

# **Totalsynthese von Biphenomycin B und Konformationsanalyse von Biphenomycin-Analoga**

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

## **Dissertation**

Von

Diplom-Chemiker

**Yu-Peng He**

aus Shenyang (China)

**Dekan: Prof. Dr. Heinz Rehage**

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

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

**Tag der mündlichen Prüfung: 29. Oktober 2010**

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund, in der Zeit von April 2006 bis August 2010 angefertigt.

*meinen Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

---

1.	Einleitung.....	1
2.	Allgemeiner Teil .....	3
2.1	Antibiotika und Antibiotikaresistenz .....	3
2.2	Naturstoffsynthese.....	7
2.3	Biphenomycin .....	8
2.4	Biphenomycin Synthesen .....	11
2.4.1	Synthese von Schmidt et al. ....	11
2.4.2	Synthese von Zhu et al. ....	13
2.5	Konfiguration von Biarylverbindungen.....	17
2.5.1	Atropisomerie und Chiralität von Biarylverbindungen <sup>[50]</sup> .....	17
2.5.2	CD Spektren <sup>[57]</sup> .....	18
2.5.3	Konfiguration von Biphenomycin.....	19
3.	Ziele der Arbeit .....	21
4.	Spezieller Teil .....	24
4.1	Totalsynthese von Biphenomycin B .....	24
4.1.1	Vorbemerkungen .....	24
4.1.2	Herstellung der chiralen Aminosäure 64 .....	27
4.1.3	Suzuki-Kupplung .....	32
4.1.4	Darstellung der Cyclisierungsvorläufer.....	37
4.1.5	Macrolactamisierung.....	40
4.1.6	Globale Entschützung .....	41
4.1.7	Charakterisierung von Biphenomycin B .....	45
4.1.8	Translationsinhibition durch Biphenomycin B.....	55
4.1.9	Vorbereitung der Identifizierung der Zielproteine <sup>[97]</sup> von Biphenomycin B .....	57
4.2	Herstellung der Biphenomycin-Derivate.....	60
4.2.1	Vorbemerkungen .....	60
4.2.2	Darstellung der Verlängerung des freien C-Terminus der Biarylverbindung durch Peptidkupplung .....	61
4.2.3	Herstellung von Biphenomycin-Derivaten mit einer Methylgruppe in der Seitenkette. . .....	63
4.2.4	Herstellung des Biphenomycin-Derivats mit einer Alkoholgruppe in der Seitenkette.	64
4.2.5	Herstellung des Biphenomycin-Derivats mit einer Aminogruppe in der Seitenkette....	66
4.2.6	Inhibition der Translation durch Biphenomycin-Derivate.....	67
4.3	Konfigurationsanalyse von makrocyclischen Biarylverbindungen mit Substitutionen in der ortho-Position der Biarylachse .....	68
4.3.1	Vorbemerkungen .....	68

## Inhaltsverzeichnis

---

4.3.2	Herstellung von Biarylverbindungen mit Substitutionen in der <i>ortho</i> -Position der Biarylachse .....	69
4.3.3	Translationsinhibition durch Biarylverbindungen mit Hydroxy-Substitutionen in der <i>ortho</i> -Position der Biarylachse .....	72
4.3.4	Konfigurationsanalyse.....	73
5.	Zusammenfassung und Ausblick .....	85
6.	Experimenteller Teil.....	92
6.1	Messgeräte und Hilfsmittel.....	92
6.2	Versuche zu Kapitel 4.1 .....	96
6.2.1	Versuche zu Kapitel 4.1.2.....	96
6.2.2	Versuche zu Kapitel 4.1.3.....	108
6.2.3	Versuche zu Kapitel 4.1.4.....	114
6.2.4	Versuche zu Kapitel 4.1.5.....	117
6.2.5	Versuche zu Kapitel 4.1.6.....	119
6.2.6	Versuche zu Kapitel 4.1.9.....	120
6.3	Versuche zu Kapitel 4.2 .....	127
6.3.1	Versuche zu Kapitel 4.2.2.....	127
6.3.2	Versuche zu Kapitel 4.2.3.....	135
6.3.3	Versuche zu Kapitel 4.2.4.....	139
6.3.4	Versuche zu Kapitel 4.2.5.....	143
6.4	Versuche zu Kapitel 4.3 .....	146
6.4.1	Versuche zu Kapitel 4.3.2.1.....	146
6.4.2	Versuche zu Kapitel 4.3.2.2.....	152
6.4.3	Versuche zu Kapitel 4.3.2.3.....	166
7.	Literaturverzeichnis .....	172
8.	Anhang.....	180
8.1	NMR der Verbindung 148.....	180
8.2	NMR der Verbindung 147.....	183
8.3	NMR der Verbindung 49.....	186
8.4	NMR der Verbindung 184.....	189
8.5	NMR der Verbindung 185.....	192
8.6	NMR der Verbindung 186.....	195
8.7	NMR der Verbindung 187.....	196
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	197

### 1. Einleitung

Antibiotika<sup>[1]</sup>, die das Wachstum von Pilzen und Bakterien hemmen (bakteriostatisch) oder diese abtöten (bakterizid), sind wichtige Medikamente zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen<sup>[2]</sup> in der Medizin. Ihre Entdeckung durch Alexander Fleming im Jahre 1929 revolutionierte die Medizin, da nun der größte Teil aller bakteriellen Infektionen<sup>[2]</sup> mit Antibiotika erfolgreich behandelt werden konnte.

In den vergangenen 50 Jahren hatten Antibiotika im Kampf gegen viele Krankheiten und Infektionen eine entscheidene Bedeutung<sup>[3]</sup>. Ihr Einsatz war eine der wichtigsten Gründe für den deutlichen Anstieg der durchschnittlichen menschlichen Lebenserwartung im 20. Jahrhundert. Entsprechend groß ist ihre Bedeutung für die öffentliche Gesundheit<sup>[4]</sup>. Nach der Einführung des Penicillins in der allgemeinen klinischen Praxis im Jahr 1944 wurden ehemals tödliche Krankheiten sofort heilbar. Als prominente Beispiele seien hier Tuberkulose und Halsentzündungen genannt. Ihre Entdeckung und Entwicklung hat die moderne Medizin revolutioniert und ebnete den Weg für die Entwicklung von vielen weiteren Antibiotika. Heute ist die Abhängigkeit von Antibiotika stark gestiegen.

Mit dem sehr weit verbreiteten Einsatz von Antibiotika stieg aber auch die Prävalenz von resistenten Bakterien<sup>[5]</sup> gegen Antibiotika sehr schnell<sup>[6]</sup>. Das wurde durch die Verwendung von Antibiotika in der Tier- und Landwirtschaft zusätzlich zur Anwendung in der Medizin noch deutlich verstärkt<sup>[7]</sup>. Während die Entwicklung resistenter Stämme unvermeidlich ist, ist die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Entwicklung von neuen Antibiotika nicht erhöht worden. Solche Untersuchungen sind heute sowohl für die Grundlagenforschung, als auch im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Anwendungen von sehr großem Interesse.

Die Biphenomycine sind eine neue Familie von Cyclopepid-Antibiotika, denen wegen ihrer bekannten Bioaktivitäten eine große Aufmerksamkeit geschenkt wird. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte der Naturstoff Biphenomycin B synthetisiert und seine biologische

Aktivität bestimmt werden. Ein weiteres Ziel war es, die Konfiguration der Biaryl-Verbindung zu analysieren. Die daraus gewonnenen Kenntnisse können bei der Entwicklung neuer Medikamente verwendet werden.

## 2. Allgemeiner Teil

### 2.1 *Antibiotika und Antibiotikaresistenz*

Im Jahr 1929 wurde Alexander Fleming auf potentiell antibakterielle Verbindungen aufmerksam. Er bemerkte, dass auf einer Agarplatte zusammen mit dem Bakterium *Staphylococcus* ein Schimmelpilz gewachsen war und dass es eine Zone gab, in der kein *Staphylococcus* wachsen konnte. Nach weiteren Forschungen, konnte er zeigen, dass selbst bei 800-facher Verdünnung das Wachstum des *Staphylococcus* verhindert wurde. Er nannte den Wirkstoff Penicillin, konnte diesen aber nicht sauber isolieren. Im Jahre 1939 entwickelten Ernst Chain und Howard Florey einen Weg, Penicillin zu isolieren und bakterielle Infektionen zu behandeln. Das neue Medikament kam im Jahr 1944 in die klinische Anwendung und hatte einen großen Einfluss auf die allgemeine Gesundheit. Für diese Entdeckungen haben Fleming, Chain und Florey den Nobelpreis für Medizin im Jahre 1945 bekommen. Verschiedene Strategien werden derzeit genutzt, um neue antibakterielle Substanzen zu finden.

Die bakterizide Wirkung von Antibiotika beruht vor allem auf den folgenden fünf Mechanismen (Abb. 1).<sup>[8][9]</sup>

- \* Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese: Die Hemmung der Synthese der Zellwand kann zum bakteriellen Zelltod führen. Auf diese Weise wirken eine Reihe antimikrobieller Wirkstoffe, einschließlich der Penicilline (**1**) und Cephalosporine (**2**). Die Wirkung ist darauf zurückzuführen, dass Säugerzellen (Eukaryoten) im Gegensatz zu Mikroorganismen (Prokaryoten) keine Zellwände besitzen.
- \* Hemmung der ribosomalen Proteinbiosynthese: Eine Störung der Proteinbiosynthese führt dazu, dass die zellulären Enzyme, die für das Überleben der Zelle wichtig sind, nicht synthetisiert werden können. Ein Beispiel für diese Klasse von Antibiotika sind die Tetracycline (**3**).
- \* Inhibition von Enzymen: Inhibition von Enzymen kann den zellulären Proliferations- und Funktionsstoffwechsel wirksam behindern, wie das Beispiel Sulfamethoxazol (**4**) zeigt, welches ein kompetitiver Antagonist der Dihydropteroat-Synthase ist.
- \* Hemmung der DNA-Transkription und Replikation: Durch die Hemmung der

## 2. Allgemeiner

Transkription wird die Zellteilung verhindert. Ein Beispiel für diese Art von Antibiotika ist Rifampicin (5).

- \* Interaktion mit der Zellmembran: Einige Antibiotika können mit der Zellmembran interagieren und dadurch die Membranpermeabilität beeinträchtigen, was eine tödliche Wirkung auf Zellen hat. Als Beispiel sei hier das Polymyxin B Sulfat (6) genannt.

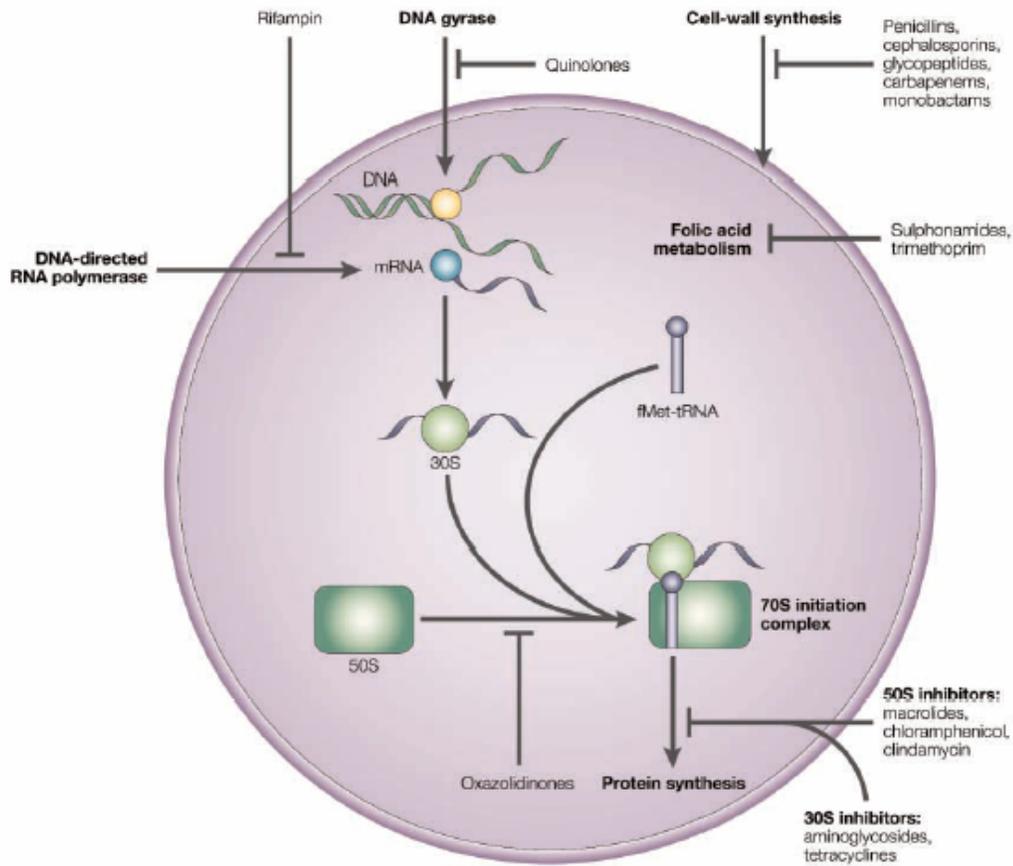


Abb. 1: Fünf Wirkungsmechanismen von Antibiotika. (Diese Abbildung stammt aus der Literatur nach Coates et al.)<sup>[10]</sup>

Einige Beispiele für die oben genannten Antibiotika sind in Abb. 2 gezeigt.

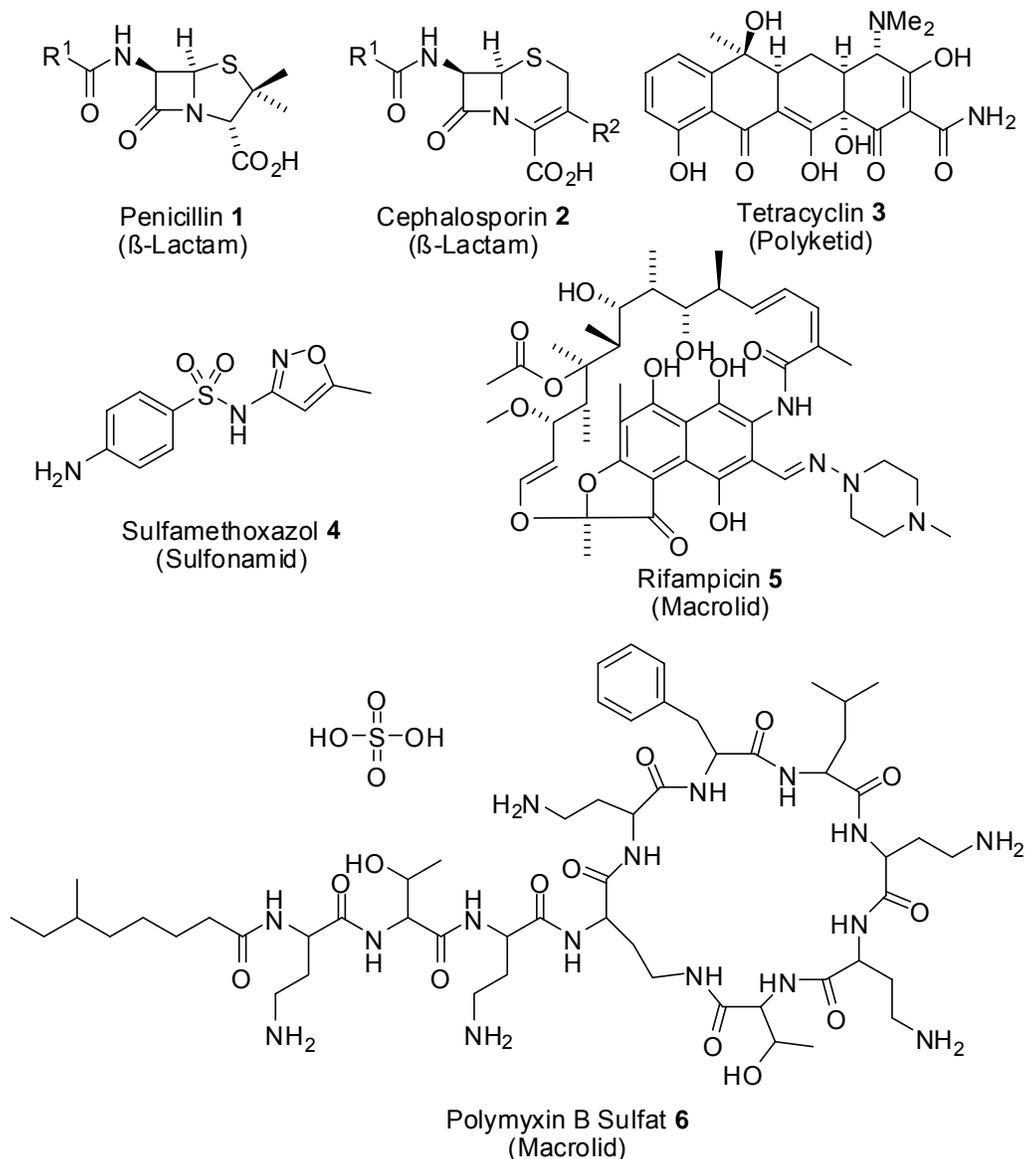


Abb. 2: Einige Beispiele für wichtige Antibiotika

Durch die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen können Krankheitserreger trotz Antibiotika wachsen. Es gibt mittlerweile in jedem Land der Welt antibiotika-resistente Bakterien. In einigen Regionen sind 25% der ambulant erworbenen Pneumonien, die durch *S. pneumoniae* verursacht wurden, resistent gegen Penicillin.<sup>[11]</sup> Mehr als 70% der Krankenhausinfektionen in den USA sind gegen mindestens ein Antibiotikum resistent.<sup>[12]</sup> Die stetig wachsende Zahl von Antibiotikaresistenzen ist durch den weit verbreiteten Missbrauch von Antibiotika beschleunigt worden. Antibiotika im Tierfutter und unnötige und unvollendete Antibiotika-Verschreibungen sind als Ursachen für eine verstärkte Resistenzentwicklung erkannt worden. Lebensmittel

übertragen Krankheitserreger, wie *Salmonellen*, *E. coli* und *Campylobacter*, die in einer symbiotischen Beziehung mit Kühen und Hühnern leben. Sie erwerben resistente Gene. Diese Resistenzgene können beim Verzehr dieser Nahrungsmittel auf andere Bakterien übertragen werden. Außerdem ist es nicht notwendig Antibiotika gegen virale Infektionen zu verschreiben, weil Antibiotika keine Wirkung gegen Viren haben. Damit wird aber gutartigen Bakterien ermöglicht, den Krankheitserreger weitergeben zu können. Die Mechanismen der genetischen Resistenz gegen antimikrobielle Mittel sind in Abb. 3 gezeigt.

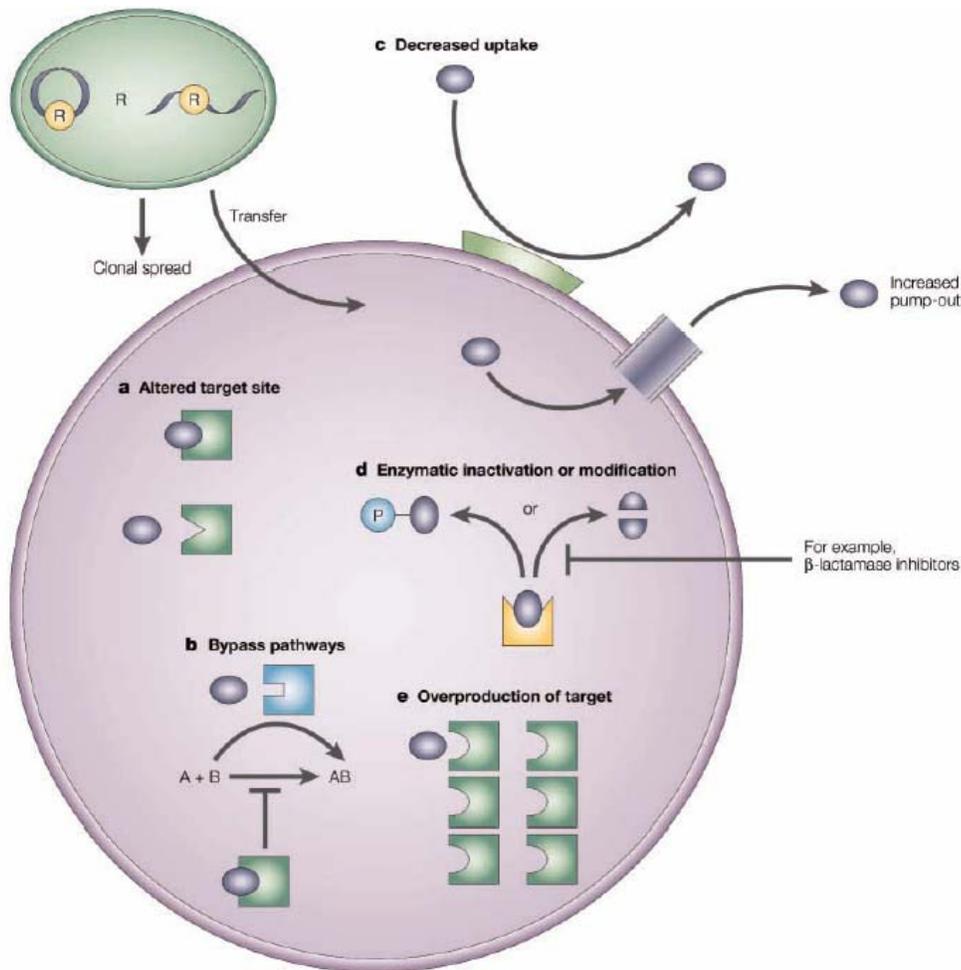


Abb. 3: Mechanismen der genetischen Resistenz gegen Antibiotika. (Diese Abbildung stammt aus der Literatur nach Coates et al.)<sup>[10]</sup>

### 2.2 *Naturstoffsynthese*

Die Suche nach Molekülen, die Proteine und Protein-Protein-Interaktionen beeinflussen können, ist richtungsweisend für die medizinische Chemie<sup>[13]</sup>. Um dieses Ziel zu erreichen, sind viele Substanzen mit der gewünschten pharmakologischen Aktivität aus natürlichen Quellen isoliert worden. Ein häufig auftretendes Problem besteht darin, dass die aus natürlichen Quellen isolierten Mengen sehr gering sind. Ein bekanntes Beispiel ist das hochwirksame Anti-Tumor-Medikament Paclitaxel<sup>[14]</sup>, das im Jahre 1967<sup>[15]</sup> aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) extrahiert wurde. Diese Extraktion kann jedoch nur unter Abtötung des Baums erfolgen und die Bäume wachsen relativ langsam<sup>[16]</sup>, so dass die Menge an Paclitaxel, die aus natürlichen Quellen isoliert werden kann, für eine medizinischen Anwendung nicht groß genug ist. Um ausreichende Mengen solcher Naturstoffe zu erhalten, wurde im letzten Jahrhundert die organisch-chemische Naturstoffsynthese<sup>[17]</sup> entwickelt.

Die Naturstoffsynthese ist in der heutigen organischen Chemie, bioorganischen Chemie und medizinischen Chemie ein wichtiges Teilgebiet, das sich mit der Entwicklung effizienter Synthesen von natürlich vorkommenden Stoffen befasst<sup>[18]</sup>. Bei der Analyse von bekannten biologisch aktiven Naturstoffen stieß man wiederholt auf Strukturfragmente, die offensichtlich von besonderer biologischer Relevanz sind und als „privilegierte Strukturen“<sup>[19]</sup> bezeichnet werden. Auf dieser Grundlage hat sich das Screening von Substanz-Bibliotheken als nützliches Hilfsmittel etabliert.<sup>[20]</sup> Dazu werden durch die Variation von Naturstoffen möglichst viele ähnliche Verbindungen synthetisiert, die anschließend auf ihre biologischen Aktivitäten getestet werden, in der Hoffnung noch stärkere Aktivitäten, als bei den natürlichen Stoffen zu finden<sup>[20]</sup>.

Ein Beispiel für die Variation von Naturstoffen ist die Herstellung des Amoxicillins **7**. Amoxicillin<sup>[21]</sup> ist ein semisynthetisches Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Aminopenicilline und gehört damit zur Wirkstoffgruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika<sup>[22]</sup>. Bei Amoxicillin handelt es sich um ein Antibiotikum, das aus 6-Aminopenicillansäure **8** und 4-Hydroxyphenylglycinmethylester **9** hergestellt wird<sup>[23]</sup>. Um die Reaktion durchzuführen, wird der enzymatische Katalysator Penicillin G Acylase (PGA **10**) verwendet. Die Syntheseroute<sup>[24]</sup> ist in Abb. 4 gezeigt.

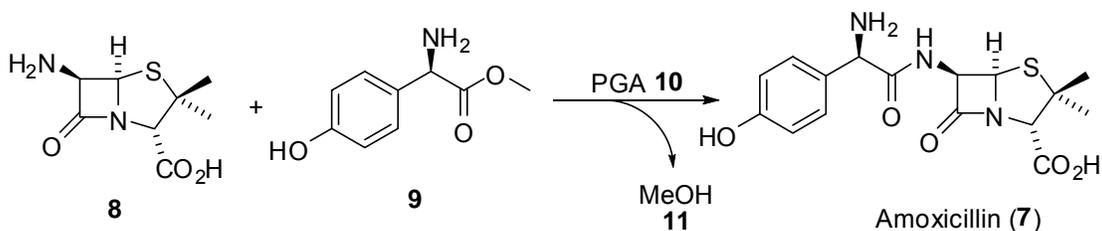


Abb. 4: Synthese des Amoxicillins mit Penicillin G Acylase **10** als Katalysator.

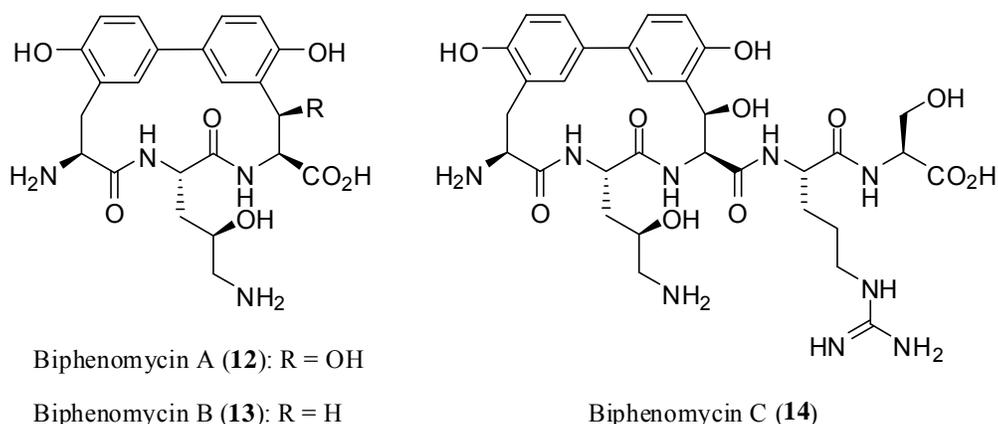
Das aus dem Penicillin weiterentwickelte Amoxicillin hat ein größeres Wirkungsspektrum als Penicillin selbst<sup>[25]</sup>. Während der Einsatz von Penicillin nur bei grampositiven Bakterien sinnvoll ist, kann Amoxicillin sowohl grampositive, als auch gramnegative Bakterien erfassen<sup>[26]</sup> und deshalb gut als Breitbandantibiotikum z. B. bei akuten Harnwegs- und Atemwegsinfekten eingesetzt werden. Außerdem hat Amoxicillin den Vorteil, dass es oral verabreichbar ist, während Penicillin gespritzt werden muss<sup>[27]</sup>.

Gegenüber dem natürlichen Penicillin und dem semisynthetischen Amoxicillin ist das Ciprofloxacin<sup>[28]</sup> ein synthetisches Antibiotikum, das im Jahre 1981 von der Firma Bayer entwickelt wurde. Es gehört zur Gruppe der Fluorchinolone und hat ein breites Wirkungsspektrum<sup>[29]</sup>. Ciprofloxacin hemmt die Gyrase von Bakterien und damit ihre DNA-Replikation und ihre Zellteilung. Es wirkt dadurch bakterizid und zwar vor allem gegen gramnegative Keime. Ciprofloxacin ist sowohl oral, als auch parenteral verabreichbar<sup>[30]</sup>.

### 2.3 *Biphenomycin*

Die Biaryl-Untereinheit, als eine wichtige privilegierte Struktur, tritt weit verbreitet in vielen biologisch aktiven Komponenten und funktionellen Molekülen auf<sup>[31]</sup>. Die Biphenomycine<sup>[32]</sup> sind eine Familie von Cyclopeptid-Antibiotika, die 1985 von Ezaki et al. aus *Streptomyces Filipinensis*<sup>[33]</sup> und *S. Griseorubiginosus*<sup>[34]</sup> isoliert wurden<sup>[35]</sup>.

Ihr wichtigstes strukturelles Merkmal ist ein 15-gliedriger Makrocyclus mit einer Biaryl-Einheit. In der Natur treten Biphenomycin A (**12**)<sup>[36]</sup>, B (**13**) und C (**14**)<sup>[37]</sup> auf (Abb. 5).

Abb. 5: Strukturen von Biphenomycin A (**12**), B (**13**) und C (**14**)

Biphenomycin A ist der am häufigsten vorkommende Vertreter in der Biphenomycin-Familie und zeigt antibakterielle Aktivität gegen grampositive Bakterien, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*. *In vitro* Tests haben gezeigt, dass Biphenomycin A nicht gegen alle Gram-positiven Bakterien wirkt. Es ist vor allem gegen *Corynebacterium Xerosis* aktiv,<sup>[38]</sup> zeigt gegenüber anderen Bakterien, z.B. *S. aureus* und *S. pyogenes* im Agar-Diffusions-Test aber bis 200 µg mL<sup>-1</sup> keine Aktivität. *In vivo* ist Biphenomycin A allerdings in einem murinen Sepsis-Modell sehr effektiv. Biphenomycin **B**, welches in der Natur seltener vorkommt, zeigt Bioaktivität in Mikroben.<sup>[39]</sup> Weitere Aktivitäten *in vivo* sind nicht bekannt. Der Grund dafür ist wahrscheinlich, dass Biphenomycin B in der Natur selten vorkommt und diese geringe Menge eine weitere biologische Wirkung ausschließt<sup>[39]</sup>. Wegen ihrer bekannten Bioaktivitäten und ihrer besonderen Biphenyl-Cyclopeptid-Struktur wurden die Biphenomycine genauer untersucht.

In Studien von Bayer HealthCare zu Biphenomycin-Derivaten wurden über hundert Biphenomycin-Analoga hergestellt und ihre antimikrobiellen Eigenschaften untersucht<sup>[40]</sup>. Erwähnenswert ist die Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte im *S. aureus* im *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay.<sup>[41]</sup> Mit diesem Assay konnte die Inhibition der Proteinbiosynthese durch Biphenomycin B gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly-Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids p1a als Templat und von zellfrei gewonnenen S30 Extrakten aus *S. aureus*. Die Aktivität der exprimierten Luziferase kann durch Lumineszenzmessung nachgewiesen werden. Der IC<sub>50</sub>-Wert von Biphenomycin B beträgt 1.5 µM bei *S. aureus* 133 Translation<sup>[41]</sup>.

Auf Grund ihrer vielversprechenden antibakteriellen Profile, gekoppelt mit ihren faszinierenden

strukturellen Merkmalen, wurden umfangreiche synthetische Studien mit dem Ziel der stereoselektiven Totalsynthese von Biarylcylopeptiden durchgeführt.

Andere prominente Beispiele für Biarylcylopeptide sind das Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin (**15**), der Proteasom-Inhibitor TMC-95A (**16**), die Arylomycine (**17**, **18**) und der Neurotensin-Inhibitor RP 66453 (**19**)<sup>[42]</sup>. (Abb. 6)

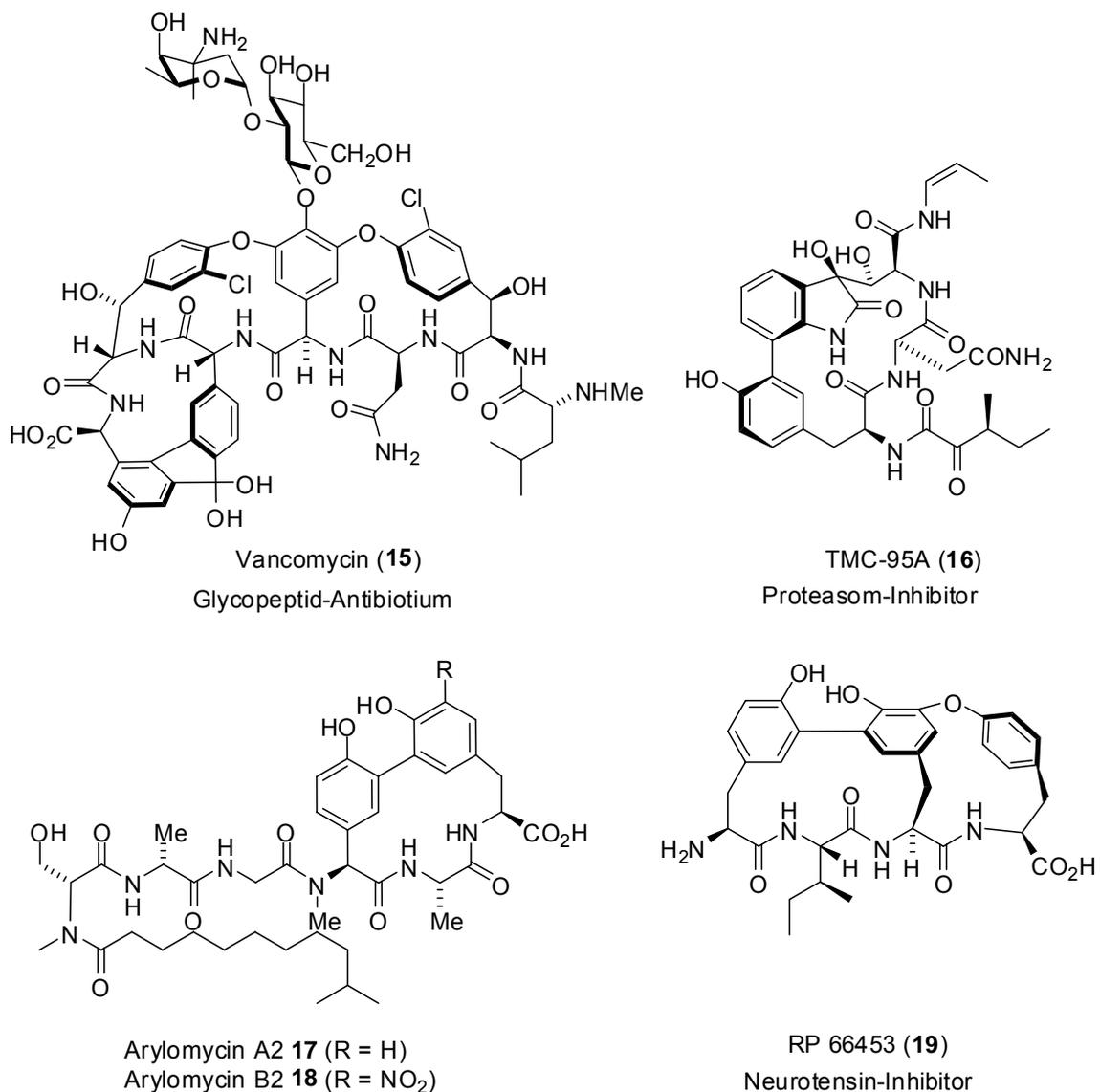


Abb. 6: Prominente Beispiele von Biarylcylopeptiden.

## 2.4 Biphenomycin Synthesen

### 2.4.1 Synthese von Schmidt et al.

Die erste Totalsynthese von Biphenomycin B wurde von Ulrich Schmidt et al im Jahre 1992 durchgeführt.<sup>[43]</sup> Die retrosynthetische Zerlegung ist in Abb. 7 gezeigt. Im Zuge der Totalsynthese von Biphenomycin B, ist es notwendig, zwei Aminogruppen, eine Hydroxygruppe und eine Carboxygruppe zu schützen, um die Biaryl-Struktur herzustellen. Nach zahlreichen Vorversuchen wurden die Amino- und Hydroxylgruppen des Hydroxyornithins als Benzylloxycarbonyl-oxazolidinfunktion und die anderen Gruppen als Benzylether, Benzylester und Benzylloxycarbonylurethan geschützt.

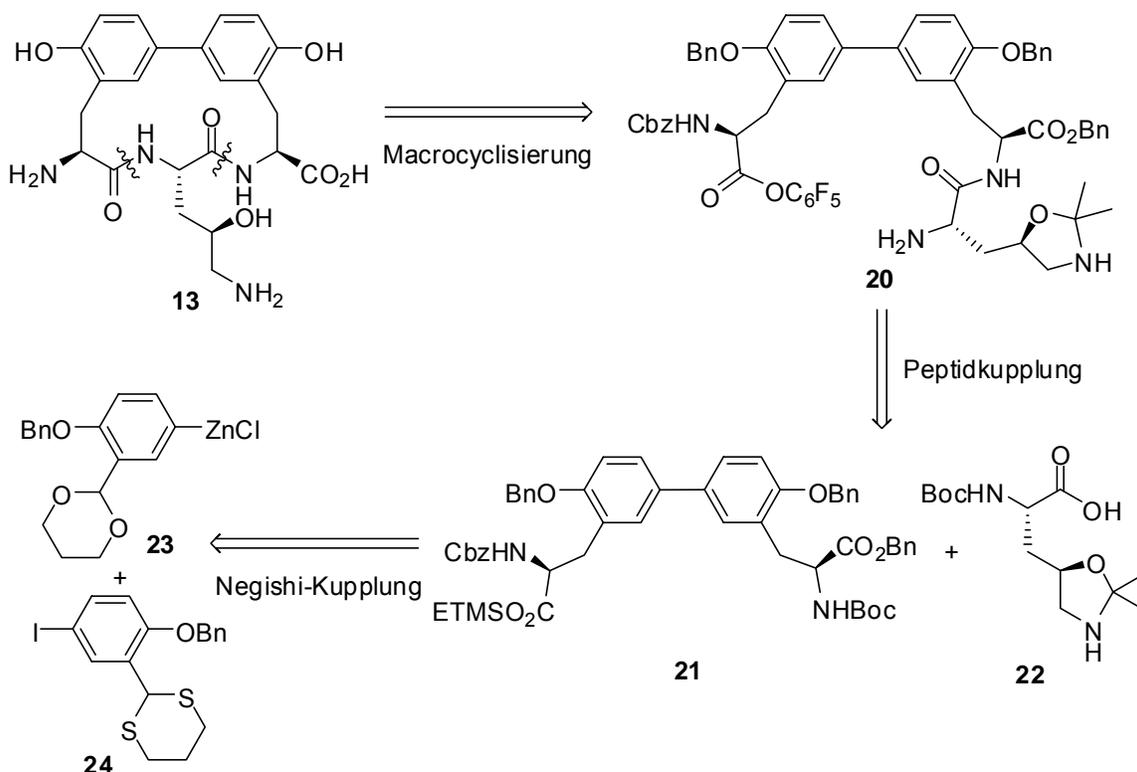


Abb. 7: Retrosynthetische Zerlegung des Biphenomycin B nach Schmidt.<sup>[43]</sup>

In der Synthese wurde zuerst durch eine Negishi-Kupplung<sup>[44]</sup> der Bausteine 23 und 24 die Biaryl-Verbindung in 79 %iger Ausbeute 25 hergestellt. Dann wurde das Olefin 26 durch die

Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aus Verbindung **25** in Stufe **c** erzeugt. Des Weiteren wurden zwei (*S*)-konfigurierte stereogene Zentren durch die Hydrierung mit dem chiralen Katalysator (*R,R*)-[Rh(1,5-COD)(DIPAMP)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> in den Stufen **e** und **h** dargestellt (Abb. 8).

