der Bisthiazolcarbonsäure für die anschließende Kupplung mit dem Indolylalkohol zu Indolylbisthiazol **288** bereits erfolgreich durchgeführt. Damit sind wesentliche Hürden auf dem Weg zu einer Totalsynthese von Nosiheptid, die nun in Folgearbeit in der Gruppe bearbeitet werden kann, genommen worden.

6. Experimenteller Teil

6.1. Methoden

6.1.1. Geräte und Verfahren

NMR-Spektroskopie: Die ^1H -, ^{13}C (breitbandentkoppelt) und ^{31}P -Spektren wurden auf einem *Varian Mercury 400* bzw. *Bruker Avance DRX 500* Spektrometer in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen. Dabei dienen die Restprotonen dieser Lösungsmittel als interner Standard (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm; CD_3OD : $\delta_{\text{H}} = 3.31$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 49.0$ ppm; $\text{DMSO-}d_6$: $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 39.5$ ppm; $\text{THF-}d_5$: $\delta_{\text{H}} = 3.58$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 67.6$ ppm).^[248] Die chemischen Verschiebungen sind als ppm in Einheiten der δ -Skala, Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale erfolgte, so notwendig, durch 2D Experimente (gCOSY, gHSQC, gHMBC). Die Kopplungskonstanten wurden den ^1H -Spektren entnommen. Multiplizitäten: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qn (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), dd (Doppeldublett), m (Multipllett), b (breites Signal, kombiniert mit s, d, t, ...).

Massenspektrometrie: Die GC-MS Spektren wurden auf einem gekoppelten System aus Gaschromatograph (*Hewlett Packard 6890*) und Massendetektor (*Hewlett Packard 5973*) aufgenommen. Für die chromatographische Trennung kam eine *HP 5TA* Kapillarsäule (0.33 μm Beschichtungsdicke, 25 m Länge, 0.2 mm Innendurchmesser) mit Helium als Trägergas (2 mL/min) zum Einsatz.

Die LC-MS-Spektren wurden mit einer *LCQ Advantage ESI* Anlage aufgenommen (Vorsäule: *VP 50/21 Nucleodur C18 Gravity* 5 μm , Hauptsäule: *125/4 Nucleodur C18 Gravity* 3 μm bzw. *125/4 Nucleodur C4 Gravity* 5 μm – jeweils *Macherey & Nagel*). Als Lösungsmittel kamen $\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ (A) und $\text{MeCN}/0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ (B) mit einer Flussrate von 1 mL/min und einem Gradienten von 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{9 \text{ min}}$ 100 $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 100 % B zum Einsatz.

Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption bei 210, 254, 280 und 350 nm.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden auf einem *LTQ Orbitrap* gekoppelt an ein *Accela HPLC-System* gemessen (HPLC Säule *50/1 Hypersil GOLD* 1.9 μm ; Ionisierungsmethode: Elektrospray Ionisation). Alternativ wurden die Spektren mit einem *JEOL SX-102A* Spektrometer aufgenommen (Ionisierungsmethode: Fast Atom Bombardment (FAB) mit *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix).

MALDI-TOF-Spektren wurden an einer *Voyager DETMPro Biospectrometry Workstation* der Firma *Applied Biosystems* gemessen. Als Matrix wurde in der Regel 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) verwendet.

IR-Spektroskopie: Fouriertransformierte Infrarot (FT-IR) Spektren wurden mit einem *Bruker Vector 22 Spektrometer* in diffuser Reflexion mit A527 Aufsatz von *Spectra Tech* (KBr Matrix) aufgenommen. Die Wellenzahlen sind in cm^{-1} angegeben; folgenden Abkürzungen geben die rel. Intensitäten der Absorptionsbanden an: s (hohe Intensität), m (mittlere Intensität), w (wenig intensiv).

Schmelzpunktbestimmung: Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Heizmikroskop B-450* in offenen Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert.

Spezifische optische Drehung: Drehwerte wurden mit einem *Schmidt + Haensch Polartronic HH8* Kreispolarmeter gemessen (bezogen auf die Na-D-Linie: $\lambda = 589 \text{ nm}$, Küvettenlänge 10 cm). Die Konzentration c in g/100 mL und das verwendete Lösungsmittel (p.a.-Qualität) sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

6.1.2. Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Es wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminium-DC-Folien der Firma *Merck* verwendet. Neben UV-Detektion (254 bzw. 366 nm) wurden die Substanzen mit einer KMnO_4 -Lösung (1.0 Gew.-% in EtOH) angefärbt und durch Erhitzen sichtbar gemacht.

Säulenchromatographie: Als stationäre Phase diente Kieselgel der Firma *Acros* (Partikelgröße 35-70 μm). Zur Befüllung der Säule wurde das Trennmedium im jeweiligen Lösungsmittelgemisch aufgeschlämmt und in einem Guss eingefüllt. Die Trennung fand in der Regel bei einem Überdruck von 0.3-0.5 bar statt.

Hochleistung-Flüssigchromatographie (HPLC): Zum Einsatz kamen eine analytische sowie eine präparative HPLC-Anlage der Firma *Varian* bestehend aus Pumpe *ProStar 230* bzw. *215*, Autosampler *ProStar 410* + Säulenwechsler *Reodyne LabPRO* (nur analytische Anlage), UV/Vis-Detektor *ProStar 335* bzw. *ProStar 340* und Fraktionssammler *ProStar 701* (nur präparative Anlage). Folgende Trennsäulen der Firma *Macherey & Nagel* wurden verwendet: CC 125/4 *Nucleodur C18 Gravity* 3 μm , EC 125/4 *Nucleodur C18 Isis* 3 μm , CC 125/4 *Nucleodur C4 Gravity* 3 μm (analytisch); VP 250/21 *Nucleodur C18 Gravity* 5 μm , VP 250/16 *Nucleodur C18 Gravity* 5 μm , VP 250/21 *Nucleodur C4 Gravity* 5 μm , VP 250/16 *Nucleodur C4 Gravity* 5 μm (präparativ). Die Arbeiten mittels analytischer chiraler

HPLC wurden an einem *Agilent Serie 1100*-System mit einer *Chiralpak OD-H* bzw. *Chiralpak IA* Säule von *Daicel Chemical Industries* durchgeführt (isochratische Trennungen). Die „HPLC grade“ Lösungsmittel wurden von *Fischer Scientific* (analytisch/präparativ) bzw. *Acros Organics* (chiral) bezogen.

Gaschromatographie: s.o. (GC-MS).

6.1.3. Lösungsmittel, Reagenzien und Schutzgasarbeiten

Folgende Lösungsmittel wurden wie beschrieben^[249] vor Gebrauch gereinigt bzw. getrocknet: **Dichlormethan**, **2,6-Lutidin** und **Triethylamin** wurden unmittelbar vor Gebrauch (CH_2Cl_2) unter Ar von CaH_2 destilliert, 2,6-Lutidin und Et_3N wurden anschließend über festem KOH gelagert. **2,4-Dioxan** und **THF** wurden unmittelbar vor Gebrauch (THF) unter Ar von blauvioletter Na/Benzophenon destilliert, Dioxan wurde anschließend über Molekularsieb (4 Å) gelagert. **EtOH** wurde mit Mg und I_2 unter Ar einige Stunden am Rückfluss erhitzt, unter Ar destilliert und über Molekularsieb (4 Å) gelagert. **Diethylether**, **DMF**, **MeOH**, **Pyridin** und **Toluol** wurden direkt in wasserfreier Form über Molsieb gelagert bezogen (*Fluka*). **Diphenyldiazomethan**,^[214] **Grieco's Reagenz**,^[226] **$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$** ^[250], **Raney-Nickel**^[234] sowie die **Aminosäuremethylesterhydrochloride**^[251] wurden entsprechend den Literaturangaben hergestellt.

Alle weiteren Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR*, *ACROS*, *Fluka*, *Novabiochem* oder *SIGMA-ALDRICH* erworben und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Sämtliche Apparaturen, die für Arbeiten mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen zum Einsatz kamen, wurden mit einer Heizpistole i.V. ausgeheizt und nach Abkühlen mit Ar gespült.

6.2. Allgemeine Synthesevorschriften

Veresterung mit Carbodiimiden und DMAP (AV1): Die zu veresternde Carbonsäure (4 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (0.2 M) gelöst und bei 0 °C mit dem jeweiligen Carbodiimid (in der Regel 2 Äquiv. DCC, DIC oder EDC) und DMAP (10 mol%) versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde das jeweilige Nucleophil (Alkohol, Thiol, etc.) in CH_2Cl_2 (0.5 M) zutropft und die Reaktionsmischung bei RT bis zur vollständigen Umsetzung gerührt.

Peptidkupplung mit EDC/HOBt (AV2) Amin und Carbonsäure wurden in CH_2Cl_2 (0.1 M) gelöst und bei 0°C mit HOBt (1.5 Äquiv.) sowie Et_3N (1.5 Äquiv., im Falle von Aminhydrochloriden 3 Äquiv.) versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0°C wurde EDC (1.25 Äquiv.) zugegeben und, wenn nicht anders angegeben, von $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ bis zur vollständigen Umsetzung gerührt.

Peptidkupplung mit HATU (AV3) Amin und Carbonsäure wurden in CH_2Cl_2 (0.1 M) gelöst, bei 0°C mit HATU (1.5 Äquiv.) sowie Et_3N (1.5 Äquiv., im Falle von Aminhydrochloriden 3 Äquiv.) versetzt und bei der angegebenen Temperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt.

Diazotransfer mit Triflylazid (AV4) Analog Wong *et al.*^[180,252] wurde eine Lösung von NaN_3 (6 Äquiv. pro Aminogruppe) in H_2O (6 M) mit CH_2Cl_2 ($V_{\text{H}_2\text{O}}/V_{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1:1$) verdünnt und bei 0°C innerhalb von 5 min mit Tf_2O (3 Äquiv. pro Aminogruppe) versetzt. Die zweiphasige Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0°C kräftig gerührt und mit ges. Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($2 \times V_{\text{H}_2\text{O}}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen und ohne weitere Reinigung verwendet.

Das Substrat und der Katalysator (1 mol% CuSO_4 oder ZnCl_2) wurden in H_2O (V_{TfN_3}) gelöst und mit der Base (3 Äquiv. K_2CO_3 oder Et_3N) versetzt. Nach Zugabe der Triflylazid-Lösung wurde die Reaktionsmischung mit so viel MeOH versetzt, dass sich eine homogene Mischung bildete und bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt.

Aza-Wittig-Reaktion mit Triphenylphosphin (AV5) Der zu zyklisierende Azido-Ester wurde in THF (0.05 M) gelöst und bei -20°C mit PPh_3 (1.5 Äquiv.) in THF (0.5 M) tropfenweise versetzt. Nach beendeter N_2 -Entwicklung wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung, wenn nicht anders angegeben, bei 40°C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt.

Oxidation mit DBU/Bromtrichlormethan (AV6) Das Azolin wurde in CH_2Cl_2 (0.05 M) gelöst und bei -10°C mit DBU (2.1 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min Rühren bei -10°C wurde BrCCl_3 (1.05 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Umsetzung gerührt ($T = -10 \rightarrow \text{RT}^\circ\text{C}$).

„Wässrige Aufarbeitung“ Veresterungen (AV1), Peptidkupplungen (AV2) und Oxidationen (AV6) wurden wie folgt aufgearbeitet: Zur Reaktionsmischung wurde EtOAc (3-fache Menge des Reaktionsvolumens) zugegeben und diese nacheinander mit 1 M NaHSO₄- und ges. NaCl-Lösung (je 1/3 V_{EtOAc}) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt.

Derivatisierung der 1,3-Azole für die e.e.-Wert-Bestimmung Die Aminogruppe der betreffenden Verbindung wurde mittels TFA (50 % in CH₂Cl₂) N-Boc-entschützt (30 min). Nach Entfernung des Lösungsmittels und Resten von TFA i.V. wurde der Rückstand in Pyridin (0.1 M) aufgenommen, mit (*R*)- bzw. (*S*)-1-Phenylethylisocyanat versetzt und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde einer wässrigen Aufarbeitung unterzogen, vom Lösungsmittel befreit und i.V. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Rohprodukte in CDCl₃ bzw. DMSO-*d*₆ konnte das Diastereomerenverhältnis der entstandenen Harnstoffe anhand charakteristischer Signale (z.B. Thiazolyl-H) ermittelt und daraus der *e.e.*-Wert des 1,3-Azols bestimmt werden.

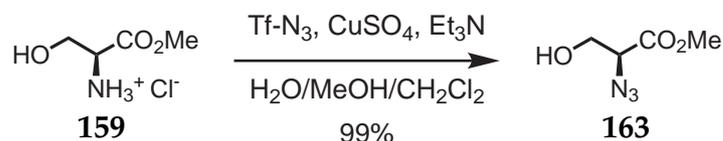
Aza-Wittig-Ringschlüsse in der Mikrowelle Der entsprechende (Thio)ester wurde in 2,6-Lutidin bzw. DMF gelöst (0.02 M), mit PPh₃ (1.5 Äquiv.) versetzt und bei 100 °C (IR-Bestrahlung) 10 min in einem Mikrowellenreaktor der Firma *Discover* (Modell: *CEM Corporation*) gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

Aza-Wittig-Ringschlüsse im NMR-Rohr Azidoester **168i** (50 mg, 0.1 mmol) wurde unter Ar in einem NMR-Rohr vorgelegt, in Pyridin-*d*₅ (0.5 mL) gelöst und bei 0 °C mit PPh₃ (45 mg, 1.5 Äquiv.) versetzt. Nach Schütteln (10 min) wurde die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 48 h (Messintervall: 2 h) bei 40 °C bzw. 80 °C NMR-spektroskopisch analysiert (¹H, ¹³C, ³¹P).

6.3. Experimente zu Aza-Wittig Ringschlüssen

6.3.1. Azido-Alkohole

(S)-2-Azido-3-hydroxypropansäuremethylester (163)



Aminhydrochlorid **159** (1.15 g, 7.4 mmol) wurde mit NaN_3 (2.88 g, 44.2 mmol, 6 Äquiv.), Tf_2O (3.7 mL, 22.1 mmol, 3 Äquiv.), ZnCl_2 (10 mg, 1 mol%) und Et_3N (3.2 mL, 22.1 mmol, 3 Äquiv.) nach AV4 in das entsprechende Azid überführt. Nach Chromatographie an Kieselgel (100 g, Cyclohexan/EtOAc 2:1) konnte Azid **163** (1.05 g, 7.3 mmol, 99%) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -81.9$ (CHCl_3 , $c = 2.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.20$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

GC-MS: $R_t = 4.64$ min; $m/z = 115$ (6%, $[\text{M}-\text{H}_2\text{CO}]^+$), 87 (19%, $[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_2]^+$), 59 (53%, $[\text{CO}_2\text{Me}]^+$), 31 (100%, $[\text{CH}_2\text{OH}]^+$).

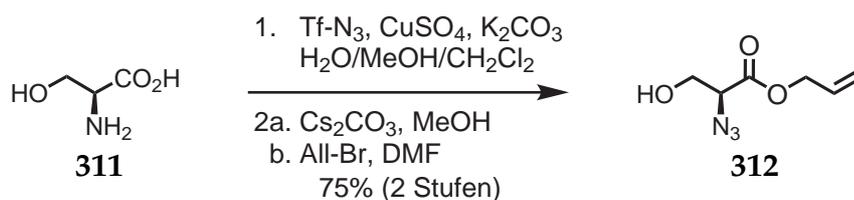
IR: $\tilde{\nu} = 3442$ (bs), 2958 (m), 2112 (s), 1745 (s), 1439 (m), 1213 (s), 1057 (m), 971 (w), 859 (w), 817 (w), 665 (w), 554 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 4.07$ (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHN_3), 3.90 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.71 (bs, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 169.2$ (CO_2CH_3), 63.4 (CH_2OH), 62.6 (CHN_3), 52.8 (OCH_3).

HRMS (ESI-FTMS): für $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 146.0560, gef.: 146.0558.

(S)-2-Azido-3-hydroxypropansäureallylester (312)



6. Experimenteller Teil

L-Serin (1.05 g, 10 mmol) wurde mit NaN₃ (6.50 g, 100 mmol, 10 Äquiv.), Tf₂O (3.3 mL, 20 mmol, 2 Äquiv.), CuSO₄ (26 mg, 1 mol%) und K₂CO₃ (2.07 g, 15 mmol, 1.5 Äquiv.) nach AV4 in das entsprechende Azid überführt. Das Rohprodukt (984 mg, 7.5 mmol) wurde in MeOH (50 mL) gelöst, portionsweise mit Cs₂CO₃ (1.22 g, 3.75 mmol, 0.5 Äquiv.) versetzt und 10 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt und mit Toluol zur Trockne eingengt (2 × 5 mL). Der Rückstand wurde unter Ar in DMF (35 mL) suspendiert, tropfenweise mit Allylbromid (3.3 mL, 37.5 mmol, 5 Äquiv.) versetzt, und 5 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und überschüssigen Allylbromids i.V. wurde der Rückstand in EtOAc (200 mL) aufgenommen, mit 1M NaHSO₄-Lsg. (50 mL) sowie ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittels i.V. ergab die Chromatographie an Kieselgel (150 g, PE/EtOAc 4:1) Azid **312** (1.28 g, 7.5 mmol, 75 %) als schwach gelbes Wachs.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -93.5$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.13$ (PE/EtOAc 4:1).

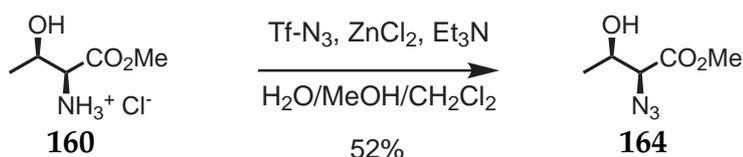
MS (MALDI): für C₆H₉N₃O₃Na ([M+Na]⁺) ber.: 194.1, gef.: 194.2.

IR: $\tilde{\nu} = 3480$ (bm), 2949 (m), 2889 (m), 2520 (w), 2113 (s), 1743 (s), 1455 (w), 1277 (m), 1198 (s), 1058 (m), 939 (s), 859 (m), 798 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 5.91$ (ddt, $J = 5.3, 5.8, 11.6$ Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.35 (ddd, $J = 1.4, 2.8, 17.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.27 (ddd, $J = 1.2, 2.3, 10.4$ Hz, 1H, CH=CHH), 4.69 (ddd, $J = 1.5, 2.9, 5.7$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.08 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, CHN₃), 3.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH₂OH), 2.38 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 168.7$ (CO₂All), 131.2 (CH=CH₂), 119.5 (CH=CH₂), 66.8 (CO₂CH₂), 63.6 (CHN₃), 62.9 (CH₂OH).

(2S,3R)-2-Azido-3-hydroxybutansäuremethylester (**164**)



Aminhydrochlorid **160** (1.70 g, 10 mmol) wurde mit NaN₃ (3.90 g, 60 mmol, 6 Äquiv.), Tf₂O (5.0 mL, 30 mmol, 3 Äquiv.), ZnCl₂ (14 mg, 1 mol%) und Et₃N (5.7 mL, 40 mmol,

6. Experimenteller Teil

HPLC: $t_R = 9.76$ min (C4 Gravity, A: H₂O/1% TFA, B: CH₃CN/1% TFA,
10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{9 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

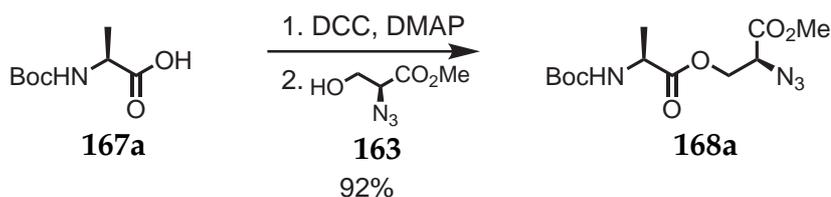
IR: $\tilde{\nu} = 3391$ (s), 3559 (bs), 2881 (m), 2111 (s), 1757 (m), 1731 (s), 1632 (m), 1490 (m), 1447 (m), 1223 (s), 1092 (m), 1011 (m), 904 (m), 707 (s), 632 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.94$ (bs, 1H, CO₂H), 7.42-7.22 (m, 15H, Trt), 4.16 (dd, $J = 2.9, 4.1$ Hz, 1H, CHN₃), 3.45 (dd, $J = 4.3, 9.6$ Hz, 1H, CHHOTrt), 3.29 (dd, $J = 2.9, 9.7$ Hz, 1H, CHHOTrt).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 173.8$ (CO₂H), 143.0, 128.5, 128.0, 127.3 (Trt), 87.6 (CPh₃), 63.9 (CH₂OTrt), 61.5 (CHN₃).

6.3.2. Azido-Ester

(2S,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc-alanyloxy)propansäuremethylester (168a)



N-Boc-L-Alanin (756 mg, 4.0 mmol, 4 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (145 mg, 1.0 mmol) unter Zuhilfenahme von DCC (413 mg, 2.0 mmol, 2.0 Äquiv.) und DMAP (14 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (50 g, PE/EtOAc 5:1) konnte Azido-Ester **168a** (290 mg, 0.9 mmol, 92 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -24.6$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.33$ (PE/EtOAc 2:1).

GC-MS: $R_t = 5.09$ min; $m/z = 215$ (10 %, [M-Boc]⁺), 144 (19 %, [BocHNCHCH₃]⁺), 101 (34 %, [Boc]⁺), 57 (100 %, [N₃CH₃]⁺).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.37$ min, C18; für C₁₂H₂₀N₄O₆ (M⁺) ber.: 316.1, gef. 316.5.

MS (MALDI): für C₁₂H₂₀N₄O₆Na ([M+Na]⁺) ber.: 339.1, gef.: 339.5.

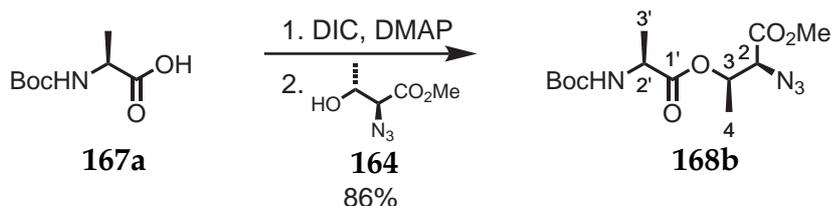
IR: $\tilde{\nu} = 3389$ (s), 2979 (s), 2524 (w), 2110 (s), 1745 (s), 1712 (s), 1504 (s), 1454 (m), 1164 (m), 1066 (w), 856 (w), 783 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 4.95$ (s, 1H, NH), 4.52 (dd, $J = 3.9, 11.6$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.40 (dd, $J = 5.8, 11.6$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.34-4.28 (m, 1H, CHN₃), 4.12 (dd, $J = 4.0, 5.7$ Hz, 1H, CHCH₃), 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 173.0$ (CO₂CH₂), 168.2 (CO₂Me), 155.0 (CO₂^tBu), 80.0 (C(CH₃)₃), 64.3 (CH₂CHN₃), 60.5 (CHCH₃), 53.3 (CO₂CH₃), 49.4 (CHN₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 18.6 (CHCH₃).

HRMS (FAB): für C₁₂H₂₁N₄O₆ ([M+H]⁺) ber.: 317.1461, gef.: 317.1429.

(2S,3R,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc-alanyloxy)butansäuremethylester (168b)



N-Boc-L-Alanin (196 mg, 1.0 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde mit Alkohol **164** (150 mg, 0.9 mmol) unter Zuhilfenahme von DIC (190 μL , 1.2 mmol, 1.3 Äquiv.) und DMAP (12 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Azido-Ester **168b** (267 mg, 0.8 mmol, 86 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +21.4$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.62$ min, C18; für C₁₃H₂₂N₄O₆ (M⁺) ber.: 330.2, gef. 330.4.

MS (MALDI): für C₁₃H₂₂N₄O₆Na ([M+Na]⁺) ber.: 353.1, gef.: 353.7.

IR: $\tilde{\nu} = 3385$ (m), 2982 (s), 2939 (m), 2114 (s), 1748 (s), 1715 (s), 1505 (m), 1455 (m), 1382 (m), 1248 (m), 1210 (m), 1168 (s), 1067 (w), 892 (m), 857 (m), 798 (m).

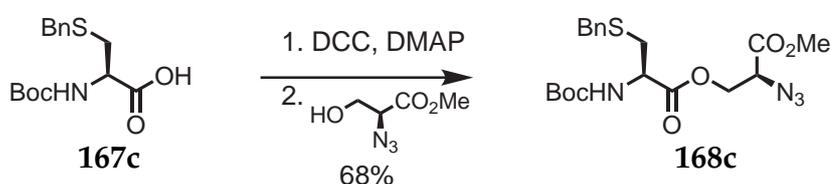
6. Experimenteller Teil

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 5.41 (qd, J = 3.7, 6.4 Hz, 1H, 3-H), 4.91 (s, 1H, NH), 4.29-4.16 (m, 1H, CHN₃), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H, 2'-H), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 4-H₃), 1.34 (d, J = 7.3, 3H, 3'-H₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 172.2 (C-1'), 168.6 (CO₂Me), 155.2 (CO₂^tBu), 80.1 (C(CH₃)₃), 71.5 (C-3), 64.7 (C-2'), 53.2 (CO₂CH₃), 49.7 (CHN₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 18.5 (C-3'), 17.2 (C-4).

HRMS (ESI): für C₁₃H₂₃N₄O₆ ([M+H]⁺) ber.: 331.1612, gef.: 331.1614.

(2*S*,2'*R*)-2-Azido-3-(*S*-Benzyl-*N*-Boc-cysteinyl-oxo)propansäuremethylester (**168c**)



S-Benzyl-*N*-Boc-*L*-Cystein (549 mg, 1.8 mmol, 4 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (64 mg, 0.4 mmol) unter Zuhilfenahme von DCC (182 mg, 0.9 mmol, 2 Äquiv.) und DMAP (5 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g, PE/EtOAc 9:1) konnte Azido-Ester **168c** (149 mg, 0.3 mmol, 68 %, *d.r.* = 12 : 1) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -29.6$ (CHCl₃, c = 0.5, T = 20 °C).

DC: $R_f = 0.41$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.61$ min, C18; für C₁₉H₂₆N₄O₆S (M⁺) ber.: 438.2, gef. 438.6.

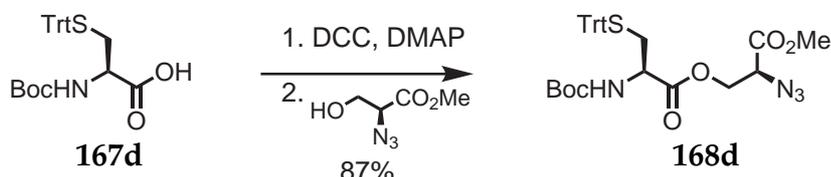
IR: $\tilde{\nu} = 3391$ (w), 2978 (m), 2930 (w), 2110 (s), 1748 (s), 1715 (s), 1504 (m), 1368 (m), 1211 (m), 1168 (s), 1060 (w), 859 (s), 799 (s), 705 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.31-7.28 (m, 5H, Ph), 5.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.53 (dd, J = 5.1, 11.8 Hz, 1H, CHNH₃Boc), 4.48 (dd, J = 4.0, 11.6 Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.39 (dd, J = 6.2, 11.6 Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.12 (dd, J = 3.9, 6.2 Hz, 1H, CHN₃), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.72 (s, 2H, CH₂Ph), 2.83 (qd, J = 5.4, 13.8 Hz, 2H, CH₂SBn), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 170.7 (CO₂CH₂), 168.1 (CO₂Me), 155.2 (CO₂^tBu), 137.4, 129.1, 128.8, 127.6 (Ph), 80.4 (C(CH₃)₃), 64.5 (CH₂CHN₃), 60.4 (CHN₃), 53.3 (CO₂CH₃), 52.7 (CHNH₃Boc), 36.8 (CH₂SBn), 28.4 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI): für $C_{19}H_{27}N_4O_6S$ ($[M+H]^+$) ber.: 439.1646, gef.: 439.1645.

(2*S*,2'*R*)-2-Azido-3-(*N*-Boc-*S*-Trityl-cysteinyl-oxo)propansäuremethylester (168d)



S-Trityl-*N*-Boc-*L*-Cystein (510 mg, 1.1 mmol, 2.2 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (73 mg, 0.5 mmol) unter Zuhilfenahme von DCC (108 mg, 0.6 mmol, 1.1 Äquiv.) und DMAP (7 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (90 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Azido-Ester **168d** (258 mg, 0.4 mmol, 87 %, *d.r.* = 3 : 2) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -6.5$ ($CHCl_3$, $c = 1.0$, $T = 20^\circ C$).

DC: $R_f = 0.19$ (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 11.71$ min, C18; für $C_{31}H_{34}N_4O_6S$ (M^+) ber.: 590.2, gef. 590.1.

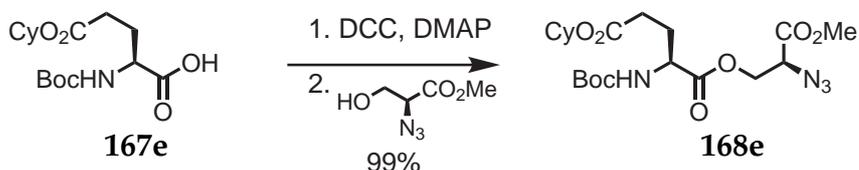
MS (MALDI): für $C_{31}H_{34}N_4O_6SNa$ ($[M+Na]^+$) ber.: 613.2, gef.: 613.1.

IR: $\tilde{\nu} = 3413$ (w), 3059 (w), 2978 (m), 2930 (w), 2112 (s), 1755 (s), 1715 (s), 1504 (s), 1446 (m), 1368 (m), 1211 (m), 1172 (s), 856 (s), 800 (s), 745 (m), 701 (m), 621 (w).

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 7.44$ -7.14 (m, 15H, Trt), 4.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 4.43 (dt, $J = 3.8, 11.5$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.35 (ddd, $J = 5.1, 6.4, 11.5$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.23 (dd, $J = 4.3, 5.9$ Hz, 1H, CHN₃), 4.09 (ddd, $J = 1.7, 4.6, 8.6$ Hz, 1H, CHNH₃Boc), 3.76, 3.73 (2 x s (Rotamere 2:1), 3H, CO₂CH₃), 2.64 (dd, $J = 6.5, 11.6$ Hz, 1H, CHHSTrt), 2.55 (ddd, $J = 4.8, 11.3, 12.3$ Hz, 1H, CHHSTrt), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 170.5$ (CO₂Me), 168.0 (CO₂CH₂), 155.1 (CO₂^tBu), 144.4, 129.7, 128.3, 127.1 (Trt), 80.4 (C(CH₃)₃), 64.5 (CH₂CHN₃), 60.5 (CHNH₃Boc), 53.3 (CO₂CH₃), 52.7 (CHN₃), 34.1 (CH₂STrt), 28.5 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI): für $C_{31}H_{34}N_4O_6SNa$ ($[M+H]^+$) ber.: 613.2091, gef.: 613.2088.

(2S,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc- ω -Cyclohexyl- α -glutamyloxy)propansäuremethylester (168e)

L-Glutaminsäureester **167e** (659 mg, 2 mmol, 4 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (73 mg, 0.5 mmol) unter Zuhilfenahme von DCC (208 mg, 2 mmol, 4 Äquiv.) und DMAP (6 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (25 g, PE/EtOAc 7:1, 5:1, 4:1 – je 400 mL) konnte Azido-Ester **168e** (227 mg, 0.5 mmol, 99%) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -8.6$ (CHCl_3 , $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.13$ (PE/EtOAc 5:1).

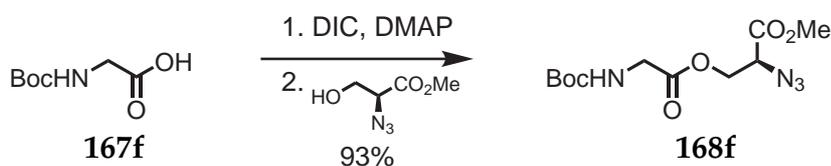
LC-MS (ESI): $t_R = 10.87$ min, C18; für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8$ (M^+) ber.: 456.2, gef. 456.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3364$ (w), 2938 (m), 2862 (w), 2110 (m), 1730 (s), 1539 (m), 1506 (m), 1455 (m), 1393 (m), 1207 (m), 1175 (s), 1057 (w), 860 (s), 799 (s).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 5.09$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 4.81-4.67 (m, 1H, Cy), 4.51 (dd, $J = 4.1, 11.5$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.39 (dd, $J = 5.9, 11.6$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.32 (dd, $J = 7.1, 11.0$ Hz, 1H, CHN₃), 4.15 (dd, $J = 4.1, 5.8$ Hz, 1H, CHNHBoc), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.41-2.33 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Cy}$), 2.22-2.08 (m, 1H, CHHCH₂CO₂Cy), 2.02-1.89 (m, 1H, CHHCH₂CO₂Cy), 1.86-1.77 (m, 2H, Cy), 1.69 (m, 2H, Cy), 1.51 (m, 1H, Cy), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37-1.19 (m, 5H, Cy).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 172.3$ (CO_2Cy), 171.9 (CO_2Me), 168.1 (CO_2CH_2), 155.5 (CO_2^tBu), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 73.3 (Cy), 64.3 (CH_2CHN_3), 60.5 (CHNHBoc), 53.4 (CO_2CH_3), 53.2 (CHN₃), 31.8 (Cy), 30.9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Cy}$), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Cy}$), 25.6, 24.0 (Cy).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_8$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 457.2293, gef.: 457.2289.

(2S,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc-glycyloxy)propansäuremethylester (168f)

N-Boc-Glycin (350 mg, 2.0 mmol, 2 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (147 mg, 1.0 mmol) unter Zuhilfenahme von DIC (340 μL , 2.2 mmol, 2.2 Äquiv.) und DMAP (24 mg, 20 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Azido-Ester **168f** (286 mg, 0.9 mmol, 93 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -14.4$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 2:1).

HPLC: $t_R = 7.76$ min (C4 Gravity, A: H_2O , B: CH_3CN ,
 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{9 \text{ min}}$ 100 $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 100 % B, 1 mL/min).

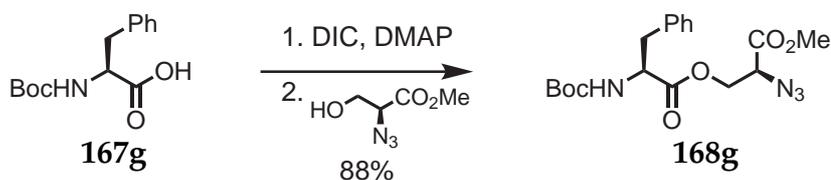
LC-MS (ESI): $t_R = 9.05$ min, C18; für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ (M^+) ber.: 302.1, gef. 302.4.

IR: $\tilde{\nu} = 3401$ (s), 2978 (s), 2112 (s), 1747 (s), 1714 (s), 1504 (m), 1454 (m), 1392 (m), 1368 (m), 1162 (s), 1056 (m), 949 (m), 863 (m), 784 (m).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 5.01$ (s, 1H, NH), 4.49 (dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz, 1H, CHHCHN_3), 4.41 (dd, $J = 6.0, 11.6$ Hz, 1H, CHHCHN_3), 4.12 (dd, $J = 4.1, 5.9$ Hz, 1H, CHN_3), 3.91 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2NHBoc), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 170.0$ (CO_2CH_2), 168.1 (CO_2Me), 155.8 (CO_2^tBu), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.3 (CH_2CHN_3), 60.4 (CH_2NHBoc), 53.1 (CO_2CH_3), 42.4 (CHN_3), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 303.1299, gef.: 303.1301.

(2S,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc-phenylalanyloxy)propansäuremethylester (168g)

N-Boc-L-Phenylalanin (265 mg, 1.0 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (73 mg, 0.5 mmol) unter Zuhilfenahme von DCC (108 μL , 0.5 mmol, 1.1 Äquiv.) und DMAP (6 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Azido-Ester **168g** (173 mg, 0.4 mmol, 88 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +1.3$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 2:1).

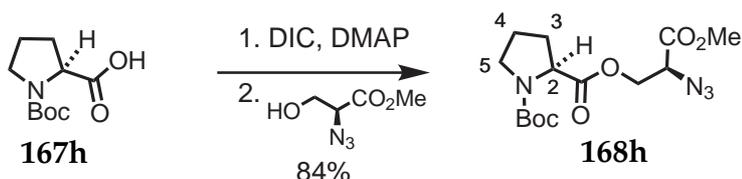
LC-MS (ESI): $t_R = 10.30$ min, C18; für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ (M^+) ber.: 392.2, gef. 392.5.

IR: $\tilde{\nu} = 3385$ (m), 2979 (m), 2111 (s), 1749 (s), 1715 (s), 1504 (m), 1455 (m), 1368 (m), 1247 (m), 1210 (m), 1171 (s), 1059 (w), 957 (m), 858 (s), 798 (s), 701 (m).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.41\text{-}7.04$ (m, 5H, Ph), 4.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.58 (dd, $J = 5.8, 12.5$ Hz, 1H, CHN_3), 4.44 (dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz, 1H, CHHCHN_3), 4.36 (dd, $J = 6.1, 11.6$ Hz, 1H, CHHCHN_3), 4.05 (dd, $J = 4.0, 6.0$ Hz, 1H, CHBn), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.10 (dd, $J = 5.9, 13.8$ Hz, 1H CHHPh), 3.03 (dd, $J = 6.4, 14.1$ Hz, 1H, CHHPh), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 171.6$ (CO_2CH_2), 168.1 (CO_2Me), 155.2 (CO_2^tBu), 135.9, 129.5, 128.9, 127.4 (Ph), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.4 (CH_2CHN_3), 60.5 (CHBn), 54.6 (CHN_3), 53.4 (CO_2CH_3), 38.4 (CH_2Ph), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 393.1769, gef.: 393.1768.

(2S,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc-prolyloxy)propansäuremethylester (168h)

N-Boc-*L*-Prolin (244 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (150 mg, 1.0 mmol) unter Zuhilfenahme von DIC (208 μ L, 1.3 mmol, 1.3 Äquiv.) und DMAP (13 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (22 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Azido-Ester **168h** (296 mg, 0.9 mmol, 84 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -74.2$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.71$ min, C18; für C₁₄H₂₂N₄O₆ (M⁺) ber.: 342.2, gef. 342.6.

MS (MALDI): für C₁₄H₂₂N₄O₆Na ([M+Na]⁺) ber.: 365.1, gef.: 365.6.

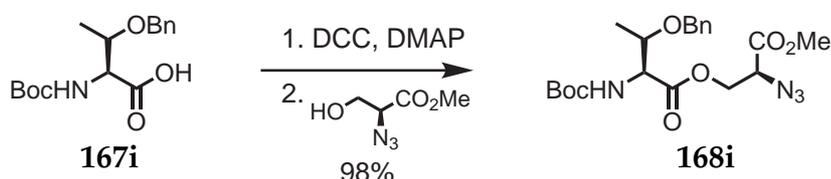
IR: $\tilde{\nu} = 3492$ (w), 3370 (w), 2977 (s), 2884 (w), 2521 (w), 2359 (w), 2340 (w), 2112 (s), 1755 (s), 1698 (s), 1478 (m), 1396 (s), 1176 (s), 1088 (m), 970 (m), 919 (m), 888 (m), 773 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 4.43$ (ddd, $J = 3.8, 11.6, 68.0$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.41 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 4.24 (ddd, $J = 3.8, 8.6, 30.7$ Hz, 1H, 2-H), 4.08 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H, CHN₃), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.54-3.28 (m, 2H, 5-H₂), 2.27-2.08 (m, 1H, 3-H), 1.88 (m, 3H, 3-H, 4-H₂), 1.41, 1.36 (je s, 9H, C(CH₃)₃ – Rotamere).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 172.7, 172.4$ (CO₂CH₂ – Rotamere), 168.2, 168.1 (CO₂Me), 154.5, 153.7 (CO₂^tBu), 80.1, 80.0 (C(CH₃)₃), 64.2, 64.1 (CH₂CHN₃), 60.5, 60.4 (CHN₃), 59.1, 58.9 (C-2), 53.2 (CO₂CH₃), 46.7, 46.4 (C-5), 31.0, 30.0 (C-3), 28.5, 28.4 (C(CH₃)₃), 24.5, 23.8 (C-4).

HRMS (ESI): für C₁₄H₂₃N₄O₆ ([M+H]⁺) ber.: 343.1612, gef.: 344.1614.

(2*S*,2'*S*,3'*S*)-2-Azido-3-(*O*-Benzyl-*N*-Boc-threonyloxy)propansäuremethyl-ester (168i**)**



O-Benzyl-*N*-Boc-*L*-Threonin (2.69 g, 8.8 mmol, 2.2 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (584 mg, 4.0 mmol) unter Zuhilfenahme von DCC (914 mg, 4.4 mmol, 1.1 Äquiv.) und DMAP (54 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung, Filtern durch

6. Experimenteller Teil

eine G3-Fritte und Säulenchromatographie an Kieselgel (150 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Azido-Ester **168i** (1.73 g, 4.0 mmol, 98 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -18.6$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.45$ (PE/EtOAc 2:1).

HPLC: $t_R = 11.2$ min (C18 Gravity, A: H_2O , B: CH_3CN ,
10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{3 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.6$ min, C18; für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 437.20, gef.: 436.72.

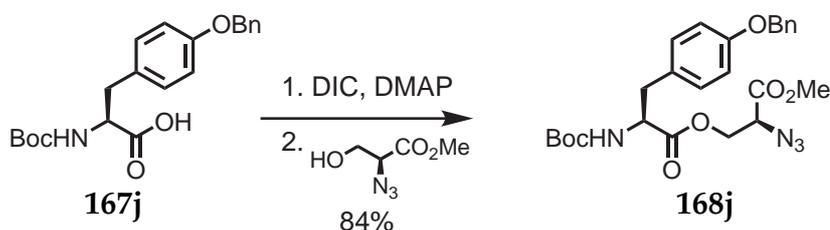
IR: $\tilde{\nu} = 3444$ (w), 2979 (m), 2933 (m), 2111 (s), 1756 (s), 1715 (s), 1505 (s), 1279 (m), 1210 (m), 1165 (s), 1073 (w), 861 (s), 798 (s), 747 (m), 699 (m).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.38\text{-}7.21$ (m, 5H Ph), 5.26 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, NH), 4.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CHHPh), 4.42-4.24 (m, 4H, CHHPh, CHNHBOc, CH_2CHN_3), 4.17-4.04 (m, 1H, CHOBn), 3.98 (dd, $J = 5.0$ Hz, 1H, CHN_3), 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CHCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 170.8$ ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CHN}_3$), 168.0 (CO_2Me), 156.3 (CO_2^tBu), 138.1, 128.6, 128.0, 127.9 (Ph), 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 74.5 (CHOBn), 71.0 (CH_2Ph), 64.4 (CH_2CHN_3), 60.5 (CHN_3), 58.5 (CHNHBOc), 53.3 (CO_2CH_3), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 437.2031, gef.: 436.2030.

(2S,2'S)-2-Azido-3-(O-Benzyl-N-Boc-tyrosyloxy)propansäuremethylester (**168j**)



O-Benzyl-N-Boc-L-Tyrosin (422 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (150 mg, 1.0 mmol) unter Zuhilfenahme von DIC (208 μL , 1.3 mmol, 1.3 Äquiv.) und DMAP (13 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (22 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Azido-Ester **168j** (435 mg, 0.9 mmol, 84 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -6.3$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.98$ min, C18; für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$ (M^+) ber.: 498.2, gef. 497.8.

MS (MALDI): für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 521.2, gef.: 521.7.

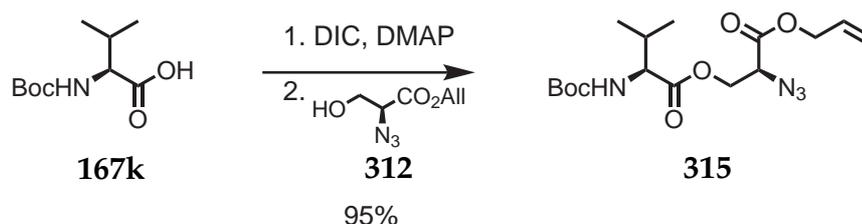
IR: $\tilde{\nu} = 3390$ (m), 3033 (m), 2977 (s), 2528 (w), 2112 (s), 1747 (s), 1714 (s), 1611 (m), 1511 (s), 1454 (m), 1367 (s), 1243 (s), 1173 (s), 1021 (m), 823 (m), 739 (m).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.43$ -7.26 (m, 5H, Ph), 7.08-6.99 (m, 2H, Tyr-Ar), 6.92-6.85 (m, 2H, Tyr-Ar), 5.02 (s, 2H, CH_2Ph), 4.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 4.54 (dd, $J = 5.9$, 12.7 Hz, 1H, CHN_3), 4.45 (ddd, $J = 4.1$, 5.2, 11.6 Hz, 1H, CHHCHN_3), 4.37 (ddd, $J = 2.1$, 6.3, 11.6 Hz, 1H, CHHCHN_3), 4.15-4.01 (m, 1H, CHNHBOc), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.10-2.89 (m, 2H, Tyr- CH_2), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 171.6$ (CO_2CH_2), 168.1 (CO_2Me), 158.2 (CO_2^tBu), 137.2, 130.5, 130.5, 128.8, 128.2, 127.7, 115.3 (Ph, Tyr-Ar), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 70.3 (OCH_2Ph), 64.3 (CH_2CHN_3), 60.5 (CHNHBOc), 54.7 (CHN_3), 53.4 (CO_2CH_3), 37.5 (Tyr- CH_2), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 521.2007, gef.: 521.1998.

(2S,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc-valyloxy)propansäureallylester (315)



N-Boc-L-Valin (435 mg, 2.0 mmol, 2 Äquiv.) wurde mit Alkohol **312** (181 mg, 1.1 mmol) unter Zuhilfenahme von DIC (320 μL , 1.6 mmol, 1.5 Äquiv.) und DMAP (14 mg, 10 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (40 g, PE/EtOAc 9:1) konnte Azido-Ester **315** (376 mg, 1.0 mmol, 95 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -23.1$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

6. Experimenteller Teil

DC: $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.05$ min, C18; für $C_{16}H_{26}N_4O_6$ (M^+) ber.: 370.2, gef. 370.5.

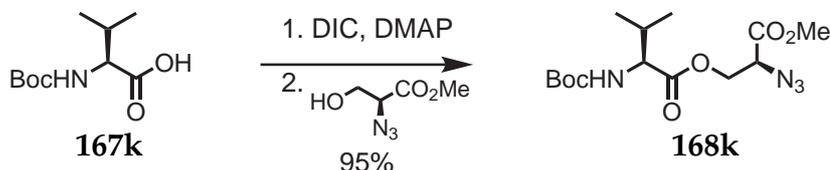
IR: $\tilde{\nu} = 3391$ (m), 2970 (s), 2935 (m), 2879 (w), 2111 (s), 1748 (s), 1715 (s), 1556 (s), 1393 (w), 1368 (w), 1241 (m), 1178 (s), 939 (m), 870 (m), 797 (m).

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 5.91$ (ddt, $J = 5.9, 10.4, 17.2$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.35 (dq, $J = 1.5, 17.2$ Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.29 (dq, $J = 1.1, 10.4$ Hz, 1H, $CH=CHH$), 4.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 4.70 (dt, $J = 1.3, 5.9$ Hz, 2H, $CH_2CH=CH_2$), 4.50 (dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz, 1H, $CHHCHN_3$), 4.40 (dd, $J = 5.8, 11.6$ Hz, 1H, $CHHCHN_3$), 4.23 (dd, $J = 4.6, 8.8$ Hz, 1H, $CHNHBOC$), 4.15 (dd, $J = 4.1, 5.7$ Hz, 1H, CHN_3), 2.18-2.05 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.42 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.95, 0.87 (2 x d, $J = 6.9$ Hz, 2 x 3H, $CH(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 172.0$ ($CO_2CH_2CHN_3$), 167.4 (CO_2All), 155.8 (CO_2^tBu), 131.1 ($CH=CH_2$), 119.9 ($CH=CH_2$), 80.1 ($C(CH_3)_3$), 67.1 ($CH_2CH=CH_2$), 64.1 (CH_2CHN_3), 60.6 (CHN_3), 58.7 ($CHNHBOC$), 31.3 ($CH(CH_3)_2$), 28.5 ($C(CH_3)_3$), 19.2, 17.6 ($CH(CH_3)_2$).

HRMS (ESI): für $C_{16}H_{27}N_4O_6$ ($[M+H]^+$) ber.: 371.1925, gef.: 371.1923.

(2S,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc-valyloxy)propansäuremethylester (168k)



N-Boc-L-Valin (434 mg, 2.0 mmol, 2 Äquiv.) wurde mit Alkohol **163** (144 mg, 1.0 mmol) unter Zuhilfenahme von DIC (343 μ L, 2.2 mmol, 2.2 Äquiv.) und DMAP (24 mg, 20 mol%) nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, PE/EtOAc 7:1) konnte Azido-Ester **168k** (324 mg, 0.9 mmol, 95 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -17.1$ ($CHCl_3$, $c = 1.0$, $T = 20^\circ C$).

DC: $R_f = 0.20$ (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.05$ min, C18; für $C_{14}H_{24}N_4O_6$ (M^+) ber.: 344.2, gef. 344.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3389$ (m), 2969 (s), 2112 (s), 1748 (s), 1714 (s), 1504 (m), 1454 (m), 1367 (w), 1177 (m), 1018 (w), 871 (w), 553 (w).

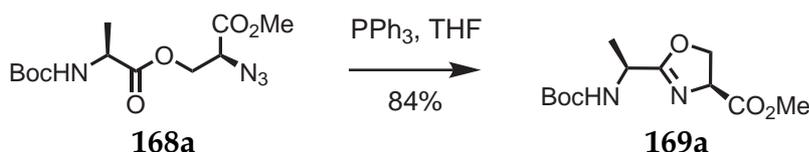
¹H-NMR: 400 MHz, Pyridin-*d*₅; δ = 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH), 3.83-3.80 (m, 2H, CHN₃, CHHCHN₃), 3.74 (dd, J = 6.2, 12.2 Hz, 1H, CHHCHN₃), 3.65 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H, CHNHBoc), 2.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.40 (sept, J = 6.6 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.14, 0.12 (2 x d, J = 6.8 Hz, 2 x 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, Pyridin-*d*₅; δ = 173.0 (CO₂CH₂CHN₃), 169.1 (CO₂CH₃), 157.3 (CO₂^tBu), 79.3 (C(CH₃)₃), 64.7 (CH₂), 61.6 (CHN₃), 60.6 (CHⁱPr), 53.3 (CO₂CH₃), 31.6 (CH(CH₃)₂), 28.9 (C(CH₃)₃), 19.8, 18.8 (2 x CH(CH₃)₂).

HRMS (FAB): für C₁₄H₂₄N₄O₆ ([M+H]⁺) ber.: 344.1774, gef.: 344.1802.

6.3.3. Oxazoline

(4*S*,1'*S*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl)-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäuremethylester (169a)



Azido-Ester **168a** (100 mg, 0.32 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 18 h bei 40 °C zum entsprechenden Oxazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, Cyclohexan/EtOAc 2:1) konnte Oxazolin **169a** (72 mg, 0.27 mmol, 84 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +46.6$ (CHCl₃, c = 1.0, T = 20 °C).

DC: R_f = 0.14 (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

MS (ESI): für C₁₂H₂₁N₂O₅ ([M+H]⁺) ber.: 273.1, gef.: 272.9.

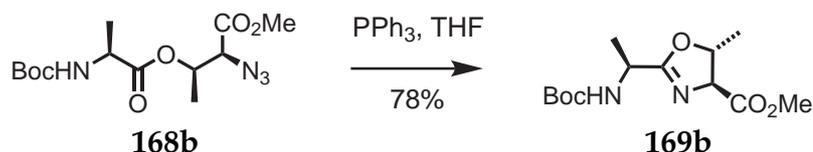
IR: $\tilde{\nu}$ = 3381 (mb), 2979 (m), 2929 (m), 1746 (s), 1715 (s), 1667 (m), 1505 (m), 1454 (m), 1367 (m), 1245 (m), 1211 (s), 1172 (s), 1057 (w), 958 (s), 862 (s), 798 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 5.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H, NH), 4.69 (dd, J = 8.6, 9.9 Hz, 1H, CHCO₂Me), 4.45 (m, 3H, OCH₂ + CHCH₃), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.34 (d, J = 7.0, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 171.4 (CO₂Me), 171.2 (C=N), 155.0 (CO₂^tBu), 79.8 (C(CH₃)₃), 70.3 (OCH₂), 67.9 (CHCO₂Me), 52.8 (CO₂CH₃), 44.8 (CHCH₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 19.7 (CHCH₃).

HRMS (ESI): für $C_{12}H_{21}N_2O_5$ ($[M+H]^+$) ber.: 273.1445, gef.: 273.1446.

(4*S*,5*R*,1'*S*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäuremethylester (169b)



Azido-Ester **168b** (108 mg, 0.33 mmol) wurde nach AV5 mit PPh_3 in 17 h bei 40°C zum entsprechenden Oxazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Oxazolin **169b** (72 mg, 0.25 mmol, 78 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +73.8$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.17$ (PE/EtOAc 1:1).

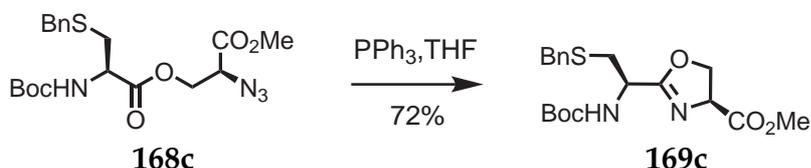
GC-MS: $R_t = 4.64$ min; $m/z = 286$ (1 %, M^+), 231 (82 %), 213 (32 %, $[\text{M}-\text{O}^t\text{Bu}]^+$), 171 (100 %, $[\text{M}-\text{NBoc}]^+$), 144 ($[\text{H}_3\text{CCNHBoc}]^+$), 57 (95 %, $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$).

IR: $\tilde{\nu} = 3384$ (mb), 2981 (m), 2932 (m), 1746 (s), 1715 (s), 1661 (m), 1505 (m), 1455 (m), 1367 (m), 1244 (m), 1208 (m), 1174 (s), 1055 (w), 1026 (w), 954 (m), 867 (s), 798 (s).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 5.25$ (bs, 1H, NH), 4.83 (dq, $J = 6.3, 12.7$ Hz, 1H, OCHCH_3), 4.46-4.35 (m, 1H, BocHNCHCH_3), 4.24 (dd, $J = 1.5, 7.4$ Hz, 1H, CHCO_2Me), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.42 (m, 12H, OCHCH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, BocHNCHCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 171.4$ (CO_2Me), 170.4 ($\text{C}=\text{N}$), 155.1 (CO_2^tBu), 80.0, 79.9 (OCHCH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 74.5 (CHCO_2Me), 52.8 (CO_2CH_3), 45.1 (CHNHBoc), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 (OCHCH_3), 19.9 (BocHNCHCH_3).

HRMS (ESI): für $C_{13}H_{23}N_2O_5$ ($[M+H]^+$) ber.: 287.1602, gef.: 287.1602.

(4*S*,1'*R*)-2-(2-(Benzylthio)-1-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl)-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäuremethylester (169c)

Azido-Ester **168c** (124 mg, 0.28 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 22 h bei 40 °C zum entsprechenden Oxazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, PE/EtOAc 3:1) konnte Oxazolin **169c** (80 mg, 0.20 mmol, 72 %, *d.r.* = 12 : 1) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +50.0$ (CHCl₃, *c* = 1.0, *T* = 20 °C).

DC: $R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 1:1).

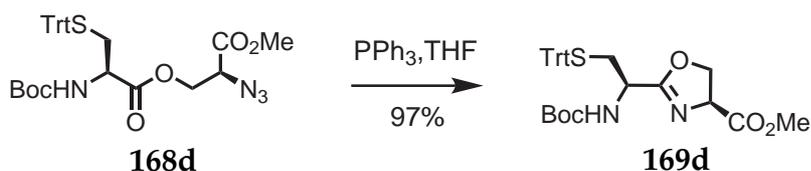
LC-MS (ESI): $t_R = 9.96$ min, C18; für C₁₉H₂₇N₂O₅S ([M+H]⁺) ber.: 395.2, gef.: 394.8.

IR: $\tilde{\nu} = 3391$ (*wb*), 3063 (*w*), 2979 (*m*), 2924 (*w*), 1744 (*s*), 1715 (*s*), 1667 (*m*), 1505 (*m*), 1368 (*m*), 1284 (*w*), 1277 (*w*), 1212 (*m*), 1173 (*s*), 960 (*s*), 865 (*s*), 798 (*s*), 704 (*w*).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.24$ (*d*, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ph), 7.12-6.98 (*m*, 3H, Ph), 5.45 (*d*, *J* = 8.7 Hz, 1H, NH), 4.82 (*dd*, *J* = 5.9, 12.9 Hz, 1H, CHCO₂Me), 4.25 (*m*, 2H, OCH₂), 3.56 (*m*, 3H, CHCH₂SBn, CHCH₂SBn), 3.26 (*s*, 3H, CO₂CH₃), 2.83 (*dd*, *J* = 5.0, 14.0 Hz, 1H, CHHSBn), 2.64 (*dd*, *J* = 5.5, 14.1 Hz, 1H, CHHSBn), 1.41 (*s*, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 171.3$ (CO₂Me), 169.1 (C=N), 155.4 (CO₂^tBu), 130.6, 129.8, 129.0, 127.5 (Ph), 79.2 (C(CH₃)₃), 70.6 (OCH₂), 68.6 (CHCO₂Me), 52.2 (CO₂CH₃), 49.4 (CHCH₂SBn), 37.0 (CH₂Ph), 34.9 (CH₂SBn), 28.7 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI): für C₁₉H₂₇N₂O₅S ([M+H]⁺) ber.: 395.1635, gef.: 395.1629.

(4*S*,1'*R*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-(tritylthio)ethyl)-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäuremethylester (169d)

6. Experimenteller Teil

Azido-Ester **168d** (123 mg, 0.21 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 15 h bei 40 °C zum entsprechenden Oxazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Oxazolin **169d** (110 mg, 0.20 mmol, 97 %, *d.r.* = 3 : 2) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +13.4$ (CHCl₃, *c* = 0.5, *T* = 20 °C).

DC: *R_f* = 0.15 (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): *t_R* = 11.51 min, C18; für C₃₁H₃₄N₂O₅S (M⁺) ber.: 546.2, gef.: 546.2.

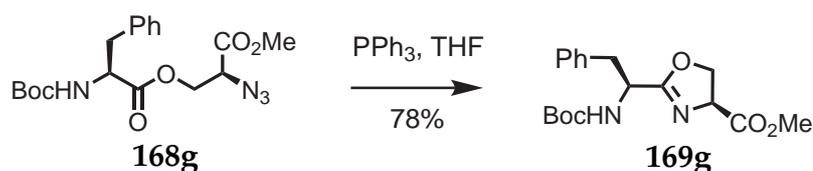
IR: $\tilde{\nu}$ = 3405 (wb), 3059 (w), 2977 (w), 2926 (m), 2854 (w), 1747 (s), 1715 (s), 1696 (s), 1505 (m), 1446 (m), 1393 (w), 1368 (w), 1218 (m), 1169 (s), 857 (s), 799 (s), 753 (s), 702 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.47-7.13 (m, 15H, Trt), 5.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, NH), 4.76-4.68 (m, 1H, CHCO₂Me), 4.55-4.48 (m, 1H, OCHH), 4.40 (m, 2H, CH, CHNHBoc), 3.74, 3.73 (2 x s (Diastereomere 84:16), 3H, CO₂CH₃), 2.66-2.48 (m, 2H, CH₂STrt), 1.41, 1.40 (2 x s, 9H).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 171.2 (CO₂Me), 168.9 (C=N), 154.3 (CO₂^tBu), 144.7, 129.8, 128.2, 127.0 (Trt), 80.2 (C(CH₃)₃), 70.4 (OCH₂), 68.2 (CHCO₂Me), 52.9 (CO₂CH₃), 48.2 (CHNHBoc), 35.2 (CH₂STrt), 28.5 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI): für C₃₁H₃₅N₂O₅S ([M+H]⁺) ber.: 547.2261, gef.: 547.2258.

(4*S*,1'*S*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-phenylethyl)-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäuremethylester (**169g**)



Azido-Ester **168g** (127 mg, 0.32 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 20 h bei 40 °C zum entsprechenden Oxazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (18 g, PE/EtOAc 5:2) konnte Oxazolin **169g** (87 mg, 0.25 mmol, 78 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: *T_m* = 73 – 74 °C.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +75.7$ (CHCl₃, *c* = 1.0, *T* = 20 °C).

DC: $R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 1:1).

MS (ESI): für $C_{18}H_{25}N_2O_5$ ($[M+H]^+$) ber.: 349.2, gef.: 349.0.

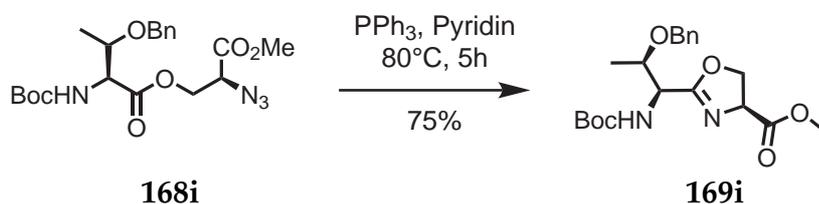
IR: $\tilde{\nu} = 3382$ (mb), 3030 (w), 2977 (m), 2932 (w), 1746 (s), 1714 (s), 1667 (m), 1505 (s), 1392 (m), 1367 (m), 1337 (w), 1211 (m), 1174 (s), 960 (s), 916 (s), 862 (s), 798 (s), 701 (m).

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 7.26$ -7.05 (m, 5H, Ph), 5.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.66 (m, 9.8 Hz, 2H, $CHCO_2Me + CHBn$), 4.53 (dd, $J = 8.3, 8.2$ Hz, 1H, OCHH), 4.39 (dd, $J = 8.7, 10.5$ Hz, 1H, OCHH), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.09 (dd, $J = 5.7, 13.6$ Hz, 1H, CHHPh), 2.99 (dd, $J = 5.4, 13.6$ Hz, 1H, CHHPh), 1.36 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 171.0$ (CO_2Me), 169.4 ($C=N$), 155.0 (CO_2^tBu), 135.9, 129.5, 128.4, 126.9 (Ph), 79.8 ($C(CH_3)_3$), 70.1 (OCH_2), 67.9 ($CHCO_2Me$), 52.7 (CO_2CH_3), 49.7 ($CHBn$), 38.9 (CH_2Ph), 28.4 ($C(CH_3)_3$).

HRMS (ESI): für $C_{18}H_{25}N_2O_5$ ($[M+H]^+$) ber.: 349.1758, gef.: 349.1759.

(4*S*,1'*S*,2'*R*)-2-(2-(Benzyloxy)-1-(tert-butoxycarbonylamino)propyl)-4,5-dihydro-oxazol-4-carbonsäuremethylester (169i)



Azido-Ester **168i** (50 mg, 0.12 mmol) wurde in 2,6-Lutidin gelöst und bei -10°C mit PPh_3 (47 mg, 0.18 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei 80°C gerührt und anschließend i.V. vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 3:1) konnte Oxazolin **169i** (34 mg, 0.09 mmol, 75 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +51.2$ ($CHCl_3, c = 1.0, T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.05$ min, C18; für $C_{20}H_{29}N_2O_6$ ($[M+H]^+$) ber.: 393.2, gef.: 392.8.

IR: $\tilde{\nu} = 3445$ (w), 3064 (w), 2979 (m), 2933 (w), 1744 (s), 1716 (s), 1667 (m), 1505 (s), 1455 (m), 1368 (m), 1285 (w), 1209 (m), 1173 (s), 1100 (w), 1071 (w), 961 (s), 924 (s), 872 (s), 799 (s), 747 (m), 700 (m).

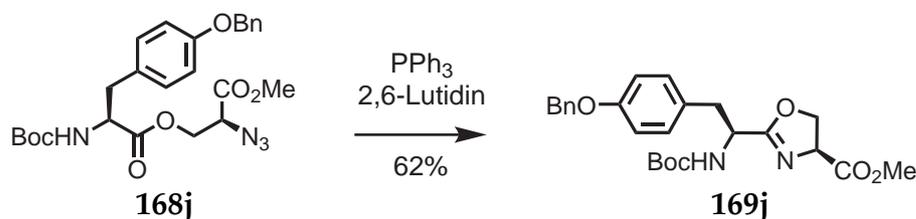
6. Experimenteller Teil

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.39–7.19 (m, 5H, Ph), 5.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H, NH), 4.73 (dd, J = 8.3, 10.1 Hz, 1H, CHCO₂Me), 4.48 (m, 5H, Oxazolin-CH₂, CH₂Ph, CHNHBOc), 4.00 (qd, J = 2.1, 6.2 Hz, 1H, CHOBN), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 4H, CHCH₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 171.4 (CO₂Me), 169.2 (C=N), 156.0 (CO₂^tBu), 138.3, 128.5, 127.9, 127.8 (Ph), 80.0 (C(CH₃)₃), 74.7 (CHCH₃), 71.4 (CH₂Ph), 70.2 (OCH₂), 68.2 (CHCO₂Me), 53.6 (CHNHBOc), 52.8 (CO₂CH₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 16.6 (CHCH₃).

HRMS (ESI): für C₂₀H₂₉N₂O₆ ([M+H]⁺) ber.: 393.2020, gef.: 393.2015.

(4*S*,1'*S*)-2-(2-(4-(Benzyloxy)phenyl)-1-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl)-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäuremethylester (169j)



Azido-Ester **168j** (50 mg, 0.10 mmol) wurde in 2,6-Lutidin gelöst und bei –10 °C mit PPh₃ (40 mg, 0.15 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4.5 h bei 80 °C gerührt und anschließend i.V. vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Oxazolin **169j** (28 mg, 0.06 mmol, 62 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +54.6$ (CHCl₃, c = 1.0, T = 20 °C).

DC: R_f = 0.17 (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): t_R = 10.37 min, C18; für C₂₅H₃₁N₂O₆ ([M+H]⁺) ber.: 455.2, gef.: 454.9.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3392 (mb), 3032 (w), 2976 (m), 2928 (m), 2857 (w), 1745 (s), 1715 (s), 1661 (m), 1505 (s), 1455 (m), 1367 (m), 1242 (m), 1176 (s), 960 (m), 911 (m), 861 (s), 812 (s), 743 (m), 697 (w).

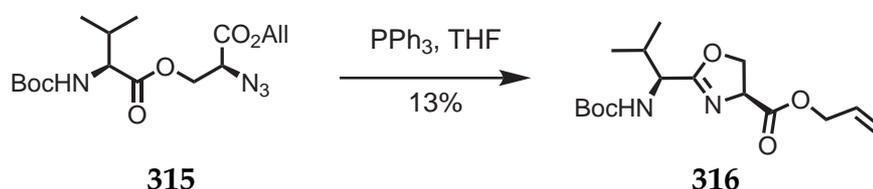
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.44–7.25 (m, 5H, Ph), 7.07–6.95 (m, 2H, Ar_{Tyr}), 6.90–6.81 (m, 2H, Ar_{Tyr}), 5.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.01 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.69 (m, 2H, CHCO₂Me, CHNHBOc), 4.56 (dd, J = 8.1, 8.4 Hz, 1H, Oxazolin-CHH), 4.42 (dd, J = 8.7, 10.4 Hz, 1H, Oxazolin-CHH), 3.76, 3.73 (2 x s (Rotamere), 3H, CO₂CH₃), 3.06

(dd, $J = 5.6, 13.7$ Hz, 1H, CHHNHBoc), 2.97 (dd, $J = 5.0, 13.4$ Hz, 1H, CHHNHBoc), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 171.1$ (CO₂Me), 169.6 (C=N), 158.0 (COBn), 155.1 (CO₂^tBu), 137.3 (Ph), 131.1 (Ar_{Tyr}), 130.8, (Ph), 129.0 (Ar_{Tyr}), 128.8, 127.6 (Ph), 114.9 (Ar_{Tyr}), 79.9 (C(CH₃)₃), 70.2 (CH₂Ph, Oxazolin-CH₂), 68.0 (CHCO₂Me), 52.8 (CO₂CH₃), 50.0 (CHNHBoc), 38.2 CH₂CHNHBoc, 28.5 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI): für C₂₅H₃₁N₂O₆ ([M+H]⁺) ber.: 455.2177, gef.: 455.2171.