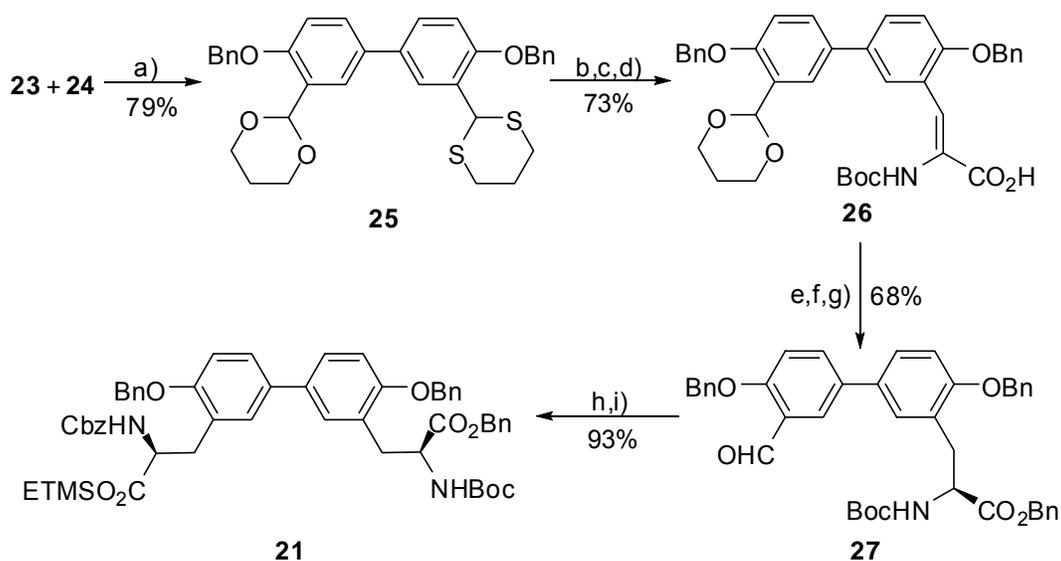


Abb. 8: Darstellung des (*S,S*) Bausteins **21** für die Synthese von Biphenomycin **B** nach U. Schmidt et al.: a) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Bu<sub>2</sub>AlH, RT, 3h, 79%; b) NBS/2,6-Lutidin, MeCN/Wasser, 0 °C, 5 min, 74%; c) 2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-(dimethoxyphosphoryl)acetat, Tetramethylguanidin, THF, -70 °C → RT, 24h, 99%; d) 1 M, LiOH, Dioxan, RT, quant.; e) H<sub>2</sub>, (*R,R*)-[Rh(1,5-COD)(DIPAMP)]BF<sub>4</sub>, MeOH, 3 bar, RT, 3d, quant.; f) PhCH<sub>2</sub>OH, DCC, DMAP, EtOAc, -15 °C → RT, 12h, 90%; g) PPTSA, Aceton/Wasser, Rückfluß, 6h, 84%; h) 15, Tetramethylguanidin, THF, -70 °C → RT, 24h, 93%; i) H<sub>2</sub>, (*R,R*)-[Rh(1,5-COD)(DIPAMP)] BF<sub>4</sub>, MeOH, 3 bar, RT, 3d, quant.

Entscheidend für die chirale Hydrierung ist der chirale Ligand-(*R,R*)DIPAMP. Mit Rh-Katalysator sollen prochirale Olefine hydriert werden. Dabei spielen die Phosphoratome des chiralen Phosphanliganden im (*R,R*)DIPAMP (Abb. 9) eine zentrale Rolle, weil das Phosphoratom selbst das stereogene Zentrum ist und dadurch bei der asymmetrischen Hydrierung zu einem hohen Enantiomerenüberschuß führt<sup>[45]</sup>.

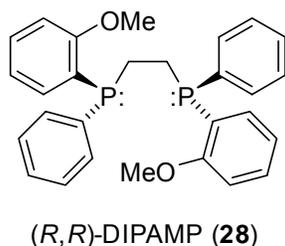


Abb. 9: Struktur des chiralen Liganden-(*R,R*)DIPAMP **28**.

Die Biarylverbindung **21** wurde durch eine Peptidkupplung mit der Aminosäure **22** in die Tripeptidverbindung **29** umgewandelt. Nach Abspaltungen der TMSE-Schutzgruppen und Umwandlung zum Aktiv-Ester erfolgte die Macrocyclisierung durch eine Peptidkupplung. Der Naturstoff Biphenomycin B (**13**) konnte nach Abspaltung der Bn- und Cbz-Schutzgruppen mit Trimethylsilyltriflat/Thioanisol in TFA von Baustein **30** in 70 % Ausbeute erhalten werden (Abb. 10).

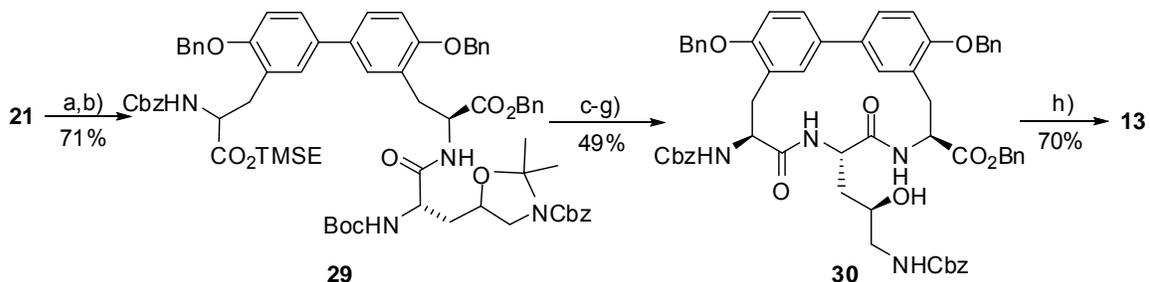


Abb. 10: Abschluß der Biphenomycin B-Synthese nach U. Schmidt et al.: a) 6 M HCl/Dioxan, 20 °C, 2h, quant.; b) **22**, EDC, HOBt, DCM, -15 °C → RT, 14 h, 71%; c) AcOH/H<sub>2</sub>O (9:1), 50 °C, 7 h, 83%; d) TBAF, DMF, RT, 1h, 95%; e) PFP, EDC, DCM, -15 °C → RT, 14 h, 95%; f) 6 M HCl/Dioxan, DCM, 0 °C, 12 h, quant.; g) CH<sub>3</sub>Cl/NaHCO<sub>3</sub>/Wasser, RT, 5 min, 85%; h) TMSOTf, PhSMe, TFA, RT, 30 min. 70%.

### 2.4.2 Synthese von Zhu et al.

Eine andere Totalsynthese von Biphenomycin B ist im Jahr 2005 von Jieping Zhu publiziert worden<sup>[46]</sup>. Da Biphenomycin eine Cyclopeptid-Verbindungen ist, wurde während der Synthese eine Makrocyclisierung durchgeführt, um den Ring zu schließen. Entgegen der Makrocyclisierung durch Peptidkupplung von U. Schmidt führte J. Zhu den Ringschluß durch eine Suzuki-Kupplung zur Herstellung der Biaryleinheit durch.<sup>[46]</sup> Die retrosynthische Zerlegung von J. Zhu ist in Abb. 11 gezeigt.

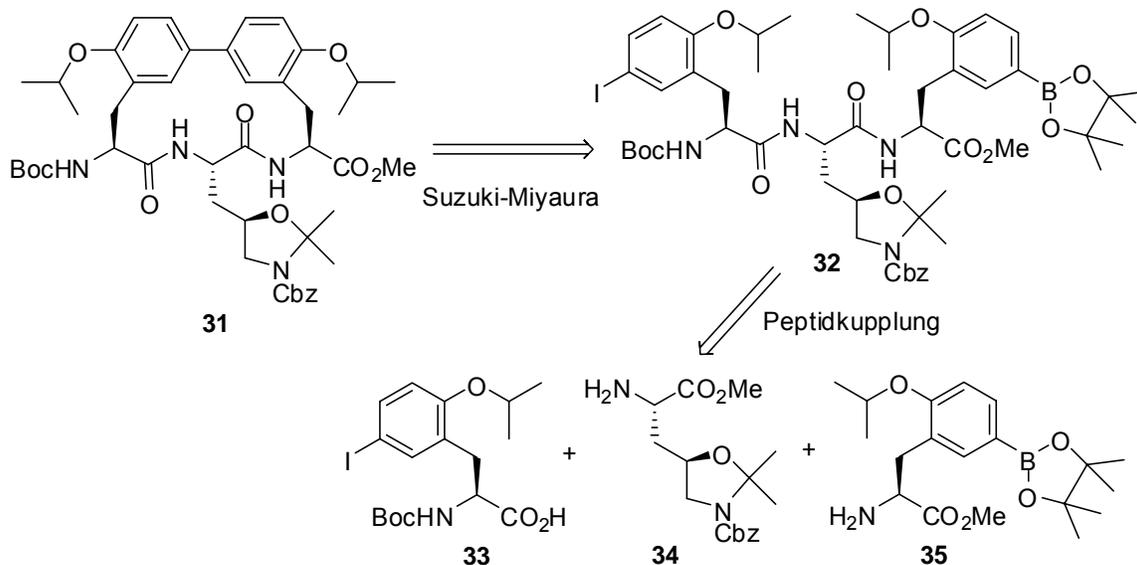


Abb. 11: Retrosynthetische Zerlegung des Biphenomycin B nach J. Zhu et al.

In der Synthese wurde zuerst die enantioselektive Alkylierung von *N*-(Diphenylmethyl)-glycin-*tert*-butylester **36** mit 2-Isopropoxy-5-iodobenzylbromid **37** in Gegenwart einer katalytischen Menge von Corey-Katalysator **40**<sup>[47]</sup> durchgeführt, Dabei wurde der (*S*)-Aminosäureester **38** in 87% Ausbeute erhalten. Nach der dreistufigen Reaktion mit *N*-Entschützung, Umesterung und *N-tert*-Butyloxycarbonylierung wurde der Baustein **38** zu **39** umgesetzt. Weiter wurde die Säure **33** durch Hydrolyse von **39** hergestellt und außerdem wurde der Aminosäureester **35** durch Borylierung und Entschützung von **39** erhalten (Abb. 12).

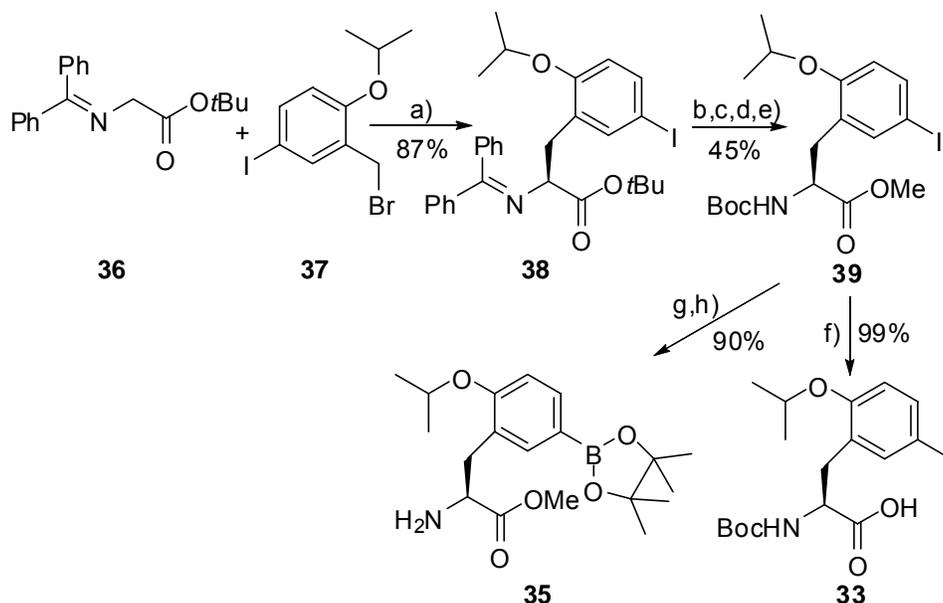


Abb. 12: Abschluß der Synthese von Biphennomycin **B** nach J. Zhu: a) **40**, CsOH, Wasser, DCM,  $-50^{\circ}\text{C}$ , 87%; b) Zitronensäure 15%, THF, RT, 61%; c) 5 N HCl,  $\text{CHCl}_3$ , RT, quant.; d) AcBr, MeOH,  $0^{\circ}\text{C}$ , 77%; e)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Dioxan/Wasser, 95%; f) 2 N LiOH, Dioxan, 99%; g)  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , bis(pinacolato)diboron, KOAc, DMSO,  $85^{\circ}\text{C}$ , 90%, h) 2 N LiOH, Dioxan, quant..

In der Synthese wurde das Stereogene Zentrum mit Hilfe eines Corey-Katalysators **40** (Abb. 13) erzeugt. Der Corey-Katalysator **40** ist als Phasentransfer-Katalysator wegen der einfachen Aufarbeitung, milden Reaktionsbedingungen, den niedrigen Kosten und Umweltfreundlichkeit in der organischen Synthese häufig verwendet worden<sup>[48]</sup>. Besonders relevant war die Entdeckung, dass die Anknüpfung der 9-Anthracenylmethylgruppe an den Brückenkopf-Stickstoff zu einer quartären Ammoniumstruktur mit einer gut definierten Geometrie führt. Dabei ist die tetraedrische Umgebung des  $\text{N}^+$  durch die 9-Anthracenylmethyluntereinheit blockiert, deren räumliche Position aus sterischen Gründen fixiert ist<sup>[47, 49]</sup>.

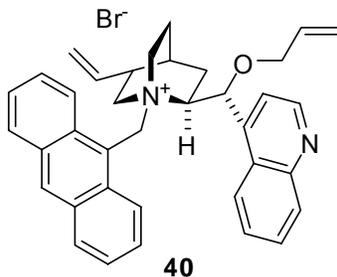


Abb. 13: Struktur des Corey Phasentransfer-Katalysators **40**.

Danach wurde das Tripeptid **32** durch die Kupplungen der drei Aminosäuren **33**, **34** und **35** hergestellt. Mit dem funktionellen Tripeptid **32** wurde die Makrocyclisierung durch eine intramolekulare Suzuki-Miyaura-Reaktion zur cyclischen Verbindung **31** in 50 %iger Ausbeute dargestellt. Nach Abspaltung aller Schutzgruppen durch  $\text{BCl}_3$  wurde Biphenomycin B (**13**) in 95 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 14).

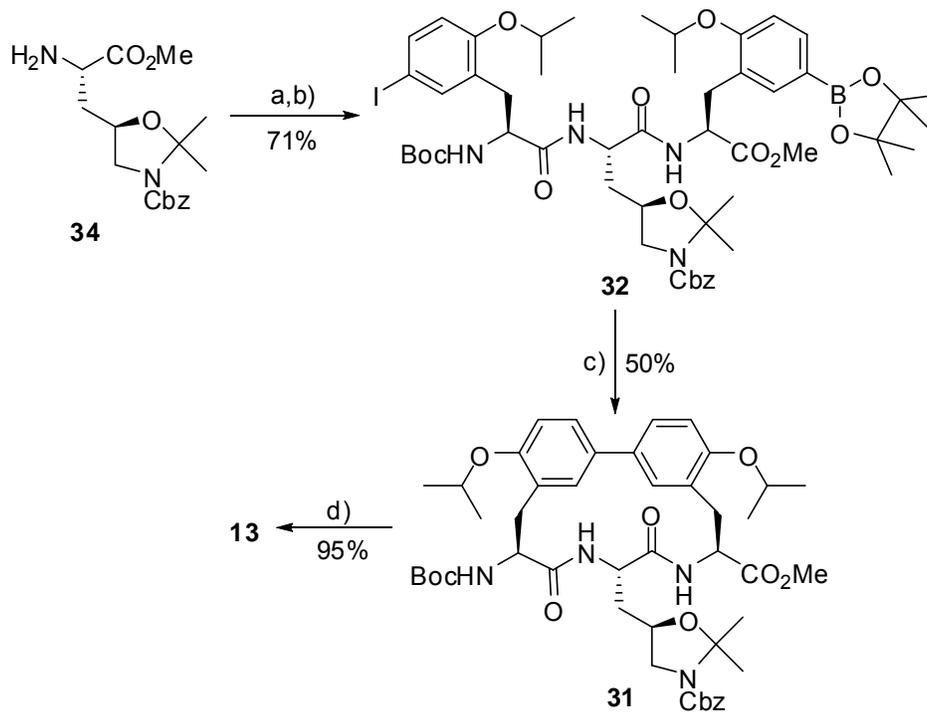


Abb. 14: Synthese von Biphenomycin **B** nach J. Zhu et al.: a) **34**, EDC, HOBt, DCM, r.t., 91%; b) 2 N LiOH, Dioxan, r.t., dann **35**, EDC, HOBt, DCM, r.t., 78%; c) 6 mol%  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , Toluol/ $\text{H}_2\text{O}$  5:1,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0.1 Äq. TBAB, 30 min,  $\mu\text{W}$  (20 W), 110 °C,  $c=1$  mM, 50%; d)  $\text{BCl}_3$ , DCM, 0 °C, 5h, dann 2 N LiOH, Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$ , r.t., 95%.

## 2.5 Konfiguration von Biarylverbindungen

### 2.5.1 Atropisomerie und Chiralität von Biarylverbindungen<sup>[50]</sup>

Eine einfache Biaryl-Achse mit zwei aromatischen Ringen ist frei drehbar. Befinden sich aber Substituenten in *ortho*-Position der Achse wird diese freie Drehbarkeit der Achse aufgehoben. Dadurch ergibt sich eine chirale Achse. Man spricht auch von „axialer Chiralität“ (Abb. 15).

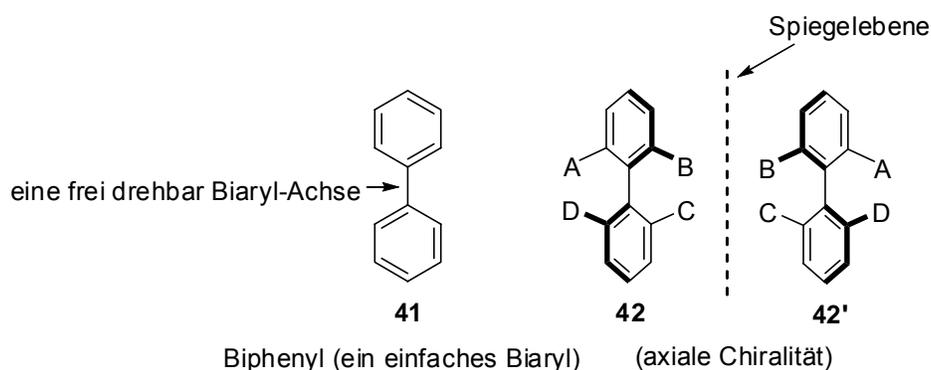


Abb. 15 Eine einfache Biarylverbindung **41** und die allgemeine Strukturformel für Biarylverbindungen mit axialer Chiralität **42** und **42'**.

Optische Aktivität durch axiale Chiralität ist seit dem Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt und wurde im Jahre 1922 zum ersten Mal von Christie und Kenner korrekt beschrieben<sup>[51]</sup>. Der Begriff „Atropisomerie“ (aus dem Griechischen, *a* = nicht und *tropos* = Drehung) wurde im Jahr 1933 von Kuhn eingeführt<sup>[52]</sup> und bezog sich ursprünglich ausschließlich auf Biarylverbindungen. Die Voraussetzung für die axiale Chiralität von Biarylverbindungen sind eine stabile Achse und die Anwesenheit von verschiedenen Substituenten auf beiden Seiten der Achse.<sup>[53]</sup>

Eine eindeutige Beschreibung der Anordnung der unterschiedlichen Substituenten wird in der CIP-Konvention<sup>[54]</sup> (Cahn-Ingold-Prelog-Konvention oder RS-System) beschrieben, dabei wird die absolute Konfiguration der Stereozentren stereoisomerer Moleküle beschrieben. Sie wurde im Jahre 1966 von Robert Sidney Cahn, Christopher Kelk Ingold und dem Schweizer Nobelpreisträger Vladimir Prelog vorgeschlagen<sup>[55]</sup> und im Jahre 1982 von Vladimir Prelog und

Günter Helmchen überarbeitet (Abb. 16).<sup>[56]</sup> Die Analyse beschreibt den kürzesten „90°-Weg“ vom Substituenten mit der höchsten Priorität an dem Ring, der dem Beobachter nahe ist, zu dem Substituenten mit der höchsten Priorität am distalen Ring (hier von A nach A'). Wenn diese 90°-Drehung gegen den Uhrzeigersinn gerichtet ist, wie in Baustein **43**, wird die absolute Konfiguration mit dem Deskriptor M (*minus*) beschrieben; ist diese 90°-Drehung dagegen im Uhrzeigersinn, wie in *ent*-**43**, wird der Deskriptor P (*plus*) verwendet.

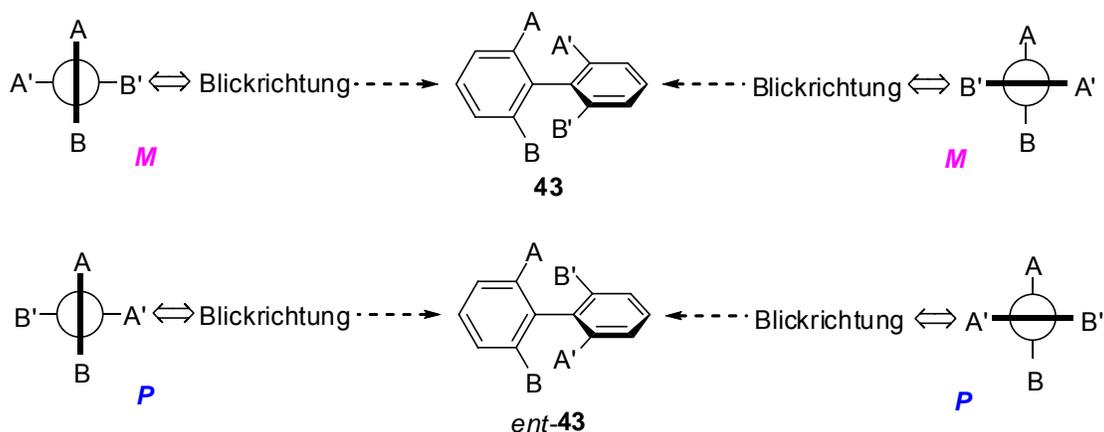


Abb. 16: Zuordnung der absoluten Konfiguration der Biarylachse (A und A' haben die höchsten Prioritäten).

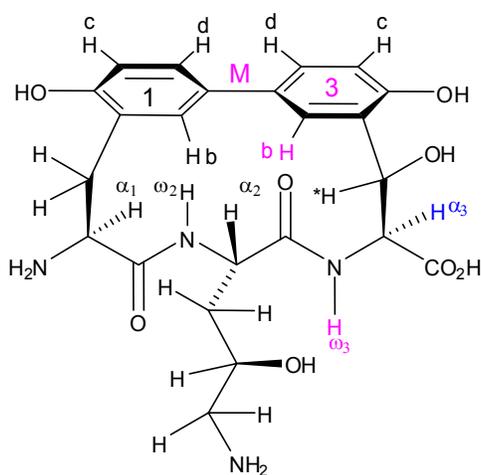
### 2.5.2 CD Spektren<sup>[57]</sup>

**Zirkulardichroismus** (Verkürzung: *CD*, vom englischen Wort „Circular Dichroism“) ist eine spezielle Eigenschaft von optisch aktiven chiralen Molekülen. Die CD- Spektroskopie wird für Untersuchungen von chiralen Molekülen häufig angewendet<sup>[58]</sup>. Die Absorption von zirkular polarisiertem Licht zeigt für beide Enantiomere eines chiralen Moleküls oder axialer Chiralität Unterschiede; daraus resultiert tatsächlich eine makroskopische Drehung der Polarisation. Es gibt keine Korrelation zwischen der absoluten Konfiguration der Enantiomeren und der Drehrichtung des linear-polarisierten Lichts. Die auf dieses spezielle Phänomen des Zirkulardichroismus aufbauende spektroskopische Methode wird CD-Spektroskopie genannt. Durch CD-Spektren werden die Bestimmungen der absoluten Konfiguration von chiralen Molekülen, insbesondere Aminosäuren und Zuckern ermöglicht. Außerdem kann der Anteil

einiger Sekundärstrukturelemente in Proteinen wie  $\alpha$ -Helices,  $\beta$ -Faltblätter und Random coil bestimmt werden<sup>[59]</sup>.

### 2.5.3 Konfiguration von Biphenomycin

Die absolute Konfiguration von Biphenomycin A wurde im Jahre 1987 von James D. Wuest et al bestimmt<sup>[60]</sup>. Dafür wurde das NMR-Spektrum mit NOE-Effekten für Biphenomycin A aufgenommen und die Ergebnisse zeigen: Die Wasserstoffatome  $\alpha_3$  und  $\omega_3$  befinden sich auf entgegengesetzten Seiten des Moleküls und der Abstand zwischen den Wasserstoffatomen  $3b$  und  $\omega_3$  ist kürzer als der zwischen  $3b$  und  $\alpha_3$ . Somit befinden sich die Wasserstoffatome  $\alpha_3$  und  $\omega_3$  ebenfalls auf entgegengesetzten Seiten des Moleküls und Biphenomycin A liegt in *M*-Konfiguration vor (Abb. 17).



Biphenomycin A (12)

Abb. 17: Bestimmung der *M*-Konfiguration von Biphenomycin A (12) durch NOE-Effekte.

Das CD-Spektrum von Biphenomycin A wurde im Jahre 1989 von Frank K. Brown et al in Ethanol ( $C = 0.0926$  mg/mL) aufgenommen und zeigte positive Absorptionen bei 201 nm und 262 nm<sup>[61]</sup>.

Die Kombination beider Ergebnisse (CD-Spektrum und NOE-Effekt) zeigt deutlich: die Biarylachse in *M*-Konfiguration zeigt eine positive Absorption bei 201 und 262 nm im CD Spektrum.

Im Jahre 1995 wurde ebenfalls eine positive Absorption für das Biphenomycin-Derivat **44** (Abb. 18) im CD Spektrum beobachtet. Die drei stereogenen Zentren im Ringgerüst in diesem Derivat liegen ebenfalls in (S,S,S)-Konfiguration vor<sup>[62]</sup>.

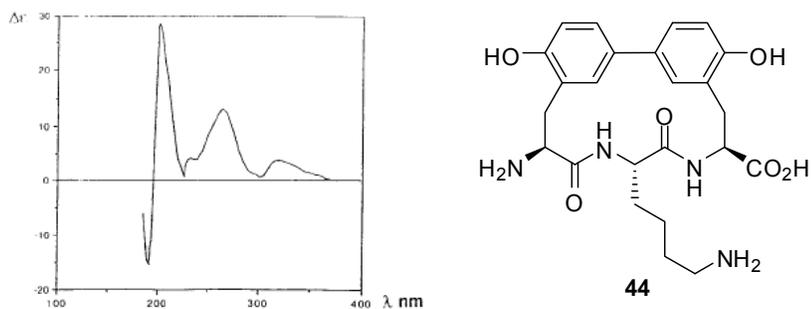


Abb. 18: CD-Spektrum von Biphenomycin-Derivates **44**.

### 3. Ziele der Arbeit

Aufgrund des zunehmenden Interesses an Biaryl-Verbindungen sollten die Biphenomycin-Familie und ihre Derivate auf antimikrobielle Eigenschaften hin untersucht werden. Dafür sollten zunächst Derivate mit verschiedenen funktionellen Gruppen am Biphenomycin-Rückgerat hergestellt werden. Außerdem sollte die axiale Chiralität der Biaryl-Struktur genauer untersucht werden. Die absolute Konfiguration wurde durch UV-CD-Spektroskopie, wie bereits in Kapitel 2.5.3 beschrieben, bestimmt. Das Ziel war festzustellen, ob es eine Beziehung zwischen Konfiguration und Bioaktivität gibt.

Der erste Schritt dieser Arbeit war die Totalsynthese des Naturstoffs Biphenomycin B. Die Retrosynthese ist in Abb. 19 gezeigt. Da die Synthese dieser Verbindung schon zweimal in der Literatur beschrieben wurde (Kapitel 2.4.1 und 2.4.2), sollte ein neuer und verbesserter Syntheseweg entwickelt werden, damit die Anzahl der Synthesestufen verringert und gleichzeitig die Ausbeute erhöht wird. In der Totalsynthese-Route sollte die Suzuki-Kupplung mit der freien Carbonsäure für die Herstellung der Biarylverbindung verwendet werden. Die Schutzgruppenstrategie spielt in der Naturstoff- und Peptidsynthese immer eine wichtige Rolle. Die Auswahl der optimalen, selektiv abzusplittenden Schutzgruppen könnte die gesamte Synthese vereinfachen. In der Totalsynthese von Biphenomycin B ergibt sich als weitere Besonderheit die Darstellung von vier stereogenen Zentren, von denen drei die  $\alpha$ -C-Atome von Aminosäuren sind.

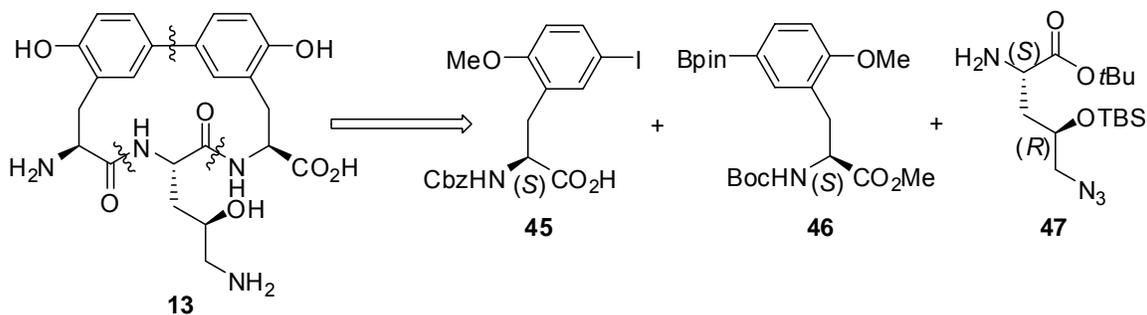


Abb. 19: Retrosynthese vom Naturstoff Biphenomycin B (13).

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit Herstellung von Biphenomycin-Derivaten, die auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften hin untersucht werden sollten. Im Biphenomycin B-Rückgrat gibt es zwei Amine, zwei Phenole, einen sekundären Alkohol und eine Carbonsäure. Es sollte herausgefunden werden, welche funktionellen Gruppen eine wichtige Rolle im Bezug auf die antimikrobiellen Eigenschaften spielen. Deswegen sollten die in Abb. 20 dargestellten Derivate hergestellt werden, bei denen des Rückgrat unterschiedlich substituiert ist und anschließend sollten die antimikrobiellen Eigenschaften untersucht werden.

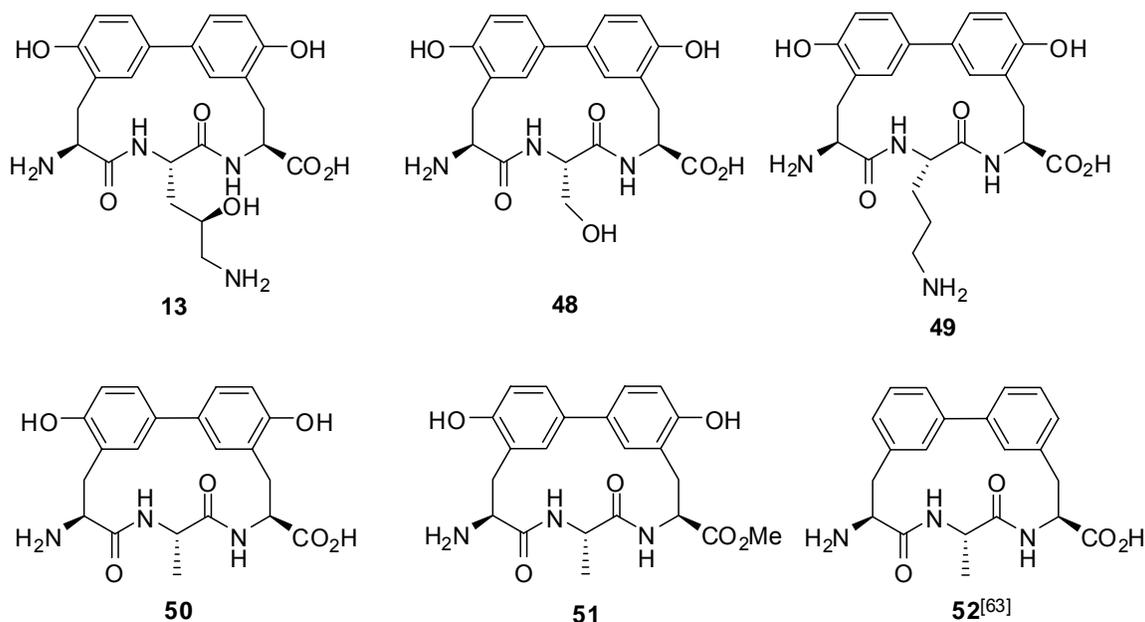


Abb. 20: Zweites Ziel dieser Arbeit: Herstellung von Biphenomycin Derivaten und Untersuchung ihrer antimikrobiellen Eigenschaften

Im dritten Teil der Arbeit stand die Konfigurationsanalyse von makrocyclischen Biraylverbindungen im Vordergrund. Im Kapitel 2.5 wurden die Atropisomerie und axiale Chiralität, die zur absoluten Konfiguration führen beschrieben. Diese Arbeit baut auf Erkenntnissen von Dr. Lars Arve auf. In dessen Dissertation wurden einige makrocyclische Biraylverbindungen **53-60**<sup>[64]</sup> mit verschiedenen stereogenen Zentren im Rückgrat und Methoxy-Substituenten in der *ortho*-Position der Achse beschrieben. Mit der Hilfe von UV-CD-Spektren wurde die Konfiguration zugeordnet (Kapitel 4.3.4). Um weitere entsprechende Ergebnisse zu erhalten, sollten im Rahmen dieser Arbeit Derivate **61** hergestellt werden, die mit

### 3. Ziele der Arbeit

zusätzlichen stereogenen Zentren und Substitutionen an der Seitenkette R<sup>3</sup> ausgestattet sind (Abb. 21).

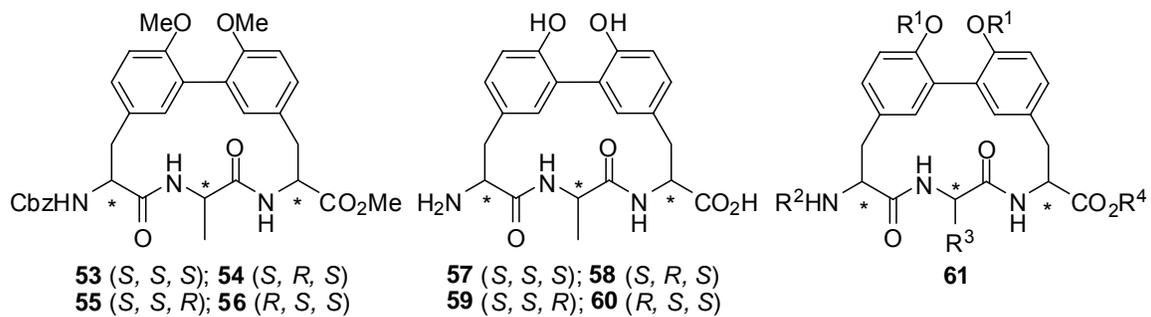


Abb. 21: Drittes Ziel dieser Arbeit: Analyse der absoluten Konfiguration von makrocyclischen Biraylverbindungen mit Methoxy-Substitutionen in der *ortho*-Position der Achse.

## 4. Spezieller Teil

### 4.1 Totalsynthese von Biphenomycin B

#### 4.1.1 Vorbemerkungen

Die retrosynthetische Analyse des Biphenomycin B ist in Abb. 22 dargestellt. In dieser konvergenten Strategie wurde der Cyclisierungsvorläufer **62** in eine Aminosäure **47** und den Biaryl-Baustein **63** geteilt, der weiter in die *o*-Tyrosin-Derivate **45** und **46** zerlegt wurde. Die zwei Bausteine **45** und **46** wurden mit fünf verschiedenen Schutzgruppen aus der gleichen Aminosäure **64** synthetisiert, der wiederum aus dem Startmaterial **65** mit Hilfe eines chiralen Katalysators hergestellt wurde.

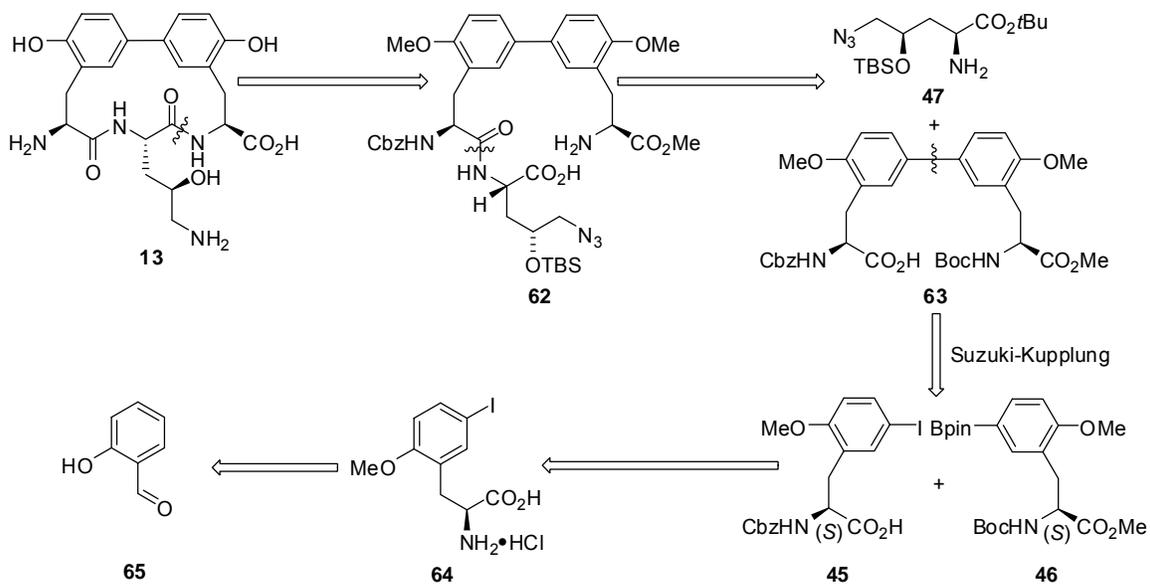


Abb. 22: Die konvergente totalsynthetische Strategie für Biphenomycin B

Eine optimale Schutzgruppen-Strategie konnte die gesamte Synthese vereinfachen, weil die selektive Schützung von funktionellen Gruppen die chemische Stabilität unter den Reaktionsbedingungen in der Synthesesequenz garantiert.<sup>[65]</sup> Wie in Abb. 23 dargestellt, wurden

im Laufe dieser Arbeit insgesamt sechs Schutzgruppen verwendet:

- \* nucleophil labiler Methylether für zwei Phenolalkohole;
- \* durch starke Säure abspaltbare Cbz-Gruppe<sup>[66]</sup> für das N-terminales Amin;
- \* durch milde Säure abspaltbare Boc-Gruppe<sup>[67]</sup> für das N-terminales Amin;
- \* durch milde Säure abspaltbarer *t*Bu-ester<sup>[68]</sup>;
- \* durch milde Säure abspaltbarer TBS-ether<sup>[69]</sup>;
- \* basenlabiler Methylester<sup>[70]</sup>.

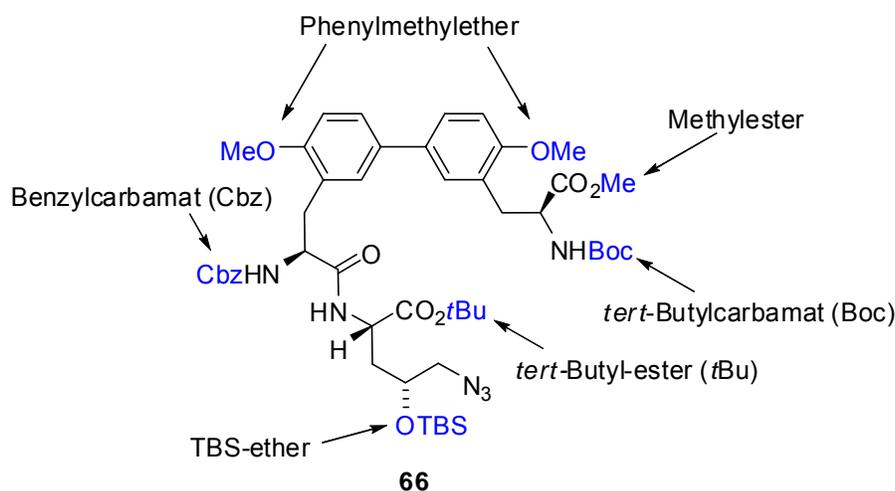


Abb. 23: Die sechs verwendeten Schutzgruppen in der Schutzgruppen-Strategie.

In dieser Strategie gibt es vier säurelabile Schutzgruppen, deren Stabilität gegenüber Säuren in der Reihenfolge von Cbz, TBS-ether, *t*Bu zu Boc abnimmt. Die *t*Bu- und die Boc-Schutzgruppen wurden während der Synthese gleichzeitig abgespalten.

Ein allgemeines Syntheschema für die Totalsynthese von Biphenomycin B ist in Abb. 24 dargestellt. Zuerst wurde Baustein **67** aus dem Startmaterial **65** in einigen Stufen hergestellt. Danach wurde eine asymmetrische Alkylierung von Baustein **67** und **68** mit dem chiralen Phasentransfer-Katalysator **40** (Corey-Katalysator) durchgeführt, um die chirale Aminosäure **64** herzustellen. Diese wurde in die zwei *o*-Tyrosin-Derivate **45** und **46** umgewandelt, indem sie mit drei unterschiedlichen Schutzgruppen (*t*Bu, Boc und Methylester) geschützt und die eine Hälfte der Palladium-katalysierten Miyaura-Borylierung<sup>[71]</sup> unterzogen wurde. Aus **45** und **46** wurde durch eine Suzuki-Kupplung die Biaryl-Verbindung **63** hergestellt. Danach erfolgte eine

Peptid-Knüpfung zwischen dem freien C-Terminus der Biaryl-Verbindung **63** und dem freien N-Terminus des Aminosäure-Bausteins **47**, um das Dipeptid **66** zu erhalten. Der Baustein **47** wurde von Herrn Hao Tan synthetisiert<sup>[72]</sup>.

Die beiden säurelabilen Schutzgruppen (Boc und *t*Bu) wurden durch die Lewis-Säure TESOTf<sup>[73]</sup> gleichzeitig abgespalten, wobei der säurelabile TBS-ether noch im Molekül verblieb. Nach der Macrolactamisierung wurde das cyclische Molekül **69** hergestellt. Nach einer Transformation des Azids<sup>[74]</sup> zu einem freiem Amin wurden alle Schutzgruppen entfernt und so das gewünschte Biphenomycin B (**13**) erhalten.

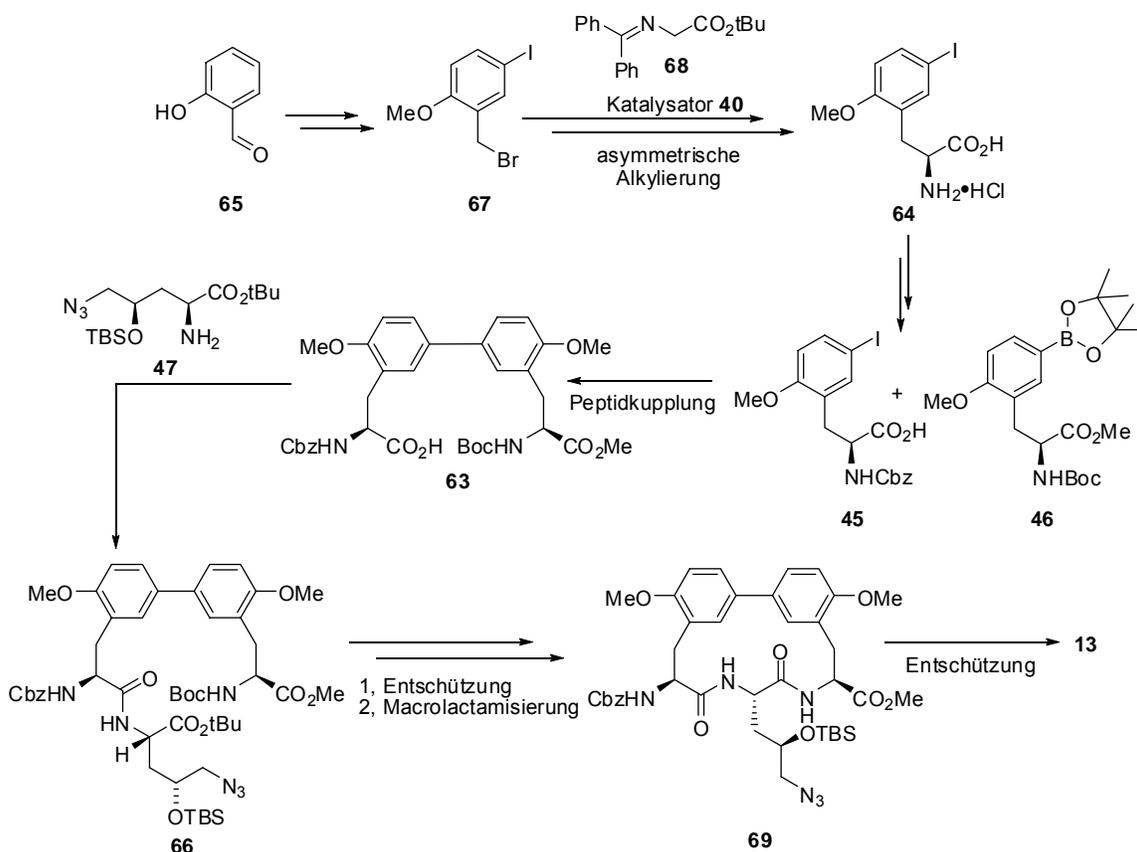


Abb. 24: Allgemeines Syntheseschma für die Totalsynthese von Biphenomycin B.

## 4.1.2 Herstellung der chiralen Aminosäure 64

## 4.1.2.1 Herstellung der Bausteine 67 und 68

Um den gewünschten Aminosäure-Baustein **64** herzustellen, wurden zunächst die zwei Vorläufer-Bausteine **67** und **68** dargestellt. Abb. 25 zeigt die Synthese von Baustein **67**.

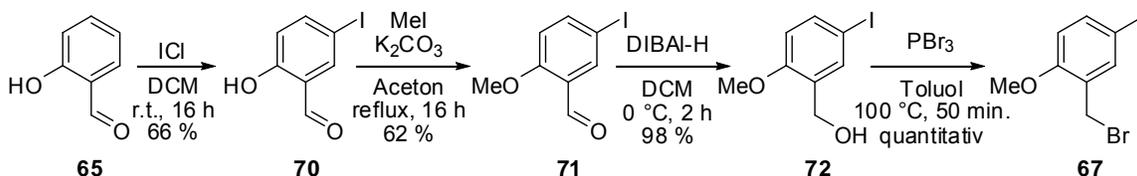


Abb. 25: Darstellung des Vorläufer-Bausteins **67**.

Ausgehend von Salicylaldehyd (**65**) wurde die Iodarylverbindung **70** mit Iodchlorid durch eine Substitutionsreaktion in *para*-Position zur Alkohol-Gruppe in 66%iger Ausbeute erhalten. Weiterhin wurde der Baustein **71** durch eine Methylierung von **70** mit Iodmethan hergestellt. Nach dreimaligem Umkristallisieren betrug die Ausbeute 62%. In der nächsten Stufe wurde die Aldehyd-Funktion des Moleküls **71** zum Alkohol **72** mit DIBAL-H in 98%iger Ausbeute reduziert. Am Ende wurde das Benzylbromid **67** durch die Reaktion von **72** mit Phosphortribromid bei 100 °C in toluolischer Lösung erhalten. Da sich diese Verbindung im reinen Zustand rasch, auch unter luftfreien Bedingungen zersetzte, war eine Isolierung nicht möglich. Die Ausbeute wurde mit GC-MS als quantitativ ermittelt. Aus diesem Grund wurde das Benzylbromid **67** in toluolischer Lösung direkt für die nächste Stufe eingesetzt.

Der Vorläufer-Baustein **68** wurde mit Diphenylmethanimin **73** und *tert*-Butylglycin Hydrochlorid **74** in einer Reaktionsstufe in quantitativer Ausbeute erhalten (Abb. 26).

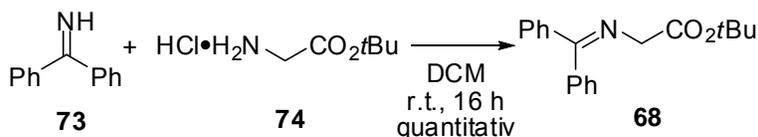


Abb. 26: Darstellung des Vorläufer-Bausteins **68**.

### 4.1.2.2 Herstellung des Corey-Katalysators 40

Um die chirale Aminosäure **64** herzustellen, wurde der chirale Phasen-Transfer-Katalysator **40** (Corey-Katalysator) verwendet, der in zwei Reaktionsstufen hergestellt wurde (Abb. 27)<sup>[47]</sup>.

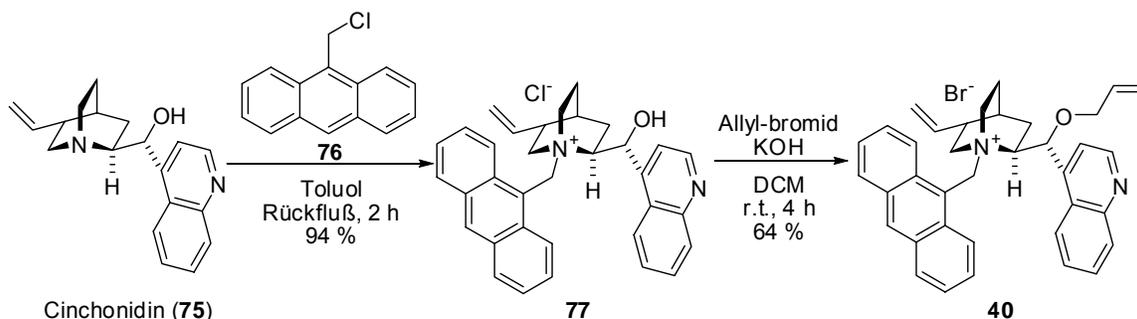
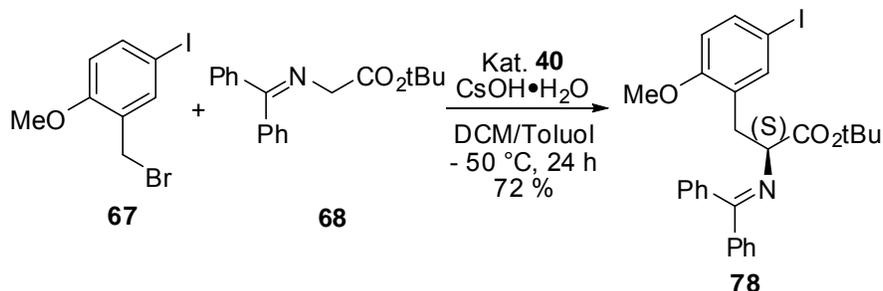


Abb. 27: Darstellung von Corey-Katalysator **40**.

Ausgehend von Cinchonidin (**75**) konnte der Baustein **77** in 94 %iger Ausbeute erhalten werden. Danach wurde der Corey-Katalysator **40** nach einer Methylierung mit Allyl-bromid in 64 %iger Ausbeute hergestellt.

### 4.1.2.3 Herstellung der chiralen Aminosäure 64

Zunächst wurde die geschützte chirale Aminosäure **78** durch eine organokatalysierte enantioselektive Alkylierung von Baustein **68** mit **67** dargestellt (Tab. 1). Der Versuch, die Reaktion, wie in der Literatur beschrieben<sup>[47]</sup>, bei -78 °C durchzuführen, war nicht erfolgreich. Deshalb wurde die Reaktionstemperatur optimiert. Eine Übersicht über die verwendeten Reaktionstemperaturen sowie die entsprechenden Ausbeuten zeigt Tabelle 1.



Eintrag	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	RT	16 h	ca.75 %
2	- 50 °C	24 h	72 %
3	- 60 °C	48 h	-
4	- 75 °C	48 h	-

Tabelle 1: Einfluß der Reaktionstemperatur auf die enantioselektive Alkylierung.

Die Ausbeute verändert sich zwischen Raumtemperatur und -50 °C kaum. Bei niedrigen Temperaturen läuft die Reaktion dagegen nicht mehr ab. Da allgemein die Enantiomerenreinheit bei tieferen Temperaturen erhöht ist, wurde die chirale Aminosäure **78** bei -50 °C in 72 %iger Ausbeute hergestellt.

Nach der Reaktion konnte der Corey-Katalysator **40** wieder zurückgewonnen werden. (Abb. 28)

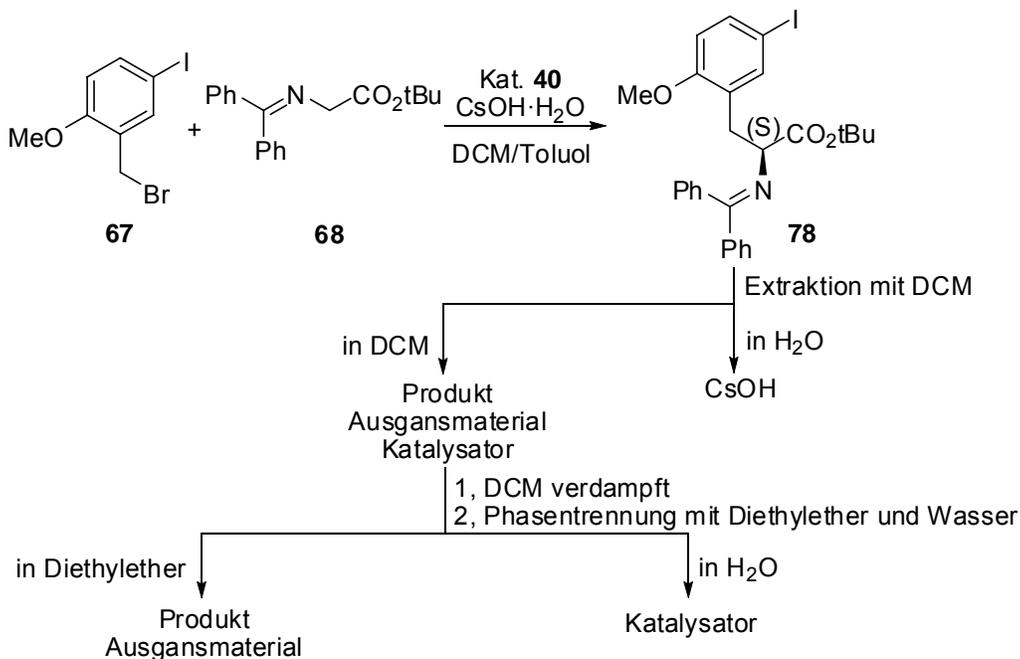


Abb. 28: Rückgewinnung des Corey-Katalysator **40**.

Zuerst wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan extrahiert, dabei wurde die Base CsOH in Wasser und die organischen Verbindungen in Dichlormethan gelöst. Nach dem Abdestillieren des Dichlormethans wurde der Rückstand mit Diethylether und Wasser versetzt. Nach der Phasentrennung wurde der Katalysator **40** in wässriger Lösung erhalten. Die Recycling Ausbeute betrug 72 %.

Um die beiden säurelabilen Schutzgruppen der Verbindung **78** abzuspalten, wurde Salzsäure (c = 4 mol/L) bei Raumtemperatur eingesetzt. Die Ausbeute war quantitativ (Abb. 29).

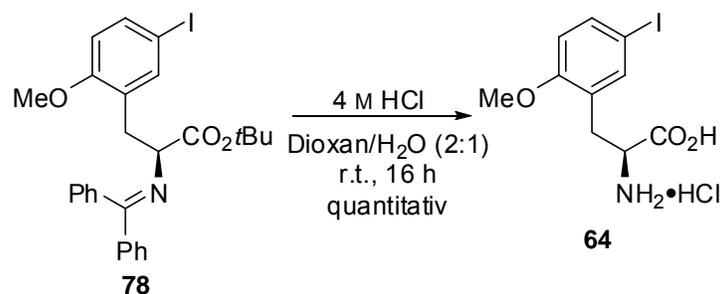


Abb. 29: Darstellung der freien chiralen Aminosäure **64**.

#### 4.1.2.4 Bestimmung des *ee*-Wertes

Ziel der enantioselektiven Synthese ist es, enantiomerenreine Verbindungen herzustellen. Die chirale HPLC-Analyse wurde als herkömmliche Methode zuerst für das Molekül **78** getestet, aber die Chromatogramme zeigten mehr als zwei Peaks (theoretisch maximal zwei Peaks, einer vom Produkt, der andere vom Enantiomer). Der Grund dafür ist vermutlich, dass die Diphenylmethylenamino-Gruppe im Molekül **78** sehr labil ist und während der Analyse abgespalten wurde.

Die Enantiomerenreinheit wurde schließlich durch Derivatisierung und anschließende Auftrennung der Diastereomere mittels HPLC bestimmt. Die Darstellung der Diastereomere ist in Abb. 30 gezeigt.

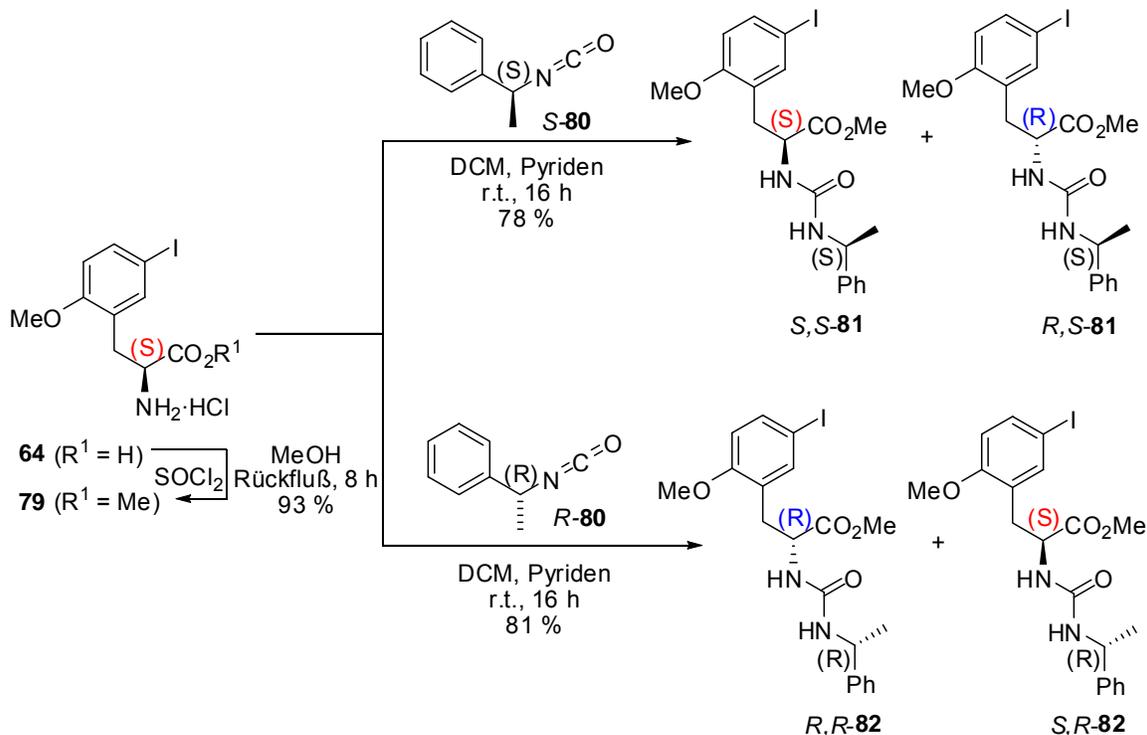


Abb. 30: Derivatisierung zu Diastereomeren.

Nach Veresterung der freien Aminosäure **64** mit Methanol und  $\text{SOCl}_2$  als Reagenz, wurde die Verbindung **79** in die diastereomeren Derivate **S,S-81** und **S,R-82** durch zwei parallele Reaktionen mit den enantiomeren Substanzen  $(S)(-)$ -1-Phenylethylisocyanat (**S-80**) und  $(R)(+)$ -1-Phenylethylisocyanat (**R-80**) transformiert<sup>[75]</sup>.

Die HPLC-Analyse von **S,S-81** und **S,R-82** (Abb. 30) zeigt, dass das Verhältnis von **S,S-81** zu **R,S-81** 98:2 und von **S,R-82** zu **R,R-82** 99:1 ist. In der Abbildung sind die UV-Spuren bei 280 nm dargestellt. Die Identitäten der Peaks wurden durch Elektrospray-MS bestätigt. Damit beträgt die Enantiomerenreinheit (ee) der freien Aminosäure **64** > 96 % (Abb. 31).

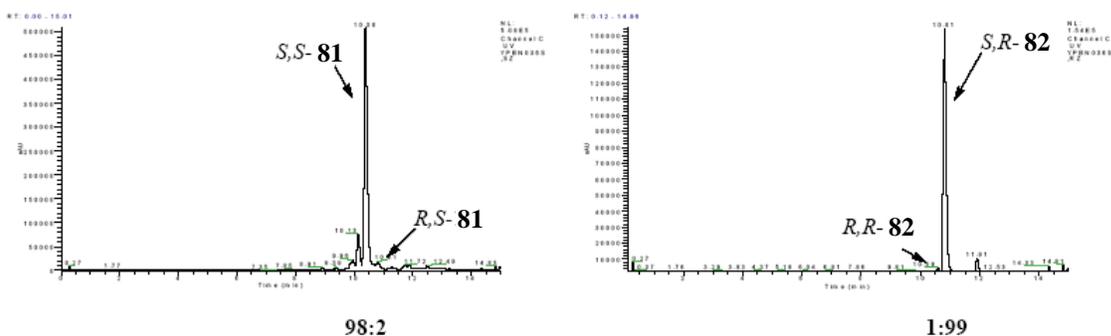
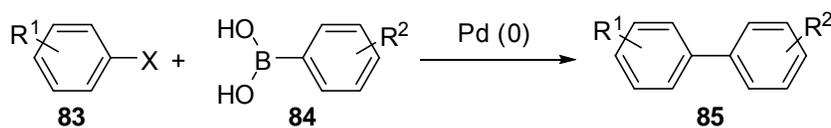


Abb. 31: Bestimmung der diastereomeren Reinheit (dr.) von **81** und **82** mit Hilfe der HPLC.

### 4.1.3 Suzuki-Kupplung

Die Suzuki-Reaktion ist eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung<sup>[76]</sup> zwischen einer Organoboronsäure (oder Ester) und Arylhalogeniden und ermöglicht die Kupplung von C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)-Bindungen<sup>[77]</sup>. Sie zeichnet sich durch eine gute Kompatibilität gegenüber vielen verschiedenen funktionellen Gruppen aus. So können z.B. Ester,<sup>[78]</sup> Carbonsäuren,<sup>[78]</sup> und Alkohole<sup>[79]</sup> als Edukte in einer Suzuki-Reaktion eingesetzt werden. (Abb. 32).



X: I, Br, OTf, ONf

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: Ester, Carbonsäure, Amine und Alkohole

Abb. 32: Allgemeine Reaktionsgleichung der Suzuki-Reaktion.

Ein allgemeiner Mechanismus der Suzuki-Reaktion ist in Abb. 32 dargestellt<sup>[80]</sup>. Der aktive Katalysator PdL<sub>2</sub> entsteht durch die Dissoziation zweier Liganden aus PdL<sub>4</sub>. Der Pd<sup>0</sup>-Komplex insertiert nun in die Halogen-Kohlenstoff-Bindung in einer oxidativen Addition und liefert den Pd<sup>II</sup>-Komplex. Im Folgenden sind zwei mögliche Reaktionswege dargestellt. Weg 1 als Nebensweg beschreibt die Transmetallierung mit der zuvor aktivierten Borkomponente durch das Alkoholat. Bei Weg 2 als Hauptweg substituiert die Base zunächst das Halogenid am Komplex II. Erst dann erfolgt die Transmetallierung mit der Boronsäure. Auf die Darstellung

der cis-trans-Isomerisierung wurde der Anschaulichkeit halber verzichtet. Als letzter Schritt erfolgt eine reduktive Eliminierung (Abb. 33).

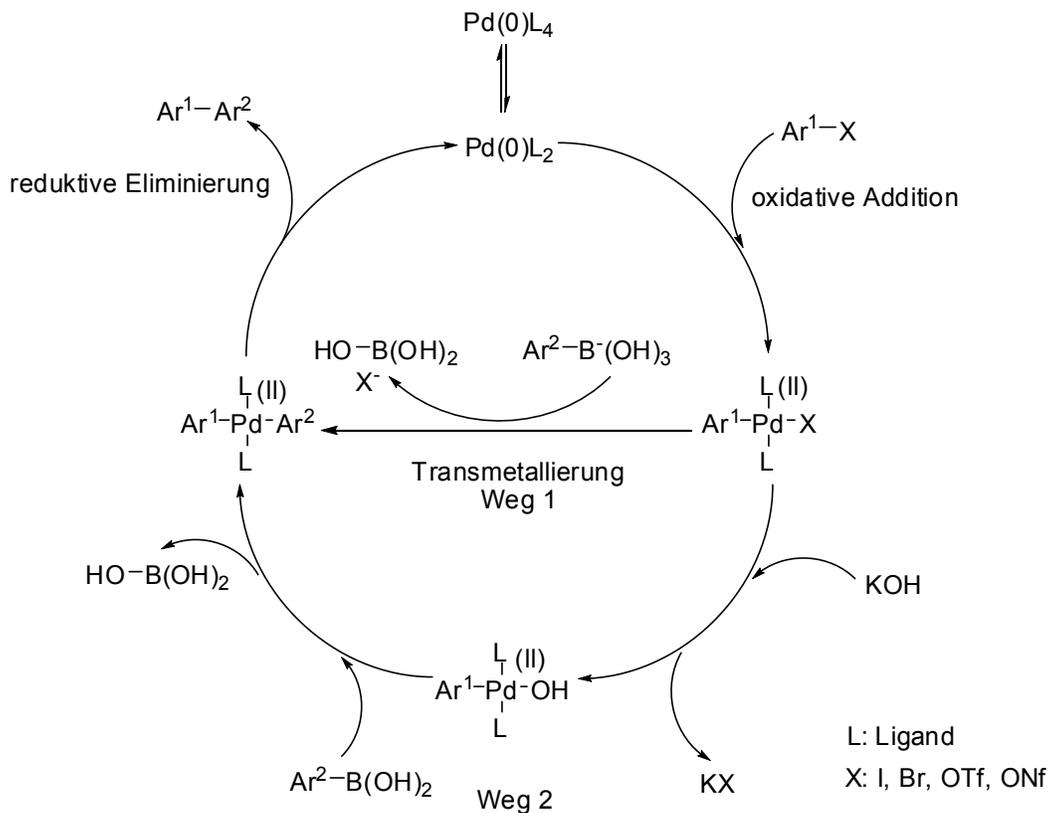
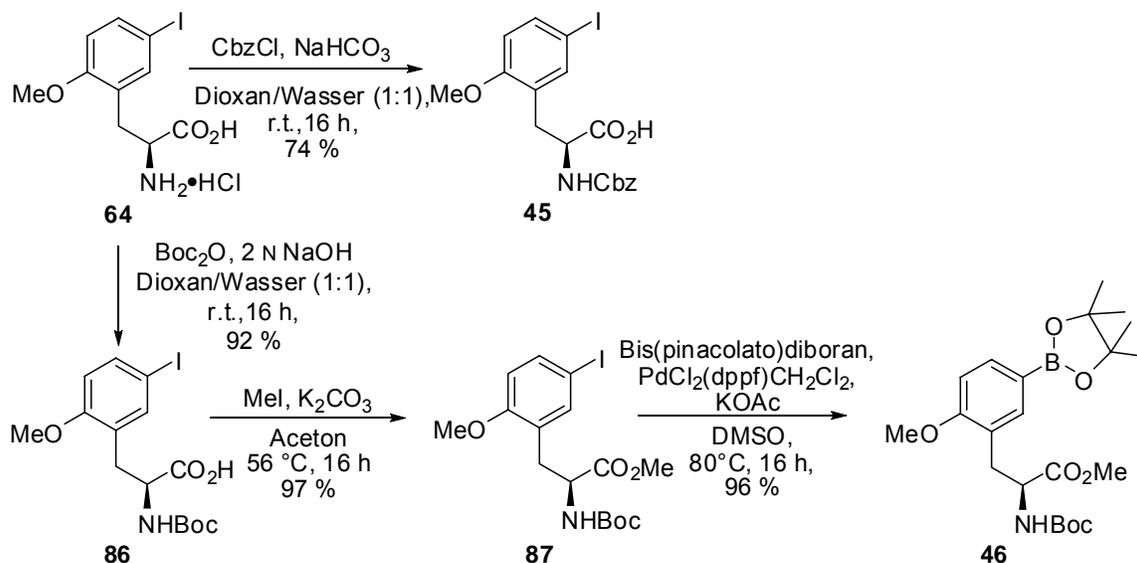
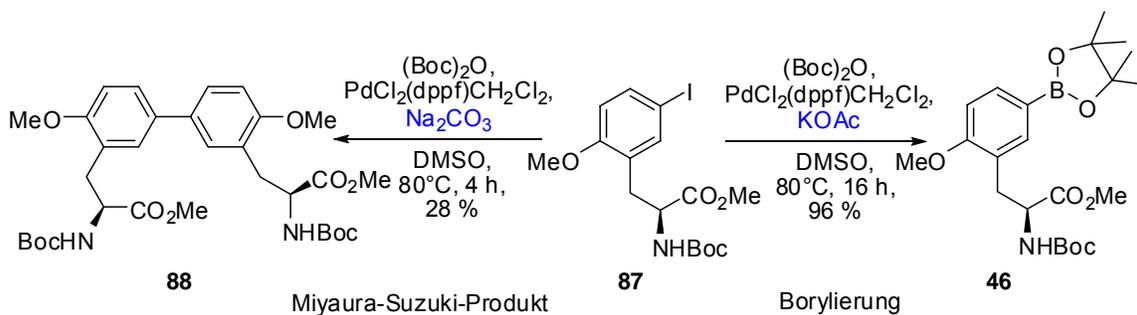


Abb. 33: Mechanismus der Suzuki-Reaktion<sup>[80]</sup>.

Ausgehend von der freien (*S*)-Aminosäure **64** wurden die beiden Suzuki-Kupplungspartner, Propionsäure **45** und Boronsäureester **46** hergestellt (Abb 34).

Abb. 34: Darstellung von Suzuki-Kupplungspartner **45** und **46**.

Für die Darstellung des Bausteins **45** wurde der N-Terminus von Baustein **64** unter Schotten-Baumann-Bedingungen<sup>[81]</sup> mit Chlorameisensäurebenzylester in 74 %iger Ausbeute in das entsprechende Urethan überführt. Für die Darstellung von **46** wurde zuerst der N-Terminus von Baustein **64** unter basischen Bedingungen mit Di-*tert*-butyldicarbonat in 92 %iger Ausbeute in Baustein **86** überführt. Dann wurde der C-Terminus durch Reaktion mit Methyljodid als Methyl ester **87** geschützt. Die Ausbeute war 97 %. Anschließend wurde der Methyl ester **87** mit Bis(pinacolato)diboran zum Boronsäureester **46** umgesetzt. Bei dieser Borylierung spielt die zugegebene Base eine wichtige Rolle (Abb. 35). Während bei der Borylierung mit Kaliumacetat nach 20 h das Produkt **46** in 96 %iger Ausbeute erhalten wurde, wurde mit Natriumcarbonat in 3 h Produkt **46** nur in 45 %iger Ausbeute erhalten und die Bildung des Miyaura-Suzuki-Nebenprodukts<sup>[82]</sup> **88** konnte mit ca. 28 %iger Ausbeute beobachtet werden. Dieses Ergebnis zeigt, dass eine schwache Base für die Borylierung gut geeignet ist und die starke Base zur Suzuki-Kupplung führt.



Base	Reaktionszeit	Ausbeute von Produkt <b>46</b>	Ausbeute von Miyaura-Suzuki-Produkt <b>88</b>
KOAc	20 h	96 %	gering
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4 h	45 %	ca. 28 %

Abb. 35: Beeinflussung der Borylierung durch die Art der verwendeten Base.

Für die Suzuki-Reaktion zwischen den Kupplungspartnern **45** und **46** wurde als Katalysator Pd(OAc)<sub>2</sub> und als Ligand P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> in Dioxan/Wasser (9:1) eingesetzt. Die maximale Ausbeute betrug 74 % (Abb. 36).

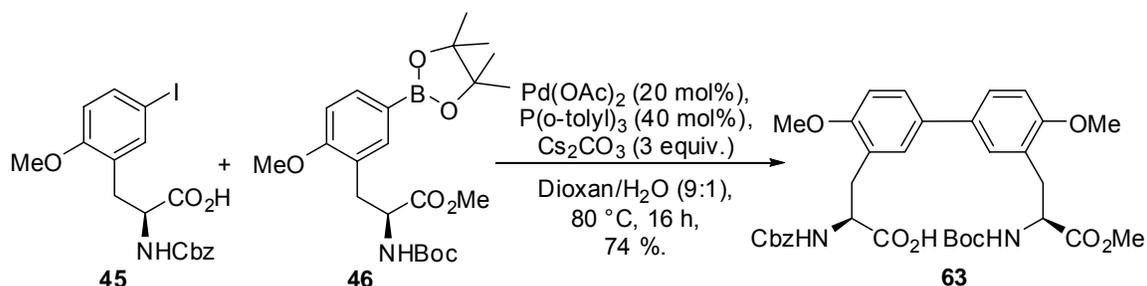


Abb. 36: Herstellung der Biaryl-Verbindung **63**.

Bei dieser Suzuki-Kupplung liegt Baustein **45** als freie Carbonsäure vor. Somit wurden für die Suzuki-Kupplung nur drei Schutzgruppen benutzt, und ein Vergleich mit der Methode von Schmidt<sup>[43]</sup> zeigt, dass die gesamte Totalsynthese um zwei Reaktionsschritte verkürzt werden konnte.

Wie allgemein bekannt ist, wird die Suzuki-Kupplung von Palladium(0) **89** katalysiert. Jedoch wurde für die Suzuki-Kupplung in dieser Arbeit Palladium(II)acetat benutzt, das während der Reaktion zu Palladium(0) **89** reduziert wurde. Der Ligand P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> **91** spielte dabei als Reduktionsmittel eine wichtige Rolle<sup>[83]</sup>. Der Mechanismus der Reduktion von Palladium(II) zu

Palladium(0)-Ligand **96** ist in Abb. 37 dargestellt.

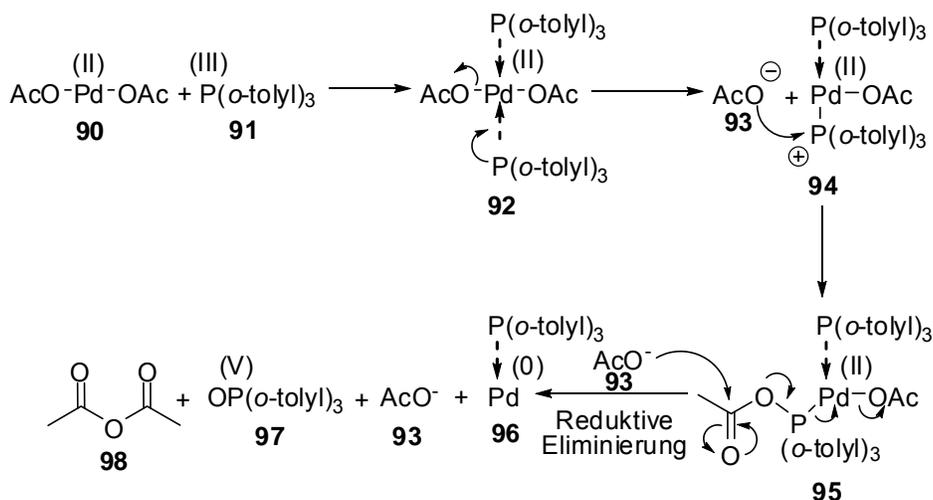


Abb. 37: Mechanismus der Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) durch den Phosphin Liganden **91**.

Zuerst entsteht ein 18-Elektronen-Komplex **92** aus dem Katalysator Pd(OAc)<sub>2</sub> **90** durch Addition zweier Liganden **91**. Nach einem Ligandenaustausch wird das entstandene Kation **94** durch den nucleophilen Angriff von AcO<sup>-</sup> (**93**) zum Baustein **95** umgesetzt. Weiterhin wird eine reduktive Eliminierung durch den nucleophilen Angriff von AcO<sup>-</sup> **93** an den Baustein **95** eingeleitet und schließlich der Palladium(0)-Ligand **96** gebildet. Dabei entstehen Phosphinoxid(V) **97** und Acetanhydrid **98**.

Anstelle des Phosphor-Liganden kann auch Triethylamin als Reduktionsmittel verwendet werden (Abb. 38)<sup>[83]</sup>. Durch den nucleophilen Angriff von Triethylamin wird das Kation **100** gebildet. Im Weiterem wird Palladium(II) durch eine β-Hydrid Eliminierung und eine reduktive Eliminierung zu Palladium(0) **89** umgesetzt.

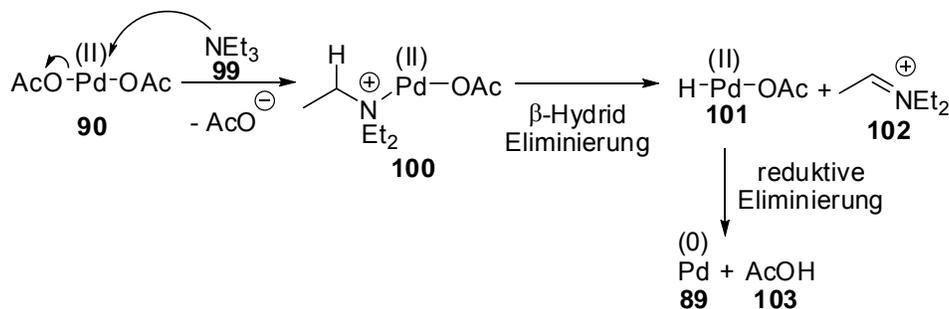


Abb. 38: Mechanismus der Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) durch Triethylamin.

## 4.1.4 Darstellung der Cyclisierungsvorläufer

Um die Vorläuferstufe für die Macrocyclisierung herzustellen, wurde zuerst die dritte Aminosäure mit freiem N-Terminus von Herrn Hao Tan hergestellt. Die Synthese ist in Abb. 39 gezeigt<sup>[72]</sup>.