(4S,1'S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäureallylester (316)



Azido-Ester **315** (155 mg, 0.42 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 13 h bei 40 °C zum entsprechenden Oxazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Oxazolin **316** (18 mg, 0.06 mmol, 13 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +27.0$ (CHCl₃, $c = 0.2$, $T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.32$ (PE/EtOAc 1:1).

IR: $\tilde{\nu} = 3325$ (wb), 2970 (m), 2930 (m), 1715 (s), 1682 (s), 1505 (m), 1394 (w), 1369 (m), 1244 (w), 1172 (m), 863 (s), 799 (s), 725 (w).

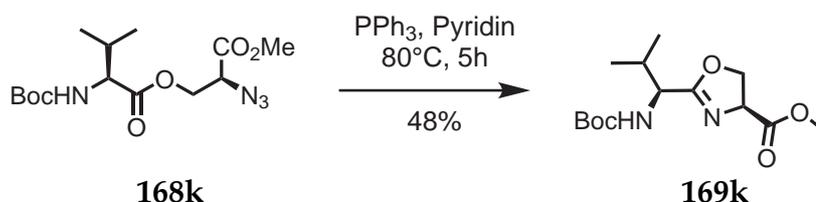
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 5.90$ (ddt, $J = 5.9, 10.4, 17.2$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.31 (dq, $J = 1.5, 17.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.24 (dq, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, NH), 4.74 (ddd, $J = 1.3, 7.5, 10.4$ Hz, 1H, CHCO₂Me), 4.64 (dt, $J = 1.3, 5.9$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.50 (dd, $J = 7.5, 8.7$ Hz, 1H, OCHH), 4.43 (dd, $J = 8.8, 10.4$ Hz, 1H, OCH), 4.33 (dd, $J = 4.3, 9.3$ Hz, 1H, CHⁱPr), 2.15-2.03 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.94, 0.88 (2 x d, $J = 6.9$ Hz, 2 x 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 176.4$ (CO₂All), 170.2 (C=N), 156.1 (CO₂^tBu), 132.4 (CH=CH₂), 128.9 (CH=CH₂), 80.1 (C(CH₃)₃), 70.6 (OCH₂), 68.9 (CHCO₂Me), 66.5

6. Experimenteller Teil

(CH₂CH=CH₂), 58.7 (CHⁱPr), 31.2 (CH(CH₃)₂), 29.90, 28.5 (C(CH₃)₃), 19.3, 17.7 (CH(CH₃)₂).

(4*S*,1'*S*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäuremethylester (**169k**)



Azido-Ester **168k** (50 mg, 0.15 mmol) wurde in 2,6-Lutidin gelöst und bei -10°C mit PPh₃ (57 mg, 0.22 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei 80°C gerührt und anschließend i.V. vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Oxazolin **169k** (21 mg, 0.07 mmol, 48 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +52.5$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^{\circ}\text{C}$).

DC: $R_f = 0.20$ (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.97$ min, C18; für C₁₄H₂₅N₂O₅ ([M+H]⁺) ber.: 301.2, gef.: 300.9.

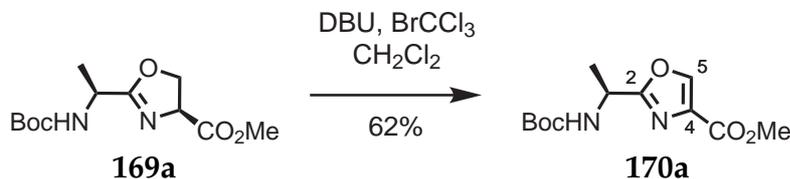
IR: $\tilde{\nu} = 3388, 3276$ (wb), 2966 (s), 2931 (m), 2876 (w), 1747 (s), 1716 (s), 1661 (m), 1505 (s), 1392 (m), 1368 (m), 1284 (w), 1241 (m), 1206 (m), 1175 (s), 960 (s), 925 (s), 874 (s), 798 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 5.18$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 4.78-4.68 (m, 1H, CHCO₂Me), 4.50 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, OCHH), 4.46-4.39 (m, 1H, OCHH), 4.32 (dd, $J = 4.6, 9.1$ Hz, 1H, CHⁱPr), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.14-2.01 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.93, 0.88 (2 x d, $J = 6.8$ Hz, 2 x 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 171.6$ (CO₂Me), 170.5 (C=N), 155.7 (CO₂^tBu), 79.9 (C(CH₃)₃), 70.3 (OCH₂), 67.9 (CHCO₂Me), 53.9 (CHⁱPr), 52.9 (CO₂CH₃), 32.0 (CH(CH₃)₂), 28.5 (C(CH₃)₃), 19.0, 17.5 (CH(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für C₁₄H₂₅N₂O₅ ([M+H]⁺) ber.: 301.1758, gef.: 301.1759.

6.3.4. Oxazole

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (170a)

Oxazolin **169a** (72 mg, 0.27 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl_3 zum entsprechenden Oxazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, Cyclohexan/EtOAc 2:1) konnte Oxazol **170a** (44 mg, 0.16 mmol, 62 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 99 - 100^\circ\text{C}$.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -44.6$ (CHCl_3 , $c = 0.9$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.31$ (PE/EtOAc 1:1).

HPLC: $t_R = 7.55$ min (C18 Gravity, A: $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ TFA, B: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\%$ TFA, 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{3 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

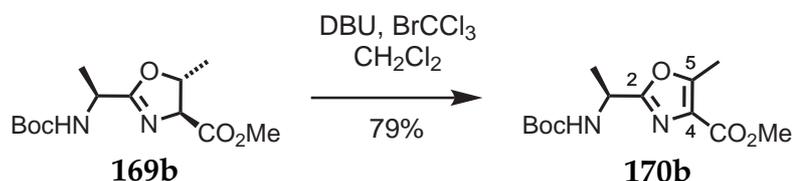
IR: $\tilde{\nu} = 3357$ (s), 3151 (w), 3113 (m), 2985 (m), 2499 (m), 1720 (s), 1687 (s), 1582 (m), 1528 (s), 1420 (m), 1318 (m), 1247 (w), 1208 (s), 1119 (m), 1066 (w), 996 (m), 944 (m), 928 (w), 869 (m), 810 (m), 778 (s), 603 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, MeOD; $\delta = 8.51$ (s; 1H; oxazolyl); 4.90 (bm; 1H; CHCH_3); 3.91 (s; 3H; CO_2CH_3); 1.55 (d; 3H; $J = 7.0$ Hz; CHCH_3); 1.47 (s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, MeOD; $\delta = 168.2$ (C=N), 163.2 (CO_2Me), 157.8 (CO_2^tBu), 146.3 (C-5), 134.2 (C-4), 81.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.8 (CO_2CH_3), 46.2 (CHCH_3), 29.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.5 (CHCH_3).

Analyse: für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: C 53.3, H 6.7, N 10.4, gef.: C 53.6, H 7.1, N 10.1.

HRMS (ESI): für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 271.1288, gef.: 271.1285.

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl)-5-methyloxazol-4-carbonsäuremethylester (170b)

Oxazolin **169b** (69 mg, 0.24 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl_3 zum entsprechenden Oxazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, Cyclohexan/EtOAc 2:1) konnte Oxazol **170b** (54 mg, 0.19 mmol, 79 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 89 - 90^\circ\text{C}$.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -46.2$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.33$ (PE/EtOAc 1:1).

HPLC: $t_R = 9.04$ min (C18 Gravity, A: $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ TFA, B: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\%$ TFA, 10 $\xrightarrow{1\text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{12\text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{3\text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.72$ min, C18; für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 285.1, gef.: 284.7.

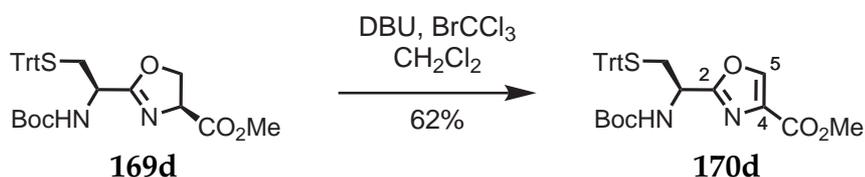
IR: $\tilde{\nu} = 3356$ (s), 2986 (m), 2937 (m), 1718 (s), 1688 (s), 1620 (m), 1525 (s), 1444 (m), 1348 (m), 1248 (m), 1206 (m), 1175 (s), 1100 (s), 1063 (m), 958 (m), 865 (s), 823 (s), 785 (s), 647 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CD_3OD ; $\delta = 5.19$ (m, 1H, NH), 4.91 (m, 1H, CHCH_3), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.58 (s, 3H, 5- CH_3), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CD_3OD ; $\delta = 163.2$ (C=N), 162.8 (CO_2Me), 156.7 (C-5), 155.0 (CO_2^tBu), 127.5 (C-4), 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.1 (CO_2CH_3), 44.8 (CHCH_3), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 (CHCH_3), 12.2 (C-5- CH_3).

Analyse: für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: C 54.9, H 7.1, N 9.9, gef.: C 55.7, H 6.8, N 9.4.

HRMS (FAB): für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 285.1450, gef.: 285.1430.

(R)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-(tritylthio)ethyl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (170d)

Oxazolin **169d** (50 mg, 0.09 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl_3 zum entsprechenden Oxazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Oxazol **170d** (31 mg, 0.06 mmol, 62 %) als farbloser Schaum isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -3.9$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.19$ (Cyclohexan/EtOAc 5:1).

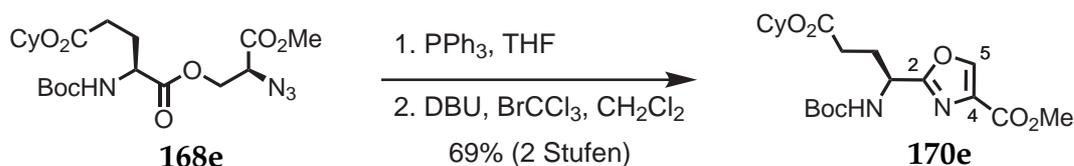
LC-MS (ESI): $t_R = 11.41$ min, C18; für $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 567.2, gef.: 567.1.

IR: $\tilde{\nu} = 3355$ (bw), 3161 (w), 3059 (w), 2978 (m), 2928 (m), 2854 (w), 1715 (s), 1583 (w), 1505 (m), 1495 (m), 1445 (w), 1368 (w), 1323 (w), 1247 (m), 1202 (s), 1111 (m), 855 (s), 801 (s), 744 (s), 701 (s), 621 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.09$ (s, 1H, oxazolyl), 7.26 (m, 15H, Trt), 5.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, NH), 4.81 (bs, 1H, CHNHBoc), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.80-2.65 (m, 2H, CH_2STrt), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 164.0$ (C=N), 161.6 (CO_2Me), 144.5 (C-5), 144.2 (Trt), 133.3 (C-4), 129.8, 128.1, 127.0 (Trt), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 67.2 (CPh₃), 52.3 (CO_2CH_3), 48.1 (CHNHBoc), 35.7 (CH_2STrt), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (FAB): für $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 545.2110, gef.: 545.2141.

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(cyclohexyloxycarbonyl)propyl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (170e)

6. Experimenteller Teil

Azido-Ester **168e** (56 mg, 0.12 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ und AV6 mit DBU und BrCCl₃ in zwei Stufen zum entsprechenden Oxazol überführt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (14 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Oxazol **170e** (35 mg, 0.09 mmol, 69 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -18.7$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.33$ min, C18; für C₂₀H₃₀N₂O₇ (M⁺) ber.: 410.2, gef.: 410.7.

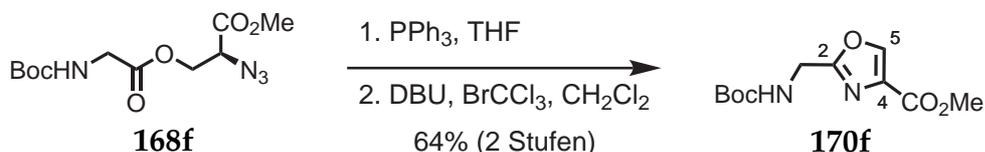
IR: $\tilde{\nu} = 3354$ (bm), 3162 (w), 2938 (s), 2860 (m), 1727 (s), 1585 (m), 1505 (m), 1454 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1324 (m), 1246 (m), 1175 (s), 1112 (m), 1004 (w), 867 (s), 800 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.17$ (s, 1H, oxazoly), 5.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 4.98 (m, 1H, CHNHBoc), 4.72 (td, $J = 4.0, 8.9$ Hz, 1H, Cy-CH), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.42-2.34 (m, 2H, CH₂CO₂Cy), 2.33-2.21 (m, 1H, CHHCH₂CO₂Cy), 2.14-2.08 (m, 1H, CHHCH₂CO₂Cy), 1.82 (dd, $J = 3.0, 7.4$ Hz, 2H, Cy), 1.70 (dd, $J = 3.4, 9.0$ Hz, 2H, Cy), 1.53 (dd, $J = 6.6, 10.9$ Hz, 1H, Cy), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.37-1.24 (m, 5H, Cy).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 172.1$ (CO₂Cy), 165.0 (C=N), 161.6 (CO₂Me), 155.4 (CO₂^tBu), 144.3 (C-5), 133.5 (C-4), 80.5 (C(CH₃)₃), 73.3 (Cy), 52.4 (CO₂CH₃), 48.7 (CHNHBoc), 31.8 (Cy), 30.7 (CH₂CO₂Cy), 29.5 (CH₂CH₂CO₂Cy), 28.5 (C(CH₃)₃), 25.5, 23.9 (Cy).

HRMS (ESI): für C₂₀H₃₁N₂O₇ ([M+H]⁺) ber.: 411.2126, gef.: 411.2124.

2-((*tert*-Butoxycarbonylamino)methyl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (**170f**)



Azido-Ester **168f** (48 mg, 0.16 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ und AV6 mit DBU und BrCCl₃ in zwei Stufen zum entsprechenden Oxazol überführt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Oxazol **170f** (26 mg, 0.10 mmol, 64 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 72 - 73^\circ\text{C}$.

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

LC-MS (ESI): $t_R = 7.95$ min, C18; für $C_{11}H_{16}N_2O_5$ (M^+) ber.: 256.1, gef.: 256.6.

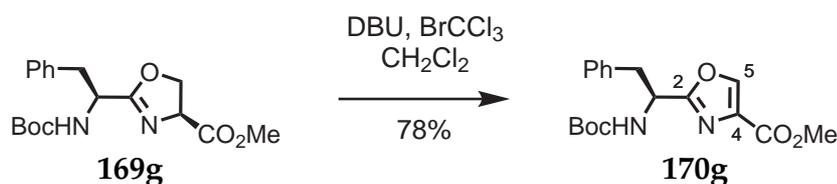
IR: $\tilde{\nu} = 3363$ (bm), 3161 (w), 2980 (m), 1715 (s), 1589 (m), 1505 (m), 1455 (m), 1437 (w), 1393 (w), 1368 (m), 1323 (m), 1277 (m), 1248 (m), 1207 (m), 1173 (s), 1111 (m), 1053 (w), 1002 (w), 906 (s), 862 (s), 806 (s), 666 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.15$ (s, 1H, oxazolyl), 5.24 (s, 1H, NH), 4.45 (d, $J = 5.7$, 2H, CH_2NHBoc), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 162.5$ (C=N), 161.6 (CO_2Me), 155.6 (CO_2^tBu), 144.4 (C-5), 133.5 (C-4), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.4 (CO_2CH_3), 38.1 (CH_2NHBoc), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $C_{11}H_{17}N_2O_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 257.1132, gef.: 257.1133.

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-phenylethyl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (170g)



Oxazolin **169g** (43 mg, 0.12 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl_3 zum entsprechenden Oxazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 6:1) konnte Oxazol **170g** (33 mg, 0.10 mmol, 78 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 119 - 120$ °C.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -11.9$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.67$ min, C18; für $C_{18}H_{22}N_2O_5$ (M^+) ber.: 346.2, gef.: 346.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3361$ (s), 3063 (w), 2978 (m), 2928 (m), 1732 (s), 1715 (s), 1586 (w), 1520 (m), 1368 (w), 1323 (w), 1330 (m), 1251 (m), 1172 (s), 1109 (m), 964 (m), 936 (m), 893 (s), 871 (s), 768 (m), 702 (m).

6. Experimenteller Teil

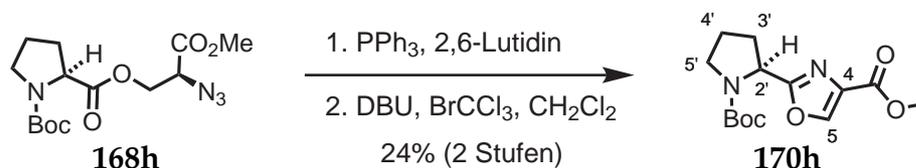
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 8.10 (s, 1H, oxazolyl), 7.24-6.94 (m, 5H, Ph), 5.19 (m, 2H, NH, CHBn), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.26-3.11 (m, 2H, CH₂Ph), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 165.1 (C=N), 161.4 (CO₂Me), 155.0 (CO₂^tBu), 144.1 (C-5), 135.8 (Ph), 133.4 (C-4), 129.4, 128.8, 127.5 (Ph), 80.5 (C(CH₃)₃), 52.3 (CO₂CH₃), 50.4 (CHBn), 40.3 (CH₂Ph), 28.5 (C(CH₃)₃).

Analyse: für C₁₈H₂₂N₂O₅ ber.: C 62.4, H 6.4, N 8.1, gef.: C 62.2, H 6.3, N 8.0.

HRMS (FAB): für C₁₈H₂₃N₂O₅ ([M+H]⁺) ber.: 347.1607, gef.: 347.1635.

(S)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)oxazol-4-carbonsäuremethyl-ester (170h)



Aido-Ester **168h** (85.5 mg, 0.25 mmol) wurde in 2,6-Lutidin (5 mL) gelöst und nach Abkühlen auf -10°C mit PPh₃ (98 mg, 1.5 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei -10°C und 6 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und bei 0°C mit DBU (0.11 mL, 0.75 mmol, 3 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 min bei 0°C gerührt, tropfenweise mit BrCCl₃ (0.05 mL, 0.75 mmol, 3 Äquiv.) versetzt und 11 h bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Oxazol **170h** (17 mg, 0.06 mmol, 23 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 85 - 86^{\circ}\text{C}$.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -49.8$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^{\circ}\text{C}$).

DC: $R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.84$ min, C18; für C₁₄H₂₀N₂O₅ (M⁺) ber.: 296.1, gef.: 296.6.

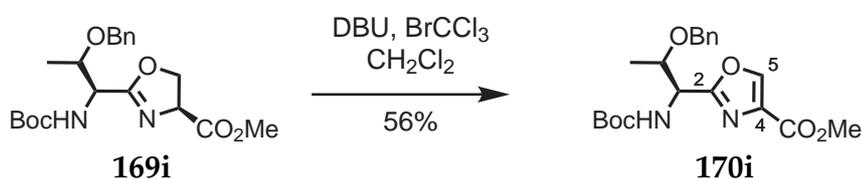
IR: $\tilde{\nu} = 2927$ (m), 2853 (m), 1747 (s), 1698 (s), 1583 (m), 1455 (w), 1394 (s), 1246 (w), 1164 (m), 1113 (m), 874 (s), 802 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 8.15 (s, 1H, 5-H), 4.96 (2 x bs (Rotamere), 1H, 2'-CH), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.67-3.39 (m, 2H, 5'-H₂), 2.38-2.21 (m, 1H, 3'-HH), 2.20-2.00 (m, 2H, 3'-HH, 4'-HH), 1.99-1.88 (m, 1H, 4'-HH), 1.35 (2 x s (Rotamere), 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 166.5 (C=N), 161.9 (CO₂Me), 156.2 (CO₂^tBu), 144.0, 143.5 (C-5), 133.5 (C-4), 80.3 (C(CH₃)₃), 55.1, 54.7 (C-2'), 52.4 (CO₂CH₃), 47.0, 46.7 (C-5'), 32.8, 31.7 (C-3'), 28.4 (C(CH₃)₃), 24.6, 23.9 (C-4').

HRMS (ESI): für C₁₄H₂₁N₂O₅ ([M+H]⁺) ber.: 297.1445, gef.: 297.1446.

(1'S,2'R)-2-(2-(Benzyloxy)-1-(tert-butoxycarbonylamino)propyl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (170i)



Oxazolin **169i** (29 mg, 0.08 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl₃ zum entsprechenden Oxazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (5 g, PE/EtOAc 3:1) konnte Oxazol **170i** (16 mg, 0.042 mmol, 56 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -17.0$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.45$ (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.18$ min, C18; für C₂₀H₂₆N₂O₆ (M⁺) ber.: 390.2, gef.: 390.6.

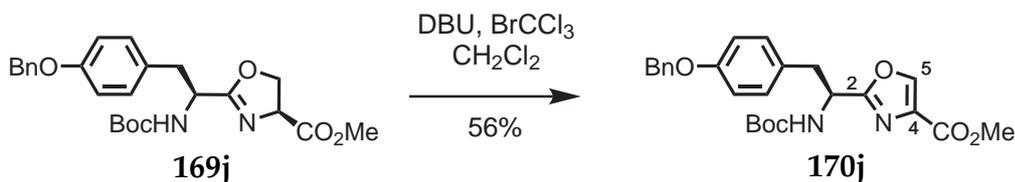
IR: $\tilde{\nu} = 3441$ (w), 3162 (w), 2979 (m), 2927 (m), 1716 (s), 1586 (w), 1504 (m), 1455 (w), 1368 (w), 1325 (w), 1232 (m), 1205 (m), 1172 (s), 1111 (m), 1028 (w), 868 (s), 800 (s), 700 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 8.11 (s, 1H, 5-H), 7.28-7.18 (m, 3H, Ph), 7.15-7.03 (m, 2H, Ph), 5.52 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, CHNH₂Boc), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CHHPh), 4.29 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CHHPh), 4.08 (m, 1H, CHOBn), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 164.3 (C=N), 161.8 (CO₂Me), 156.0 (CO₂^tBu), 144.1 (C-5), 138.0 (Ph), 133.6 (C-4), 128.5, 128.0, 127.9 (Ph), 80.4 (C(CH₃)₃), 75.5 (CHOBn), 71.3 (CH₂Ph), 54.0 (CHNH₂Boc), 52.4 (CO₂CH₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 16.4 (CHCH₃).

HRMS (ESI): für $C_{20}H_{27}N_2O_6$ ($[M+H]^+$) ber.: 391.1864, gef.: 391.1866.

(S)-2-(2-(4-(Benzyloxy)phenyl)-1-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (170j)



Oxazolin **169j** (44 mg, 0.10 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl_3 zum entsprechenden Oxazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Oxazol **170j** (24 mg, 0.05 mmol, 56 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 130 - 131$ °C.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -3.8$ ($\text{CHCl}_3, c = 1.0, T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.45$ (PE/EtOAc 1:1).

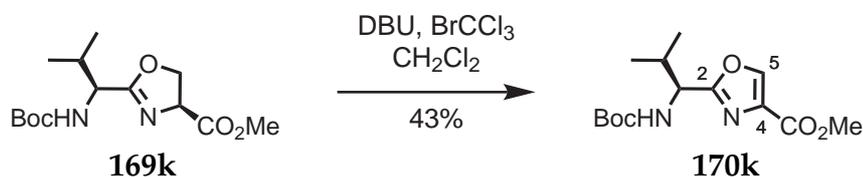
LC-MS (ESI): $t_R = 10.51$ min, C18; für $C_{25}H_{28}N_2O_6$ (M^+) ber.: 452.2, gef.: 452.5.

IR: $\tilde{\nu} = 3366$ (m), 3160 (w), 3032 (w), 2978 (m), 2930 (m), 1747 (s), 1730 (s), 1715 (s), 1613 (w), 1584 (m), 1506 (s), 1455 (m), 1368 (w), 1318 (w), 1242 (m), 1171 (m), 1111 (m), 861 (s), 802 (s), 739 (m), 697 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.10$ (s, 1H, oxazoly), 7.42-7.26 (m, 5H, Ph), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar_{Tyr}), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar_{Tyr}), 5.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.13 (m, 1H, CHNHBoc), 4.99 (s, 2H, CH_2Ph), 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CHNHBoc}$), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, MeOD; $\delta = 165.0$ (C=N), 161.7 (CO_2Me), 158.1 (COBn), 155.1 (CO_2^tBu), 144.0 (C-5), 137.2 (Ph), 133.5 (C-4), 130.5 (Ar_{Tyr}), 128.8 (Ph), 128.1 (Ar_{Tyr}), 128.0 (Ph), 127.6 (Ph), 115.2 (Ar_{Tyr}), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 70.2 (CH_2Ph), 52.4 (CO_2CH_3), 50.5 (CHNHBoc), 39.7 ($\text{CH}_2\text{CHNHBoc}$), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $C_{25}H_{29}N_2O_6$ ($[M+H]^+$) ber.: 453.2020, gef.: 453.2010.

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (170k)

Oxazolin **169k** (15 mg, 0.05 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl_3 zum entsprechenden Oxazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (5 g, PE/EtOAc 3:1) konnte Oxazol **170k** (6 mg, 0.02 mmol, 43 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -30.2$ (CHCl_3 , $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.27$ min, C18; für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) ber.: 298.2, gef.: 298.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3354$ (w), 3155 (w), 2970 (m), 1790 (s), 1747 (s), 1715 (s), 1584 (w), 1539 (w), 1531 (w), 1505 (m), 1471 (w), 1392 (w), 1368 (m), 1324 (w), 1236 (m), 1203 (m), 1172 (s), 1110 (m), 875 (s), 800 (s), 666 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.16$ (s, 1H, 5-H), 5.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 4.77 (dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz, 1H, CH^iPr), 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.17 (dq, $J = 6.5, 12.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 165.4$ (C=N), 161.8 (CO_2Me), 155.6 (CO_2^tBu), 144.0 (C-5), 133.4 (C-4), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.5 (CH^iPr), 52.4 (CO_2CH_3), 33.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.9, 18.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 299.1602, gef.: 299.1603.

6.3.5. Azido-Thiole

(R)-2-Azido-3-(tritylthio)propansäureallylester (166)

S-Trityl-L-Cystein **162** (7.27 g, 20 mmol) wurden mit NaN₃ (7.80 g, 120 mmol, 6 Äquiv.), Tf₂O (10.0 mL, 60 mmol, 3 Äquiv.), Et₃N (11.2 mL, 80 mmol, 4 Äquiv.) und CuSO₄ (246 mg, 5 mol%) nach AV4 in das entsprechende Azid überführt. Nach Filtration an Kieselgel (150 g, PE/EtOAc 1:1 + 0.1% HCO₂H) und Entfernen des Lösungsmittels i.V. wurde die Hälfte des Rohprodukt (10 mmol) in trockenem MeOH (70 mL) gelöst, portionsweise mit Cs₂CO₃ (1.63 g, 5 mmol, 0.5 Äquiv.) versetzt und 10 min bei RT gerührt. Das MeOH wurde i.V. entfernt und mit Toluol koevaporiert (2 × 10 mL). Der Rückstand wurde in trockenem DMF gelöst und tropfenweise mit Allylbromid (4.3 mL, 50 mmol, 5 Äquiv.) versetzt. Nach 5 h Rühren bei RT wurde das entstandene CsBr über Kieselgur abfiltriert. Das DMF wurde i.V. entfernt, der Rückstand in EtOAc (300 mL) aufgenommen, mit Zitronensäure (5 %-ig, 50 mL) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (200 g, PE/EtOAc 15:1) konnte Azid **166** (3.79 g, 8.8 mmol, 88 %) als leicht gelbes Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -37.5$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.44$ (PE/EtOAc 4:1).

HPLC: $t_R = 15.2$ min (C18 Isis, A: H₂O, B: CH₃CN,
 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{13 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

MS (MALDI): für C₂₅H₂₃N₃O₂SNa ([M+Na]⁺) ber.: 452.1, gef.: 452.1.

IR: $\tilde{\nu} = 3058$ (m), 3030 (m), 2934 (w), 2113 (s), 1747 (s), 1594 (w), 1488 (m), 1445 (m), 1371 (w), 1182 (m), 1083 (w), 1034 (w), 935 (s), 852 (s), 801 (s), 744 (s), 701 (s), 676 (w), 621 (w).

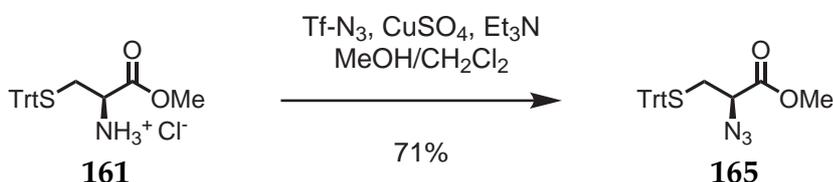
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.49$ -7.42 (m, 6H, Trt), 7.34-7.28 (m, 6H, Trt), 7.27-7.20 (m, 3H, Trt), 5.86 (ddt, $J = 5.7, 10.4, 17.2$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.28 (ddq, $J = 1.4, 10.4,$

11.7 Hz, 2H, CH=CH₂), 4.60 (ddd, *J*=1.3, 2.1, 5.7 Hz, 2H, CO₂CH₂), 3.23 (dd, *J* = 5.9, 8.2 Hz, 1H, CHN₃), 2.70 (dd, *J* = 5.9, 13.4 Hz, 1H, CHHSTrt), 2.58 (dd, *J*=8.2, 13.4 Hz, 1H, CHHSTrt).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 168.7 (CO₂All), 144.4 (Trt), 131.3 (CH=CH₂), 129.7, 128.3, 127.1 (Ar_{Trt}), 119.2 (CH=CH₂), 67.6 (CPh₃), 66.6 (CO₂CH₂), 61.6 (CHN₃), 33.3 (CH₂S_{Trt}).

HRMS (ESI): für C₂₅H₂₃N₃O₂SNa ([M+Na]⁺) ber.: 452.1403, gef.: 452.1404.

(R)-2-Azido-3-(tritylthio)propansäuremethylester (165)



Aminhydrochlorid **161**^[251] (414 mg, 1.0 mmol) wurde mit NaN₃ (390 mg, 6 mmol, 6 Äquiv.), Tf₂O (0.50 mL, 3 mmol, 3 Äquiv.), Et₃N (0.21 mL, 1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) und CuSO₄ (2.5 mg, 1 mol%) nach AV4 in MeOH/CH₂Cl₂ (ohne Zugabe von H₂O) in das entsprechende Azid überführt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (40 g, PE/EtOAc 9:1) konnte Azid **165** (285 mg, 0.7 mmol, 71 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: [α]_D = -13.0 (CHCl₃, *c* = 1.0, *T* = 20 °C).

DC: *R_f* = 0.55 (PE/EtOAc 4:1).

HPLC: *t_R* = 12.57 min (C18 Gravity, A: H₂O, B: CH₃CN,
 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{3 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

MS (MALDI): für C₂₃H₂₁N₃O₂SNa ([M+Na]⁺) ber.: 427.1, gef.: 426.7.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3478 (sw), 3060 (s), 2953 (m), 2495 (w), 2116 (s), 1958 (m), 1904 (w), 1747 (s), 1660 (w), 1596 (w), 1556 (w), 1539 (w), 1488 (s), 1445 (s), 1381 (s), 1206 (s), 1080 (m), 1011 (s), 932 (m), 914 (m), 892 (m), 849 (w), 759 (s), 700 (s).

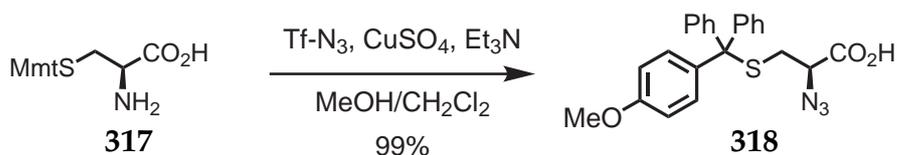
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.48-7.40 (m, 6H, Trt), 7.32-7.19 (m, 9H, Trt), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.20 (dd, *J* = 5.9, 8.1 Hz, 1H, NHN₃), 2.69 (dd, *J* = 5.9, 13.4 Hz, 1H, CHHSTrt), 2.55 (dd, *J* = 8.1, 13.4 Hz, 1H, CHHSTrt); nicht detektierbar: CO₂H.

6. Experimenteller Teil

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 169.5 (CO₂Me), 144.4, 129.7, 128.3, 127.1 (Trt), 67.5 (CPh₃), 61.6 (CHN₃), 52.9 (CO₂CH₃), 33.4 (CH₂STrt).

GC-HRMS (EI): für C₂₃H₂₁NO₂S ([M-N₂]⁺) ber.: 375.1288, gef.: 375.1283.

(R)-2-Azido-3-((4-methoxyphenyl)diphenylmethylthio)propansäure (318)



S-Methoxytrityl-L-Cystein (3.94 g, 10 mmol), wurde mit NaN₃ (3.9 g, 60 mmol, 6 Äquiv.), Tf₂O (5.0 mL, 30 mmol, 3 Äquiv.), Et₃N (4.2 mL, 30 mmol, 3 Äquiv.) und CuSO₄ (5mol%) nach AV4 in das entsprechende Azid überführt. Nach zweimaliger Chromatographie an Kieselgel (300 g, PE/EtOAc/AcOH 20:20:0.1) konnte Azid 318 (4.15 g, 9.9 mmol, 99%) als schwach gelbes Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -51.2$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

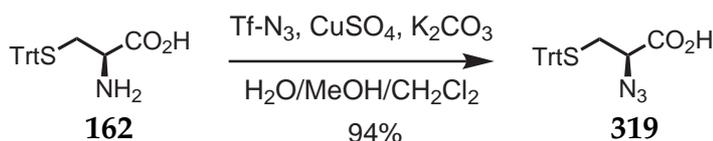
DC: $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc/HCO₂H 500:500:1).

IR: $\tilde{\nu} = 3055$ (ws), 2115 (s), 1727 (s), 1605 (m), 1506 (s), 1444 (m), 1250 (s), 1181 (s), 1081 (w), 1034 (m), 823 (m), 743 (m), 700 (s), 621 (w), 581 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 9.72 (s, 1H, CO₂H), 7.51-7.14 (m, 12H, Mmt), 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Mmt), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (dd, $J = 5.7, 8.2$ Hz, 1H, CHN₃), 2.71 (dd, $J = 5.7, 13.5$ Hz, 1H, CHHSMmt), 2.58 (dd, $J = 8.2, 13.5$ Hz, 1H, CHHSMmt).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 173.9 (CO₂H), 158.5, 144.6, 136.4, 130.9, 129.6, 128.3, 127.1, 113.6 (Mmt), 67.1 (CHN₃), 55.5 (OCH₃), 33.3 (CH₂SMmt).

(R)-2-Azido-3-(tritylthio)propansäure (319)



S-Trityl-L-Cystein (727 mg, 2 mmol), wurde mit NaN₃ (1.3 g, 20 mmol, 10 Äquiv.), Tf₂O (0.66 mL, 4 mmol, 2 Äquiv.), K₂CO₃ (0.41 g, 3 mmol, 1.5 Äquiv.) und CuSO₄ (5 mg, 1mol%)

nach AV4 in das entsprechende Azid überführt. Nach Chromatographie an Kieselgel (80 g, PE/EtOAc/AcOH 20:20:0.1) konnte Azid **319** (733 mg, 1.9 mmol, 94%) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -15.2$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.20$ (PE/EtOAc/HCO₂H 500:500:1).

MS (MALDI): für C₂₂H₁₉N₃O₂SNa ([M+Na]⁺) ber.: 413.1, gef.: 412.9.

IR: $\tilde{\nu} = 3062$ (ws), 2361 (m), 2118 (s), 1958 (w), 1719 (s), 1595 (w), 1489 (m), 1445 (m), 1241 (bm), 1080 (w), 1034 (w), 890 (m), 743 (s), 698 (s).

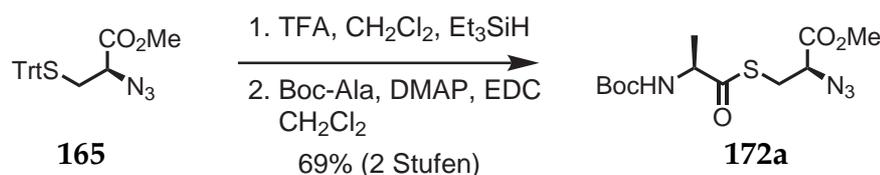
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.43$ (d, $J = 7.6$ Hz, 6H, Trt), 7.33-7.19 (m, 9H, Trt), 3.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, CHN₃), 2.71 (dd, $J = 5.2, 13.5$ Hz, 1H, CHHSTrt), 2.59 (dd, $J = 7.9, 13.3$ Hz, 1H, CHHSTrt); nicht detektierbar: CO₂H.

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 174.3$ (CO₂H), 144.3, 129.7, 128.4, 127.2 (Trt), 67.7 (CHN₃), 33.3 (CH₂STrt).

HRMS (ESI-FTMS): für C₂₂H₁₈N₃O₂S ([M-H]⁻) ber.: 388.1125, gef.: 388.1125.

6.3.6. Azido-Thioester

(2R,2'S)-2-Azido-3-(N-Boc-alanylthio)propansäuremethylester (**172a**)



1. Azid **165** (100 mg, 0.25 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (2.5 mL) gelöst, bei RT mit TFA (0.1 mL) und Et₃SiH (0.04 mL, 0.27 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert (2 x 10 mL). Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels i.V. wurde das Rohprodukt in CH₂Cl₂ gelöst und direkt weiter umgesetzt.

2. N-Boc-L-Alanin (47 mg, 0.25 mmol) und HOBt (46 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) wurden in CH₂Cl₂/DMF (5.5 mL, 10:1) gelöst, nacheinander bei 0 °C mit DIC (0.04 mL, 0.30 mmol,

6. Experimenteller Teil

1.2 Äquiv.) und DIPEA (0.05 mL, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Rohprodukt-Lsg. (siehe 1.) wurde tropfenweise zugegeben, die Reaktionsmischung 10 min bei 0 °C und anschließend bei RT für 13 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (22 g, Cyclohexan/EtOAc 4:1) konnte Thioester **172a** (57 mg, 0.17 mmol, 69 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -59.3$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.59$ min; für C₁₂H₂₀N₄O₅S (M⁺) ber.: 332.1, gef. 332.6.

MS (ESI): für C₁₂H₂₀N₄O₅SNa ([M+Na]⁺) ber.: 355.1, gef.: 355.1.

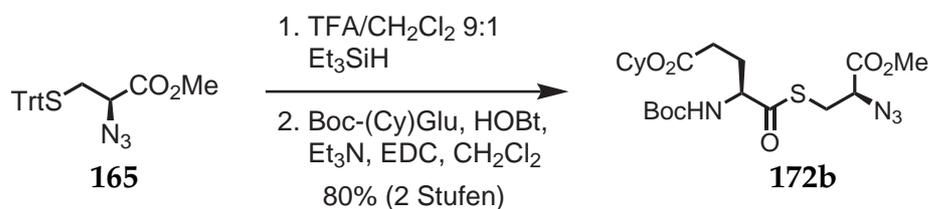
IR: $\tilde{\nu} = 3382$ (bs), 2980 (bs), 2503 (w), 2118 (s), 1714 (s), 1504 (m), 1454 (m), 1169 (s), 1049 (m), 968 (s), 915 (m), 859 (m), 785 (m), 626 (w), 551 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 5.00$ (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, NH), 4.40-4.29 (m, 1H, CHCH₃), 4.03 (dd, $J = 5.6, 7.6$ Hz, 1H, CHN₃), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.30 (dd, $J = 5.4, 14.0$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 3.13 (dd, $J = 7.7, 13.9$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 201.2$ (C(O)S), 169.2 (CO₂Me), 155.1 (CO₂^tBu), 80.7 (C(CH₃)₃), 61.5 (CHN₃), 56.5 (CHCH₃), 53.1 (CO₂CH₃), 30.1 (CH₂S), 28.5 (C(CH₃)₃), 18.6 (CHCH₃).

HRMS (ESI): für C₁₂H₂₁N₄O₅S ([M+H]⁺) ber.: 333.1227, gef.: 333.1230.

(2*R*,2'*S*)-2-Azido-3-(*N*-Boc- ω -Cyclohexyl- α -glutamylthio)propansäuremethyl-ester (**172b**)



Azid **165** (242 mg, 0.60 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde wie oben beschrieben Trityl-entschützt und mit *N*-Boc-*L*-Glutaminsäurecyclohexylester (165 mg, 0.50 mmol) nach AV2 mittels

HOBt (101 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äquiv.), Et₃N (0.10 mL, 0.75 mmol, 1.5 Äquiv.) und EDC (124 mg, 0.65 mmol, 1.3 Äquiv.) acyliert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, Cyclohexan/EtOAc 4:1) konnte Thioester **172b** (188 mg, 0.40 mmol, 80 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -26.0$ (CHCl₃, $c = 0.1$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.37$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 11.03$ min; für C₂₀H₃₂N₄O₇S (M⁺) ber.: 472.2, gef. 472.6.

MS (MALDI): für C₂₀H₃₂N₄O₇SNa ([M+Na]⁺) ber.: 495.2, gef.: 495.4.

IR: $\tilde{\nu} = 3418$ (bw), 2979 (bm), 2118 (s), 1747 (m), 1732 (m), 1695 (s), 1682 (s), 1556 (w), 1538 (w), 1505 (m), 1455 (m), 1394 (m), 1209 (m), 1170 (s), 1127 (w), 856 (s), 800 (s), 666 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 5.22$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.80-4.74 (m, 1H, Cy), 4.36 (dd, $J = 8.5, 12.6$ Hz, 1H, CHN₃), 4.07 (dd, $J = 5.6, 7.7$ Hz, 1H, CHNH₂Boc), 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.36 (ddd, $J = 5.5, 10.7, 13.9$ Hz, 1H, CHHCHN₃), 3.23-3.11 (m, 1H, CHHCHN₃), 2.42 (m, 2H, CH₂CO₂Cy), 2.25-2.12 (m, 1H, CHHCH₂CO₂Cy), 2.01-1.89 (m, 1H, CHHCH₂CO₂Cy), 1.88-1.81 (m, 2H, Cy), 1.74-1.69 (m, 2H, Cy), 1.61-1.53 (m, 1H, Cy), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41-1.19 (m, 5H, Cy).

(2R,2'S)-2-Azido-3-(3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoylthio)propansäuremethylester (172c)



Azid **165** (322 mg, 0.80 mmol) wurde wie oben beschrieben Trityl-entschützt und mit Benzyl-geschütztem *N*-Boc-*L*-Histidin (380 mg, 1.1 mmol, 1.4 Äquiv.) nach AV1 mit EDC (211 mg, 1.1 mmol, 1.4 Äquiv.) und DMAP (14 mg, 10 mol%) innerhalb von 13 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (50 g, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) konnte Thioester **172c** (287 mg, 0.59 mmol, 74 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -91.2$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.52$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 7.30$ min; für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 489.2, gef. 488.9.

MS (MALDI): für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 511.2, gef.: 511.1.

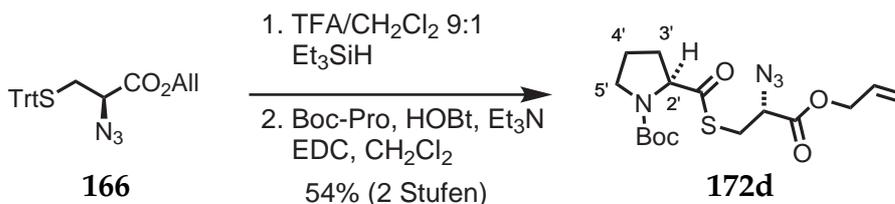
IR: $\tilde{\nu} = 3338$ (bw), 3066 (w), 2979 (m), 2931 (m), 2118 (s), 1747 (s), 1713 (s), 1601 (w), 1497 (s), 1455 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1249 (m), 1170 (s), 1079 (w), 1050 (w), 1025 (w), 953 (m), 913 (m), 857 (s), 817 (s), 722 (m), 648 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.41$ (s, 1H, 2''-H), 7.35-7.05 (m, 5H, Ph), 6.62 (s, 1H, 5''-H), 6.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.57-4.50 (m, 1H, 2'-H), 3.93-3.83 (m, 1H, 2-H), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.21 (ddd, $J = 5.4, 8.5, 13.9$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.11 (dt, $J = 4.8, 14.8$ Hz, 1H, 3'- H_a), 3.02-2.88 (m, 2H, 3- H_b , 3'- H_b), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 201.6$ (COS), 169.2 (CO_2Me), 155.7 (CO_2^tBu), 137.4, 137.3 (C-2'', C-4''), 136.1, 129.6, 128.5, 127.4 (Ph), 117.5 (C-5''), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.5 (C-2), 60.5 (C-2'), 53.0 (CO_2CH_3), 51.0 (CH_2Ph), 30.2, 30.0 (C-3, C-3'), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 489.1915, gef.: 489.1909.

(2*R*,2'*S*)-2-Azido-3-(*N*-Boc-prolylthio)propansäureallylester (172d)



Azid **166** (101 mg, 0.23 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (4.5 mL) gelöst, bei RT mit TFA (0.5 mL) und Et_3SiH (0.04 mL, 0.26 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Toluol (3 mL) wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und einmal mit Toluol bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit *N*-Boc-L-Prolin nach AV2 mittels HOBT (47 mg, 0.35 mmol, 1.5 Äquiv.), Et_3N (0.05 mL, 0.35 mmol, 1.5 Äquiv.) und EDC (55 mg, 0.30 mmol, 1.3 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Thioester **172d** (48 mg, 0.13 mmol, 54 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -70.2$ (CHCl_3 , $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.30$ min; für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 407.1, gef. 407.1.

MS (MALDI): für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 407.1, gef. 407.3.

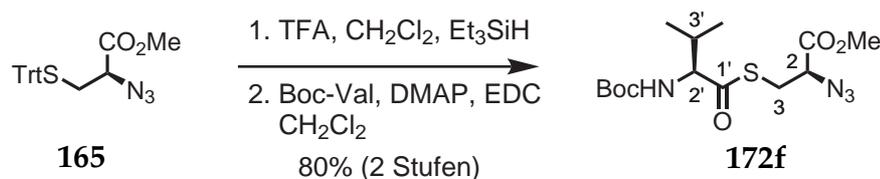
IR: $\tilde{\nu} = 3418$ (bm), 2936 (bm), 2118 (s), 1731 (s), 1714 (s), 1695 (s), 1556 (w), 1538 (w), 1504 (m), 1455 (m), 1370 (w), 1217 (m), 1176 (s), 861 (s), 800 (s), 666 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 5.92$ (ddt, $J = 5.9, 10.4, 16.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.36 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.28 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 4.67 (d, $J = 5.2$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.50-4.32 (m, 1H, 2-H), 4.04 (dd, $J = 5.4, 7.8$ Hz, 1H, CHN_3), 3.59-3.27 (m, 3H, 5-H, CH_2CHN_3), 3.25-3.08 (m, 1H, 5-H), 2.27-2.10 (m, 1H, 3-H), 2.02-1.84 (m, 3H, 3-H, 4-H₂), 1.46, 1.41 (je s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ – Rotamere).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 201.0$ ($\text{C}(\text{O})\text{S}$), 168.6 (CO_2All), 154.0 (CO_2^tBu), 131.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 81.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 67.0 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.4, 66.2 (C-2 – Rotamere), 61.6 (CHN_3), 47.2, 46.9 (CH_2CHN_3), 31.8 (C-3), 30.2, 29.8 (C-5), 28.6, 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.4, 23.6 (C-4).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 385.1540, gef.: 385.1541.

(2R,1'S)-2-Azido-3-(N-Boc-valylthio)propansäuremethylester (172f)



Azid **165** (322 mg, 0.80 mmol) wurde wie oben beschrieben Trityl-entschützt und mit *N*-Boc-L-Valin (239 mg, 1.1 mmol, 1.4 Äquiv.) nach AV1 mittels EDC (211 mg, 1.1 mmol, 1.4 Äquiv.) und DMAP (14 mg, 10 mol%) innerhalb von 12 h umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (50 g, PE/EtOAc 9:1) konnte Thioester **172f** (239 mg, 0.64 mmol, 80 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -44.6$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.37$ min; für $C_{14}H_{24}N_4O_5S$ (M^+) ber.: 360.1, gef. 360.4.

MS (MALDI): für $C_{14}H_{24}N_4O_5SNa$ ($[M+Na]^+$) ber.: 383.1, gef.: 383.2.

IR: $\tilde{\nu} = 3371$ (bw), 2968 (m), 2934 (m), 2119 (s), 1824 (w), 1748 (s), 1713 (s), 1505 (m), 1455 (w), 1438 (w), 1393 (w), 1368 (m), 1307 (w), 1247 (m), 1169 (w), 1079 (w), 1040 (w), 1011 (w), 871 (s), 799 (s), 665 (w).

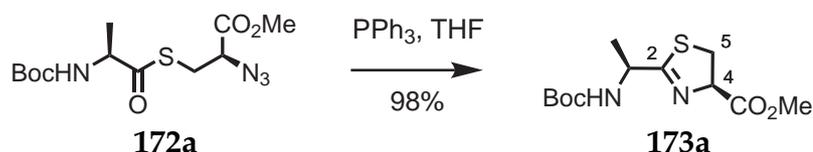
1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 4.93$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 4.26 (dd, $J = 4.5, 9.2$ Hz, 1H, 2'-H), 4.04 (dd, $J = 5.6, 7.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.34 (td, $J = 5.6, 13.9$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.18 (dd, $J = 7.7, 13.9$ Hz, 1H, 3- H_b), 2.33-2.20 (m, 1H, 3'-H), 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3'- CH_3).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 200.5$ (COS), 169.2 (CO_2Me), 155.7 (CO_2^tBu), 80.7 ($C(CH_3)_3$), 65.7 (C-2'), 61.5 (C-2), 53.2 (CO_2CH_3), 31.1 (C-3'), 30.2 (C-3), 28.5 ($C(CH_3)_3$), 19.6, 17.0 ($CH(CH_3)_2$).

HRMS (ESI): für $C_{14}H_{25}N_4O_5S$ ($[M+H]^+$) ber.: 361.1540, gef.: 361.1545.

6.3.7. Thiazoline

(4*R*,2'*S*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl)-4,5-dihydrothiazol-4-carbonsäuremethylester (173a)



Thioester **172a** (55 mg, 0.17 mmol) wurde nach AV5 mit PPh_3 in 16 h bei $40^\circ C$ zum entsprechenden Thiazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (13 g, Cyclohexan/EtOAc 2:1) konnte Thiazolin **173a** (47 mg, 0.16 mmol, 98 %) als farbloses Harz isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +31.4$ ($CHCl_3, c = 0.5, T = 20^\circ C$).

DC: $R_f = 0.25$ (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.53$ min; für $C_{12}H_{21}N_2O_4S$ ($[M+H]^+$) ber.: 289.1, gef.: 288.8.

MS (ESI): für $C_{12}H_{21}N_2O_4S$ ($[M+H]^+$) ber.: 289.1, gef.: 288.9.

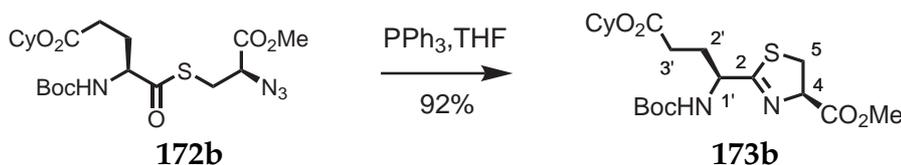
IR: $\tilde{\nu}$ = 3345 (bw), 2979 (m), 2933 (w), 1799 (w), 1745 (s), 1714 (s), 1622 (m), 1505 (m), 1454 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1244 (m), 1203 (m), 1172 (s), 1088 (w), 862 (s), 798 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 5.25 (bs, 1H, NH), 5.05 (td, J = 1.6, 9.3 Hz, 1H, CHCH₃), 4.60-4.47 (m, 1H, 4-H), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.61-3.41 (m, 2H, 5-H₂), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.38 (d, J = 4.1 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 177.4 (CO₂Me), 171.2 (C=N), 155.0 (CO₂^tBu), 79.9 (C(CH₃)₃), 78.1 (C-4), 52.9 (CO₂CH₃), 49.4 (CHCH₃), 35.6 (C-5), 28.5 (C(CH₃)₃), 20.7 (CHCH₃).

HRMS (ESI): für C₁₂H₂₁N₂O₄S ([M+H]⁺) ber.: 289.1217, gef.: 289.1218.

(4*R*,1'*S*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(cyclohexyloxycarbonyl)propyl)-4,5-dihydrothiazol-4-carbonsäuremethylester (173b)



Thioester **172b** (178 mg, 0.38 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 16 h bei 40 °C zum entsprechenden Thiazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g, Cyclohexan/EtOAc 4:1) konnte Thiazolin **173b** (148 mg, 0.35 mmol, 92 %) als farbloses Harz isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +0.7$ (CHCl₃, c = 1.0, T = 20 °C).

DC: R_f = 0.48 (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): t_R = 10.51 min; für C₂₀H₃₃N₂O₆S ([M+H]⁺) ber.: 429.2, gef. 428.8.

MS (MALDI): für C₂₀H₃₃N₂O₆SNa ([M+Na]⁺) ber.: 451.2, gef.: 451.2.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3361 (bm), 2937 (s), 2859 (m), 1731 (s), 1715 (s), 1615 (w), 1538 (w), 1505 (w), 1454 (m), 1392 (w), 1367 (m), 1176 (m), 1021 (w), 866 (s), 799 (s), 666 (w).

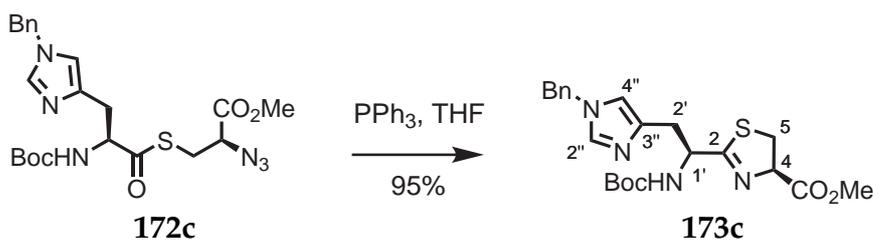
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.17 (bs, 1H, NH), 4.85-4.79 (m, 1H, 1'-H), 4.74 (dt, J = 4.3, 8.7 Hz, 1H, Cy), 4.18 (bs, 1H, 4-H), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.22-2.87 (m, 2H, 2'-H₂), 2.50-2.34 (m, 2H, 3'-H₂), 2.16-2.08 (m, 1H, 5-H_a), 2.01-1.88 (m, 1H, 5-H_b), 1.84-1.81 (m, 2H, Cy), 1.70-1.69 (m, 2H, Cy), 1.50-1.49 (m, 1H, Cy), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.37-1.18 (m, 5H, Cy).

6. Experimenteller Teil

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 172.9 (CO₂Cy), 171.8 (C=N), 170.4 (CO₂Me), 155.8 (CO₂^tBu), 80.4 (C(CH₃)₃), 73.4 (Cy), 54.0 (C-4), 53.8 (C-1'), 52.9 (CO₂CH₃), 31.8 (Cy), 31.1 (C-3'), 28.5 (C(CH₃)₃), 27.6 (C-5), 26.8 (C-2'), 25.5, 23.9 (Cy).

HRMS (ESI): für C₂₀H₃₃N₂O₆S ([M+H]⁺) ber.: 429.2054, gef. 429.2051.

(4*R*,1'*S*)-2-(2-(1-Benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl)-4,5-dihydrothiazol-4-carbonsäuremethylester (173c)



Thioester **172c** (264 mg, 0.54 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 16 h bei 40 °C zum entsprechenden Thiazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (25 g, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) konnte Thiazolin **173c** (228 mg, 0.51 mmol, 95 %, *d.r.* = 3.5 : 1) als farbloses Harz isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -1.7$ (CHCl₃, *c* = 1.0, *T* = 20 °C).

DC: *R_f* = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); Diastereomere nicht trennbar.

LC-MS (ESI): *t_R* = 6.78 min; für C₂₂H₂₉N₄O₄S ([M+H]⁺) ber.: 445.2, gef. 444.9; Diastereomere nicht trennbar.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2979 (w), 2930 (w), 2360 (s), 2341 (s), 1714 (s), 1616 (w), 1557 (w), 1539 (w), 1497 (s), 1455 (m), 1436 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1277 (w), 1234 (m), 1202 (m), 1171 (s), 1046 (w), 1026 (w), 859 (s), 799 (s), 721 (m), 697 (w), 669 (w).

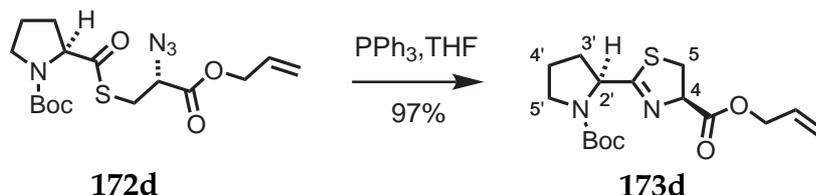
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.44 (s, 1H, 2''-H), 7.35-7.27 (m, 3H, Ph), 7.16-7.06 (m, 2H, Ph), 6.71/6.65 (2 x s (1:3.5), 1H, 5''-H, Diastereomere), 6.35/6.29 (2 x d (1:3.5), *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 5.05 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, CHHPh), 5.01 (d, *J* = 15.3, 1H, CHHPh), 4.95 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, 4-H), 4.80 (bs, 1H, 1'-H), 3.76/3.70 (2 x s (3.5:1), 3H, CO₂CH₃), 3.49-3.21 (m, 2H, 5-H₂), 3.15-2.94 (m, 2H, 2'-H₂), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 179.4, 178.6 (C-2), 171.3 (CO₂Me), 155.5 (CO₂^tBu), 138.2, 137.9 (C-4''), 137.2, 137.1 (C-2''), 136.4, 129.1, 128.4, 127.4 (Ph), 117.9, 117.6 (C-5''),

79.7 (C(CH₃)₃), 78.8, 78.6 (C-4), 53.5 (C-1'), 52.8 (CO₂CH₃), 51.0 CH₂Ph, 35.0, 34.8 (C-5), 32.3 (C-2'), 28.5 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI): für C₂₂H₂₉N₄O₄S ([M+H]⁺) ber.: 445.1904, gef.: 445.1901.

(4*R*,1'*S*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydrothiazol-4-carbonsäureallylester (173d)



Thioester **172d** (40 mg, 0.10 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 14 h bei 40 °C zum entsprechenden Thiazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (9 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Thiazolin **173d** (33 mg, 0.10 mmol, 97 %) als farbloser Schaum isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -89.0$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

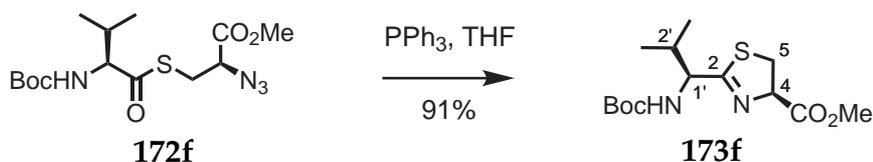
DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.31$ min; für C₁₆H₂₄N₂O₄S (M⁺) ber.: 340.4, gef. 340.9.

IR: $\tilde{\nu} = 3094$ (w), 2977 (m), 2930 (m), 2882 (m), 1732 (m), 1697 (s), 1645 (w), 1556 (w), 1505 (m), 1496 (m), 1486 (m), 1455 (m), 1385 (s), 1270 (w), 1228 (m), 1202 (s), 1173 (m), 1110 (m), 919 (s), 871 (s), 797 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 5.92$ (ddt, $J = 5.9, 10.4, 17.1$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.33 (dq, $J = 1.5, 17.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.24 (dd, $J = 1.0, 10.4$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.10 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, 4'-H), 4.73-4.61 (m, 3H, CH₂CH=CH₂, 2-H), 3.62-3.52 (m, 1H, 5'-H), 3.47 (dd, $J = 8.6, 12.5$ Hz, 3H, 5'-H, 5-H₂), 2.29-1.69 (m, 4H, 3-4-H₂), 1.44, 1.40 (je s, 9H, C(CH₃)₃ – Rotamere).

(4*R*,1'*S*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-4,5-dihydrothiazol-4-carbonsäuremethylester (173f)



6. Experimenteller Teil

Thioester **172f** (210 mg, 0.58 mmol) wurde nach AV5 mit PPh₃ in 16 h bei 40 °C zum entsprechenden Thiazolin umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (25 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Thiazolin **173f** (167 mg, 0.53 mmol, 91 %) als farbloses Harz isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +42.6$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.53$ min; für C₁₄H₂₄N₂O₄S ([M+H]⁺) ber.: 317.2, gef. 316.8.

IR: $\tilde{\nu} = 3384$ (bw), 2967 (m), 1715 (s), 1620 (m), 1497 (s), 1455 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1307 (w), 1234 (m), 1171 (s), 1040 (w), 1012 (w), 929 (s), 875 (s), 798 (s), 665 (w).

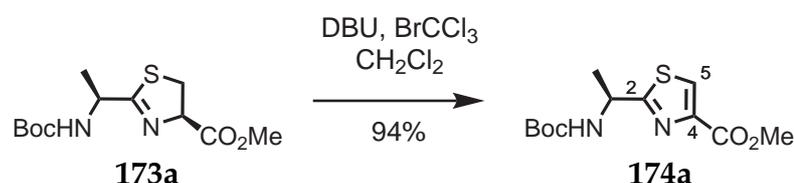
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 5.20$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 5.13 (ddd, $J = 1.5, 8.1, 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 4.51-4.44 (m, 1H, 1'-H), 3.79 (s, 3H, CO₂Me), 3.62-3.47 (m, 2H, 5-H₂), 2.18 (m, 1H, 2'-H), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2'-CH₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 176.2$ (C-2), 171.3 (CO₂Me), 155.7 (CO₂^tBu), 79.9 (C(CH₃)₃), 77.9 (C-4), 58.2 (C-1'), 52.9 (CO₂CH₃), 35.8 (C-5), 32.7 (C-2'), 28.5 (C(CH₃)₃), 19.6, 16.8 (CH(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für C₁₄H₂₄N₂O₄S ([M+H]⁺) ber.: 317.1530, gef.: 317.1531.

6.3.8. Thiazole

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl)thiazol-4-carbonsäuremethylester (174a)



Thiazolin **173a** (45 mg, 0.16 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl₃ zum entsprechenden Thiazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (13 g, Cyclohexan/EtOAc 2:1) konnte Thiazol **174a** (42 mg, 0.15 mmol, 94 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 97 - 98$ °C.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -35.0$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.19$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

HPLC: $t_R = 7.95$ min (C18 Gravity, A: $\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA, B: $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA,
 $10 \xrightarrow{1 \text{ min}} 10 \xrightarrow{11 \text{ min}} 95 \xrightarrow{2 \text{ min}} 95\%$ B, 1 mL/min).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.59$ min; für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 287.1, gef.: 286.7.

IR: $\tilde{\nu} = 3354$ (bm), 3114 (w), 2980 (m), 2933 (w), 1715 (s), 1567 (w), 1505 (s), 1455 (m),
 1393 (w), 1368 (m), 1338 (w), 1294 (w), 1243 (s), 1217 (s), 1171 (s), 1097 (w), 1059 (w),
 989 (w), 910 (s), 857 (s), 783 (s), 667 (w), 612 (w).

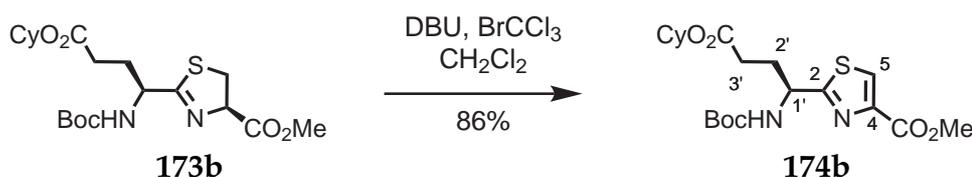
$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.06$ (s, 1H, 5-H), 5.20 (bs, 1H, NH), 5.06 (bs, 1H, CHCH₃),
 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 175.3$ (C-2), 162.0 (CO₂Me), 155.1 (CO₂^tBu), 147.0 (C-4),
 127.6 (C-5), 80.5 (C(CH₃)₃), 52.6 (CO₂CH₃), 49.1 (CHCH₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 21.9
 (CHCH₃).

Analyse: für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ber.: C 50.3, H 6.3, N 9.8, gef.: C 50.8, H 6.6, N 9.6.

HRMS (ESI): für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 287.1060, gef.: 287.1062.

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(cyclohexyloxycarbonyl)propyl)thiazol-4-carbonsäuremethylester (174b)



Thiazolin **173b** (58 mg, 0.14 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und BrCCl_3 zum entsprechenden Thiazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, Cyclohexan/EtOAc 3:1) konnte Thiazol **174b** (50 mg, 0.12 mmol, 86 %) als farbloses Harz isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 110 - 111^\circ\text{C}$.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -22.6$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

6. Experimenteller Teil

DC: $R_f = 0.17$ (Cyclohexan/EtOAc 3:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.56$ min; für $C_{20}H_{31}N_2O_6S$ ($[M+H]^+$) ber.: 427.2, gef.: 426.8.

IR: $\tilde{\nu} = 3347$ (m), 3118 (w), 2938 (s), 2860 (m), 2357 (w), 2330 (w), 1715 (s), 1574 (w), 1568 (w), 1556 (w), 1505 (s), 1455 (m), 1435 (w), 1418 (w), 1392 (m), 1367 (m), 1336 (m), 1242 (s), 1215 (s), 1174 (s), 1124 (w), 1096 (w), 1042 (w), 1021 (w), 913 (s), 863 (s), 798 (s), 667 (w).

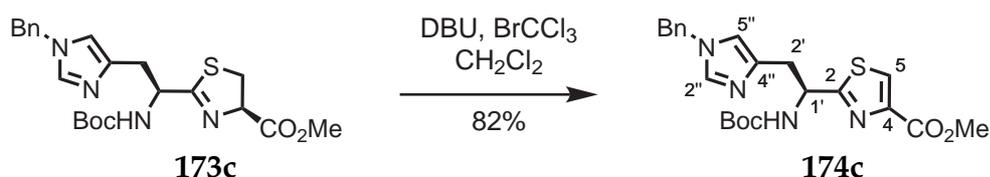
1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 8.07$ (s, 1H, 5-H), 5.48 (bs, 1H, NH), 5.01 (bs, 1H, 1'-H), 4.72 (td, $J = 3.9, 9.0$ Hz, 1H, Cy), 3.90 (s, 3H, CO_2Me), 2.48-2.32 (m, 3H, 3'- H_2 , 2'- H_a), 2.16 (m, 1H, 2'- H_b), 1.87-1.75 (m, 2H, Cy), 1.68 (m, 2H, Cy), 1.51 (dd, $J = 5.0, 7.4$ Hz, 1H, Cy), 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.36-1.16 (m, 5H, Cy).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 173.9$ (C-2), 172.7 (CO_2Cy), 162.0 (CO_2Me), 155.4 (CO_2^tBu), 147.2 (C-4'), 127.7 (C-5), 80.5 ($C(CH_3)_3$), 73.4 (Cy), 53.1 (C-1'), 52.6 (CO_2CH_3), 31.8 (Cy), 31.3 (C-3'), 30.6 (C-2'), 28.5 ($C(CH_3)_3$), 25.5, 24.0 (Cy).

Analyse: für $C_{20}H_{30}N_2O_6S$ ber.: C 56.3, H 7.1, N 6.6, gef.: C 56.3, H 7.2, N 6.3.

HRMS (ESI): für $C_{20}H_{31}N_2O_6SNa$ ($[M+H]^+$) ber.: 427.1897, gef.: 427.1895.

(S)-2-(2-(1-Benzyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl)thiazol-4-carbonsäuremethylester (174c)



Thiazolin **173c** (59 mg, 0.13 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und $BrCCl_3$ zum entsprechenden Thiazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, $CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) konnte Thiazol **174c** (14 mg, 0.03 mmol, 23 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 158 - 159$ °C.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -33.6$ ($CHCl_3, c = 0.5, T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.24$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 6.72$ min; für $C_{22}H_{27}N_4O_4S$ ($[M+H]^+$) ber.: 443.2, gef.: 442.9.

IR: $\tilde{\nu} = 3225$ (bw), 2924 (s), 2854 (m), 1715 (s), 1504 (m), 1455 (m), 1436 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1275 (w), 1242 (s), 1215 (s), 1171 (s), 1119 (m), 1095 (m), 1046 (w), 1027 (w), 858 (s), 813 (s), 722 (s), 697 (m), 650 (w).

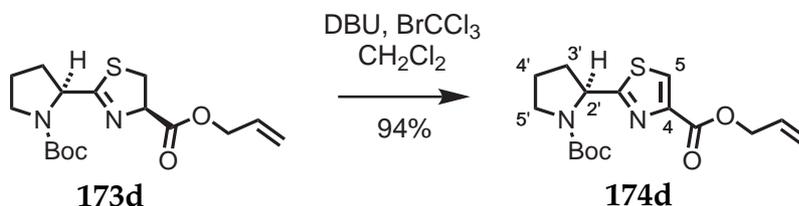
1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 7.92$ (s, 1H, 5-H), 7.40 (s, 1H, 2''-H), 7.33-7.25 (m, 3H, Ph), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H, Ph), 6.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 6.42 (s, 1H, 5''-H), 5.28 (bs, 1H, 1'-H), 4.94 (s, 2H, CH_2Ph), 3.90 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.29 (bd, $J = 13.1$ Hz, 1H, 2'-H_a), 3.15 (dd, $J = 4.3, 14.4$ Hz, 1H, 2'-H_b), 1.42 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 176.5$ (C-2), 162.2 (CO_2Me), 155.7 (CO_2^tBu), 147.1 (C-4), 138.0 (C-4''), 137.2 (C-2''), 136.2 (Ph), 129.1 (Ph), 128.4 (Ph), 127.2 (Ph + C-5), 117.8 (C-5''), 80.1 ($C(CH_3)_3$), 53.6 (C-1'), 52.5 (CH_2Ph), 50.9 (CO_2CH_3), 33.0 (C-2'), 28.6 ($C(CH_3)_3$).

Analyse: für $C_{22}H_{26}N_4O_4S$ ber.: C 59.7, H 5.9, N 12.7, gef.: C 59.8, H 6.2, N 12.3.

HRMS (ESI): für $C_{22}H_{27}N_4O_4SH$ ($[M+H]^+$) ber.: 443.1748, gef.: 443.1745.

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)thiazol-4-carbonsäureallylester (174d)



Thiazolin **173d** (24 mg, 0.07 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und $BrCCl_3$ zum entsprechenden Thiazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (9 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Thiazol **174d** (23 mg, 0.07 mmol, 94 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 92 - 93$ °C.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -94.6$ ($CHCl_3, c = 0.5, T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.59$ min; für $C_{16}H_{23}N_2O_4S$ ($[M+H]^+$) ber.: 339.1, gef. 338.9.

6. Experimenteller Teil

MS (MALDI): für $C_{16}H_{23}N_2O_4SNa$ ($[M+Na]^+$) ber.: 361.1, gef.: 361.2.

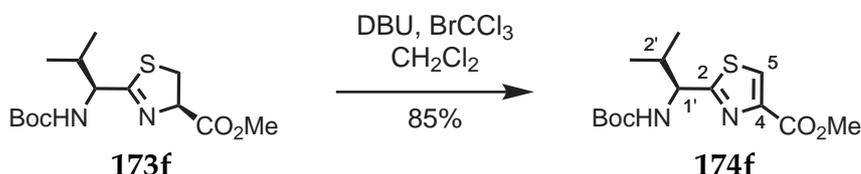
IR: $\tilde{\nu} = 33102$ (w), 2978 (m), 2931 (m), 2883 (m), 1731 (s), 1698 (s), 1575 (w), 1557 (w), 1481 (m), 1455 (m), 1386 (s), 1318 (w), 1228 (s), 1202 (s), 1171 (s), 1110 (m), 1023 (w), 919 (s), 871 (s), 797 (s), 620 (w).

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 8.08$ (s, 1H, 5'-H), 6.03 (ddt, $J = 5.7, 11.1, 16.4$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.39 (dd, $J = 1.2, 17.2$ Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.28 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.19 (bs, 1H, 2-H), 4.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, $CH_2CH=CH_2$), 3.67-3.36 (m, 2H, 5- H_2), 2.29 (m, 2H, 3- H_2), 1.99-1.83 (m, 2H, 4- H_2), 1.47, 1.32 (2 x s – Rotamere, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 177.3$ (C=N), 161.2 (CO_2 All), 154.4 (CO_2^tBu), 147.1 (C-4'), 132.2 ($CH=CH_2$), 127.3 (C-5'), 119.0 (C= CH_2), 80.7 ($C(CH_3)_3$), 66.1 ($CH_2CH=CH_2$), 59.8 (C-2), 46.9 (C-5), 34.4 (C-3), 28.5 ($C(CH_3)_3$), 23.4 (C-4).

HRMS (ESI): für $C_{16}H_{23}N_2O_4S$ ($[M+H]^+$) ber.: 339.1373, gef. 339.1375.

(S)-2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)thiazol-4-carbonsäuremethylester (174f)



Thiazolin **173f** (56 mg, 0.18 mmol) wurde nach AV6 mit DBU und $BrCCl_3$ zum entsprechenden Thiazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Thiazol **174f** (47 mg, 0.15 mmol, 85 %) als farbloses Harz isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 119 - 120$ °C.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -35.3$ ($CHCl_3, c = 1.0, T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 3:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.44$ min; für $C_{14}H_{23}N_2O_4S$ ($[M+H]^+$) ber.: 315.1, gef.: 314.7.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3353 (m), 3119 (w), 2966 (s), 2932 (m), 2876 (w), 1725 (s), 1505 (s), 1435 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1346 (w), 1240 (s), 1215 (s), 1170 (s), 1096 (m), 1042 (w), 990 (w), 915 (s), 872 (s), 795 (s), 635 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 8.05 (s, 1H, 5-H), 5.23 (bs, 1H, NH), 4.85 (bs, 1H, 1'-H), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.40 (m, 1H, 2'-H), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2'-CH₃), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 2'-CH₃).

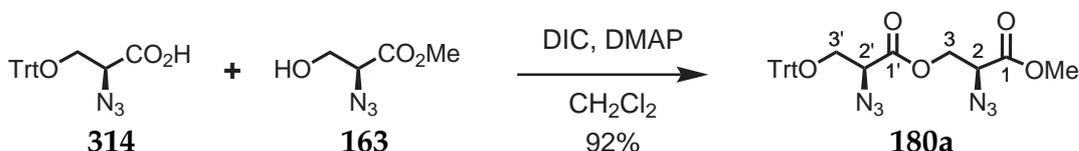
¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 173.7 (C-2), 162.0 (CO₂CH₃), 155.6 (CO₂^tBu), 147.2 (C-4), 127.2 (C-5), 80.3 (C(CH₃)₃), 58.3 (C-1'), 52.6 (CO₂CH₃), 33.4 (C-2'), 28.5 (C(CH₃)₃), 19.6, 17.4 (CH(CH₃)₂).

Analyse: für C₁₄H₂₂N₂O₄S ber.: C 53.5, H 7.1, N 8.9, gef.: C 54.0, H 6.7, N 8.8.

HRMS (ESI): für C₁₄H₂₃N₂O₄S ([M+H]⁺) ber.: 315.1373, gef.: 315.1375.

6.3.9. Dimere und andere Bis-Azole

(2*S*,2'*S*)-2-Azido-3-(2-azido-3-(trityloxy)propanoyloxy)propansäuremethyl- ester (**180a**)



Carbonsäure **314** (280 mg, 0.75 mmol, 1.3 Äquiv.) und Alkohol **163** (83 mg, 0.57 mmol) wurden mittels DIC (0.13 mL, 0.83 mmol, 1.4 Äquiv.) und DMAP (9 mg, 13 mol%) in CH₂Cl₂ (10 mL) nach AV1 miteinander verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (35 g, PE/EtOAc 7:1) konnte Ester **180a** (264 mg, 0.53 mmol, 92 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -25.6$ (CHCl₃, c = 1.0, T = 20 °C).

DC: $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 11.17$ min; für C₂₆H₂₄N₆O₅Na ([M+Na]⁺) ber.: 523.2, gef.: 523.3.

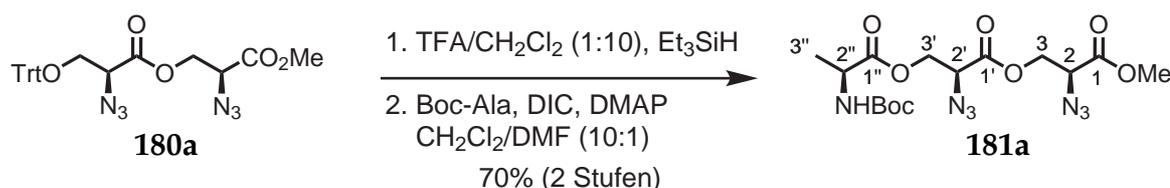
IR: $\tilde{\nu}$ = 3375 (bm), 3059 (m), 2973 (m), 2108 (s), 1748 (s), 1712 (m), 1617 (m), 1492 (m), 1449 (m), 1388 (w), 1242 (s), 1179 (s), 1092 (m), 1033 (w), 901 (w), 763 (m), 707 (s), 634 (w).

6. Experimenteller Teil

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.45-7.21 (m, 15H, Trt), 4.50 (dd, J = 6.2, 11.6 Hz, 1H, 3-H), 4.43 (dd, J = 3.8, 11.6 Hz, 1H, 3-H), 4.07 (dd, J = 3.8, 6.3 Hz, 1H, 2-H), 3.87 (dd, J = 3.8, 4.8 Hz, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.56 (m, 2H, 3'-H₂).

HRMS (ESI): für C₂₆H₂₄N₆O₅Na ([M+Na]⁺) ber.: 523.1700, gef.: 523.1695.

(2*R*,2'*S*,2''*S*)-2-Azido-3-(2-Azido-3-(*N*-Boc-alanyloxy)propanoyloxy)propanoyloxy)propansäuremethylester (**181a**)



Tritylether **180a** (125 mg, 0.25 mmol) wurde mit Et₃SiH (0.04 mL, 0.26 mmol 1.05 Äquiv.) bei RT in CH₂Cl₂/TFA (5.5 mL, 10:1) 10 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde tropfenweise mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und mit H₂O (10 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung mit *N*-Boc-L-Alanin (61 mg, 0.33 mmol, 1.3 Äquiv.) nach AV1 innerhalb von 13 h mittels DIC (0.06 mL, 0.35 mmol, 1.4 Äquiv.) und DMAP (4 mg, 13 mol%) verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Bisester **181a** (75 mg, 0.18 mmol, 70 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -30.0$ (CHCl₃, c = 0.1, T = 20 °C).

DC: $R_f = 0.19$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.89$ min; für C₁₅H₂₃N₇O₈ (M⁺) ber.: 429.2, gef.: 428.8.

MS (MALDI): für C₁₅H₂₃N₇O₈Na ([M+Na]⁺) ber.: 452.2, gef. 451.8.

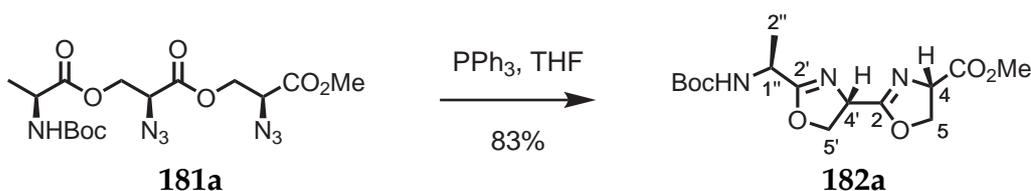
IR: $\tilde{\nu}$ = 3363 (bw), 2979 (m), 2112 (s), 1748 (s), 1714 (s), 1566 (w), 1505 (m), 1455 (m), 1368 (m), 1245 (m), 1167 (s), 1069 (m), 797 (w), 555 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 4.98 (d, J = 4.7 Hz, 1H, NH), 4.61-4.39 (m, 4H, 3'-H₂ + 3-H₂), 4.32 (bs, 1H, 2'-H), 4.21 (ddd, J = 4.2, 5.8, 10.0 Hz, 1H, 2-H), 4.14 (dd, J = 4.7, 9.3 Hz, 1H, 2''-H), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.42 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3''-H₃).

¹³**C-NMR:** 100 MHz, CDCl₃; δ = 172.9 (C-1''), 168.0, 167.2 (C-1', C-1), 155.3 (CO₂^tBu), 80.3 (C(CH₃)₃), 65.0, 64.2 (C-3', C-3), 60.4, 60.3 (C-2', C-2), 53.5 (CO₂CH₃), 49.4 (C-2''), 28.5 (C(CH₃)₃), 18.5 (C-3'').

HRMS (ESI): für C₁₅H₂₄N₇O₈ ([M+H]⁺) ber.: 430.1681, gef.: 430.1681.

(4S,4'S,1''S)-2'-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl)-4,4',5'-tetrahydro-2,4'-bis-oxazol-4-carbonsäuremethylester (182a)



Bisazid **181a** (63 mg, 0.15 mmol) wurde mit PPh₃ (116 mg, 0.42 mmol, 3 Äquiv.) in THF (8 mL) nach AV5 zyklisiert. Nach 12 h Rühren bei 40 °C wurde die Reaktionslösung mit Toluol versetzt (10 mL) und anschließend i.V. vom Lösungsmittel befreit. Nach zweimaliger Säulenchromatographie an Kieselgel (je 10 g, 1. CH₂Cl₂/MeOH 25:1, 2. CH₂Cl₂/MeOH 40:1) konnte Bisoxazolin **182a** (42 mg, 0.12 mmol, 83%) als farbloses Harz isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -8.0$ (CHCl₃, $c = 0.1$, $T = 20$ °C).

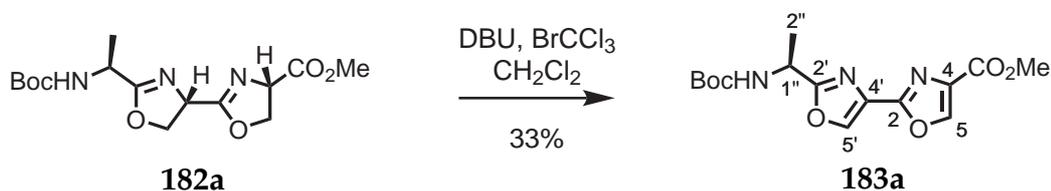
DC: $R_f = 0.41$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 7.93$ min; für C₁₅H₂₃N₃O₆ (M⁺) ber.: 341.2, gef. 341.5.

IR: $\tilde{\nu} = 3057$ (m), 3021 (w), 2923 (w), 2357 (m), 2340 (m), 1979 (w), 1906 (w), 1842 (w), 1732 (m), 1715 (m), 1696 (w), 1682 (w), 1590 (w), 1574 (w), 1505 (m), 1486 (m), 1437 (s), 1394 (w), 1372 (w), 1334 (w), 1309 (w), 1193 (s), 1120 (s), 1070 (w), 1027 (w), 997 (w), 857 (s), 800 (s), 755 (s), 722 (s), 696 (s).

¹**H-NMR:** 400 MHz, CDCl₃; δ = 5.20 (bs, 1H, NH), 4.91-4.71 (m, 2H, 4-H, 4'-H), 4.61-4.38 (m, 5H, 5-H₂, 5'-H₂, 1''-H), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.40 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2''-H₃).

¹³**C-NMR:** 100 MHz, CDCl₃; δ = 171.1 (CO₂Me), 168.6, 168.4 (C-2, C-2'), 155.1 (CO₂^tBu), 80.0 (C(CH₃)₃), 71.0, 70.4 (C-5, C-5'), 68.2, 63.5 (C-4, C-4'), 52.3 (CO₂CH₃), 45.0 (C-1''), 28.5 (C(CH₃)₃), 19.7 (C-2'').

(S)-2'-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl)-2,4'-bioxazol-4-carbonsäuremethylester (183a)

Bisoxazolin **182a** (17 mg, 0.05 mmol) wurden mit DBU (0.07 mL, 0.49 mmol, 10 Äquiv.) und BrCCl₃ (0.03 mL, 0.27 mmol, 5 Äquiv.) in CH₂Cl₂ nach AV6 oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (9 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Bisoxazol **183a** als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 184 - 185\text{ }^\circ\text{C}$ (Zersetzung bei $187\text{ }^\circ\text{C}$).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -35.3$ (CHCl₃, $c = 0.6$, $T = 20\text{ }^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.19$ (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.54$ min; für C₃₀H₃₈N₆O₁₂ ([M+M]⁺ – Dimer) ber.: 674.3, gef.: 674.6.

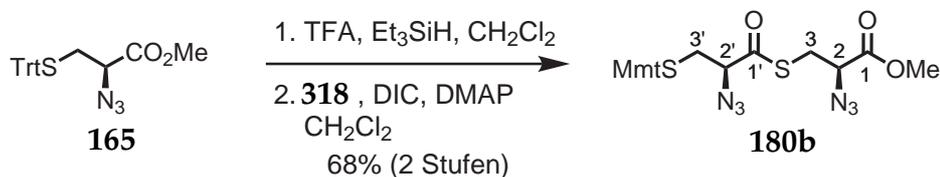
MS (MALDI): für C₁₅H₁₉N₃O₆Na ([M+Na]⁺) ber.: 392.1, gef. 392.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3327$ (m), 3141 (w), 3111 (w), 2963 (w), 2852 (w), 1726 (s), 1688 (s), 1635 (w), 1574 (m), 1539 (m), 1505 (w), 1393 (w), 1368 (w), 1325 (m), 1272 (w), 1204 (m), 1178 (m), 1114 (w), 1099 (m), 1070 (w), 1031 (w), 867 (s), 799 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.28, 8.27$ (2 x s, 2 x 1H, 5-H, 5'-H), 5.18 (bs, 1H, NH), 5.02 (bs, 1H, 1''-H), 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2''-H₃), 1.43 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 171.7$ (C-2'), 166.6 (C-2), 161.5 (CO₂Me), 153.6 (CO₂^tBu), 143.9 (C-5), 139.8 (C-5'), 128.7 (C-4), 110.0 (C-4'), 80.5 (C(CH₃)₃), 52.5 (CO₂CH₃), 45.0 (C-1''), 28.5 (C(CH₃)₃), 20.4 (C-2'').

HRMS (ESI): für C₁₅H₂₀N₃O₆ ([M+H]⁺) ber.: 338.1347, gef.: 338.1350.

(2*R*,2'*S*)-2-Azido-3-(2-azido-3-((4-methoxyphenyl)diphenylmethylthio)propanoylthio)propansäuremethylester (180b)

Tritylthioether **165** (605 mg, 1.5 mmol) wurde bei RT in CH₂Cl₂/TFA (10 mL, 20:1) mit Et₃SiH (0.26 mL, 1.65 mmol, 1.2 Äquiv.) für 30 min gerührt. Nach dieser Zeit wurde der Reaktionsmischung Toluol (10 mL) zugegeben und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung in THF (3 mL) gelöst und bei -20 °C zu einer Lösung von Carbonsäure **318** (818 mg, 1.95 mmol, 1.3 Äquiv.), NMM (0.38 mL, 3.50 mmol, 2.3 Äquiv.) und Isopropylchloroformiat (0.25 mL, 1.95 mmol, 1.3 Äquiv.) in THF (15 mL) tropfenweise zugegeben.^a Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt, der Rückstand in EtOAc (150 mL) aufgenommen und mit 5 %-iger Zitronensäure (2 x 20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (75 g, PE/EtOAc 9:1) lieferte Thioester **180b** (574 mg, 1.02 mmol, 68 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 2:1).

HPLC: $t_R = 12.79$ min (C18 Gravity, A: H₂O, B: CH₃CN, 1 min → 10 → 11 min → 95 → 2 min → 95 % B, 1 mL/min).

MS (ESI): für C₂₇H₂₆N₆O₄S₂Na ([M+Na]⁺) ber.: 585.1, gef.: 585.2.

IR: $\tilde{\nu} = 3354$ (bw), 3056 (m), 2954 (m), 2837 (m), 2493 (bw), 2115 (s), 1747 (s), 1694 (s), 1651 (w), 1605 (m), 1556 (w), 1506 (s), 1443 (m), 1251 (m), 1081 (m), 1033 (s), 823 (s), 743 (s), 701 (s), 622 (m), 581 (m), 544 (w).

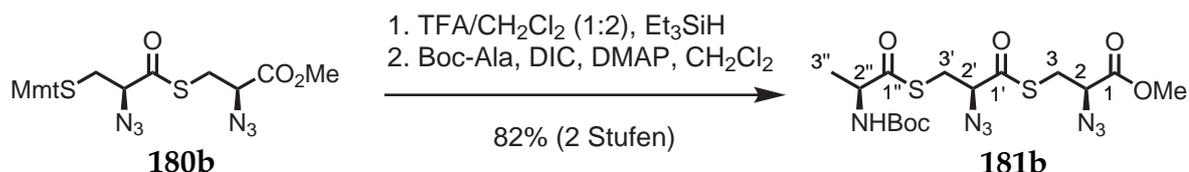
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.47$ -7.15 (m, 13H, Mmt), 6.88-6.76 (m, 2H, Mmt), 4.02 (dt, $J = 5.3, 7.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.77 (s, 3H, Mmt-OCH₃), 3.30 (dd, $J = 5.5, 13.9$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.16-3.03 (m, 2H, 3-H_b + 2'-H), 2.73 (dd, $J = 5.1, 13.8$ Hz, 1H, 3'-H_a), 2.61 (dd, $J = 8.8, 13.8$ Hz, 1H, 3'-H_b).

^aDie Zugabe von NMM und Isopropylchloroformiat erfolgte tropfenweise bei -20 °C in der angegebenen Reihenfolge.

6. Experimenteller Teil

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 196.1 (C-1'), 168.9 (C-1), 158.5, 144.6, 136.3, 130.9, 129.6, 128.3, 127.1, 113.6, 68.3 (Mmt), 67.3 (C-2), 61.1 (C-2'), 55.4 (Mmt-OCH₃), 53.2 (CO₂CH₃), 34.4 (C-3), 30.4 (C-3').

(2R,2'S,2'')S)-2-Azido-3-(2-Azido-3-(N-Boc-alanylthio)propanoylthio)propansäuremethylester (181b)



Analog zu oben wurde Tritylthioether **180b** (48 mg, 0.09 mmol) bei RT in CH₂Cl₂/TFA (4 mL, 3:1) mit Et₃SiH (0.02 mL, 0.10 mmol, 1.1 Äquiv.) für 30 min behandelt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung mit *N*-Boc-L-Alanin (34 mg, 0.18 mmol, 2.0 Äquiv.) mittels DIC (0.03 mL, 0.18 mmol, 2.0 Äquiv.) und DMAP (1 mg, 20 mmol%) in CH₂Cl₂ (7 mL) nach AV1 innerhalb von 12 h verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie (16 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Bisthioester **181b** (34 mg, 0.07 mmol, 82 %) als farbloses Öl isoliert werden und wurde wegen hoher Labilität direkt weiter umgesetzt.

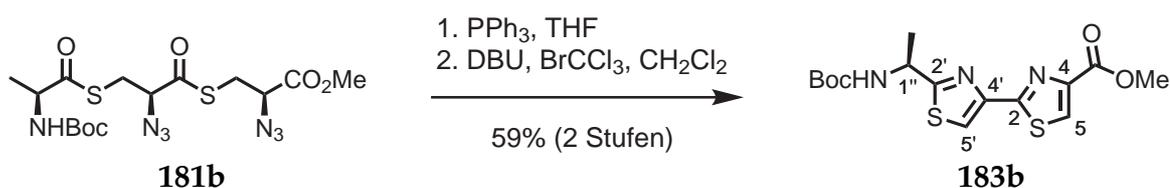
DC: R_f = 0.16 (PE/EtOAc 4:1).

MS (MALDI): für C₁₅H₂₃N₇O₆S₂Na ([M+Na]⁺) ber.: 484.1, gef.: 484.6.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3377 (bm), 2979 (m), 2924 (m), 2118 (s), 1695 (s), 1505 (m), 1454 (m), 1368 (m), 1247 (s), 1170 (s), 1018 (w), 970 (m), 885 (w), 858 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 4.93 (bs, 1H, NH), 4.43-4.33 (m, 1H, 2'-H), 4.18-4.06 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.48-3.35 (m, 2H, 3'-H₂), 3.28-3.06 (m, 2H, 3-H₂), 1.44 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 3'-H₃).

(S)-2'--(1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl)-2,4'-bithiazol-4-carbonsäuremethylester (183b)



Bisazid **181b** (40 mg, 0.09 mmol) wurden mit PPh₃ (69 mg, 0.26 mmol, 3 Äquiv.) in THF (3 mL) nach AV5 zyklisiert und anschließend ohne weitere Aufreinigung mit DBU (0.13 mL, 0.87 mmol, 10 Äquiv.) und BrCCl₃ (0.04 mL, 0.40 mmol, 5 Äquiv.) nach AV6 oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (8 g, Cyclohexan/EtOAc 3:1) konnte Bisthiazol **183b** (19 mg, 0.05 mmol, 59 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 168 - 169^\circ\text{C}$ (Zersetzung bei 173°C).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -25.6$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 2:1).

HPLC: $t_R = 10.25$ min (C18 Isis, A: H₂O + 0.1 % TFA, B: CH₃CN + 0.1 % TFA, 10 $\xrightarrow{1\text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{13\text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{2\text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.74$ min; für C₁₅H₁₉N₃O₄S₂Na ([M+Na]⁺) ber.: 392.1, gef.: 391.9.

MS (MALDI): für C₁₅H₁₉N₃O₄S₂Na ([M+Na]⁺) ber.: 392.1, gef.: 392.6.

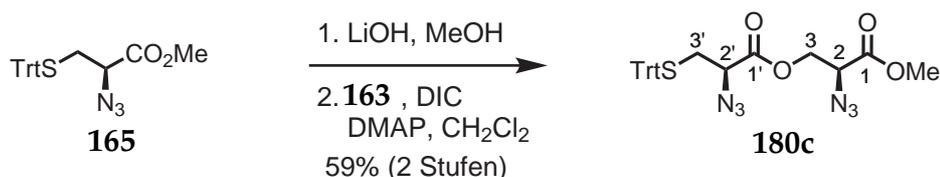
IR: $\tilde{\nu} = 3386$ (m), 3329 (m), 3122 (w), 2985 (m), 2935 (w), 171720 (s), 1687 (s), 1502 (m), 1449 (m), 1392 (w), 1368 (w), 1329 (w), 1285 (m), 1242 (s), 1169 (s), 1088 (w), 1060 (w), 1022 (w), 994 (m), 923 (m), 862 (s), 810 (s), 668 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.15$ (s, 1H, 5-H), 8.03 (s, 1H, 5'-H), 5.16 (bs, 1H, NH), 5.08 (bs, 1H, 1''-H), 3.94 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1''-CH₃), 1.43 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 174.9$ (C-2'), 163.7 (C-2), 162.1 (CO₂Me), 155.1 (CO₂^tBu), 148.3 (C-5), 147.7 (C-4'), 128.2 (C-4), 117.3 (C-5'), 80.5 (C(CH₃)₃), 52.7 (CO₂CH₃), 49.0 (C-1''), 28.5 (C(CH₃)₃), 21.9 (1''-CH₃).

HRMS (FAB): für C₁₅H₂₀N₃O₄S₂ ([M+H]⁺) ber.: 370.0895, gef.: 370.0929.

**(2S,2'R)-2-Azido-3-(2-azido-3-(tritylthio)propanoyloxy)propansäuremethyl-
ester (180c)**



6. Experimenteller Teil

Carbonsäuremethylester **165** (450 mg, 1.12 mmol) wurde in THF (6 mL) gelöst und bei 0 °C mit 1 M LiOH-Lsg. (2.2 mL, 2 Äquiv.) versetzt. Nach 20 min Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung mit 10 %-iger Zitronensäure auf pH = 2 gebracht. Das organische Lösungsmittel wurde i.V. entfernt und der wässrige Rückstand mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen (1 x 20 mL) und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde die freie Säure ohne weitere Aufarbeitung mit Alkohol **163** mittels DIC (0.22 mL, 1.45 mmol, 1.3 Äquiv.) und DMAP (14 mg, 10 mol%) in CH₂Cl₂ nach AV1 verestert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, PE/EtOAc 5:1) konnte Ester **180c** (339 mg, 0.66 mmol, 59 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -22.8$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20$ °C).

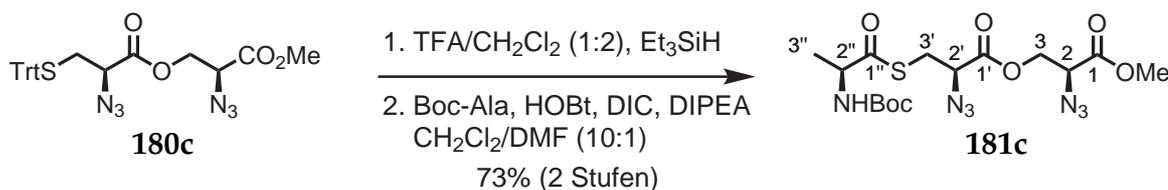
DC: $R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 2:1).

MS (MALDI): für C₂₆H₂₄N₆O₄SNa ([M+Na]⁺) ber.: 539.1, gef.: 539.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3060$ (m), 3031 (m), 2957 (w), 2113 (s), 1749 (s), 1595 (w), 1490 (m), 1445 (m), 1211 (s), 1179 (s), 1080 (w), 1034 (w), 855 (s), 800 (s), 747 (m), 702 (m), 676 (w), 620 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.45$ -7.20 (m, 15H, Trt), 4.47-4.34 (m, 2H, 3-H₂), 4.16-4.05 (m, 1H, 2-H), 3.74 (2 x s, 3H, CO₂CH₃), 3.16-3.01 (m, 1H, 2'-H), 2.71 (dd, $J = 6.1$, 13.6 Hz, 1H, 3'-H), 2.56 (ddd, $J = 2.4$, 8.1, 13.6 Hz, 1H, 3'-H).

(2S,2'R,2''S)-2-Azido-3-(2-Azido-3-(N-Boc-alanylthio)propanoyloxy)propansäuremethylester (**181c**)



Tritylthioether **180c** (300 mg, 0.58 mmol) wurde bei RT in CH₂Cl₂/TFA (9 mL, 2:1) mit Et₃SiH (0.10 mL, 0.64 mmol, 1.1 Äquiv.) für 1.5 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde der Reaktionsmischung Toluol (15 mL) zugegeben und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung mit *N*-Boc-L-Alanin (115 mg, 0.61 mmol, 1.05 Äquiv.) mittels HOBt (107 mg, 0.70 mmol, 1.2 Äquiv.), DIC (0.11 mL, 0.70 mmol, 1.2 Äquiv.) und DIPEA (0.12 mL, 0.70 mmol, 1.2 Äquiv.) in CH₂Cl₂/DMF (11 mL, 10:1)

nach AV2 innerhalb von 13 h verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (23 g, PE/EtOAc 5:1) konnte Thioester **180c** (188 mg, 0.42 mmol, 73 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -35.6$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.96$ min; für C₁₅H₂₃N₇O₇S (M⁺) ber.: 445.1, gef.: 445.6.

MS (MALDI): für C₁₅H₂₃N₇O₇SNa ([M+Na]⁺) ber.: 468.1, gef.: 468.6.

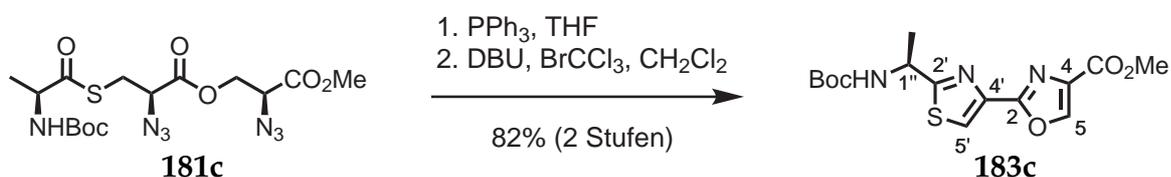
IR: $\tilde{\nu} = 3386$ (bm), 2980 (m), 2115 (s), 1750 (s), 1714 (s), 1506 (m), 1454 (m), 1369 (w), 1245 (s), 1168 (s), 1051 (w), 962 (s), 914 (s), 856 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 4.93$ (bs, 1H, NH), 4.54 (dt, $J = 3.7, 11.5$ Hz, 1H, 3-H_a), 4.47 (ddd, $J = 2.3, 5.9, 11.6$ Hz, 1H, 3-H_b), 4.41-4.32 (m, 1H, 2''-H), 4.20 (ddd, $J = 4.1, 5.9, 7.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.08 (dd, $J = 6.0, 7.1$ Hz, 1H, 2'-H), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.32 (ddd, $J = 5.7, 14.0, 26.3$ Hz, 1H, 3'-H_a), 3.17 (ddd, $J = 7.4, 14.0, 24.1$ Hz, 1H, 3'-H_b), 1.44 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 3''-H₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 201.6$ (C-1''), 168.2, 168.1 (C-1', C-1), 155.1 (CO₂^tBu), 80.8 (C(CH₃)₃), 65.0 (C-3), 61.4 (C-2'), 60.3 (C-2), 56.6 (C-2''), 53.5 (CO₂CH₃), 30.1 (C-3'), 28.5 (C(CH₃)₃), 18.6 (C-3'').

HRMS (ESI): für C₁₅H₂₄N₇O₇S ([M+H]⁺) ber.: 446.1452, gef.: 446.1453.

(S)-2-(2-(1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl)thiazol-4-yl)oxazol-4-carbonsäuremethylester (183c)



Bisazid **181c** (22 mg, 0.05 mmol) wurden mit PPh₃ (52 mg, 0.20 mmol, 4 Äquiv.) in THF (1 mL) nach AV5 zyklisiert und anschließend ohne weitere Aufreinigung mit DBU (0.09 mL, 0.60 mmol, 12 Äquiv.) und BrCCl₃ (0.03 mL, 0.30 mmol, 6 Äquiv.) nach AV6 oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (9 g, Cyclohexan/EtOAc 3:1) konnte Bisazol **183c** (11 mg, 0.03 mmol, 64 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

6. Experimenteller Teil

Schmp.: $T_m = 176 - 177^\circ\text{C}$.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -41.9$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 1:1).

HPLC: $t_R = 10.76$ min (Phenyl, A: H_2O , B: CH_3CN ,
10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{12 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

LC-MS (ESI): $t_R = 7.76$ min; für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M^+) ber.: 353.1, gef.: 353.4.

MS (MALDI): für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 376.1, gef.: 376.6.

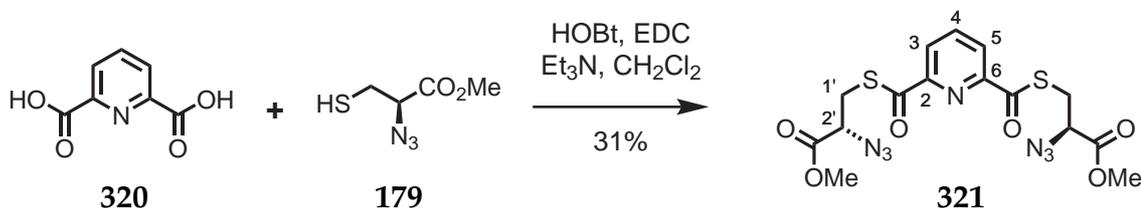
IR: $\tilde{\nu} = 3363$ (s), 3129 (m), 2985 (m), 2929 (m), 2853 (w), 1725 (s), 1688 (s), 1593 (w), 1571 (m), 1515 (s), 1476 (w), 1440 (m), 1390 (w), 1368 (w), 1337 (w), 1322 (m), 1300 (m), 1252 (m), 1224 (m), 1172 (s), 1115 (m), 1062 (w), 1003 (w), 991 (w), 951 (s), 930 (m), 891 (m), 862 (s), 841 (s), 806 (s), 793 (s), 733 (m), 695 (w), 669 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.27$ (s, 1H, 5-H), 8.06 (s, 1H, 5'-H), 5.20 (bs, 1H, NH), 5.12 (bs, 1H, 1''-H), 3.93 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1''- CH_3), 1.43 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 175.8$ (C-2'), 161.6 (CO_2Me), 158.0 (C-2), 155.0 (CO_2^tBu), 143.9 (C-5), 142.7 (C-4'), 134.5 (C-4), 121.4 (C-5'), 80.4 (C(CH_3) $_3$), 52.3 (CO_2CH_3), 48.9 (C-1''), 28.4 (C(CH_3) $_3$), 21.8 (1''- CH_3).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 354.1118, gef.: 354.1120.

(2'R)-Pyridin-2,6-dicarbonsäure-di-(2-Azido-2-Methoxycarbonyl-eth-1-yl)-thioester (321)



Pyridindicarbonsäure **320** (84 mg, 0.5 mmol) wurde mit Thiol **179** (403 mg, 1.0 mmol, 2 Äquiv.) mittels EDC (240 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äquiv.), HOBT (203 mg, 1.50 mmol, 3 Äquiv.) und Et_3N (0.2 mL, 1.50 mmol, 3 Äquiv.) nach AV2 in CH_2Cl_2 doppelt verknüpft. Nach

wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (50 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Bisthioester **321** (70 mg, 0.15 mmol, 31 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -20.0$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.44$ (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.47$ min; für C₁₅H₁₆N₇O₆S₂ ([M+H]⁺) ber.: 454.1, gef.: 453.8.

MS (MALDI): für C₁₅H₁₅N₇O₆S₂Na ([M+Na]⁺) ber.: 476.0, gef.: 476.3.

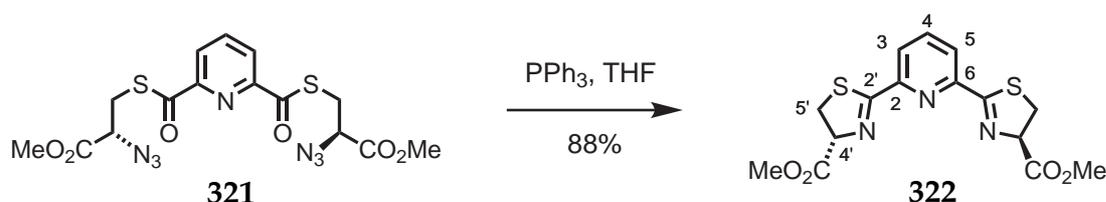
IR: $\tilde{\nu} = 3330$ (bw), 3084 (w), 3007 (w), 2957 (m), 2925 (w), 2852 (w), 2498 (bw), 2119 (s), 1746 (s), 1674 (s), 1582 (w), 1505 (w), 1437 (m), 1404 (w), 1273 (s), 1209 (s), 1176 (s), 1079 (w), 1014 (w), 999 (w), 913 (s), 827 (s), 777 (m), 739 (m), 646 (m), 624 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.17$ (dd, $J = 0.6, 7.7$ Hz, 2H, 3-H + 5-H), 8.06 (dd, $J = 7.0, 8.4$ Hz, 1H, 4-H), 4.21 (dd, $J = 5.4, 8.2$ Hz, 2H, 2'-H), 3.86 (s, 6H, CO₂CH₃), 3.58 (ddd, $J = 0.6, 5.4, 14.0$ Hz, 2H, 1'-H_a), 3.33 (ddd, $J = 1.1, 8.2, 14.0$ Hz, 2H, 1'-H_b).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 191.9$ (COS), 169.4 (CO₂Me), 150.8 (C-2 + C-6), 139.3 (C-4), 124.6 (C-3 + C-5), 61.7 (C-2'), 53.3 (CO₂CH₃), 30.2 (C-1').

HRMS (ESI): für C₁₅H₁₆N₇O₆S₂ ([M+H]⁺) ber.: 454.0598, gef.: 454.0594.

(4'R,4''R)-2,6-Di(4-Methoxycarbonyl-4,5-dihydrothiazol-2-yl)pyridin (**322**)



Bisazid **321** (51 mg, 0.11 mmol) wurde mit PPh₃ (89 mg, 0.34 mmol, 3 Äquiv.) in THF nach AV5 zyklisiert (14 h, 40 °C). Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 1:1) konnte Bisthiazolin **322** (36 mg, 0.10 mmol, 88 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +7.4$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.57$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

6. Experimenteller Teil

HPLC: $t_R = 9.89$ min (C18 Isis, A: H₂O, B: CH₃CN,
10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{16 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{4 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.81$ min; für C₁₅H₁₆N₃O₄S ([M+H]⁺) ber.: 366.1, gef.: 366.0.

MS (MALDI): für C₁₅H₁₅N₃O₄S₂Na ([M+Na]⁺) ber.: 388.0, gef.: 388.3.

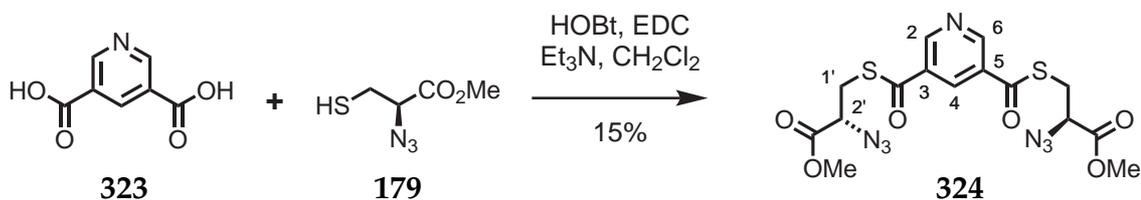
IR: $\tilde{\nu} = 3004$ (w), 2954 (m), 2926 (m), 2852 (w), 1740 (s), 1601 (m), 1568 (m), 1505 (w), 1455 (m), 1436 (m), 1316 (m), 1272 (m), 1229 (s), 1202 (s), 1177 (s), 1136 (w), 1053 (w), 996 (w), 935 (s), 823 (s), 797 (s), 742 (m), 723 (w), 695 (w), 646 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.22$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3-H + 5-H), 7.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.36 (td, $J = 1.4, 9.5$ Hz, 2H, 4'-H), 3.82 (s, 6H, CO₂CH₃), 3.61 (qd, $J = 9.6, 11.4$ Hz, 4H, 5'-H₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 173.0$ (C-2'), 171.0 (CO₂Me), 149.9 (C-2 + C-6), 137.2 (C-4), 123.6 (C-3 + C-5), 79.0 (C-4'), 52.8 (CO₂CH₃), 34.2 (C-5').

HRMS (ESI): für C₁₅H₁₆N₃O₄S₂ ([M+H]⁺) ber.: 366.0577, gef.: 366.0580.

(2'R)-Pyridin-3,5-dicarbonsäure-di-(2-Azido-2-Methoxycarbonyleth-1-yl)-thioester (**324**)



Pyridindicarbonsäure **323** (84 mg, 0.5 mmol) wurde mit Thiol **179** (403 mg, 1.0 mmol, 2 Äquiv.) mittels EDC (240 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äquiv.), HOBt (203 mg, 1.50 mmol, 3 Äquiv.) und Et₃N (0.2 mL, 1.50 mmol, 3 Äquiv.) nach AV2 in CH₂C₂ doppelt verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (50 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Bisthioester **324** (33 mg, 0.07 mmol, 15 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -18.8$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 1:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.23$ min; für C₁₅H₁₆N₇O₆S₂ ([M+H]⁺) ber.: 454.1, gef.: 453.9.

MS (MALDI): für $C_{15}H_{15}N_7O_6S_2$ ($[M+H]^+$) ber.: 454.1, gef.: 454.2.

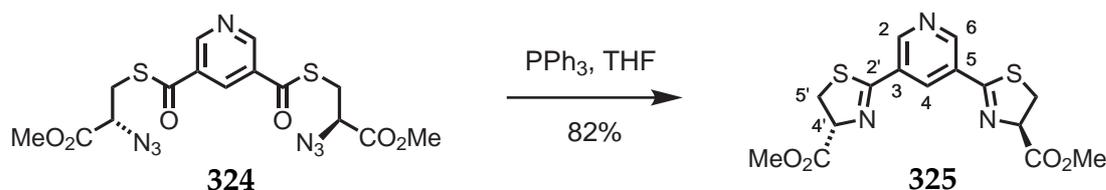
IR: $\tilde{\nu} = 3006$ (w), 2956 (w), 2924 (w), 2853 (w), 2498 (bw), 2119 (s), 1746 (s), 1673 (s), 1588 (w), 1505 (w), 1437 (m), 1211 (m), 1172 (s), 1146 (m), 1015 (w), 894 (s), 800 (s), 750 (m), 699 (m).

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 9.33$ (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, 2-H + 6-H), 8.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.25 (dd, $J = 5.4, 7.6$ Hz, 2H, 2'-H), 3.87 (s, 6H, CO_2CH_3), 3.66 (dd, $J = 5.4, 14.0$ Hz, 2H, 1'-H_a), 3.43 (dd, $J = 7.6, 14.0$ Hz, 2H, 1'-H_b).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 188.5$ (COS), 169.1 (CO_2Me), 152.5 (C-2 + C-6), 133.5 (C-4), 132.2 (C-3 + C-5), 61.4 (C-2'), 53.4 (CO_2CH_3), 30.5 (C-1').

HRMS (ESI): für $C_{15}H_{16}N_7O_6S_2$ ($[M+H]^+$) ber.: 454.0598, gef.: 454.0592.

(4'R,4''R)-3,5-Di(4-Methoxycarbonyl-4,5-dihydrothiazol-2-yl)pyridin (325)



Bisazid **324** (24 mg, 0.05 mmol) wurde mit PPh_3 (42 mg, 0.16 mmol, 3 Äquiv.) in THF nach AV5 zyklisiert (14 h, 40 °C). Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an Kieselgel (5 g, PE/EtOAc 1:1) konnte Bisthiazolin **325** (16 mg, 0.04 mmol, 82 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +1.0$ ($CHCl_3, c = 1.0, T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.46$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1).

HPLC: $t_R = 8.83$ min (C18 Isis, A: H_2O , B: CH_3CN ,
 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{16 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{4 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.35$ min; für $C_{15}H_{16}N_3O_4S$ ($[M+H]^+$) ber.: 366.1, gef.: 366.0.

MS (MALDI): für $C_{15}H_{15}N_3O_4S_2Na$ ($[M+Na]^+$) ber.: 388.0, gef.: 388.3.

IR: $\tilde{\nu} = 3000$ (w), 2954 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1743 (s), 1603 (m), 1505 (w), 1485 (w), 1437 (m), 1344 (m), 1272 (m), 1203 (s), 1177 (s), 1120 (w), 1052 (m), 1024 (m), 928 (s), 905 (s), 858 (s), 798 (s), 751 (m), 722 (m), 699 (m).

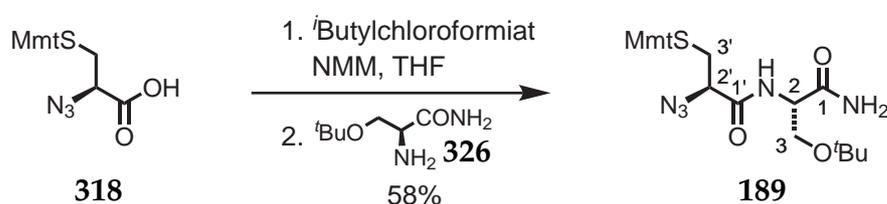
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 9.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, 2-H + 6-H), 8.54 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, 4-H), 5.31 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H, 4'-H), 3.85 (s, 6H, CO₂CH₃), 3.75 (m, 4H, 5'-H₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 170.8 (CO₂Me), 167.7 (C-2'), 151.8 (C-2 + C-3 + C-5 + C-6), 135.2 (C-4), 78.5 (C-4'), 52.9 (CO₂CH₃), 35.8 (C-5').

HRMS (ESI): für C₁₅H₁₆N₃O₄S₂ ([M+H]⁺) ber.: 366.0577, gef.: 366.0578.

6.3.10. Aza-Wittig Ringschlüsse in komplexen Substraten

(2*S*,2'*R*)-*O*-*tert*-Butyl-(2-azido-3-((4-methoxyphenyl)-2,2-diphenylmethylthio)propanoyl)serinamid (**189**)



Carbonsäure **318** (1.80 g, 4.3 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde in THF (40 mL) gelöst und bei -20°C mit NMM (0.95 mL, 8.6 mmol, 2.2 Äquiv.) und anschließend tropfenweise mit Isobutylchloroformiat (0.57 mL, 4.3 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Nach 15 min Rühren bei -20°C wurde Amin **326**^[148] (641 mg, 4.0 mmol) in THF (8 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung 14 h ($-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) gerührt. Nach Filtration des Präzipitats (welches verworfen wurde) und Entfernen des Lösungsmittels i.V. wurde der Rückstand in EtOAc (150 mL) aufgenommen und nacheinander mit 1 M NaH₂PO₄⁻, 5 %-iger NaHCO₃- sowie ges. NaCl-Lösung (jeweils 30 mL) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an Kieselgel (200 g, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) konnte Amid **189** (1.29 g, 2.3 mmol) als farbloses Öl isoliert werden.

DC: *R_f* = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH 15:1).

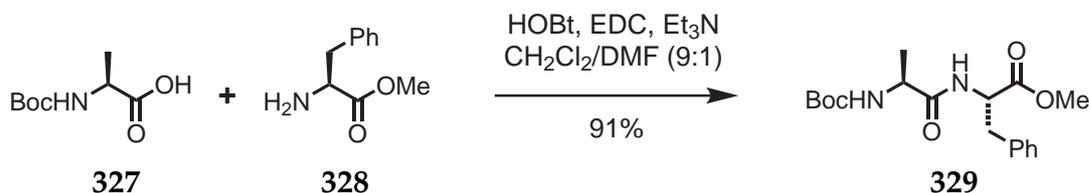
MS (MALDI): für C₃₀H₃₅N₅O₄SNa ([M+Na]⁺) ber.: 584.2, gef.: 584.7.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3399 (bw), 2975 (w), 2923 (w), 2116 (s), 1674 (s), 1604 (m), 1530 (w), 1506 (s), 1444 (m), 1290 (w), 1211 (s), 1180 (s), 1093 (m), 1033 (m), 877 (s), 820 (s), 744 (m), 701 (m), 622 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.48-7.17 (m, 12H, Mmt), 6.90-6.78 (m, 2H, Mmt), 6.57 (bs, 1H, NH), 5.45 (bs, 1H, NH), 4.32 (ddd, *J* = 4.0, 6.8, 8.1 Hz, 1H, CHCH₂O^tBu),

3.84-3.74 (m, 1H, CHHO^tBu), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.40-3.23 (m, 1H, CHHO^tBu), 2.80 (m, 3H, CHN_3 , CH_2SMmt), 1.17 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(2*S*,2'*S*)-*N*-Boc-Alaninylphenylalaninmethylester (**329**)

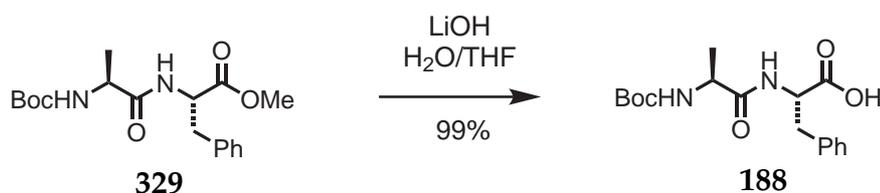


N-Boc-L-Alanin (378 mg, 2.0 mmol) und Phenylalaninmethylester (432 mg, 2.0 mmol, 1 Äquiv.) wurden mittels EDC (480 mg, 2.5 mmol, 1.25 Äquiv.), HOBT (460 mg, 3.0 mmol, 1.5 Äquiv.) und Et_3N (0.84 mL, 6.0 mmol, 3 Äquiv.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (10 mL, 9:1) nach AV2 verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (70 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1) konnte das literaturbekannte (CAS: 2280-66-2)^[253] Amid **329** (639 mg, 1.8 mmol, 91 %) als farbloses Öl isoliert werden und wurde direkt weiter umgesetzt.

DC: $R_f = 0.14$ (PE/EtOAc 2:1).

MS (MALDI): für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 373.2, gef.: 373.6.

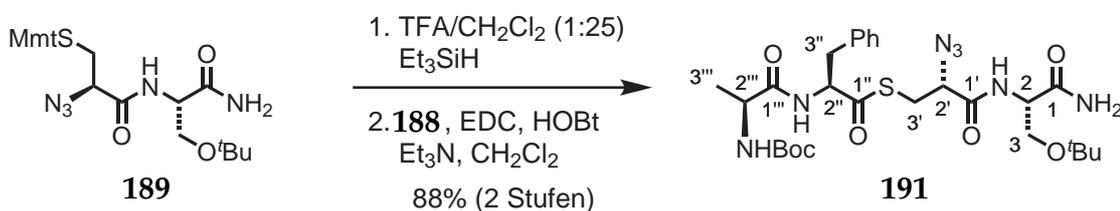
(2*S*,2'*S*)-*N*-Boc-Alaninylphenylalanin (**188**)



Methylester **329** (620 mg, 1.8 mmol) wurde mit 2 M LiOH-Lsg. (2.2 mL, 4.4 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF bei 0 °C 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M NaHSO_4 -Lsg. neutralisiert und i.V. vom THF befreit. Der Rückstand wurde in EtOAc/1 M NaHSO_4 -Lsg. (250 mL, 3:2) aufgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. konnte die literaturbekannte^[254] Carbonsäure **188** quantitativ als farbloses Öl isoliert und ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt werden.

DC: $R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HCO}_2\text{H}$ 500:50:0.5).

MS (MALDI): für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 359.2, gef.: 359.6.

(2S,2'R,2''S,2'''S)-N-Boc-(2-Azido-3-(Alaninylphenylalanylthio)propanoyl)-O-tert-butylserinamid (191)

Methoxytritylether **189** (280 mg, 0.5 mmol) wurde mit Et_3SiH (0.09 mL, 0.55 mmol, 1.1 Äquiv.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (5 mL, 20:1) bei RT 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Einengen mit Toluol (2 x 3 mL) wurde das Rohprodukt mit Carbonsäure **188** (201 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äquiv.) mittels EDC (115 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äquiv.), HOBT (91 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äquiv.) und Et_3N (0.08 mL, 0.6 mmol, 1.2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL) nach AV2 innerhalb von 12 h verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (60 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) konnte Thioester **191** (267 mg, 0.4 mmol, 88 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -3.4$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.17$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

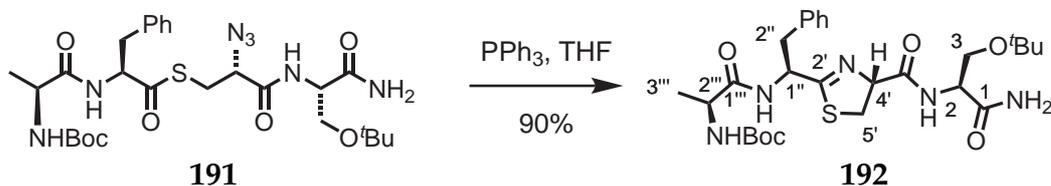
LC-MS (ESI): $t_R = 8.58$ min; für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$ (M^+) ber.: 607.3, gef.: 607.8.

IR: $\tilde{\nu} = 3307$ (bs), 2977 (s), 2921 (m), 2117 (s), 1682 (s), 1505 (s), 1455 (w), 1367 (m), 1243 (m), 1170 (m), 1093 (m), 1025 (m), 911 (s), 860 (s), 796 (m), 734 (m).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.35\text{-}7.11$ (m, 6H, Ph, 2-NH), 6.92 (bs, 1H, 2''-NH), 6.62 (bd, $J = 55.7$ Hz, 1H, NH_2), 5.96 (bd, $J = 31.3$ Hz, 1H, NH_2), 4.95 (m, 2H, 2'''-NH, 2''-H), 4.45 (dtd, $J = 4.2, 7.5, 14.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.25 (dd, $J = 4.4, 5.9$ Hz, 1H, 2'-H), 4.15 (bs, 1H, 2'''-H), 3.77 (m, 1H, 3-H_a), 3.54 (dd, $J = 4.4, 14.1$ Hz, 1H, 3'-H_a), 3.42-3.26 (m, 2H, 3-H_b, 1'-H_b), 3.21 (dd, $J = 6.4, 13.8$ Hz, 1H, 3''-H_a), 3.05 (td, $J = 8.0, 14.3$ Hz, 1H, 3''-H_b), 1.43 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (bs, 3H, 3'''-H₃), 1.20 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 199.2$ (C-1''), 172.9, 172.3 (C-1, C-1'''), 168.1 (C-1'), 155.7 (CO_2^tBu), 135.8, 129.5, 128.8, 127.4 (Ph), 80.6 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 74.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 63.2 (C-2'), 61.4 (C-3), 60.0 (C-2''), 53.2 (C-2), 50.3 (C-2'''), 38.1 (C-3''), 30.8 (C-3'), 28.5 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 (C-3''').

HRMS (ESI): für $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 608.2861, gef.: 608.2858.

(2*S*,4'*R*,1''*S*,2'''*S*)-*N*-Boc-(2-(1-Alaninylamido-2-phenylethyl)-4,5-dihydrothiazol-4-ylcarbonyl)-*O*-*tert*-butylserinamid (192)

Azid **191** (114 mg, 0.19 mmol) wurde mit PPh_3 (74 mg, 0.28 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (5 mL) nach AV5 zyklisiert (40 °C, 5.5 h). Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) konnte Thiazolin **192** (95 mg, 0.17 mmol, 90 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +4.0$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 1:1).

HPLC: $t_R = 7.83$ min (C18 Isis, A: H_2O , B: CH_3CN ,
 1 min $\xrightarrow{10}$ 11 min $\xrightarrow{95}$ 1 min $\xrightarrow{95}$ 95 % B, 1 mL/min).

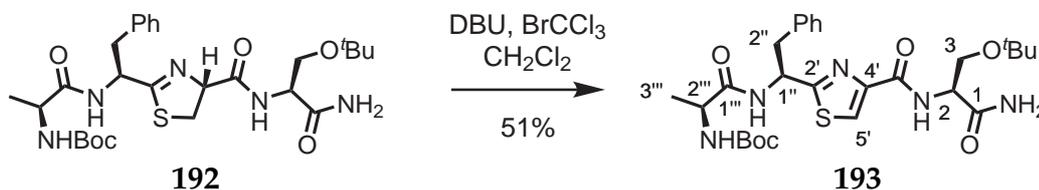
MS (MALDI): für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_6\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 586.3, gef.: 586.9.

IR: $\tilde{\nu} = 3286$ (bm), 3063 (w), 2977 (m), 2932 (w), 1668 (s), 1506 (s), 1455 (w), 1392 (w), 1366 (m), 1243 (m), 1170 (s), 1097 (m), 1027 (w), 858 (s), 799 (s), 758 (m), 700 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.33$ (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 2-NH), 7.27-7.14 (m, 5H, Ph), 6.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 1''-NH), 6.63, 5.49 (2 x s, 2 x 1H, NH_2), 5.10-4.87 (m, 3H, 1''-H, 4'-H, 2'''-NH), 4.47-4.36 (m, 1H, 2-H), 4.09 (bs, 1H, 2''-H), 3.71 (dd, $J = 4.3, 8.9$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.64-3.55 (m, 1H, 5'- H_a), 3.48 (dd, $J = 9.6, 11.3$ Hz, 1H, 5'- H_b), 3.32 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, 3- H_b), 3.24 (dd, $J = 5.8, 13.9$ Hz, 1H, 2''- H_a), 3.09 (dd, $J = 6.9, 14.0$ Hz, 1H, 2''- H_b), 1.41 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3'''- H_3), 1.21 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 175.7$ (C-2'), 172.5 (C-3), 171.1 (4'-CO), 136.3, 129.6, 128.6, 127.1 (Ph), 78.9 (C-4'), 77.4 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 74.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)$), 61.4 (C-3), 54.1 (C-1''), 53.1 (C-2), 50.3 (C-2), 39.4 (C-2''), 36.0 (C-5'), 28.5 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (C-3''').

HRMS (ESI): für $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 564.2850, gef.: 564.2872.

(2*S*,4'*R*,1''*S*,2'''*S*)-*N*-Boc-(2-(1-Alaninylamido-2-phenylethyl)-4,5-thiazol-4-yl-carbonyl)-*O*-*tert*-butylserinamid (193)

Thiazolin **192** (39 mg, 0.07 mmol) wurde mit DBU (0.02 mL, 0.15 mmol, 2 Äquiv.) und BrCCl₃ (0.01 mL, 0.07 mmol, 1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ nach AV6 oxidiert (2 h). Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (8 g, CH₂Cl₂/MeOH 30:1) konnte Thiazol **193** (20 mg, 0.35 mmol, 51 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -5.0$ (CHCl₃, $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.35$ (CH₂Cl₂/Aceton 1:1).

HPLC: $t_R = 7.96$ min (C18 Isis, A: H₂O, B: CH₃CN,
 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{11 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

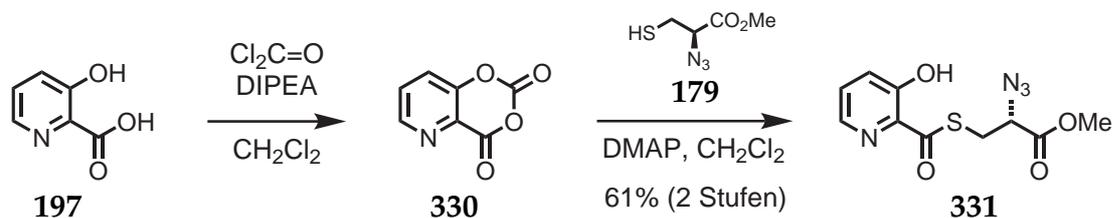
MS (MALDI): für C₂₇H₃₉N₅O₆SNa ([M+Na]⁺) ber.: 584.3, gef.: 584.9.

IR: $\tilde{\nu} = 3303$ (bs), 2976 (m), 2931 (w), 1668 (s), 1539 (m), 1497 (m), 1455 (w), 1367 (m), 1243 (m), 1171 (m), 1091 (w), 1025 (w), 859 (s), 798 (s), 701 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.09$ (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2-NH), 7.95 (s, 1H, 5'-H), 7.26-7.08 (m, 5H, Ph), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 1''-NH), 6.71, 5.62 (2 x s, 2 x 1H, NH₂), 5.53 (dd, $J = 7.1, 15.2$ Hz, 1H, 1''-H), 4.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, 2'''-NH), 4.62 (td, $J = 4.0, 7.9$ Hz, 1H, 2-H), 4.13 (bs, 1H, 2'''-H), 3.93 (dd, $J = 4.1, 8.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.48 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, 3-H), 3.36 (dd, $J = 6.5, 13.9$ Hz, 1H, 2''-H), 3.29-3.22 (m, 1H, 2''-H), 1.39 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 3'''-H₃), 1.23 (s, 9H, OC(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 172.7$ (C-1), 172.6 (C-1'''), 171.5 (C-2'), 161.2 (4'-C=O), 149.6 (C-4'), 136.3, 129.6, 128.9, 127.3 (Phe), 124.1 (C-5'), 80.6 (CO₂C(CH₃)₃), 74.6 (OC(CH₃)₃), 61.5 (C-3), 53.2 (C-2), 52.3 (C-1''), 50.4 (C-2'''), 41.1 (C-2''), 28.5 (CO₂C(CH₃)₃), 27.7 (OC(CH₃)₃), 18.1 (C-3''').

HRMS (ESI): für C₂₇H₄₂N₅O₆S ([M+H]⁺) ber.: 562.2694, gef.: 562.2671.

(R)-2-Azido-3-(3-hydroxypicolinoylthio)propansäuremethylester (331)

3-Hydroxypicolinsäure (70 mg, 0.5 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) suspendiert und bei 0°C tropfenweise mit DIPEA (0.17 mL, 1.0 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt. Nach vollständigem Auflösen des Feststoffs wurde 20 %-ige Phosgen-Lsg. in Toluol (0.25 mL, 0.48 mmol, 0.95 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung 1.5 h gerührt ($0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$). Nach dieser Zeit wurde Thiol **179** (0.5 mmol, 1.0 Äquiv.)^b in CH_2Cl_2 (1 mL) bei -20°C zugetropft und die Reaktionsmischung 13 h gerührt ($-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$). Es wurde CH_2Cl_2 (30 mL) und 5 %-ige Zitronensäure (15 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, PE/EtOAc 5:1) konnte Thioester **331** (86 mg, 0.3 mmol, 61 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = -64.3$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.17$ (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.54$ min; für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 283.0, gef.: 282.9.

MS (MALDI): für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 305.0, gef.: 305.4.

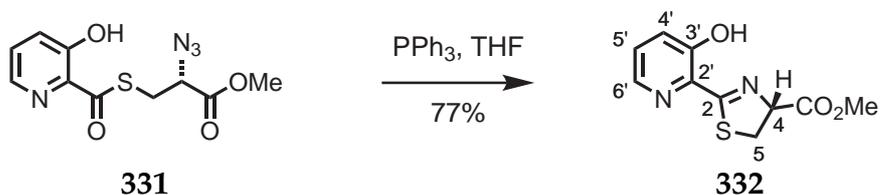
IR: $\tilde{\nu} = 3196$ (bw), 2956 (w), 2118 (s), 1747 (s), 1633 (m), 1587 (w), 1443 (s), 1297 (m), 1244 (m), 1157 (s), 939 (s), 812 (s), 686 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 10.36$ (s, 1H, OH), 8.22 (dd, $J = 1.4, 4.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.43 (dd, $J = 4.3, 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.35 (dd, $J = 1.4, 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 4.17 (dd, $J = 5.6, 7.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.83 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.52 (dd, $J = 5.6, 14.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.28 (dd, $J = 8.0, 14.0$ Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 198.8$ (COS), 169.3 (CO_2Me), 155.7 (C-3'), 141.4 (C-6'), 135.2 (C-2'), 130.4 (C-4'), 126.8 (C-5'), 61.6 (C-2), 53.3 (CO_2CH_3), 29.7 (C-3).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 283.0496, gef.: 283.0496.

^bThiol **179** wurde durch Entschützung von Tritylthioether **165** (202 mg, 0.5 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (5 mL, 10:1) erhalten und konnte nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. direkt weiter umgesetzt werden.