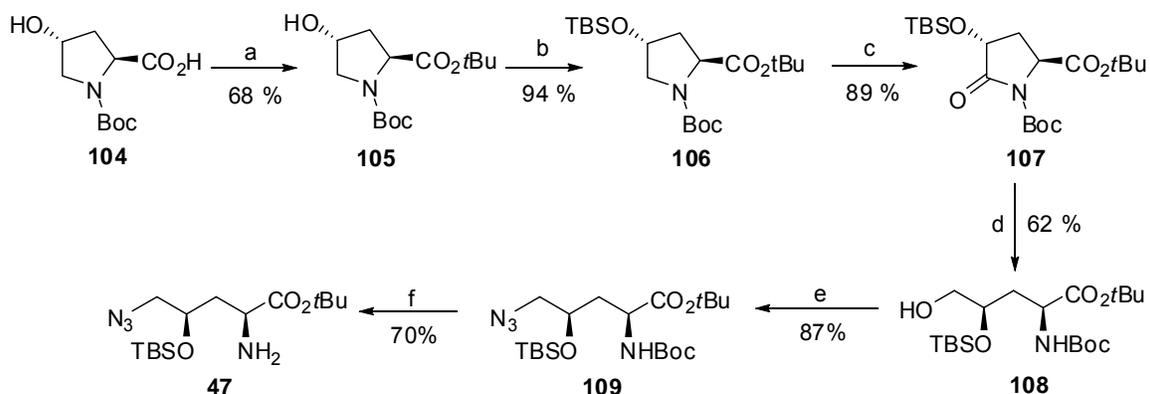
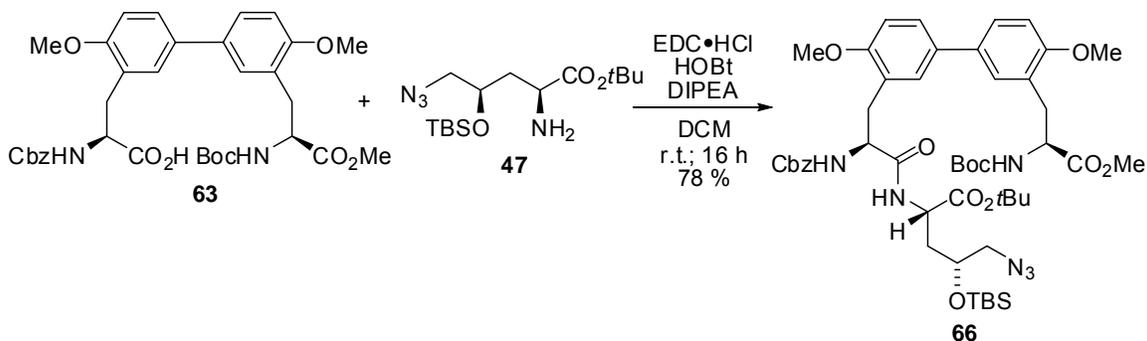


Abb. 39: Herstellung der Aminosäure **47**<sup>[72]</sup>: (a) *O*-*tert*-Butyl *N,N*-diisopropylisoharnstoff (2 Äquiv.), THF, 60 °C, 16 h, 68%; (b) TBSCl (1.2 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), Imidazol (2.6 Äquiv.), 16 h, 94 %; (c) RuO<sub>2</sub> × *n*H<sub>2</sub>O (25 mol%), NaIO<sub>4</sub> (3 Äquiv.), EtOAc/H<sub>2</sub>O (1:2), 16 h, 89 %; (d) NaBH<sub>4</sub> (5 Äquiv.), MeOH/NaP<sub>i</sub> Puffer (1:1, pH = 7.0), 0 °C → r.t., 8 h, 62 %; (e) PPh<sub>3</sub> (3 Äquiv.), DIAD (3 Äquiv.), HN<sub>3</sub> (5 Äquiv.), 4 h, 87 %; (f) TBSOTf (1.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15 min., dann TBAF (1 Äquiv.), THF/H<sub>2</sub>O (10/1), 70 %.

Ausgehend von Baustein **104** wurde das Zielmolekül **47** in sechs Stufen in 21 %iger Ausbeute hergestellt. Da die zwei Moleküle **47** und **104** die gleichen stereogenen Zentren haben, war es in dieser Synthese nicht notwendig neue stereogene Zentren herzustellen.

Die Peptidkupplung zwischen dem freien C-Terminus der Biarylverbindung **63** und dem freien N-Terminus der Aminosäure **47** wurde mit EDC·HCl/HOBt als Kupplungsreagenz durchgeführt; das Dipeptid **66** wurde in 78 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 40).

Abb. 40: Herstellung der Dipeptids **64**.

EDC·HCl **110** ist eine reaktive organische Verbindung aus der Gruppe der Carbodiimide, die den freien C-Terminus der Carbonsäure **109** aktiviert (Abb. 41). Durch den nucleophilen Angriff von HOBt **114** wurde der entstandene Acylisoharnstoff **113** zum HOBt-Aktivester **115** umgesetzt. Durch einen nucleophilen Angriff des Amins **116** wurde das Peptid **118** erhalten. Dabei wurde EDC-Harnstoff **117** als Nebenprodukt gebildet, das durch seinen ionischen Charakter viel leichter als DCC oder DIC durch wässrige Extraktion entfernt werden kann<sup>[84]</sup>.

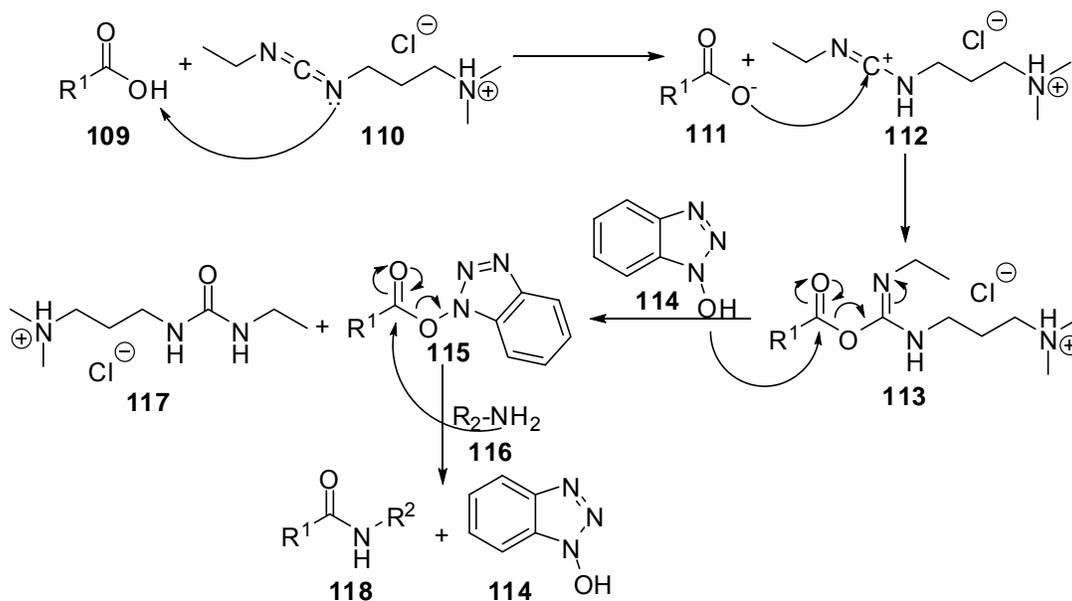


Abb. 41: Allgemeiner Mechanismus der EDC-Kupplung.

Vor der Macrolactamisierung mussten der *tert*-Butylester des C-Terminus und die Boc-Schutzgruppe des N-Terminus<sup>[85]</sup> abgespalten werden. Da beide Schutzgruppen labil gegenüber nicht zu starken Säuren sind, wurden sie gleichzeitig unter sauren Bedingungen abgespalten. Dabei sollte die dritte säurelabile TBS-Schutzgruppe im Molekül verbleiben. Es wurden drei

#### 4. Spezieller Teil

verschiedene Lewis-Säuren als Reagenzien (TBSOTf<sup>[86]</sup>, TESOTf, TMSOTf<sup>[87]</sup>) und 2,6-Lutidin getestet, aber TESOTf war für diese Entschützung am besten geeignet (Abb. 42).

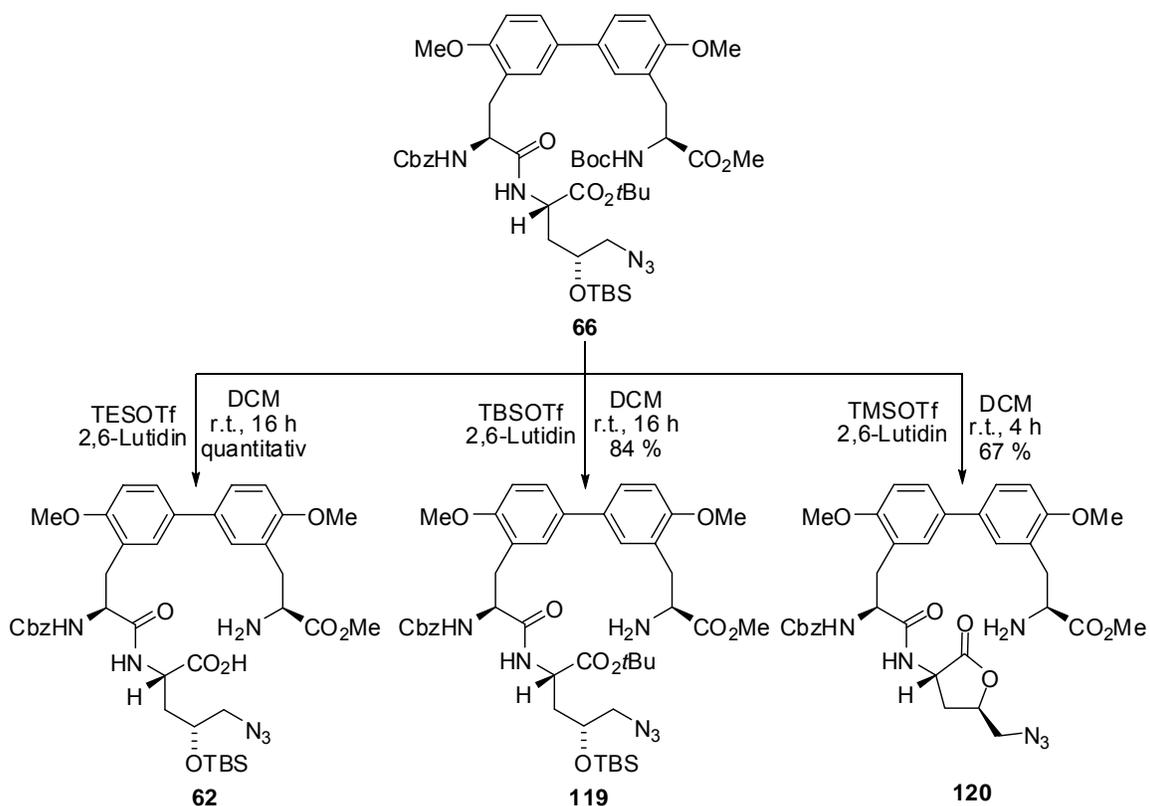


Abb. 42: Entfernen der Boc- und *t*Bu-Schutzgruppen durch TESOTf.

Die Stärke der Lewis Acidität der drei Säuren ist in der Reihenfolge von TMSOTf über TESOTf zu TBSOTf abfallend. TBSOTf ist nicht stark genug, um die *t*Bu-Schutzgruppe zu entfernen. Nach Abspaltung mit TBSOTf wurde das Molekül mit einem freiem Amin **119** erhalten. Im Gegensatz dazu spaltet TMSOTf alle drei Gruppen ab, und es wurde das Lactam **120** als Hauptprodukt hergestellt. TESOTf war geeignet, um nur die Boc- und *t*Bu-Gruppen zu entfernen und den TBS-Ester im Molekül **62** zu belassen; die Ausbeute war quantitativ.

### 4.1.5 Macrolactamisierung

Die Macrolactamisierung ist eine wichtige Stufe in der Totalsynthese von Biphenomycin B. Für eine gute Ausbeute bei der Cyclisierung ist es wichtig, die Reaktionsbedingungen genau zu kontrollieren, um die Bildung von Dimeren und Trimeren zu verhindern. Um nur das Monocycloprodukt zu erhalten und die Nebenreaktionen zu vermeiden, sollten die Konzentrationen der Reagenzien und die Reaktionsgeschwindigkeit als entscheidende Faktoren genauer untersucht werden.

Die Macrolactamisierung ist ein intramolekularer Ringschluss. Um intermolekulare Reaktionen zu verhindern, ist eine niedrige Konzentration vorteilhaft. Die Verwendung einer Spritzenpumpe ist eine wirksame Methode, die Reaktionskonzentration zu kontrollieren, weil die Konzentration des Ausgangsmaterials durch langsames Zutropfen in das Reaktionsgemisch niedrig gehalten werden kann.

Die Kontrolle der Reaktionsgeschwindigkeit erfolgt mit Hilfe der Reagenzien. HATU war als Kupplungsreagenz deutlich besser geeignet als andere Kupplungsreagenzien, z.B. HBTU oder EDC·HCl. Mit HATU/HOAt wurde ein HOAt-Aktivester hergestellt. Die Aktivität des HOAt-Aktivesters ist höher als die des HOBt-Aktivesters, weil sich eine Wasserstoffbrücke zwischen dem HOAt-Aktivester und dem Amin ausbildet (Abb. 43). Die H-Brücke orientiert die beiden Reaktanden vor, so daß die Kupplungsreaktion erleichtert wird. Je schneller die Ringschlussreaktion abläuft, desto mehr Monocycloprodukt wird gebildet, weil der intramolekulare Ringschluss bei kurzen Reaktionszeiten gegenüber der intermolekularen Reaktion bevorzugt ist.

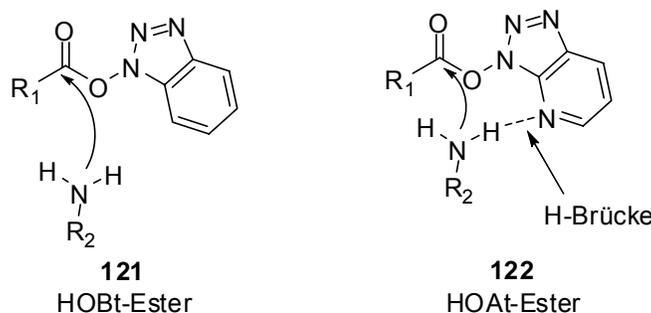


Abb. 43: Vergleich mit HOBt- und HOAt-Ester

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in Abb. 44 gezeigten Cyclisierungsbedingungen benutzt. Das offenkettige Edukt **62** wurde in das Reaktionsgemisch der Kupplungsreagenzien HATU/HOAt in Dichlormethan mit Hilfe einer Spritzpumpe sehr langsam (0.8 mL/h) zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 4 h gerührt. Das cyclische Tripeptid **69** wurde in 75 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 44).

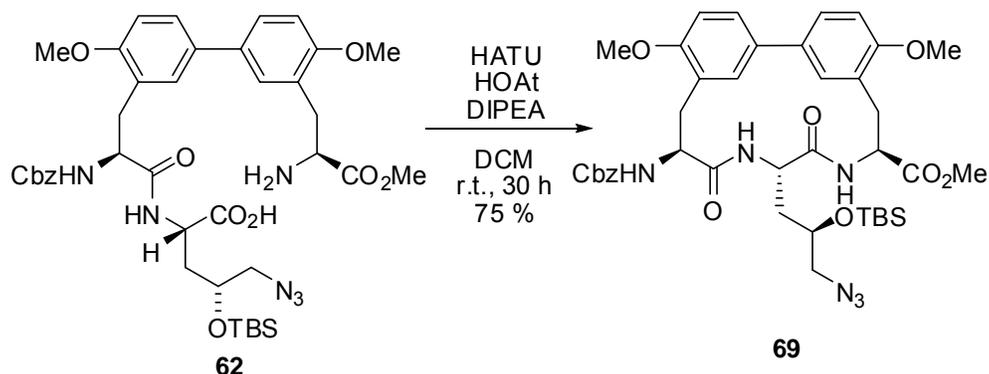
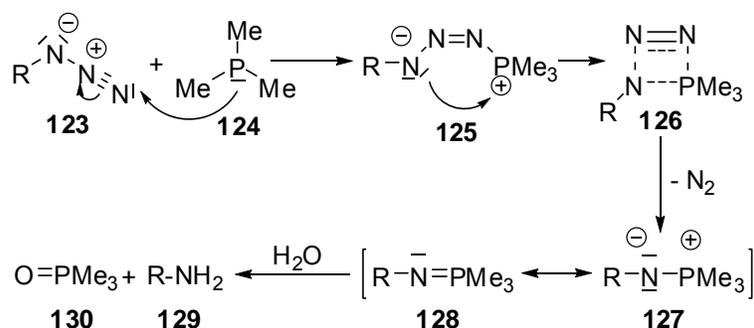


Abb. 44: Macrolactamisierung zum cyclischen Baustein **69**.

#### 4.1.6 Globale Entschützung

Im letzten Teil der Synthese sollten die verbleibenden Schutzgruppen entfernt werden, um den Naturstoff Biphenomycin B zu erhalten. Bevor die Schutzgruppen abgespalten werden, muß das Azid zu einem Amin transformiert werden. Azide werden oft als Vorstufen von Aminen in organischen Synthesen benutzt und können mit guter Chemoselektivität durch eine Modifikation der Staudinger-Reaktion<sup>[88]</sup> unter Verwendung von Trimethylphosphinen bei niedrigen Temperaturen reduziert werden.<sup>[89]</sup>

Azide können durch Hydrierung in Amine umgewandelt werden. Sehr mild und unter neutralen Bedingungen läuft hingegen die Staudinger-Reaktion ab (Abb. 45): Trimethylphosphin (**124**) bildet zusammen mit dem Azid **123** zuerst ein *cis*-configuriertes Phosphazid **125**. Die nachfolgende Stickstoffabspaltung verläuft konzertiert. Das entstandene Phosphazen **128** lässt sich durch Hydrolyse in das Amin **129** und Phosphinoxid **130** umsetzen.

Abb. 45: Mechanismus der Reduktion des Azids zum Amin mit  $\text{PMe}_3$ .

Das Azid im cyclischen Molekül **69** wurde mit  $\text{PMe}_3$  unter basischen Bedingungen zu einem freien Amin reduziert<sup>[90]</sup>. Dabei wurde gleichzeitig der Methylester mit  $\text{NaOH}$  verseift und das Reduktionsprodukt **131** in quantitativer Ausbeute erhalten (Abb. 46). Die Ausbeute wurde mit Hilfe der HPLC und UV-Detektion bei 280 nm bestimmt. Die Identität der Substanz wurde durch Elektrospray-MS bestätigt.

Eine Isolierung der Zwischenprodukte ist nicht erfolgt, weil sich eine Aufreinigung als schwierig erwies. Die gesamte Ausbeute über drei Stufen war ohne Isolierung deutlich höher.

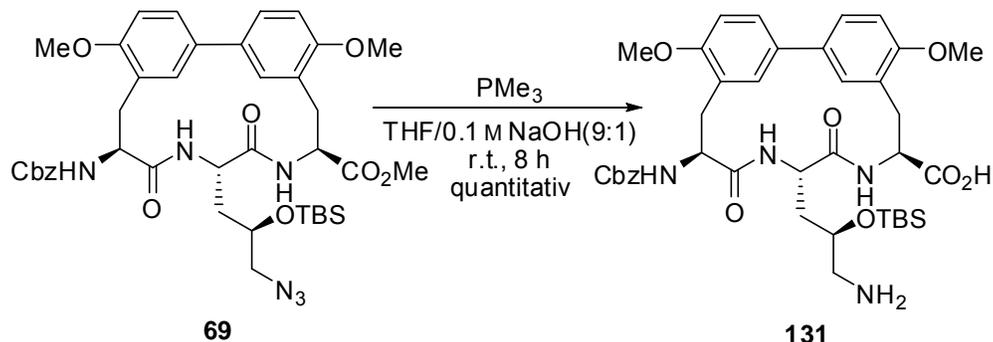
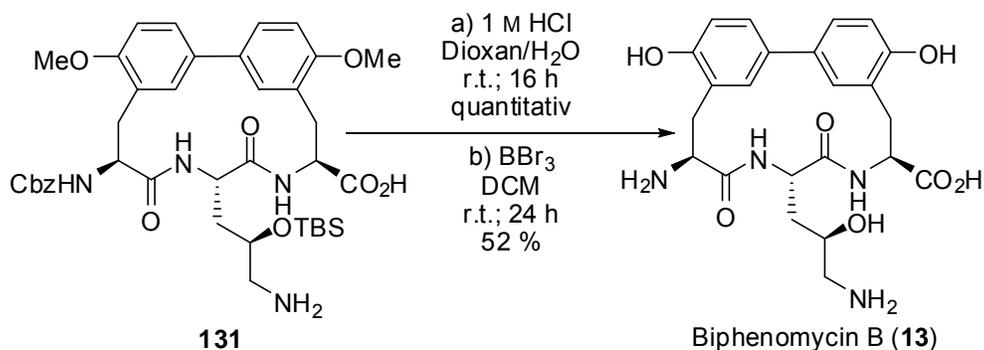
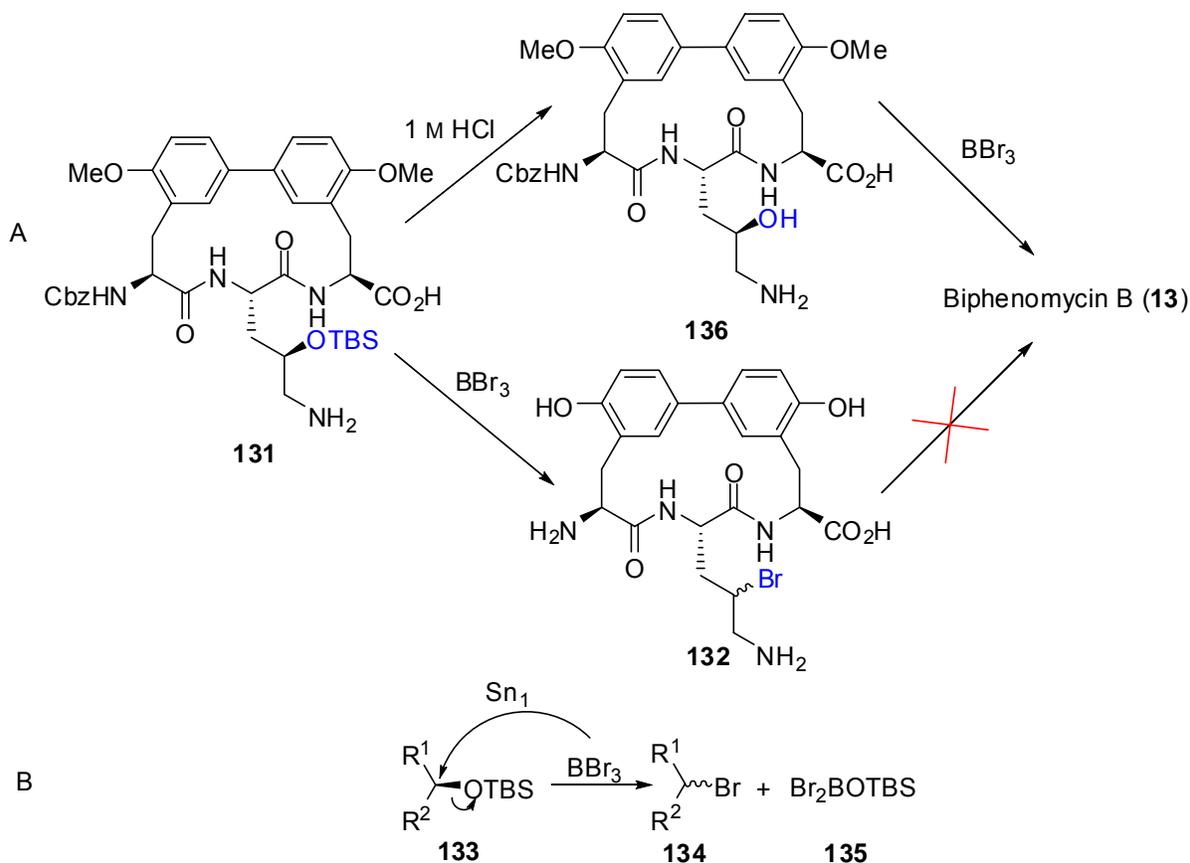


Abb. 46: Reduktion des Azids zum Amin und Entschützung des Methylesters.

In nächsten Schritt wurde der TBS-Ether mit 1 M  $\text{HCl}$  entfernt, das Zwischenprodukt **136** ist in Abb. 48 gezeigt. Dann wurde mit Bortribromid behandelt, wodurch die zwei Methylether und die Cbz-Schutzgruppe abgespalten und das Biphenomycin B in 52 %iger Ausbeute erhalten wurde (Abb. 47). Nach der Reaktion musste der Überschuss an Bortribromid mit einer Base wie Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid gequenchet werden, weil ansonsten Bortribromid die Biarylverbindung langsam angreifen würde.

Abb. 47: Vollständige Entschützung zum Biphenomycin B (**13**).

Erst nachdem der TBS-geschützte sekundäre Alkohol entschützt wurde, konnte mit Bortribromid behandelt werden (Abb. 48A). Weil die sekundäre OTBS-Gruppe **133** gegen ein stärkeres Nucleophil nicht stabil ist, würde sie ansonsten nucleophil in einer S<sub>N</sub>1-Reaktion angegriffen<sup>[91]</sup> und es entstünde das sekundäre Bromid **134** (Abb. 48B).

Abb. 48: Entschützung von sekundäre OTBS-Gruppe und Nucleophiler Angriff an den TBS-geschützten sekundären Alkohol von BBr<sub>3</sub>.

Daher wurden anstelle von Bortribromid einige andere nucleophile Reagenzien für die letzte Stufe der Synthese getestet. Dabei handelt sich um Aluminiumtrichlorid<sup>[92]</sup>, Trichlorboran<sup>[93]</sup>, Natriumethan-thiolat<sup>[94]</sup> und 9-Iodo-9-borabicyclo[3.3.1]nonan<sup>[95]</sup> (9-Iodo-9-BBN, **138**, Abb. 49).

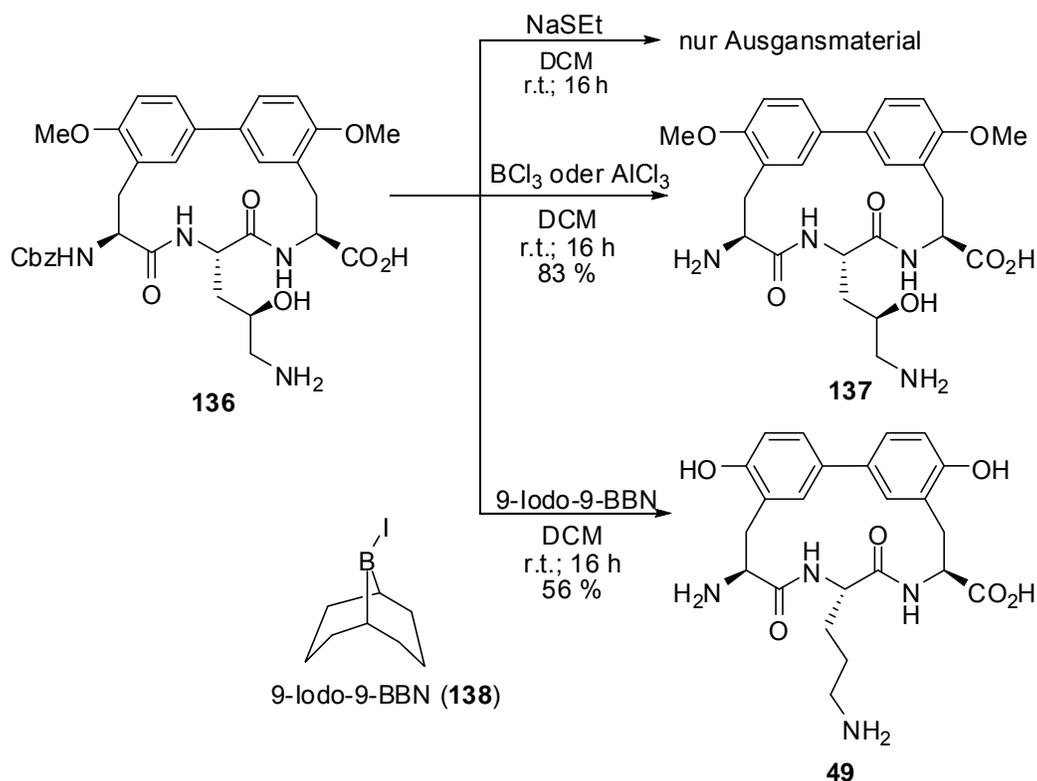


Abb. 49: Die Wirkung von verschiedenen nucleophilen Reagenzien.

Mit Natriumethan-thiolat konnte keine Reaktion beobachtet werden; es konnte ausschließlich Edukt zurückgewonnen werden. Mit Aluminiumtrichlorid oder Trichlorboran wurde nur die Cbz-Schutzgruppe abgespalten und die beiden Methylether konnten nicht entfernt werden. Im Gegensatz dazu wurde mit 9-Iodo-9-BBN **138** sowohl die Cbz-Schutzgruppe als auch beide Methylether abgespalten. Gleichzeitig wurde aber auch der sekundäre Alkohol in der Seitenkette reduziert.

### 4.1.7 Charakterisierung von Biphenomycin B

Biphenomycin B (**13**) wurde unter anderem mit NMR-Methoden untersucht. Dazu wurden eine Reihe zweidimensionaler NMR-Experimente (COSY, HSQC, HMBC) durchgeführt, um die Signale vollständig zuordnen zu können. In Abb. 50 ist die verwendete Nummerierung des Biphenomycins B (**13**) nach Phan gezeigt<sup>[96][64]</sup>. Die Arylringe sind als Superatome 1 und 2 benannt (Abb. 50), die Substituenten an den Superatomen werden durch hochgestellte Ziffern (z. B. ist 1<sup>6</sup> somit das Wasserstoffatom 6 an Superatom 1) und die Substituenten an den Seitenketten werden durch hochgestellte und mit einem Strich versehene Ziffern gekennzeichnet. Da es vier stereogene Zentren im Molekül gibt, sind die Wasserstoffatome, die sich neben den stereogenen Zentren befinden, „magnetisch nicht äquivalent“ (Positionen 3, 11, 1' und 3'). In der Abbildung wurde jeweils eines der beiden Protonen als H\* gekennzeichnet.

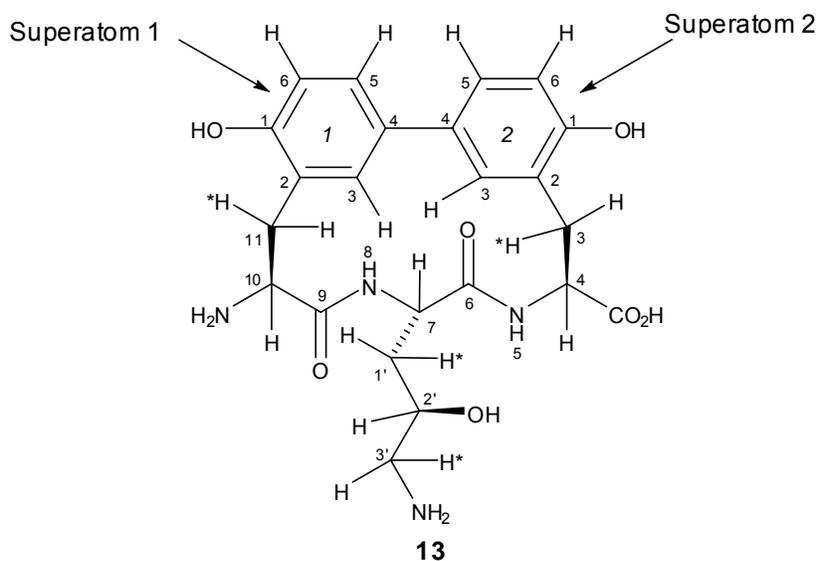
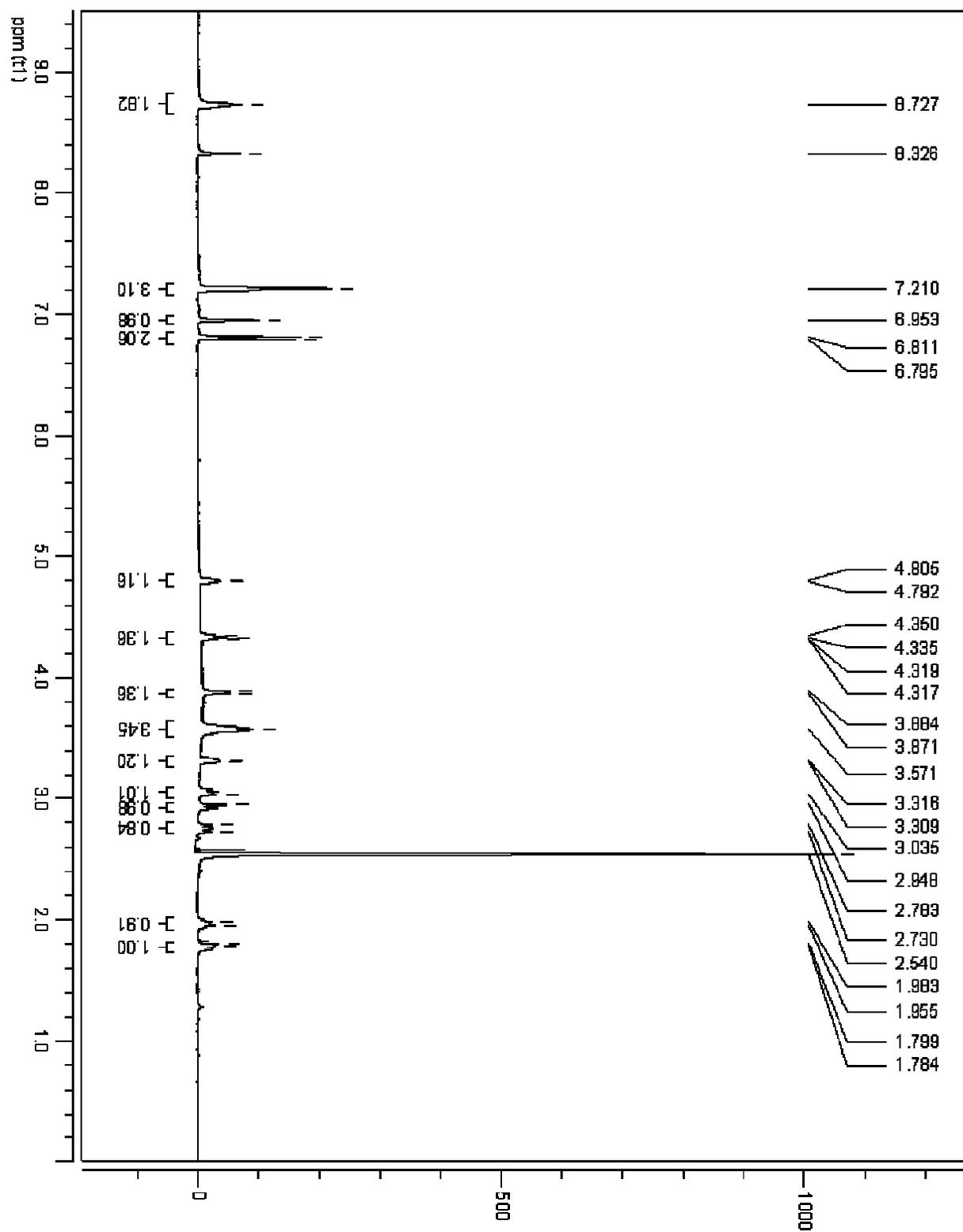


Abb. 50: Nummerierung des Biphenomycin B nach der Phan-Nomenklatur.

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von Biphenomycin B (**13**) in DMSO-*d*<sub>6</sub> sind in Abb. 51 bzw. 52 dargestellt.

Abb. 51: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Biphenomycin B (**13**) (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

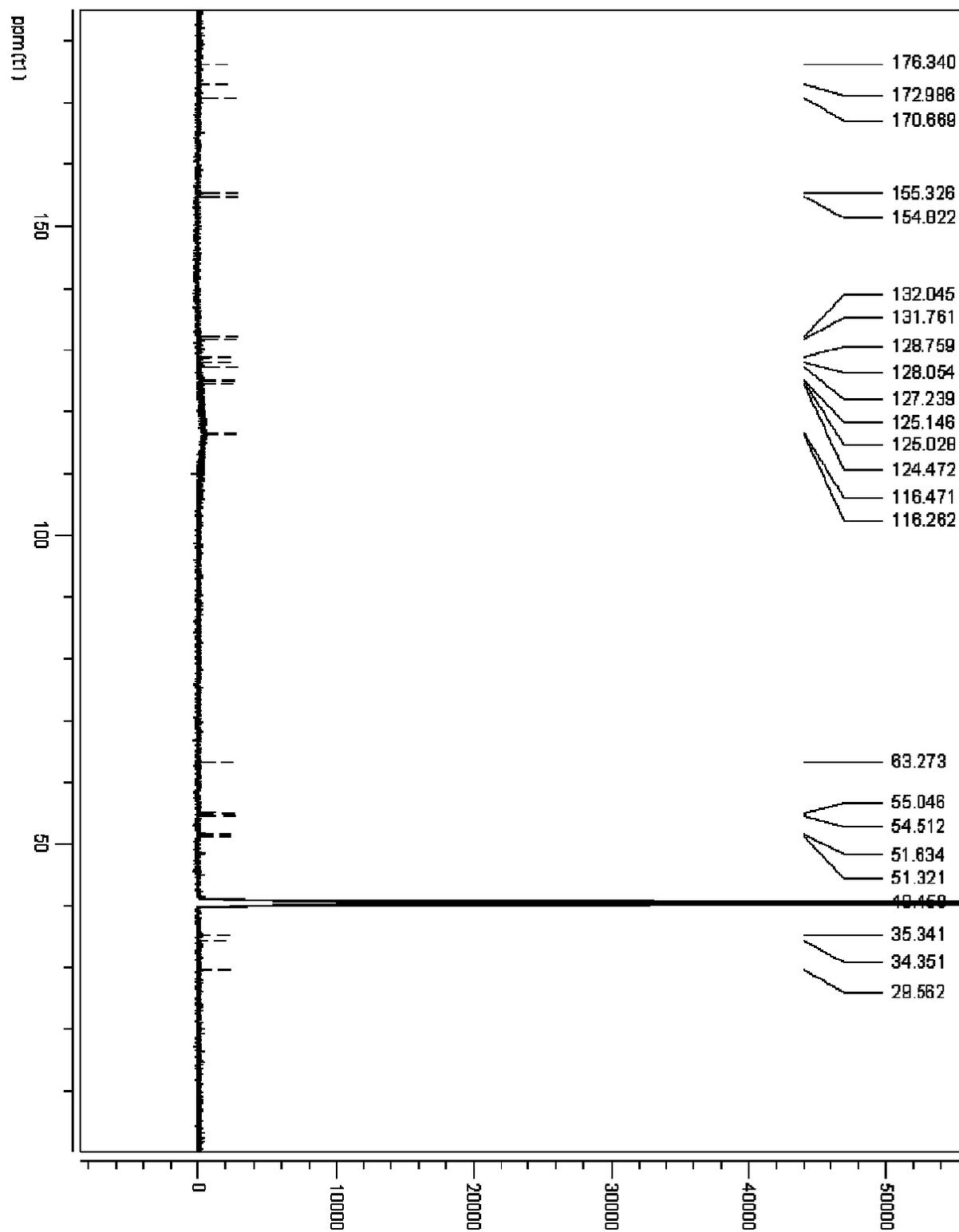


Abb. 52:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Biphenomycin B (13) (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

Eine vollständige Zuordnung der Signale war nur aus den chemischen Verschiebungen und der Analyse der Kopplungskonstanten im  $^1\text{H}$ -Spektrum (Abb. 51) nicht möglich. Es konnten aber folgende Informationen erhalten werden: Das Multipllett der beiden NH-Gruppen N-5 und N-8 liegt bei 8.73 ppm. Die Signale der sechs aromatischen Wasserstoffatome erscheinen zwischen 6.79 und 7.21 ppm. In diesem Bereich gibt es drei Signale; das erste bei 6.8 ppm erscheint als Dublett von zwei Wasserstoffatomen mit einer großen *ortho*-Kopplung ( $^3J = 8.0$  Hz), die durch die Kopplung von  $1^5$  und  $1^6$  und die von  $2^5$  und  $2^6$  verursacht wird. Drei der vier  $\alpha$ -Wasserstoffatome zeigen Signale bei 4.80, 4.32 und 3.88 ppm; aus den Spektren wird aber nicht deutlich, welches Signal von welchem stereogenen Zentrum hervorgerrufen wird. Die zwei Multipletts der  $\text{CH}_2$ -Gruppe an der Position  $1'$  erscheinen zwischen 1.78 und 1.98 ppm. Die Signale des vierten  $\alpha$ -Wasserstoffatoms und der drei  $\text{CH}_2$ -Gruppen an der Position 3, 11 und  $3'$  liegen zwischen 2.73 und 3.57 ppm, sind mehrfach aufgespalten und überlagern sich teilweise. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Biphenomycin B (**13**) in  $\text{DMSO-}d_6$  als Lösungsmittel ist in Abb. 52 dargestellt. So konnte aus der chemischen Verschiebung eine erste Zuordnung der Signale erfolgen: Die Carbonsäure und zwei Carboxyl-Gruppen an den Positionen 6 und 9 erscheinen bei 170.6, 172.9 und 176.3 ppm. Es gibt zwölf Signale zwischen 116.3 und 155.3 ppm, die von zwölf aromatischen Kohlenstoffatomen stammen. Für die Signale der anderen Kohlenstoffatome war eine eindeutige Zuordnung aus dem eindimensionalen  $^{13}\text{C}$ -Spektrum nicht möglich.