(R)-2-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-4,5-dihydrothiazol-4-carbonsäuremethylester (332)

Azid **331** (28 mg, 0.10 mmol) wurde mit PPh_3 (39 mg, 0.15 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (3 mL) nach AV5 zyklisiert (40 °C, 15 h). Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (5 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Thiazolin **332** (18 mg, 0.08 mmol, 77 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +3.6$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.21$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 7.65$ min; für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 239.0, gef.: 239.0.

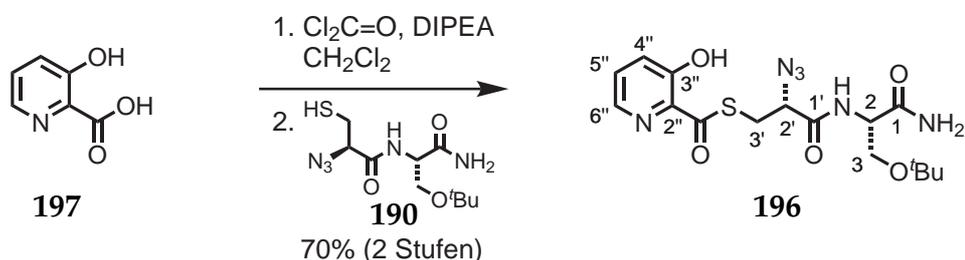
MS (MALDI): für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 261.0, gef.: 261.5.

IR: $\tilde{\nu} = 3020$ (bm), 2955 (m), 2925 (m), 2851 (m), 2752 (bm), 1743 (s), 1590 (s), 1505 (w), 1449 (s), 1340 (w), 1301 (m), 1246 (m), 1206 (m), 1181 (s), 1137 (w), 1064 (w), 1046 (w), 1023 (w), 951 (s), 835 (m), 804 (s), 764 (m), 688 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 11.90$ (s, 1H, OH), 8.18 (dd, $J = 1.5, 4.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.33 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.28 (dd, $J = 4.3, 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 5.40 (dd, $J = 8.4, 9.8$ Hz, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.61 (dd, $J = 8.4, 11.4$ Hz, 1H, 4-H), 3.55 (dd, $J = 9.8, 11.4$ Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 177.8$ (C=N), 170.7 (CO_2Me), 155.9 (C-3'), 141.0 (C-6'), 134.3 (C-2'), 127.6 (C-5'), 125.1 (C-4'), 77.6 (C-4), 53.1 (CO_2CH_3), 33.2 (C-5).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 239.0485, gef.: 239.0484.

(2*S*,2'*R*)-(2-Azido-3-(3-hydroxypicolin-2-ylthio)propanoyl)-*O*-tert-butylserinamid (196)

3-Hydroxypicolinsäure (70 mg, 0.5 mmol, 1.16 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 wie oben beschrieben mit Phosgen (0.25 mL, 20%-ig in Toluol) und Et_3N (0.14 mL) in THF in den entsprechenden Kohlensäureester überführt. Dieser wurde mit Thiol **190** (0.43 mmol)^c in CH_2Cl_2 (1 mL) bei -10°C tropfenweise innerhalb von 5 min versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 13 h gerührt ($-10^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1) konnte Thioester **196** (123 mg, 0.3 mmol, 70 %) als farbloses Öl isoliert werden und wurde aus Stabilitätsgründen direkt weiter umgesetzt.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +61.5$ (CHCl_3 , $c = 0.4$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1).

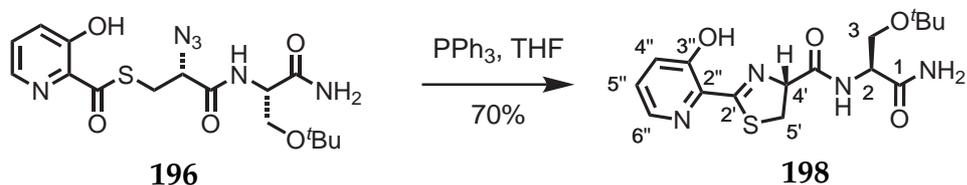
MS (MALDI): für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 433.1, gef.: 433.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3209$ (bm), 2977 (m), 2926 (w), 2876 (w), 2117 (s), 1669 (s), 1633 (m), 1506 (m), 1472 (w), 1444 (s), 1393 (w), 1366 (w), 1293 (m), 1242 (m), 1194 (w), 1158 (m), 1097 (w), 940 (s), 871 (s), 833 (s), 812 (s), 686 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 10.38$ (s, 1H, OH), 8.21 (dd, $J = 1.4, 4.2$ Hz, 1H, 6''-H), 7.42 (dd, $J = 4.2, 8.5$ Hz, 1H, 4''-H), 7.34 (dd, $J = 1.4, 8.5$ Hz, 1H, 5''-H), 7.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 6.62, 5.68 (2 x s, 2 x 1H, NH_2), 4.41 (ddd, $J = 4.2, 6.6, 8.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.26 (dd, $J = 4.7, 6.9$ Hz, 1H, 2'-H), 3.77 (dd, $J = 4.2, 8.8$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.68 (dd, $J = 4.7, 14.1$ Hz, 1H, 3'- H_a), 3.41 (dd, $J = 7.0, 14.1$ Hz, 1H, 3'- H_b), 3.32 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, 3- H_b), 1.18 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 411.1445, gef.: 411.1419.

^cThiol **190** wurde durch Entschützung von Methoxytritylthioether **189** (280 mg, 0.5 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (5 mL, 10:1) erhalten und konnte nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Kieselgelfiltration ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) direkt weiter umgesetzt werden.

(2*S*,4*R*)-(2-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-4,5-dihydrothiazol-4-yl-carbonyl)-*O*-*tert*-butylserinamid (198)

Azid **196** (100 mg, 0.24 mmol) wurde mit PPh_3 (96 mg, 0.36 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (5 mL) nach AV5 zyklisiert (40 °C, 15 h). Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (25 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) konnte Thiazolin **198** (61 mg, 0.17 mmol, 70 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +14.6$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1); Diastereomere nicht trennbar.

LC-MS (ESI): $t_R = 6.79$ min; für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 367.1, gef.: 366.9; Diastereomere nicht trennbar.

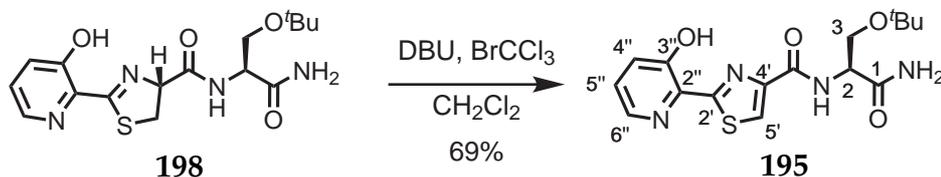
MS (MALDI): für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 389.1, gef.: 389.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3285$ (bs), 3208 (bs), 3073 (m), 2975 (s), 2926 (m), 2872 (m), 1682 (s), 1652 (s), 1591 (m), 1556 (w), 1539 (w), 1505 (m), 1472 (w), 1448 (m), 1393 (w), 1365 (w), 1300 (w), 1245 (m), 1182 (m), 1096 (w), 1039 (w), 946 (s), 877 (s), 844 (s), 804 (s), 762 (s).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 11.52$ (s, 1H, OH), 8.21 (dd, $J = 1.4, 4.3$ Hz, 1H, 6''-H), 7.36 (dd, $J = 1.4, 8.5$ Hz, 1H, 5''-H), 7.31 (dd, $J = 4.3, 8.5$ Hz, 1H, 4''-H), 7.24 (bs, 1H, NH), 6.61/6.49 (2 x s (3.5:1), 1H, NH_2 , Diastereomere), 5.52/5.45 (2 x s (3.5:1), 1H, NH_2), 5.39 (dt, $J = 7.4, 9.9$ Hz, 1H, 4'-H), 4.47-4.38 (m, 1H, 2-H), 3.89/3.79 (2 x dd (3.5:1), $J = 4.0, 8.7$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.67 (m, 2H, 5'- H_2), 3.40/3.30 (2 x t (3.5:1), $J = 8.5$ Hz, 1H, 3- H_b), 1.19/1.14 (2 x s (3.5:1), 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 179.1$ (CON), 172.4, 172.3 (C-1), 170.4 (C-2'), 155.8 (C-3''), 141.4, 141.3 (C-6''), 134.1 (C-2''), 127.9, 127.8 (C-5''), 125.3 (C-4''), 79.1, 79.0 (C-4'), 74.7, 74.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.2 (C-3), 53.1 (C-2), 33.4 (C-5'), 27.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 367.1436, gef.: 367.1436.

(2S,4R)-(2-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-4,5-thiazol-4-yl-carbonyl)-O-tert-butylserinamid (195)

Thiazolin **198** (14 mg, 0.04 mmol) wurde mit DBU (12 μ L, 0.08 mmol, 2 Äquiv.) und BrCCl_3 (4 μ L, 0.04 mmol, 1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL) nach AV6 oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (0.8 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) konnte Thiazol **192** (10 mg, 0.03 mmol, 69 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D = +45.4$ (CHCl_3 , $c = 0.5$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.11$ min; für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 365.1, gef.: 364.8.

MS (MALDI): für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 387.1, gef.: 387.8.

IR: $\tilde{\nu} = 3413$ (m), 3195 (bm), 3080 (w), 2976 (m), 2936 (w), 1694 (s), 1659 (s), 1601 (w), 1538 (m), 1483 (m), 1447 (m), 1393 (w), 1367 (w), 1288 (w), 1242 (m), 1188 (m), 1086 (w), 1016 (w), 844 (s), 807 (s), 763 (s), 716 (w), 681 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 10.67$ (s, 1H, OH), 8.21 (s, 1H, 5'-H), 8.19 (dd, $J = 1.2, 4.4$ Hz, 1H, 6''-H), 7.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 7.40 (dd, $J = 1.1, 8.4$ Hz, 1H, 4''-H), 7.30 (dd, $J = 4.4, 8.5$ Hz, 1H, 5''-H), 6.71, 5.74 (je s, 2H, NH_2), 4.67-4.62 (m, 1H, 2-H), 4.00 (dd, $J = 3.9, 8.8$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.52 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, 3- H_b), 1.26 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

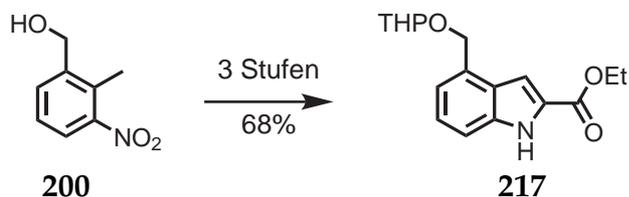
$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 172.3$ (C-1), 171.1 (C-2'), 160.2 (4-C=O), 152.6 (C-3''), 149.2 (C-4'), 141.3 (C-6''), 134.5 (C-2''), 126.6 (C-5''), 125.3, 125.1 (C-4'', C-5'), 74.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.2 (C-3), 53.0 (C-2), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 365.1278, gef.: 365.1279.

6.4. Experimente zur Totalsynthese von Nosiheptid

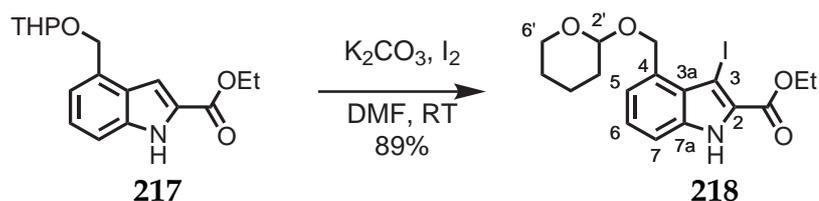
6.4.1. Synthese und Derivatisierung des Indol-Bausteins

4-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester (217)



Ausgehend von (2-Methyl-3-nitrophenyl)methanol (**200**) wurde Indol **217** in 3 Stufen analog der Literatur^[144] in einer Gesamtausbeute von 68% erhalten. Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.

3-Iod-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester (218)



Analog einer Vorschrift von Witulski *et al.*^[212] wurde Indol **217** (4.40 g, 14.5 mmol) und trockenes K_2CO_3 (5.51 g, 39.9 mmol, 2.5 Äquiv.) unter Ar in wasserfreiem DMF (70 mL) suspendiert und 15 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde tropfenweise mit I_2 (4.05 g, 16.0 mmol, 1.1 Äquiv.) in DMF (30 mL) versetzt und 5 h gerührt. DC-Kontrolle ergab vollständigen Umsatz. Zur Aufarbeitung wurde ges. NH_4Cl -Lösung (100 mL) zugegeben und mit CH_2Cl_2 (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $Na_2S_2O_3$ -Lösung (50 mL) sowie Wasser (50 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittels i.V. ergab die Chromatographie (400 g, PE/EtOAc 2:1) Indol **218** (5.49 g, 12.9 mmol, 89%) als schwach gelben Feststoff.

Schmp.: $T_m = 120 - 121 \text{ } ^\circ\text{C}$.

DC: $R_f = 0.36$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

GC-MS: $t_R = 8.74 \text{ min}$; $m/z = 429$ (9%, M^+), 345 (7%, $[M-\text{THP}]^+$), 328 (72%, $[M-\text{OTHP}]^+$), 299 (7%, $[328-\text{Et}]^+$), 282 (64%, $[328-\text{OEt}]^+$), 202 (100%, $[328-\text{I}]^+$), 85 (22%, $[\text{THP}]^+$).

LC-MS (ESI): $t_R = 8.74$ min; für $C_{12}H_{11}NO_2I$ ($[M-OTHP]^+$) ber.: 328.0, gef. 328.1.

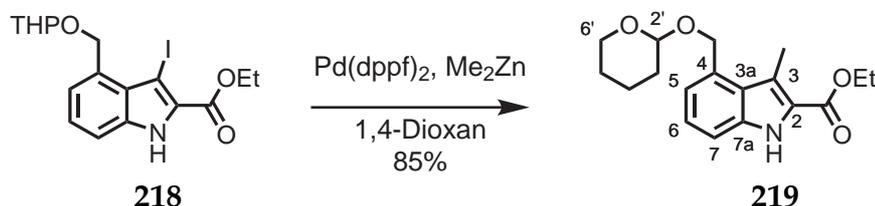
IR: $\tilde{\nu} = 3286$ (m), 2939 (w), 1674 (s), 1611 (w), 1573 (w), 1501 (w), 1430 (w), 1378 (w), 1341 (w), 1267 (m), 1230 (w), 1202 (w), 1155 (w), 1124 (w), 1076 (w), 1023 (w), 996 (w), 973 (w), 903 (w), 868 (w), 814 (w), 770 (m), 746 (m), 697 (w), 645 (w).

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 7.40$ -7.31 (m, 2H, 5-H, 6-H, 7-H), 9.23 (bs, 1H, NH), 5.43 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 5.34 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 4.91 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, 2'-H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 4.01-3.96 (m, 1H, THP), 3.61-3.57 (m, 1H, THP), 1.95-1.52 (m, 6H, THP), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 160.8$ (CO_2Et), 136.9 (C-7a), 133.1 (C-4), 127.2 (C-2 + C-3a), 125.8 (C-6), 121.7 (C-5), 111.9 (C-7), 98.2 (C-2'), 65.3 ($PhCH_2$), 62.3 (C-6'), 61.5 (CH_2CH_3), 60.7 (C-3), 30.7 (C-3'), 25.5 (C-5'), 19.5 (C-4'), 14.4 (CH_2CH_3).

GC-HRMS (EI): für $C_{17}H_{20}NO_4I$ ($[M]^+$) ber.: 429.0432, gef.: 429.0429.

3-Methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester (219)



Analog Herbert^[213] wurde Iodindol **218** (3.42 g, 8.0 mmol) und $Pd(dppf)_2$ (98 mg, 1.5 mol%) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (100 mL) suspendiert, bei RT unter Rühren tropfenweise mit Me_2Zn (1.2 M in Toluol, 13.2 mL, 15.9 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt und 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde auf RT gekühlt und mit MeOH (35 mL) und mit MeO^tBu (200 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl und Wasser (je 100 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i.V. und Chromatographie (300 g, *n*-Pentan/EtOAc 10:1) wurde Indol **219** (2.16 g, 6.8 mmol, 85 %) als farbloser Feststoff isoliert.

Schmp.: $T_m = 114 - 115$ °C .

DC: $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 4:1).

6. Experimenteller Teil

GC-MS: $R_t = 7.54$ min; $m/z = 317$ (17 %, M^+), 215 (100 %, $[M-OTHP]^+$), 170 (7 %, $[215-CO_2Et]^+$), 144 (59 %, $[215-OEt]^+$), 85 (20 %, $[THP]^+$).

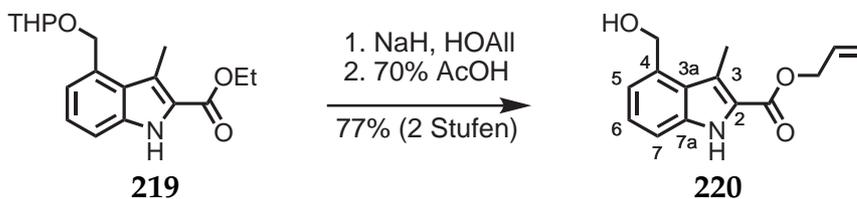
IR: $\tilde{\nu} = 3318$ (w), 2941 (w), 1673 (s), 1576 (w), 1537 (w), 1454 (w), 1378 (w), 1343 (w), 1253 (m), 1199 (w), 1157 (w), 1123 (w), 1077 (w), 1021 (m), 973 (w), 907 (w), 867 (w), 812 (w), 773 (w), 748 (m), 731 (w), 688 (w), 613 (w).

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 8.81$ (bs, 1H, NH), 7.31 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H, 7-H), 7.31 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H, 7-H), 7.25 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, 5-H), 5.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 4.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 4.78 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H, 2'-H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 3.57 (m, 1H, THP), 3.95 (m, 1H, THP), 1.53-1.95 (m, 6H, THP), 2.84 (s, 3H, CH_3), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 162.6$ (CO_2Et), 136.5 (C-7a), 132.8 (C-4), 126.5 (C-3a), 125.1 (C-6), 123.5 (C-3), 121.3 (C-5), 120.9 (C-2), 111.7 (C-7), 97.7 (C-2'), 67.3 ($PhCH_2$), 62.2 (C-6'), 60.6 (CH_2CH_3), 30.7 (C-3'), 25.5 (C-5'), 19.4 (C-4'), 14.4 (CH_2CH_3), 11.8 (CH_3).

GC-HRMS (EI): für $C_{18}H_{23}NO_4$ ($[M]^+$) ber.: 317.1622, gef.: 317.1627.

4-(Hydroxymethyl)-3-methyl-1H-indol-2-carbonsäureallylester (220)



Allylalkohol (20 mL) wurde bei 0 °C portionsweise mit NaH (60 % auf polymerem Träger, 1.2 g, 30 mmol, 10 Äquiv.) versetzt und bis zur Beendigung der H_2 -Entwicklung gerührt. Indol **219** (951 mg, 3.0 mmol) wurden in Allylalkohol (10 mL) gelöst, mit der Alkoholat-Lösung versetzt und 2 h bei RT gerührt (GC-MS-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. wurde der Rückstand in AcOH (70 %, 50 mL) gelöst und 4.5 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit H_2O (250 mL) verdünnt und mit festem $NaHCO_3$ neutralisiert. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 100 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Nach

Chromatographie (100 g, *n*-Pentan/EtOAc 7:3) konnte Indol **220** (569 mg, 2.3 mmol, 77 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 107 - 110^\circ\text{C}$.

DC: $R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 4:1).

GC-MS: $t_R = 6.35$ min; $m/z = 245$ [M]⁺.

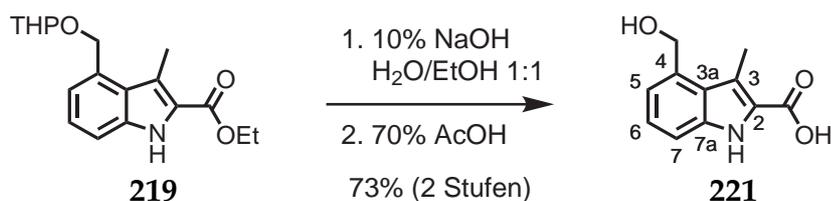
IR: $\tilde{\nu} = 3309$ (m), 2924 (m), 2854 (w), 1679 (s), 1647 (w), 1575 (w), 1537 (w), 1461 (m), 1395 (w), 1347 (m), 1263 (w), 1203 (m), 1110 (w), 1083 (w), 1012 (w), 975 (w), 918 (w), 874 (w), 791 (w), 772 (w), 750 (m), 687 (w), 614 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; $\delta = 11.47$ (bs, 1H, NH), 7.32 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.18 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.03 (dd, $J = 7.0, 0.8$ Hz, 1H, 5-H), 6.11-6.03 (m, 1H, CH=CH₂), 5.44 (ddd, $J = 17.2, 1.7, 1.6$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.29 (ddd, $J = 11.4, 1.6, 1.4$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.13 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 4.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH₂OH), 4.84 (dt, $J = 2.3, 1.5$ Hz, 2H, CO₂CH₂), 2.77 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, DMSO-*d*₆; $\delta = 161.5$ (CO₂Allyl), 136.6, 136.8 (C-4, C-7a), 132.7 (CH=CH₂), 125.0 (C-3a), 124.5 (C-6), 122.4 (C-2), 119.6 (C-3), 118.5 (C-5), 117.7 (CH=CH₂), 111.6 (C-7), 64.3 (CO₂CH₂), 61.4 (CH₂OH), 11.6 (CH₃).

GC-HRMS (EI): für C₁₄H₁₅NO₃ ([M]⁺) ber.: 245.1046, gef.: 245.1051.

4-(Hydroxymethyl)-3-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (**221**)



Indol **219** (1.21 g, 3.8 mmol) wurde in H₂O/EtOH (1:1, 40 mL) suspendiert, mit NaOH-Lösung (10 %, 5 mL) versetzt und 30 min zum Rückfluss erhitzt. Das organische Lösungsmittel wurde i.V. entfernt, der wässrige Rückstand mit Zitronensäure auf pH = 3 gebracht und mit EtOAc extrahiert (4 x 100 mL). Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. wurde der Rückstand in AcOH (70 %, 50 mL) gelöst und 8 h bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden i.V. entfernt und der Rückstand mit Toluol zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde in heißem *i*-PrOH gelöst und in 0 °C kaltes *n*-Pentan getropft wobei sich ein

6. Experimenteller Teil

feiner farbloser Niederschlag bildete. Filtration über eine Glasfritte (G4) lieferte Indol **221** (0.57 g, 2.8 mmol, 73 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: Zersetzung bei 236 °C .

DC: $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

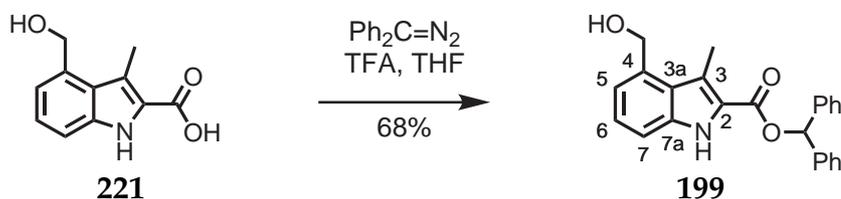
IR: $\tilde{\nu} = 3472$ (m), 3234 (bs), 2878 (m), 2607 (w), 1638 (s), 1577 (w), 1538 (m), 1477 (m), 1428 (w), 1398 (w), 1383 (w), 1344 (m), 1270 (s), 1246 (m), 1212 (w), 1160 (w), 1115 (w), 994 (m), 956 (s), 905 (s), 873 (s), 785 (s), 750 (s), 723 (w), 637 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{THF-}d_8$; $\delta = 10.53$ (bs, 1H, NH), 7.25 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.11 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.02 (dd, $J = 7.1, 0.7$ Hz, 1H, 5-H), 4.96 (s, 2H, CH_2OH), 2.83 (s, 3H, CH_3); nicht detektierbar: CO_2H .

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, $\text{THF-}d_8$; $\delta = 164.2$ (CO_2H), 138.2 (C-4 + C-7a), 127.1 (C-3a), 125.0, 125.1 (C-2, C-6), 120.7 (C-3), 118.2 (C-5), 112.2 (C-7), 63.8 (CH_2OH), 12.4 (CH_3).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (M^+) ber.: 205.0739, gef.: 205.0741.

4-(Hydroxymethyl)-3-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäurediphenylmethylester (**199**)



Indol **221** (557 mg, 2.7 mmol) wurde in trockenem THF (12 mL) gelöst und mit Diphenyldiazomethan (1.58 g, 8.1 mmol, 3 Äquiv.) in THF (3 mL) versetzt. Nach Zugabe einer katalytischen Menge TFA (0.1 mL) wurde die Reaktionsmischung 3.5 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde EtOAc (150 mL) zugegeben und nacheinander mit 5 %-iger Zitronensäure, ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lösung (je 30 mL) gewaschen. Nach Entfernen des mit MgSO_4 getrockneten Lösungsmittel i.V. ergab die Chromatographie (150 g, PE/EtOAc 4:1) Indol **199** (686 mg, 1.9 mmol, 68 %) als schwach gelben Feststoff.

Schmp.: $T_m = 157 - 158$ °C .

DC: $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

HPLC: $t_R = 9.20$ min (C18 Isis, A: H₂O, B: CH₃CN,
 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{9 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

MS (MALDI): für C₂₄H₂₁NO₃ (M⁺) ber.: 371.2, gef.: 371.3.

IR: $\tilde{\nu} = 3345$ (bs), 3063 (m), 3030 (m), 2927 (m), 2870 (m), 2494 (w), 1952 (w), 1906 (w), 1809 (w), 1675 (s), 1615 (w), 1586 (w), 1537 (m), 1495 (m), 1452 (m), 1419 (w), 1385 (w), 1347 (m), 1240 (s), 1199 (s), 1107 (m), 1080 (m), 1057 (w), 1003 (m), 966 (s), 915 (s), 863 (m), 845 (m), 794 (s), 754 (s), 699 (s).

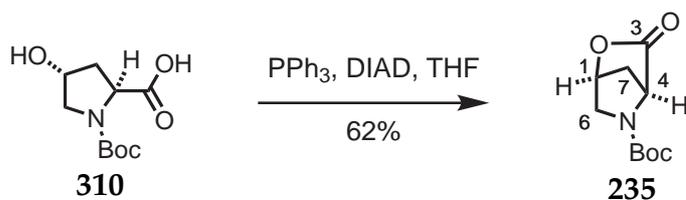
¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆; $\delta = 11.56$ (bs, 1H, NH), 7.6-7.56 (m, 4H, CHPh₂), 7.43-7.37 (m, 5H, 7-H, CHPh₂), 7.34-7.28 (m, 2H, CHPh₂), 7.22 (dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.13 (s, 1H, CHPh₂), 7.06 (dd, $J = 7.0, 0.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.91 (s, 2H, CH₂OH), 5.16 (bs, 1H, OH), 2.82 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, THF-*d*₈; $\delta = 160.8$ (CO₂Dpm), 136.8, 140.6 (Dpm), 137.0 (C-4 + C-7a), 126.6, 127.8, 128.5 (Dpm), 125.1 (C-3a), 124.8 (C-6), 122.4 (C-2), 120.4 (C-3), 118.7 (C-5), 111.7 (C-7), 76.3 (CHPh₂), 61.5 (CH₂OH), 11.8 (CH₃).

HRMS (FAB): für C₂₄H₂₁NO₃ (M⁺) ber.: 371.1521, gef.: 371.1493.

6.4.2. Synthese und Derivatisierung des Bisthiazol-Bausteins

N-Boc-5-aza-2-oxa-3-oxo-bicyclo[2.2.1]heptan (235)



Nach Bowers-Nemia *et al.*^[219] wurde *N*-Boc-*trans*-L-Hydroxyprolin (5.30 g, 22.9 mmol) in THF gelöst und bei 0 °C mit PPh₃ (6.3 g, 24.1 mmol, 1.05 Äquiv.) sowie tropfenweise mit DIAD (4.7 mL, 24.1 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt, wobei die Reaktionstemperatur 4 °C nicht überstieg. Nach 30 min Rühren bei 0 °C und 16 h bei Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt und der Rückstand mit 0 °C kaltem Et₂O/PE (500 mL, 9:1) digeriert. Das Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. eingengt und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (200 g, PE/EtOAc 2:1) gereinigt. Nach Umkristallisieren aus PE/EtOAc (4:1) konnte Lacton **235** (3.04 g, 14.3 mmol, 62 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

6. Experimenteller Teil

Schmp.: $T_m = 108 - 110\text{ }^\circ\text{C}$.

Spez. Drehung: $[\alpha] = +46.3$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20\text{ }^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.43$ (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

GC-MS: $t_R = 4.38$ min; $m/z = 213$ (1%, M^+), 169 (7%, $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$), 140 (24%, $[\text{M}-t\text{BuO}]^+$), 113 (17%, $[\text{M}-\text{Boc}]^+$), 69 (21%, $[\text{113}-\text{CO}_2]^+$), 57 (100%, $t\text{Bu}^+$).

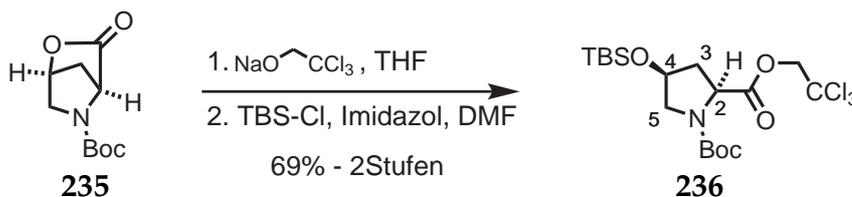
IR: $\tilde{\nu} = 2985$ (m), 2941 (w), 1792 (s), 1692 (s), 1461 (m), 1396 (s), 1368 (m), 1328 (m), 1295 (w), 1253 (m), 1200 (m), 1164 (s), 1114 (s), 1098 (m), 1037 (w), 994 (m), 966 (m), 932 (s), 897 (s), 880 (s), 856 (s), 814 (s), 767 (m), 736 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 5.02$ (m, 1H, 1-H), 4.47 (bs, 1H, 4-H), 3.47 (dd, $J = 1.2$, 11.0 Hz, 1H, 6-H), 3.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 6-H), 2.16 (dt, $J = 1.2$, 10.7 Hz, 1H, 7-H), 1.96 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, 7-H), 1.40 (s, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 170.8$ (C-3), 153.7 (CO_2^tBu), 81.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.2 (C-1), 49.6 (C-4), 38.9 (C-6), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.8 (C-7).

GC-HRMS (EI): für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ($[\text{M}]^+$) ber.: 213.0996, gef.: 213.0991.

(2S,4S)-N-Boc-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidin-2-carbonsäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (236)



NaH (2.13 g 60% auf polymerem Träger, 53.4 mmol, 2 Äquiv.) wurde in THF (200 mL) suspendiert und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit 2,2,2-Trichlorethanol (10.2 mL, 106.7 mmol, 4 Äquiv.) versetzt. Nach beendeter H_2 -Entwicklung wurde die Reaktionsmischung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit Lacton **235** (5.69 g, 26.7 mmol) in THF (40 mL) versetzt. Nach 30 min Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zugabe von konz. HOAc (4.6 mL, 80 mmol, 3 Äquiv.) beendet und auf RT gebracht. Die organische Phase wurde mit H_2O (400 mL) verdünnt, mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 x 200 mL), die vereinigten Extrakte mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel sowie überschüssiges Trichlorethanol i.V. entfernt. Das Rohprodukt und Imidazol (2.26 g, 69.3 mmol, 2.6 Äquiv.) wurden in DMF (50 mL) gelöst,

bei 0 °C mit TBS-Cl (6.03 g, 40.0 mmol 1.5 Äquiv.) in DMF (20 mL) versetzt und bei RT 13 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in H₂O (200 mL) gegeben und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (40 mL) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (400 g, PE/MTBE 9:1) konnte Pyrrolidin **236** (8.80 g, 18.5 mmol, 69 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Schmp.: $T_m = 69 - 71$ °C .

Spez. Drehung: $[\alpha] = -30.3$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20$ °C).

DC: $R_f = 0.47$ (PE/MTBE 5:1).

GC-MS: $t_R = 5.57$ min; $m/z = 477$ (1 %, M⁺), 200 (64 %, [M-CO₂Tce-Boc]⁺), 115 (12 %, TBS⁺), 69 (100 %, [200-OTBS]⁺), 57 (10 %, ^tBu⁺).

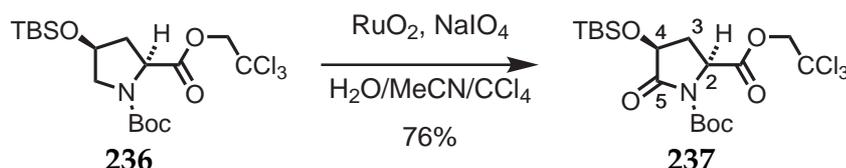
IR: $\tilde{\nu} = 3392$ (m), 3098 (m), 2955 (s), 2893 (s), 2710 (m), 2646 (m), 2544 (m), 2492 (m), 2044 (m), 1768 (s), 1712 (s), 1470 (s), 1405 (m), 1254 (m), 1148 (s), 1025 (m), 903 (s), 868 (bm), 816 (s), 772 (s), 741 (s), 697 (s), 675 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; Rotamere: $\delta = 4.82-4.58$ (m, 2H, CH₂CCl₃), 4.54-4.43 (m, 1H, 2-H), 4.40-4.34 (m, 1H, 4-H), 3.68-3.57 (m, 1H, 5-H), 3.37-3.28 (m, 1H, 5-H), 2.41-2.30 (m, 1H, 3-H), 2.20-2.13 (m, 1H, 5-H), 1.46, 1.41 (je s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.85, 0.84 (je s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.05, 0.04, 0.03, 0.02 (je s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; Rotamere: $\delta = 170.4$ (CO₂Tce), 153.7 (CO₂^tBu), 95.4 (CCl₃), 80.3, 80.2 (CO₂C(CH₃)₃), 74.6, 74.3 (CH₂CCl₃), 70.7, 69.8 (C-4), 57.5, 57.2 (C-5), 54.7, 54.3 (C-2), 39.5, 38.7 (C-3), 28.4, 28.3 (CO₂C(CH₃)₃), 25.7, 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.0, 17.9 (SiC(CH₃)₃), -4.9 (Si(CH₃)₂).

HRMS (FAB): für C₁₈H₃₃NO₅Cl₃Si ([M+H]⁺) ber.: 476.1188, gef.: 476.1221.

(2S,4S)-N-Boc-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidin-2-carbonsäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (237)



6. Experimenteller Teil

Analog Zhang *et al.*^[255] wurde NaIO₄ (10.85 g, 50.7 mmol, 2.5 Äquiv.) in H₂O (150 mL) gelöst, mit RuO₂ (540 mg, 4.1 mmol, 20 mol%) versetzt und 5 min bei RT gerührt. Zu dieser gelben Lösung wurde Pyrrolidin **236** (9.68 g, 20.3 mmol) in MeCN/CCl₄ (100 mL, 9:1) zugegeben und 13 h bei RT gerührt.^d Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit EtOAc (3 x 50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit 30 %-iger NaHSO₃-Lsg (100 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Trocknen mit MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an Kieselgel (400 g, PE/MTBE 4:1) lieferte Pyrrolidinon **237** (7.57 g, 15.4 mmol, 76 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: $T_m = 86 - 87^\circ\text{C}$.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -39.6$ (CHCl₃, $c = 0.8$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.36$ (PE/MTBE 5:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 11.02$ min; für C₁₃H₂₂NO₄Cl₃Si ([M-Boc]⁺) ber.: 389.0, gef. 390.0.

IR: $\tilde{\nu} = 3502$ (m), 3372 (m), 2960 (s), 2712 (w), 2648 (w), 2293 (w), 1937 (w), 1768 (bs), 1725 (s), 1469 (s), 1369 (s), 1323 (s), 1148 (s), 1088 (s), 967 (s), 792 (s), 716 (s), 617 (m).

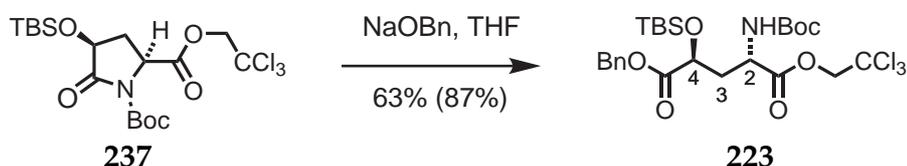
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 4.87$ (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.59 (dd, $J = 6.6, 8.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.29 (dd, $J = 6.7, 7.4$ Hz, 1H, 4-H), 2.68-2.57 (m, 1H, 3-H), 2.05 (dt, $J = 4.7, 16.0$ Hz, 1H, 3-H), 1.49 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.14, 0.10 (je s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 170.9$ (C-5), 169.0 (CO₂Tce), 149.6 (CO₂^tBu), 94.4 (CCl₃), 84.2 (CO₂C(CH₃)₃), 74.5 (CH₂CCl₃), 70.5 (C-4), 55.4 (C-2), 32.0 (C-3), 27.9 (CO₂C(CH₃)₃), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.6, -5.3 (Si(CH₃)₂).

Analyse: für C₁₈H₃₁NO₆Cl₃Si ber.: C 44.0, H 6.2, N 2.9, gef.: C 44.2, H 6.3, N 2.6.

HRMS (FAB): für C₁₈H₃₁NO₆Cl₃Si ([M+H]⁺) ber.: 490.0986, gef.: 490.0965.

^dDas Eintreten von Schwarzfärbung (Ausgefallenes RuO₂ · H₂O nach Verbrauch von NaIO₄) zeigte i.d.R. vollständigen Umsatz an. Falls sich zu diesem Zeitpunkt noch Ausgangsmaterial in der Reaktionsmischung befand, konnte die Reaktion durch Zugabe von NaIO₄ zur Vollständigkeit gebracht werden.

(2S,4S)-4-Benzoyloxycarbonyl-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butansäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (223)

Analog Molina *et al.*^[256] wurde Pyrrolidinon **237** (6.10 g, 12.4 mmol) in THF (100 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Parallel dazu wurde NaH (0.52 g, 60% auf polymerem Träger, 13.1 mmol, 1.05 Äquiv.) in THF (50 mL) suspendiert, bei 0°C mit Benzylalkohol (1.28 mL, 12.4 mmol, 1 Äquiv.) versetzt, bis zur Beendigung der H_2 -Entwicklung gerührt und ebenfalls auf -78°C gekühlt. Diese Alkoholat-Lsg. wurde nun über eine Kanüle in die Lösung des Pyrrolidinons überführt und 30 min bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von AcOH (5 mL) abgebrochen, die Mischung mit H_2O (500 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 250 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (500 g, PE/EtOAc 7:1) konnte Diester **223** (4.68 g, 7.8 mmol, 63%; 87% basierend auf reisolierendem **237**) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -29.2$ (CHCl_3 , $c = 0.9$, $T = 20^{\circ}\text{C}$).

DC: $R_f = 0.32$ (PE/MTBE 5:1).

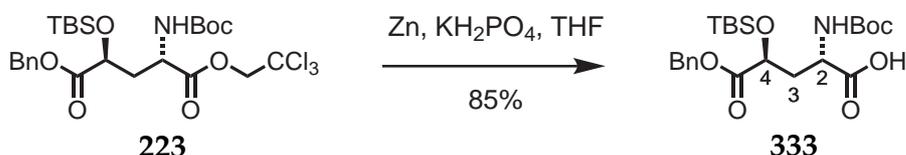
LC-MS (ESI): $t_R = 12.27$ min; für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_7\text{Cl}_3\text{Si}$ (M^+) ber.: 597.1, gef. 597.6.

IR: $\tilde{\nu} = 3757$ (m), 3374 (s), 3158 (s), 2920 (s), 2322 (w), 2295 (w), 1952 (m), 1764 (s), 1471 (s), 1268 (s), 1122 (s), 1072 (s), 938 (s), 861 (s), 822 (s), 708 (s), 667 (s), 634 (s).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.36\text{-}7.27$ (m, 5H, Ph), 5.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, CH_2Ph), 4.91 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.58 (d, $J = 11.9$, 1H, CHHCCl_3), 4.55-4.46 (m, 1H, 2-H), 4.37 (dd, $J = 3.0, 9.1$ Hz, 1H, 4-H), 2.30 (ddd, $J = 3.0, 7.0, 12.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.20-2.07 (m, 1H, 3-H), 1.41 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.03, 0.01 (je s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 171.7$ (CO_2Tce), 171.0 (CO_2Bn), 155.6 (CO_2^tBu), 135.4, 128.8 (2x), 128.7 (Ph), 94.8 (CCl_3), 80.3 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 74.6 (CH_2CCl_3), 69.8 (C-4), 67.3 (CH_2Ph), 51.5 (C-2), 36.1 (C-3), 28.5 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{Cl}_3\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 598.1561, gef.: 598.1569.

(2S,4S)-4-(Benzyloxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butansäure (333)

Diester **223** (515 mg, 0.86 mmol) wurde in THF (35 mL) gelöst und mit frisch aktiviertem Zinkpulver^e (2.0 g, 30.7 mmol, 36 Äquiv.) versetzt. Nach Zugabe von 1 M KH₂PO₄-Lsg. (5 mL) wurde die Reaktionsmischung 16 h im Ultraschallbad behandelt, über eine Glasfritte filtriert und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 5 %-iger Zitronensäure aufgenommen und mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (50 g, CHCl₃/MeOH 15:1) wurde Carbonsäure **333** (341 mg, 0.73 mmol, 85 %) als farbloses Harz erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -25.7$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.25$ (CHCl₃/MeOH 12:1).

MS (MALDI): für C₂₃H₃₇NO₇SiNa ([M+Na]⁺) ber.: 490.2, gef.: 490.7.

IR: $\tilde{\nu} = 2957$ (w), 2931 (w), 2858 (w), 1731 (s), 1715 (s), 1505 (m), 1472 (w), 1456 (w), 1434 (w), 1394 (m), 1368 (m), 1249 (m), 1166 (s), 840 (s), 698 (w).

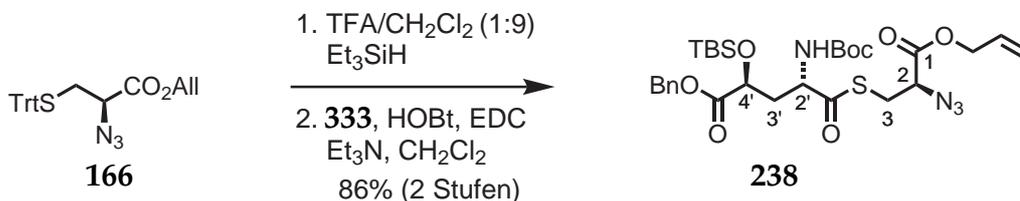
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.40$ -7.30 (m, 5H, Ph), 5.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, CH₂Ph), 4.46-4.33 (m, 2H, 2-H, 4-H), 2.30 (dd, $J = 6.8, 14.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.23-2.09 (m, 1H, 3-H), 1.42 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.02 (je s, 3H, Si(CH₃)₂); nicht detektierbar: CO₂H.

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 176.6$ (CO₂H), 172.9 (CO₂Bn), 156.3 (CO₂^tBu), 135.4, 128.8 (2x), 128.7 (Ph), 80.6 (CO₂C(CH₃)₃), 69.8 (C-4), 67.2 (CH₂Ph), 51.2 (C-2), 36.0 (C-3), 28.5 (CO₂C(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.9, -5.4 (Si(CH₃)₂).

Analyse: für C₂₃H₃₇NO₇Si ber.: C 59.1, H 8.0, N 3.0, gef.: C 58.8, H 8.0, N 2.6.

HRMS (ESI): für C₂₃H₃₇NO₇SiNa ([M+Na]⁺) ber.: 490.2232, gef.: 490.2227.

^eDas Zn-Pulver wurde über einer Glasfritte für 1 min mit 2 %-iger HCl behandelt und anschließend mit 2 %-iger HCl (3 x), H₂O (3 x), EtOH (2 x) und Et₂O gewaschen.

(2*R*,2'*S*,4'*S*)-2-Azido-3-(4-benzyloxycarbonyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-butanoyl)thio-propansäureallylester (238)

Azid **166** (1.29 g, 3.0 mmol, 1.2 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂/TFA (20 mL, 9:1) gelöst, mit Et₃SiH (0.52 mL, 3.3 mmol, 1.3 Äquiv.) versetzt und 10 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt und Reste von TFA mit Toluol koevaporiert. Das freie Thiol wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Carbonsäure **333** (1.18 g, 2.5 mmol) mittels HOBT (574 mg, 3.8 mmol, 1.5 Äquiv.), Et₃N (0.52 mL, 3.8 mmol, 1.5 Äquiv.) und EDC (600 mg, 3.1 mmol, 1.3 Äquiv.) nach AV2 verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (150 g, PE/EtOAc 9:1) konnte Thioester **238** (1.36 g, 2.1 mmol, 86 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -53.5$ (CHCl₃, $c = 2.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.50$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 12.27$ min; für C₂₉H₄₄N₄O₈SSi (M⁺) ber.: 636.3, gef.: 636.5.

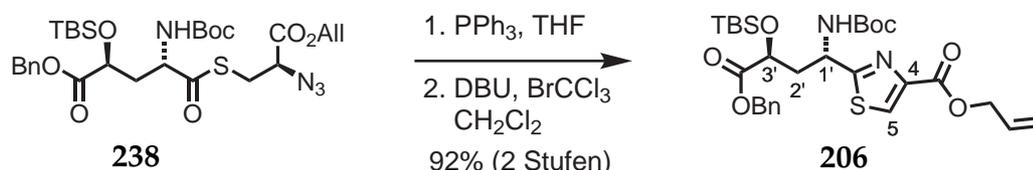
IR: $\tilde{\nu} = 3366$ (bm), 3068 (w), 3035 (w), 2931 (s), 2858 (s), 2118 (s), 1715 (s), 1505 (m), 1473 (m), 1457 (m), 1433 (w), 1392 (m), 1367 (m), 1249 (m), 1169 (m), 910 (m), 840 (s), 783 (s), 698 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.40$ -7.30 (m, 5H, Ph), 5.92 (ddt, $J = 5.8, 10.4, 16.2$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.43-5.22 (m, 2H, CH=CH₂), 5.14 (s, 2H, CH₂Ph), 4.76-4.62 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.46 (td, $J = 3.8, 8.7$ Hz, 1H, 4-H), 4.37 (dd, $J = 3.0, 8.9$ Hz, 1H, 2'-H), 4.06 (dd, $J = 5.4, 7.9$ Hz, 1H, CHN₃), 3.35 (dd, $J = 5.4, 13.8$ Hz, 1H, CHHS), 3.17 (dd, $J = 7.9, 13.9$ Hz, 1H, CHHS), 2.32-2.00 (m, 2H, 3'-H₂), 1.45 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.04, 0.02 (je s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 200.8$ (COS), 172.6 (CO₂Bn), 168.4 (CO₂All), 155.3 (CO₂^tBu), 135.4 (Ph), 131.3 (CHC=H₂), 128.8 (Ph), 119.7 (CH=CH₂), 80.7 (CO₂^tBu), 69.7 (C-2'), 67.3 (CH₂Ph), 66.9 (CH₂CH=CH₂), 61.5 (CHN₃), 58.4 (C-4'), 36.5 (C-3'), 30.3 (CH₂S), 28.5 (CO₂C(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.8, -5.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für $C_{29}H_{45}N_4O_8SSi$ ($[M+H]^+$) ber.: 637.2722, gef.: 637.2719.

(1'S,3'S)-2-(3-(Benzyloxycarbonyl)-3-tert-butylidimethylsilyloxy-1-tert-butoxy-carbonylamino-prop-1-yl)thiazol-4-carbonsäureallylester (206)



Thioester **238** (859 mg, 1.3 mmol) wurde mit PPh_3 (530 mg, 2.0 mmol, 1.5 Äquiv.) nach AV5 zum entsprechenden Thiazolin umgesetzt und nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. mit DBU (0.6 mL, 4.0 mmol, 3 Äquiv.) und $BrCCl_3$ (0.2 mL, 2.0 mmol, 1.5 Äquiv.) nach AV6 zum Thiazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (150 g, PE/EtOAc 6:1) erhielt man Thiazol **206** (735 mg, 1.2 mmol, 92 %) als farbloses Öl.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -33.4$ ($CHCl_3$, $c = 1.0$, $T = 20^\circ C$).

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

HPLC: $t_R = 14.12$ min (C4 Gravity, A: H_2O , B: CH_3CN ,
10 $\xrightarrow{1\text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{13\text{ min}}$ 100 $\xrightarrow{3\text{ min}}$ 100 % B, 1 mL/min).

IR: $\tilde{\nu} = 3355$ (w), 3093 (w), 2931 (m), 2858 (w), 1715 (s), 1505 (m), 1456 (w), 1434 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1230 (m), 1202 (m), 1174 (m), 1047 (w), 1027 (w), 840 (s), 783 (s), 699 (w).

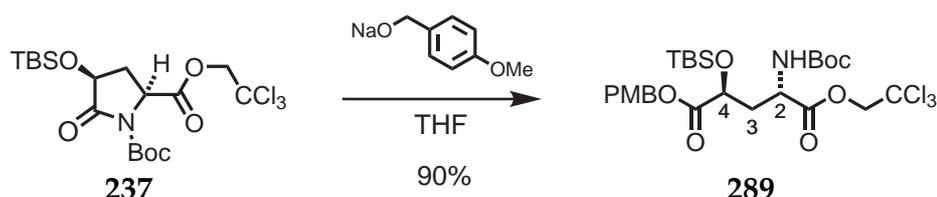
1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 8.09$ (s, 1H, 5-H), 7.42-7.29 (m, 5H, Ph), 6.01 (ddt, $J = 5.8, 10.4, 16.2$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.39 (dq, $J = 1.5, 17.2$ Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.28 (dq, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.23-5.05 (m, 3H, 1'-H, CH_2Ph), 4.83 (dt, $J = 1.3, 5.8$ Hz, 2H, $CH_2CH=CH_2$), 4.43 (dd, $J = 4.1, 8.2$ Hz, 1H, 3'-H), 2.45 (dd, $J = 4.7, 8.3$ Hz, 2H, 2'-H), 1.42 (s, 9H, $CO_2C(CH_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.00, -0.02 (je s, 3H, $Si(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 174.2$ (C=N), 172.8 (CO_2Bn), 161.1 (CO_2All), 155.3 (CO_2^tBu), 147.2 (C-4), 135.4 (Ph), 132.1 ($CH=CH_2$), 128.8 (2x), 128.7 (ph), 127.9 (C-5), 119.0 ($CH=CH_2$), 80.4 (CO_2^tBu), 69.8 (C-3'), 67.2 (CH_2Ph), 66.1 ($CH_2CH=CH_2$), 50.5

(C-1'), 38.9 (C-2'), 28.5 (CO₂C(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.8, -5.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für C₂₉H₄₃N₂O₇SSi ([M+H]⁺) ber.: 591.2555, gef.: 591.2551.

(2S,4S)-4-((4-Methoxybenzyl)oxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(tert-butylidimethylsilyloxy)butansäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (289)



NaH (367 mg, 60 % auf polymerem Träger, 9.2 mmol, 3 Äquiv.) wurde in THF (100 mL) suspendiert, tropfenweise mit *p*-Methoxybenzylalkohol (0.40 mL, 3.2 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt, bis zur Beendigung der H₂-Entwicklung (ca. 1 h) bei RT gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Pyrrolidinon **237** (1.50 g, 3.1 mmol) wurde ebenfalls in THF (100 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und über eine Kanüle in die Alkoholat-Lösung überführt.^f Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei -78 °C gerührt, mit konz. HOAc (4.5 mL) und H₂O (500 mL) verdünnt, mit CH₂Cl₂ (3 x 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (200 g, PE/EtOAc 8:1) wurde γ -Hydroxyglutamat **289** (1.76 g, 2.8 mmol, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

Spez. Drehung: [α] = -25.0 (CHCl₃, *c* = 1.0, *T* = 20 °C).

DC: *R_f* = 0.42 (PE/EtOAc 4:1).

LC-MS (ESI): *t_R* = 12.37 min; für C₂₆H₄₀NO₈Cl₃Si (M⁺) ber.: 627.2, gef. 627.7.

MS (MALDI): für C₂₆H₄₀NO₈Cl₃SiNa ([M+Na]⁺) ber.: 650.1, gef.: 650.0.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3377 (m), 3153 (w), 2957 (s), 2932 (s), 2898 (m), 2858 (m), 1758 (s), 1716 (s), 1614 (m), 1587 (w), 1516 (m), 1506 (m), 1472 (w), 1464 (w), 1456 (w), 1392 (w), 1368 (m), 1304 (m), 1249 (s), 1174 (s), 1034 (w), 812 (s), 720 (m), 667 (w), 572 (w).

^fDie umgekehrte Zugabe (Alkoholat zu Pyrrolidinon) führte zur Bildung des PMB-Diesters als Nebenprodukt und damit zu schlechteren Ausbeuten.

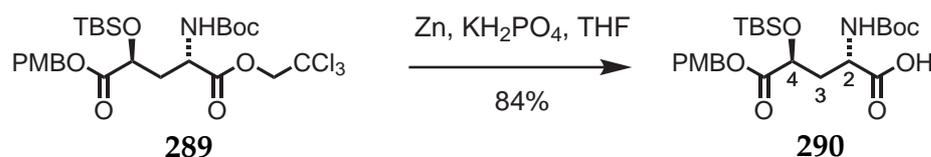
6. Experimenteller Teil

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.28-7.24 (m, 2H, PMB), 6.92-6.79 (m, 2H, PMB), 5.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH), 5.06 (d, J = 2.1 Hz, 2H, PMB-CH₂), 4.90 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.58 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.49 (bs, 1H, 2-H), 4.33 (dd, J = 3.0, 9.1 Hz, 1H, 4-H), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.34-2.20 (m, 1H, 3-H), 2.17-2.02 (m, 1H, 3-H), 1.41 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.02, 0.00 (je s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 172.7 (CO₂PMB), 171.1 (CO₂Tce), 160.1 (PMB), 155.6 (CO₂^tBu), 130.6, 127.6, 114.2 (PMB), 94.8 (CCl₃), 80.3 (CO₂C(CH₃)₃), 74.6 (CH₂CCl₃), 69.8 (C-4), 67.1 (PMB-CH₂), 55.5 (PMB-OCH₃), 51.5 (C-2), 36.1 (C-3), 28.5 (CO₂C(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.7, -5.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für C₂₆H₄₁NO₈Cl₃Si ([M+H]⁺) ber.: 628.1662, gef.: 628.1664.

(2S,4S)-4-((4-Methoxybenzyl)oxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(tert-butylidimethylsilyloxy)butansäure (**290**)



In Analogie zu Verbindung **223** wurde Trichlorethylester **289** (77 mg, 0.12 mmol) mit frisch aktiviertem Zink und 1 M KH₂PO₄-Lsg. (1 mL) in THF (7 mL) in die entsprechende Säure überführt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (15 g, CHCl₃/MeOH 12:1) konnte Carbonsäure **290** (51 mg, 0.10 mmol, 84 %) als farbloses Harz isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -23.8$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.21$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 11.08$ min; für C₂₄H₃₉N₂O₈Si ([M]⁺) ber.: 497.2, gef.: 497.6.

MS (MALDI): für C₂₄H₃₉NO₈SiNa ([M+Na]⁺) ber.: 520.2, gef.: 520.3.

IR: $\tilde{\nu} = 3376$ (bw), 2956 (m), 2932 (m), 2858 (w), 1729 (s), 1715 (s), 1614 (w), 1516 (m), 1506 (m), 1471 (w), 1464 (w), 1455 (w), 1394 (m), 1368 (m), 1303 (w), 1249 (s), 1174 (s), 1033 (w), 841 (s), 668 (w).

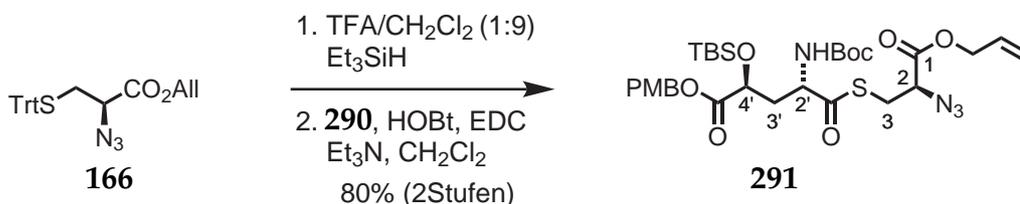
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB), 5.51 (bs, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.38 (bs, 1H, 4-H), 4.32 (bs, 1H,

2-H), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.25 (bs, 1H, 3-H), 2.13 (bs, 1H, 3-H), 1.42 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.02, 0.00 (je s, 3H, Si(CH₃)₂); nicht detektierbar: CO₂H.

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 176.2 (CO₂H), 173.0 (CO₂PMB), 160.0 (PMB), 156.5 (CO₂^tBu), 130.6, 127.7, 114.2 (PMB), 80.7 (CO₂C(CH₃)₃), 70.0 (C-4), 67.0 (PMB-CH₂), 55.5 (OCH₃), 51.4 (C-2), 35.9 (C-3), 28.5 (CO₂C(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.9, -5.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für C₂₄H₄₀NO₈Si ([M+H]⁺) ber.: 498.2518, gef.: 498.2510.

(2R,2'S,4'S)-2-Azido-3-(4-(4-methoxybenzyloxycarbonyl)-4-tert-butyltrimethylsilyloxy-2-tert-butoxycarbonyl-butanoyl)thio-propansäureallylester (291)



Tritylthioether **166** (552 mg, 1.28 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde mit Et₃SiH (0.23 mL, 1.40 mmol, 1.2 Äquiv) TFA (5 mL) in CH₂Cl₂/TFA (45 mL, 9:1) 30 min gerührt und nach Zugabe von Toluol (10 mL) bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Carbonsäure **290** (581 mg, 1.17 mmol) mittels EDC (247 mg, 1.28 mmol, 1.1 Äquiv.) und DMAP (16 mg, 10 mol%) in CH₂Cl₂ (10 mL) nach AV1 verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel konnte Thioester **291** (621 mg, 0.93 mmol, 80 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: [α] = -42.9 (CHCl₃, c = 1.0, T = 20 °C).

DC: R_f = 0.20 (PE/EtOAc 4:1).

MS (MALDI): für C₃₀H₄₆N₄O₉SSiNa ([M+Na]⁺) ber.: 689.3, gef.: 689.1.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3382 (bw), 2956 (m), 2932 (m), 2858 (m), 2118 (s), 1747 (s), 1714 (s), 1634 (w), 1516 (m), 1506 (m), 1471 (w), 1464 (w), 1456 (w), 1393 (m), 1368 (m), 1303 (w), 1249 (m), 1174 (m), 1033 (w), 908 (s), 827 (s), 785 (s), 667 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 7.34-7.23 (m, 2H, PMB), 6.91-6.82 (m, 2H, PMB), 5.92 (ddt, J = 5.8, 10.4, 17.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 5.32 (ddd,

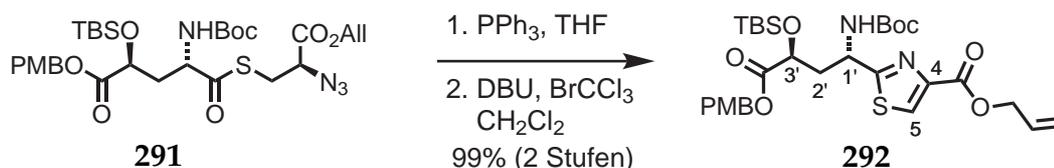
6. Experimenteller Teil

$J = 1.3, 11.6, 13.8$ Hz, 2H, CH=CH₂), 5.08 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.71-4.62 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.45 (dd, $J = 5.1, 7.9$ Hz, 1H, 2'-H), 4.33 (dd, $J = 3.0, 8.9$ Hz, 1H, 4'-H), 4.06 (dd, $J = 5.4, 7.9$ Hz, 1H, CHN₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (dd, $J = 5.4, 13.9$ Hz, 1H, CHHS), 3.16 (dd, $J = 7.9, 13.9$ Hz, 1H, CHHS), 2.27-2.14 (m, 1H, 3'-H), 2.10-2.00 (m, 1H, 3'-H), 1.44 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.03, 0.01 (je s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 200.8$ (COS), 172.7 (CO₂PMB), 168.4 (CO₂All), 160.1 (PMB), 155.3 (CO₂^tBu), 131.3 (CHC=H₂), 130.6, 127.5 (PMB), 119.7 (CH=CH₂), 114.2 (PMB), 80.6 (CO₂^tBu), 69.7 (C-4'), 67.1 (PMB-CH₂), 66.9 (CH₂CH=CH₂), 61.5 (CHN₃), 58.4 (C-2'), 55.5 (OCH₃), 36.5 (C-3'), 30.3 (CH₂S), 28.5 (CO₂C(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.8, -5.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für C₂₉H₄₅N₄O₈SSi ([M+H]⁺) ber.: 637.2722, gef.: 637.2719.

(1'S,3'S)-2-(3-(4-Methoxybenzyloxycarbonyl)-3-tert-butyl dimethylsilyloxy-1-tert-butoxycarbonylamino prop-1-yl)thiazol-4-carbonsäureallylester (292)



Thioester **291** (48 mg, 0.07 mmol) wurde mit PPh₃ (28 mg, 0.1 mmol, 1.5 Äquiv.) nach AV5 zum entsprechenden Thiazolin umgesetzt und mit DBU (0.03 mL, 3 Äquiv.) und BrCCl₃ (0.01 mL, 1.5 Äquiv.) nach AV6 zum Thiazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 6:1) konnte Thiazol **292** (44 mg, 0.07 mmol, 99 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -31.5$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.46$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 12.07$ min; für C₃₀H₄₅N₂O₈SSi (M⁺) ber.: 621.3, gef.: 620.9.

MS (MALDI): für C₃₀H₄₄N₂O₈SSiNa ([M+Na]⁺) ber.: 643.3, gef.: 643.0.

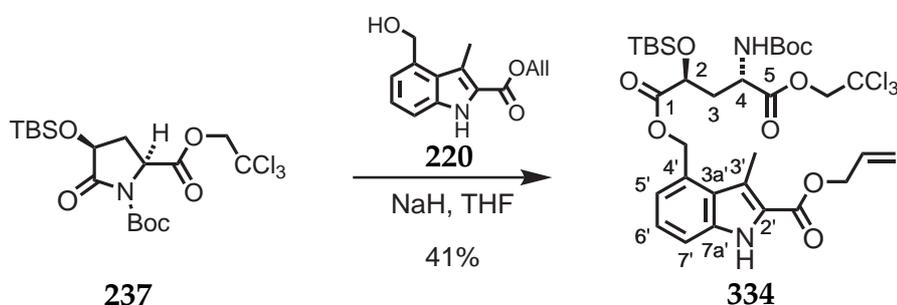
IR: $\tilde{\nu} = 3353$ (bw), 3119 (w), 2953 (m), 2931 (m), 2896 (m), 2857 (m), 1715 (s), 1614 (m), 1587 (w), 1515 (m), 1505 (m), 1472 (w), 1464 (w), 1456 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1337 (w), 1303 (w), 1248 (s), 1203 (m), 1174 (s), 1030 (w), 909 (s), 828 (s), 784 (s), 667 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 8.09 (s, 1H, 5-H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PMB), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PMB), 6.02 (ddt, J = 5.8, 10.4, 16.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.40 (dq, J = 1.5, 17.2 Hz, 1H, CH=CHH), 5.28 (dd, J = 1.3, 10.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.17 (bd, J = 4.4 Hz, 1H, 1'-H), 5.09 (d, J = 11.8 Hz, 1H, PMB-CHH), 5.04 (d, J = 11.8 Hz, 1H, PMB-CHH), 4.83 (dt, J = 1.3, 5.7 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.39 (dd, J = 4.0, 8.3 Hz, 1H, 3'-H), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.42 (dd, J = 4.7, 8.4 Hz, 2H, 2'-H₂), 1.43 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.00, -0.02 (je s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 174.3 (C=N), 172.9 (CO₂PMB), 161.2 (CO₂All), 160.0 (PMB), 155.4 (CO₂^tBu), 147.3 (C-4), 132.1 (CH=CH₂), 130.7 (PMB), 127.9 (C-5), 127.6 (PMB), 119.0 (CH=CH₂), 114.2 (PMB), 80.4 (OC(CH₃)₃), 69.8 (C-3'), 67.0 (PMB-CH₂), 66.1 (CH₂CH=CH₂), 55.5 (PMB-OCH₃), 50.5 (C-1'), 38.9 (C-2'), 28.5 (CO₂C(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.8, -5.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für C₃₀H₄₅N₂O₈SSi ([M+H]⁺) ber.: 621.2660, gef.: 621.2660.

(2S,4S)-1-(2-(Allyloxycarbonyl)-3-methyl-1H-indol-4-yl)methyl-5-(2,2,2-trichloroethyl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentandioat (334)



Zu einer Suspension aus NaH (92 mg, 60 %-ig, 2.31 mmol, 2.5 Äquiv.) in THF (2 mL) wurden bei 0 °C Indolylalkohol **220** (227 mg, 0.93 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (4 mL) getropft. Nach beendeter H₂-Entwicklung wurde die Alkoholat-Lsg. auf -78 °C gekühlt und tropfenweise zu einer -78 °C kalten Lösung von Pyrrolidinon **237** (454 mg, 0.93 mmol) in THF (4 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 75 min bei -78 °C gerührt, durch Zugabe von konzentrierter AcOH (0.06 mL, 1.86 mmol, 2 Äquiv.) abgebrochen und mit H₂O (10 mL) verdünnt. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), Trocknen mit MgSO₄ und Säulenchromatographie an Kieselgel (60 g, PE/EtOAc 8:1) konnte Indolester **334** (276 mg, 0.93 mmol, 41 %) als farbloser Schaum isoliert werden.

6. Experimenteller Teil

Spez. Drehung: $[\alpha] = -29.2$ (CHCl_3 , $c = 0.8$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 5:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 12.35$ min; für $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}_3\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 757.2, gef.: 757.1.

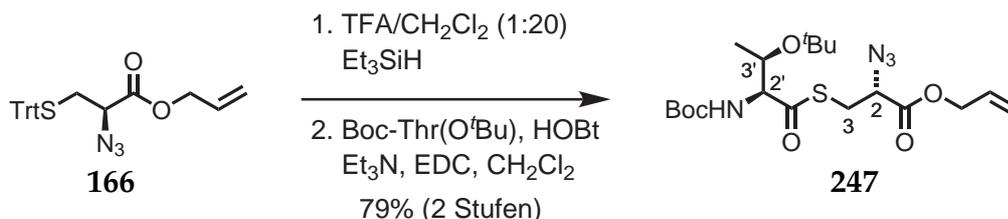
IR: $\tilde{\nu} = 3672$ (w), 2957 (w), 2931 (w), 2859 (w), 1715 (s), 1650 (w), 1579 (w), 1503 (w), 1453 (w), 1368 (m), 1342 (w), 1244 (s), 1149 (s), 1105 (m), 1046 (s), 999 (w), 970 (w), 937 (w), 837 (m), 811 (w), 778 (s), 751 (m), 719 (m), 668 (w), 607 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.87$ (bs, 1H, indolyl-NH), 7.37 (dd, $J = 0.8, 8.3$ Hz, 1H, 7'-H), 7.26 (dd, $J = 7.4, 8.0$ Hz, 1H, 6'-H), 7.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, 5'-H), 6.07 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.57 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHHPh), 5.51 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHHPh), 5.44 (ddd, $J = 1.4, 1.4, 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.32 (ddd, $J = 1.2, 1.3, 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 4.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CHHCCL_3), 4.87 (dt, $J = 1.3, 1.8, 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CHHCCL_3), 4.52-4.48 (m, 1H, 4-H), 4.39 (dd, $J = 2.9, 9.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.77 (s, 3H, Indolyl- CH_3), 2.34-2.09 (m, 2H, 3-H), 1.42 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.03, 0.00 (je s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 172.4$ (C-1), 170.8 (C-5), 162.0 (CO_2All), 155.3 (CO_2^tBu), 136.4 (C-7a'), 132.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.3 (C-4), 126.4 (C-3a'), 125.2 (C-6'), 123.7 (C-3'), 122.7 (C-5'), 120.1 (C-2'), 118.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 112.9 (C-7'), 94.5 (CCl_3), 80.1 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 74.3 (CH_2CCL_3), 69.6 (C-2), 65.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{C-4}$), 51.2 (C-4), 36.0 (C-3), 28.2 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 11.9 (Indolyl- CH_3), -5.0, -5.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}_3\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 735.2033, gef.: 735.2037.