Eine genauere Zuordnung erfolgte nach Auswertung der zweidimensionalen NMR-Experimente (COSY, HSQC und HMBC).

Abb. 53 zeigt das  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von Biphenomycin B. Beim COSY-Experiment (Correlation Spectroscopy) erfolgt der Magnetisierungstransfer durch skalare  $^2J$ - oder  $^3J$ -Kopplungen. Dieses ermöglichtes Protonen innerhalb eines Moleküls, die über zwei oder drei Bindungen miteinander verknüpft sind, zu detektieren.

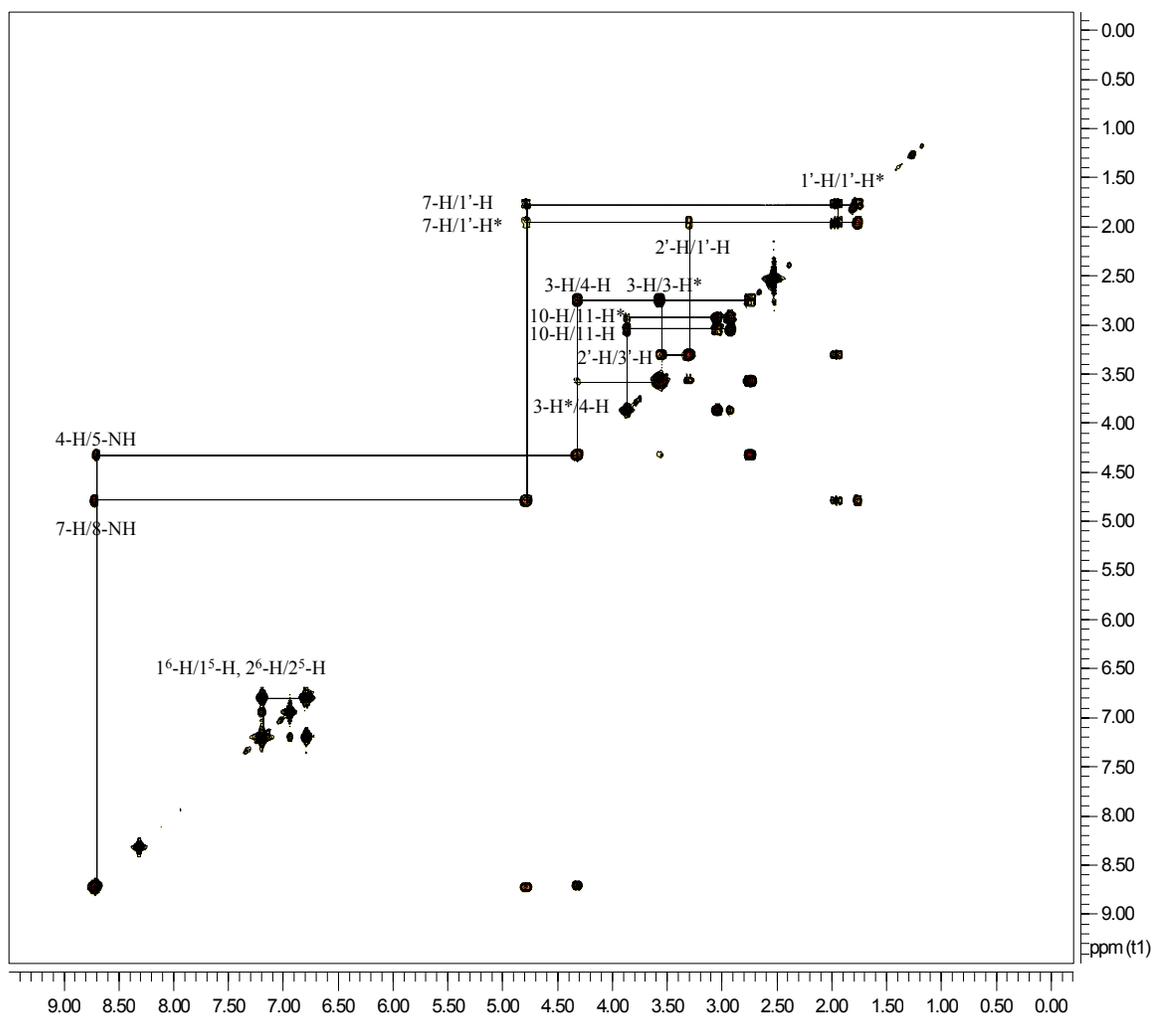


Abb. 53:  $\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von Biphenomycin B (**13**) (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

So konnten alle Wasserstoffatome aus den chemischen Verschiebungen und der Analyse der  $^{2,3}J$ -Kopplungen des COSY-Spektrums eindeutig zugeordnet werden: Das Signal bei 4.80 ppm ist dem Wasserstoffatom an Position 7 zuzuordnen, weil hier drei Kreuzsignale zu 1'H, 1'H\* und NH auftreten. Das Signal bei 4.32 ppm stammt vom  $\alpha$ -Wasserstoffatom an Position 4, da hier ebenfalls ein Kreuzsignal zu einem NH auftritt. Durch zwei weitere Kreuzsignale zu 4-H wurde 3-CH<sub>2</sub> den Signalen bei 2.75 und 3.57 ppm zugeordnet. Eine eindeutige Zuordnung des Signals bei 2.75 ppm zu 3-H und bei 3.57 ppm zu 3-H\* ist durch die entsprechende Kopplung möglich. Das Signal bei 3.31 ppm ist dem Wasserstoffatom an Position 2'-H zuzuordnen, da hier ein Kreuzsignal zu 1'-H auftritt. Theoretisch sollte sich auch ein Kreuzsignal von 2'-H zu 1'-H\* finden, das aber im Spektrum nicht zu sehen ist. Weiterhin ist 3'-H mit dem Kreuzsignal zu 2'-H dem Signal bei 3.57 ppm zuzuordnen, das mit dem Signal von 3-H\* im eindimensionalen

Spektrum überlappt. Im eindimensionalen Spektrum konnten außerdem die Signale von 10-H und 11-CH<sub>2</sub> nicht zugeordnet werden. Mit Hilfe der Kreuzsignale konnten die beiden Positionen eindeutig zugeordnet werden, das Signal von 10-H erscheint bei 3.88 ppm und das von 11-CH<sub>2</sub> bei 2.94 und 3.03 ppm.

Eine eindeutige Zuordnung aller Wasserstoffatom-Signale erfolgte durch die oben beschriebene Interpretation der ein- und zweidimensionalen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren. Im weiteren wurden die Kohlenstoffatome zugeordnet. Abb. 54 zeigt das {<sup>1</sup>H}-<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Biphenomycin B nach einem HSQC-Experiment (**H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence).

Aus den Signalen im HSQC-Spektrum können direkte Bindungen von Wasserstoffatomen an Kohlenstoffatome abgelesen werden. Damit konnten nun die Signale der Kohlenstoffatome, die direkt an Wasserstoffatome gebunden sind, mit Hilfe der vorhergegangenen eindeutigen Zuordnungen der Wasserstoffsignale aus den Wasserstoffkorrelationsspektren zugeordnet werden. Dabei bestätigte sich die Zuordnung der vier α-Wasserstoffatome an C-4 (55.0 ppm), C-7 (51.3 ppm), C-10 (54.5 ppm) und C-2' (51.6 ppm), weil bei diesen vier Kohlenstoffatomen jeweils ein Kreuzsignal zu den entsprechenden Wasserstoffatomen auftritt. Die Kohlenstoffatome C-3 (29.6 ppm), C-11 (34.4 ppm) und C-1' (35.3 ppm) konnten ebenfalls zugeordnet werden, da bei diesen Kohlenstoffatomen jeweils zwei Kreuzsignale zu den entsprechenden Wasserstoffatomen (H und H\*) auftreten. Durch die Zuordnung von C-3 konnte C-3' (63.3 ppm) zugeordnet werden, was zuvor nicht möglich war, weil das Signal von 3'-CH<sub>2</sub> mit dem Signal von 3-H\* im <sup>1</sup>H-Spektrum überlappt.

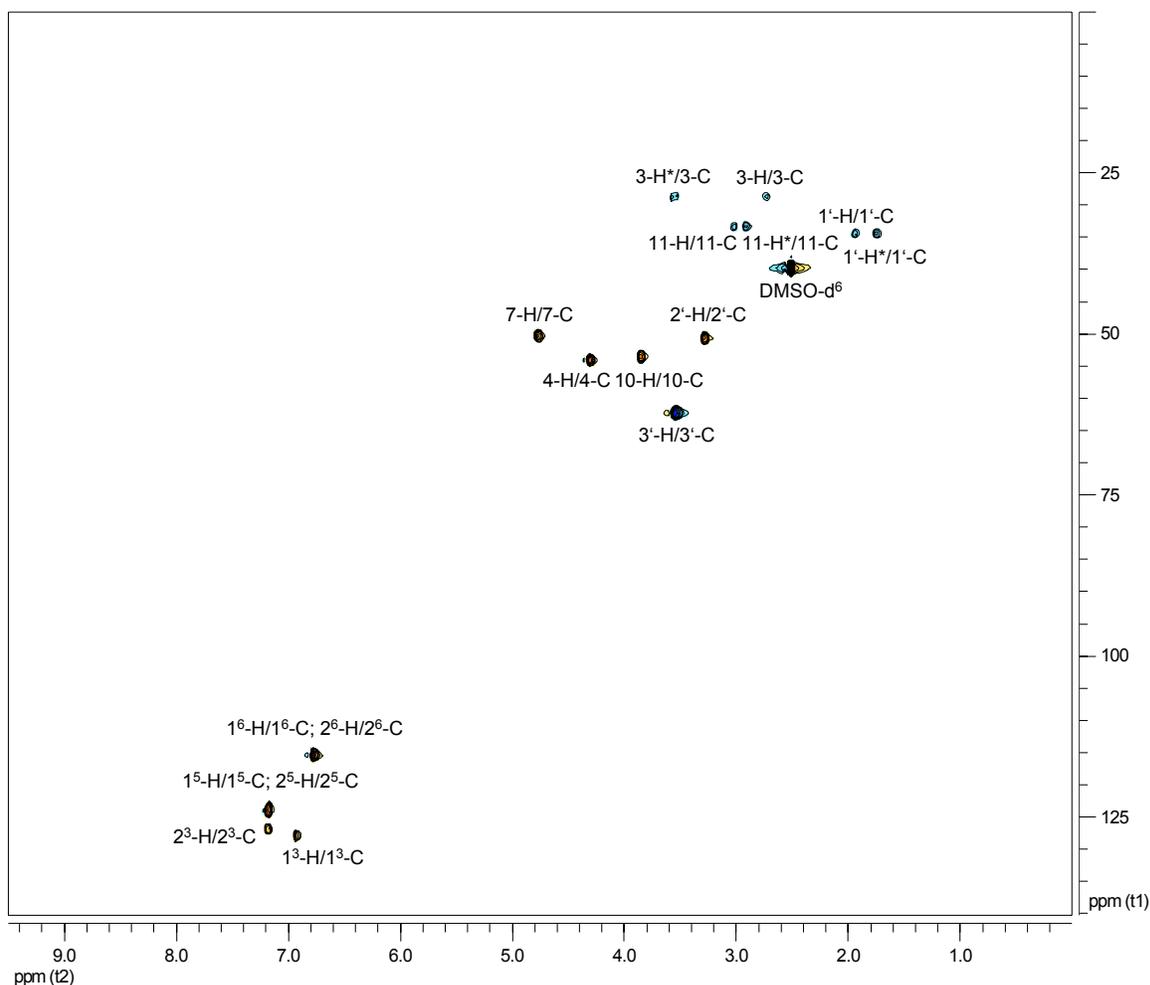


Abb. 54:  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -gHSQC-Spektrum von Biphenomycin B (**13**) (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

Weil an der Carbonsäure kein Wasserstoffatom gebunden ist, konnten die Carbonsäure-Kohlenstoffatome nicht im HSQC-Spektrum zugeordnet werden. Ebenfalls konnten die Kohlenstoffatome im aromatischen Bereich nicht eindeutig zugeordnet werden.

Für diese Zuordnung wurde ein HMBC-Experiment (**H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**oherence) durchgeführt. Im HMBC-Spektrum sind nur die über mehr als eine Bindung mit einem Kohlenstoffatom gekoppelten Wasserstoffatome sichtbar. Damit ist es möglich, auch quartäre Kohlenstoffatome zu detektieren. Das HMBC-Spektrum von Biphenomycin B ist in Abb. 55 gezeigt.

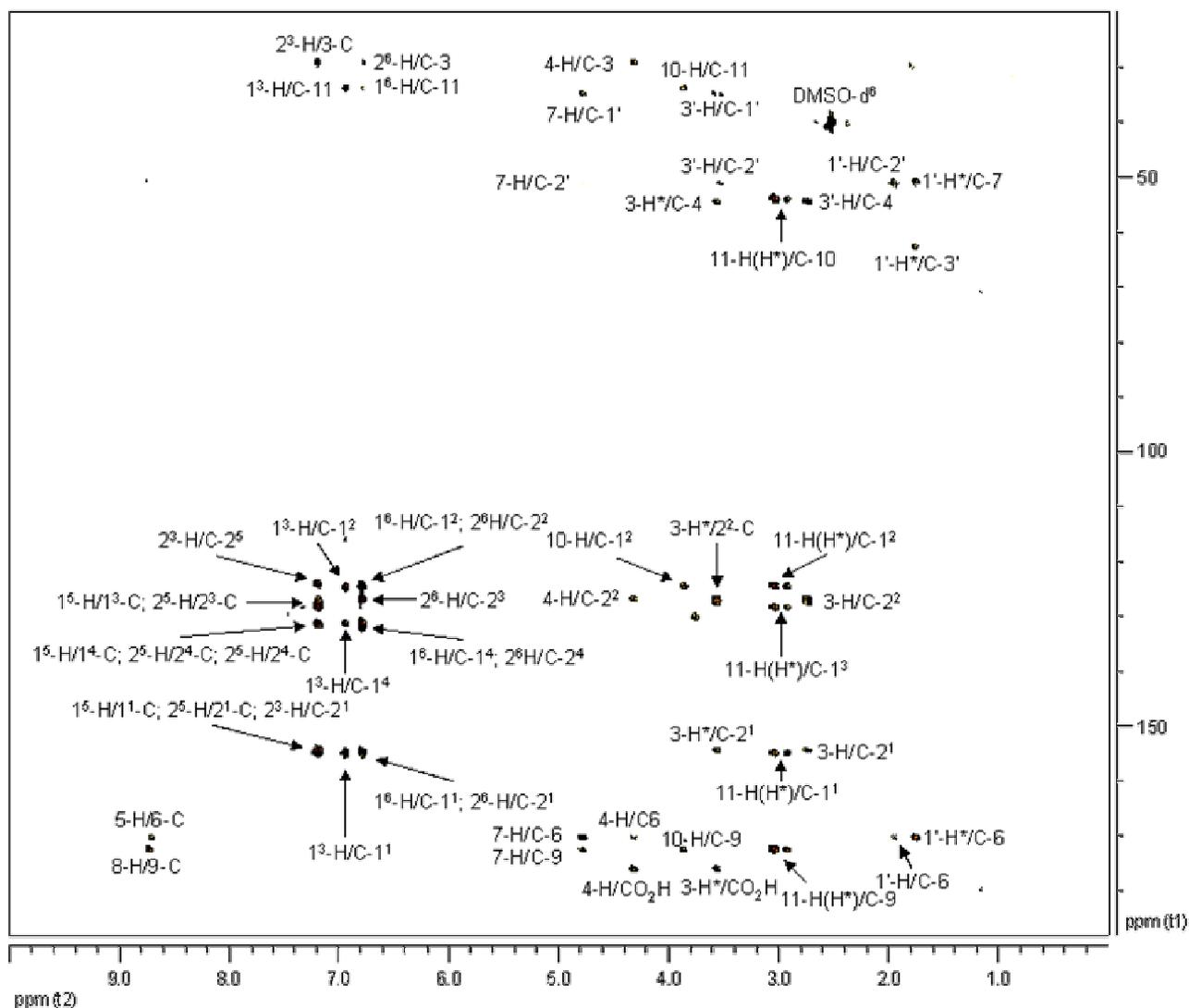


Abb. 55:  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -gHMBC-Spektrum von Biphenomycin B (**13**) (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

Im HMBC-Spektrum waren die quartären Kohlenstoffatome eindeutig zuzuordnen. Dabei bestätigte sich die Zuordnung für C-6 (170.7 ppm), weil hier jeweils Kreuzsignale mit den entsprechenden Nachbarwasserstoffatomen 5-H, 7-H, 4-H, 1'-H und 1'-H\* auftreten. Gleiches gilt für die beiden anderen Carbonyl-Kohlenstoffatome C-9 (172.9 ppm) und  $\text{CO}_2\text{H}$  (176.3 ppm), die ebenfalls Kreuzsignale mit 7-H, 8-H, 10-H, 11-H und 11-H\* bzw. 4-H und 3-H\* zeigen. Durch eine Kombination des HSQC- und des HMBC-Experiments konnte eine komplette Zuordnung aller aromatischen Kohlenstoffatome erfolgen. Dabei wurden C-26 (166.2 ppm), C-16 (116.5 ppm), C-25 (124.5 ppm), C-12 (125.2 ppm), C-22 (125.1 ppm), C-23 (127.2 ppm), C-13 (128.0 ppm), C-15 (128.8 ppm), C-14 (131.8 ppm), C-24 (132.0 ppm), C-21 (154.8

ppm) und C-11(155.3 ppm) zugeordnet.

Zusammenfassend zeigt Tabelle 2 eine Übersicht über alle chemischen Verschiebungen und gefundenen Korrelationen von Biphenomycin B (**13**).

Tabelle 2: Chemische Verschiebungen und Korrelationen in der NMR-Spektren.

Position	$\delta$ <sup>1</sup> H/ppm	$\delta$ <sup>13</sup> C/ppm	COSY-Korrelationen	HSQC-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	-	155.3	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11, 11*
1 <sup>2</sup>	-	125.0	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11, 11*
1 <sup>3</sup>	6.81	128.1	-	1 <sup>3</sup>	1 <sup>5</sup> , 11, 11*
1 <sup>4</sup>	-	131.8	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup>
1 <sup>5</sup>	7.21	128.8	1 <sup>6</sup>	1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup>
1 <sup>6</sup>	6.80	116.3	1 <sup>5</sup>	1 <sup>6</sup>	1 <sup>2</sup> , 1 <sup>5</sup>
2 <sup>1</sup>	-	154.8	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3
2 <sup>2</sup>	-	125.1	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> ,
2 <sup>3</sup>	7.21	127.2	-	2 <sup>3</sup>	2 <sup>5</sup> , 3, 3*
2 <sup>4</sup>	-	132.0	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup>
2 <sup>5</sup>	7.21	124.5	2 <sup>6</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>6</sup>	6.80	116.5	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup>
3	2.75	29.6	3*, 4	3	4, 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>1</sup>
3*	3.51	29.6	3, 4	3	4, 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>1</sup> , CO <sub>2</sub> H
4	4.32	55.0	3, 3*, 5,	4	3, 6, CO <sub>2</sub> H
5	8.72	-	4	-	6
6	-	170.7	-	-	5, 7, 4, 1', 1'*
7	4.80	51.3	8, 1', 1'*,	7	1', 2', 6, 9
8	8.72	-	7	-	9
9	-	173.0	-	-	7, 8, 10, 11, 11*
10	3.88	54.5	11, 11*	10	1 <sup>2</sup> , 9, 11
11	2.92	34.4	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
11*	3.06	34.4	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
1'	1.79	35.3	7	1'	7, 3', 6
1'*	1.97	35.3	7, 2'	1'	2', 6
2'	3.31	51.6	3', 1'*	2'	3'
3'	3.51	63.3	2'	3'	1', 2',
CO <sub>2</sub> H	-	176.3	-	-	4, 3*

#### 4. Spezieller Teil

Weiter wurde das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Biphenomycin B (**13**) in  $\text{D}_2\text{O}$  und Dioxan- $d_6$  (1/1, v/v) aufgenommen, um die Daten mit der Literatur nach Schmidt<sup>[43]</sup> zu vergleichen. Eine Übersicht des Vergleichs zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Ein Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (in  $\text{D}_2\text{O}$  und Dioxan- $d_6$ ) von im Rahmen dieser Arbeit hergestelltem Biphenomycin B und dem Spektrum nach Schmidt<sup>[43]</sup>.

		nach Schmidt ( $\text{D}_2\text{O}$ /Dioxan)	In dieser Arbeit gefunden ( $\text{D}_2\text{O}$ /Dioxan)
1	-CH <sub>2</sub> -	28,75	29,51
2	-CH <sub>2</sub> -	30,56	32.82
3	-CH <sub>2</sub> -	38,36	36.79
4	-CH <sub>2</sub> -	45,44	48.62
5	$\alpha$ -C	50,96	50.22
6	$\alpha$ -C	53,20	54.25
7	$\alpha$ -C	55,31	55.02
8	$\alpha$ -C	65,64	Überlappung mit Dioxan
9	Ar-C	116,69	115.40
10	Ar-C	116,85	116.28
11	Ar-C	120,48	124.30
12	Ar-C	125,66	124.45
13	Ar-C	126,87	124.52
14	Ar-C	127,03	125.46
15	Ar-C	130,42	127.33
16	Ar-C	132,23	128.46
17	Ar-C	132,54	131.77
18	C an Ar-OH	153,44	153.24
19	C an Ar-OH	154,70	153.64
20	-NC=O	168,89	171.35
21	-NC=O	173,17	175.11
22	-COOH	175,75	176.83

Bis auf wenige Abweichungen über 3 ppm in den Reihen 11, 15 und 16 sind alle anderen Unterschiede unterhalb von 3 ppm. Somit ergibt sich eine gute Übereinstimmung beider Spektren. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Biphenomycin B wurde von Schmidt nicht angegeben. Und das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in der Literatur nach Zhu<sup>[46]</sup> enthält noch Signale von Verunreinigungen, deshalb kann hier kein Vergleich erfolgen.

Ein Vergleich der experimentell ermittelten Drehwerte von Biphenomycin B (**13**) mit Literaturwerten ergab eine gute Übereinstimmung. Der Drehwert des im Rahmen dieser Arbeit

hergestellten Biphenomycin B (**13**) beträgt  $+4.45^\circ$  ( $C = 0.375$ ,  $1 \text{ M HCl}$ ). In der Literatur sind Werte von  $+4.3^\circ$  nach Schmidt ( $c = 0.66$ ,  $1 \text{ M HCl}$ )<sup>[43]</sup> und auch von  $+4.3^\circ$  nach Zhu ( $c = 0.30$ ,  $1 \text{ M HCl}$ )<sup>[46]</sup> beschrieben.

Die massenspektrometrische Analyse ergab nach Elektrosprayionisation für  $[M+H]^+$  einen Wert von  $m/z = 473.2026$ . Dieses entspricht einer Abweichung von  $1.1 \text{ ppm}$  im Vergleich zum theoretischen Wert ( $m/z = 473.2031$ ), was im Rahmen der Messunsicherheit des Gerätes liegt.

Das CD-Spektrum von Biphenomycin B in Wasser (Abb. 56) zeigt deutliche Signale im Bereich von  $210$  und  $260 \text{ nm}$  mit positivem Vorzeichen. Dieses läßt auf eine  $M$ -Konfiguration der Biarylachse im Biphenomycin B schließen<sup>[60, 62]</sup>.

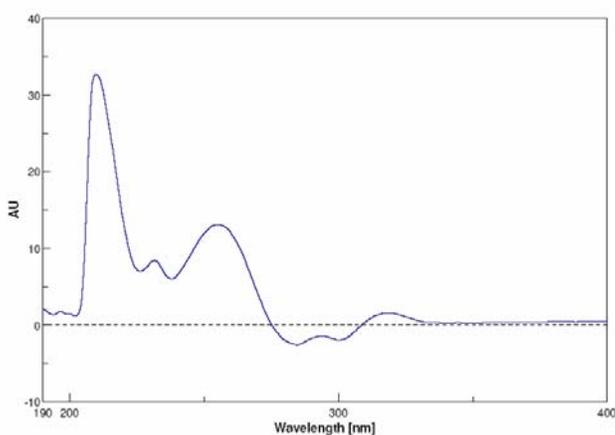


Abb. 56: UV-CD-Spektren von Biphenomycin B ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ )

#### 4.1.8 Translationsinhibition durch Biphenomycin B

Wie in Kapitel 4.1 beschrieben wurden die antimikrobiellen Eigenschaften von Biphenomycin B von Bayer HealthCare untersucht. Der  $\text{IC}_{50}$ -Wert für Biphenomycin B lag bei der Inhibition der *S. aureus* 133 Translation bei  $1.5 \mu\text{M}$ <sup>[41]</sup>.

Eine Untersuchung der Translationsinhibition im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Biphenomycin B wurde von Herrn Sascha Baumann durchgeführt (Abb. 57). Für einen *in vitro* Transkriptions/Translation-Assay wurden T7 RNA-Polymerase und das 70S Ribosom verwendet. Der  $\text{IC}_{50}$ -Wert lag bei  $37.8 \mu\text{M} \pm 7.9 \mu\text{M}$  und unterschied sich somit deutlich von

## 4. Spezieller Teil

dem Ergebnis von Bayer HealthCare. Die Abweichung kann mehrere Gründe haben: Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein verdünntes *E. coli* Lysat (gram-negativ) eingesetzt. Bei dem im Patent beschriebenen Assay wurde ein *Staphylococcus aureus* (gram-positiv) Zelllysat verwendet. Die Proteine bzw. Ribosomen unterschiedlicher Bakterien sind zwar homolog, aber nicht gleich.

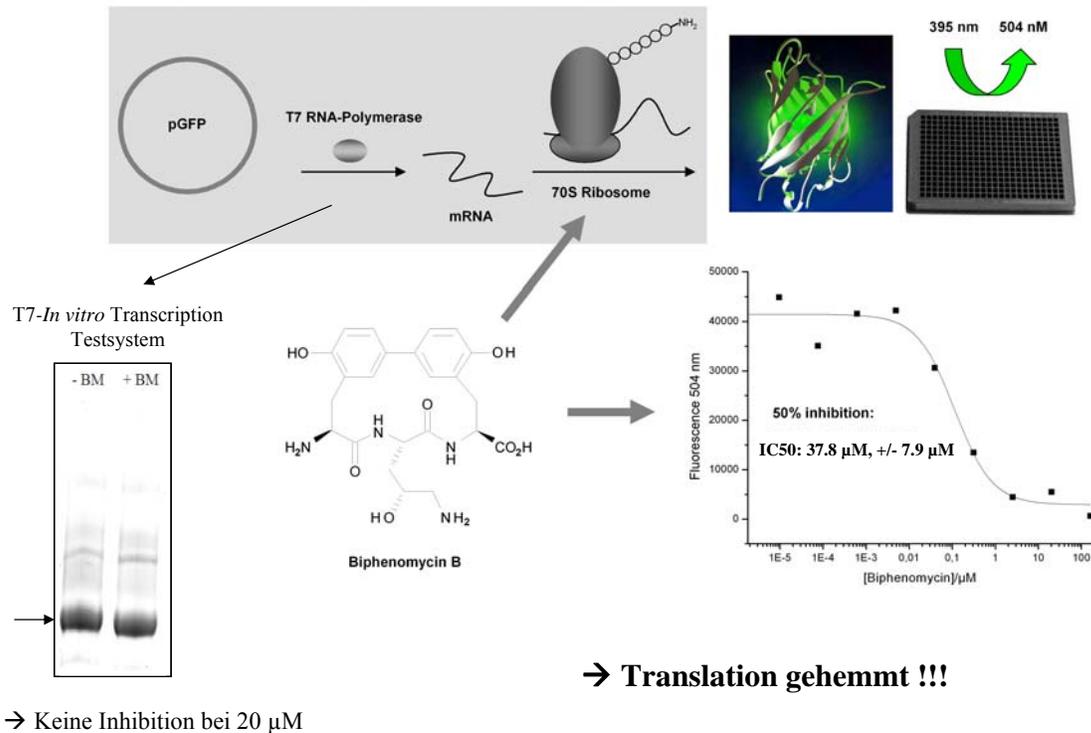


Abb. 57: Einrichten eines gekoppelten Biphenomycin B in vitro Transkription und Translation-Assays.

Jedoch zeigte die Untersuchung in einen T7-in vitro Transcriptions-Testsystem keine Inhibition durch Biphenomycin B bei 20 μM. Daher muß Biphenomycin die Translation inhibieren.

### 4.1.9 Vorbereitung der Identifizierung der Zielproteine<sup>[97]</sup> von Biphenomycin B

In diesem Teil wird die Kupplung eines Biotin-PEG-Moleküls<sup>[98]</sup> an Biphenomycin B beschrieben. Es wurde eine Sonde dargestellt, die hochaffin an Streptavidin bindet. Belädt man eine Trägermatrix mit dieser Sonde kann diese zur Zielprotein-Identifizierung eingesetzt werden<sup>[99]</sup>. Im Allgemeinen wächst die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Charakterisierung der Interaktionspartner mit der Stärke der Protein-Inhibitor-Wechselwirkung<sup>[100]</sup>. Der am häufigsten eingesetzte Ansatz zur Zielprotein-Identifizierung beruht auf klassischen Methoden der Affinitätsaufreinigung, auch Pulldown genannt<sup>[101]</sup>. Typischerweise wird hierzu das aktive Molekül an einer Affinitätsmatrix, die beispielsweise Streptavidin trägt, gebunden und anschließend mit Zelllysät inkubiert (Abb. 58)<sup>[102]</sup>. Anschließend werden die nur schwach gebundenen Proteine gewaschen und die am Inhibitor verbleibenden Proteine identifiziert.<sup>[103]</sup>

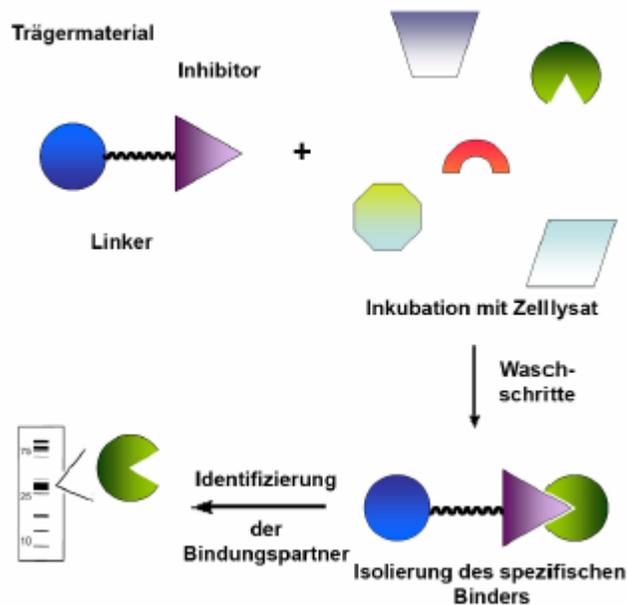


Abb.58: Schema für ein Pulldown-Experiment.<sup>[102]</sup>

Die Kopplung mit Biotin wurde zur Markierung von Biphenomycin B genutzt. Das Zielmolekül **139** und die Retrosynthese sind in Abb. 59 gezeigt.

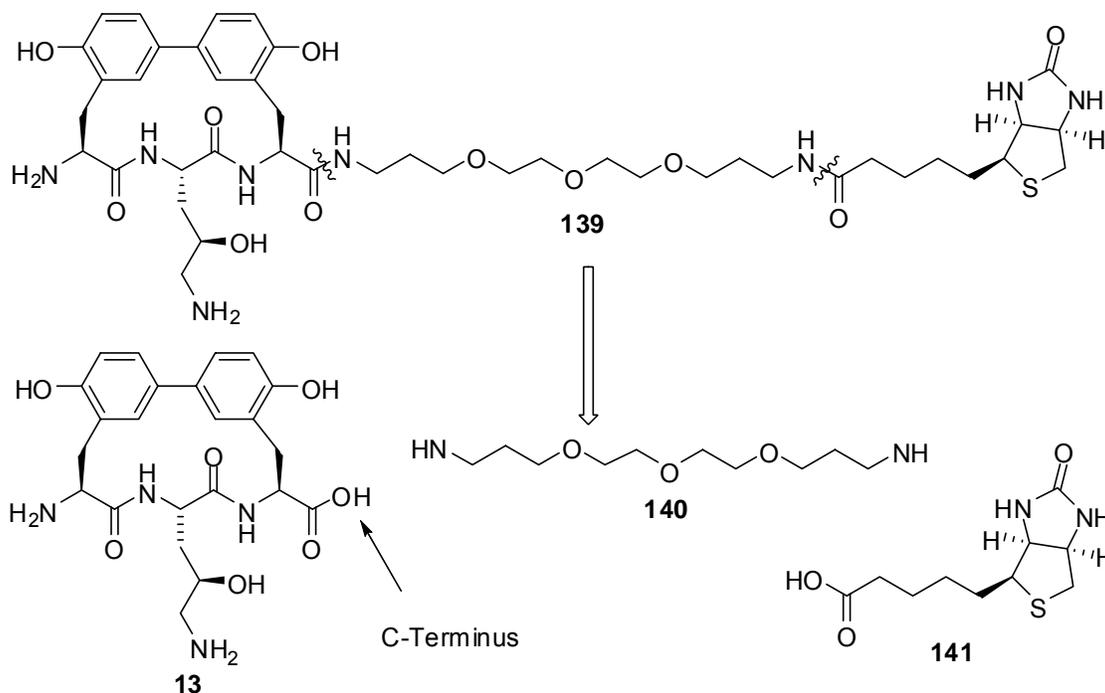


Abb. 59: Biotinyliertes Biphenomycin B und die entsprechende Retrosynthese.

Bei dieser wurde eine Kupplung zwischen dem C-Terminus des Biphenomycins B (**13**) und Biotin **141** mit Hilfe eines PEG-Linkers **140** durchgeführt. Da die Ergebnisse von Bayer HealthCare zeigen, dass Biphenomycin-Derivate mit einer Derivatisierung am C-Terminus bessere Bioaktivitäten als die originale Verbindung mit freier Carbonsäure aufweisen<sup>[41]</sup>, wurde der PEG-Linker an dieser Stelle angebracht.

Zuerst wurde eine der zwei Amingruppen im PEG-Linker **140** mit einer Boc-Schutzgruppe geschützt, um den Mono-Boc-PEG-Linker **142** in 66 %iger Ausbeute zu erhalten (Abb. 59). Weiter wurde der Linker **142** mit Biotin **141** mit Hilfe von HBTU und DIPEA gekuppelt, die Ausbeute war 64 %. Nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe vom Baustein **143** wurde Mono-Amin-PEG-Biotin **144** in quantitativer Ausbeute hergestellt. (Abb. 60)

#### 4. Spezieller Teil

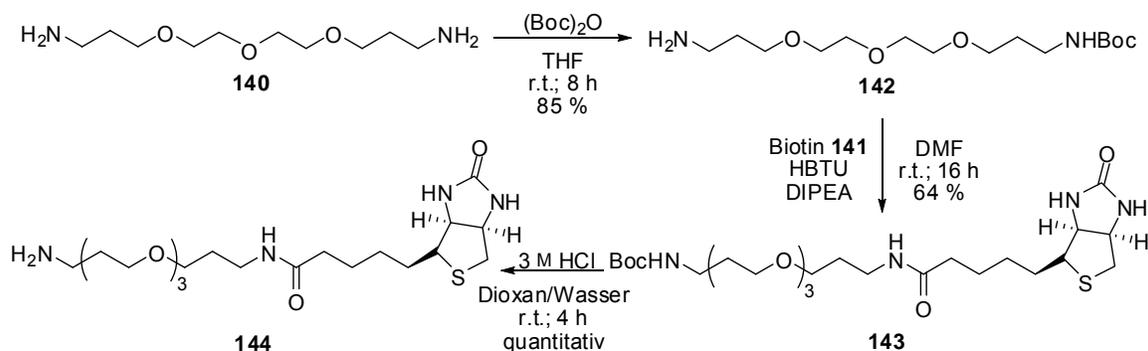


Abb. 60: Herstellung des PEG-Biotin-Linkers **144**.

Weiterhin wurden die zwei freien Amine des Biphenomycins B (**13**) mit Boc-Schutzgruppen geschützt. Danach wurde eine Peptid-Kupplung zwischen der freien Carbonsäure **145** und dem PEG-Biotin-Linker **144** zu 11,3'-Di-Boc-(Biphenomycin B)-Peg-Biotin **146** in 68 %iger Ausbeute durchgeführt. Nach Entfernen der zwei Boc-Schutzgruppen wurde das Zielmolekül **139** in quantitativer Ausbeute erhalten. (Abb. 61)

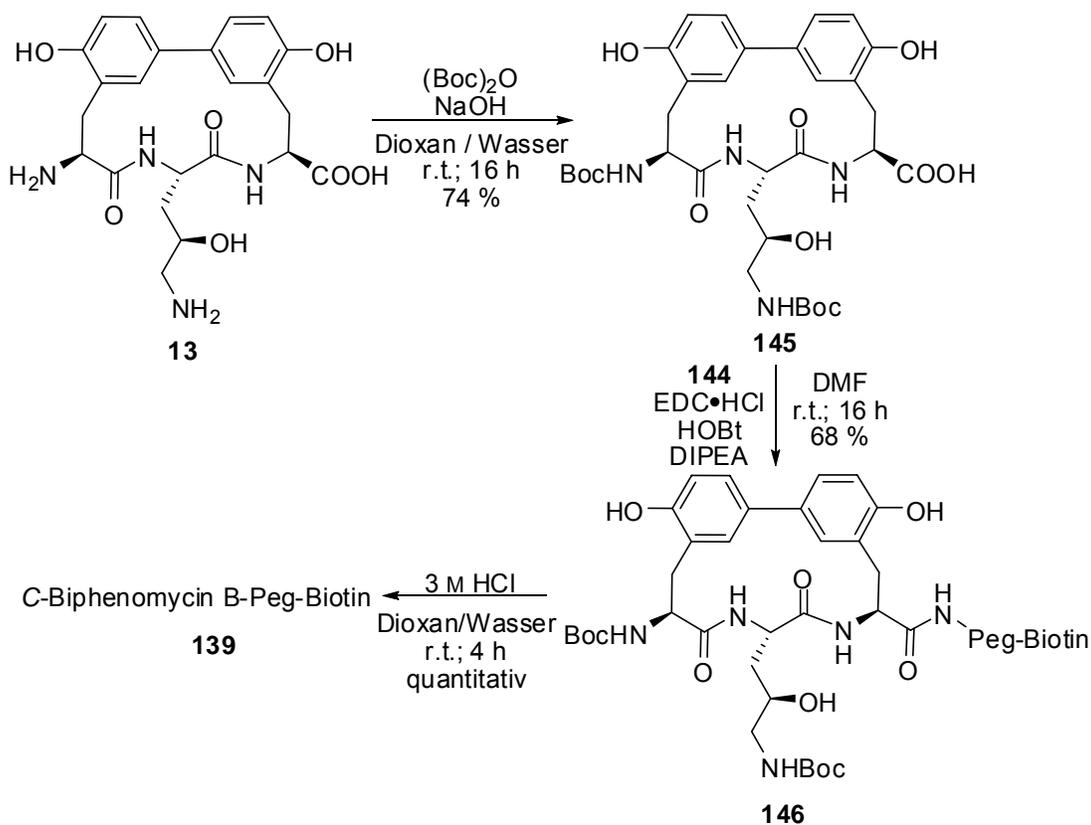


Abb. 61: Herstellung von Biphenomycin B-Peg-Biotin **139**.

Die letzten zwei Stufen wurden unter luftfreien Bedingungen durchgeführt, weil biotinyliertes Biphenomycin B luftempfindlich ist. In den letzten Stufen wurde unter nicht-luftfreien Bedingungen eine Oxidation des Moleküls beobachtet.

Die Identifizierung der Zielproteine von Biphenomycin B-PEG-Biotin kann im Rahmen einer anderen Arbeit durchgeführt werden.

## 4.2 Herstellung der Biphenomycin-Derivate

### 4.2.1 Vorbemerkungen

Im Rahmen dieses Teiles der Arbeit wurden die vier Biphenomycin-Derivate **147**, **49**, **148** und **149** dargestellt. (Abb. 62)

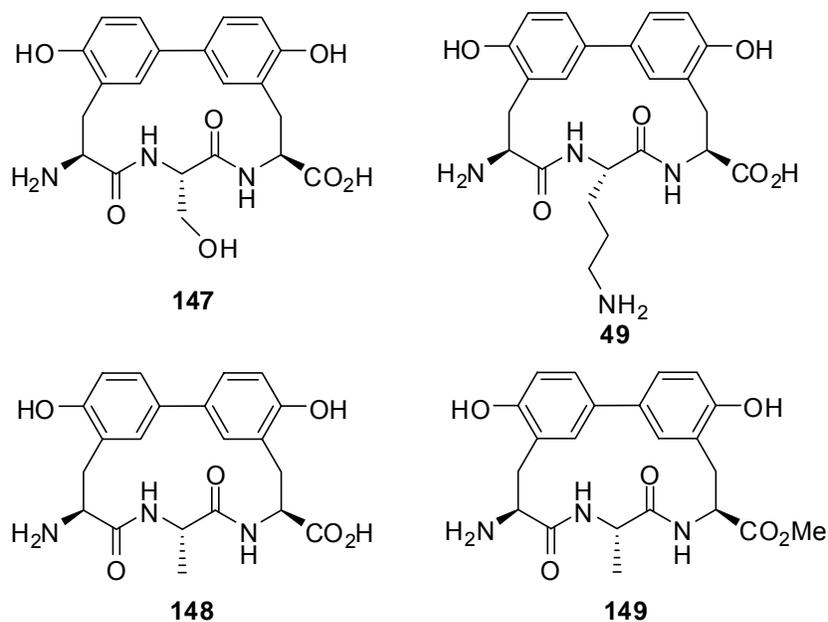


Abb. 62: Biphenomycin-Derivate **147**, **49**, **148** und **149**.

Im Vergleich zu Biphenomycin B zeigten die vier Derivate folgende Besonderheiten in der Struktur: Die Seitenkette des Derivats **147** enthält nur eine Hydroxymethyl-Gruppe, aber kein

Amin und die des Derivats **49** nur die Aminopropyl-Gruppe. Gegenüber den beiden Derivaten mit polaren Seitenketten hat das Derivat **148** nur eine unpolare Methylgruppe in der Seitenkette. Wie in Kapitel 4.1.9 beschrieben, weisen Biphenomycin-Derivate mit einer Derivatisierung am C-Terminus bessere Bioaktivitäten als die originale Verbindung mit freier Carbonsäure auf<sup>[41]</sup>. Deswegen wurde Derivat **149** mit einem Mylester an Stelle der freien Carbonsäure hergestellt. Wie in Derivat **48** wurde die Seitenkette als Methylgruppe gewählt. Es sollte herausgefunden werden, welche funktionellen Gruppen eine wichtige Rolle in Bezug auf die antimikrobiellen Eigenschaften von Biphenomycin B spielen.

#### 4.2.2 Darstellung der Verlängerung des freien C-Terminus der Biarylverbindung durch Peptidkuppung

Für die drei unterschiedlichen Seitenketten der vier oben genannten Derivate wurden H-Ala-OtBu·HCl **150**, H-Ser(*t*Bu)-OtBu·HCl **151** bzw. H-Orn(Z)-OtBu·HCl **152** als dritte Aminosäure verwendet. Dabei wurde H-Orn(Z)-OtBu·HCl **152** im Rahmen dieser Arbeit entsprechend der Literatur<sup>[104]</sup> hergestellt (Abb. 63).

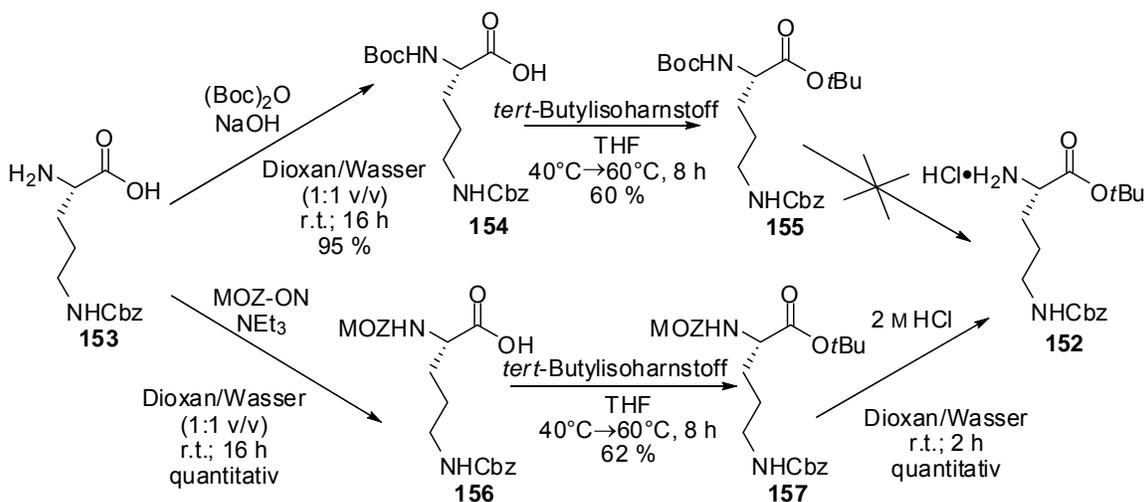
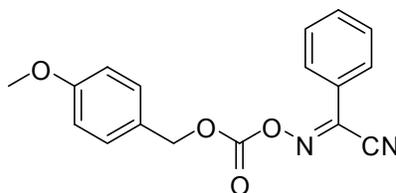


Abb. 63: Herstellung von H-Orn(Z)-OtBu·HCl **152**.

Für die Darstellung des Bausteins **155** wurde zuerst der N-Terminus von H-Orn(Z)-OH **153** unter basischen Bedingungen mit Di-*tert*-butyldicarbonat in 95 %iger Ausbeute und der C-Terminus mit *tert*-Butylisoharnstoff<sup>[105]</sup> in 60 %iger Ausbeute geschützt. Weiter sollte die Boc-Schutzgruppe in der letzten Stufe abgespalten werden, aber wegen der ähnlichen Stabilitäten der Boc- und *t*Bu-Schutzgruppen gegen saure Abspaltungsbedingungen war diese selektive Spaltung nicht möglich. Statt der Boc-Schutzgruppe wurde die MOZ-Schutzgruppe<sup>[106]</sup>, die noch säuerlabiler als die Boc-Schutzgruppe ist, in der Synthese verwendet.

Ausgehend von H-Orn(Z)-OH **153** wurde MOZ-ON **158** (Abb. 64) zur Einführung der Schutzgruppe für den N-Terminus in quantitativer Ausbeute und *tert*-Butylisoharnstoff für den C-Terminus in 62 %iger Ausbeute verwendet, um Baustein **157** herzustellen. Schließlich wurde die selektive Abspaltung mit 2 M HCl zu H-Orn(Z)-OtBu-HCl **152** in quantitativer Ausbeute durchgeführt.



(4-Methoxybenzyloxycarbonyloxy)benzimidoylcyanid (MOZ-ON) **158**

Abb. 64: Struktur von MOZ-ON **158**

Der nächste Schritt war die Verlängerung des freien C-Terminus der Biarylverbindung **63** durch Peptidkupplungen mit dem freien N-Terminus der Aminosäuren **150**, **151** bzw. **152**. (Abb. 65)

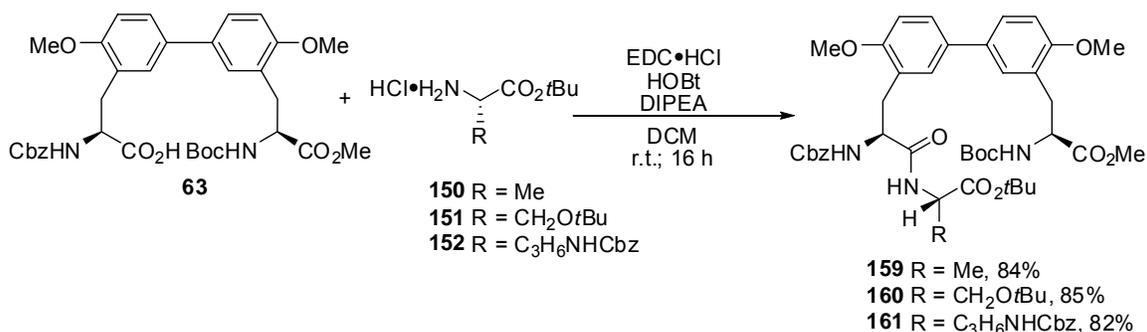


Abb. 65: Verlängerung durch Peptidkupplungen.

Die drei Peptidkupplungen wurden mit EDC·HCl/HOBt als Kupplungsreagenz durchgeführt, die Dipeptide **159**, **160** und **161** wurden in 84 %iger, 85 %iger bzw. 82 %iger Ausbeute erhalten.

### 4.2.3 Herstellung von Biphenomycin-Derivaten mit einer Methylgruppe in der Seitenkette.

Ausgehend von Baustein **159** wurden die beiden säurelabilen Schutzgruppen Boc und *t*Bu mit 4 M HCl gleichzeitig abgespalten, um das Vorläufermolekül **162** herzustellen. Die Ausbeute der Abspaltung war quantitativ. Weiter wurde der offenkettige Vorläufer **162** in ein Reaktionsgemisch bestehend aus den Kupplungsreagenzien HATU/HOAt in Dichlormethan mit der Hilfe einer Spritzpumpe sehr langsam (0.8 mL/h) zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch für 4 h gerührt. Das cyclische Tripeptid **163** wurde in 39 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 66).

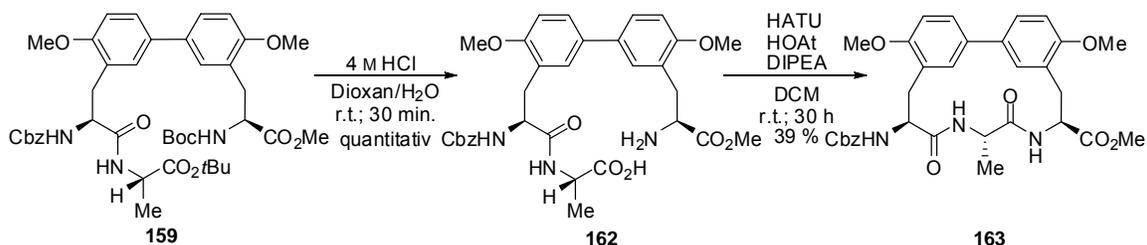


Abb. 66: Macrolactamisierung zur Herstellung des cyclischen Bausteins **163**.

Dann wurden die zwei Biphenomycin-Derivate **148** und **149** hergestellt. Zuerst wurde der cyclische Baustein **163** mit Bortribromid behandelt, wodurch die zwei Methylether und die Cbz-Schutzgruppe abgespalten und das Derivat **149** in 57 %iger Ausbeute erhalten wurde (Abb. 67). Danach wurde 1 M wässrige LiOH Lösung verwendet, um den Methylester abzuspalten, dabei wurde Derivat **148** in 68 %iger Ausbeute erhalten.

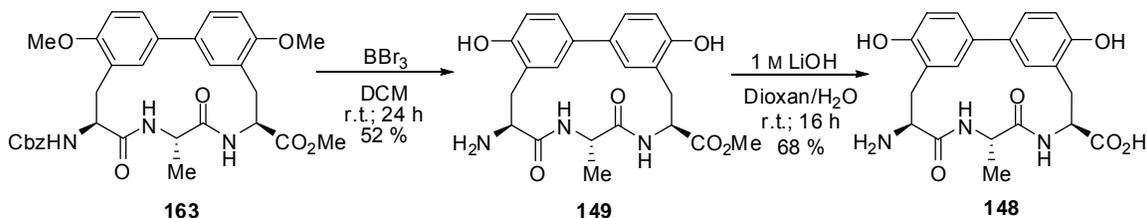


Abb. 67: Herstellung der Derivate **148** und **149**.

Die Zuordnungen und Korrelationen der 2D-NMR (in DMSO-*d*<sub>6</sub>)-Daten des Derivats **148** werden im Anhang (Kapital 8.1) gezeigt.

#### 4.2.4 Herstellung des Biphenomycin-Derivats mit einer Alkoholgruppe in der Seitenkette.

Ausgehend von Baustein **160** wurden die drei säurelabilen Schutzgruppen Boc, *t*Bu-ether und *t*Bu-ester mit 4 M HCl gleichzeitig abgespalten, um Vorläufer **164** herzustellen (Abb. 68). Die Ausbeute der Abspaltung war quantitativ. Weiter wurde der offenkettige Vorläufer **164** in das Reaktionsgemisch bestehend aus den Kupplungsreagenzien HATU/HOAt in Dichlormethan mit der Hilfe einer Spritzpumpe sehr langsam (0.8 mL/h) zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch für 4 h gerührt. Das cyclische Tripeptid **165** wurde in 59%iger Ausbeute erhalten (Abb. 68).

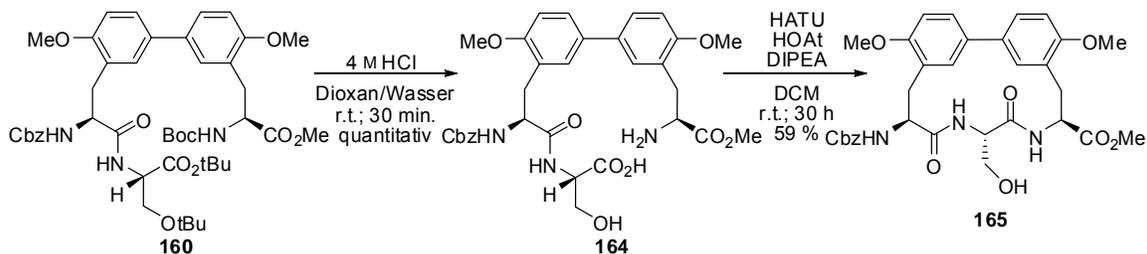
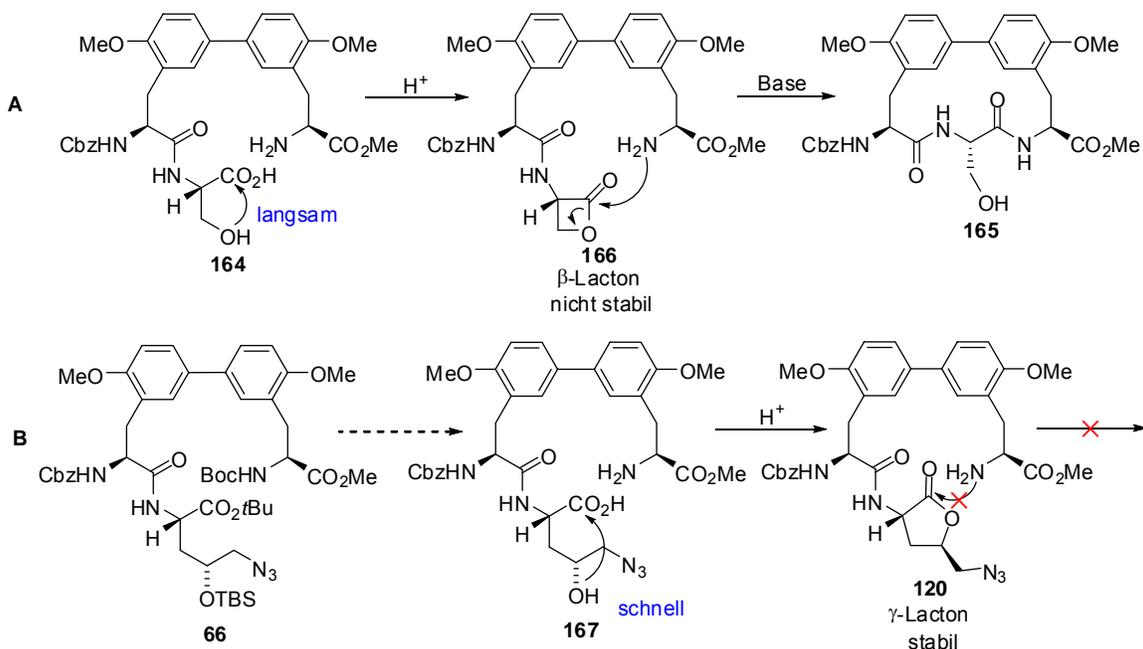
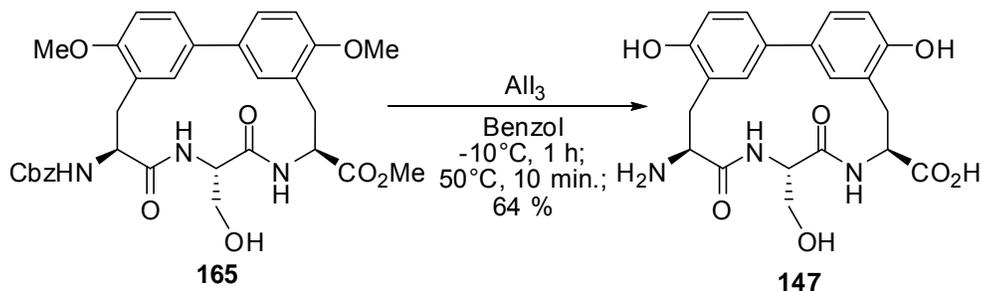


Abb. 68: Macrolactamisierung zur Herstellung des cyclischen Bausteins **165**.

Bei dieser Macrolactamisierung störte die freie Alkoholgruppe in der Seitenkette des Vorläufers **164** nicht, weil diese Alkoholgruppe mit der freien Carbonsäure nicht zu einem  $\beta$ -Lacton **166** reagierte bzw. das  $\beta$ -Lacton **166** unter basischen Bedingungen automatisch zur cyclischen Verbindung **165** umgewandelt wurde (Abb. 69A). Ein Vergleich mit der Deblockierung des Bausteins **66** in Kapitel 4.1.4 zeigt, dass der sekundäre Alkohol in Baustein **66** nicht ungeschützt gelassen werden sollte, weil ansonsten sofort ein stabiles  $\gamma$ -Lacton (5-gliedriger-Ring) **120** aus der Zwischenstufe **167** gebildet würde, das schließlich nicht zu einer cyclischen Verbindung reagiert. (Abb. 69B)

Abb. 69: Vergleich von zwei Zwischenstands mit  $\beta$ - und  $\gamma$ -Lacton.

Anschließend wurden alle Schutzgruppen aus Baustein **165** mit  $AlI_3$  gleichzeitig abgespalten, wobei das Derivat **147** in 64 %iger Ausbeute erhalten wurde. (Abb. 70)

Abb. 70: Herstellung des Derivats **147**.

Die Zuordnungen und Korrelationen der 2D-NMR (in  $DMSO-d_6$ )-Daten des Derivats **147** sind im Anhang (Kapital 8.2) gezeigt.

Im Vergleich zur Abspaltung mit  $BBr_3$  konnten mit  $AlI_3$  nicht nur die Methylether- und Cbz-Schutzgruppe, sondern auch die Methyl estergruppe abspalten werden. Dadurch wurde die globale Entschützung in nur einer Stufe komplett durchgeführt. Die Reaktionsmischung musste 10 min auf 50 °C erwärmt werden, weil der Methyl ester erst bei dieser Temperatur vollständig

entfernt werden konnte.

Das im Rahmen dieser Arbeit genutzte  $\text{AlI}_3$  wurde aus aktivem Aluminiumpulver und Iod in getrocknetem Benzol hergestellt. Die Herstellung von  $\text{AlI}_3$  wurde unter streng wasserfreien Bedingungen durchgeföhrt, weil  $\text{AlI}_3$  sehr hydrolyseempfindlich ist. Bei der Herstellung von  $\text{AlI}_3$  ist sicherzustellen, dass kein freies Iod mehr in der Mischung vorliegt, weil ansonsten  $\text{I}_2$  die Biarylverbindung angreifen würde. Deshalb wird mit einem Überschuss Aluminium (32 Äq. Iod zu 40 Äq. Aluminium) gearbeitet und darauf geachtet, dass die zunächst dunkel-rote Mischung sich unter Rückfluss bei 80 °C vollständig entfärbt (grau-weiß).

#### 4.2.5 Herstellung des Biphenomycin-Derivats mit einer Amingruppe in der Seitenkette.

Ausgehend von Baustein **161** wurden die beiden säurelabilen Schutzgruppen Boc und *t*Bu-ester mit 4 M HCl gleichzeitig abgespalten und dann wurde das Reaktionsgemisch zu den Kupplungsreagenzien HATU/HOAt in Dichlormethan mit Hilfe einer Spritzenpumpe sehr langsam (0.8 mL/h) zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 4 h geröhrt. Das cyclische Tripeptid **168** wurde in 72 %iger Ausbeute erhalten. Am Ende der Synthese wurde alle Schutzgruppen im Baustein **168** mit  $\text{AlI}_3$  gleichzeitig abgespalten, wobei das Derivat **49** in 69 %iger Ausbeute erhalten wurde. (Abb. 71)

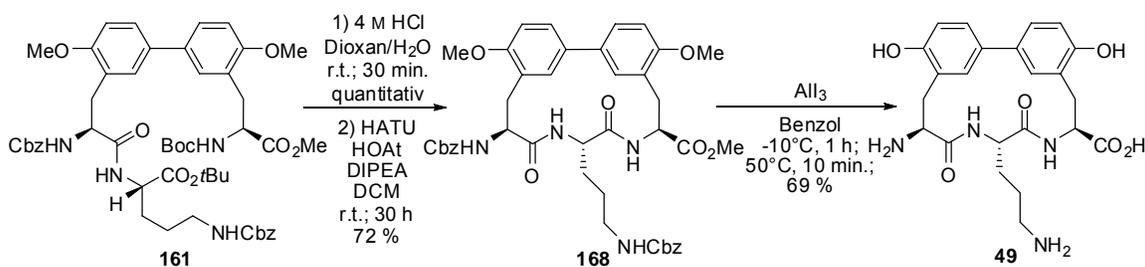


Abb. 71: Herstellung der Derivats **49**.

Die Zuordnungen und Korrelationen der 2D-NMR-Daten (in  $\text{DMSO}-d_6$ ) des Derivats **49** sind im Anhang (Kapital 8.3) gezeigt.

### 4.2.6 Inhibition der Translation durch Biphenomycin-Derivate

Wie in Kapitel 4.1.8 beschrieben, wurde von Herrn Sascha Baumann untersucht, inwieweit die Translation von Biphenomycin B inhibiert wurde (Abb. 54). Für einen *in vitro* Transkriptions/Translation-Assay wurden T7 RNA-Polymerase und das 70S Ribosom verwendet. Der  $IC_{50}$ -Wert für Biphenomycin B lag bei  $37.8 \mu\text{M} \pm 7.9 \mu\text{M}$ . Der Assay wurde für die vier Derivate **147**, **49**, **148** und **149** unter gleichen Bedingungen durchgeführt und es ergaben sich die in Abb. 72 gezeigten  $IC_{50}$ -Werte.

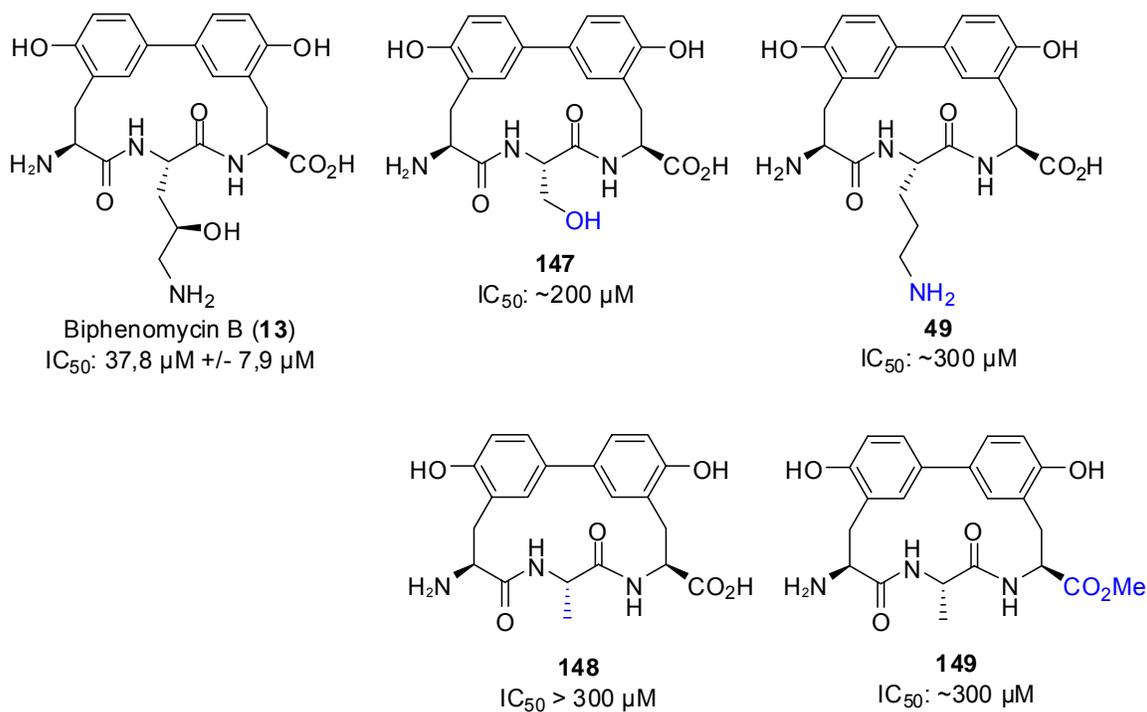


Abb. 72:  $IC_{50}$  von Biphenomycin B und Derivate in *in vitro* Transkription und Translation.

Der  $IC_{50}$ -Wert des Derivats **148**, dessen Seitenkette keine funktionellen Gruppen hat, liegt höher als  $300 \mu\text{M}$ . Das bedeutet, dass die Alkohol- und Amingruppen der Seitenkette für die antibakterielle Aktivität notwendig sind. Der  $IC_{50}$ -Wert des Derivats **147**, dessen Seitenkette nur eine freie Alkoholgruppe enthält, ist kleiner als die der anderen Derivate. Das Derivat **49**, dessen Seitenkette nur ein freies Amin enthält, hat einen  $IC_{50}$ -Wert von  $300 \mu\text{M}$ . Das heißt, dass die Alkoholgruppe in der Seitenkette für die Translation eine wichtige Rolle spielt. Vergleicht man die Bioaktivität der Derivate **148** und **149**, ergibt sich für Derivat **148** mit einer freien Carbonsäure ein  $IC_{50}$ -Wert höher als  $300 \mu\text{M}$ , während Derivat **149** mit einen

Carbonsäuremethylester einen  $IC_{50}$ -Wert von 300  $\mu$ M hat. Das zeigt, dass die freie Carbonsäure die antibakterielle Aktivität negativ beeinflusst. Ein ähnliches Ergebnis von Bayer HealthCare zeigt ebenfalls, dass Biphenomycin-Derivate mit einer Derivatisierung am C-Terminus bessere Bioaktivitäten als die originale Verbindung mit freier Carbonsäure haben<sup>[41]</sup>.

### ***4.3 Konfigurationsanalyse von makrocyclischen Biraylverbindungen mit Substitutionen in der ortho-Position der Biarylachse***

#### **4.3.1 Vorbemerkungen**

In Rahmen dieses Teiles der Arbeit stand die Konfigurationsanalyse von makrocyclischen Biraylverbindungen im Vordergrund. In Kapitel 2.5 wurden die Atropisomerie und die axiale Chiralität beschrieben. Diese Arbeit baut auf Erkenntnissen von Dr. Lars Arve auf. In dessen Dissertation wurden acht makrocyclische Biraylverbindungen mit verschiedenen stereogenen Zentren im Rückgrat und einer Methoxy-Substitutionen in der *ortho*-Position der Achse beschrieben. Jedoch besteht die Seitenkette dieser acht Verbindungen nur aus einer einfachen Methylgruppe. Deswegen wurden im Rahmen dieses Teiles der Arbeit zwölf weitere Derivate, die in der Seitenkette eine freie Alkoholgruppe oder eine *tert*-Butyloxygruppe enthalten, ebenfalls mit verschiedenen stereogenen Zentren im Rückgrat hergestellt. Gegenüber der unpolaren Methylgruppe, die sterisch weniger anspruchsvoll ist, ist die freie Alkoholgruppe eine polare Substitution und die *tert*-Butyloxygruppe ist sterisch anspruchsvoller. Es wurde mit Hilfe der UV-CD-Spektroskopie untersucht, wie die absolute Konfiguration von verschiedenen stereogenen Zentren im Rückgrat und verschiedenen Substitutionen in der Seitenkette beeinflusst wird.

### 4.3.2 Herstellung von Biarylverbindungen mit Substitutionen in der *ortho*-Position der Biarylachse

#### 4.3.2.1 Verlängerung des freien C-Terminus der Biarylverbindungen 172-175 durch Peptidkupplung

Bei der Synthese wurde von zwei Biarylverbindungen **169** und **170** ausgegangen, die von Dr. Lars Arve hergestellt wurden<sup>[64]</sup>.

Im ersten Schritt wurde der freie C-Terminus der Biarylverbindungen **169** und **170** mit den freien N-Terminus der Aminosäuren **151** und **171** verlängert. (Abb. 73)

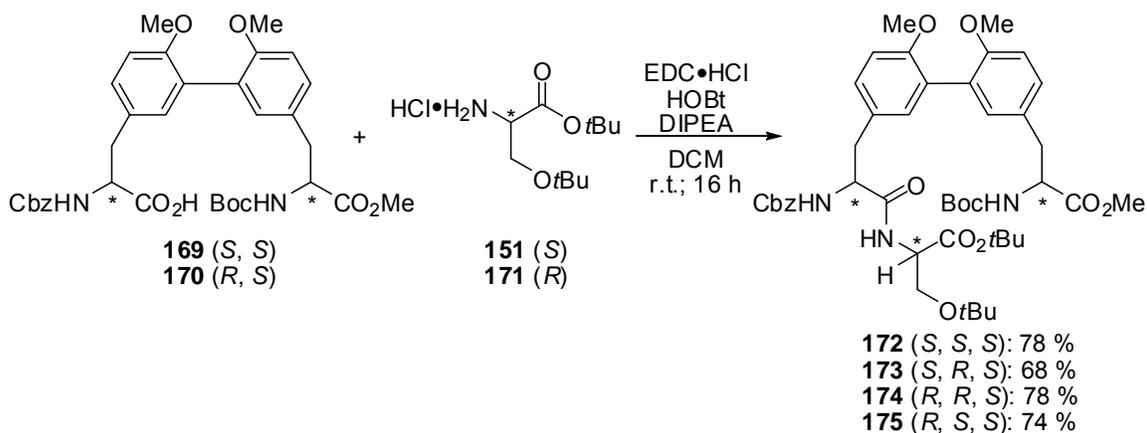


Abb. 73: Synthese der vier Dipeptide **172**, **173**, **174** und **175**.

Die vier Peptidkupplungen wurden mit EDC·HCl/HOBt als Kupplungsreagenzien durchgeführt. Die Dipeptide **172**, **173**, **174**, und **175** wurden in 78 %iger, 68 %iger, 78 %iger bzw. 74 %iger Ausbeute erhalten.

### 4.3.2.2 Macrolactamisierung

Ausgehend von den Bausteinen **172-175** wurden die beiden säurelabilen Schutzgruppen Boc und *t*Bu-ester abgespalten. Um zwei verschiedene Substitutionen in der Seitenkette zu erhalten, wurden zwei unterschiedliche Abspaltungsbedingungen in diesem Schritt verwendet.

Zunächst wurde 3 M HCl für 3 h und 4 M HCl für 1 h verwendet. Unter diesen Bedingungen wurden nicht nur die Boc- und *t*Bu-ester-, sondern auch die *t*Bu-ether-gruppe der Seitenkette abgespalten. Danach wurde die Macrolactamisierung, wie in Kapitel 4.2.4 beschrieben, durchgeführt. Die cyclischen Verbindungen **176-179** mit freier Hydroxygruppe wurden in 35-45 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 74).

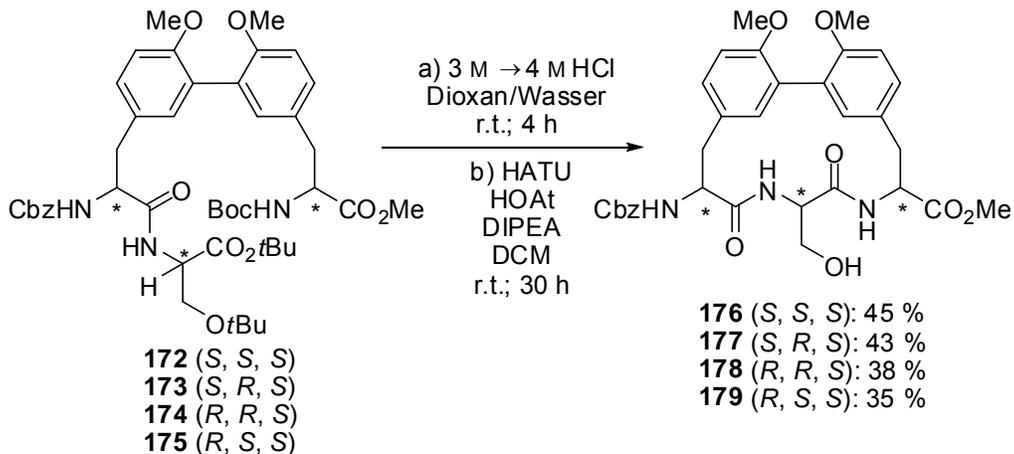


Abb. 74: Herstellung der cyclischen Verbindungen **176-179** mit freier Hydroxygruppe in der Seitenkette.

Dann wurde die Lewis-Säure TESOTf als Abspaltungsreagenz verwendet. Dabei wurden nur die Boc- und *t*Bu-Estergruppe abgespalten, während der *t*Bu-ether in der Seitenkette verblieb. Die anschließende Macrolactamisierung wurde, wie in Kapitel 4.1.4 beschrieben, durchgeführt. Die cyclischen Verbindungen **180-183** mit *tert*-Butyloxygruppe wurden in 45-62 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 75).

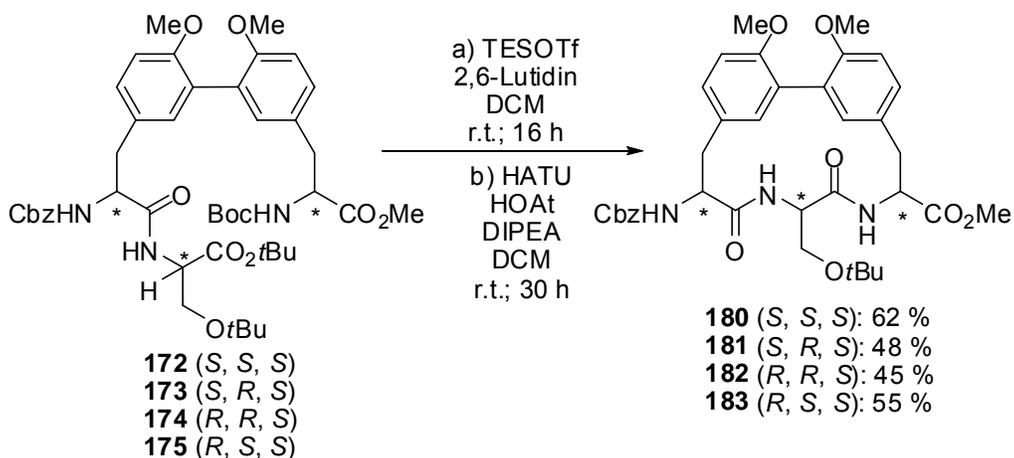


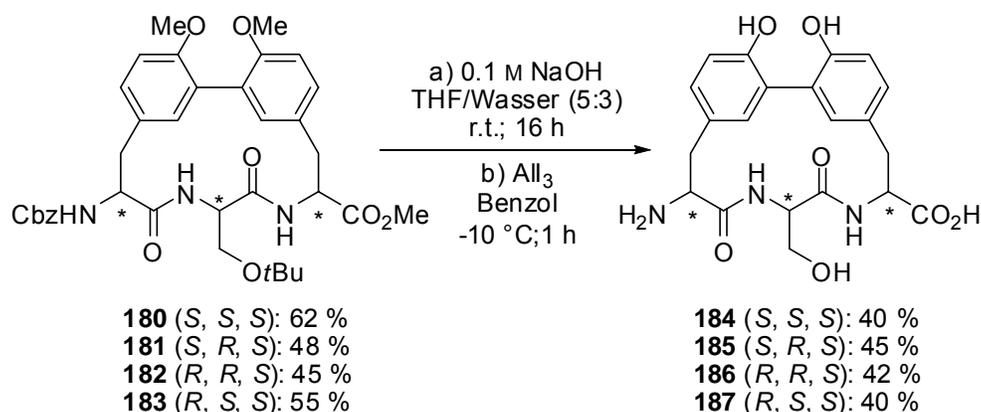
Abb. 75: Herstellung der cyclischen Verbindungen **180-183** mit *tert*-Butyloxygruppe in der Seitenkette.

Die Aufreinigung der acht Derivate **176-183** erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol.

#### 4.3.2.3 *Vollständige Entschützung*

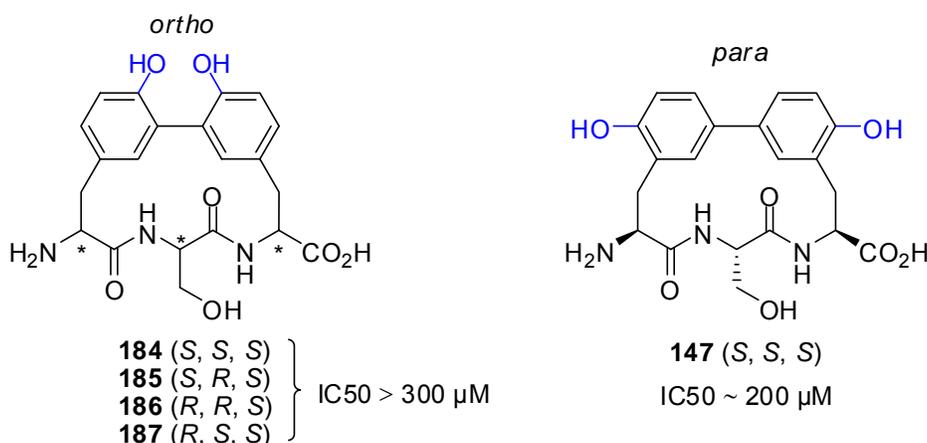
In einem weiteren Schritt wurden die Derivate vollständig entschützt. Nachdem die Methylester mit 0.1 M wässriger Natriumhydroxidlösung gespalten wurden, wurden die Verbindungen **180-183** zuerst mit Bortribromid behandelt. Die Ergebnisse waren sehr unbefriedigend, weil Bromid-Substitutionsprodukte als Hauptprodukte in diesen Schritt erhalten wurden und die Ausbeuten der Zielmoleküle geringer als 10 % waren. Diese Ergebnisse wurden durch die UV-Spuren bei 280 nm bestätigt und die Identitäten der Peaks wurden durch Elektrospray-MS bestätigt.