(2*R*,2'*S*,3'*R*)-2-Azido-3-(*N*-Boc-*O*-(*tert*-butyl)threonylthio)propansäureallyl-ester (247)



Azid **166** (2.95 g, 6.9 mmol) wurde mit Et₃SiH (1.15 mL, 7.2 mmol, 1.05 Äquiv.) in CH₂Cl₂/TFA (75 mL, 9:1) bei RT 1 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittel i.V. und zweimaligem Einengen mit Toluol wurde das freie Thiol mit L-Boc-(O^tBu)-Threonin (2.08 g, 7.6 mmol, 1.1 Äquiv.), HOBT (1.16 g, 7.6 mmol, 1.1 Äquiv.), Et₃N (1.05 mL, 7.6 mmol, 1.1 Äquiv.) und EDC (1.45 g, 7.6 mmol, 1.1 Äquiv.) nach AV2 umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (300 g, PE/EtOAc 9:1) erhielt man Thioester **247** (2.42 g, 5.4 mmol, 79 %) als farbloses Öl.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -82.2$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.32$ (PE/MTBE 4:1).

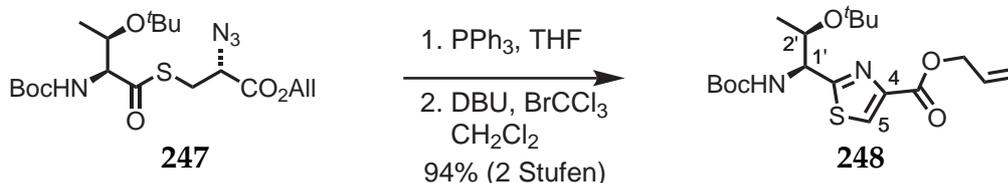
HPLC: $t_R = 13.00$ min (C4 Gravity, A: H₂O, B: CH₃CN,
10 $\xrightarrow{1\text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{13\text{ min}}$ 100 $\xrightarrow{3\text{ min}}$ 100 % B, 1 mL/min).

IR: $\tilde{\nu} = 3451$ (m), 3088 (w), 2979 (s), 2935 (m), 2870 (m), 2128 (s), 1757 (s), 1688 (s), 1651 (w), 1505 (s), 1454 (m), 1393 (w), 13678 (m), 1298 (m), 1155 (m), 1121 (w), 1094 (w), 1006 (w), 961 (m), 915 (s), 863 (m), 790 (m), 727 (m), 701 (w), 651 (m).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 5.93$ (ddt, $J = 5.8, 10.4, 17.2$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, NH), 5.41-5.26 (m, 2H, CH=CH₂), 4.77-4.63 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.27 (qd, $J = 1.3, 6.2$ Hz, 1H, CHCH₃), 4.14 (dd, $J = 1.4, 9.3$ Hz, 1H, CHNH₂Boc), 4.01 (dd, $J = 5.8, 8.2$ Hz, 1H, CHN₃), 3.31 (dd, $J = 5.8, 13.8$ Hz, 1H, CHHS), 3.11 (dd, $J = 8.2, 13.8$ Hz, 1H, CHHS), 1.49 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.09 (s, 9H, OC(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 202.0$ (COS), 168.6 (CO₂All), 156.1 (CO₂^tBu), 131.3 (CH=CH₂), 119.6 (CH=CH₂), 80.6 (CO₂^tBu), 74.3 (OC(CH₃)₃), 67.3 (CH₂CH=CH₂), 66.9 (CHCH₃), 66.3 (CHNH₂Boc), 61.5 (CHN₃), 30.3 (CH₂S), 28.7 (CO₂C(CH₃)₃), 28.6 (OC(CH₃)₃), 21.3 (CHCH₃).

HRMS (ESI): für C₁₉H₃₃N₄O₆S ([M+H]⁺) ber.: 445.2121, gef.: 445.2115.

(1'S,2'R)-2-(2-tert-Butoxy-1-(tert-butoxycarbonylamino)propyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (248)

Thioester **247** (263 mg, 0.6 mmol) wurde mit PPh₃ (239 mg, 0.9 mmol, 1.5 Äquiv.) nach AV5 zum entsprechenden Thiazolin umgesetzt und nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. mit DBU (0.17 mL, 1.2 mmol, 2 Äquiv.) und BrCCl₃ (0.06 mL, 0.6 mmol, 1 Äquiv.) nach AV6 zum Thiazol oxidiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (25 g, PE/EtOAc 4:1) wurde Thiazol **248** (208 mg, 0.5 mmol, 96 %) als farbloser Feststoff isoliert.

Schmp.: $T_m = 118 - 119\text{ }^\circ\text{C}$.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -6.3$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20\text{ }^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.43$ (PE/MTBE 1:1).

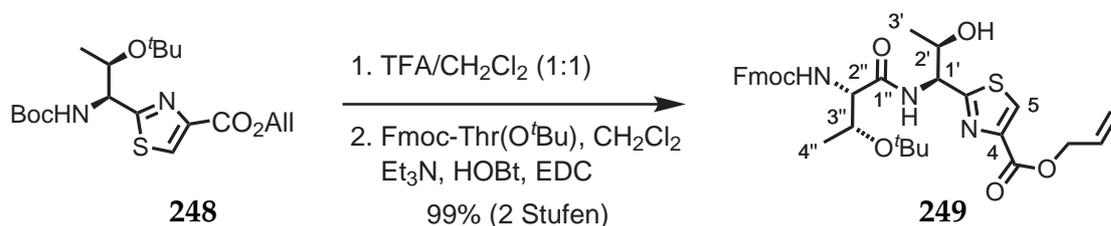
HPLC: $t_R = 13.00$ min (C4 Gravity, A: H₂O, B: CH₃CN,
 10 $\xrightarrow{1\text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{13\text{ min}}$ 100 $\xrightarrow{3\text{ min}}$ 100 % B, 1 mL/min).

IR: $\tilde{\nu} = 3445$ (m), 3097 (m), 2980 (s), 2936 (w), 1723 (s), 1651 (w), 1487 (m), 1393 (w), 1368 (m), 1334 (w), 1301 (w), 1272 (w), 1228 (m), 1170 (m), 1095 (m), 1068 (w), 960 (m), 916 (s), 862 (s), 800 (s), 775 (s), 726 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.08$ (s, 1H, 5-H), 6.02 (ddt, $J = 5.7, 10.7, 16.3$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 5.38 (dd, $J = 1.4, 17.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.28 (dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H, CH=CHH), 4.94 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H, 1'-H), 4.83 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.33 (dd, $J = 1.6, 6.1$ Hz, 1H, 2'-H), 1.48 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.95 (s, 9H, OC(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 174.6$ (C=N), 161.3 (CO₂All), 155.8 (CO₂^tBu), 146.9 (C-4), 132.2 (CH=CH₂), 127.6 (C-5), 118.8 (CH=CH₂), 80.4 (CO₂^tBu), 74.6 (OC(CH₃)₃), 69.2 (C-2'), 66.0 (CH₂CH=CH₂), 58.9 (C-1'), 28.6 (CO₂C(CH₃)₃), 28.4 (OC(CH₃)₃), 20.3 (CHCH₃).

HRMS (ESI): für C₁₉H₃₁N₂O₅S ([M+H]⁺) ber.: 399.1954, gef.: 399.1946.

(1'S,2'R,2''S,3''R)-2-(1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butoxybutanamido)-2-hydroxypropyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (249)

Carbamat **248** (117 mg, 0.29 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst, mit TFA (5 mL) versetzt und bei RT 30 min versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittel i.V. und zweimaligen Koevaporieren mit Toluol wurde das Rohprodukt mit L-Fmoc-(O^tBu)-Threonin (129 mg, 0.32 mmol, 1.1 Äquiv.), HOBT (50 mg, 0.32 mmol, 1.1 Äquiv.), Et_3N (0.05 mL, 0.32 mmol, 1.1 Äquiv.) und EDC (62 mg, 0.32 mmol, 1.1 Äquiv.) nach AV2 gekuppelt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, PE/EtOAc 2:1) konnte Thiazol **249** (177 mg, 0.28 mmol, 97 %) als farbloser Schaum isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -35.6$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.07$ (PE/EtOAc 2:1).

HPLC: $t_R = 11.95$ min (C4 Gravity, A: H_2O , B: CH_3CN ,
 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{13 \text{ min}}$ 100 $\xrightarrow{3 \text{ min}}$ 100 % B, 1 mL/min).

IR: $\tilde{\nu} = 3403$ (bm), 3319 (bm), 3069 (w), 2977 (m), 2934 (w), 1718 (s), 1675 (m), 1496 (s), 1451 (m), 1368 (w), 1322 (w), 1271 (w), 1211 (s), 1097 (m), 1079 (m), 935 (s), 875 (s), 799 (s), 759 (s).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.24$ -8.09 (m, 2H, NH, 5-H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Fmoc), 7.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, Fmoc), 7.35 (dt, $J = 7.1, 35.8$ Hz, 4H, Fmoc), 6.12-5.91 (m, 2H, NH, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.30 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 1'-H), 4.83 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.67 (m, 1H, 2'-H), 4.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Fmoc), 4.32 (bs, 1H, 2''-H), 4.26-4.14 (m, 2H, Fmoc, 3''-H), 3.22-2.65 (bs, 1H, OH), 1.28 (bs, 12H, 3'-H₃, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 4''-H₃).

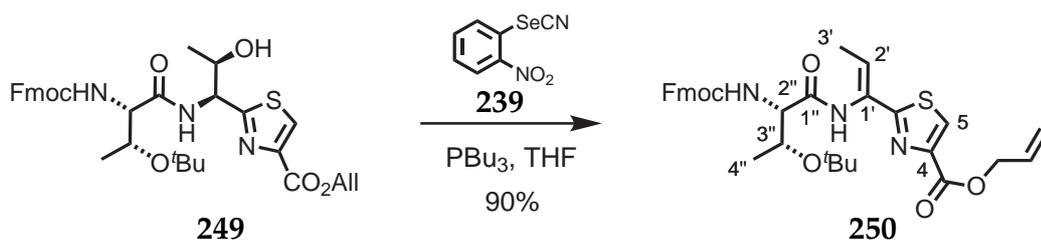
¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 171.3$ (C=N), 170.3 (C-1''), 160.9 (CO_2All), 156.3 (Fmoc-CO), 146.5 (C-4), 143.9, 141.5 (Fmoc), 132.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.3 (C-5), 127.9, 127.3,

6. Experimenteller Teil

125.3, 120.2 (Fmoc), 119.1 (CH=CH₂), 75.8 (OC(CH₃)₃), 68.2 (C-2'), 67.2 (Fmoc), 66.8 (C-3''), 66.2 (CH₂CH=CH₂), 58.7 (C-2''), 55.5 (C-1'), 47.4 (Fmoc), 28.4 (OC(CH₃)₃), 19.7 (C-3'), 17.2 (C-4'').

HRMS (ESI): für C₃₃H₄₀N₃O₇S ([M+H]⁺) ber.: 622.2587, gef.: 622.2577.

(2''S,3''R)-2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (**250**)



Alkohol **249** (781 mg, 1.3 mmol) wurde in THF gelöst und bei RT mit Selenocyanat **239** (571 mg, 2.5 mmol, 2 Äquiv.) sowie tropfenweise mit PBu₃ (0.64 mL, 2.5 mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde der Reaktionsmischung 35 %-ige H₂O₂-Lsg. (0.5 mL) zugesetzt und weitere 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung wurde EtOAc (300 mL) zugeben, mit Phosphatpuffer (50 mL, pH = 3.0) sowie ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und zweimaliger Säulenchromatographie an Kieselgel (1. 100 g, PE/EtOAc 4:1; 2. 75 g, CHCl₃/MeOH 40:1) konnte Thiazol **250** (680 mg, 1.1 mmol, 90%) als schwach gelber Schaum isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha] = +4.8$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 2:1).

HPLC: $t_R = 12.67$ min (C4 Gravity, A: H₂O, B: CH₃CN,
10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{13 \text{ min}}$ 100 $\xrightarrow{3 \text{ min}}$ 100 % B, 1 mL/min).

IR: $\tilde{\nu} = 3301$ (bm), 3069 (w), 2977 (m), 1716 (s), 1696 (s), 1651 (w), 1505 (s), 1495 (s), 1451 (m), 1368 (w), 1321 (w), 1270 (w), 1228 (s), 1095 (w), 856 (s), 799 (s), 759 (s), 742 (s), 667 (w).

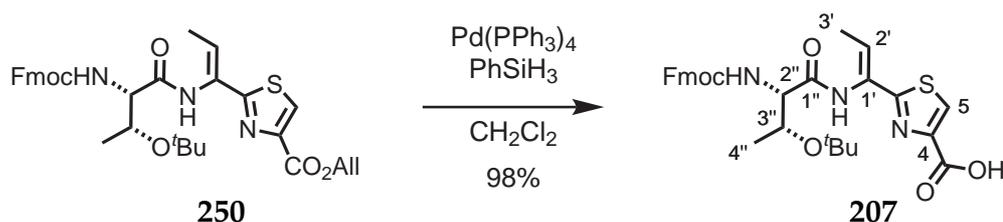
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.75$ (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, 5-H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Fmoc), 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Fmoc), 7.44-7.27 (m, 4H, Fmoc), 6.60 (q, $J = 7.1$ Hz,

1H, 2'-H), 6.03 (m, 2H, NH, CH=CH₂), 5.40 (dd, *J* = 1.5, 17.2 Hz, 1H, CH=CHH), 5.28 (dd, *J* = 1.3, 10.4 Hz, 1H, CH=CHH), 4.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.41 (m, 3H, Fmoc, 2''-H), 4.29 (dd, *J* = 4.2, 6.3 Hz, 1H, 3''-H), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, Fmoc), 1.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 3'-H₃), 1.34 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 4''-H₃).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 168.3 (C-1''), 167.4 (C=N), 161.1 (CO₂All), 156.3 (Fmoc-CO), 147.3 (C-4), 144.1, 143.9 (Fmoc), 141.5 (CH=CH₂), 132.1 (C-5), 128.4, 127.9 (Fmoc), 127.3 (C-1'), 126.3 (C-2'), 125.3, 120.2 (Fmoc), 119.0 (CH=CH₂), 76.3 (OC(CH₃)₃), 67.2 (Fmoc), 67.0 (C-3''), 66.1 (CH₂CH=CH₂), 59.2 (C-2''), 47.4 (Fmoc), 28.4 (OC(CH₃)₃), 17.2 (C-3'), 14.4 (C-4'').

HRMS (ESI): für C₃₃H₃₈N₃O₆S ([M+H]⁺) ber.: 604.2476, gef.: 604.2472.

(2''S,3''R)-2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carbonsäure (207)



Ester **250** (649 mg, 1.1 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und mit PhSiH₃ (0.26 mL, 2.2 mmol, 2 Äquiv.) sowie Pd(PPh₃)₄ (125 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) versetzt. Nach 10 min Rühren bei RT wurde CH₂Cl₂ (50 mL) und Phosphatpuffer (50 mL, pH = 3) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Säulenchromatographie an Kieselgel (80 g, CH₂Cl₂/MeOH 10:1) konnte Carbonsäure **207** (594 mg, 1.1 mmol, 98%) als farbloser Schaum isoliert werden.

Spez. Drehung: [α] = +27.8 (CHCl₃, *c* = 1.0, *T* = 20 °C).

DC: *R_f* = 0.14 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

HPLC: *t_R* = 10.84 min (C4 Gravity, A: H₂O/0.1 % TFA, B: CH₃CN/0.1 % TFA, 10 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 10 $\xrightarrow{13 \text{ min}}$ 100 $\xrightarrow{3 \text{ min}}$ 100 % B, 1 mL/min).

6. Experimenteller Teil

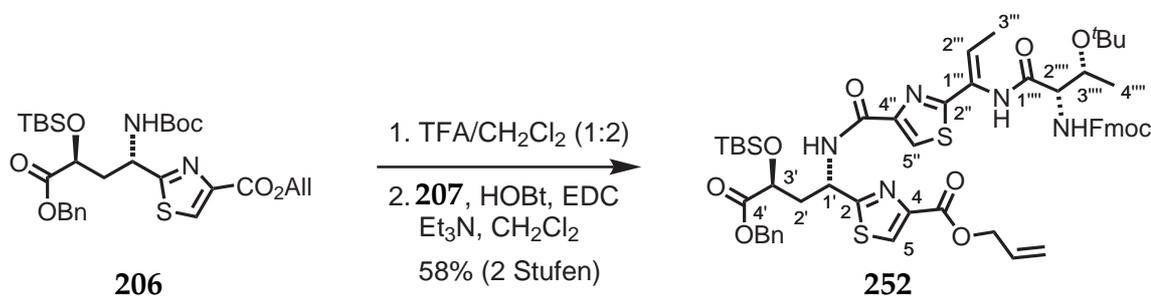
IR: $\tilde{\nu}$ = 3289 (bw), 3117 (w), 2976 (m), 2926 (m), 1697 (s), 1652 (m), 1505 (s), 1451 (m), 1393 (m), 1269 (w), 1216 (s), 1079 (w), 857 (s), 798 (s), 759 (s), 667 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; δ = 8.74 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, 5-H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Fmoc), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Fmoc), 7.40-7.26 (m, 4H, Fmoc), 6.52 (q, J = 6.7 Hz, 1H, 2'-H), 5.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H, NH), 4.41 (bs, 3H, Fmoc, 2''-H), 4.34-4.16 (m, 2H, 3''-H, Fmoc), 1.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 3'-H₃), 1.33 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 4''-H₃); nicht detektierbar: CO₂H.

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 168.5 (C-1''), 167.1 (C=N), 160.8 (CO₂H), 156.3 (Fmoc-CO), 144.1 (C-4), 143.9, 141.6 (Fmoc), 130.7 (C-5), 128.4 (C-1'), 128.0 (Fmoc), 127.5 (C-2'), 125.4, 125.3, 120.2 (Fmoc), 77.4 (OC(CH₃)₃), 67.5 (Fmoc), 67.3 (C-3''), 59.2 (C-2''), 47.4 (Fmoc), 28.4 (OC(CH₃)₃), 17.1 (C-3'), 14.7 (C-4'').

HRMS (ESI): für C₃₀H₃₄N₃O₆S ([M+H]⁺) ber.: 564.2163, gef.: 564.2157.

(1'S,3'S,2''''S,3''''R)-2-(1-(2-((Z)-1-(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carboxamido)-4-(benzyloxy)-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-4-oxobutyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (252)



N-Boc-geschütztes Amin **206** (325 mg, 0.55 mmol, 1.05 Äquiv.) wurde 1 h in CH₂Cl₂/TFA (5 mL, 7:3) gerührt, anschließend mit Toluol (10 mL) verdünnt und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Reste von TFA wurden durch zweimaliges Einengen mit Toluol entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Carbonsäure **207** (281 mg, 0.52 mmol) nach AV2 mittels HOBT (120 mg, 0.78 mmol, 1.5 Äq), Et₃N (0.11 mL, 0.78 mmol, 1.5 Äq) und EDC (125 mg, 0.65 mmol, 1.25 Äq) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (30 g, PE/EtOAc 4:1) konnte Bisthiazol **252** (312 mg, 0.30 mmol, 58 %) als farbloser Schaum isoliert werden.

Spez. Drehung: $[\alpha] = +3.6$ (CHCl₃, $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.19$ (PE/EtOAc 2:1).

HPLC: $t_R = 17.76$ min (C18 Isis, A: H₂O/0.1 % TFA, B: CH₃CN/0.1 % TFA,
50 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 50 $\xrightarrow{16 \text{ min}}$ 95 $\xrightarrow{4 \text{ min}}$ 95 % B, 1 mL/min).

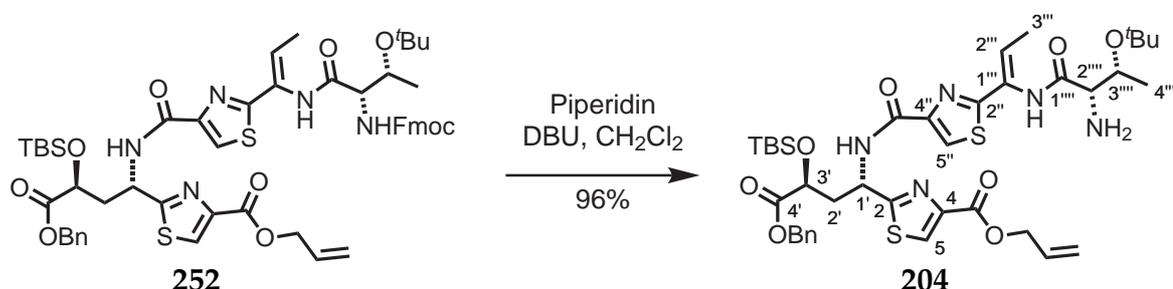
IR: $\tilde{\nu} = 3387$ (bw), 3311 (bw), 3117 (w), 3069 (w), 2976 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1726 (s), 1696 (s), 1532 (m), 1488 (s), 1361 (w), 1320 (w), 1228 (s), 1130 (m), 841 (s), 813 (s), 758 (m), 699 (w), 667 (w).

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃; $\delta = 8.67$ (s, 1H, 1'''-NH), 8.12 (s, 1H, 5-H), 8.06 (s, 1H, 5''-H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 1'-NH), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fmoc), 7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Fmoc), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fmoc), 7.38-7.29 (m, 7H, Fmoc, Ph), 6.70 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2'''-H), 6.04-5.98 (m, 2H, CH=CH₂, Fmoc-NH), 5.75 (td, $J = 5.1, 8.9$ Hz, 1H, 1'-H), 5.41 (dq, $J = 1.5, 17.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.30 (dq, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.14 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CHHPh), 5.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.85 (dt, $J = 1.4, 5.8$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.49 (dd, $J = 4.6, 8.1$ Hz, 1H, 3'-H), 4.47-4.41 (m, 3H, Fmoc-CH₂, 2''''-H), 4.32-4.23 (m, 2H, 3''''-H, Fmoc-CH), 2.78-2.61 (m, 2H, 2'-H₂), 1.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3'''-H₃), 1.35 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 4''''-H₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.01, 0.00 (je s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; $\delta = 173.0$ (C-4'), 171.9 (C-2), 168.4 (C-1''''), 167.2 (C-2''), 161.1 (CO₂All), 160.9 (C-4''CO), 156.3 (Fmoc-CO), 149.7 (C-4''), 147.0 (C-4), 143.9, 141.6 (Fmoc), 135.5 (Ph), 132.1 (CH=CH₂), 128.8, 128.6 (Fmoc, Ph), 128.3 (C-5), 128.1 (C-1'''), 128.0, 127.3 (Fmoc + Ph), 126.6 (C-2'''), 125.3 (Fmoc), 123.8 (C-5''), 120.2 (Fmoc), 119.0 (CH=CH₂), 76.4 (OC(CH₃)₃), 69.5 (C-3'), 67.3 (Fmoc-CH₂), 67.2 (CH₂Ph), 67.0 (C-3''''), 66.1 (CH₂CH=CH₂), 59.1 (C-2''''), 47.9 (C-1'), 47.4 (Fmoc-CH), 39.3 (C-2'), 28.5 (OC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 17.2 (C-4''''), 14.3 (C-3'''), -4.8, -5.2 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI): für C₅₄H₆₆N₅O₁OS₂Si ([M+H]⁺) ber.: 1036.4015, gef.: 1036.4031.

(1'S,3'S,2'''S,3''''R)-2-(1-(2-((Z)-1-(2-Amino-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)-thiazol-4-carboxamido)-4-(benzyloxy)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-oxobutyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (204)



Bisthiazol **252** (93 mg, 90 μmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und bei RT mit DBU (50 μL) sowie Piperidin (50 μL) versetzt. Nach 20 min Rühren bei RT wurde ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) zugegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert (4 x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Nach Chromatographie (10 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) wurde Amin **204** (70 mg, 86 μmol , 96 %) als farbloses Öl isoliert.

Spez. Drehung: $[\alpha] = -10.6$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, $T = 20^\circ\text{C}$).

DC: $R_f = 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 12.27$ min, C4; $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 814.3, gef.: 814.0.

MS (MALDI): für $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 814.3, gef.: 814.1.

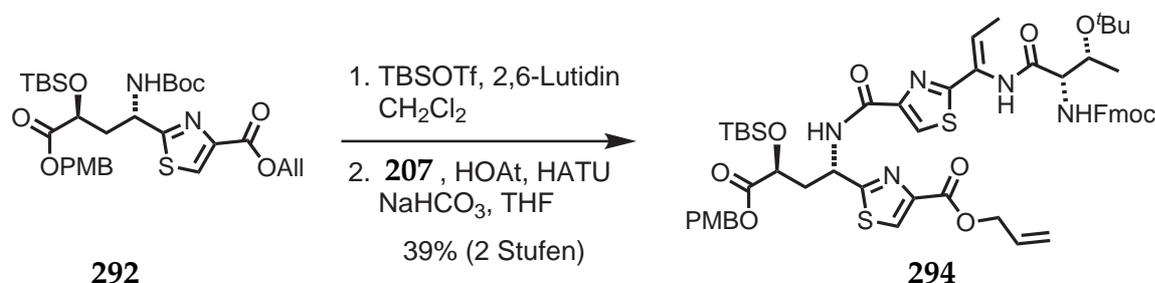
IR: $\tilde{\nu} = 3408$ (w), 3306 (m), 3119 (w), 2927 (s), 2854 (s), 1731 (s), 1714 (s), 1695 (s), 1682 (s), 1651 (m), 1634 (w), 1538 (s), 1505 (m), 1471 (s), 1456 (m), 1367 (w), 1336 (w), 1252 (s), 1197 (s), 1129 (s), 985 (m), 937 (w), 837 (s), 781 (s), 752 (s), 698 (w).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 9.35$ (s, 1H, 1'''-NH), 8.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 1'-NH), 8.08 (s, 1H, 5-H), 7.98 (s, 1H, 5''-H), 7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 6.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2'''-H), 6.01 (ddt, $J = 5.8, 10.4, 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.70 (dd, $J = 8.4, 14.6$ Hz, 1H, 1'-H), 5.39 (dq, $J = 1.5, 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.28 (ddd, $J = 1.2, 2.5, 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CHHPh), 5.06 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.82 (dt, $J = 1.3, 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.52-4.40 (m, 1H, 3'-H), 4.33-4.21 (m, 1H, 3''''-H), 3.62 (bs, 1H, 2''''-H), 2.66 (m, 2H, 2'-H₂), 1.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3'''-H₃), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 4''''-H₃), 1.21 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -0.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 173.2 (C-4'), 172.1 (C-2), 167.3 (C-2''), 161.2 (C-4''-CON), 161.0 (CO₂All), 149.6 (C-4''), 146.8 (C-4), 135.5 (Ph), 132.1 (CH=CH₂), 128.8 (2x), 128.7 (Ph), 128.6 (C-5), 128.3 (C-1'''), 126.5 (C-2'''), 123.5 (C-5''), 119.1 (CH=CH₂), 75.0 (OC(CH₃)₃), 69.6 (C-3'), 67.6 (C-3'''), 67.2 (CH₂Ph), 66.2 (CH₂CH=CH₂), 60.0 (C-2'''), 48.0 (C-1'), 39.5 (C-2'), 28.9 (OC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 19.9 (C-4'''), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 14.5 (C-3'''), -4.8, -5.2 (Si(CH₃)₂); nicht detektierbar: C-1''''.

HRMS (ESI): für C₃₉H₅₆N₅O₈S₂Si ([M+H]⁺) ber.: 814.3334, gef.: 814.3337.

(1'S,3'S,2''''S,3''''R)-2-(1-(2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carboxamido)-3-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-4-oxobutyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (294)



Thiazol **292** (24 mg, 39 μmol) wurde in CH₂Cl₂ (3 mL) gelöst, bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (9 μL, 0.78 mmol, 20 Äquiv.) sowie TBSOTf (90 μL, 0.39 mmol, 10 Äquiv.) versetzt und 14 h bei 0 °C → RT gerührt (Boc-Entschützung). Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt, der Rückstand in THF (2 mL) aufgenommen und bei 0 °C mit HOAt (21 mg, 0.16 mmol, 4 Äquiv.), HATU (37 mg, 0.08 mmol, 2.5 Äquiv.) und NaHCO₃ (16 mg, 0.20 mmol, 5 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT gebracht und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ (20 mL) und Phosphatpuffer (20 mL, pH = 3) wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographie an Kieselgel (5 g, PE/EtOAc 6:1 → 2:1) lieferte Bisthiazol **294** (16 mg, 39 μmol, 39 %) als farblosen Schaum.

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

LC-MS (ESI): t_R = 13.29 min, C₄; C₅₅H₆₈N₅O₁₁S₂Si ([M+H]⁺) ber.: 1066.4, gef.: 1066.1.

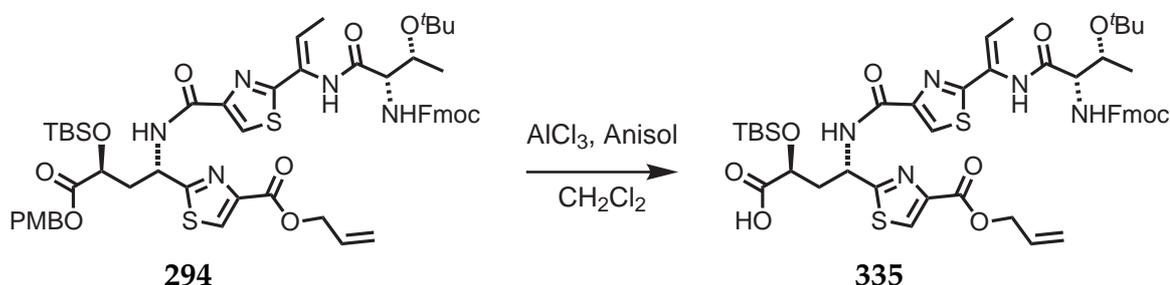
MS (MALDI): für C₅₅H₆₇N₅O₁₁S₂SiNa ([M+Na]⁺) ber.: 1088.4, gef.: 1088.8.

6. Experimenteller Teil

IR: $\tilde{\nu}$ = 3398 (bw), 3317 (bw), 3116 (w), 3068 (w), 2929 (s), 2856 (m), 1725 (s), 1696 (s), 1653 (w), 1614 (w), 1568 (m), 1532 (s), 1361 (w), 1319 (w), 1304 (w), 1246 (s), 1177 (m), 1112 (w), 1035 (w), 814 (s), 760 (m), 742 (m), 668 (w).

Für weitere analytische Daten sei auf die Dissertation von Jinyong Lu^[148] verwiesen.

(2S,4S,2'''S,3'''R)-4-(2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carboxamido)-4-(4-(allyloxycarbonyl)thiazol-2-yl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)butansäure (335)



Der PMB-Ester **294** (10 mg, 9 μmol) wurde in Anisol/ CH_2Cl_2 (3 mL, 2:1) gelöst, bei -50°C mit wasserfreiem AlCl_3 (6 mg, 46 μmol , 5 Äquiv.) versetzt und 60 min bei -50°C gerührt. Nach Zugabe von Phosphatpuffer (10 mL, pH = 3) wurde die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographie an Kieselgel (4 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1) lieferte Carbonsäure **335** (5 mg, 6 μmol , 62 %) als farbloses Harz. Aufgrund der Labilität von **335** (Spaltung des TBS-Ethers innerhalb von wenigen Stunden) wurde die Carbonsäure direkt weiter umgesetzt.

DC: R_f = 0.32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1).

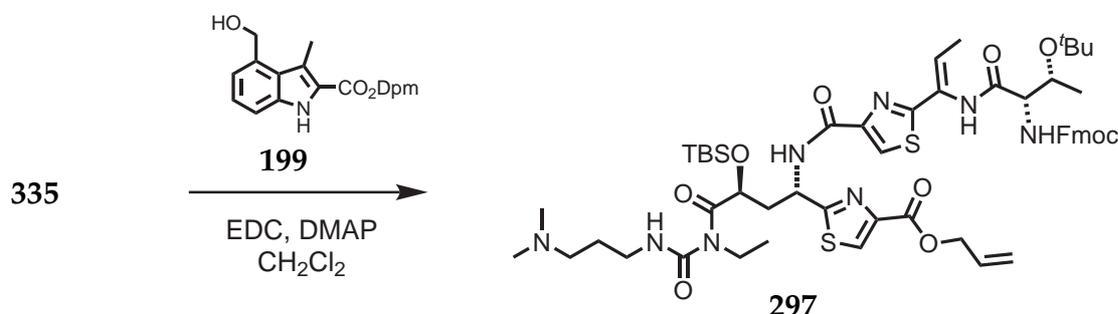
LC-MS (ESI): t_R = 12.17 min, C4; $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Si}$ ($[\text{M}]^+$) ber.: 945.4, gef.: 945.9.

t_R = 10.83 min, C4; $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Si}$ ($[\text{M}-\text{TBS}+\text{H}]^+$) ber.: 831.3, gef.: 831.8.

MS (MALDI): für $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 968.3, gef.: 968.8.

HRMS (ESI): für $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Si}$ ($[\text{M}-\text{TBS}+2\text{H}]^+$) ber.: 832.2681, gef.: 832.2688.

für $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2\text{SiNa}$ ($[\text{M}-\text{TBS}+\text{H}+\text{Na}]^+$) ber.: 854.2500, gef.: 854.2496.

(2S,4S,2'''S,3'''R)-4-(2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carboxamido)-4-(4-(allyloxycarbonyl)thiazol-2-yl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)butansäure (335)

Carbonsäure **335** (5 mg, 5 μ mol) und Alkohol **199** (4 mg, 11 μ mol, 2 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) wurden unter Zuhilfenahme von EDC (1.5 mg, 7 μ mol, 1.5 Äquiv.) und DMAP (50 μ L, 0.01 M in CH₂Cl₂, 10 mol%) nach AV1 umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (4 g, CH₂Cl₂/MeOH 25:1) konnte lediglich *N*-Acylharnstoff **297** (3.5 mg, 3 μ mol, 60 %) als farbloses Harz isoliert werden.

DC: $R_f = 0.36$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 9.11$ min, C₄; C₅₅H₇₇N₈O₁₀S₂Si ([M+H]⁺) ber.: 1101.5, gef.: 1101.3.

MS (MALDI): für C₅₅H₇₇N₈O₁₀S₂Si ([M+H]⁺) ber.: 1101.5, gef.: 1101.3.

HRMS (ESI): für C₅₅H₇₇N₈O₁₀S₂Si ([M+H]⁺) ber.: 1101.4968, gef.: 1101.4980.

6.4.3. Testsystem für die Native Chemische Ligation und Reaktivitätstests

3-(2-((tert-Butoxycarbonylamino)methyl)thiazol-4-carbonylthio)propansäuremethylester (264)



Thiazol **336** (77 mg, 0.28 mmol – S. Harkal^[200]) wurde in THF (5 mL) gelöst und bei RT mit 1 M LiOH-Lösung (0.57 mL, 0.57 mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Nach 90 min Rühren

6. Experimenteller Teil

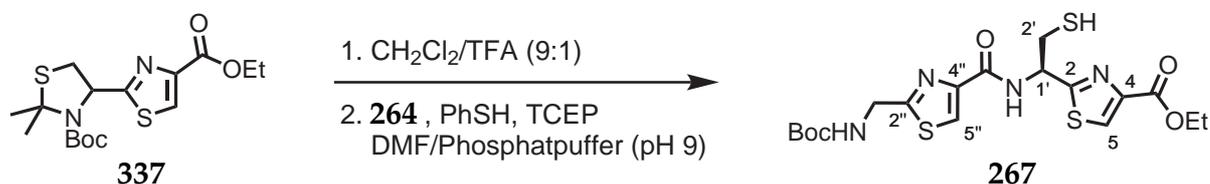
bei RT wurde 5 %-ige Zitronensäure (5 mL) zugegeben und das organische Lösungsmittel i.V. entfernt; der wässrige Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (9:1) gelöst und bei 0°C mit 3-Mercaptopropansäuremethylester (0.03 mL, 0.31 mmol, 1.1 Äquiv.) nach AV2 mittels HOBt (57 mg, 0.43 mmol, 1.5 Äquiv.), Et_3N (0.06 mL, 0.43 mmol, 1.5 Äquiv.) und EDC (71 mg, 0.37 mmol, 1.3 Äquiv.) verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung konnte Thioester **264** (74 mg, 0.21 mmol, 73 %) als farbloses Öl isoliert werden.

DC: $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 2:1).

MS (MALDI): für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 383.1, gef.: 383.6.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.00$ (s, 1H, Thiazolyl-H), 5.35 (bs, 1H, NH), 4.59 (bd, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2NHBoc), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, SCH_2), 2.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(S)-2-(1-(2-((tert-Butoxycarbonylamino)methyl)thiazol-4-carboxamido)-2-mercaptoethyl)thiazol-4-carbonsäureethylester (**267**)



Ketal **337** (4 mg, 0.01 mmol – J.-Y. Lu^[148]) wurde 95 min in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1 mL, 9:1) bei RT gerührt (Boc-Entschützung) und nach Zugabe von drei Tropfen 0.2 M MeONH_2 -Lösung weitere 90 min gerührt (Spaltung des Ketals). Nach dieser Zeit wurde die Reaktionsmischung mit Toluol (2 mL) versetzt und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde in DMF (0.9 mL) aufgenommen, mit Thioester **264** (4 mg, 0.01 mmol), Thiophenol (0.04 mL), 0.5 M TCEP (0.1 mL) sowie 0.1 M Phosphatpuffer (0.1 mL, pH = 9.0) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 5 %-iger Zitronensäure (10 mL) wurde die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (4 x 10 mL) extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (1.5 g, PE/EtOAc 2:1) konnte ein 3:1-Gemisch aus Bisthiazol **267** und dessen Disulfid (5 mg, 8 μmol , 80 %) als leicht gelbes Öl isoliert werden.

DC: $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 1:1).

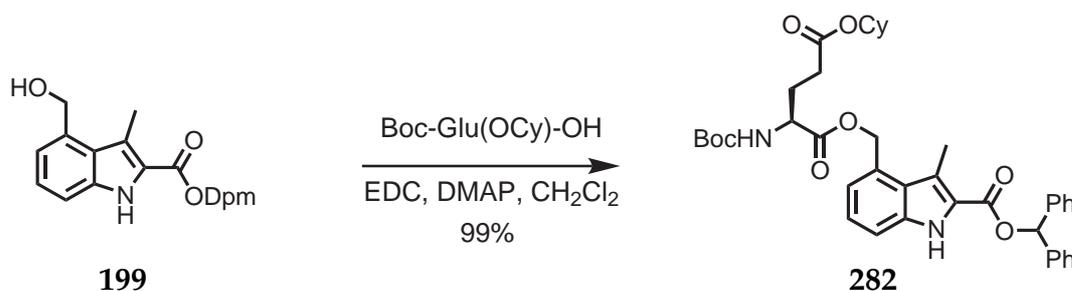
LC-MS (ESI): $t_R = 8.99$ min, C4; $C_{18}H_{24}N_4O_5S_3$ ($[M+H]^+$) ber.: 472.1, gef.: 472.6;
 $t_R = 10.07$ min, C4; $C_{36}H_{46}N_8O_{10}S_6$ ($[Disulfid+H]^+$) ber.: 942.2, gef.: 942.6.

MS (MALDI): für $C_{18}H_{24}N_4O_5S_3Na$ ($[M+Na]^+$) ber.: 495.1, gef.: 495.1.

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; 3:1-Gemisch aus **267** und dessen Disulfid: $\delta = 8.20$ (bs, 1H, 1'-NH), 8.10, 8.08, 8.07 (je s, 2H, 5-, 5'-H), 5.22 (bs, 1H, NHBoc) 5.81-5.76, 5.72-5.67 (m, 1H, 1'-H), 4.64-4.50 (m, 2H, CH_2NHBoc), 4.47-4.32 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.48-3.37 (m, 1H, 2'-H_b), 3.21-3.13 (m, 1H, 2'-H_a), 1.54-1.49 (m, 1H, SH), 1.46, 1.45 (je s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.41-1.37 (m, 3H, OCH_2CH_3).

HRMS (ESI): für $C_{18}H_{25}N_4O_5S_3$ ($[M+H]^+$) ber.: 473.0982, gef.: 473.0980.

(S)- α -(2-(Benzhydryloxycarbonyl)-3-methyl-1H-indol-4-yl)methyl- γ -cyclohexyl-N-(tert-butoxycarbonyl)Glutaminsäuredioat (282**)**



Indolylalkohol **199** (37 mg, 0.10 mmol) und *N*-Boc- γ -Glutaminsäurecyclohexylester (73 mg, 0.22 mmol, 2.2 Äquiv.) wurden mittels EDC und DMAP in CH_2Cl_2 nach AV1 miteinander Verknüpft. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (10 g, PE/EtOAc 9:1) wurde Glutaminsäureester **282** (68 mg, 0.10 mmol, 99 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.47$ (PE/EtOAc 2:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 12.02$ min, C18; $C_{40}H_{46}N_2O_8$ ($[M]^+$) ber.: 682.3, gef.: 682.5.

MS (MALDI): für $C_{40}H_{46}N_2O_8Na$ ($[M+Na]^+$) ber.: 705.3, gef.: 705.1.

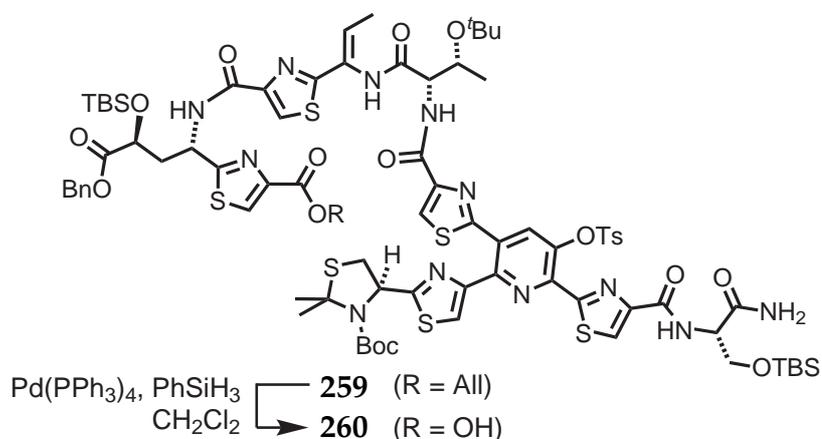
1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 9.02$ (s, 1H, Indolyl-NH), 7.48-7.06 (m, 13H, Dpm + Indol), 5.55 (s, 2H, Indol- CH_2), 5.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.70 (dt, $J = 3.9, 8.8$ Hz, 1H, Cy), 4.36 (bs, 1H, Glu- α -H), 2.84 (s, 3H, Indol- CH_3), 2.41-2.22 (m, 2H, Glu- γ -H), 2.17 (dt, $J = 6.2, 12.6$ Hz, 1H, Glu- β -H), 1.93 (td, $J = 8.4, 14.8$ Hz, 1H, Glu- β -H),

1.82-1.72 (m, 2H, Cy), 1.69-1.60 (m, 2H, Cy), 1.54-1.44 (m, 1H, Cy) 1.38 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.33-1.10 (m, 5H, Cy).

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃; δ = 172.3 (CO₂Cy + CO₂Indol), 161.7 (CO₂Dpm), 155.5 (CO₂C(CH₃)₃), 140.1, 136.8, 129.7, 128.8, 128.3, 127.4, 126.5, 125.5, 123.8, 122.7, 120.8, 113.1 (Dpm + Indol-Ar), 80.1 (C(CH₃)₃), 77.9 (Dpm), 73.1 (Cy), 65.8 (Indol-CH₂), 53.4 (Glu-α-C), 31.7 (Cy), 30.9 (Glu-γ-C), 28.5 (C(CH₃)₃), 27.8 (Glu-β-C), 25.5, 23.9 (Cy), 12.3 (Indol-CH₃).

6.4.4. Zusammenführung der Bausteine und Ringschlussexperimente

(1'S,3'S,2''S,3''S,R)-2-(1-(2-((Z)-1-(2-(2-(6-(4-((S)-1-amino-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-1-oxopropan-2-ylcarbamoyl)thiazol-2-yl)-2-(2-((S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-2,2-dimethylthiazolidin-4-yl)thiazol-4-yl)-5-(tosyloxy)pyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamido)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carboxamido)-4-(benzyl-oxy)-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-4-oxobutyl)thiazol-4-carbonsäure (260)



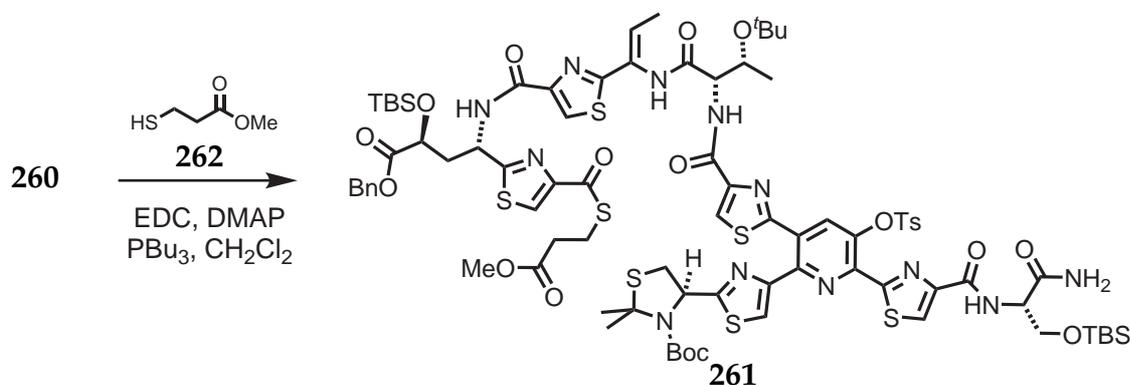
Allylester **259**^[148] (9.0 mg, 5.0 μmol) wurde in O₂-freien CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst, mit Pd(PPh₃)₄ (50 μL, 0.01 M in CH₂Cl₂, 10 mol%) sowie PhSiH₃ (100 μL, 0.1 M in CH₂Cl₂, 2 Äquiv.) versetzt und 15 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 5%-iger Zitronensäure (5 mL) wurde die Reaktionsmischung mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und i.V. bis zur Trockne eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (1.5 g, CH₂Cl₂/MeOH/HCO₂H 10/1/0.1%) konnte Carbonsäure **260** (4.7 mg, 2.7 μmol, 54%) als farbloses Harz isoliert werden.

DC: $R_f = 0.09$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 12.06$ min, C4; $\text{C}_{78}\text{H}_{100}\text{N}_{12}\text{O}_{17}\text{S}_7\text{Si}_2$ ($[\text{M}]^+$) ber.: 1756.5, gef.: 1756.6.

MS (MALDI): für $\text{C}_{78}\text{H}_{100}\text{N}_{12}\text{O}_{17}\text{S}_7\text{Si}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 1779.5, gef.: 1778.3.

(4S)-tert-Butyl-4-(4-(6-(4-((S)-1-amino-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-oxopropan-2-ylcarbamoyl)thiazol-2-yl)-3-(4-((2S,3R)-1-((Z)-1-(4-((1S,3S)-4-(benzyloxy)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-(4-(((3-methoxy-3-oxopropylthio)carbonyl)thiazol-2-yl)-4-oxobutylcarbamoyl)thiazol-2-yl)prop-1-enylamino)-3-tert-butoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamoyl)thiazol-2-yl)-5-(tosyloxy)pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)-2,2-dimethylthiazolidin-3-carboxylat (261)



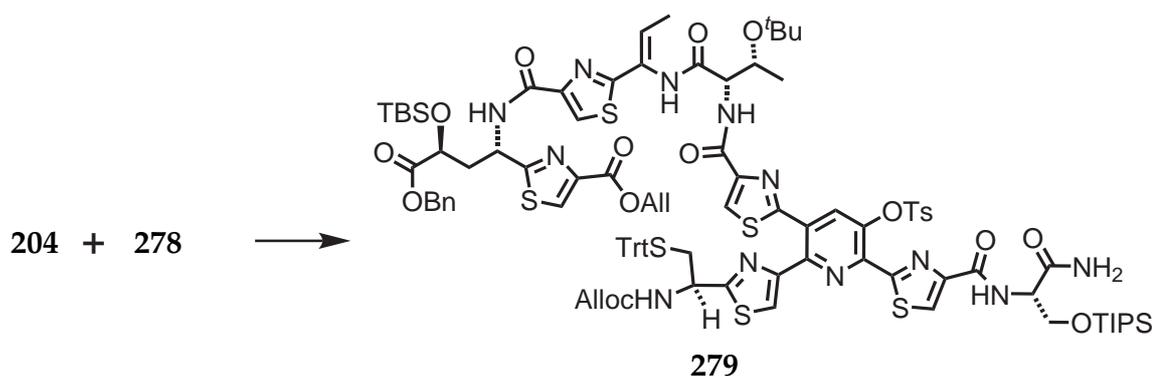
Carbonsäure **260** (2.0 mg, 1.1 μmol) wurde in CH_2Cl_2 (0.6 mL) gelöst und bei 0 °C mit EDC (100 μL , 0.022 M in DMF, 2 Äquiv.) sowie DMAP (100 μL , 0.022 M in DMF, 2 Äquiv.) versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde Thiol **262** (100 μL , 0.057 M in CH_2Cl_2 , 5 Äquiv.) und PBU₃ (100 μL , 0.011 M in CH_2Cl_2 , 1 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 13 h (0 °C \rightarrow RT) gerührt. Nach Zugabe von 5 %-iger Zitronensäure (5 mL) wurde die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und i.V. bis zur Trockne eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (1.5 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30/1) konnte Thioester **261** (1.2 mg, 0.6 μmol , 59 %) als farbloses Harz isoliert werden.

DC: $R_f = 0.60$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 12.27$ min, C4; $\text{C}_{82}\text{H}_{107}\text{N}_{12}\text{O}_{18}\text{S}_8\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 1859.5, gef.: 1859.7.

MS (MALDI): für $\text{C}_{82}\text{H}_{106}\text{N}_{12}\text{O}_{18}\text{S}_8\text{Si}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 1881.5, gef.: 1881.3.

(1'S,3'S,2''S,3''R)-2-(1-(2-((Z)-1-(2-(2-(2-(2-((S)-1-(Allyloxycarbonylamino)-2-(tritylthio)ethyl)thiazol-4-yl)-6-(4-((S)-1-amino-1-oxo-3-(triisopropylsilyloxy)propan-2-ylcarbamoyl)thiazol-2-yl)-5-(tosyloxy)pyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamido)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carboxamido)-4-(benzyloxy)-3-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-4-oxobutyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (279)



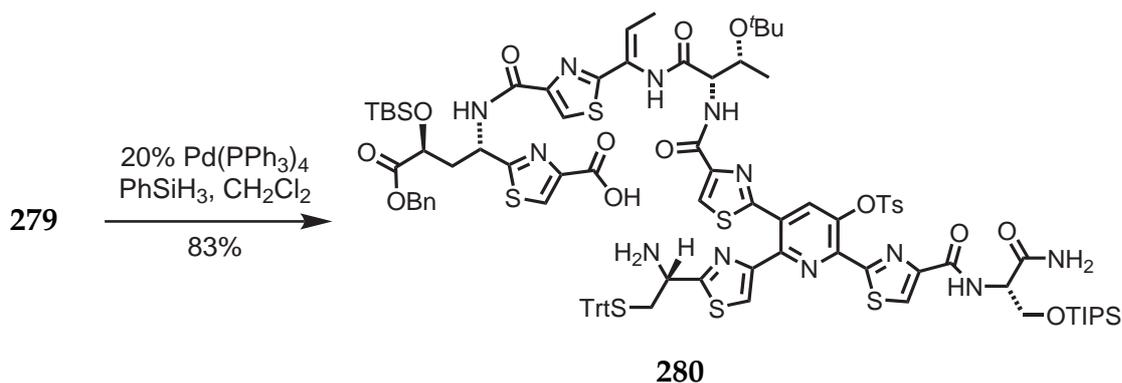
Amin **204** (32 mg, 39 μ mol) wurde zu einer Lösung der Carbonsäure **278** (64 mg, 52 μ mol, 1.3 Äquiv. – J.-Y. Lu), DEPBT (74 mg, 0.25 mmol, 6.5 Äquiv.) und NaHCO_3 (40 mg, 0.48 mmol, 13 Äquiv.) in THF (0.5 mL) gegeben und 19 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Phosphatpuffer (20 mL, pH = 7.0) verdünnt, mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC (C4 Gravity, A: H_2O , B: CH_3CN , 5 $\xrightarrow{50 \text{ min}}$ 100 % B, 20 mL/min) konnte Kupplungsprodukt **279** (38 mg, 18 μ mol, 47 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

DC: $R_f = 0.59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{99}\text{H}_{117}\text{N}_{12}\text{O}_{17}\text{S}_7\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 2025.6238, gef.: 2025.6238.
für $\text{C}_{99}\text{H}_{116}\text{N}_{12}\text{O}_{17}\text{S}_7\text{Si}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 2047.6057, gef.: 2047.6057.

Für weitere analytische Daten sei auf den Anhang (Abb. D.26) und die Dissertation von Jinyong Lu^[148] verwiesen.

(1'S,3'S,2''S,3''R)-2-(1-(2-((Z)-1-(2-(2-(6-(4-((S)-1-Amino-1-oxo-3-(triisopropylsilyloxy)propan-2-ylcarbamoyl)thiazol-2-yl)-2-(2-((S)-1-amino-2-(tritylthio)ethyl)thiazol-4-yl)-5-(tosyloxy)pyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamido)-3-tert-butoxybutan-amido)prop-1-enyl)thiazol-4-carboxamido)-4-(benzyloxy)-3-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-4-oxobutyl)thiazol-4-carbonsäure (280)



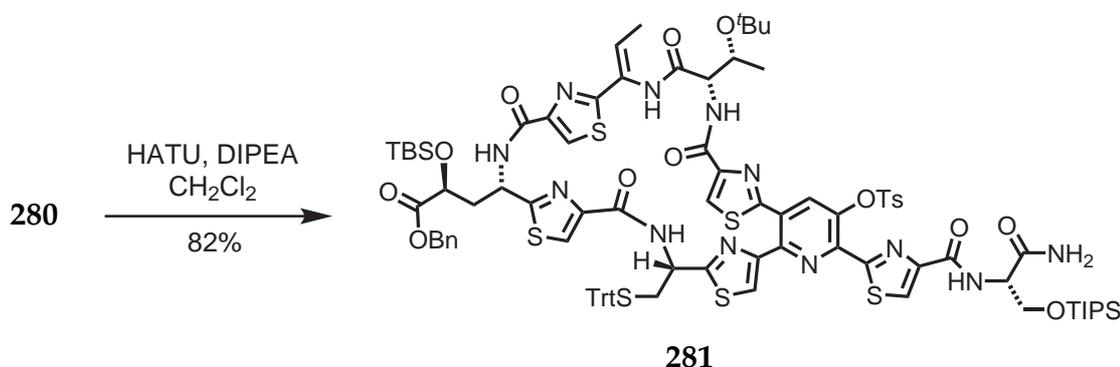
Allylester **279** (38 mg, 18 μ mol) wurde in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und mit PhSiH₃ (11.5 μ mol, 93 μ mol, 5 Äquiv.) und Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 4 μ mol, 0.2 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL) versetzt und anschließend 10 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von Toluol (5 mL) wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt und das Rohprodukt direkt Säulenchromatographisch an Kieselgel (5 g, CHCl₃/MeOH 25:2) aufgereinigt. Aminocarbonsäure **280** (29 mg, 15 μ mol, 83 %) konnte als farbloser Feststoff isoliert werden und wurde aufgrund seiner geringen Stabilität sofort weiter umgesetzt.

DC: $R_f = 0.27$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 11.14$ min, C₄; C₉₂H₁₀₉N₁₂O₁₅S₇Si₂ ([M+H]⁺) ber.: 1901.6, gef.: 1902.0.

MS (MALDI): für C₉₂H₁₀₈N₁₂O₁₅S₇Si₂Na ([M+Na]⁺) ber.: 1923.6, gef.: 1924.0.

HRMS (ESI): für C₉₂H₁₀₉N₁₂O₁₅S₇Si₂ ([M+H]⁺) ber.: 1901.5713, gef.: 1901.5721.

Makrozyklus 281

Aminocarbonsäure **280** (29.0 mg, 15 μmol) wurde in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst und mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2 h zu einer Lösung von HATU (11.6 mg, 30 μmol , 2 Äquiv.) und DIPEA (10 μL , 61 μmol , 4 Äquiv.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (16 mL, 15:1) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung weitere 10 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (150 mL) wurde die organische Phase mit Phosphatpuffer (15 mL, pH = 3) und ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, mit NaSO_4 getrocknet und i.V. bis zur Trockne eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel konnte Makrozyklus **281** (23.6 mg, 13 μmol , 82 %) als farbloses Harz isoliert werden.

DC: $R_f = 0.62$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

LC-MS (ESI): $t_R = 10.78$ min, C_4 ; $\text{C}_{92}\text{H}_{107}\text{N}_{12}\text{O}_{14}\text{S}_7\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 1883.6, gef.: 1883.4.

MS (MALDI): für $\text{C}_{92}\text{H}_{106}\text{N}_{12}\text{O}_{14}\text{S}_7\text{Si}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ber.: 1905.5, gef.: 1905.1.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 8.97$ (bs, 1H), 8.71 (dd, $J = 1.4, 4.5$ Hz, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 20H), 7.15-7.13 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.44-6.36 (m, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.60 (bs, 1H), 5.17-4.99 (m, 2H), 4.78 (td, $J = 4.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 4.0, 5.8$ Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.97 (dd, $J = 7.0, 9.7$ Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56 (s, 1H), 1.24 (d, $J = 4.7$ Hz, 9H), 1.10-1.05 (m, 12H), 0.89-0.81 (m, 9H), 0.04-0.02 (m, 12H), -0.06 (s, 3H).

HRMS (ESI): für $\text{C}_{92}\text{H}_{109}\text{N}_{12}\text{O}_{15}\text{S}_7\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ber.: 1883.5608, gef.: 1883.5611.

Literaturverzeichnis

- [1] C. Cordier, D. Morton, S. Murrison, A. Nelson, C. O'Leary-Steele, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 719–737.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [3] R. Breinbauer, I. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2879–2890; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3015.
- [4] M. Koch, H. Waldmann, *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 471–483.
- [5] M. Koch, L. Wittenberg, S. Basu, D. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, A. Odermatt, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16721–16726.
- [6] R. Balamurugan, F. J. Dekker, H. Waldmann, *Mol. Biosyst.* **2005**, *1*, 36–45.
- [7] M. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzler, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272–17277.
- [8] A. Nören-Mueller, I. Reis-Correa, H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10606–10611.
- [9] U. Klar, B. Buchmann, W. Schwede, W. Skuballa, J. Hoffmann, R. B. Lichtner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7942–7948; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8110–8116.
- [10] U. Klar, J. Hoffmann, M. Giurescu, *Expert Opin. Inv. Drug* **2008**, *17*, 1735–1748.
- [11] K. C. Nicolaou, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5613–5638.
- [12] K.-H. Altmann, J. Gertsch, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 327–357.
- [13] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1207–1226.
- [14] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1320–1367; *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409.
- [15] K. C. Nicolaou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7007–7027.
- [16] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329–8351.
- [17] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4293–4305.
- [18] A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477–1489.
- [19] R. Borzilleri, X. Zheng, R. Schmidt, J. Johnson, S. Kim, J. DiMarco, C. Fairchild, J. Gougoutas, F. Lee, B. Long, G. Vite, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8890–8897.

- [20] H. Szarmach, H. Poniecka, L. Stepka, *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* **1977**, *28*, 140–144.
- [21] A. L. Fiesco, A. A. Ruíz, L. M. Romo, M. D. Delgado, G. Zamora, *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **1993**, *36*, 185–188.
- [22] Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 464–496.
- [23] S. M. Weinreb, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931–948.
- [24] H. Arndt, M. Riedrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4785–4788; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4864–4867.
- [25] D. O'Malley, K. Li, M. Maue, A. L. Zografos, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4762–4775.
- [26] B. A. Lanman, L. E. Overman, R. Paulini, N. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12896–12900.
- [27] R. Kinnel, H. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281–3286.
- [28] A. A. Mourabit, P. Potier, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237–243.
- [29] N. Shangguan, W. J. Hehre, W. S. Ohlinger, M. P. Beavers, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6281–6287.
- [30] E. Hamel, D. Sackett, D. Vourloumis, K. Nicolaou, *Biochemistry* **1999**, *38*, 5490–5498.
- [31] D. Pryor, A. O'Brate, G. Bilcer, J. Diaz, Y. Wang, Y. Wang, M. Kabaki, M. Jung, J. Andreu, A. Ghosh, P. Giannakakou, E. Hamel, *Biochemistry* **2002**, *41*, 9109–9115.
- [32] K. C. Nicolaou, J. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353–11354.
- [33] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Ohshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10814–10826.
- [34] D. Castoldi, L. Caggiano, L. Panigada, O. Sharon, A. M. Costa, C. Gennari, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 588–591; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 594–597.
- [35] J. Kobayashi, H. Suzuki, K. Shimbo, K. Takeya, H. Morita, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6626–6633.
- [36] D. J. Bentley, C. J. Moody, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3545–3547.
- [37] V. Yeh, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995–12042.
- [38] J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765–4769; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4901–4906.
- [39] A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961–4966; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5111–5116.
- [40] K. C. Nicolaou, P. B. Rao, J. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. Huang, D. Y. Chen,

- S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753–1758; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795–1800.
- [41] R. J. Mulder, C. M. Shafer, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4995–4998.
- [42] C. Petchprayoon, K. Suwanborirux, R. Miller, T. Sakata, G. Marriott, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 157–161.
- [43] C. J. Forsyth, F. Ahmed, R. D. Cink, C. S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597–5598.
- [44] E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 608–624.
- [45] D. Kingston, *J. Org. Chem.* **2008**, 3975–3984.
- [46] J. Nettles, H. Li, B. Cornett, J. Krahn, J. Snyder, K. Downing, *Science* **2004**, *305*, 866–869.
- [47] M. Reese, V. M. Sanchez-Pedregal, K. Kubicek, J. Meiler, M. J. J. Blommers, C. Griessinger, T. Carlomagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1864–1868; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1896–1900.
- [48] S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2653–2656.
- [49] C. Walsh, *Science* **2004**, *303*, 1805–1810.
- [50] J. Grünewald, M. A. Marahiel, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2006**, *70*, 121–146.
- [51] T. Doi, M. Yoshida, K. Shin-ya, T. Takahashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4165–4167.
- [52] E. Fischer, *Berichte* **1896**, *29*, 205–214.
- [53] S. Gabriel, *Berichte* **1910**, *43*, 134–138.
- [54] S. Gabriel, *Berichte* **1910**, *43*, 1283–1287.
- [55] H. Vorbrüggen, K. Kroliekiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4471–4474.
- [56] A. I. Meyers, D. Hoyer, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4687–4690.
- [57] G. Burrell, J. M. Evans, G. E. Jones, G. Stemp, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649–3652.
- [58] F. Yokokawa, Y. Hamada, T. Shioiri, *Synlett* **1992**, 153–155.
- [59] P. Wipf, C. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907–910.
- [60] N. Galeotti, C. Montagne, J. Poncet, P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807–2810.
- [61] F. Yokokawa, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8679–8682.
- [62] A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1971–1974.
- [63] D. Evans, D. Minster, U. Jordis, S. Hecht, A. Mazzu, A. Meyers, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 497–501.
- [64] M. North, G. Pattenden, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8267–8290.
- [65] A. Meyers, F. Tavares, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2481–2484.
- [66] D. Williams, P. Lowder, Y. Gu, D. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331–334.
- [67] A. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. Reno, D. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165–1168.

- [68] A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1889**, 250, 257–273.
- [69] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Publishing, Oxford, UK, **2000**.
- [70] A. Charette, P. Chua, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908–909.
- [71] S. You, H. Razavi, J. Kelly, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 83–85; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 87–89.
- [72] M. Walker, C. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5566–5568.
- [73] B. Liu, R. Davis, B. Joshi, D. Reynolds, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4595–4598.
- [74] J. Chen, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1281–1283.
- [75] J. Chen, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8734–8735.
- [76] M. Bredenkamp, C. Holzapfel, W. Vanzyl, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2235–2249.
- [77] E. Aguilar, A. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2473–2476.
- [78] E. Biron, J. Chatterjee, H. Kessler, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2416–2420.
- [79] R. Roy, A. Gehring, J. Milne, P. Belshaw, C. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 249–263.
- [80] M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 685–714.
- [81] R. A. Hughes, C. J. Moody, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7930–7954; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8076–8101.
- [82] T. L. Su, *Br. J. Exp. Pathol.* **1948**, 29, 473–481.
- [83] B. Bycroft, M. Gowland, *Chem. Commun.* **1978**, 256–258.
- [84] M. C. Bagley, E. A. Merritt, *J. Antibiot.* **2004**, 57, 829–831.
- [85] S. A. Sieber, M. A. Marahiel, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 715–738.
- [86] M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3468–3496.
- [87] E. S. Sattely, M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 757–793.
- [88] C. T. Walsh, E. M. Nolan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 5655–5656.
- [89] B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9386–9388; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9526–9528.
- [90] R. Donovan, J. F. Pagano, H. A. Stout, M. J. Weinstein, *Antibiot. Annu.* **1955**, 3, 554–559.
- [91] J. D. Dutcher, J. Vandeputte, *Antibiot. Annu.* **1955**, 3, 560–561.
- [92] W. P. Jambor, B. A. Steinberg, L. O. Suydam, *Antibiot. Annu.* **1955**, 3, 562–565.
- [93] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, S. H. Lee, M. Nevalainen, M. Bella, A. A. Estrada, C. Funke, F. J. Zécari, S. Bulat, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11159–11175.
- [94] K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11176–11183.
- [95] K. C. Nicolaou, J. Chen, D. Edmonds, A. Estrada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 660–719; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 670–732.