Deshalb wurden alternativ zu diesem Ansatz die Verbindungen **180-183** mit Aluminiumtriiodid behandelt, wodurch die Cbz-Schutzgruppe, die *t*Bu-ether und die Methylether bei -10 °C abgespalten wurden. Die komplett entschützten Verbindungen wurden nach präparativer HPLC in 40-45%igen Ausbeuten erhalten (Abb. 76).

Abb. 76: Darstellung der vollständig entschützten Derivate **184-187**.

### 4.3.3 Translationsinhibition durch Biarylverbindungen mit Hydroxy-Substitutionen in der *ortho*-Position der Biarylachse

Die Inhibition der Translation durch die vier komplett entschützten Derivate **184-187** wurde von Herrn Sascha Baumann, wie in Kapitel 4.1.8 beschrieben, untergesucht. Der  $IC_{50}$ -Wert der vier Derivate **184-187** und der von Dr. Lars Arve hergestellten vier Derivate **57-60** ist größer als  $300 \mu\text{M}$ . Ein Vergleich der  $IC_{50}$ -Werte der Derivate **184-187** mit dem  $IC_{50}$ -Wert der Verbindung **147** (wie in Kapitel 4.2.6 beschrieben  $\sim 200 \mu\text{M}$ ) zeigt, dass die beiden Hydroxygruppen in *para*-Position zu einer höhern Aktivität, als die in *ortho*-Position, führen. Die Derivate **184** und **147** unterscheiden sich nur in der Position der Hydroxygruppen voneinander und zeigen unterschiedliche Aktivitäten (Abb. 77).

Abb. 77: Vergleich der Strukturen und  $IC_{50}$  Werte der Derivate **184-187** und **147**.

### 4.3.4 Konfigurationsanalyse

Wie in Kapitel 2.6.3 beschrieben, gibt es eine Korrelation zwischen der Helicität und dem Vorzeichen des UV-CD-Spektrums: die Biarylachse in *M*-Konfiguration zeigt eine positive Absorption im CD Spektrum in den Wellenlängenbereichen 200-230 nm und 260-280 nm, während die Biarylachse in *P*-Konfiguration eine negative Absorption in diesen Bereichen zeigt. Im Rahmen dieses Teils der Arbeit wurden UV-CD-Spektren für die zwölf Derivate **176-187** aufgenommen.

Zuerst wurden die CD-Spektren der Derivate **176-179** in Acetonitril gemessen (Abb. 78).

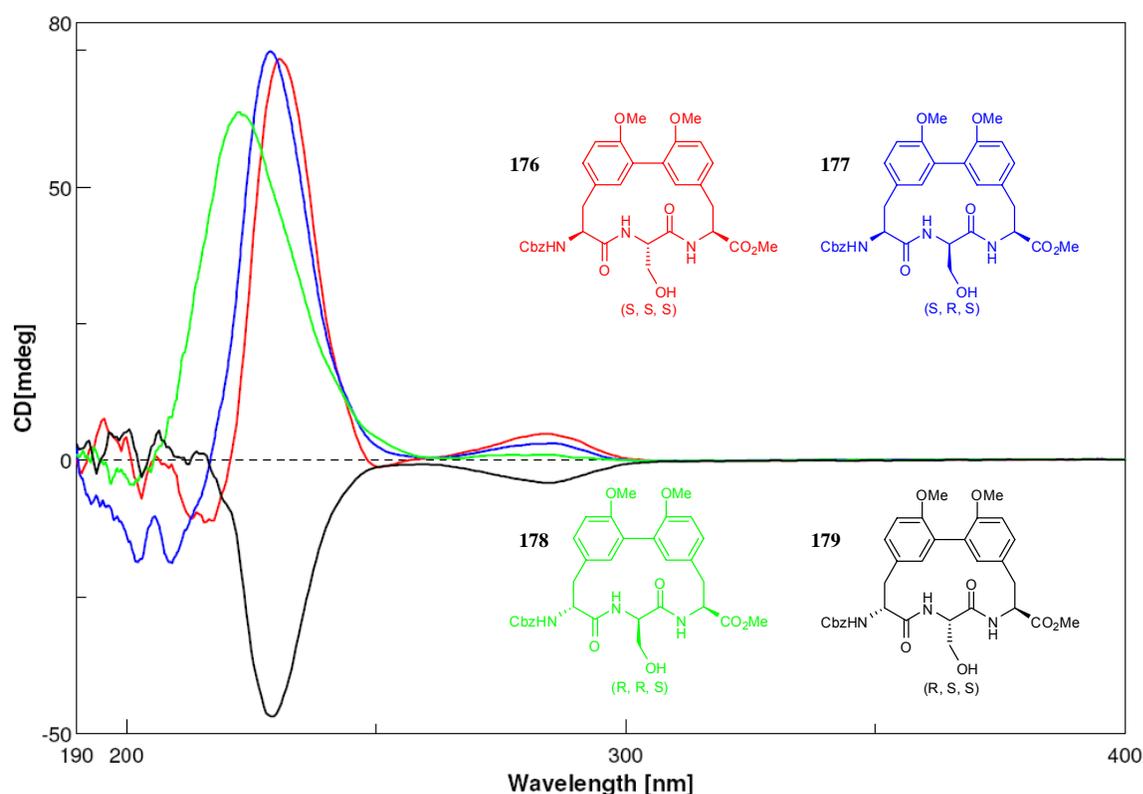


Abb. 78: UV-CD-Spektren der Derivate **176**, **177**, **178** und **179** (Acetonitril,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Die CD-Spektren der beiden *like*-Verbindungen mit gleicher absoluter Konfiguration der N- und C-terminalen Aminosäuren **176** und **177** in Acetonitril zeigen deutliche CD-Signale im Bereich von 230 nm und schwache Signale im Bereich von 280 nm mit positivem Vorzeichen. Dieses läßt auf eine *M*-Konfiguration der Biarylachse schließen. Das CD-Spektrum der *unlike*-Verbindung mit entgegengesetzter Konfiguration der terminalen Aminosäuren **178** in Acetonitril

zeigt ebenfalls ein Signal mit positivem Vorzeichen, aber die Amplitude der Absorption ist etwas geringer als die der Derivate **176** und **177**. Auch hier kann man auf eine bevorzugte *M*-Konfiguration der Biarylachse im Derivat **178** schließen. Im Gegensatz dazu zeigt das CD-Spektrum der anderen *unlike*-Verbindung **179** in Acetonitril CD-Signale im Bereich von 230 und 280 nm mit negativem Vorzeichen und die Amplitude der Absorption ist deutlich geringer, als die der drei anderen Derivate. Das läßt auf eine Bevorzugung der *P*-Konfiguration der Biarylachse der Verbindung **179** schließen, wobei ein Teil der Verbindung in *M*-Konfiguration vorliegt.

Weiter wurden die CD-Spektren der vier Derivate **176**, **177**, **178** und **179** bei identischer Konzentration in Ethanol aufgenommen. Zum Vergleich werden die Signale der in Acetonitril aufgenommenen Spektren als strichelte Kurve gezeigt (Abb. 79).

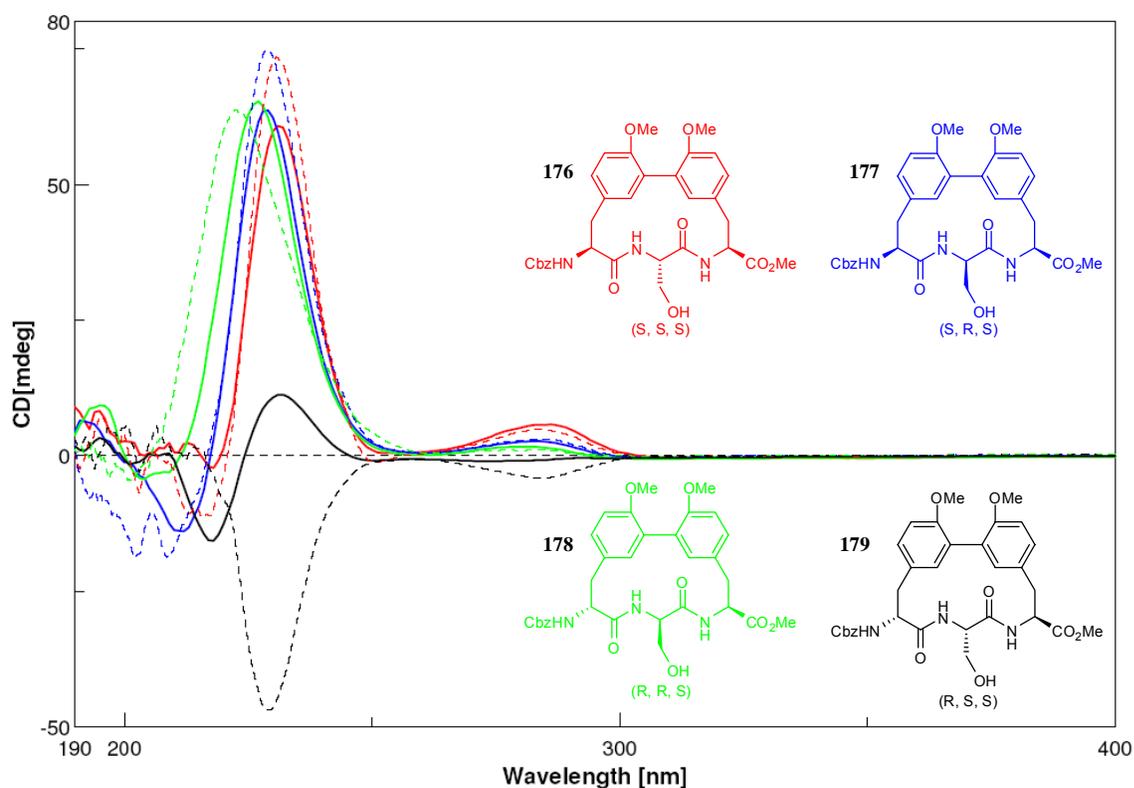


Abb. 79: UV-CD-Spektren der Derivate **176**, **177**, **178** und **179** (durchgezogene Linien: in Ethanol, gestrichelte Linien: in Acetonitril,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Die CD-Spektren von **176**, **177** und **178** in Ethanol zeigen ebenfalls Signale mit positivem Vorzeichen im Bereich von 230 und 280 nm. Während die CD-Signale von **179** in Acetonitril ein negatives Vorzeichen haben, zeigen sich in Ethanol Signale mit positivem Vorzeichen, was für einen erhöhten Anteil der *M*-Konfiguration in der Mischung spricht. Somit hat das Lösungsmittel einen Einfluss auf die bevorzugte Konfiguration der Atropisomere. Ein Vergleich der beiden Amplituden der Signale der Verbindung **179** zeigt, dass die Amplitude der positiven Absorption in einem polaren Lösungsmittel (Ethanol) viel niedriger ist, als die der negativen Absorption in einem unpolaren Lösungsmittel (Acetonitril). Somit kann vermutet werden, dass die Polarität des Lösungsmittels die Konfiguration der Biarylverbindung beeinflusst.

Weiterhin wurden die CD-Spektren der Derivate **180-183** mit einer *tert*-Butyloxygruppe in der Seitenkette in Acetonitril aufgenommen (Abb. 80).

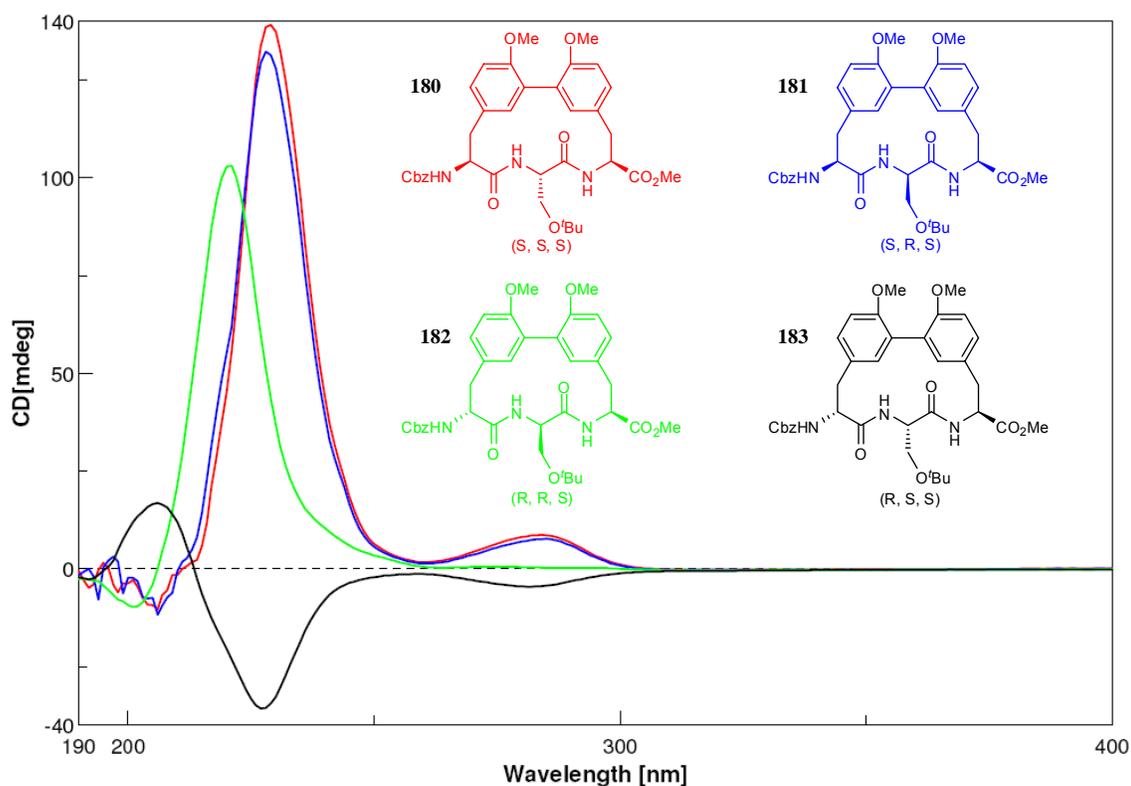


Abb. 80: UV-CD-Spektren der Derivate **180**, **181**, **182** und **183** (in Acetonitril,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Die CD-Spektren der beiden *like*-Verbindungen **180** und **181** in Acetonitril zeigen deutliche CD-Signale mit positivem Vorzeichen im Bereich von 230 nm und schwache Signale im Bereich von 280 nm. Dieses läßt auf eine *M*-Konfiguration der Biarylachse als Hauptkomponente in beiden Verbindungen schließen. Das CD-Spektrum der *unlike*-Verbindung **182** in Acetonitril zeigt ebenfalls Signale mit positivem Vorzeichen, aber die Amplitude der Absorption ist niedriger, als die der Derivate **180** und **181**. Somit liegt Derivat **182** ebenfalls hauptsächlich in *M*-Konfiguration vor. Im Gegensatz dazu zeigt das CD-Spektrum der anderen *unlike*-Verbindung **183** in Acetonitril CD-Signale mit negativem Vorzeichen im Bereich von 230 und 280 nm und die Amplitude der Absorption ist viel kleiner als die der anderen drei Derivate. Das läßt auf eine *P*-Konfiguration der Biarylachse als Hauptkomponente in der Verbindung **183** schließen, wobei ein Teil der Verbindung in *M*-Konfiguration vorliegt. Die Konfigurationen der vier Derivate **180-183** in Acetonitril sind identisch mit denen der Derivate **176-179** unter gleichen Messungsbedingungen. In Ethanol wurde ebenfalls überprüft, ob die beiden Derivategruppen **176-179** und **180-183** identische Trends zeigen (Abb. 81).

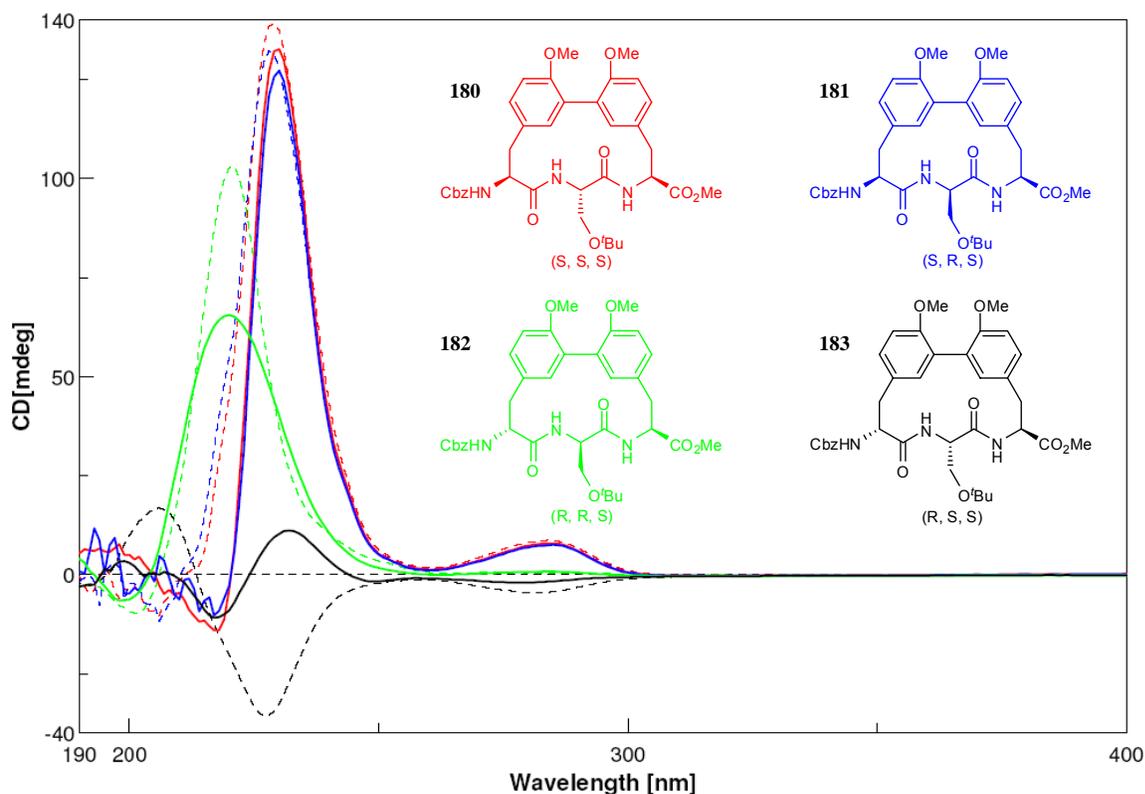


Abb. 81: UV-CD-Spektren der Derivate **180**, **181**, **182** und **183** (durchgezogene Linien: in Ethanol, gestrichelte Linien: in Acetonitril,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Die CD-Spektren der Verbindungen **180**, **181** und **182** in Ethanol zeigen ebenfalls CD-Signale mit positivem Vorzeichen. Während die CD-Signale von **183** in Acetonitril negative Vorzeichen haben, zeigen sie in Ethanol positive Vorzeichen, was für einen erhöhten Anteil der *M*-Konfiguration in der Mischung spricht. Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Seitenketten keinen großen Einfluß auf die Einstellung der bevorzugten Atropisomere in  $\text{CH}_3\text{CN}$  und Ethanol haben. Um diese Vermutung zu überprüfen, werden die CD-Spektren der Derivate **53-56**, die von Dr. Lars Arve hergestellt wurden, mit in den Vergleich aufgenommen (Abb. 82).

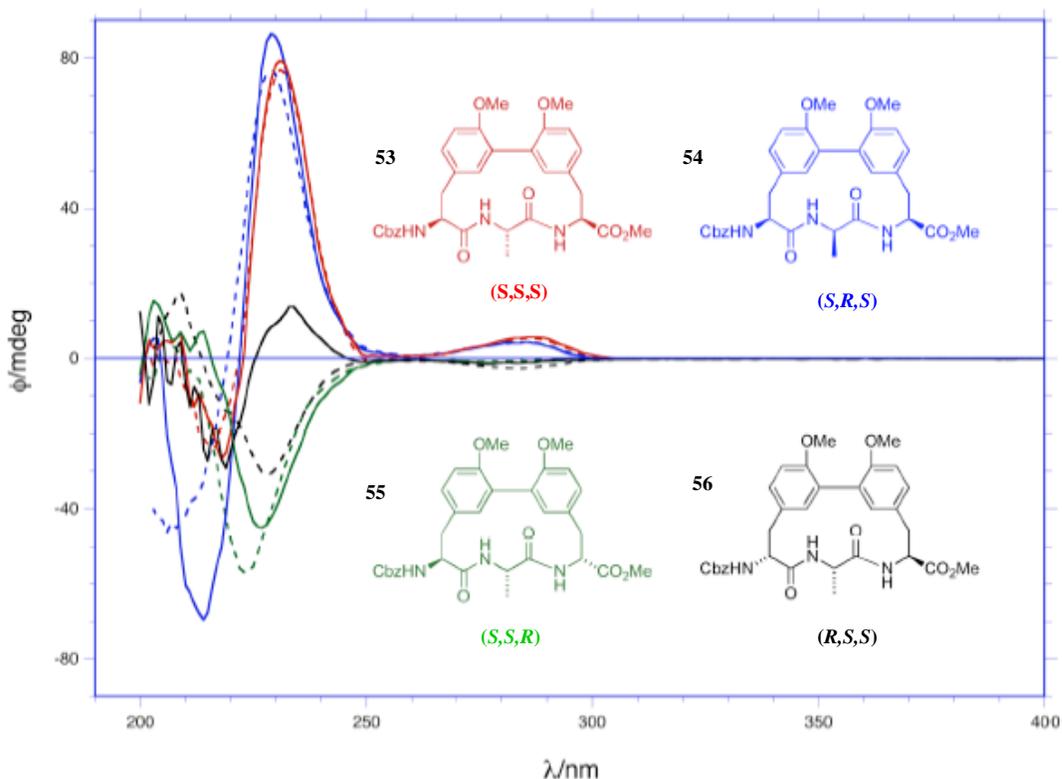


Abb. 82: UV-CD-Spektren der Derivate **53**, **54**, **55** und **56** (durchgezogene Linien: in Ethanol, gestrichelte Linien: in Acetonitril,  $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Die bei gleichen Bedingungen aufgenommen CD-Spektren der Derivate, mit identischen stereogenen Zentren und unterschiedlichen Seitenketten, zeigen die gleichen Konfigurationen. Somit kann ein Einfluß der Seitenketten auf die Umwandlung der Atropisomere ausgeschlossen werden.

Mit Hilfe der oben beschriebenen Ergebnisse kann auf eine *M*-Konfiguration des Moleküls **188** (Abb. 83) geschlossen werden, weil in den beiden Derivaten **178** und **182** mit gleicher absoluter Konfiguration der stereogenen C-Atome (*R*, *R*, *S*) die Biarylachse *M*-konfiguriert ist. Andererseits zeigt das CD-Spektrum der Verbindung **55** mit der Konfiguration (*S*, *S*, *R*), dass diese enantiomere Verbindung zu Molekül **188** (*R*, *R*, *S*) in *P*-Konfiguration vorliegt. Somit kann durch die stereogenen Zentren auf die Konfiguration solcher cyclischer Biarylverbindungen geschlossen werden.

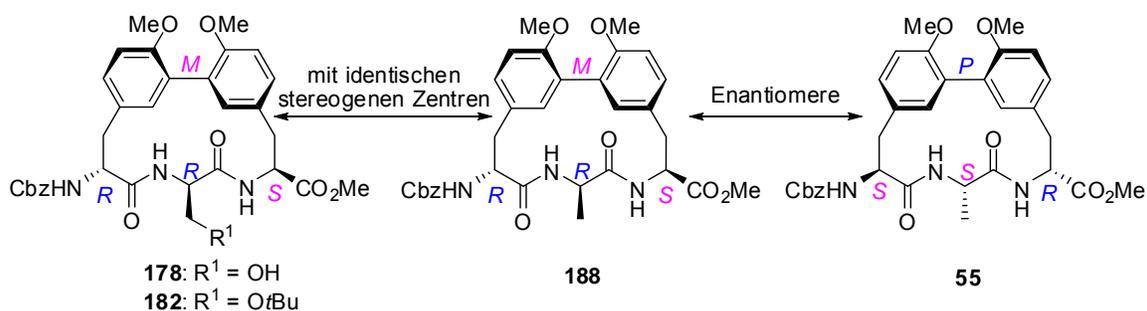


Abb. 83: Rückschluss auf die *M*-Konfiguration der Verbindung **188**.

Für die Festlegung der absoluten Konfiguration spielen die drei stereogenen Zentren unterschiedliche Rollen. Die UV-CD-Spektren von allen sechs *like*-Verbindungen (*S*, *X*, *S*) in beiden Lösungsmitteln (Acetonitril und Ethanol) zeigen jeweils CD-Signale mit positivem Vorzeichen, was auf eine *M*-Konfigurationen der Biarylachsen schließen läßt (Tabelle 4). Die Konfiguration der *like*-Verbindungen wird somit durch die zwei terminalen stereogenen Zentren bestimmt und das mittlere stereogene Zentrum spielt für die Konfiguration keine Rolle. Da jede *like*-Verbindung mit den Zentren-*S,S* in *M*-Konfiguration vorliegt, wird für die Verbindungen mit den Zentren-*R,R* als Enantiomere gefolgert, dass sie in *P*-Konfiguration vorliegen.

#### 4. Spezieller Teil

---

Tabelle 4: Festslegung der Konfiguration der *like*-Verbindungen durch die zwei terminalen stereogenen Zentren.

für *like*-Verbindungen

Verbindung	stereogene Zentren	Signal	Konfiguration
<b>176</b>	( <i>S</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>177</b>	( <i>S</i> , <i>R</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>180</b>	( <i>S</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>181</b>	( <i>S</i> , <i>R</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>53</b>	( <i>S</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>54</b>	( <i>S</i> , <i>R</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>

in beiden Lösungsmittel (Acetonitril und Ethanol)

Die UV-CD-Spektren von allen sechs *unlike*-Verbindungen (*R,X,S* oder *S,X,R*) in unpolarem Lösungsmittel (Acetonitril) zeigen: wenn das mittlere stereogene Zentrum der *unlike*-Verbindung in *R*-Konfiguration vorliegt, hat das CD-Signal ein positives Vorzeichen und es wird eine *M*-Konfiguration der Biarylachsen angenommen; wenn das stereogene Zentrum der *unlike*-Verbindung in *S*-Konfiguration vorliegt, hat das CD-Signal dagegen ein negatives Vorzeichen, was auf eine *P*-Konfiguration der Biarylachsen schließen läßt (Tabelle 5). Somit wird vermutet, dass die Konfiguration der *unlike*-Verbindungen nur durch das mittlere stereogene Zentrum bestimmt wird und die zwei terminalen stereogenen Zentren für die Konfiguration keine Rolle spielen. Während jede *unlike*-Verbindung mit den Zentren-*X,R,X* in *M*-Konfiguration vorliegt, weisen solche mit den Zentren-*X,S,X* eine *P*-Konfiguration auf. Diese Regelmäßigkeit wurde für *unlike*-Verbindungen nur in Acetonitril beobachtet.

Tabelle 5: Festlegung der Konfiguration der *unlike*-Verbindungen durch das mittlere Stereogene Zentrum.

für *unlike*-Verbindungen

Verbindung	stereogene Zentren	Signal	Konfiguration
<b>178</b>	( <i>R</i> , <i>R</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>179</b>	( <i>R</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	negativ	<i>P</i>
<b>182</b>	( <i>R</i> , <i>R</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>183</b>	( <i>R</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	negativ	<i>P</i>
<b>55</b>	( <i>S</i> , <i>S</i> , <i>R</i> )	negativ	<i>P</i>
<b>56</b>	( <i>R</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	negativ	<i>P</i>

in unpolarem Lösungsmittel (Acetonitril)

Die CD-Spektren der sechs *unlike*-Verbindungen in Ethanol zeigen keine Regelmäßigkeit (Tabelle. 6).

Tabelle. 6: keine Regelmäßigkeit in der Konfiguration der *unlike*-Verbindung in polarem Lösungsmittel

für <i>unlike</i> -Verbindungen			
Verbindung	stereogene Zentren	Signal	Konfiguration
<b>178</b>	( <i>R</i> , <i>R</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>179</b>	( <i>R</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>182</b>	( <i>R</i> , <i>R</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>183</b>	( <i>R</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>
<b>55</b>	( <i>S</i> , <i>S</i> , <i>R</i> )	negativ	<i>P</i>
<b>56</b>	( <i>R</i> , <i>S</i> , <i>S</i> )	positiv	<i>M</i>

in polarem Lösungsmittel (Ethanol)

Diese Unregelmäßigkeit ist dadurch zu erklären, dass in diesem Lösungsmittel die Atropisomere der *unlike*-Verbindungen ineinander umgewandelt werden können und dadurch die Konfiguration in polarem Lösungsmittel unregelmäßig ist. Demgegenüber zeigt die Konfiguration der *like*-Verbindungen eine Regelmäßigkeit in polarem Lösungsmittel, was darauf hindeutet, dass die Konfiguration der *like*-Verbindungen stabiler ist als die der *unlike*-Verbindungen.

Für die entschützten Derivate **184**, **185**, **186** und **187** wurden die CD-Spektren auch in Wasser aufgenommen. Die Ergebnisse sind in Abb. 84 gezeigt.

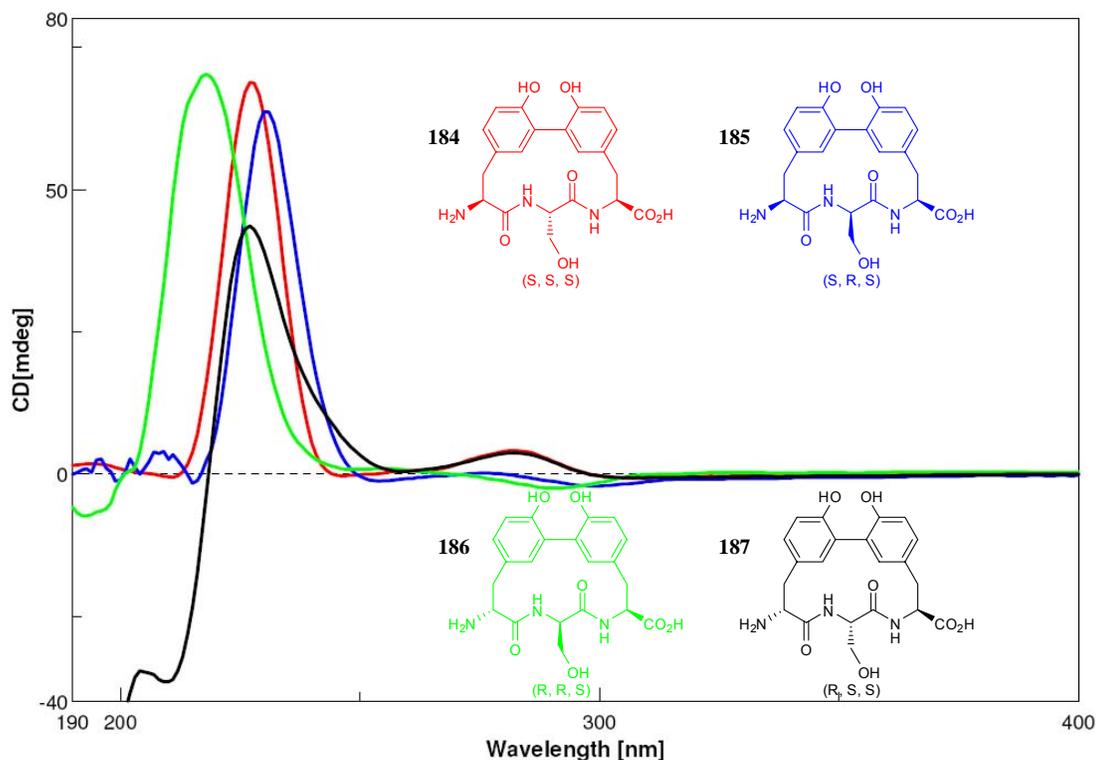


Abb. 84 UV-CD-Spektren der entschützten Verbindungen **184**, **185**, **186** und **187** in Wasser ( $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Bei den entschützten Verbindungen findet man in Wasser für alle vier Derivate ein positives CD-Signal und damit eine *M*-Konfiguration der Biarylachse. Diese Ergebnisse stimmen mit den für die Vorläufer-Verbindungen **176-183** in Ethanol erhaltenen Ergebnisse überein (s. Abb. 79 und 81). Auch diese Ergebnisse stützen die Vermutung, dass die Schutzgruppen und Seitenketten keinen Einfluss auf die Umwandlung der Atropisomere haben und diese in einem definierten Lösungsmittel nur von dem cyclischen Rückgrat der Verbindung bestimmt wird.

Dennoch zeigt das CD-Spektrum der entschützten Verbindung **60** eine Unregelmäßigkeit. Dieses UV-CD-Spektrum wurde von Dr. Lars Arve aufgenommen (Abb. 85). Während das CD-Spektrum der geschützten Verbindung **56** Signale mit positivem Vorzeichen zeigt (Abb. 82), zeigt das der entschützten Verbindung **60** Signale mit negativem Vorzeichen (Abb. 85). Die beiden entgegengesetzten Vorzeichen weisen entweder auf eine Umwandlung der Atropisomere während der Entschätzung der Verbindung oder auf eine Beeinflussung der Konfiguration durch das polare Lösungsmittel hin.

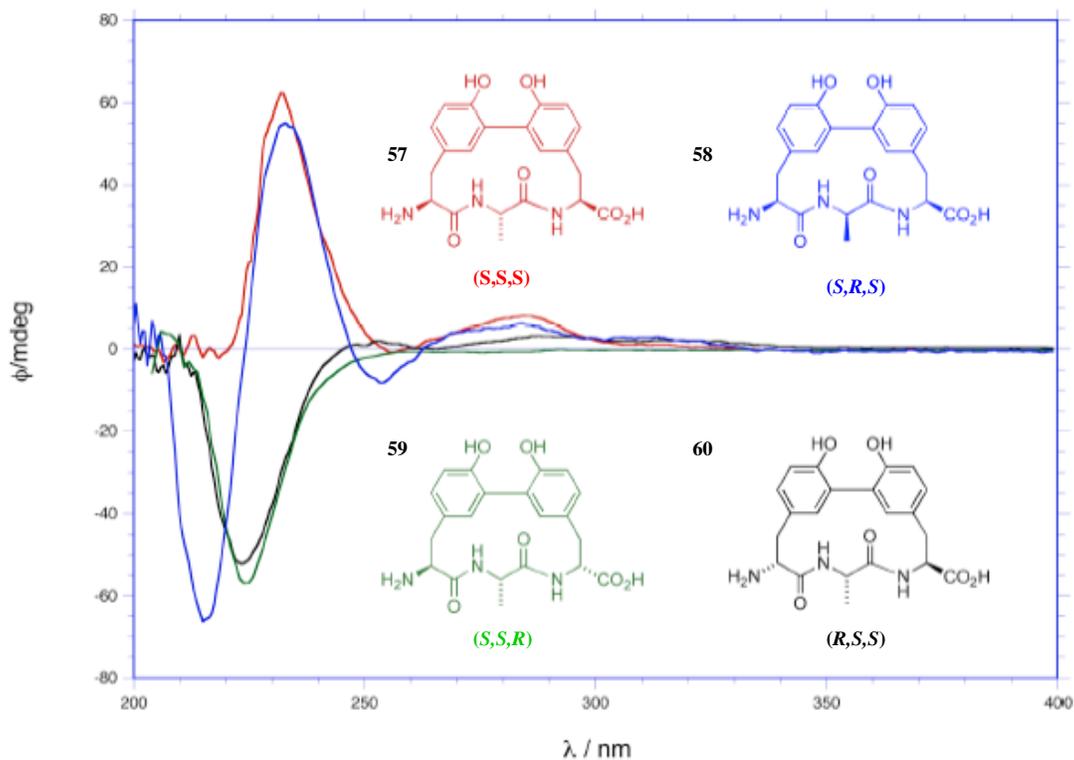


Abb. 85: UV-CD-Spektren der entschützten Verbindungen **57**, **58**, **59** und **60** in Wasser ( $c = 100 \mu\text{M}$ ,  $d = 10 \text{ mm}$ ).

Wie oben beschrieben, ist die Konfiguration der *like*-Verbindungen stabiler als die der *unlike*-Verbindungen. Ein Grund dafür ist vermutlich, dass die unterschiedlichen stereogenen Zentren zu unterschiedlichen räumlichen Konformationen führen. Dadurch kommt es zu verschiedenen Ringspannungen, die die Stabilität der Konfiguration der Biarylasche beeinflussen.

Außerdem spielt die Anzahl der Atome im cyclischen Rückgrat eine wichtige Rolle für die Stabilität der Konfiguration. Die folgenden zwei Makrolaktamierungen mit einem 14-gliedrigen Makrocyclus wurden von Herrn Hao Tan durchgeführt und näher untersucht (Abb. 86).

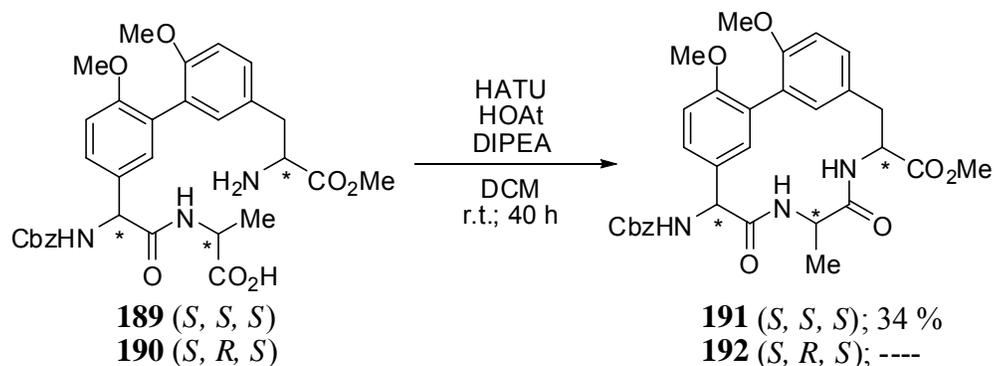


Abb. 86: Makrolaktamierungen mit einem 14-gliedrigen Makrocyclus.

Die beiden Makrolactamierungen wurden unter identischen Bedingungen, wie in Kapitel 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Die cyclische Verbindung **192** mit (*S, R, S*) Konfiguration und einem 14-gliedrigen Makrocyclus wurde unter diesen Bedingungen nicht gebildet. Allerdings cyclisierten die Verbindung **54** mit (*S, R, S*) Konfiguration, aber einem Ringatom mehr (15-gliedriger Makrocyclus) und die Verbindung **191** mit 14-gliedrigem Makrocyclus, aber (*S, S, S*) Konfiguration. Somit kann man darauf schließen, dass die Konfiguration der Biarylachse sowohl durch die drei stereogenen Zentren, als auch durch die Atomanzahl im cyclischen Rückgrat bestimmt wird.

Die Ergebnisse aus den Untersuchungen zur Konformationsanalyse der cyclischen Biaryl-Verbindungen kann man wie folgt zusammenfassen:

- \* Die Polarität der Lösungsmittel beeinflusst die Konfiguration der Biarylverbindungen. Dabei ist die Konfiguration in unpolaren Lösungsmitteln stabiler als in polaren Lösungsmitteln.
- \* Die Seitenkette und die Schutzgruppen beeinflussen die Umwandlung der Atropisomere kaum.
- \* Die Konfiguration der Biarylachse wird sowohl durch die drei stereogenen Zentren, als auch durch die Atomanzahl im cyclischen Rückgrat bestimmt.
- \* Die Konfiguration der *like*-Verbindungen ist stabiler als die der *unlike*-Verbindungen, insbesondere in polaren Lösungsmitteln.
- \* Die Konfiguration der *like*-Verbindungen wird durch die zwei terminalen stereogenen Zentren bestimmt und das mittlere stereogene Zentrum spielt für die Konfiguration

keine Rolle. Diese Aussage gilt sowohl für unpolare als auch für polare Lösungsmittel.