- [96] E. Selva, G. Beretta, N. Montanini, G. S. Saddler, L. Gastaldo, P. Ferrari, R. Lorenzetti, P. Landini, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 693–701.
- [97] J. Kettenring, L. Colombo, P. Ferrari, P. Tavecchia, M. Nebuloni, K. Vékey, G. G. Gallo, E. Selva, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 702–715.
- [98] K. C. Nicolaou, B. Zou, D. H. Dethe, D. B. Li, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786–7792; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7950–7956.
- [99] K. C. Nicolaou, D. H. Dethe, G. Y. C. Leung, B. Zou, D. Y.-K. Chen, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 413–429.
- [100] H. M. Müller, O. Delgado, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771–4774; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4855–4858.
- [101] O. Delgado, H. M. Müller, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2322–2339.
- [102] E. Cundliffe, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1971**, *44*, 912–917.
- [103] G. Lentzen, R. Klinck, N. Matassova, F. Aboul-ela, A. I. H. Murchie, *Chemistry & Biology* **2003**, *10*, 769–778.
- [104] S. Baumann, S. Schoof, S. D. Harkal, H.-D. Arndt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5664–5666.
- [105] J. M. Harms, D. N. Wilson, F. Schluenzen, S. R. Connell, T. Stachelhaus, Z. Zabrowska, C. M. T. Spahn, P. Fucini, *Mol. Cell* **2008**, *30*, 26–38.
- [106] S. E. Heffron, F. Journak, *Biochemistry* **2000**, *39*, 37–45.
- [107] Y. Xing, D. E. Draper, *Biochemistry* **1996**, *35*, 1581–1588.
- [108] M. V. Rodnina, A. Savelsbergh, V. I. Katunin, W. Wintermeyer, *Nature* **1997**, *385*, 37–41.
- [109] M. V. Rodnina, A. Savelsbergh, N. B. Matassova, V. I. Katunin, Y. P. Semenov, W. Wintermeyer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9586–9590.
- [110] A. Parmeggiani, I. M. Krab, S. Okamura, R. C. Nielsen, J. Nyborg, P. Nissen, *Biochemistry* **2006**, *45*, 6846–6857.
- [111] D. M. Cameron, J. Thompson, P. E. March, A. E. Dahlberg, *J. Mol. Biol.* **2002**, *319*, 27–35.
- [112] L. Brandi, S. Marzi, A. Fabbretti, C. Fleischer, W. E. Hill, C. O. Gualerzi, J. S. Lodmell, *J. Mol. Biol.* **2004**, *335*, 881–894.
- [113] R. L. Gonzalez, S. Chu, J. D. Puglisi, *RNA* **2007**, *13*, 2091–2097.
- [114] G. A. McConkey, M. J. Rogers, T. F. McCutchan, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2046–2049.
- [115] S. Chaubey, A. Kumar, D. Singh, S. Habib, *Mol. Microbiol.* **2005**, *56*, 81–89.
- [116] K. C. Nicolaou, M. Zak, S. Rahimpour, A. A. Estrada, S. H. Lee, A. O'Brate, P. Giannakakou, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15042–15044.

- [117] B. D. Bowling, N. Doudican, P. Manga, S. J. Orlow, *Canc. Chemother. Pharmacol.* **2008**, *63*, 37–43.
- [118] M. Ueno, S. Furukawa, F. Abe, M. Ushioda, K. Fujine, S. Johki, H. Hatori, H. Ueda, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 590–596.
- [119] S. Schoof, S. Baumann, B. Ellinger, H. Arndt, *ChemBioChem* **2008**, *10*, 242–245.
- [120] K. C. Nicolaou, M. Nevalainen, B. Safina, M. Zak, S. Bulat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1941–1945.
- [121] F. Benazet, M. Cartier, J. Florent, C. Godard, G. Jung, J. Lunel, D. Mancy, C. Pascard, J. Renaut, P. Tarridec, J. Theilleux, R. Tissier, M. Dubost, L. Ninet, *Experientia* **1980**, *36*, 414–416.
- [122] T. Prangé, A. Ducruix, C. Pascard, J. Lunel, *Nature* **1977**, *265*, 189–190.
- [123] H. Depaire, J. Thomas, A. Brun, A. Olesker, G. Lukacs, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1397–1400.
- [124] C. Pascard, A. Ducruix, J. Lunel, T. Prangé, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6418–6423.
- [125] H. Depaire, J.-P. Thomas, A. Brun, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *16*, 1395–1396.
- [126] H. Depaire, J.-P. Thomas, A. Brun, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *16*, 1401–1402.
- [127] U. Mocek, L. C. Chen, P. J. Keller, D. R. Houck, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1643–1648.
- [128] G. Gasmi, G. Massiot, J. Nuzillard, *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 185–190.
- [129] T. Sasaki, T. Otani, H. Matsumoto, N. Unemi, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Hori, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715–721.
- [130] K. Constantine, L. Mueller, S. Huang, S. Abid, K. Lam, W. Li, J. Leet, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284–7285.
- [131] X. Zhang, M. Fen, X. Shi, L. Bai, P. Zhou, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *78*, 991–995.
- [132] M. Feng, Q. Cai, X. Shi, H. Huang, P. Zhou, X. Guo, *J. Drug Target.* **2008**, *16*, 502–508.
- [133] W. Li, J. Leet, H. Ax, D. Gustavson, D. Brown, L. Turner, K. Brown, J. Clark, H. Yang, J. Fung-Tomc, K. Lam, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 226–231.
- [134] D. R. Houck, L. C. Chen, P. J. Keller, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1250–1252.
- [135] D. R. Houck, L. C. Chen, P. J. Keller, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5800–5806.
- [136] U. Mocek, A. R. Knaggs, R. Tsuchiya, T. Nguyen, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7557–7568.
- [137] K. C. Nicolaou, S. Lee, A. Estrada, M. Zak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3736–3740; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3802–3806.

- [138] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, G. C. Freestone, S. H. Lee, X. Alvarez-Mico, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6088–6114.
- [139] K. Umemura, H. Noda, J. Yoshimura, A. Konn, Y. Yonezawa, C. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3539–3542.
- [140] J.-Y. Lu, H.-D. Arndt, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4205–4212.
- [141] M. Iwakawa, Y. Kobayashi, S. ichi Ikuta, J. Yoshimura, *Chem. Lett.* **1982**, 1975–1978.
- [142] K. Umemura, T. Tate, M. Yamaura, J. Yoshimura, Y. Yonezawa, C. Shin, *Synthesis* **1995**, 1423–1426.
- [143] K. Koeber-Plé, G. Massiot, *Synlett* **1994**, 759–760.
- [144] C. Shin, Y. Yamada, K. Hayashi, Y. Yonezawa, K. Umemura, T. Tanji, J. Yoshimura, *Heterocycles* **1996**, *43*, 891–898.
- [145] D. J. Bentley, J. Fairhurst, P. T. Gallagher, A. K. Manteuffel, C. J. Moody, J. L. Pinder, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 701–708.
- [146] T. Belhadj, A. Nowicki, C. J. Moody, *Synlett* **2006**, 3033–3036.
- [147] M. C. Kimber, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2008**, 591–593.
- [148] J.-Y. Lu, projektierte Dissertation, TU Dortmund, **2009**.
- [149] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
- [150] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
- [151] Y. Gololobov, L. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406.
- [152] M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106–3116; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3168–3178.
- [153] H. Staudinger, E. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861–886.
- [154] S. Eguchi, *ARKIVOC* **2005**, 98–119.
- [155] F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. de los Santos, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523–575.
- [156] J. Koketsu, Y. Ninomiya, Y. Suzuki, N. Koga, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 694–702.
- [157] W. Lu, C. Liu, C. Sun, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 1078–1083.
- [158] W. Lu, C. Sun, Q. Zang, C. Liu, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *311*, 491–498.
- [159] Y. Xue, D. Xie, G. Yan, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 9053–9058.
- [160] Y. Xue, C. Kim, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 7945–7951.
- [161] W. Lu, R. Zhang, Q. Zang, N. Wong, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 2061–2067.
- [162] F. P. Cossío, C. Alonso, B. Lecea, M. Ayerbe, G. Rubiales, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2839–2847.
- [163] T. Kawashima, T. Soda, R. Okazaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1096–1098; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1206–1208.

- [164] N. Kano, X. Hua, S. Kawa, T. Kawashima, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5237–5241.
- [165] N. Kano, J. Xing, S. Kawa, T. Kawashima, *Polyhedron* **2002**, *21*, 657–665.
- [166] M. B. Soellner, A. Tam, R. T. Raines, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9824–30.
- [167] J. Vidal, L. Guy, S. Sterin, A. Collet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4791–4793.
- [168] A. Armstrong, L. H. Jones, J. D. Knight, R. D. Kelsey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 713–716.
- [169] P. Fresneda, P. Molina, *Synlett* **2004**, 1–17.
- [170] R. Brossmer, H. Mack, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 933–936.
- [171] Y. Gololobov, N. Gusar, M. Chaus, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 793–799.
- [172] D. Lertpibulpanya, S. P. Marsden, I. Rodriguez-Garcia, C. A. Kilner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5000–5002; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5122–5124.
- [173] C. E. Headley, S. P. Marsden, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7185–9.
- [174] M. A. T. Maughan, I. G. Davies, T. D. W. Claridge, S. Courtney, P. Hay, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3788–3792; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3918–3922.
- [175] W. Kurosawa, H. Kobayashi, T. Kan, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9615–9628.
- [176] J. Mulzer, A. Meier, J. Buschmann, P. Luger, *Synthesis* **1996**, 123–132.
- [177] H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synlett* **2001**, 1003–1005.
- [178] K. C. Nicolaou, D. W. Kim, D. Schlawe, D. E. Lizos, R. G. D. Noronha, D. A. Longbottom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4925–4929; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5005–5009.
- [179] G. B. Kok, M. Campbell, B. Mackey, M. Itzstein, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2811–2815.
- [180] P. Alper, S. Hung, C. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6029–6032.
- [181] A. Habel, D. Spiteller, W. Boland, *J. Chromatogr. A* **2007**, *1165*, 182–190.
- [182] H. Takeuchi, S. Yanagida, T. Ozaki, S. Hagiwara, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431–434.
- [183] D. R. Williams, K. Shamim, J. P. Reddy, G. S. Amato, S. M. Shaw, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361–4.
- [184] F. Palacios, I. Deheredia, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2384–2390.
- [185] J. Barluenga, M. Ferrero, F. Palacios, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2193–2197.
- [186] G. Kok, M. Campbell, B. Mackey, M. vonItzstein, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2811–2815.
- [187] D. R. Williams, M. G. Fromhold, J. D. Earley, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721–4.
- [188] D. Shalev, S. Chiacchiera, A. Radkowsky, E. Kosower, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1689–1701.
- [189] G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651.

- [190] R. J. Detz, M. M. E. Delville, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777–3780; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3837–3840.
- [191] H. Miyabe, Y. Takemoto, *Synlett* **2005**, 1641–1655.
- [192] J. Jankowska, J. Paradowska, J. Mlynarski, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5281–5284.
- [193] S. W. Smith, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645–12647.
- [194] D. Cuervo, M. P. Gamasa, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 425–432.
- [195] D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, K. A. Scheidt, R. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029–10041.
- [196] A. Weissberg, B. Halak, M. Portnoy, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4556–4559.
- [197] J. Lu, S.-J. Ji, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2005**, 2345–2347.
- [198] I. Abrunhosa, M. Gulea, J. Levillain, S. Masson, *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 2851–2859.
- [199] T. Nishio, Y. Kodama, Y. Tsurumi, *Phosphorus Sulfur* **2005**, *180*, 1449–1450.
- [200] M. Riedrich, S. Harkal, H.-D. Arndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2701–2703; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2755–2758.
- [201] A. Reissert, *Berichte* **1897**, *30*, 1030–1053.
- [202] W. E. Noland, F. J. Baude, *Organic Syntheses* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 1973.
- [203] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. Kent, *Science* **1994**, *266*, 776–779.
- [204] P. E. Dawson, S. B. Kent, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 923–960.
- [205] B. Nilsson, M. Soellner, R. Raines, *Annu. Rev. Bioph. Biom.* **2005**, *34*, 91–118.
- [206] C. P. R. Hackenberger, D. Schwarzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10030–10074; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10182–10228.
- [207] T. Wieland, E. Bokelmann, L. Bauer, H. Lang, H. Lau, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *583*, 129–149.
- [208] B. Ayers, U. Blaschke, J. Camarero, G. Cotton, M. Holford, T. Muir, *Biopolymers* **1999**, *51*, 343–354.
- [209] J. Camarero, B. Hackel, J. de Yoreo, A. Mitchell, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4145–4151.
- [210] J. Tulla-Puche, G. Barany, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 41–4107.
- [211] Z. Dekan, F. A. Paczkowski, R. J. Lewis, P. F. Alewood, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 307–312.
- [212] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergstrasser, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473–8480.
- [213] J. Herbert, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 817–819.
- [214] S. Kumar, R. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1040–1045.
- [215] L. Lapatsanis, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4697–4698.
- [216] B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453–2472.

- [217] J. Bakke, A. Frohaug, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 310–318.
- [218] J. Bakke, A. Frohaug, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 507–513.
- [219] M. M. Bowers-Nemia, M. M. Joullié, *Heterocycles* **1983**, *20*, 817–828.
- [220] K. Tanaka, H. Sawanishi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10029–10042.
- [221] K. Tanaka, H. Sawanishi, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 71–77.
- [222] J. Coudret, B. Waegell, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 115–122.
- [223] A. Srinivasan, R. Stephenson, R. Olsen, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2256–2260.
- [224] K. Nakamura, T. Isaka, H. Toshima, M. Kodaka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7221–7224.
- [225] P. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.
- [226] H. Bauer, *Berichte* **1913**, *46*, 92–98.
- [227] M. Dessolin, M. Guillerez, N. Thieriet, F. Guibe, A. Loffet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5741–5744.
- [228] K. C. Nicolaou, A. Estrada, M. Zak, S. Lee, B. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1402–1406.
- [229] C.-X. Fan, X.-L. Hao, Y.-H. Ye, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1455–1460.
- [230] H. Li, X. Jiang, Y.-H. Ye, C. Fan, T. Romoff, M. Goodman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91–93.
- [231] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1712–1725.
- [232] S. Friedrich-Bochnitschek, H. Waldmann, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 751–756.
- [233] D. Bang, S. Kent, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2534–2538; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2588–2592.
- [234] R. Mozingo, *Org. Synth.* **1941**, *21*, 15–22.
- [235] W. H. Hartung, R. Simonoff, *Org. React.* **1953**, *VI*, 263–326.
- [236] G. M. Anantharamaiah, K. M. Sivanandaiah, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 490–491.
- [237] M. Sakaitani, N. Kurokawa, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3753–3754.
- [238] K. Rupprecht, R. Baker, J. Boger, A. Davis, P. Hodges, J. Kinneary, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 233–236.
- [239] S. Hashimoto, Y. Miyazaki, T. Shinoda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7195–7198.
- [240] D. Evans, S. Miller, M. Ennis, P. Ornstein, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1067–1069.
- [241] V. Theodorou, K. Skobridis, A. G. Tzakos, V. Ragoussis, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230–8233.
- [242] P. Gassman, W. Schenk, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918–920.
- [243] T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2793–2796.

- [244] J. Otera, T. Yano, A. Kawabata, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2383–2386.
- [245] P. Baumhof, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3672–3674; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3784–3786.
- [246] N. Remme, K. Koschek, C. Schneider, *Synlett* **2007**, 491–493.
- [247] M. Sakaitani, Y. Ohfuné, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 870–876.
- [248] H. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515.
- [249] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier – Butterworth-Heinemann, Oxford, UK, **2003**.
- [250] D. R. Coulson, L. C. Satek, S. O. Grim, *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121–124.
- [251] J. Rudolph, H. Theis, R. Hanke, R. Endermann, L. Johannsen, F. Geschke, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 619–626.
- [252] P. Nyffeler, C. Liang, K. Koeller, C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10773–10778.
- [253] T. J. Styers, A. Kekec, R. Rodriguez, J. D. Brown, J. Cajica, P.-S. Pan, E. Parry, C. L. Carroll, I. Medina, R. Corral, S. Lapera, K. Otrubova, C.-M. Pan, K. L. McGuire, S. R. McAlpine, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5625–5631.
- [254] B. Loubinoux, P. Gerardin, *Tetrahedron* **1991**, 47, 239–248.
- [255] X. Zhang, A. Schmitt, W. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5335–5338.
- [256] M. Molina, C. Delvalle, A. Escribano, J. Ezquerro, C. Pedregal, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3801–3808.

A. Abkürzungsverzeichnis

[α] Spezifische optische Drehung

Abb. Abbildung

Ac Acetyl

AIBN Azo-bis-(isobutyronitril)

All Allyl

Alloc Allyloxycarbonyl

Äquiv. Äquivalent

BIOS *biology-oriented synthesis*

Bn Benzyl

Boc *tert*-Butyloxycarbonyl

COSY *Correlated Spectroscopy*

δ Chemische Verschiebung

DFT Dichtefunktionaltheorie

DAST Diethylaminoschwefeltrifluorid

dba Dibenzylidenaceton

DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

d.e. Diastereomerenüberschuss

DC Dünnschichtchromatographie

DCC Dicyclohexylcarbodiimid

DDQ 2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinon

Deoxo-Fluor Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid

DEPBT 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on

DHP 3,4-Dihydro-2H-pyran

DIAD Diisopropylloxycarbonyldiimin

DIC Diisopropylcarbodiimid

DIPEA Diisopropylethylamin

DMF *N,N*-Dimethylformamid

DMA *N,N*-Dimethylacetamid

DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
Dpm	Diphenylmethyl
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
e.e	Enantiomerenüberschuss
EF	Elongationsfaktor
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
FDPP	Diphenylphosphorylpentafluorphenol
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HATU	(1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol)yl-tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HCT-116	Darmkrebszelllinie
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOBt	1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatografie
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
HV	Hochvakuum
IC₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
i.d.R	in der Regel
IR	Infrarot
i.V.	im Vakuum
konz.	konzentriert
MALDI	<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization</i>
Me	Methyl
min	Minute
Mmt	Monomethoxytrityl
MO	Molekülorbital
MS	Massenspektroskopie
Ms	Methylsulfonyl

MTBE Methyl-*tert*-butylether
 $\tilde{\nu}$ Wellenzahl
NBS *N*-Bromsuccinimid
NCL Native Chemische Ligation
NMM *N*-Methylmorpholin
NMR *Nuclear Magnetic Resonance*
NOE *Nuclear Overhauser Effect/Enhancement*
NRPS nichtribosomale Peptidsynthese
Ox Oxidation
PE Petrolether
PG Schutzgruppe
Ph Phenyl
P_i Phosphat
PICC *proximity induced covalent capture*
PMB 4-Methoxybenzyl
PPA Polyphosphorsäure
ppm *parts per million*
Pr Propyl
PSSC *protein structure similarity clustering*
PyBOP (Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidin-phosphoniumhexafluorophosphat
Pyr Pyridin
R_f Retentionsfaktor
R_t Retentionszeit
rRNA ribosomale Ribonukleinsäure
RT Raumtemperatur
SAR *structure activity relationship*
SCONP *structural classification of natural products*
t Zeit
T Temperatur
TBAF Tetrabutylammoniumfluorid
TBS *tert*-Butyldimetylsilyl
TCEP Tris(2-carboxyethyl)phosphin
Tf Trifluoromethansulfonyl
TFA Trifluoressigsäure
TFP Tri(2-furyl)phosphan

A. Abkürzungsverzeichnis

THF Tetrahydrofuran

THP Tetrahydropyran

Tip Triisopropylphenyl

TIPS Triisopropylsilyl

Trt Trityl

TOTU O-[(Ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumtetrafluorborat.

Ts *p*-Toluolsulfonyl

Tzl Thiazol

UV Ultraviolet

Vis Visuel

vgl. vergleiche

Alle weiteren Abkürzungen sind JUPAC- bzw. SI-konform.

B. Analytische Daten zu Aza-Wittig-Ringschlüssen

B. Analytische Daten zu Aza-Wittig-Ringschlüssen

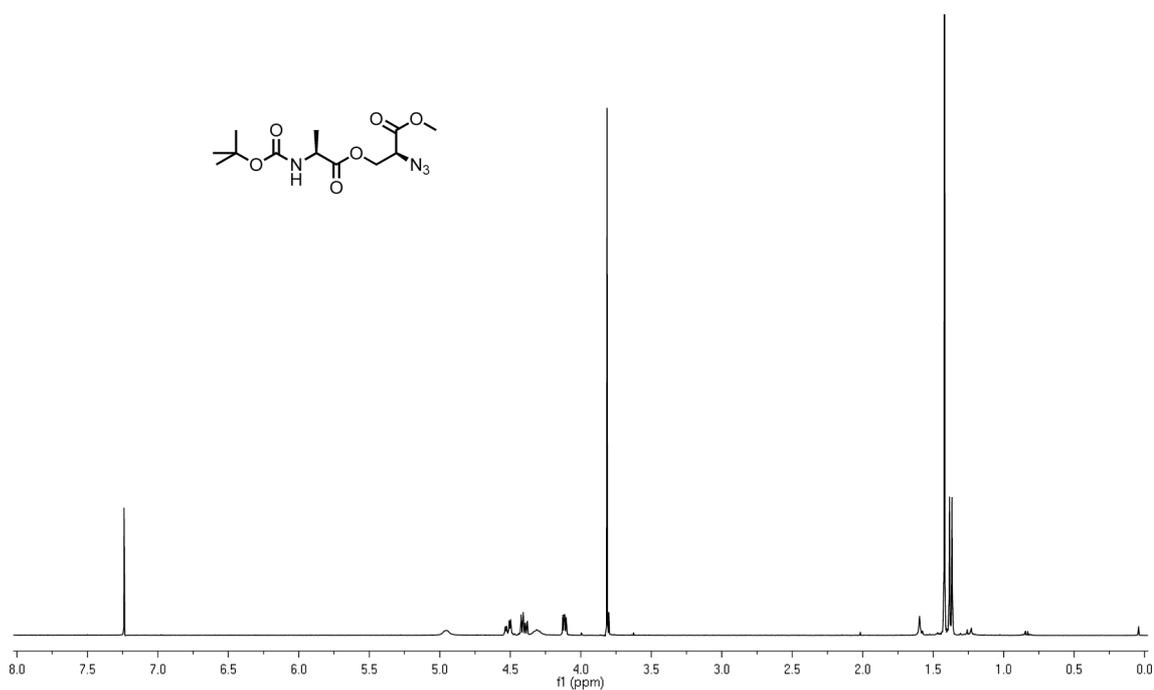


Abb. B.1.: $^1\text{H-NMR}$ von Azidoester 168a in CDCl_3 .

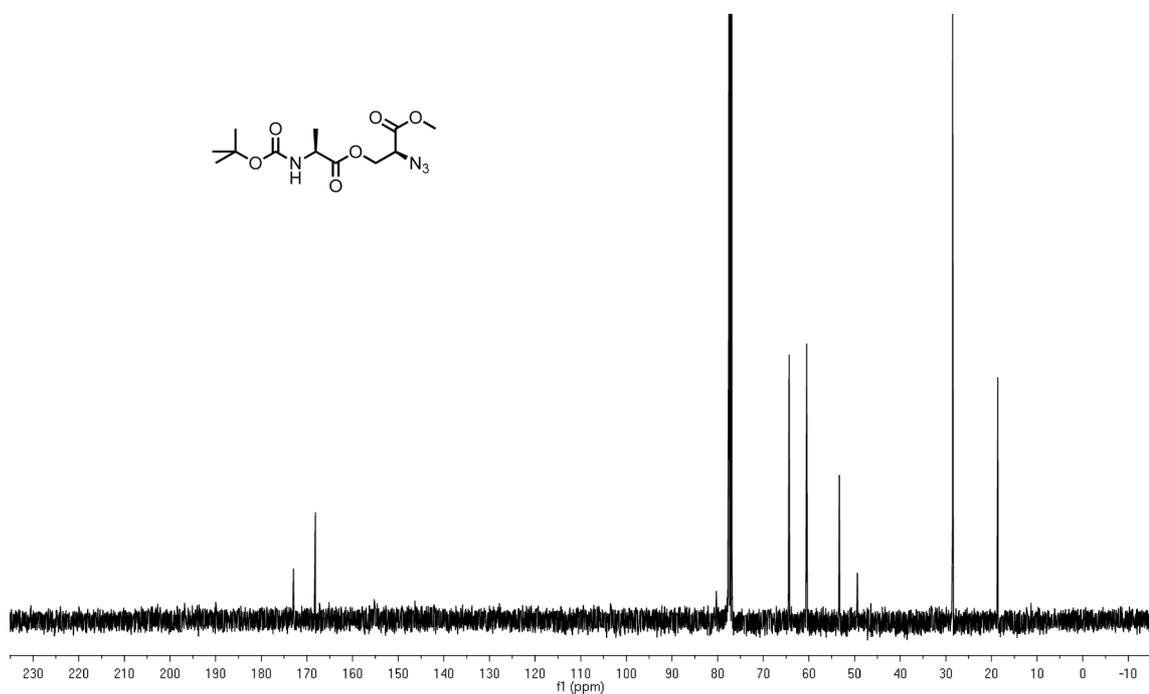


Abb. B.2.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Azidoester 168a in CDCl_3 .

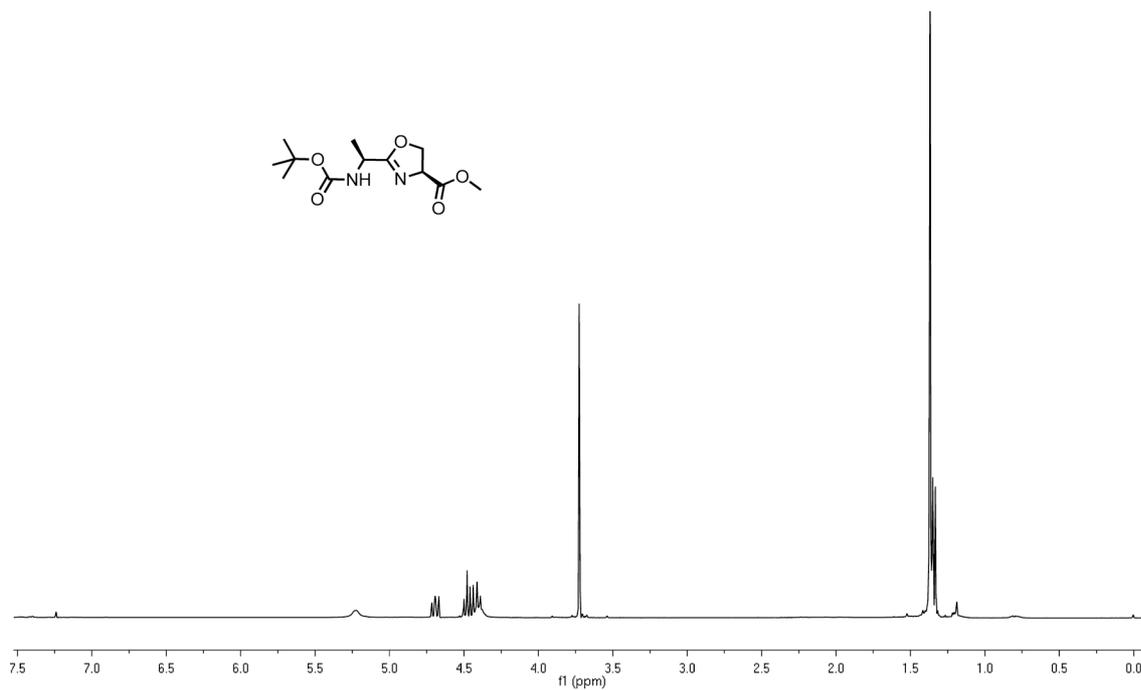


Abb. B.3.: $^1\text{H-NMR}$ von Oxazolin 169a in CDCl_3 .

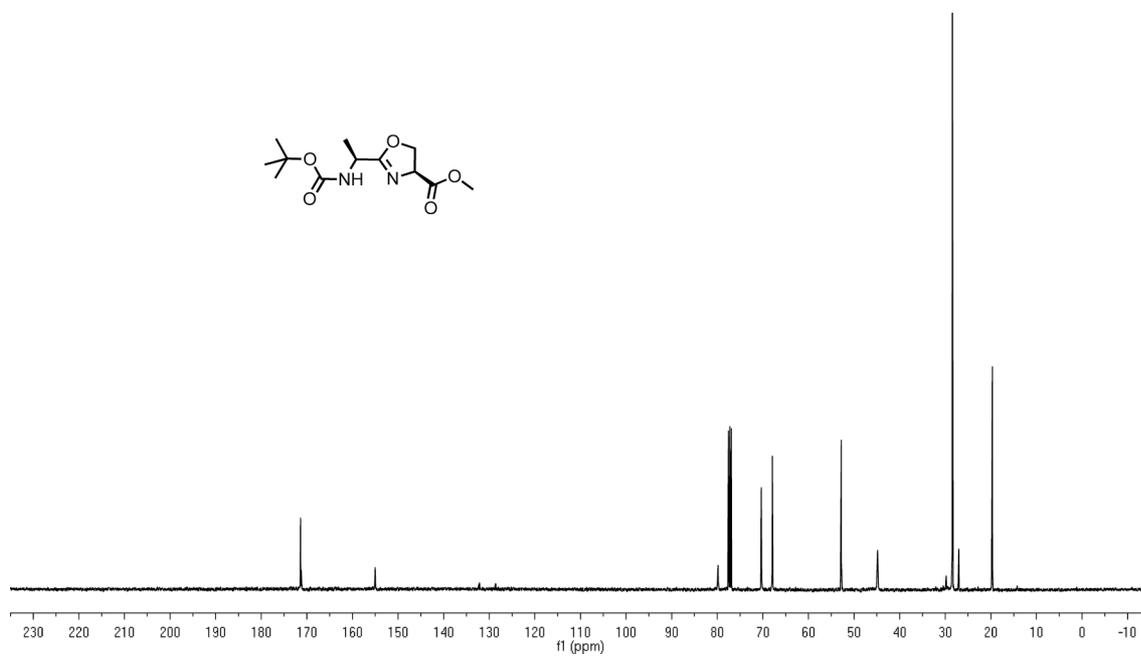


Abb. B.4.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Oxazolin 169a in CDCl_3 .

B. Analytische Daten zu Aza-Wittig-Ringschlüssen

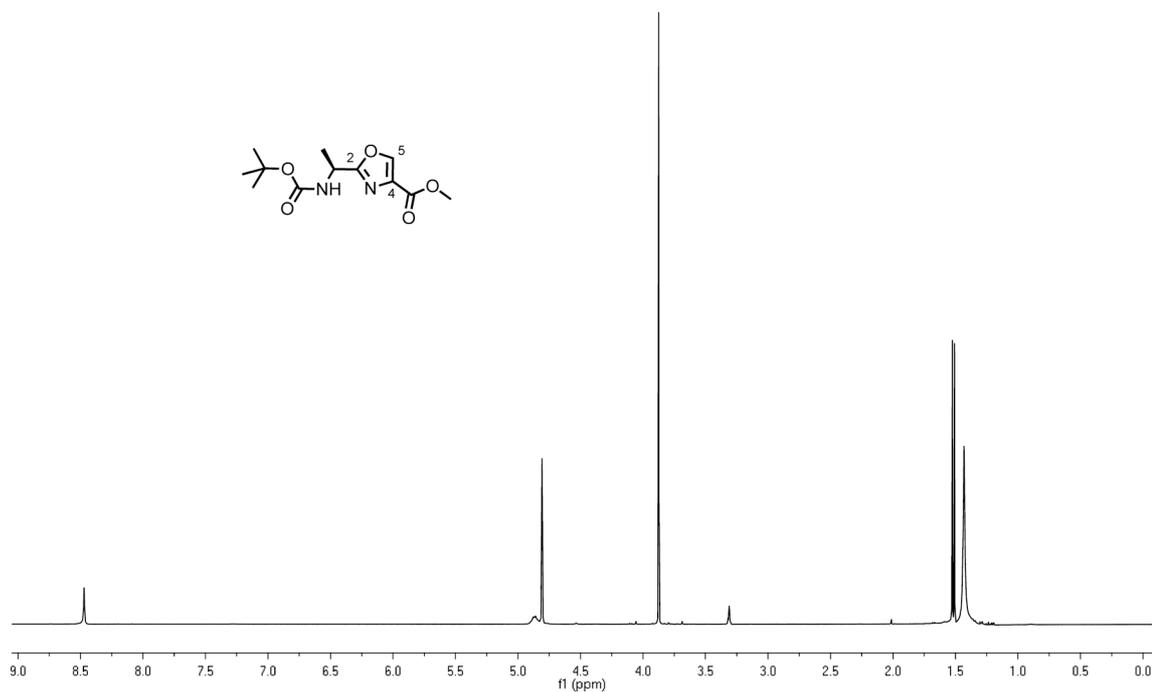


Abb. B.5.: ¹H-NMR von Oxazol 170a in CD₃OD.

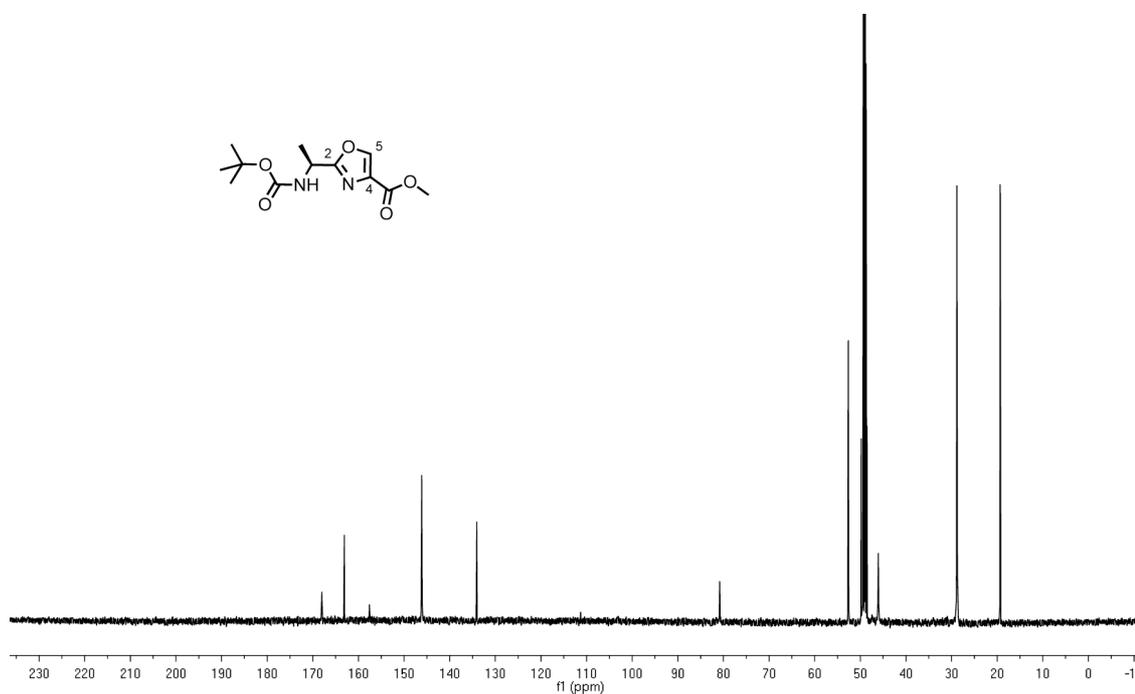


Abb. B.6.: ¹³C-NMR von Oxazol 170a in CD₃OD.

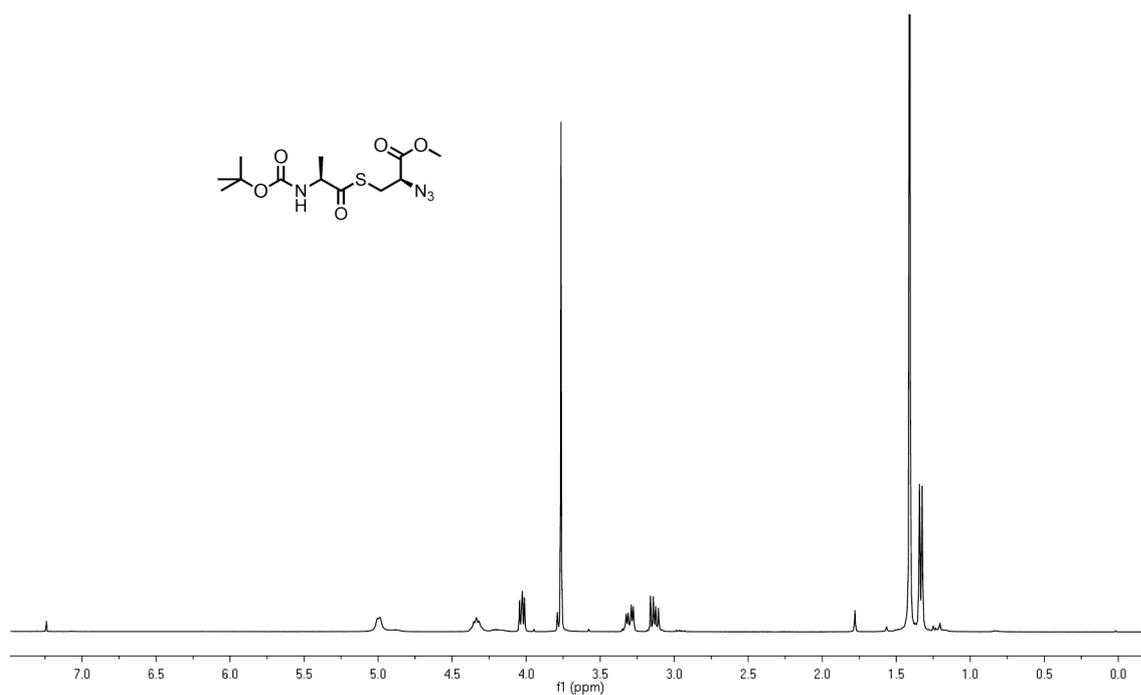


Abb. B.7.: $^1\text{H-NMR}$ von Azidothioester **172a** in CDCl_3 .

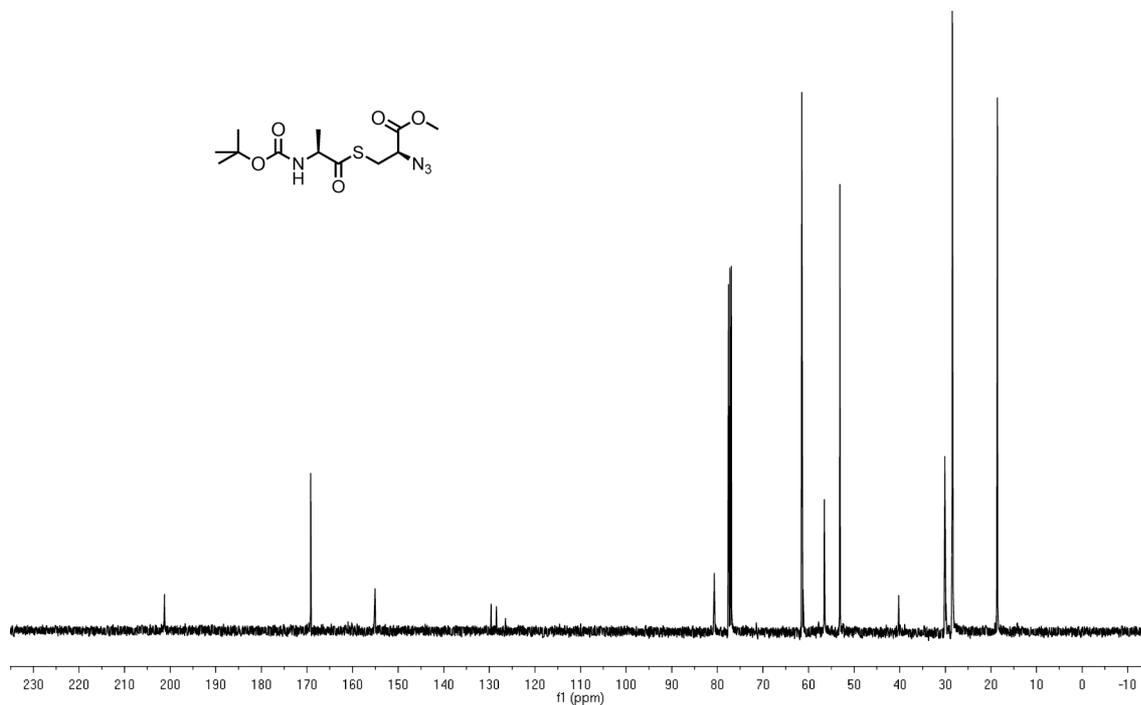


Abb. B.8.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Azidothioester **172a** in CDCl_3 .

B. Analytische Daten zu Aza-Wittig-Ringschlüssen

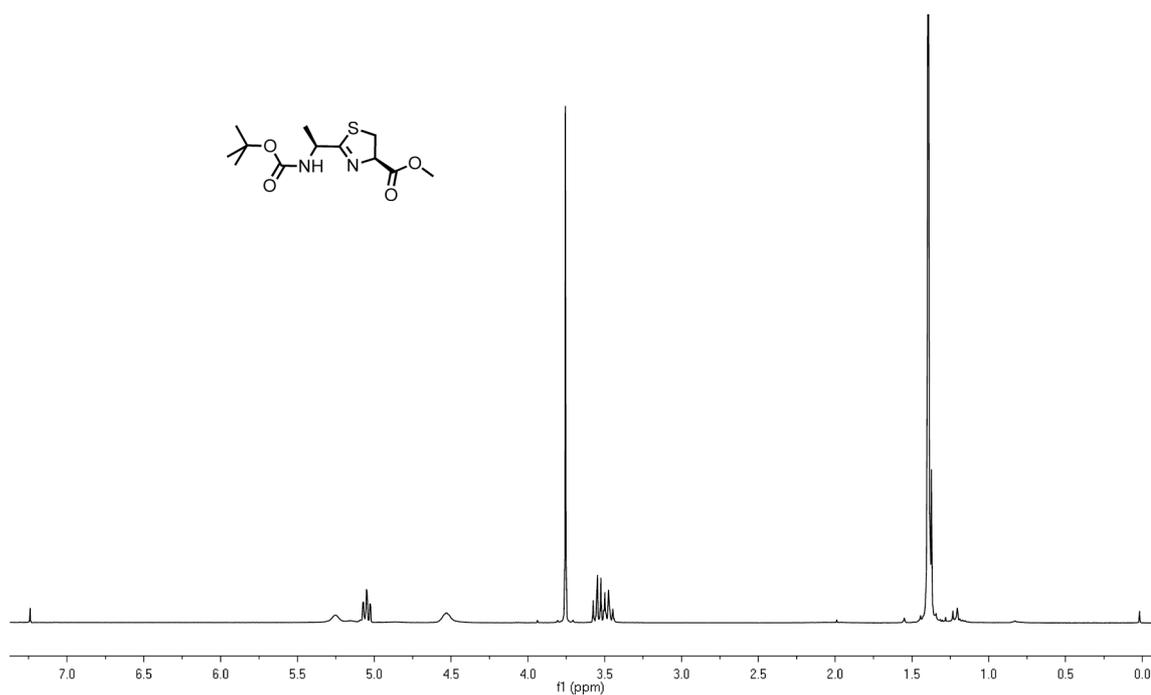


Abb. B.9.: ^1H -NMR von Thiazolin 173a in CDCl_3 .

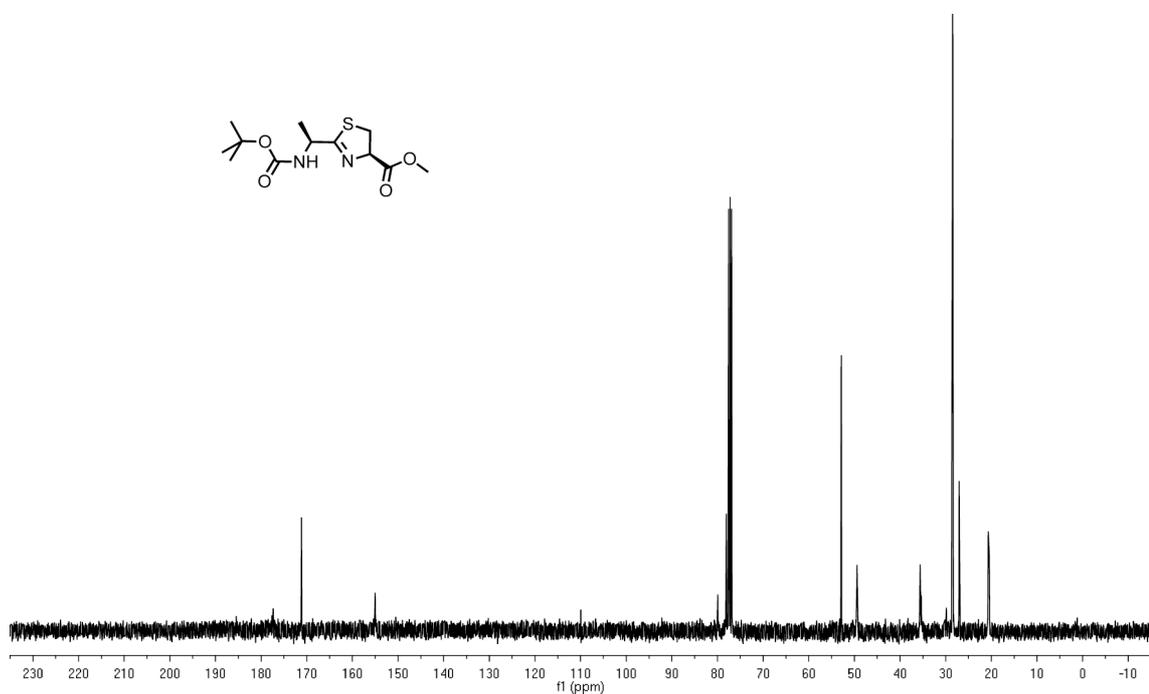


Abb. B.10.: ^{13}C -NMR von Thiazolin 173a in CDCl_3 .

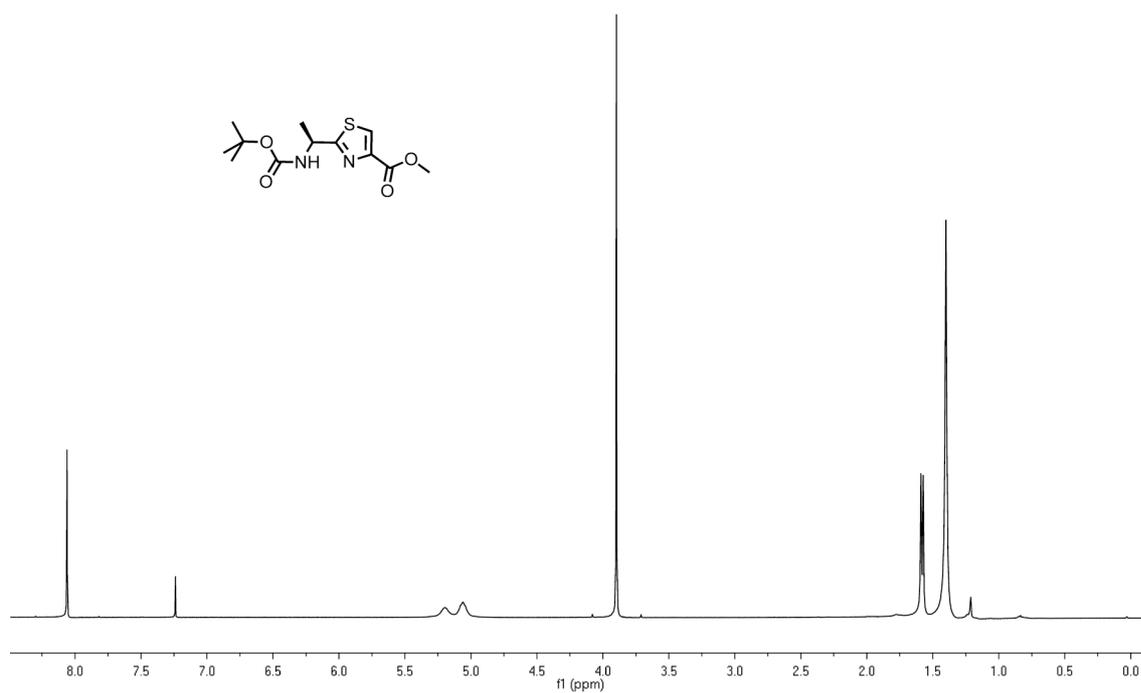


Abb. B.11.: $^1\text{H-NMR}$ von Thiazol 174a in CDCl_3 .

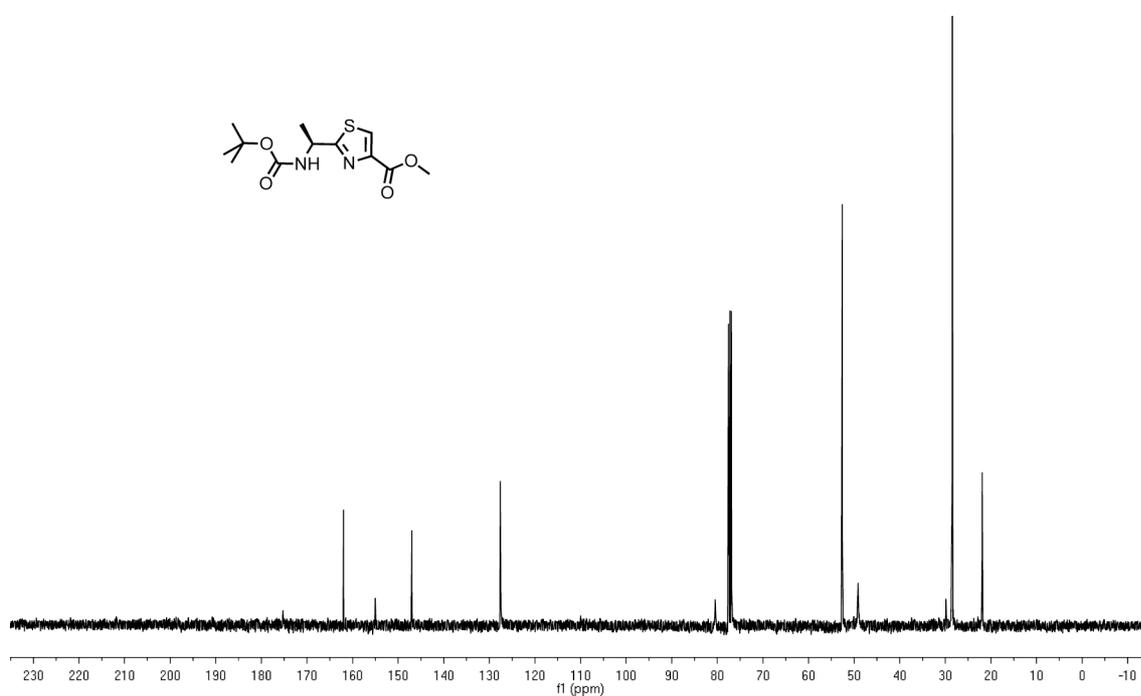


Abb. B.12.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Thiazol 174a in CDCl_3 .

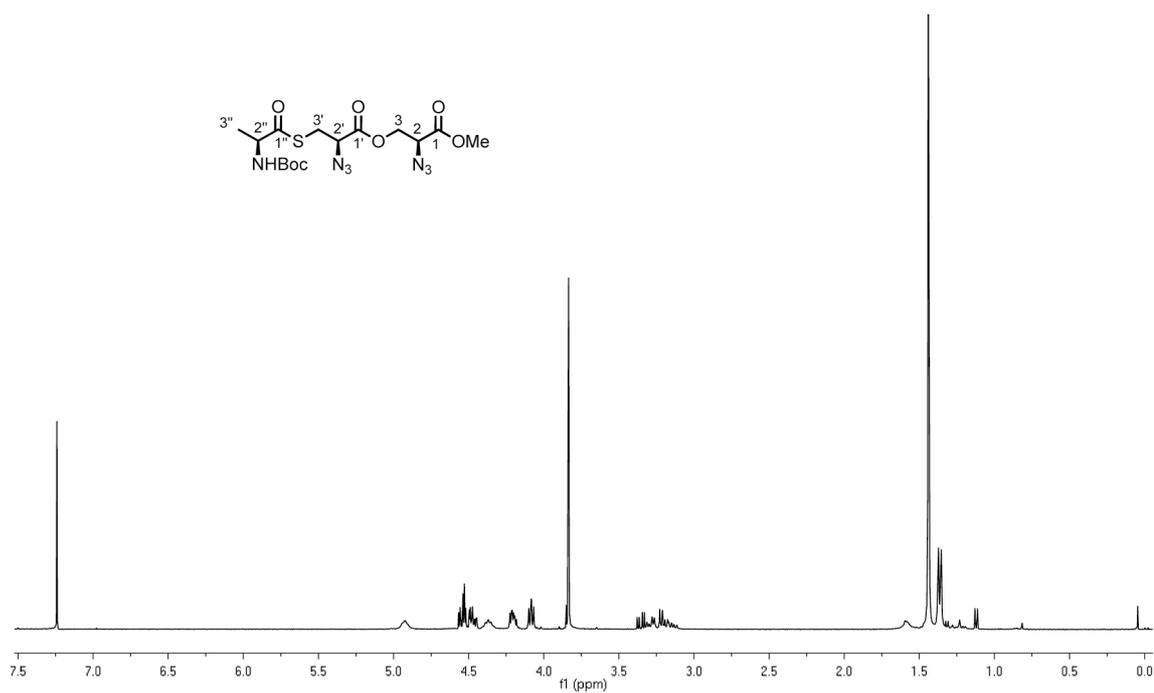


Abb. B.13.: ¹H-NMR von Bisazidoester 181c in CDCl₃.

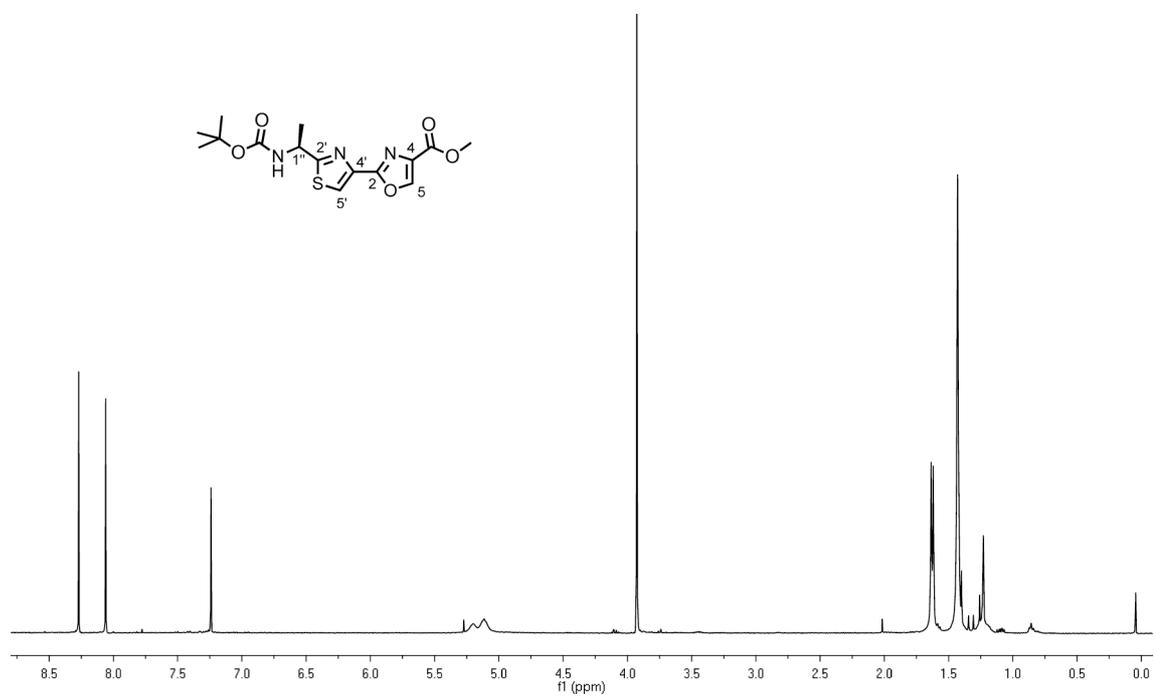


Abb. B.14.: ¹H-NMR von Bisazol 183c in CDCl₃.

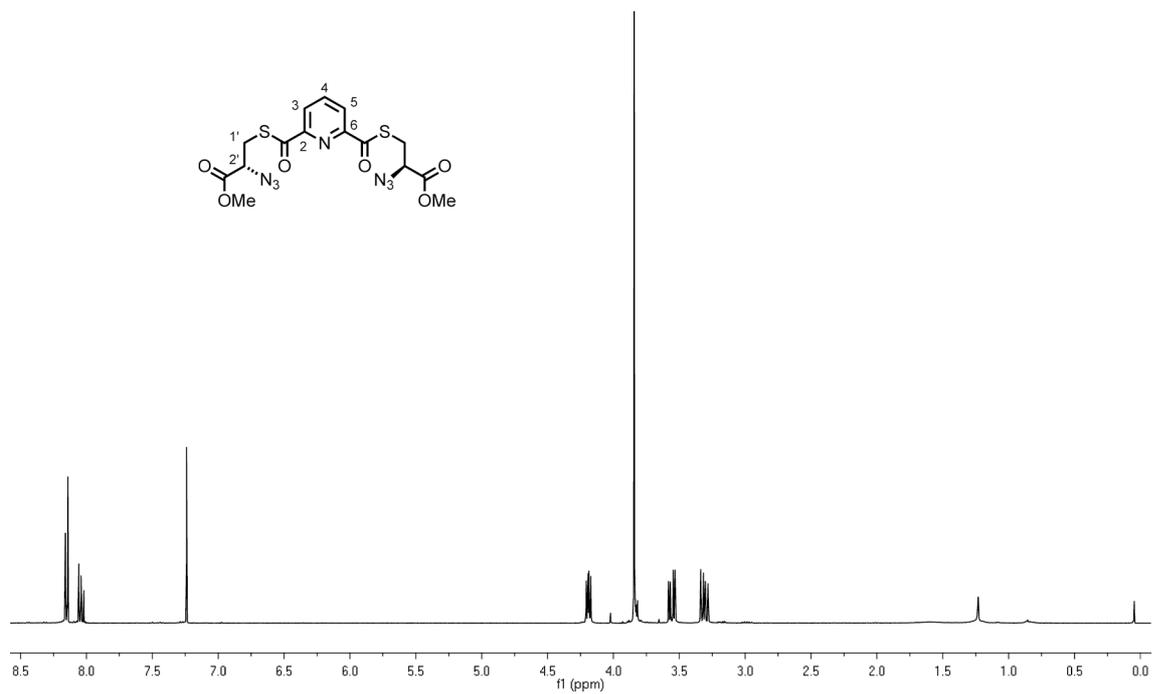


Abb. B.15.: ^1H -NMR von Bisazidothioester **321** in CDCl_3 .

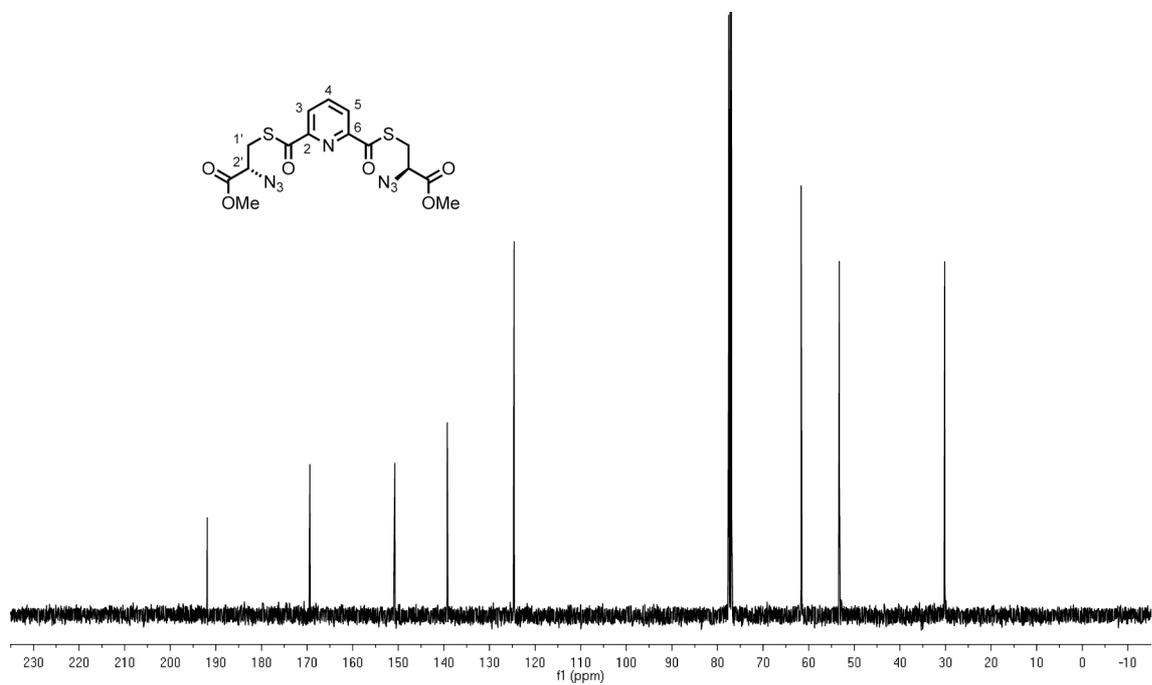


Abb. B.16.: ^{13}C -NMR von Bisazidothioester **321** in CDCl_3 .

B. Analytische Daten zu Aza-Wittig-Ringschlüssen

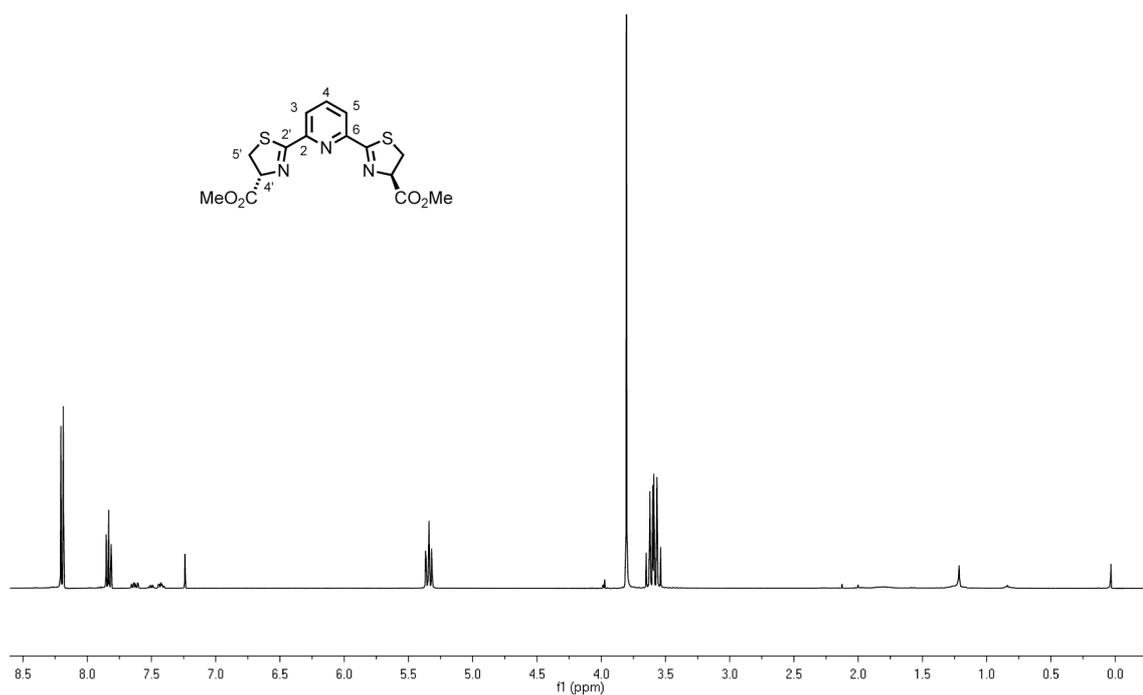


Abb. B.17.: $^1\text{H-NMR}$ von Bisthiazolylpyridin **322** in CDCl_3 .

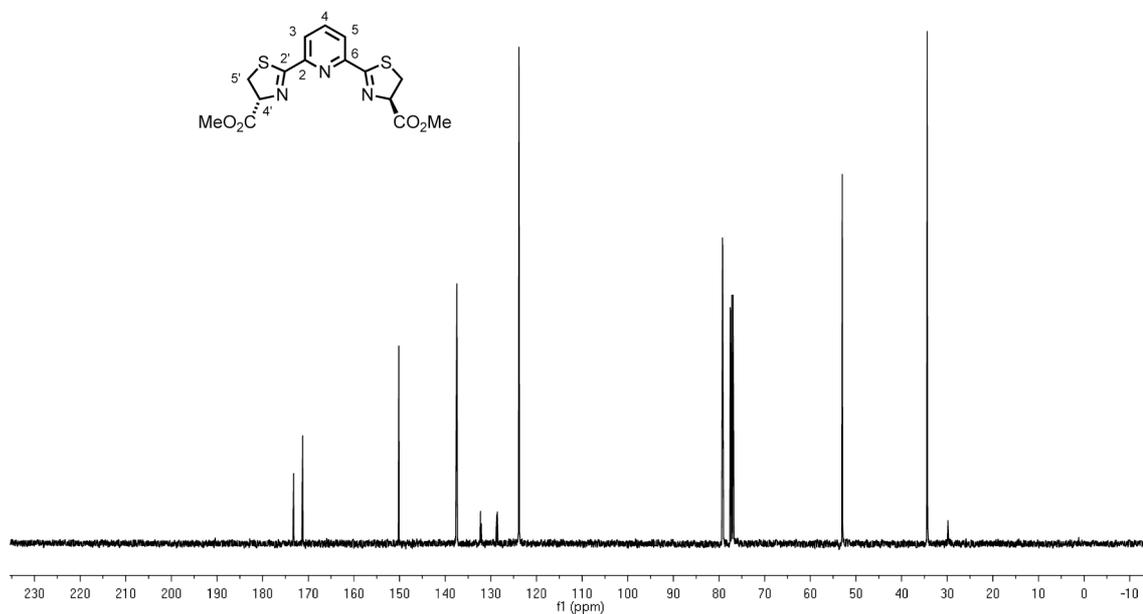


Abb. B.18.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Bisthiazolylpyridin **322** in CDCl_3 .

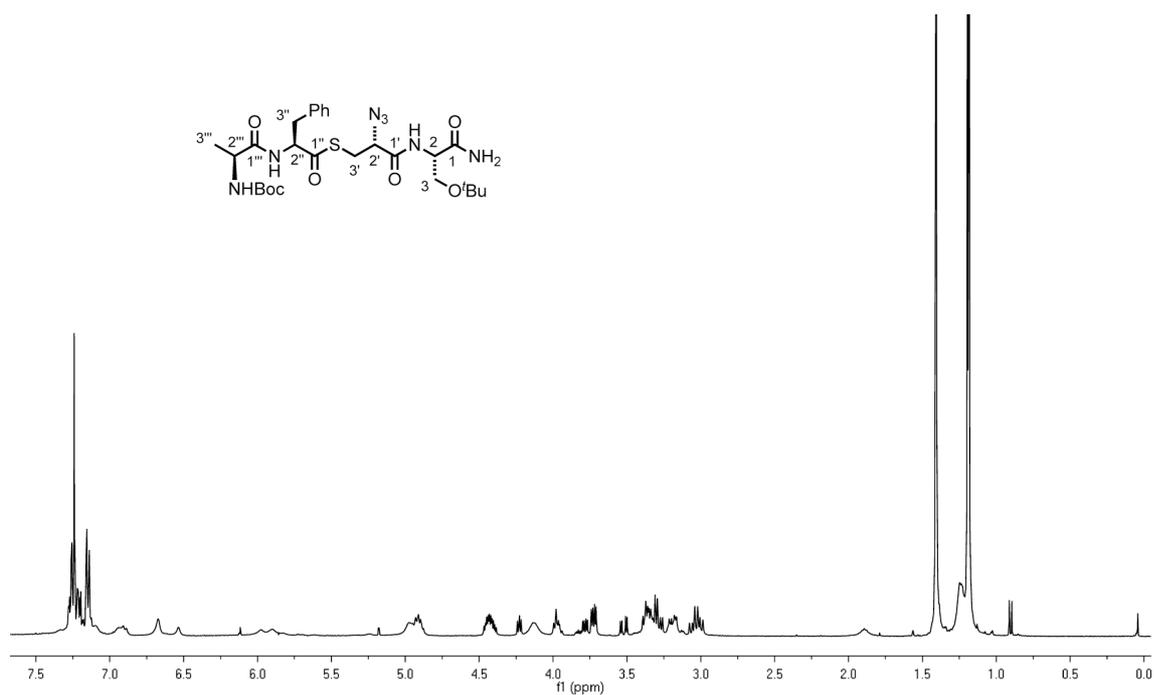


Abb. B.19.: $^1\text{H-NMR}$ von Peptidothioester **191** in CDCl_3 .

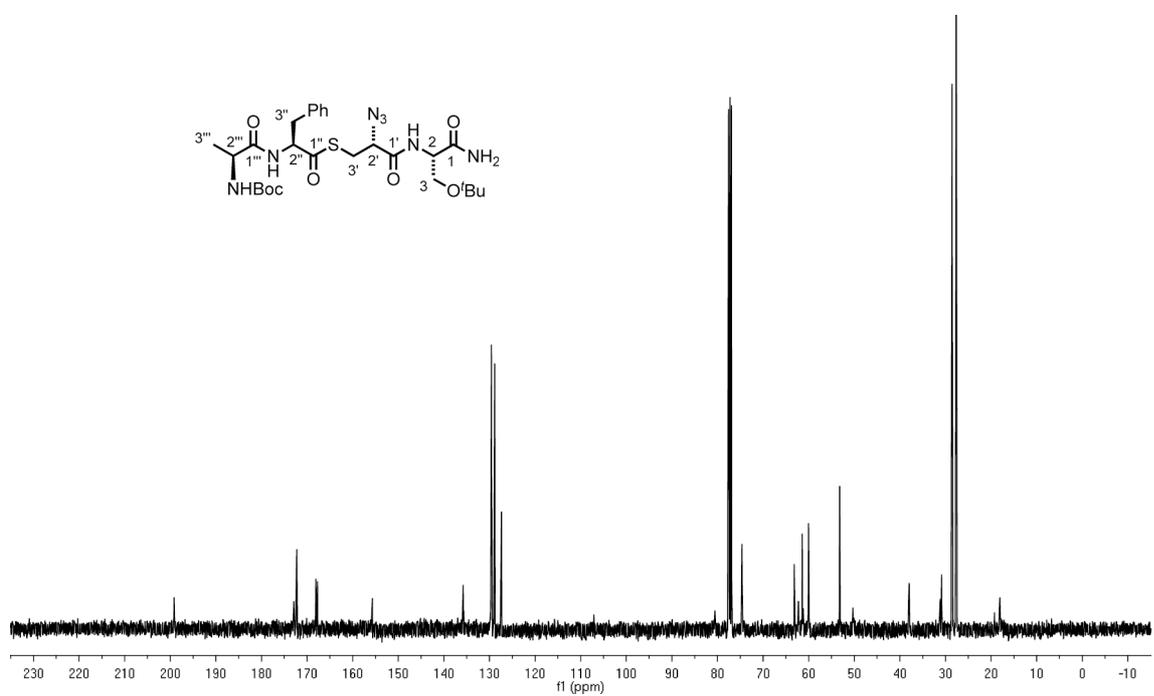


Abb. B.20.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Peptidothioester **191** in CDCl_3 .

B. Analytische Daten zu Aza-Wittig-Ringschlüssen

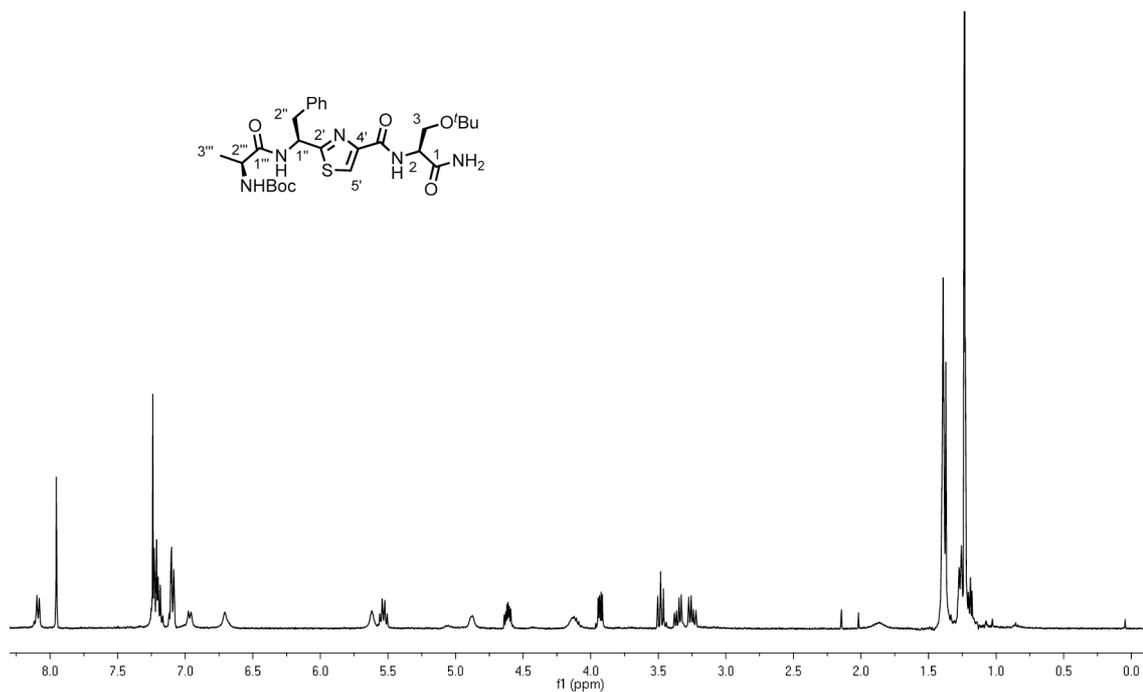


Abb. B.21.: $^1\text{H-NMR}$ von Peptidothiazol 193 in CDCl_3 .

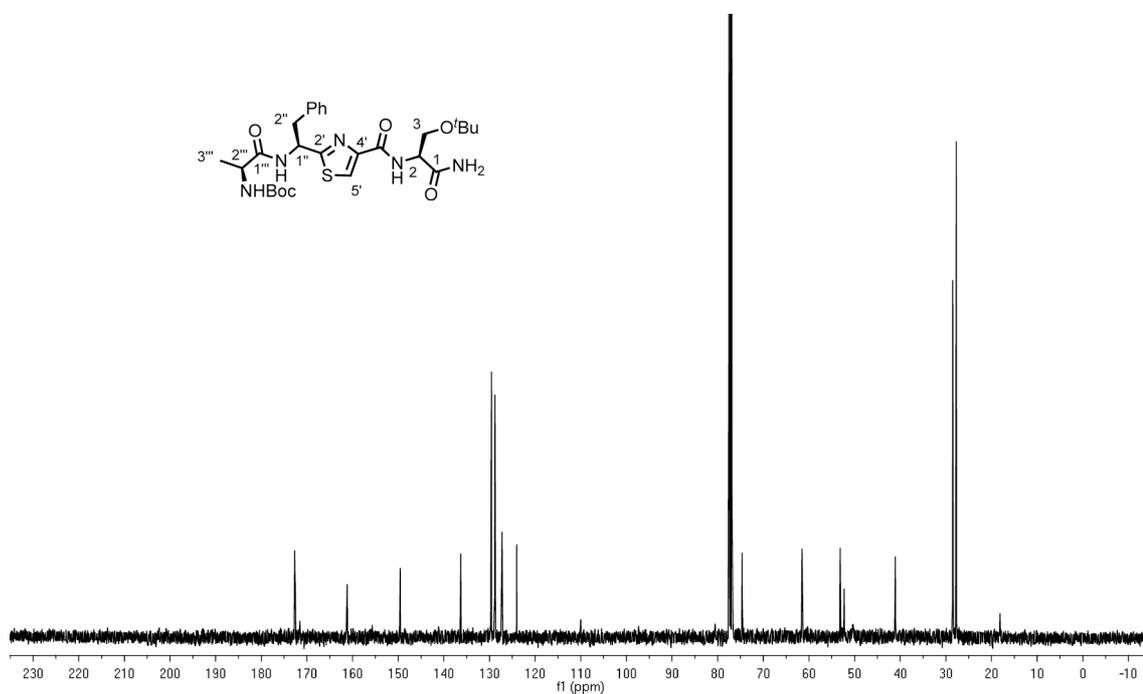


Abb. B.22.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Peptidothiazol 193 in CDCl_3 .

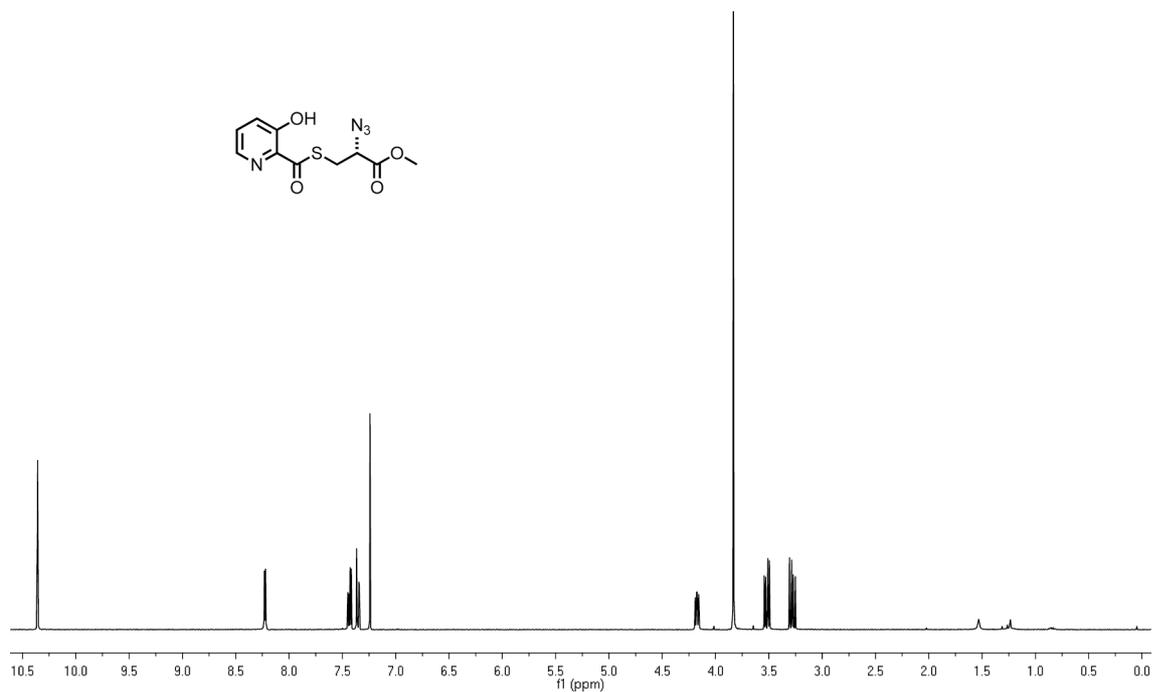


Abb. B.23.: ¹H-NMR von Pyridylthioester 331 in CDCl₃.

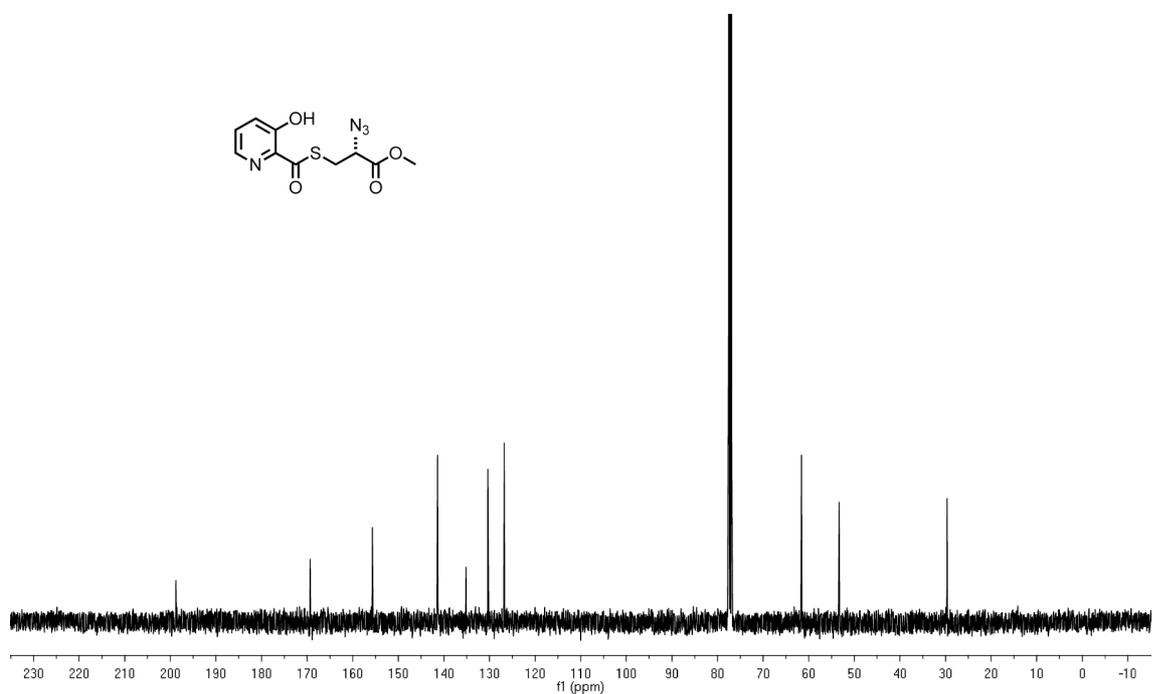


Abb. B.24.: ¹³C-NMR von Pyridylthioester 331 in CDCl₃.

B. Analytische Daten zu Aza-Wittig-Ringschlüssen

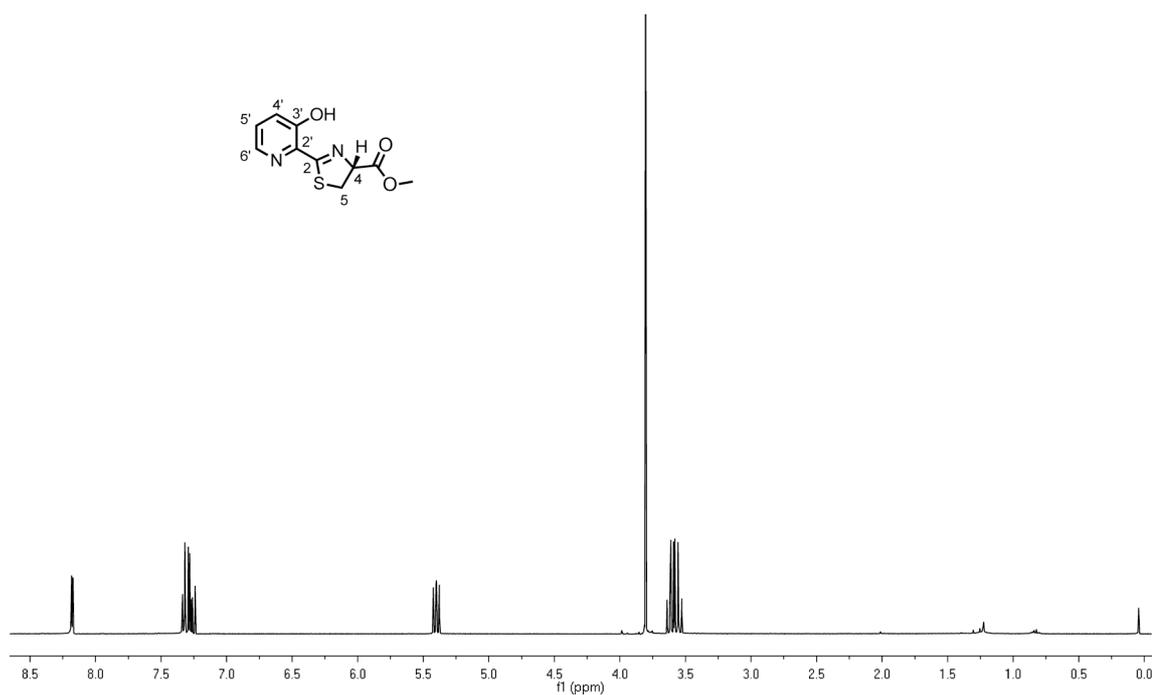


Abb. B.25.: ^1H -NMR von Pyridylthiazol 332 in CDCl_3 .

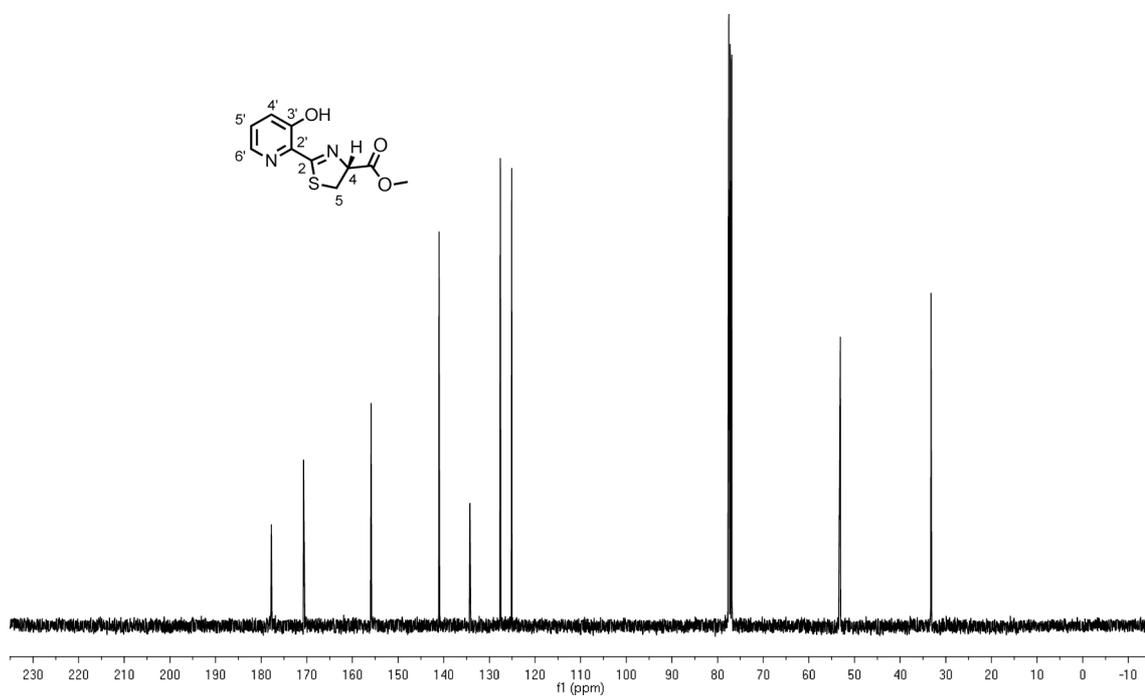


Abb. B.26.: ^{13}C -NMR von Pyridylthiazol 332 in CDCl_3 .

C. NMR-Studien zu Aza-Wittig-Ringschlüssen

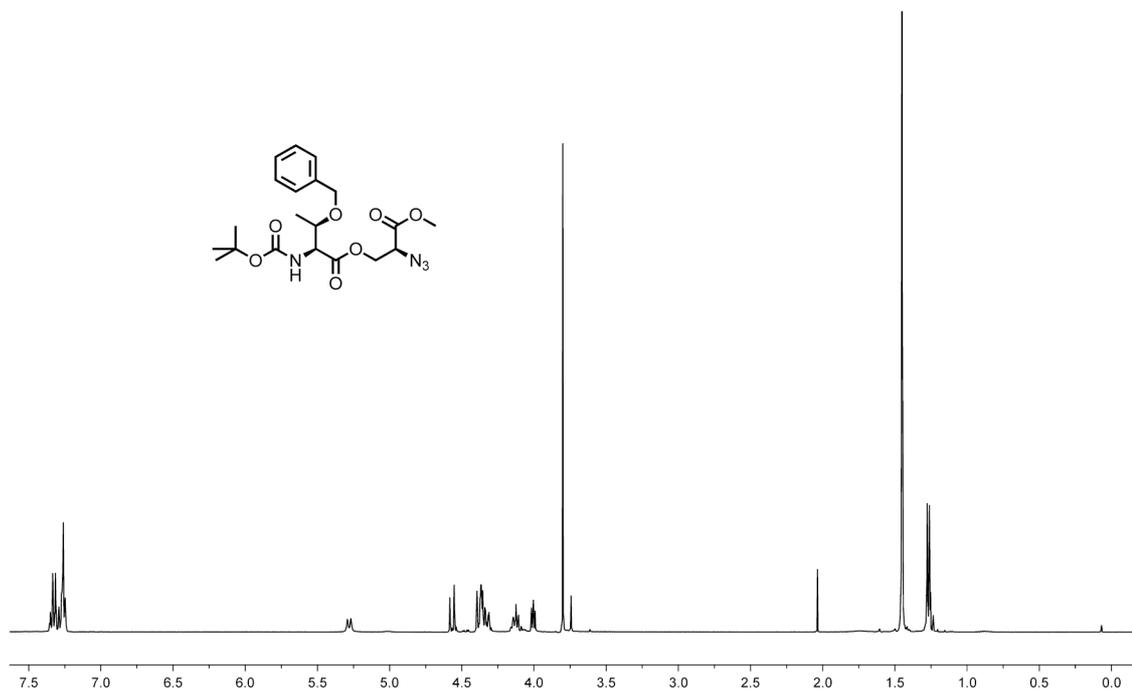


Abb. C.1.: ¹H-NMR von Azid 168i in CDCl₃.

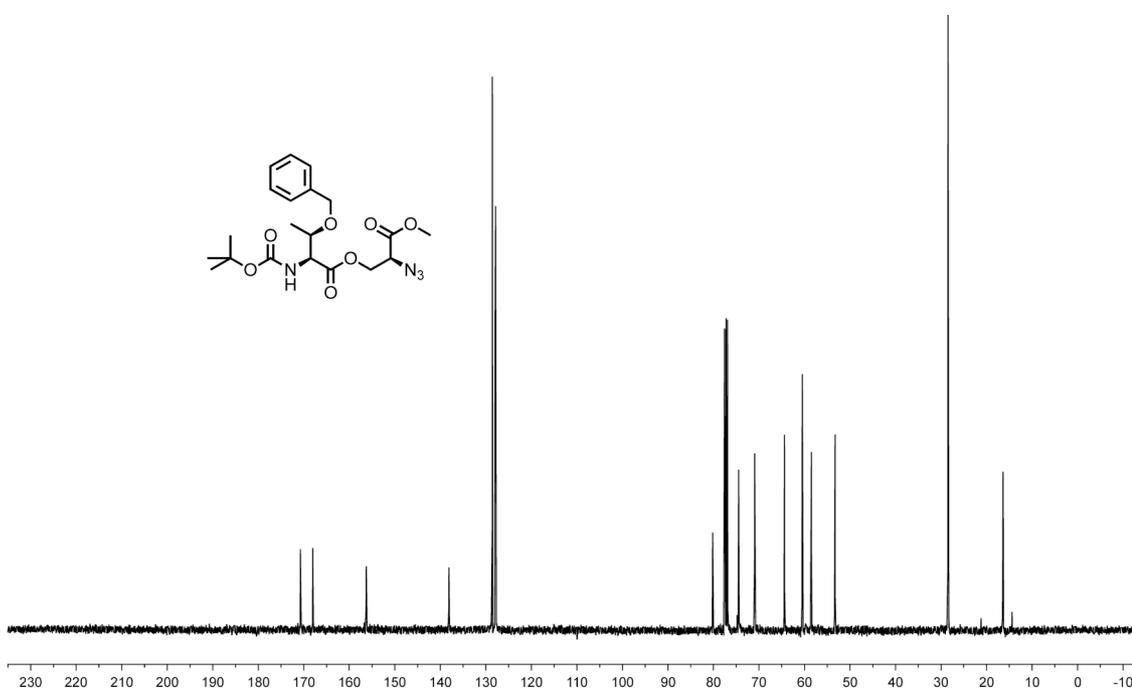


Abb. C.2.: ¹³C-NMR von Azid 168i in CDCl₃.

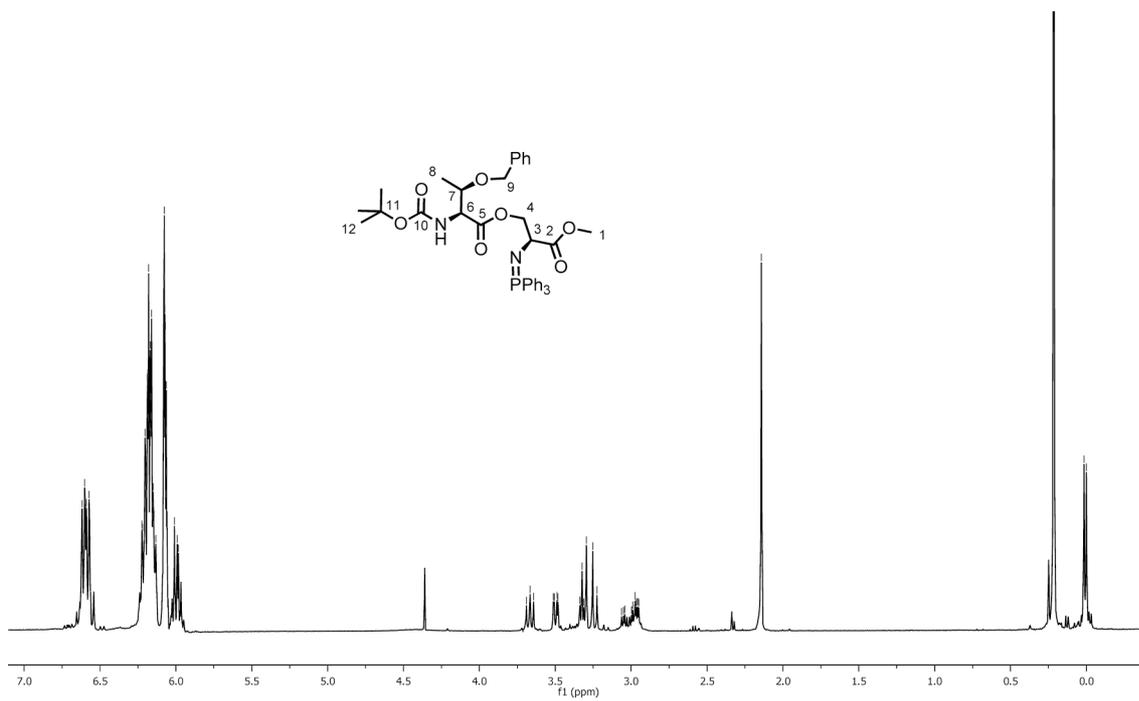


Abb. C.3.: ^1H -NMR von Iminophosphoran 175 in Pyridin- d_5 .

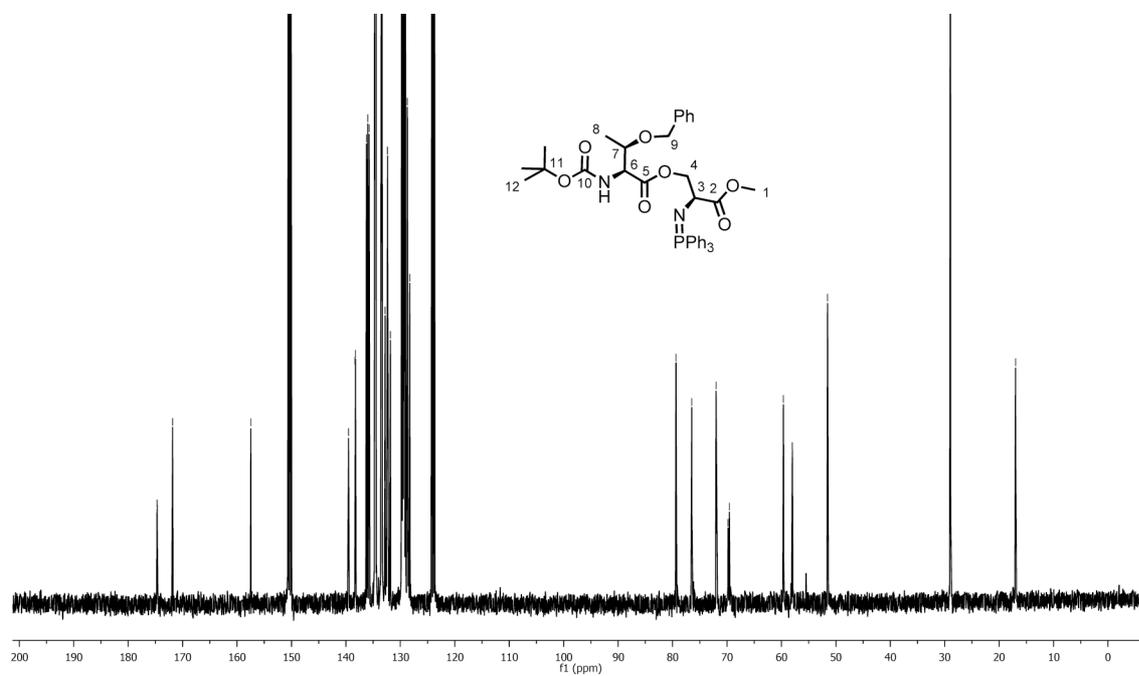


Abb. C.4.: ^{13}C -NMR von Iminophosphoran 175 in Pyridin- d_5 .

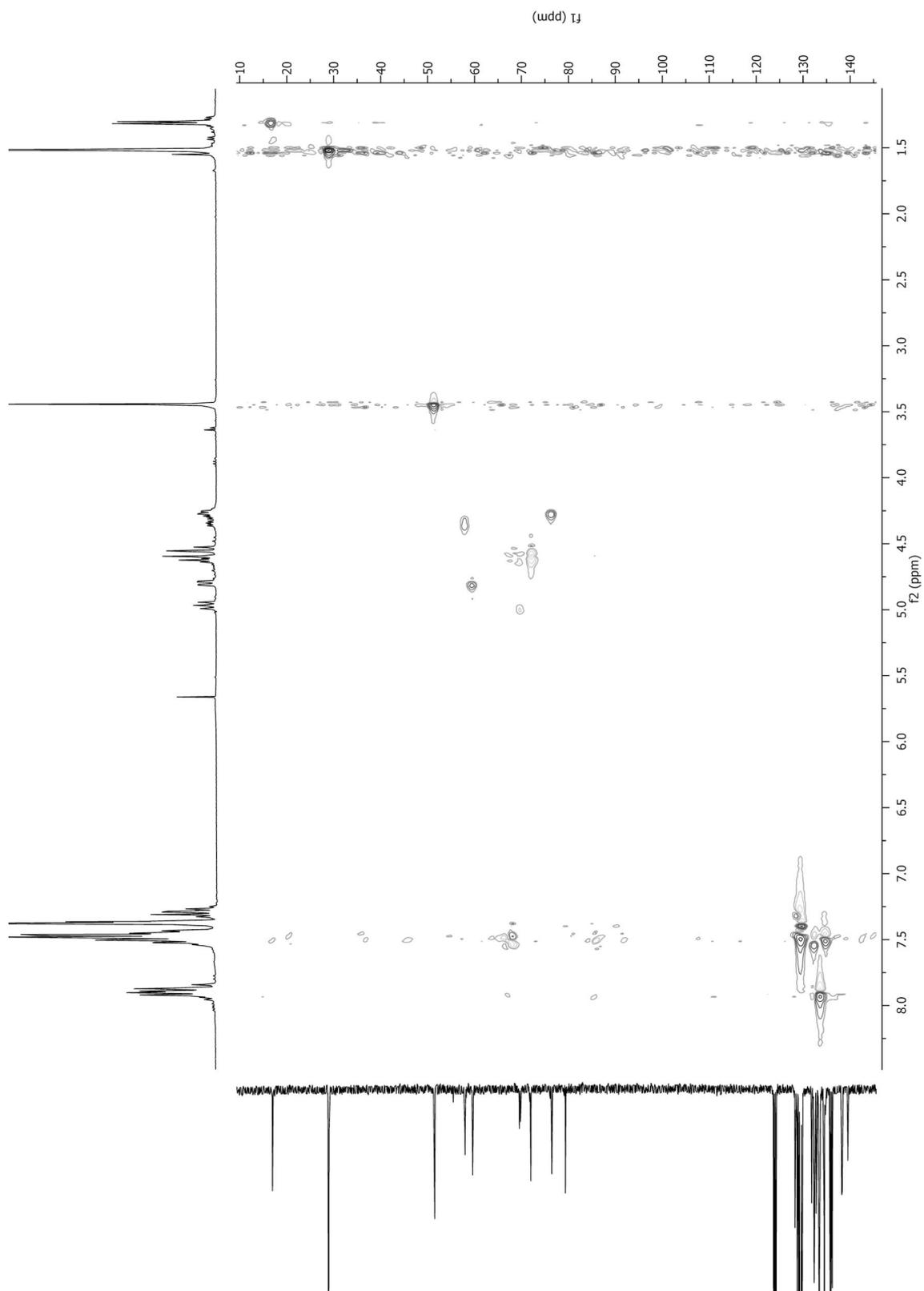


Abb. C.5.: gHSQC-NMR von Iminophosphoran 175 in Pyridin- d_5 .

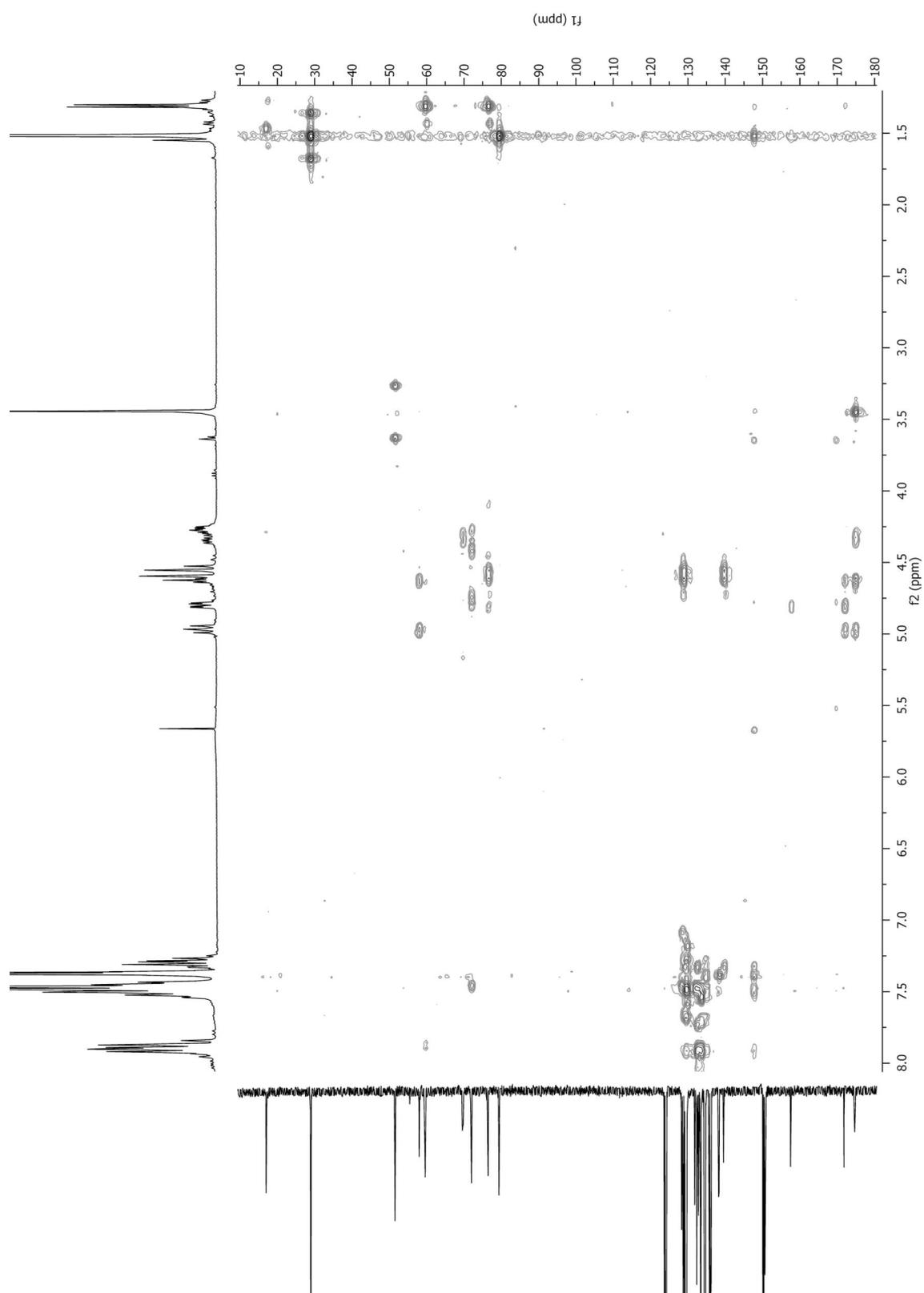


Abb. C.6.: gHMBC-NMR von Iminophosphoran 175 in Pyridin-*d*₅.

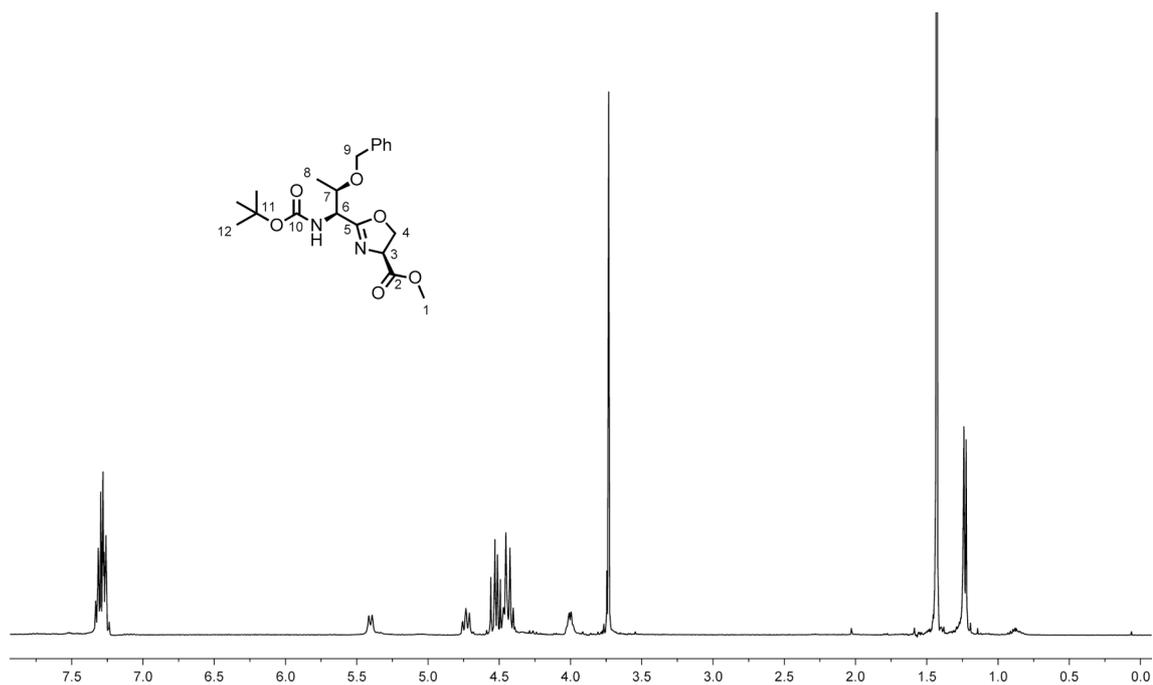


Abb. C.7.: ¹H-NMR von Oxazolin 169i in CDCl₃.

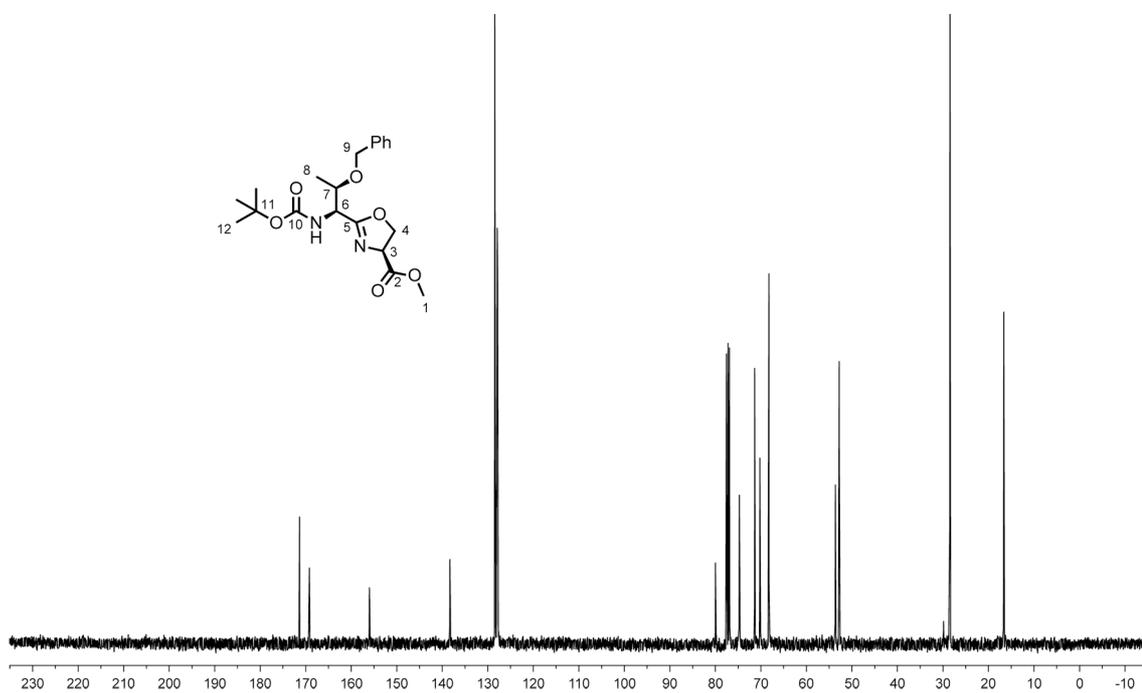


Abb. C.8.: ¹³C-NMR von Azid 169i in CDCl₃.

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

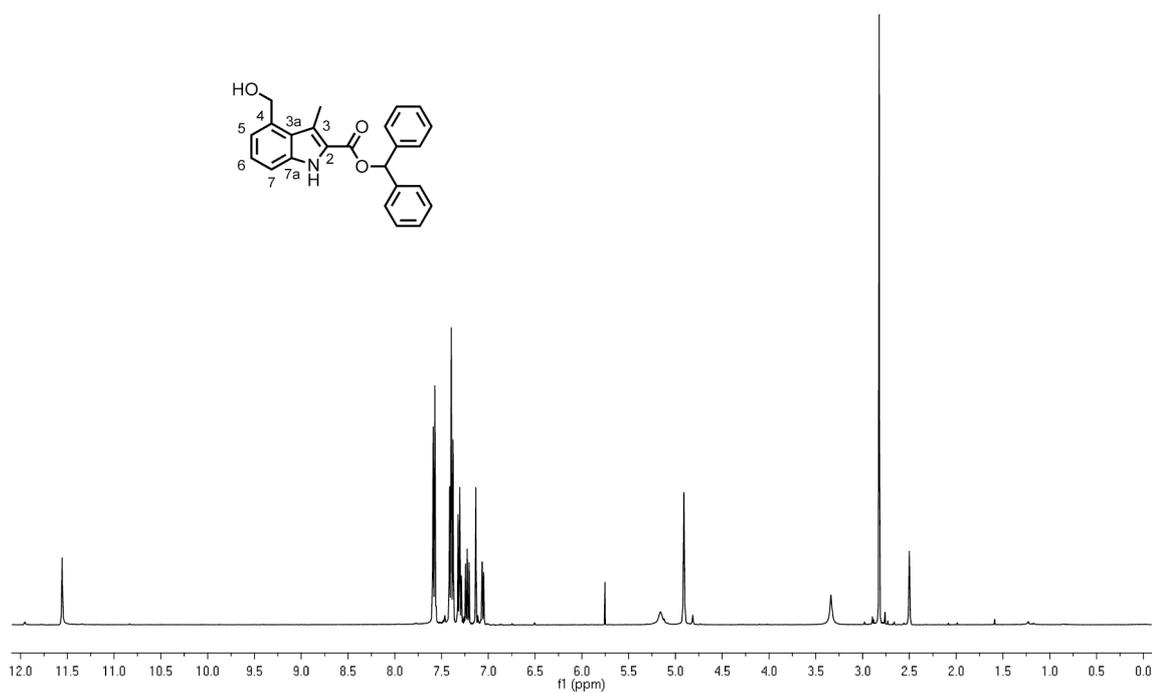


Abb. D.1.: $^1\text{H-NMR}$ von Indolylalkohol **199** in $\text{DMSO-}d_6$.

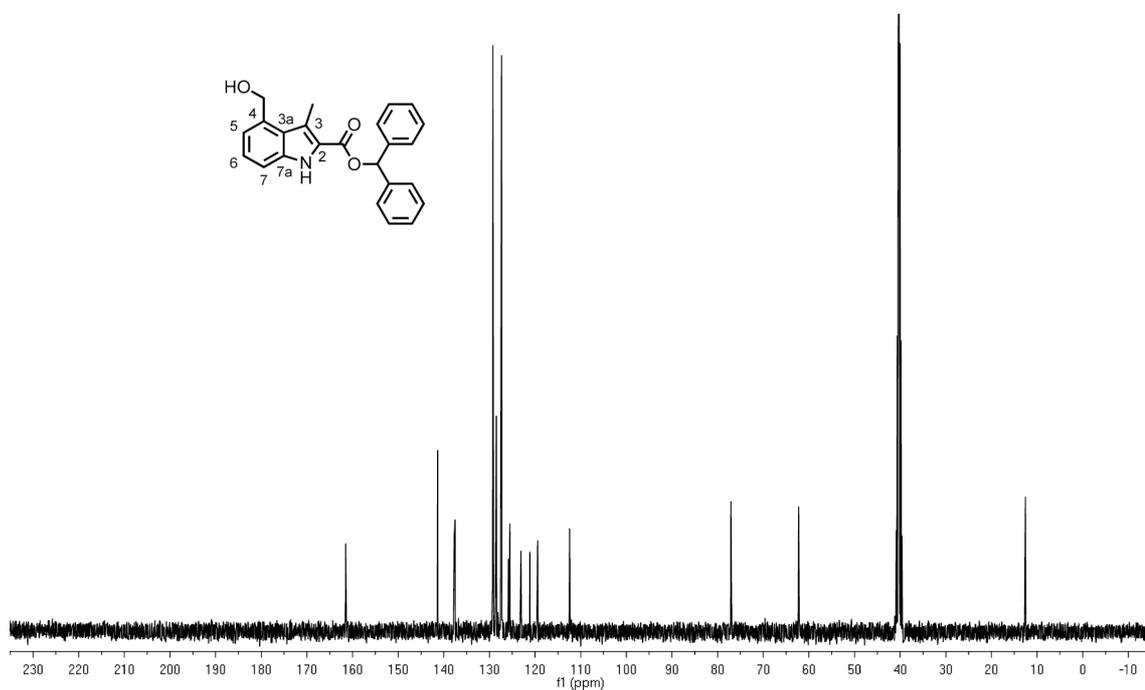


Abb. D.2.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Indolylalkohol **199** in $\text{DMSO-}d_6$.

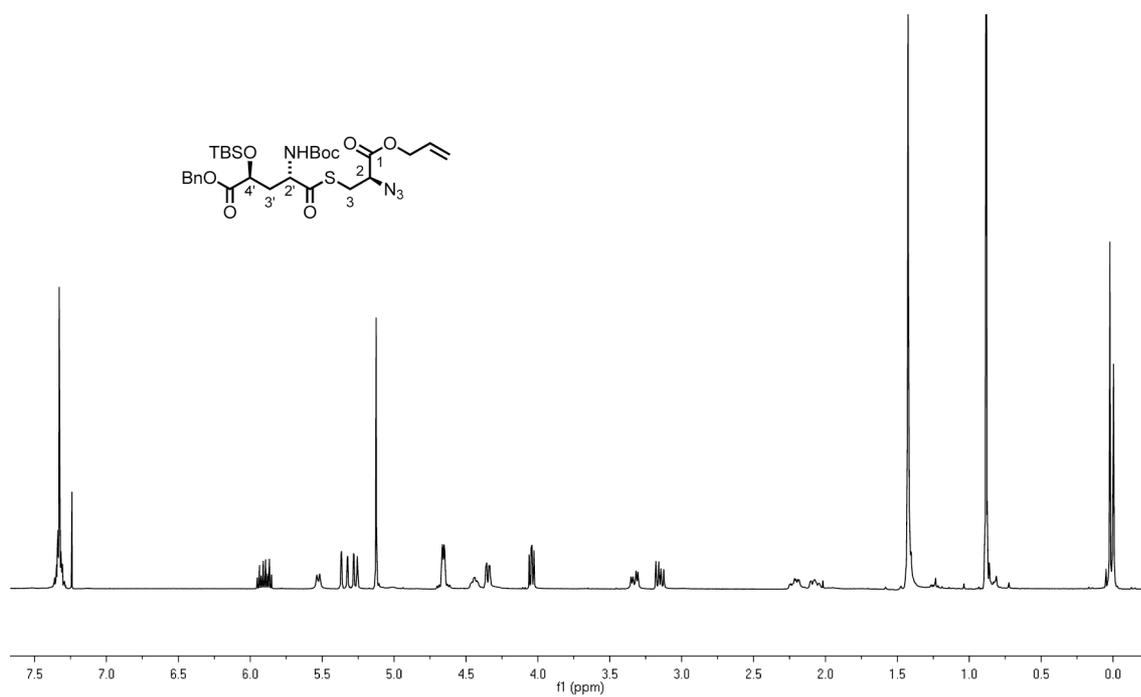


Abb. D.3.: $^1\text{H-NMR}$ von Thioester 238 in CDCl_3 .

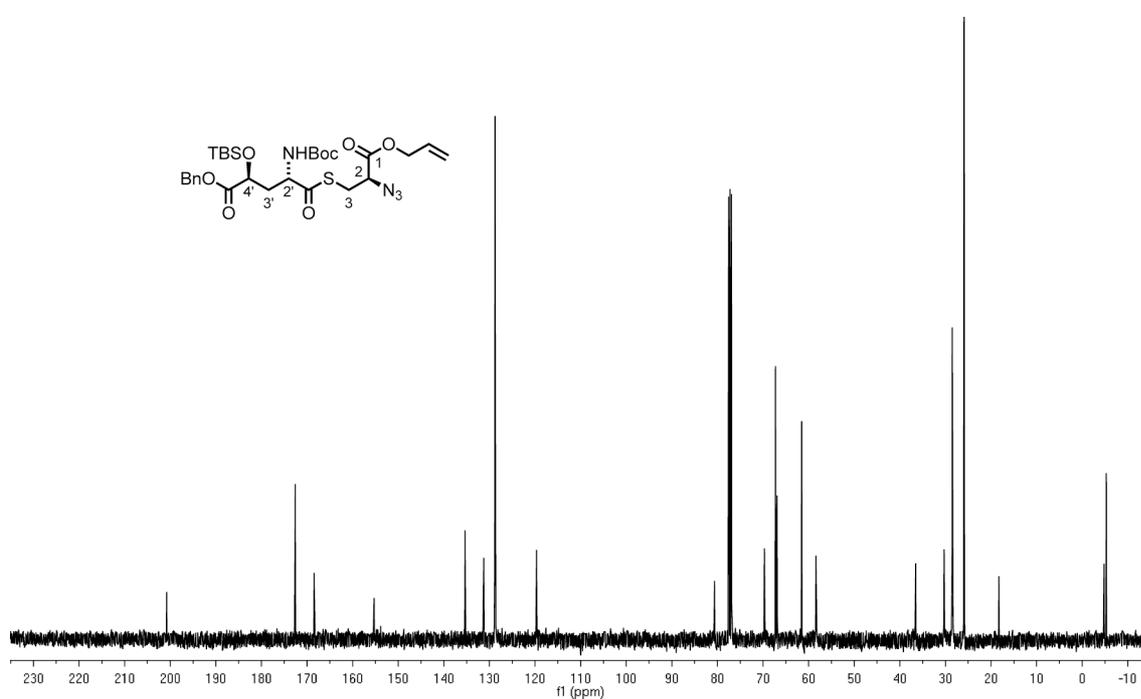


Abb. D.4.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Thioester 238 in CDCl_3 .

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

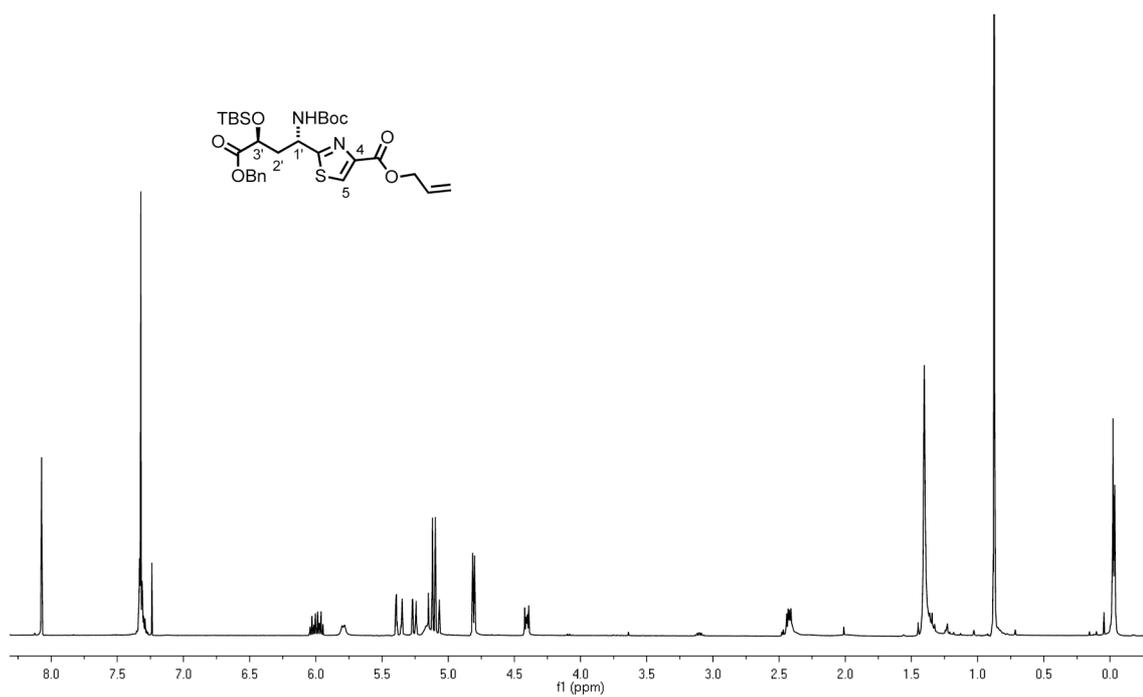


Abb. D.5.: $^1\text{H-NMR}$ von Thiazol 206 in CDCl_3 .

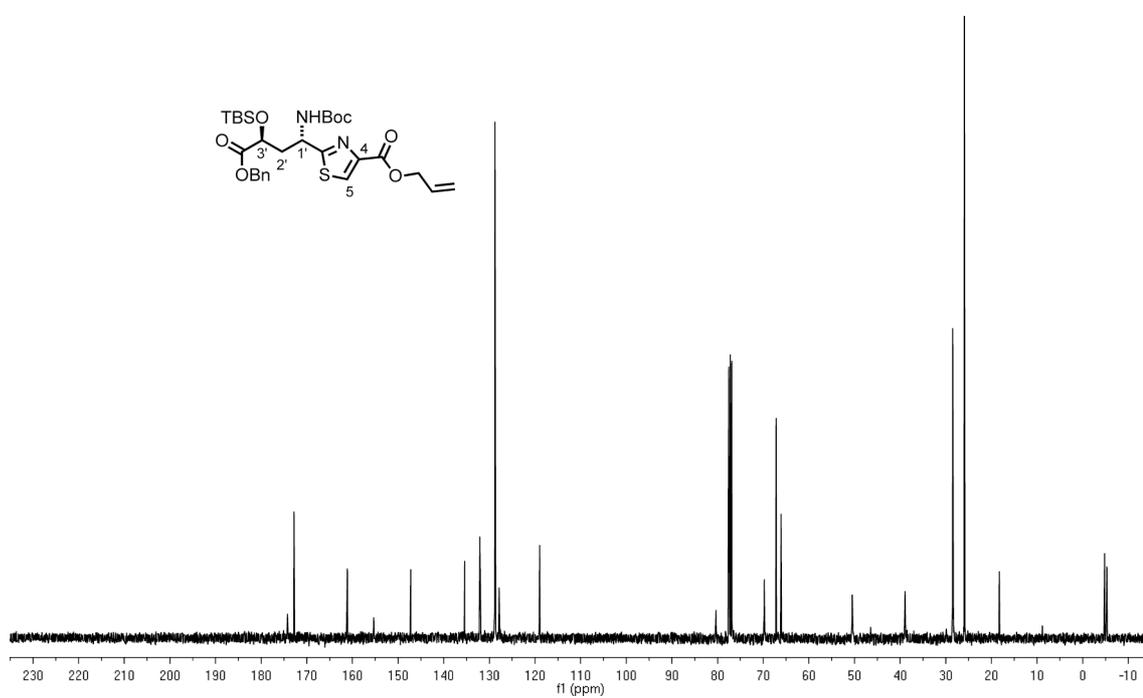


Abb. D.6.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Thiazol 206 in CDCl_3 .

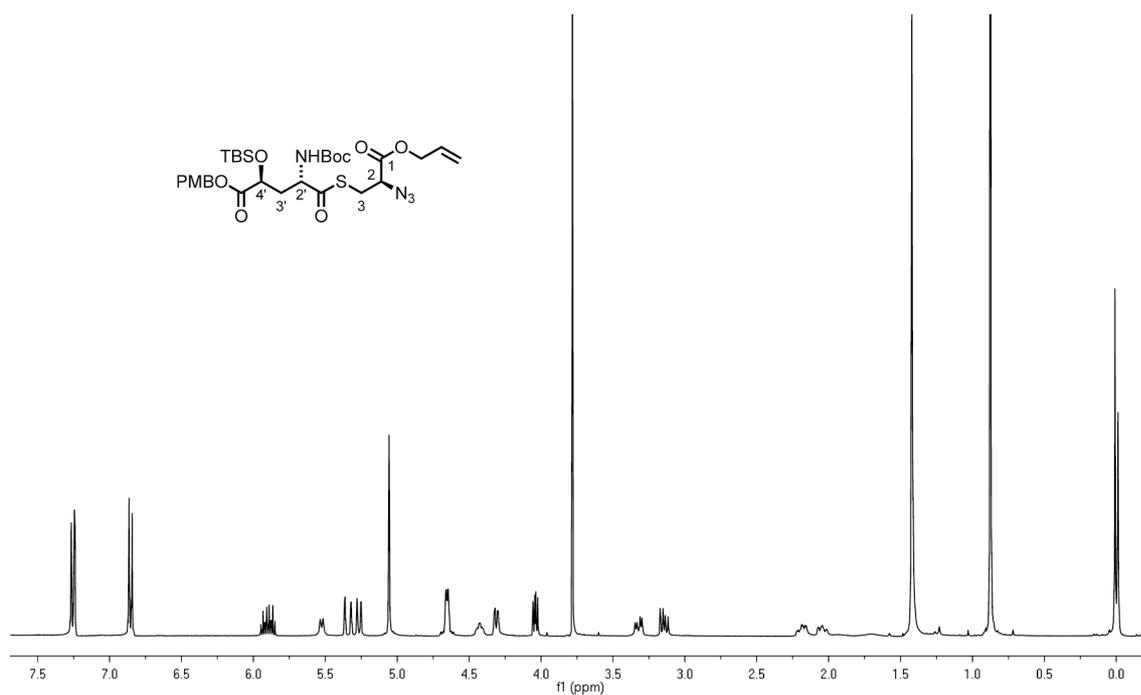


Abb. D.7.: ^1H -NMR von Thioester **291** in CDCl_3 .

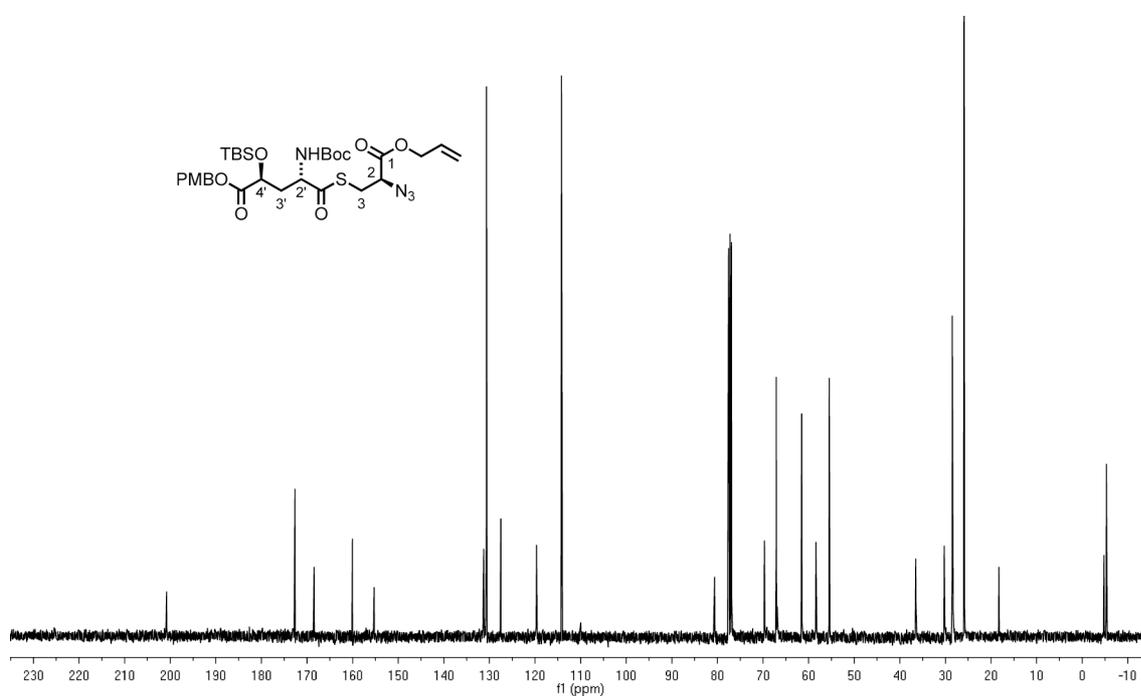


Abb. D.8.: ^{13}C -NMR von Thioester **291** in CDCl_3 .

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

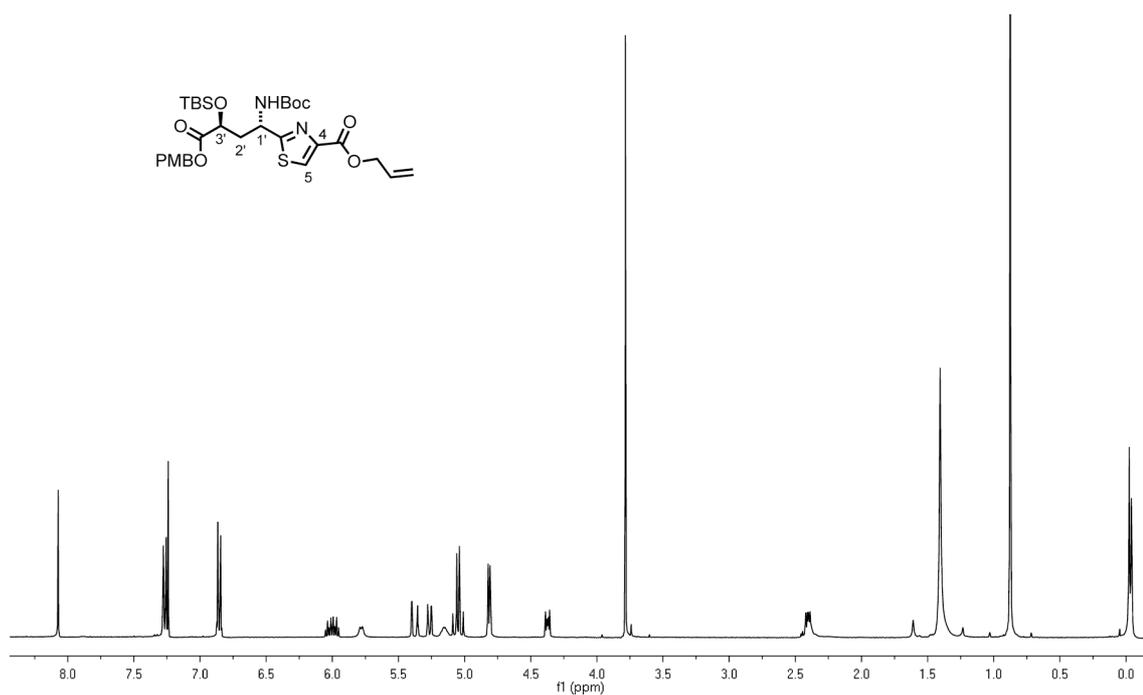


Abb. D.9.: $^1\text{H-NMR}$ von Thiazol 292 in CDCl_3 .

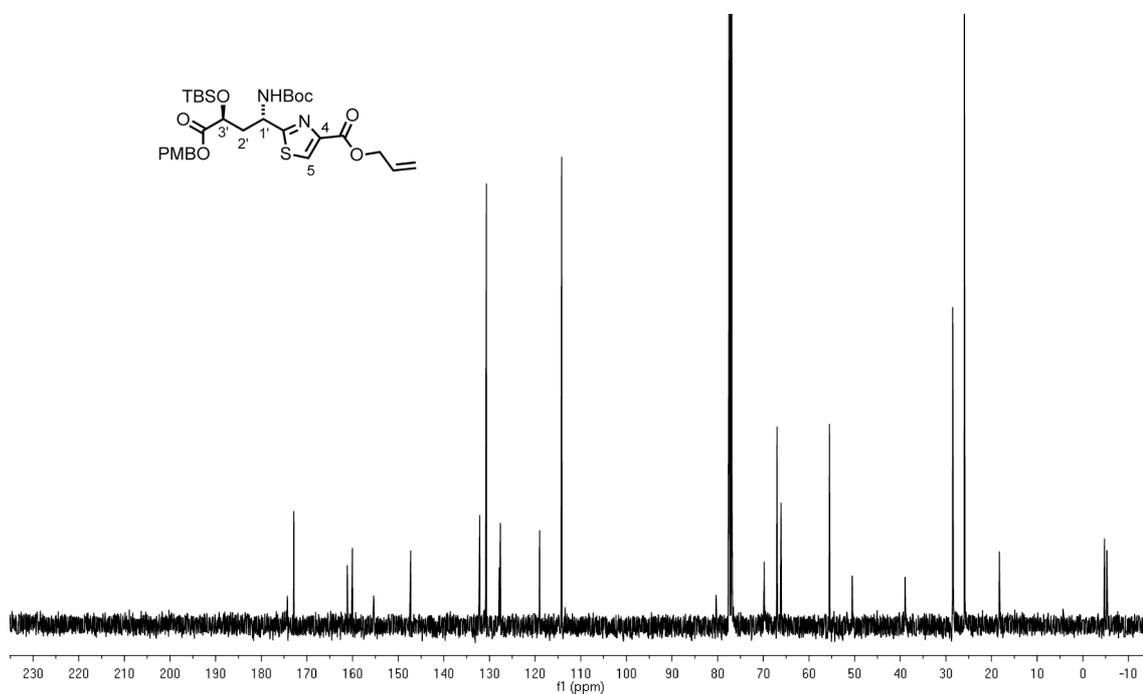


Abb. D.10.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Thiazol 292 in CDCl_3 .

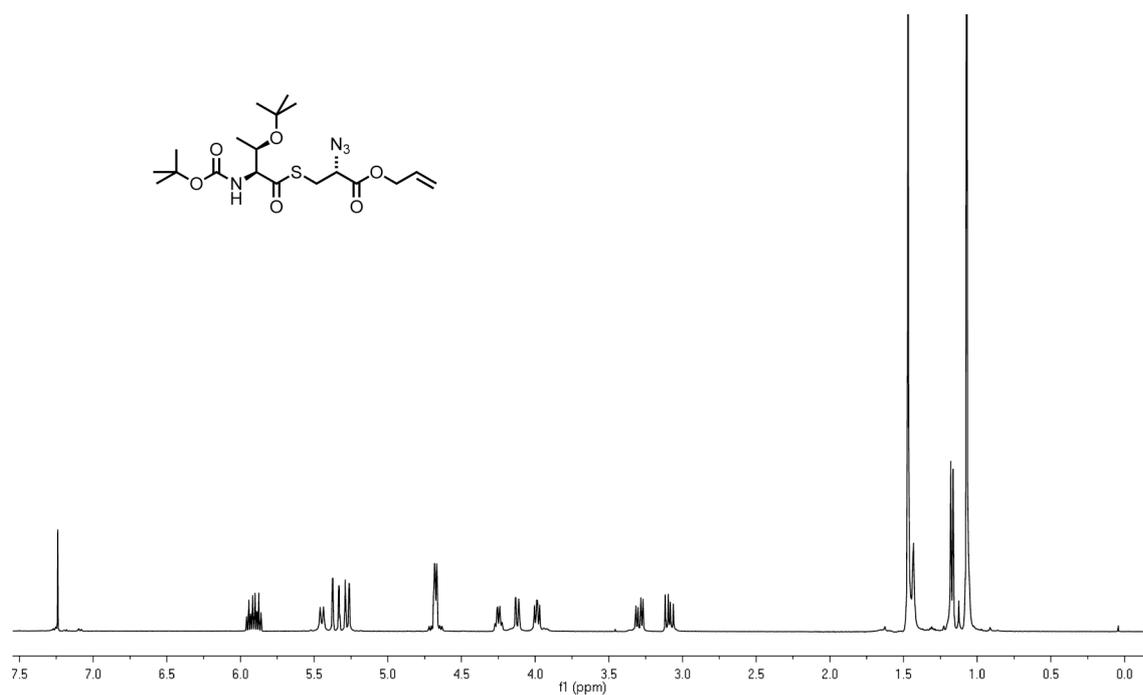


Abb. D.11.: $^1\text{H-NMR}$ von Thioester 247 in CDCl_3 .

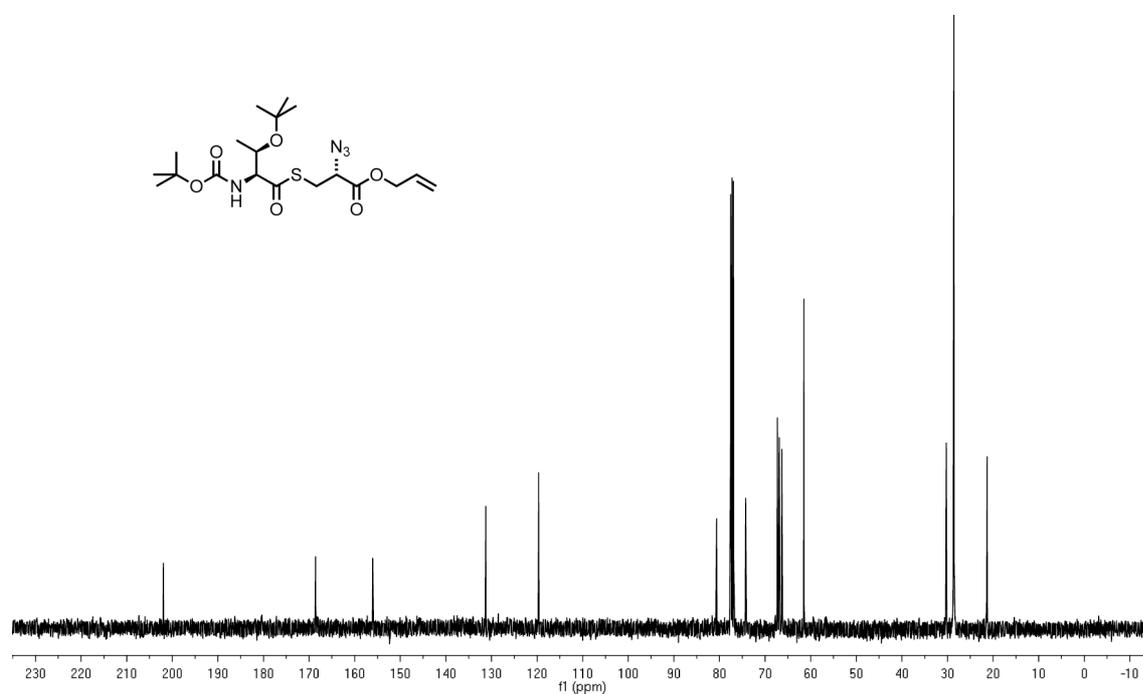


Abb. D.12.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Thioester 247 in CDCl_3 .

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

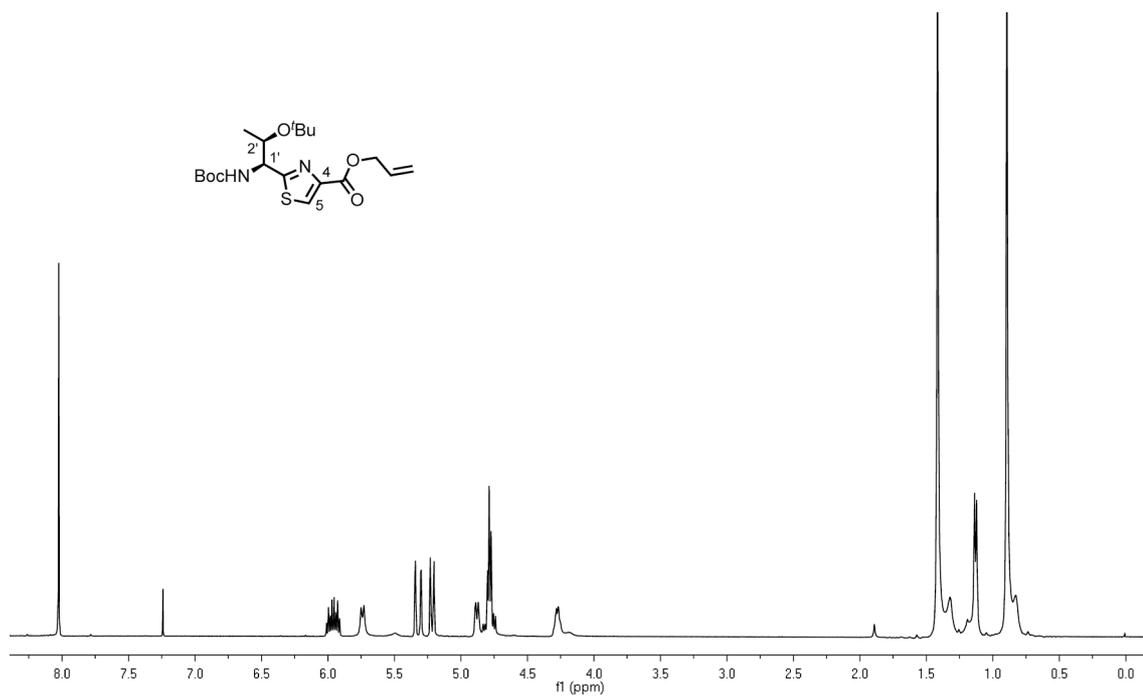


Abb. D.13.: ^1H -NMR von Thiazol 248 in CDCl_3 .

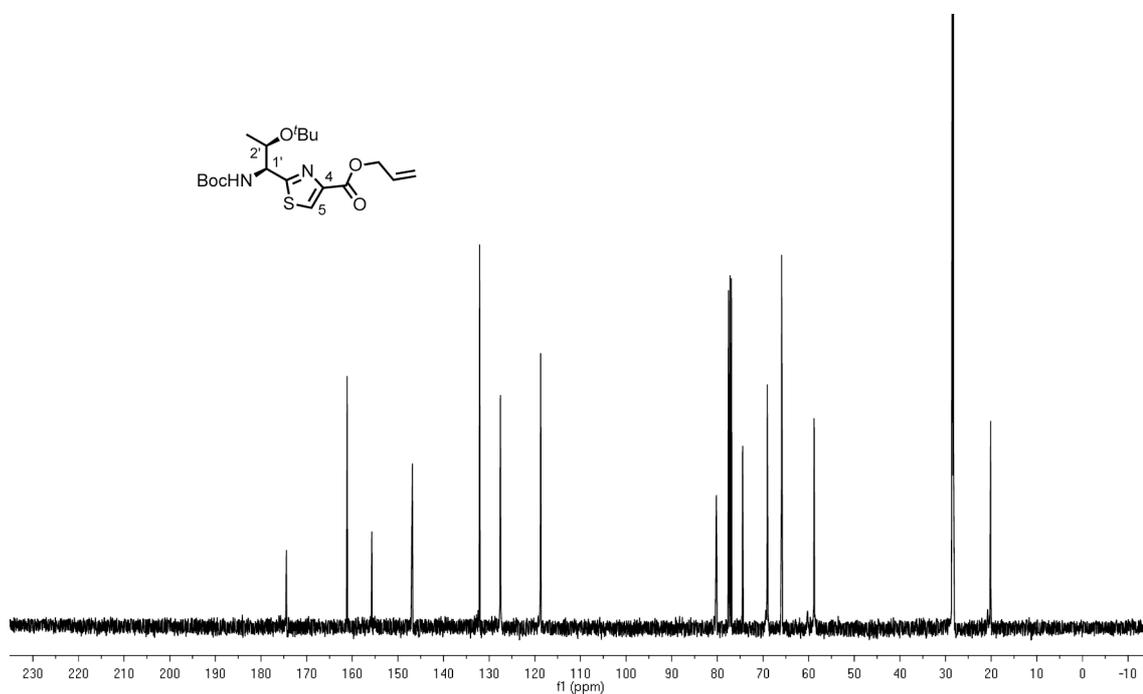


Abb. D.14.: ^{13}C -NMR von Thiazol 248 in CDCl_3 .

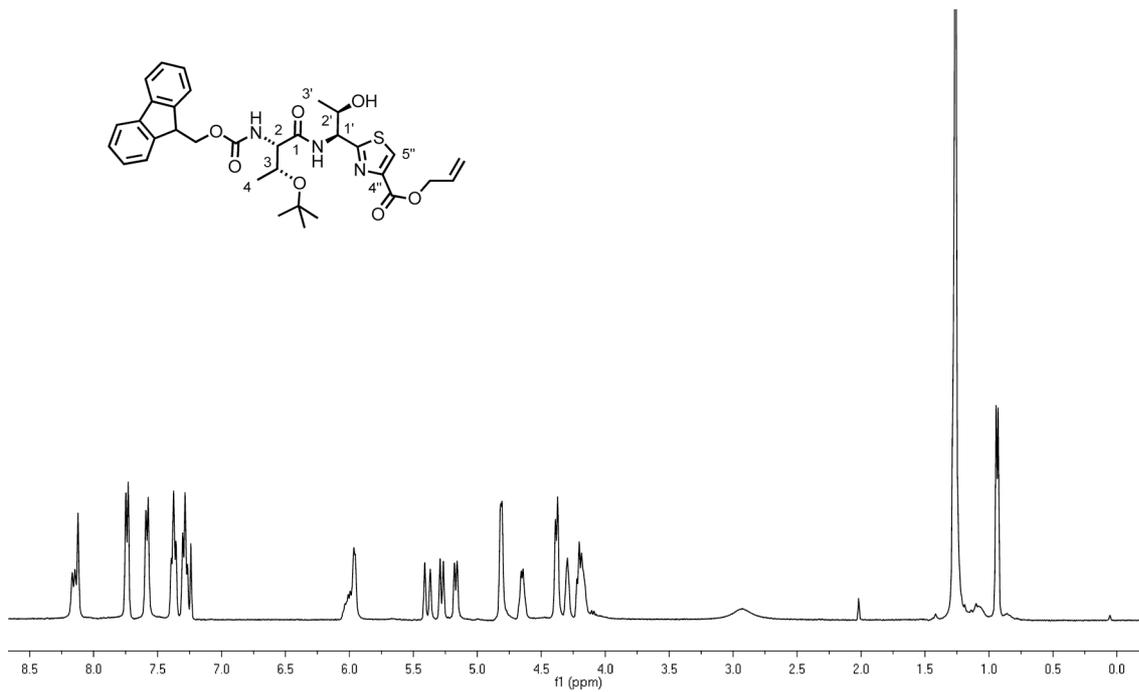


Abb. D.15.: $^1\text{H-NMR}$ von Thiazol 248 in CDCl_3 .

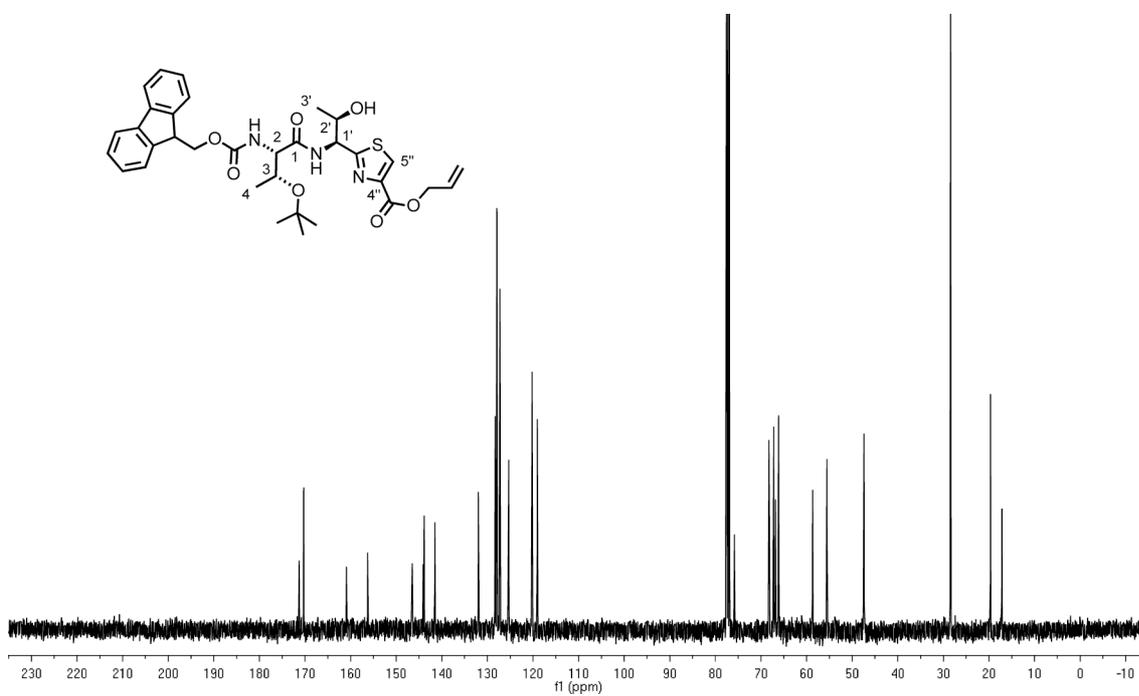


Abb. D.16.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Thiazol 248 in CDCl_3 .

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

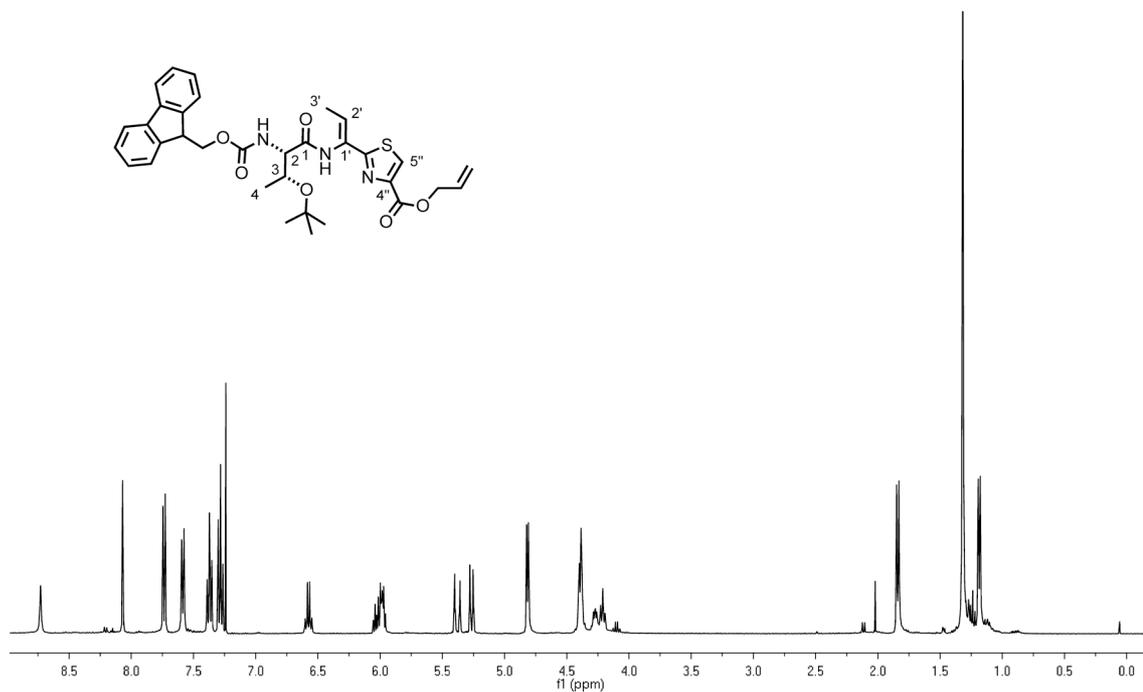


Abb. D.17.: $^1\text{H-NMR}$ von Enamid 250 in CDCl_3 .

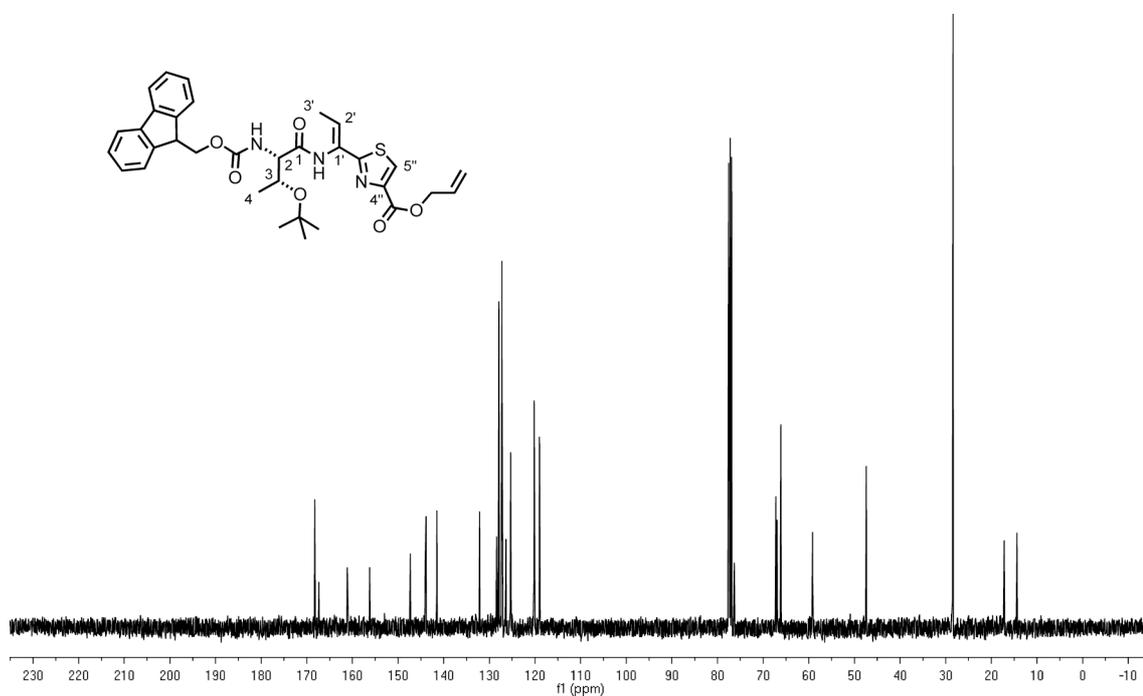


Abb. D.18.: $^{13}\text{C-NMR}$ von Enamid 250 in CDCl_3 .

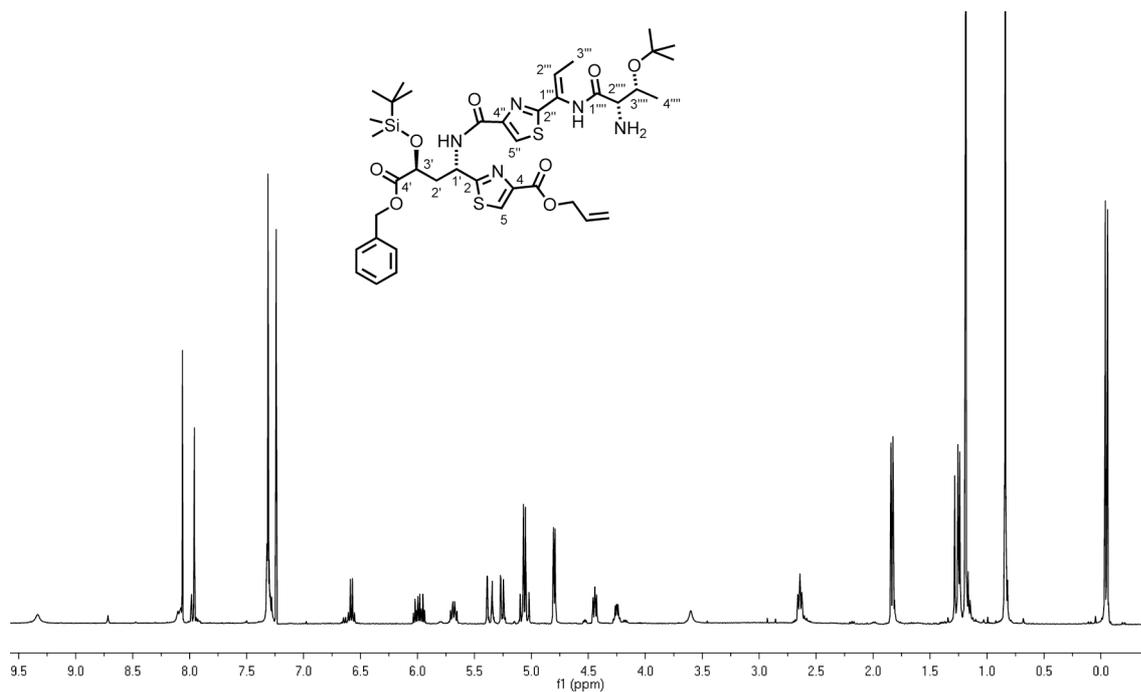


Abb. D.19.: ¹H-NMR von Bisthiazol 204 in CDCl₃.

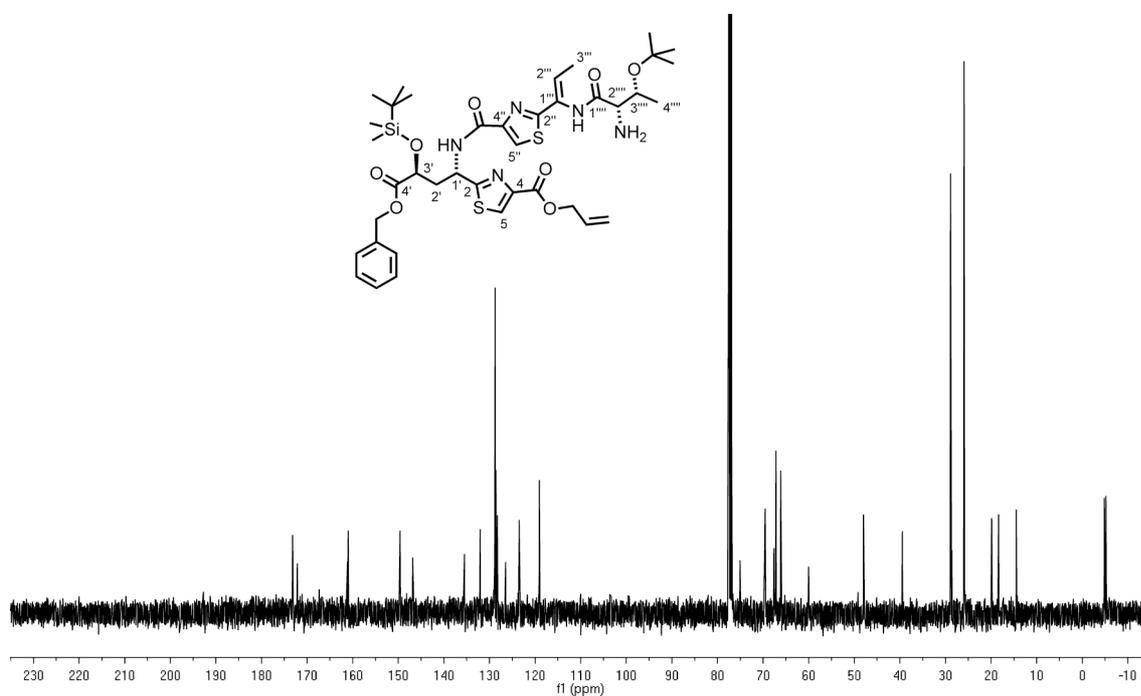


Abb. D.20.: ¹³C-NMR von Bisthiazol 204 in CDCl₃.

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

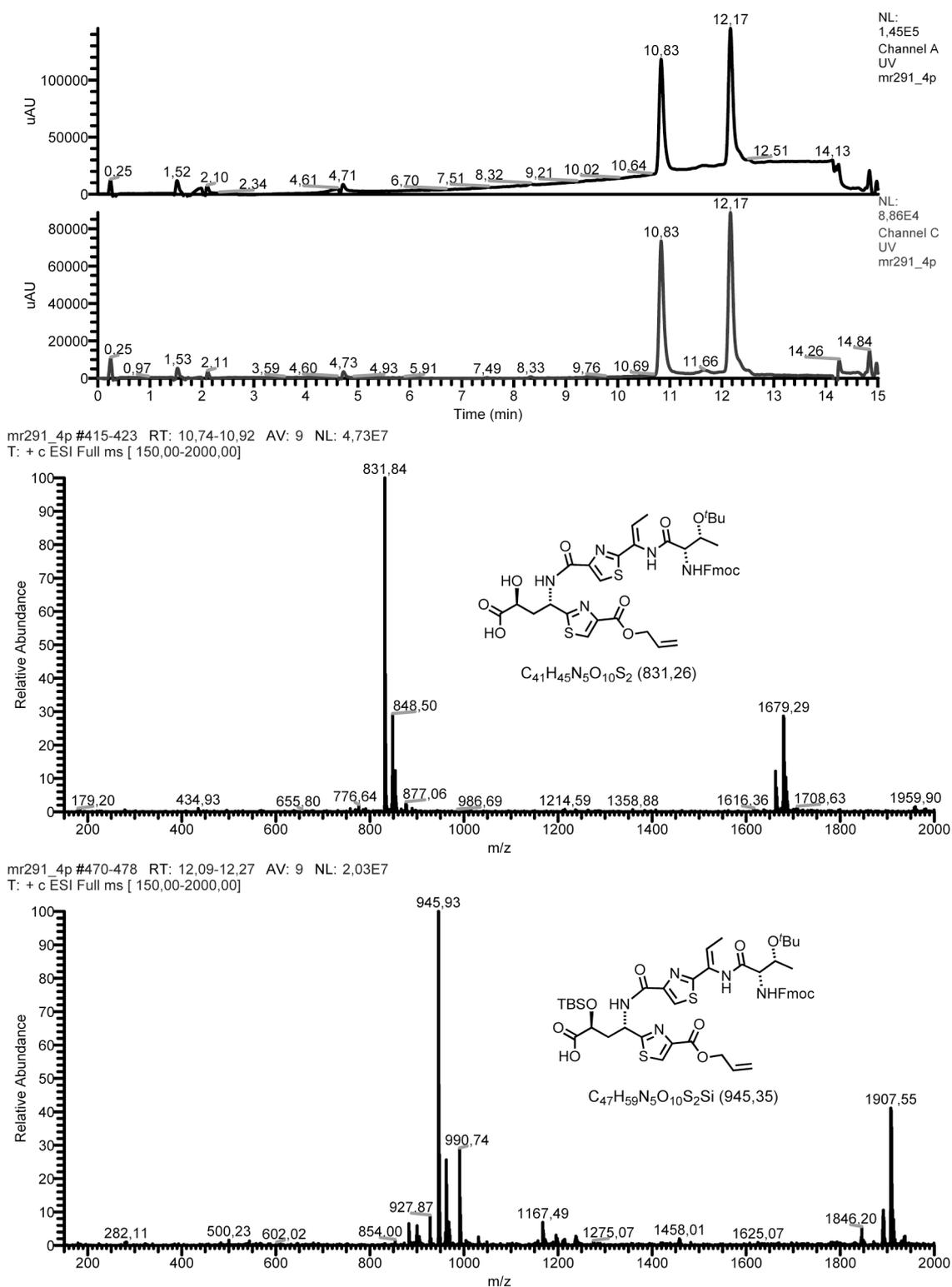
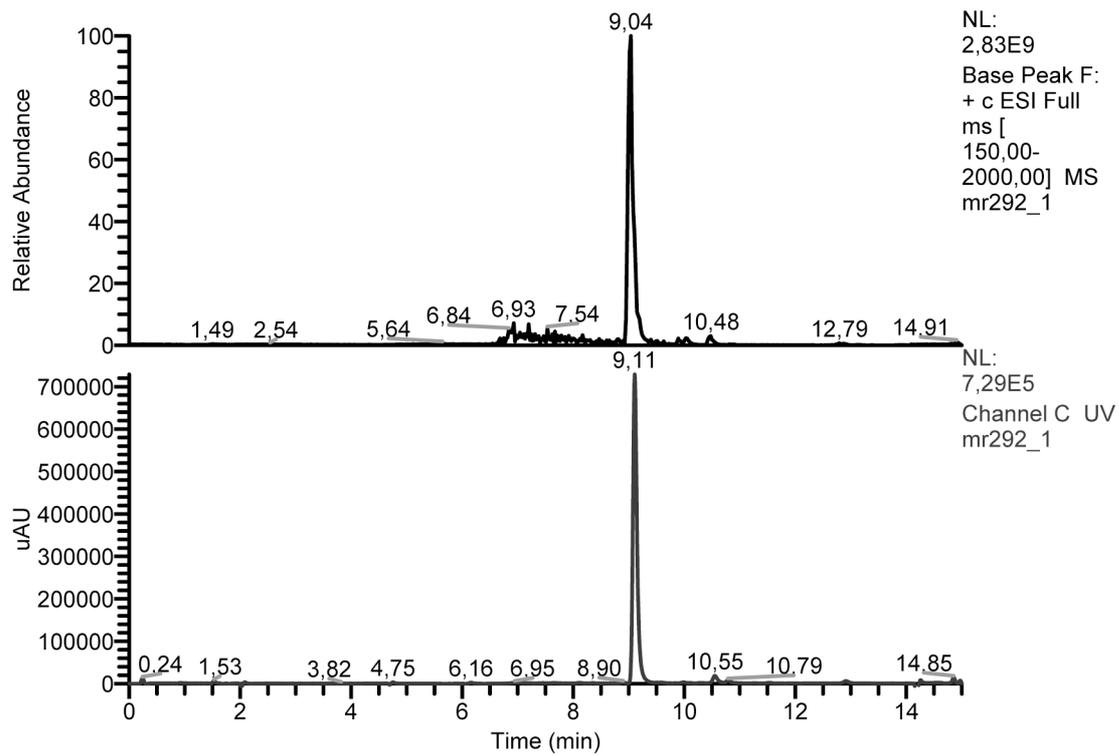


Abb. D.21.: LC-MS-Analyse von Carbonsäure 294 bei 254 und 350 nm (Channel A bzw. D).



mr292_1 #367-375 RT: 9,02-9,19 AV: 9 NL: 1,21E9
 F: + c ESI Full ms [150,00-2000,00]

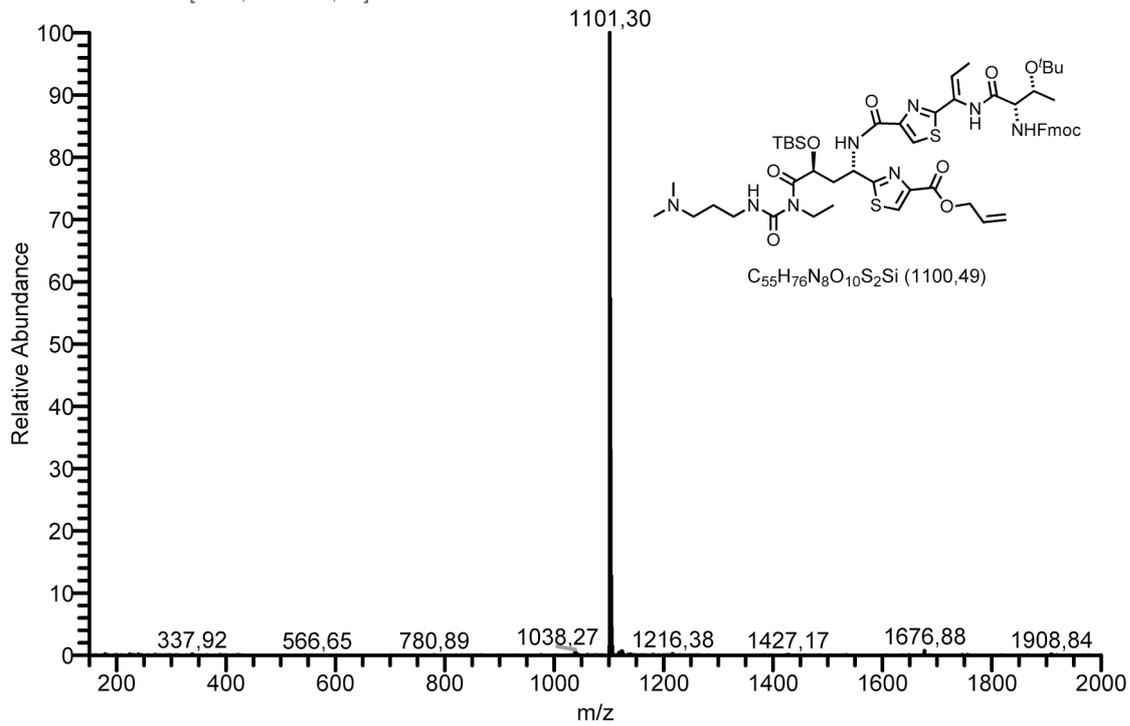


Abb. D.22.: LC-MS-Analyse von Thioester 297 bei 280 (Channel C).

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

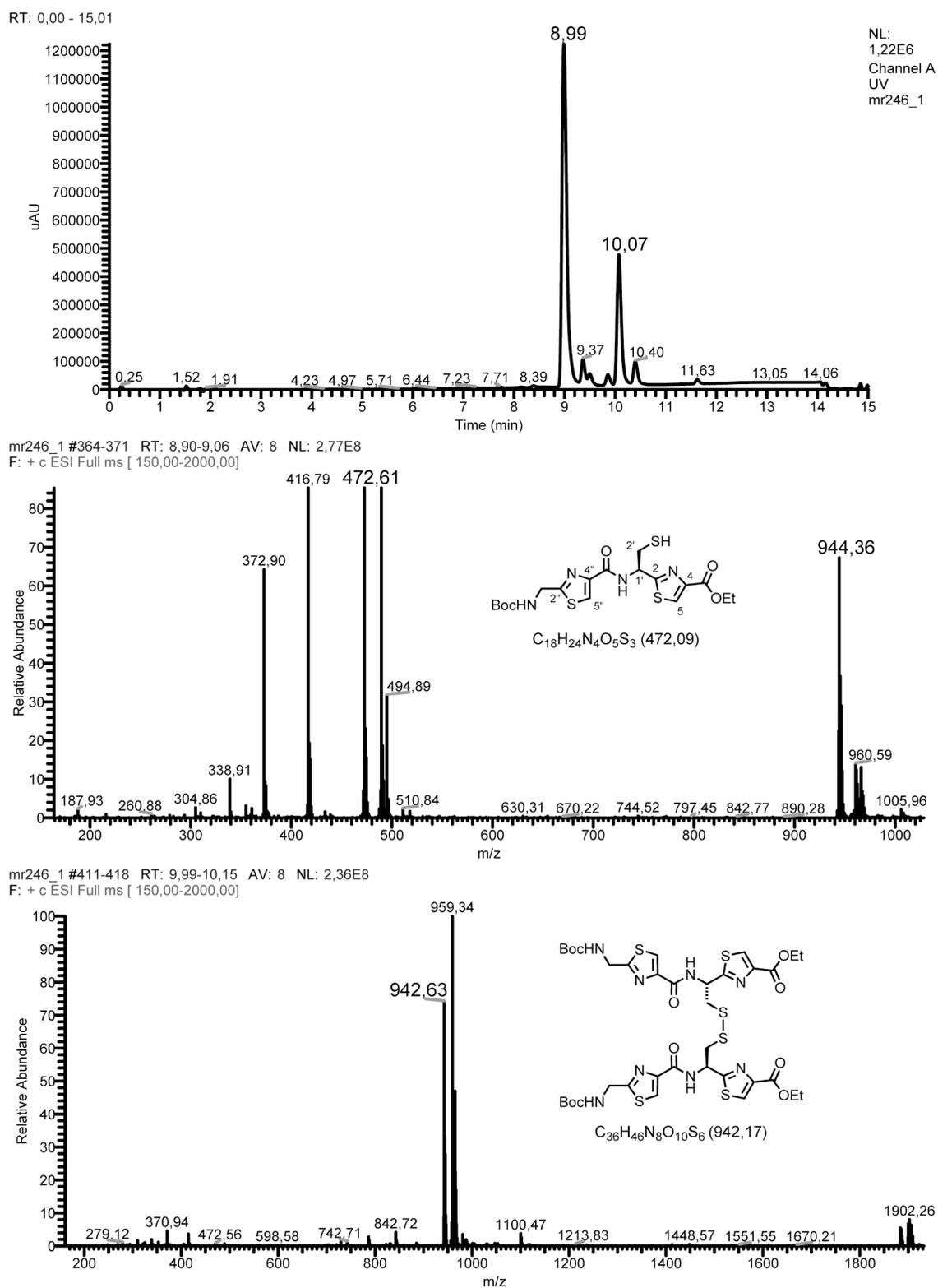
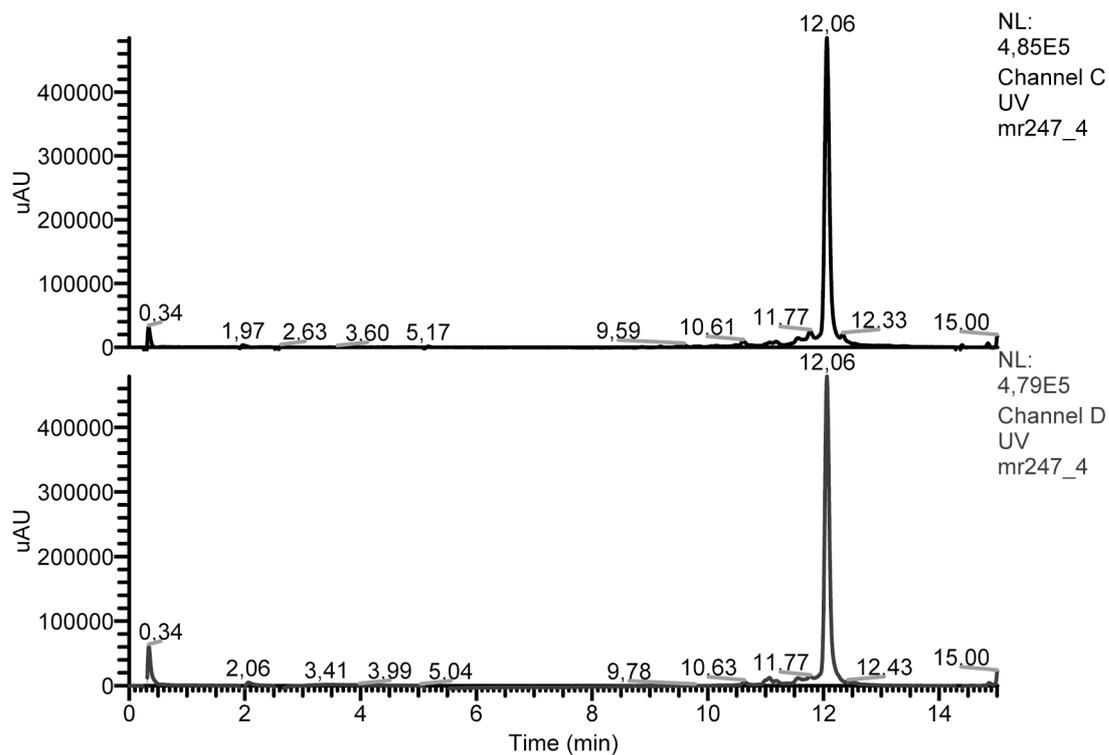


Abb. D.23.: LC-MS-Analyse von Bisthiazol 267 und dessen Disulfid bei 254 nm (Channel A).



mr247_4 #471-479 RT: 11,98-12,16 AV: 9 NL: 2,77E7
 F: + c ESI Full ms [150,00-2000,00]

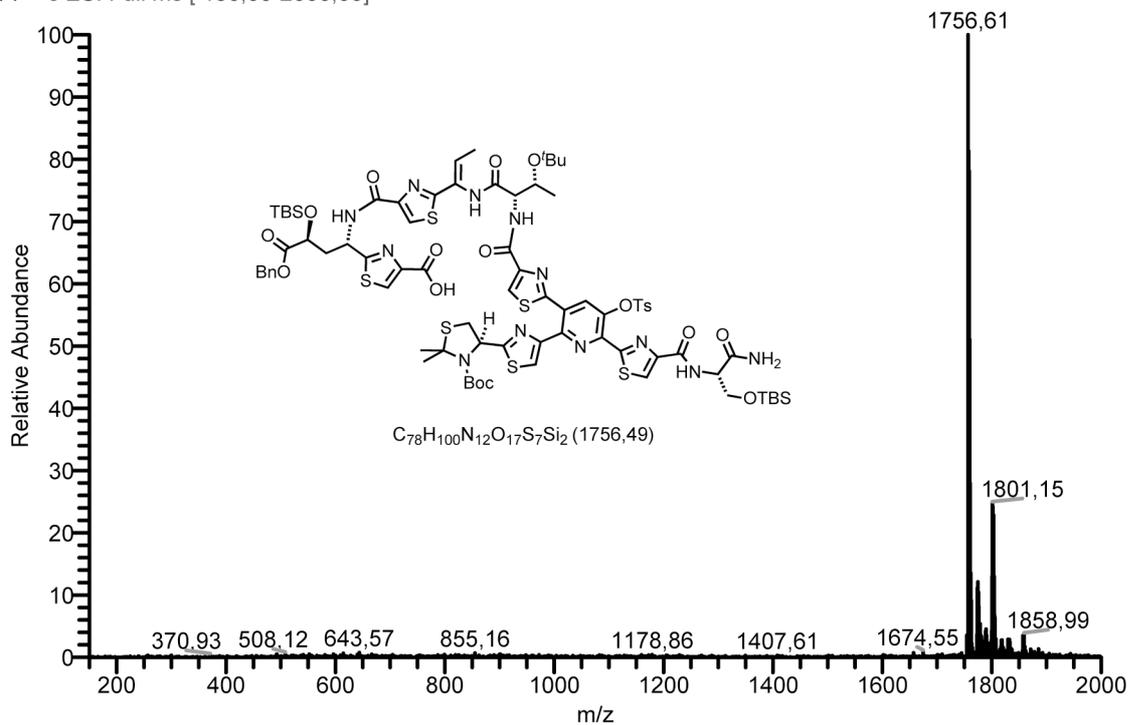
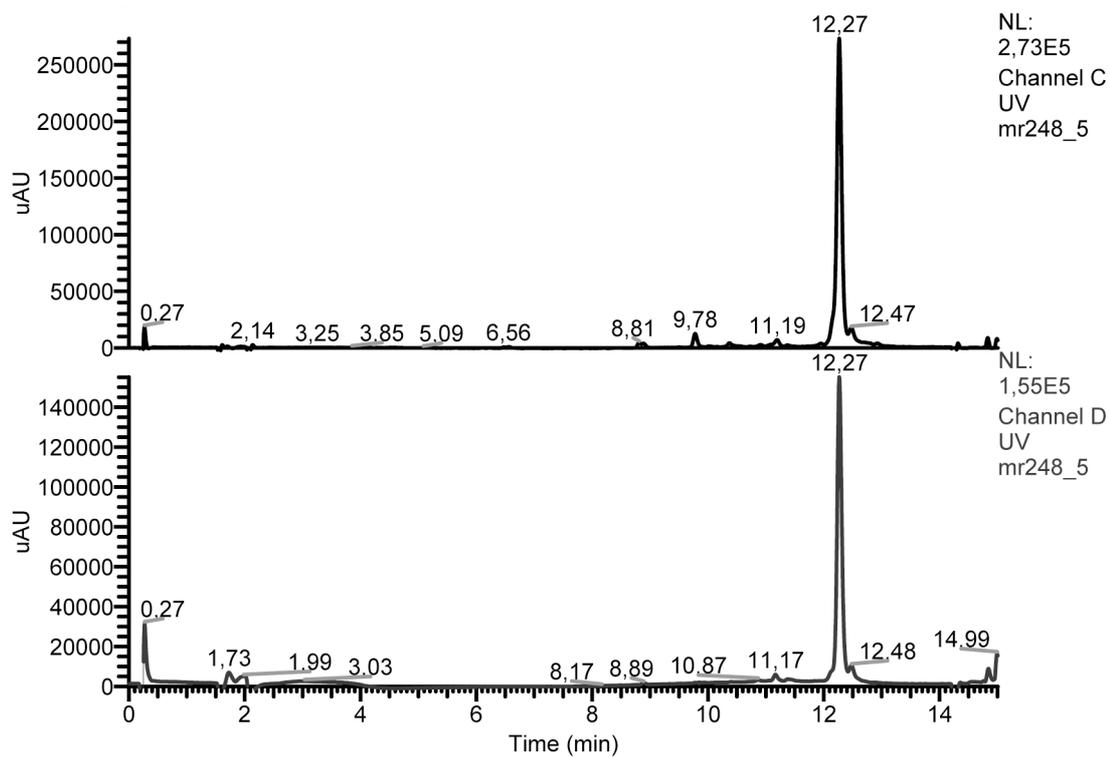


Abb. D.24.: LC-MS-Analyse von Carbonsäure **260** bei 280 und 350 nm (Channel C bzw. D).

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid



mr248_5 #503-509 RT: 12,13-12,28 AV: 7 NL: 3,82E6
 F: + c ESI Full ms [150,00-2000,00]

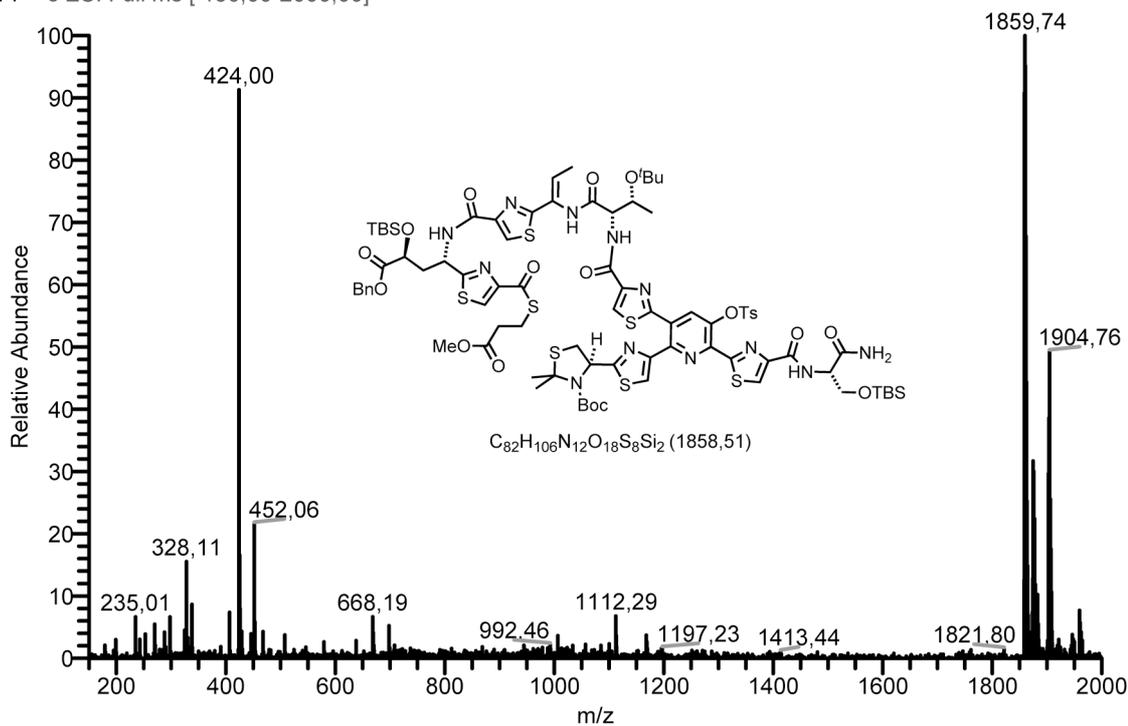


Abb. D.25.: LC-MS-Analyse von Thioester **261** bei 280 und 350 nm (Channel C bzw. D).

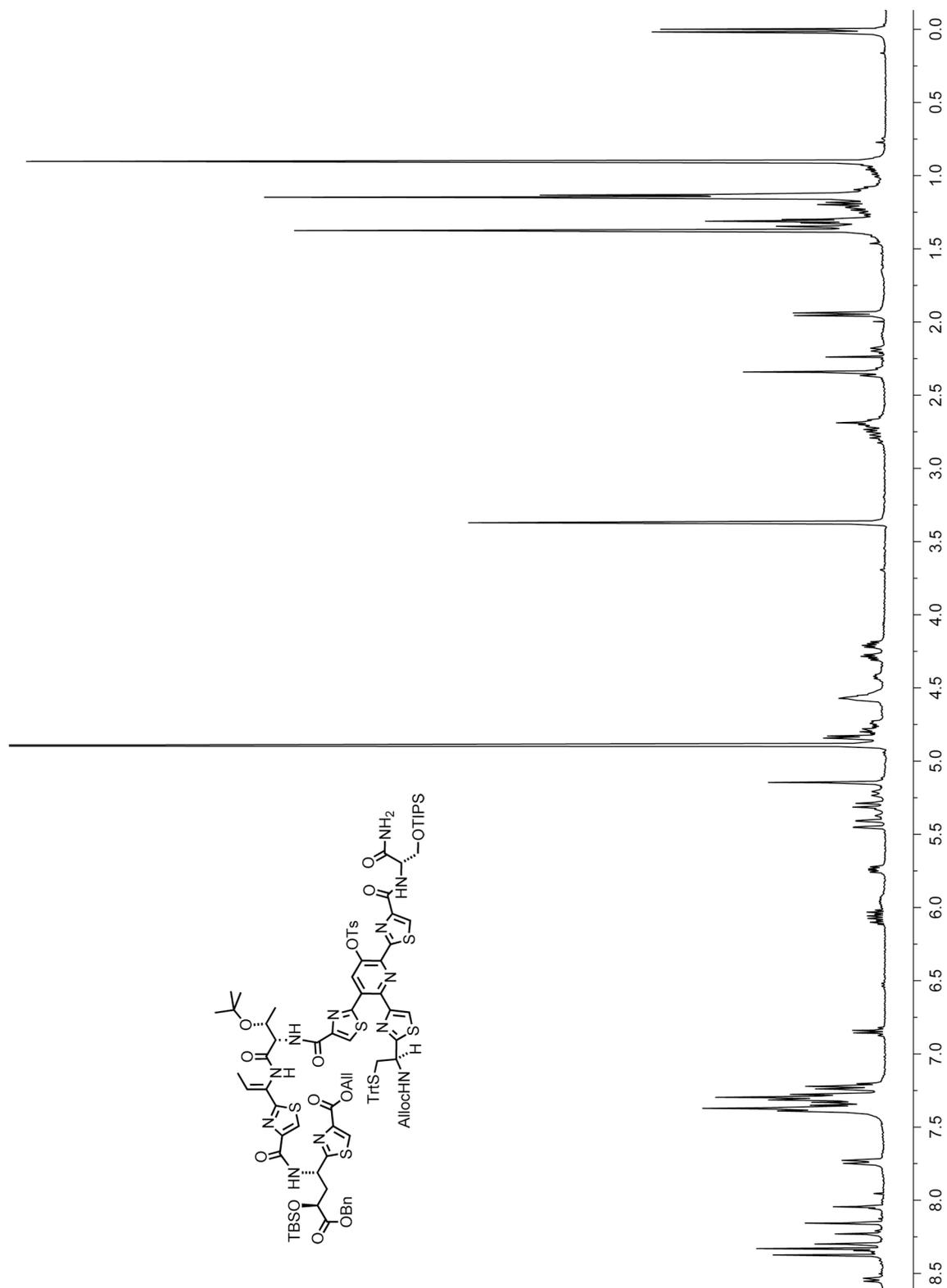


Abb. D.26.: $^1\text{H-NMR}$ von Pentathiazol 279 in CD_3OD .

D. Analytische Daten zur Totalsynthese von Nosiheptid

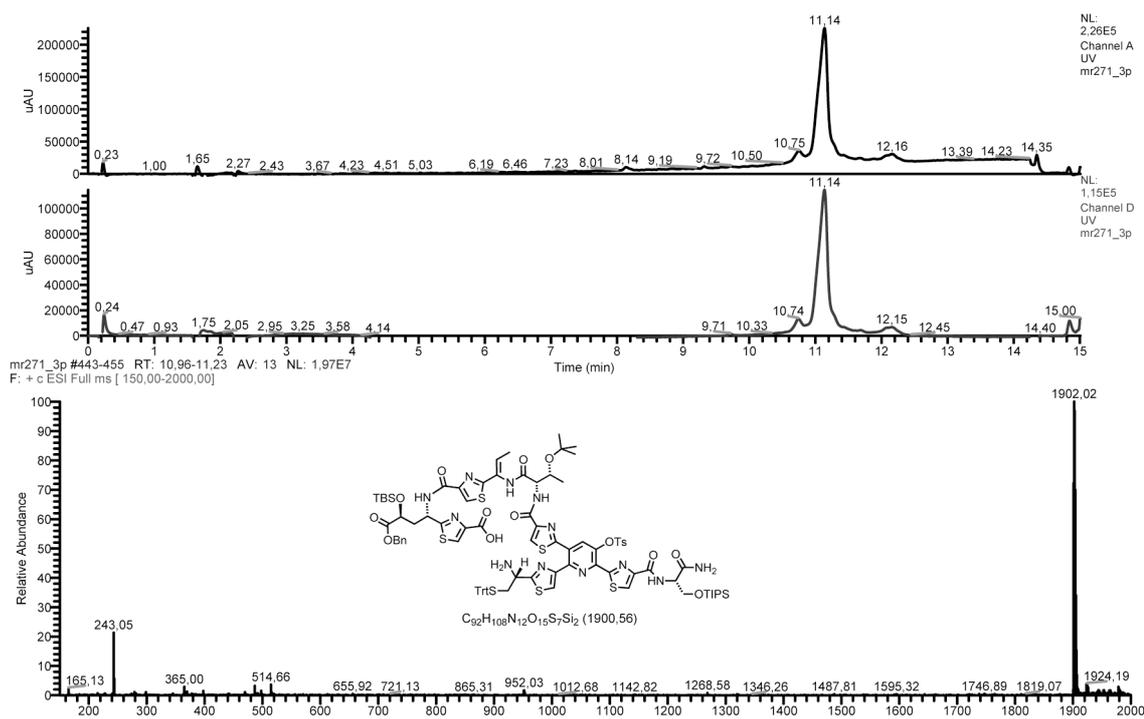


Abb. D.27.: LC-MS-Analyse von Aminocarbonsäure 280 bei 254 und 350 nm (Channel A bzw. D).

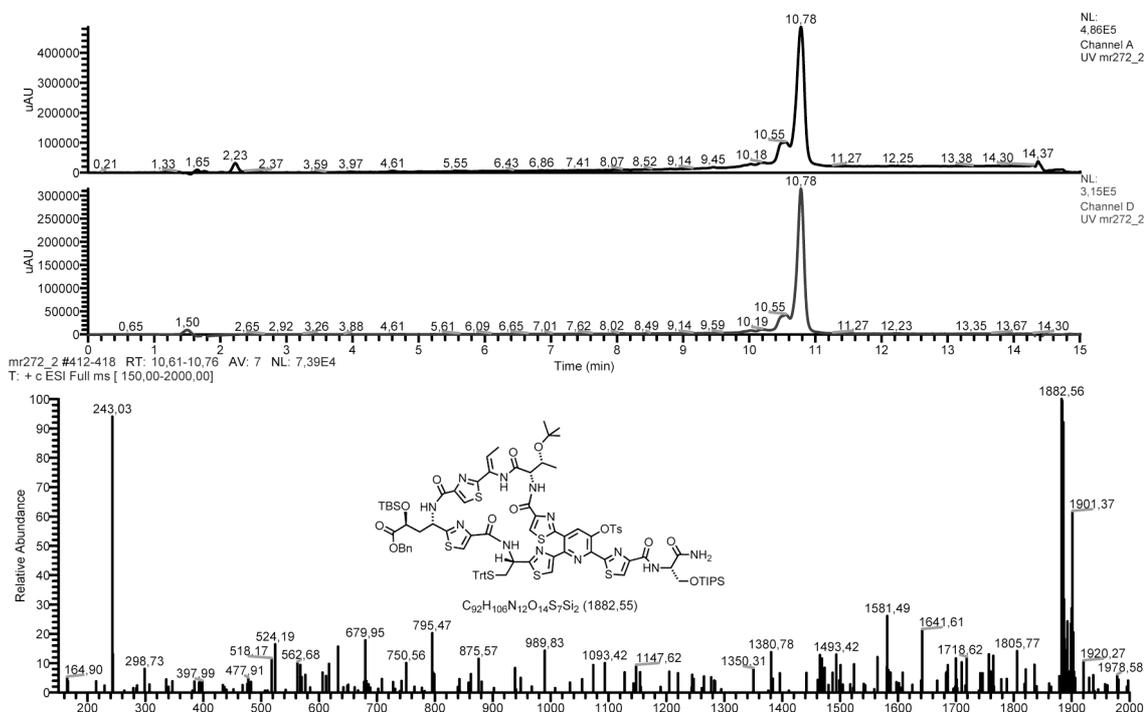


Abb. D.28.: LC-MS-Analyse von Makrozyklus 281 bei 254 und 350 nm (Channel A bzw. D).

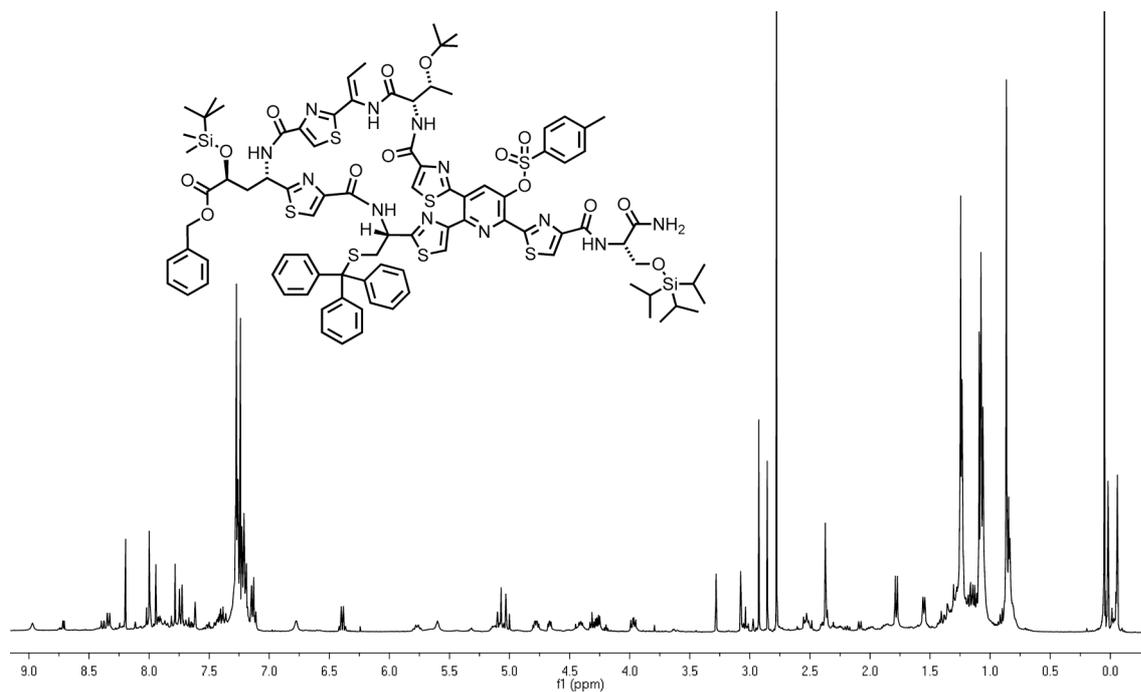


Abb. D.29.: $^1\text{H-NMR}$ von Makrozyklus **281** in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (3:1).

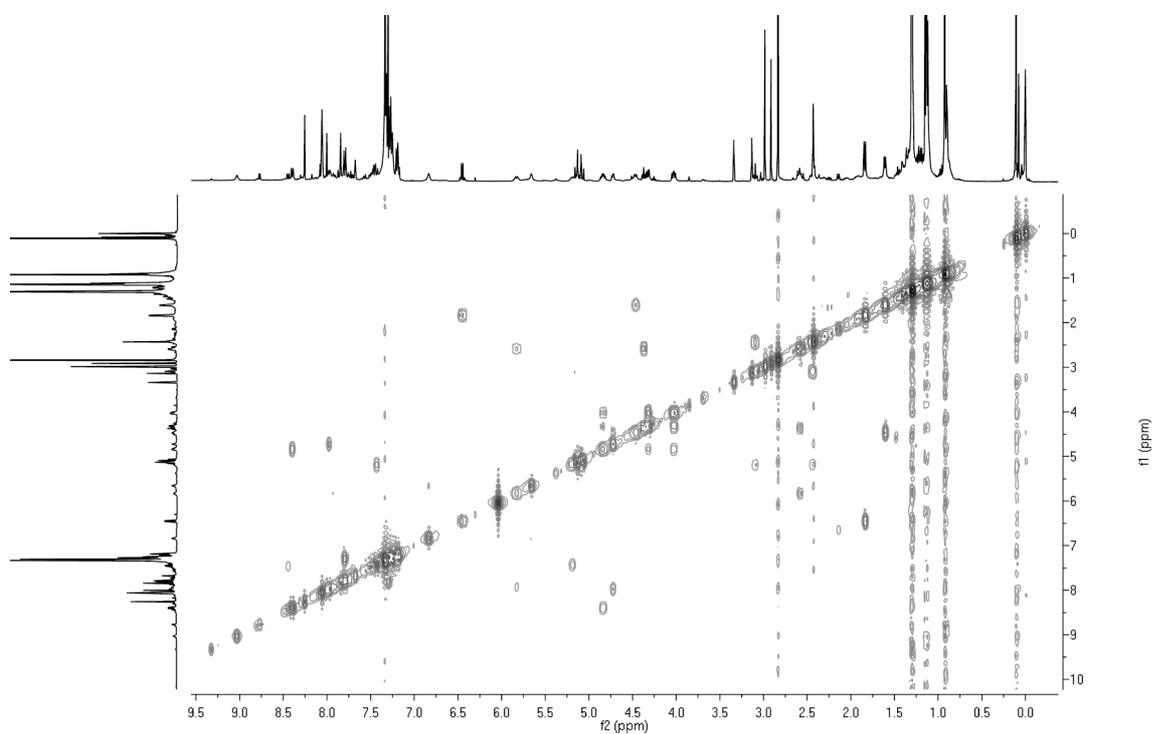


Abb. D.30.: gCOSY von Makrozyklus **281** in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (3:1).

Besonders danke ich Herrn Dr. Hans-Dieter Arndt für die interessante und herausfordernde Themenstellung, sein großes Interesse am Gelingen der Arbeit und seine uneingeschränkte Unterstützung in allen fachlichen Belangen.

Bei Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann bedanke ich mich für die Übernahme des Erstgutachtens und die Bereitstellung einer exzellenten Arbeitsumgebung. Prof. Dr. Mathias Christmann möchte ich für die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Den Mitarbeitern der Analytischen Betriebe danke ich für die Zusammenarbeit bei den NMR-Analysen (B. Griewel), für die Aufnahme von hochaufgelösten Massen (A. Brockmeyer, N. Mészáros), für die Messung zahlreicher HPLC-MS-Proben (E. Merten) und für die Durchführung der Elementaranalysen (M. Hüffner).

Allen Mitgliedern des AK Arndt, insbesondere meinen Laborkollegen S. Harkal, B. Kilitoglu, P. Loos und S. Schoof möchte ich für die gute Zusammenarbeit und die kollegiale Unterstützung danken. Meinem Nosiheptid-Partner Jinyong Lu danke ich besonders für seine lebenswürdige, rastlose und aufopferungsvolle Art, die entscheidend zum bisher erreichten Stand der Synthese beigetragen hat. Hierfür bedanke ich mich ebenfalls bei meinen studentischen Hilfskräften K-C. Lai (MIT) und P. Winter (TU Dortmund).

Den Mitarbeitern der Abteilung Waldmann, vor allem meinen Bürokollegen B. Ellinger, T. Knoth, D. Pendzialek, A. Richter, K. Warburg und T. Zimmermann sei hier ebenfalls herzlich für die hervorragende Arbeitsatmosphäre gedankt. Sascha Menninger möchte ich meinen Dank in besonderem Maße ausdrücken: Seine allgegenwärtige Präsenz war die größte Hilfe beim Verfassen dieses Manuskriptes.

Sebastian Schoof, Tanja Knoth und Anne Paul danke ich für die Korrektur der vorliegenden Arbeit. Für fachliche sowie nicht-fachliche Diskussionen bedanke ich mich sehr bei Lars Arve, Hugo Lachance und Stefan Wetzell.

Während meiner Zeit in Dortmund sind mir besonders Torben Leßmann, Nicola Bisek, Sebastian Schoof, Catherine Katzka, Daniel Gottlieb und Robin Bon ans Herz gewachsen; sie haben mir mein Leben innerhalb und außerhalb des Instituts versüßt – Danke!

Ebenso möchte ich mich bei meinen Konstanzer Studienkollegen und all meinen Freunden bedanken, mit denen ich viel Erquickliches erlebt habe.

Meinem ehemaligen Lehrer am Nellenburg-Gymnasium Dr. Wolfgang Amann möchte ich an dieser Stelle herzlich danken: Er war der Erste, der mein Interesse an der Chemie geweckt und gefördert hat.

Schließlich danke ich meinen Eltern und meiner Schwester Bettina für jegliche Unterstützung, ohne ihre Hilfe wäre dieser Lebensabschnitt so nicht möglich gewesen.

Anne, mein größter Dank gilt Dir!

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Dortmund, 20. März 2009

Matthias Riedrich