- \* Die Konfiguration der *unlike*-Verbindungen wird in unpolaren Lösungsmitteln nur durch das mittlere stereogene Zentrum bestimmt und die zwei terminalen stereogenen Zentren spielen für die Konfiguration keine Rolle. In polaren Lösungsmitteln kann man nicht von der Konfiguration der stereogenen Zentren auf die Konfiguration der Biarylachse schließen.
- \* Enantiomere zeigen CD-Signale mit entgegengesetzten Vorzeichen, was auf entgegengesetzte Konfigurationen schließen läßt.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Biphenomycine sind eine Familie von Cyclopeptid-Antibiotika, die 1985 von Ezaki et al aus *Streptomyces Filipinensis* und *S. Griseorubiginosus* isoliert wurden. Ihr wichtigstes strukturelle Merkmal ist ein 15-gliedriger Makrocyclus mit einer Biaryl-Einheit. Biphenomycin B, welches in der Natur seltener vorkommt, zeigt Bioaktivität in Mikroben. Weitere Aktivitäten *in vivo* sind nicht bekannt. Der Grund dafür ist wahrscheinlich, dass Biphenomycin B in der Natur selten vorkommt und diese geringe Menge eine weitere biologische Wirkung ausschließt. Wegen ihrer bekannten Bioaktivitäten und ihrer besonderen Biphenyl-Cyclopeptid-Struktur wurden die Biphenomycine genauer untersucht.

Die absolute Konfiguration von Biphenomycin A wurde im Jahre 1987 von James D. Wuest et al durch das NMR-Spektrum mit NOE-Effekten als *M*-Konfiguration bestimmt. Das CD-Spektrum von Biphenomycin A in Ethanol ( $C = 0.0926 \text{ mg/mL}$ ) zeigte positive Absorptionen bei 201 nm und 262 nm (von Frank. K. Brown im Jahre 1989). Und das CD-Spektrum von Biphenomycin B in Wasser (Abb. 56) zeigt deutliche Signale im Bereich von 210 und 260 nm mit positivem Vorzeichen. Dieses läßt auf eine *M*-Konfiguration der Biarylachse im Biphenomycin B schließen

Aufgrund des großen Interesses an Biaryl-Verbindungen wurde eine flexible Synthesestrategie entwickelt, die einen schnellen Zugang zu Biphenomycin B (**13**) und davon abgeleiteten Derivaten eröffnet. Als Schlüsselschritte der entwickelten Synthesestrategie ergaben sich folgende Umsetzungen:

- \* Herstellung der chiralen Aminosäuren durch enantioselektive Alkylierung:  
In der enantioselektiven Alkylierung wurde das stereogene Zentrum der Aminosäure mit Hilfe eines Corey-Katalysators **40** in zwei Reaktionsstufen erzeugt. Der Corey-Katalysator **40** ist als Phasentransfer-Katalysator wegen der einfachen Aufarbeitung, milden Reaktionsbedingungen, den niedrigen Kosten und hoher Enantioselektivität ( $ee > 96 \%$ ) in der Synthese verwendet worden.
- \* eine intermolekulare Suzuki-Kupplung zum Aufbau der Biaryleinheit:  
Bei dieser Suzuki-Kupplung liegt Baustein **45** als freie Carbonsäure vor. Somit wurden

für die Suzuki-Kupplung nur drei Schutzgruppen benutzt und die gesamte Totalsynthese im Vergleich zur Synthese von Schmidt et al.<sup>[43]</sup> um zwei Reaktionsschritte verkürzt.

- \* eine Macrolactamisierung zur cyclischen Struktur:

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bessere Cyclisierungsbedingungen als in 4.1.5 beschrieben gefunden. Damit wurde das cyclische Tripeptid **69** in 75 %iger Ausbeute erhalten.

Die Totalsynthese von Biphenomycin B ist in Abb. 87 zusammengefaßt.

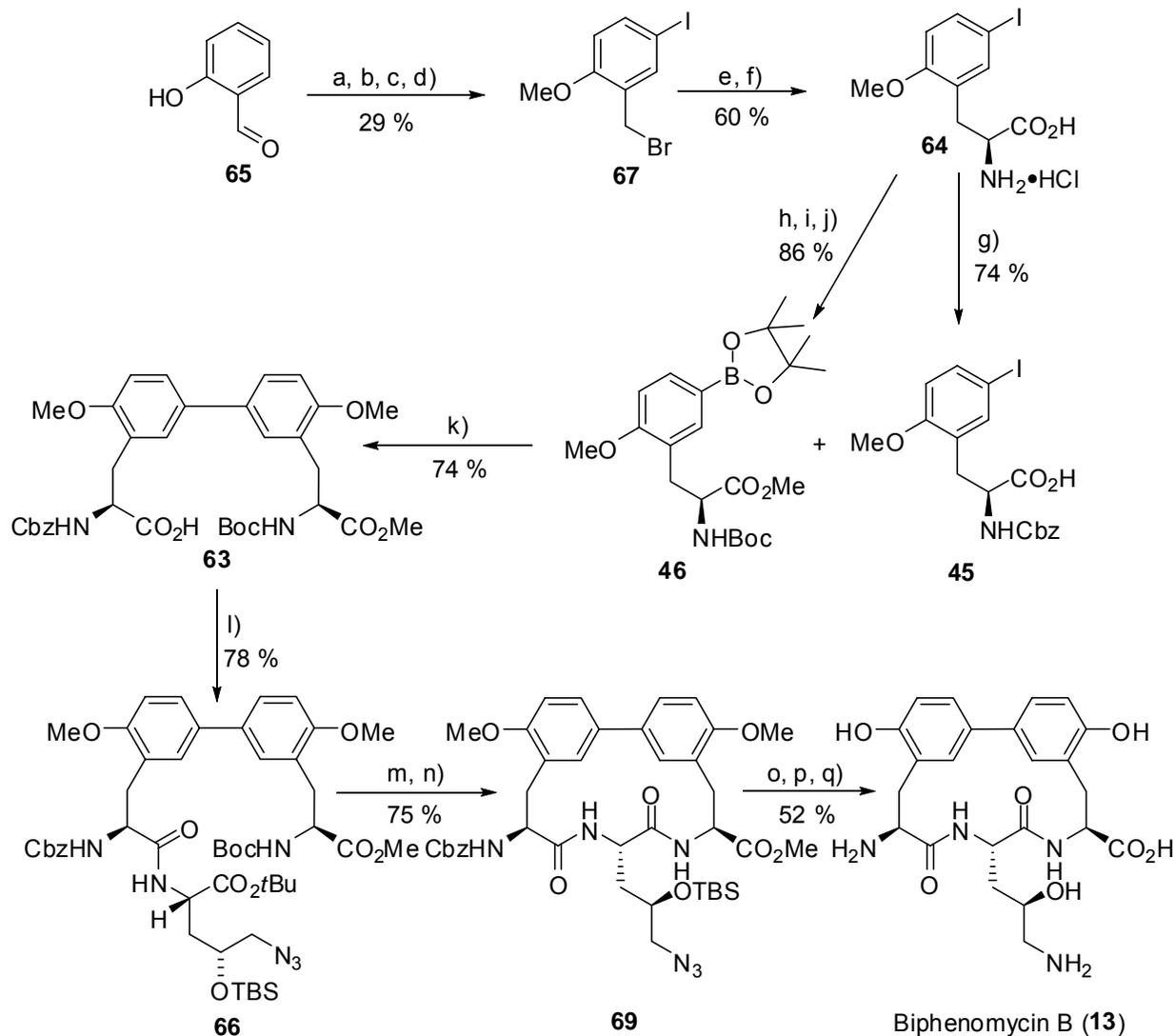


Abb. 87:

Totalsynthese von Biphenomycin B (**13**): a) ICl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 66%; b) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, Rückfluß, 16h, 46%; c) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2h, dann RT, 16h, 96%; d) PBr<sub>3</sub>, Toluol, 30 min, 40 °C, dann 30 min, 100 °C, quant.; e) Ph<sub>2</sub>C=GlyOtBu **68**, O-Allyl-N-(9-anthracenylmethyl)cinchonidiniumbromid **40** (10 mol%), CsOH (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -50 °C, 24 h, 72%; f) 4 m HCl in Dioxan, 84%, 96%-ee; g) CbzCl (1.2 Äquiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 Äquiv.), Dioxan/H<sub>2</sub>O (1 : 1), 16 h, 74%; h) Boc<sub>2</sub>O (1.5 Äquiv.), 2 m NaOH (2 Äquiv.), Dioxan/H<sub>2</sub>O (1 : 1), 16 h, 92%; i) MeI (1.5 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 Äquiv.), Aceton, 56 °C, 16 h, 97%; j) (pinB)<sub>2</sub> (1.2 Äquiv.), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5 mol%), KOAc (3 Äquiv.), DMSO, 80 °C, 16 h, 96%; k) **45** (1.2 Äquiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mol%), P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> (40 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 Äquiv.), Dioxan/H<sub>2</sub>O (9 : 1), 80 °C, 16 h, 74%. l) EDC·HCl (1.5 Äquiv.), HOBT (1.5 Äquiv.), EtN(*i*Pr)<sub>2</sub> (2.2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16 h, 78%; m) TESOTf (20 Äquiv.), 2,6-Lutidin (40 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6 h, quant.; n) langsame Addition zu HATU (1.5 Äquiv.), HOAt (1.5 Äquiv.), EtN(*i*Pr)<sub>2</sub> (2.2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 h, 75%; o) PMe<sub>3</sub> (9 Äquiv., 1 M in Toluol), THF/0.1 m NaOH (9 : 1), 8 h, quant.; p) 1 m HCl, 16 h, quant.; q) BBr<sub>3</sub> (1 m in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 Äquiv.), RT, 24 h, 52%. Pin = Pinacolato, dppf = Bis-diphenylphosphinoferrocen.

Ausgehend von Salicylaldehyd (**65**) wurde das Benzylbromid **67** durch Iodierung, Methylierung, Reduktion des Aldehyds und Bromierung hergestellt. Weiter wurde das Glycin-Äquivalent **68** mit Benzylbromid **67** unter Verwendung des Corey-Katalysator **40** mit > 96% ee zur S-Aminosäure **64** alkyliert. Dann wurden die zwei Kupplungspartner **45** und **46** mit Cbz-, Boc-Schutzgruppen und Methylester vorbereitet. Durch Suzuki-Kupplung mit einer freien Carbonsäure wurde die Biaryl-Verbindung **63** erhalten. Der nächste Schritt war die Verlängerung des freien C-Terminus der Biaryl-Verbindung **63** durch Peptidkupplungen mit dem freien N-Terminus der Aminosäure **47**, um das Dipeptid **66** herzustellen. Nach Abspaltung der zwei säurelabilen Schutzgruppen (Cbz und Boc) wurde die Macrolactamisierung zu cyclischen Struktur **69** durchgeführt. Im letzten Schritt wurden alle Schutzgruppen entfernt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass im Rahmen dieser Arbeit eine vereinfachte und flexible Totalsynthese von Biphenomycin B durchgeführt wurde. Das Zielmolekül **13** wurde aus Salicylaldehyd (**65**) in der längsten Synthesesequenz in nur 17 Schritten und mit 3 %iger Ausbeute über alle Schritte erhalten. Im Gegensatz zu früheren Synthesen, ist die stereochemische und strukturelle Variationen aller drei Aminosäuren flexibel möglich. Mit Hilfe dieser Synthese werden Analoga wesentlich leichter als bisher zugänglich.

Unter Verwendung der gezeigten Synthesestrategie wurden im Rahmen dieser Arbeit vier Derivate von Biphenomycin B mit unterschiedlichen Substituenten hergestellt.

Die Synthese der vier Derivate ist in Abb. 88 zusammengefaßt.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

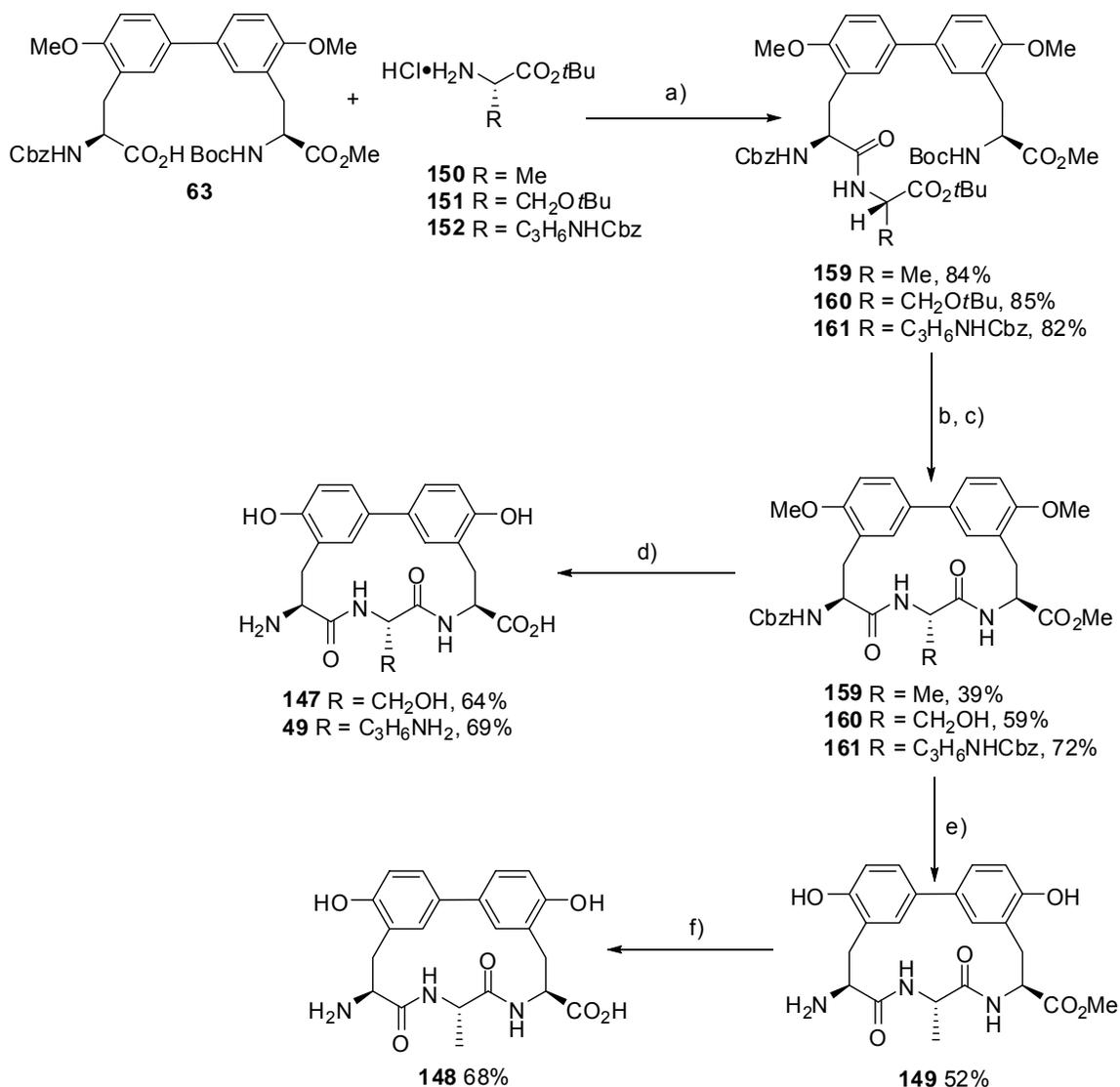


Abb. 88: Synthese der Biphenomycin-Derivate **49**, **147**, **148**, **149**: (a) EDC·HCl (1.5 Äquiv.), HOBT (1.5 Äquiv.), EtN(*i*Pr)<sub>2</sub> (2.2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16 h; (b) 4 M HCl, 16 h; (c) langsame Addition zu HATU (1.5 Äquiv.), HOAt (1.5 Äquiv.), EtN(*i*Pr)<sub>2</sub> (2.2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 h; (d) AlI<sub>3</sub> (30 Äquiv.), Benzol, -10 °C, 1 h, 50 °C, 10 min.; (e) BBr<sub>3</sub> (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 Äquiv.), RT, 24 h; (f) 1 M LiOH, Dioxan/H<sub>2</sub>O, 16 h.

Eine Untersuchung von Translationsinhibition durch das im Rahmen dieser Arbeit hergestellte Biphenomycin B und die vier Derivate wurde von Herrn Sascha Baumann durchgeführt. Für ein *in vitro* Transkriptions/Translation-Assay wurden T7 RNA-Polymerase und das 70S Ribosom verwendet. Der IC<sub>50</sub>-Wert von Biphenomycin B lag bei 37.8 μM ± 7.9 μM. Diese Zahl weicht vom Literaturwert ab, was mehrere Gründe haben kann: Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein verdünntes *E. coli* Lysat (gram-negativ) eingesetzt. Bei dem in der Literatur beschriebenen

Assay wurde ein *Staphylococcus aureus* (gram-positiv) Zelllysat verwendet. Die Proteine bzw. Ribosomen unterschiedlicher Bakterien sind zwar homolog, aber nicht gleich. Der Vergleich mit den vier Derivaten deutet darauf hin, dass die Alkohol- und Amingruppen der Seitenkette für die antibakterielle Aktivität notwendig sind und die Alkoholgruppe in der Seitenkette für die Translation eine wichtigere Rolle als die Amingruppe spielt. Außerdem wurde analog zu früheren Befunden von Bayer HealthCare eine negative Wirkung der freien Carbonsäure auf die antibakterielle Aktivität gefunden.

Des Weiteren wurde ein Biotin-PEG-Biphenomycin B hergestellt, das für die Identifizierung der bislang unbekanntenen Zielproteine von Biphenomycin B eingesetzt werden soll.

Für die Konfigurationsanalyse von makrocyclischen Biarylverbindungen wurden im Rahmen dieser Arbeit die zwölf cyclischen Verbindungen **176-187** nach der oben geschilderten Synthesestrategie hergestellt (Abb. 89).

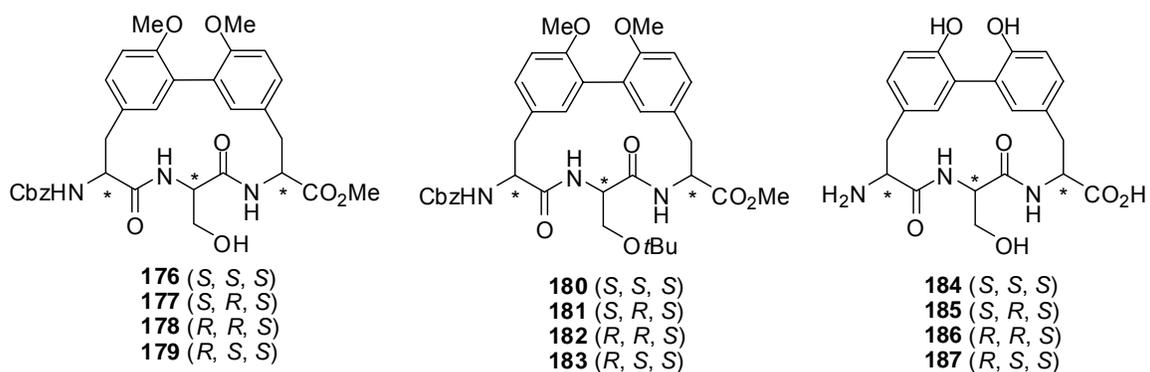


Abb. 89: Zwölf cyclische Verbindungen **176-187** mit Substitutionen in der *ortho*-Position der Achse.

Untersuchungen der Konfiguration dieser Biarylverbindungen mit der Hilfe von UV-CD-Spektren haben gezeigt:

- \* Die Polarität der Lösungsmittel beeinflusst die Konfiguration der Biarylverbindungen. Dabei ist die Konfiguration in unpolaren Lösungsmitteln stabiler als in polaren Lösungsmitteln.
- \* Die Seitenkette und die Schutzgruppen beeinflussen die Umwandlung der Atropisomere kaum.

- \* Die Konfiguration der Biarylachse wird sowohl durch die drei stereogenen Zentren, als auch durch die Anzahl der Ringglieder im cyclischen Rückgrat bestimmt.
- \* Die Konfiguration der *like*-Verbindungen ist stabiler als die der *unlike*-Verbindungen, insbesondere in polaren Lösungsmitteln.
- \* Die Konfiguration der *like*-Verbindungen wird durch die zwei terminalen stereogenen Zentren bestimmt und das mittlere stereogene Zentrum spielt für die Konfiguration keine Rolle. Diese Aussage gilt sowohl für unpolare als auch für polare Lösungsmittel.
- \* Die Konfiguration der *unlike*-Verbindungen wird in unpolaren Lösungsmitteln nur durch das mittlere stereogene Zentrum bestimmt und die zwei terminalen stereogenen Zentren spielen für die Konfiguration keine Rolle. In polaren Lösungsmitteln kann man nicht von der Konfiguration der stereogenen Zentren auf die Konfiguration der Biarylachse schließen.
- \* Enantiomere zeigen CD-Signale mit entgegengesetzten Vorzeichen, was auf entgegengesetzte Konfigurationen schließen läßt.

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Messgeräte und Hilfsmittel

**NMR-Spektren** wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Bruker AM 400	400 MHz $^1\text{H}$ -NMR, 100.6 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR
Varian Mercury-VX 400	400 MHz $^1\text{H}$ -NMR, 100.6 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR
Bruker Avance DRX 500	500 MHz $^1\text{H}$ -NMR, 125.8 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR
Varian Unity Inova 600	600 MHz $^1\text{H}$ -NMR, 150.9 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf das jeweilige Restsignal des Lösungsmittels (Chloroform- $d_1$ :  $\delta = 7.26$  ppm für  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 77.0$  ppm für  $^{13}\text{C}$ ; Methanol- $d_4$ :  $\delta = 3.35$  ppm für  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 49.3$  ppm für  $^{13}\text{C}$ ; DMSO- $d_6$ :  $\delta = 2.50$  ppm für  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 39.5$  ppm für  $^{13}\text{C}$ ). Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben, und die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br s = breites Signal.

Die **spezifischen Drehwerte**  $[\alpha]_D^{20}$  wurden mit einem Schmidt&Hänsch Polartronic HHP Polarimeter ermittelt und beziehen sich auf die Na-D-Linie bei einer Wellenlänge von 589 nm. Die Lösungsmittel und Konzentrationen ( $c$  in g / 100 ml) sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

**FT-IR-Spektren** wurden mit einem Vector 22-Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. Die Bandenintensitäten sind wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breites Signal.

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

**Hochaufgelöste Massenspektren** wurden mit einem Jeol SX102A oder HPLC-ESI Spektrometer gemessen. Als Ionisierungsmethode des Jeol SX102A Spektrometers wurde Fast Atom Bombardment (FAB) mit *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix verwendet. Thermo Accela HPLC wurde mit einem LTQ-Orbitrap Massenspektrometer gekoppelt. Das Thermogerät ist mit einer Elektrospray-ionisierung ausgestattet.

### **Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie-ESI-Massenspektrometrie (HPLC-ESI-MS)**

wurde an einem Agilent Series 1100-System der Firma Hewlett Packard mit einer C18 Gravity-Säule der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Das ESI-Massenspektrometer war ein LCQ Advantage MAX der Firma Finnigan. Für die Analyse wurden folgende Systeme verwendet:

Hewlett Packard Series 1100/Finnigan LCQ Advantage MAX; CC125/4 Nucleodur C18 Gravity 3 µm (Macherey & Nagel); Detektion: 280 nm; Flußrate: 1.0 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril oder 5 % Tetrahydrofuran in Methanol + 0.1% Ameisensäure. 0-1 min: 10% B; 1-10 min: 100% B; 10-12 min: 100% B, 12-12.1 min: 10% B; 12.1-15 min: 10% B.

Es wurde folgender Standardgradient verwendet (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):

0-1 min	90 % A	10 % B
1-10 min	90-0 % A	10-100 % B
10-12 min	0 % A	100 % B

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

Agilent Series 1100/LC/MSD VL; Vorsäule: VP50/21 Nucleodur C18 Gravity 5 µm, Hauptsäule: VP125/21 Nucleodur C18 Gravity 5 µm, (beide Macherey&Nagel); Detektion: 215, 254 und 280 nm; Flußrate: 25 ml/min;

Gradient 1: Eluent A: Wasser; Eluent B: Acetonitril oder 5 % Tetrahydrofuran in Methanol. Es wurde folgender Gradient verwendet: 0-5 min: 5 % B; 5-10 min: 40 % B; 10-10.1 min: 100 % B; 10.1-15 min: 100 % B; 15-15.1 min: 5 % B; 15.1-20 min: 5 % B.

Gradient 2: Eluent A: Wasser; Eluent B: Acetonitril oder 5 % Tetrahydrofuran in Methanol. Es wurde folgender Gradient verwendet: 0-5 min: 20 % B; 5-20 min: 60 % B; 20.1-25 min: 100 % B; 25-25.1 min: 100 % B; 25.1-30 min: 100 % B, 30-30.1 min: 20 % B; 30.1-35 min: 20 % B.

**Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS)** wurde mit einem Gaschromatographen 6890 und einem Massendetektor 5973 der Firma Hewlett Packard durchgeführt. Es wurde eine Kapillarsäule HP-5MS (25 m × 0.2 mm × 0.33 µm) der Firma Agilent mit Helium als Trägergas verwendet. Es wurden zwei Temperaturprogramme verwendet: DB\_50\_S: 50 °C (2 min halten), dann 40 °C/min auf 300 °C (5.75 min halten) DB\_100\_S: 100 °C (1 min halten), dann 40 °C/min auf 300 °C (5.0 min halten)

Für die **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck verwendet. Laufmittel und R<sub>f</sub>-Werte sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben. Zur Detektion wurden UV-Licht (λ = 254 nm) und folgende Anfärbereagenzien verwendet:

Reagenz A: 2.5 g Molybdatophosphorsäure, 1 g Cer(IV)-sulfat und 6 ml konz. Schwefelsäure in 94 ml Wasser.

Reagenz B: 0.5%ige Lösung von Kaliumpermanganat in Wasser.

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

Reagenz D: 0.5%ige Lösung von Kaliumpermanganat in Wasser, anschließendes Wässern der Platte.

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

**CD-Spektren** wurde mit einem J-815 CD-Spektrophotometer der Firma Jasco aufgenommen. Es wurden Quarzglasküvetten mit einer Schichtdicke von  $d = 1.0$  mm verwendet.

Alle **Chemikalien** wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Acros oder Novabiochem erworben. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert und bei Bedarf nach Standardvorschriften getrocknet.

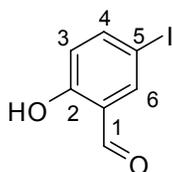
Alle **Reaktionen** fanden unter einer Inert-Atmosphäre aus Argon statt. Glasgeräte wurden vor dem Einsatz im Hochvakuum ausgeheizt und nach Abkühlen mit Argon gespült. Lösungsmittel wurden in wasserfreier Form eingesetzt: Diethylether, Tetrahydrofuran und Methanol wurden in getrockneter Form über Molsieb von der Firma Fluka bezogen. Dichlormethan und Acetonitril wurden über Calciumhydrid getrocknet und vor Gebrauch destilliert.

## 6.2 Versuche zu Kapitel 4.1

### 6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.1.2

#### 6.2.1.1 Versuche zu Kapitel 4.1.2.1

##### 2-Hydroxy-5-iodobenzaldehyd:<sup>[107]</sup>



**70**

Salicylaldehyd (**65**) (124.9 g, 1.02 mol, 1.0 Äq) wurde in 350 ml Dichlormethan vorgelegt. Zu der Lösung wurde eine Lösung von Iodchlorid (166.0 g, 1.02 mol, 1.0 Äq) in 350 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur über 2 Stunden zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 400 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung wurde die organische Phase mit Wasser (3 × 250 ml) und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der 2-Hydroxy-5-iodobenzaldehyd als gelblicher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 168 g (0.68 mol, 66 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.84 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 (v/v))

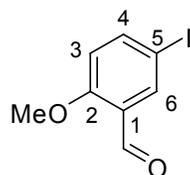
**Schmelzpunkt:** 83-86 °C

**GC-MS** (DB\_100\_S):  $t_R = 3.93$  min;  $m/z = 248$  [M]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.79$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 3-H), 7.76 (dd,  $J = 8.20$  Hz, 5.68 Hz, 1H, 4-H), 7.84 (d,  $J = 2.32$  Hz, 1H, 6-H), 9.82 (s, 1H, CHO), 10.93 (s, 1H, OH) .

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 80.9$  (C-5), 120.8 (C-3), 123.2 (C-1), 142.5 (C-6), 145.9 (C-4), 161.9 (C-2), 196.0 (CHO) .

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

**5-Iodo-2-methoxybenzaldehyd:****71**

2-Hydroxy-5-iodbenzähldehyd **70** (80.0 g, 0.323 mol, 1.0 Äq) wurde in 500 ml Aceton gelöst. Zu der Lösung wurden Iodmethan (92.9 g, 40.73 ml, 0.484 mol, 1.5 Äq) und Kaliumcarbonat (66.9 g, 0.484 mol, 1.5 Äq) gegeben und die Reaktionsmischung wurde 16 h unter Rückfluß erhitzt. Die Farbe der Lösung änderte sich dabei von orange bis gelb. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Zu der Lösung wurde 300 ml Wasser gegeben und die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 300 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der 5-Iodo-2-methoxybenzaldehyd wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 38.44 g (0.147 mol, 46 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.78 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 (v/v))

**Schmelzpunkt:** 136-138 °C

**GC-MS (DB\_50\_S):**  $t_R = 6.66$  min;

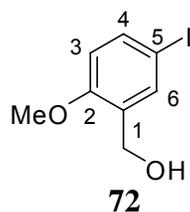
m/z (relative Intensität. [%]) = 216 (9), 244 (18), 262 (100) [M]<sup>+</sup>.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3231$  cm<sup>-1</sup> (m), 2876 (m), 1665 (s), 1604 (s), 1463 (s), 1307 (s), 1271 (s), 1153 (s), 885 (s), 826 (s), 765 (s), 688 (m), 612 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.91$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 3-H), 7.80 (dd,  $J = 8.76$  Hz, 2.32 Hz, 1H, 4-H), 8.08 (d,  $J = 2.36$  Hz, 1H, 6-H), 9.82 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 56.5$  (CH<sub>3</sub>), 83.6 (C-5), 114.8 (C-3), 127.2 (C-1), 137.8 (C-6), 144.8 (C-4), 162.1 (C-2), 188.9 (CHO).

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

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

2-Methoxy-5-iodobenzaldehyd **71** (4.0 g, 0.015 mol, 1.0 Äq) wurde in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde eine Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1 M in Toluol, 18 ml, 0.018 mol, 1.2 Äq) bei 0 °C über 1 h getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung 2 h bei 0 °C gerührt. Zu der Lösung wurde ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung gegeben und 5 h gerührt. die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 × 30 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der 2-Methoxy-5-iodbenzylalkohol wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 3.80 g (0.014 mol, 96 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 (v/v))

**Schmelzpunkt:** 92 - 93 °C

**GC-MS (DB\_50\_S):**  $t_R = 4.52$  min;

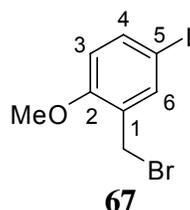
$m/z$  (relative Intensität. [%]) = 264 (100)  $[M]^+$ .

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3286$  cm<sup>-1</sup> (m), 2957 (m), 2835 (m), 1480 (s), 1439 (s), 1365 (s), 1239 (s), 1171 (s), 1126 (m), 1029 (s), 877 (s), 880 (m), 798 (s), 612 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.06$  (s, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 3-H), 7.55 (dd,  $J = 8.36$  Hz, 2.12 Hz, 1H, 4-H), 7.59 (d,  $J = 2.16$  Hz, 1H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 55.8$  (CH<sub>3</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>OH), 83.2 (C-5), 112.9 (Ar-C), 132.0 (Ar-C), 137.4 (Ar-C), 137.8 (Ar-C), 157.5 (Ar-C).

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

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

2-Methoxy-5-iodobenzylalkohol **72** (3.36 g, 12.82 mol, 1.0 Äq) wurde in 50 ml Toluol gelöst und die Lösung wurde auf 40 °C erhitzt. Nach 20 min wurde Phosphortribromid (0.41 ml, 4.36 mmol, 0.34 Äq) langsam zu der Lösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung 50 min auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das 2-Methoxy-5-iodobenzylbromid in Toluol erhalten. (Nach Abdestillation des Lösungsmittels zersetzte sich das Produkt sofort und der reine Feststoff konnte nicht erhalten werden. Deswegen wurde das Produkt in Toluol erhalten und direkt weiter umgesetzt.)

**Ausbeute:** quantitativ (GC)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.76 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 (v/v))

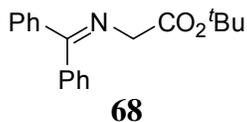
**GC-MS** (DB\_100\_S):  $t_R = 4.96$  min;

$m/z$  (relative Intensität. [%]) = 217(27), 247 (100), 326 (12)  $[M]^+$ .

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2938$   $\text{cm}^{-1}$  (w), 2838 (w), 1624 (m), 1484 (s), 1433 (m), 1298 (m), 1249 (s), 1209 (s), 1149 (s), 1121 (s), 882 (m), 862 (m), 802 (s), 737 (m), 611 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.87$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.45 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>Br), 6.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 3-H), 7.57 (dd,  $J = 8.56, 2.12$  Hz, 1H, 4-H), 7.61 (d,  $J = 2.16$  Hz, 1H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 27.7$  (CH<sub>2</sub>Br), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 82.7 (C-4), 113.6 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 139.1 (Ar-C), 139.6 (Ar-C), 157.7 (C-2).

***tert*-Butyl-2-(diphenylmethylenamino)acetat:**

Zu einer Suspension von H-Gly-O*t*Bu-HCl **74** (5.0 g, 29.8 mmol, 1.0 Äq) in 120 ml Dichlormethan wurde Benzophenonimin **73** (5.0 ml, 29.8 mmol, 1.0 Äq) gegeben und die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 80 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3 × 40 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das *tert*-Butyl-2-(diphenylmethylenamino)acetat als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 8.39 g (28.40 mmol, 95 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.60 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 (v/v))

**Schmelzpunkt:** 111-113°C

**HPLC-ESI:**  $t_R = 10.13$  min;  $m/z = 296.0$  [M+H]<sup>+</sup>,

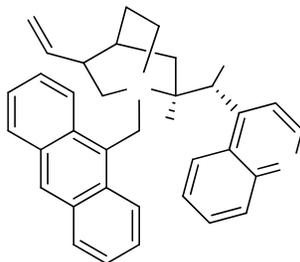
**IR:**  $\tilde{\nu} = 2976$  cm<sup>-1</sup> (m), 2886 (m), 1733 (s), 1621 (s), 1448 (m), 1521 (s), 1365 (s), 1217 (s), 1144 (s), 1052 (m), 847 (s), 750 (s), 692 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.45$  (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.47 (m, 4H, Ar-H), 7.70 (m, 2H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 28.4$  (3×CH<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 128.1 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 170.7 (COO).

**HR-MS(FAB):** für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet: 296.1645, gefunden: 296.1614.

## 6.1.2.2 Versuche zu Kapitel 4.1.2.2

***N*-9-Anthracenylmethylcinchonidinium:<sup>[47]</sup>**

77

L-Cinchonidin **75** (1.73 g, 5.86 mmol, 1.0 Äq) wurde in 20 ml Toluol gelöst, zu der Lösung wurde 9-(Chloromethyl)anthracence **76** (1.33 g, 5.86 mmol, 1 Äq) gegeben und die Lösung 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 100 ml Diethylether zugegeben und filtriert. Das *N*-9-Anthracenylmethylcinchonidinium-chlorid wurde als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 2.87 g (5.51 mmol, 94 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.64 (Dichlormethan/Methanol 7:1 (v/v))

**Schmelzpunkt:** > 174 °C (Zersetzung)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -374.87° (CHCl<sub>3</sub>, C = 0.5)

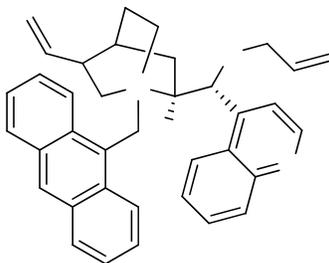
**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 8.58 min; *m/z* = 485.1 [M-Cl]<sup>+</sup>,

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (m, 1H), 0.95 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 2.16 (s, 1H), 2.61 (t, *J* = 6.24 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.87 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 9.19 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.9, 25.9, 25.9, 38.5, 50.5, 50.7, 55.2, 61.6, 66.6, 68.0, 118.0, 118.1, 120.7, 124.7, 124.9, 125.0, 125.2, 125.3, 126.5, 127.9, 128.0, 128.5, 128.8, 129.1, 129.4, 130.4, 130.7, 131.6, 133.1, 133.4, 136.4, 151.0.

**HR-MS(FAB):** für C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M-Cl]<sup>+</sup> berechnet: 485.2587, gefunden: 485.2557.

**(1*S*,2*S*,4*S*)-2-((*R*)-allyloxy(chinolin-4-yl)methyl)-1-(anthracen-9-ylmethyl)-5-vinyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octanbromid.<sup>[47]</sup>**



**40**

*N*-9-Anthracenylmethylcinchonidiniumchlorid **77** (2.6 g, 4.99 mmol, 1.0 Äq) wurde mit 20 ml Dichlormethan versetzt und zu der Reaktionsmischung wurde Allylbromid (1.30 ml, 15 mmol, 3.0 Äq) und 3 ml 50 %iger wässrige KOH-Lösung gegeben und für 4 h stark gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde 25 ml Wasser zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das (1*S*,2*S*,4*S*)-2-((*R*)-Allyloxy(chinolin-4-yl)methyl)-1-(anthracen-9-ylmethyl)-5-vinyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octanbromid als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.93 g (3.19 mmol, 64 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (Dichlormethan/Methanol 3:1 (v/v))

**Schmelzpunkt:** 192-195 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -120° (MeOH, C = 0.75)

**HPLC-ESI:** *t<sub>R</sub>* = 7.17 min; *m/z* = 525.1 [M-Br]<sup>+</sup>,

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 10.94 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 12.94 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 12.92, 4.72 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 17.6, 11.72 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 10.52 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.72 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.90 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.83 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H), 9.77 (m, 1H).

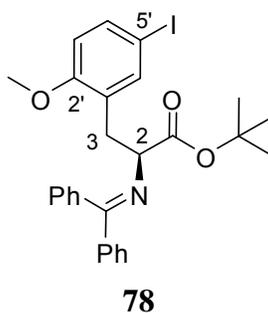
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.9, 26.2, 26.9, 39.0, 51.4, 61.7, 70.8, 70.8, 118.7, 123.9,

125.3, 126.4, 127.5, 128.0, 129.1, 129.3, 130.5, 131.4, 131.9, 132.6, 133.1, 133.8, 134.5, 137.0.

**HR-MS(FAB):** für  $C_{37}H_{37}N_2O^+$   $[M-Br]^{+}$  berechnet: 525.2900, gefunden: 525.2896.

### 6.2.1.3 Versuche zu Kapitel 4.1.2.3

**(S)-2-(Diphenylmethylenamino)-3-(5'-iod-2'-methoxyphenyl)-propionsäure-tert-butyl-ester:**



*tert*-Butyl-2-(diphenylmethylenamino)acetat **68** (200 mg, 1.35 mmol, 2.0 Äq), Cäsiumhydroxid-Monohydrat (1.2 g, 6.78 mmol, 10 Äq) und Corey-Katalysator **40** (41.1 mg, 0.07 mmol, 0.1 Äq) wurden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt und auf  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Reaktionsmischung wurde eine Lösung von 2-Methoxy-5-iodbenzylbromid **67** (443 mg, 1.35 mmol, 2.0 Äq) in 10 ml Toluol bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  über 1 h zugetropft und danach 16 h bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden 30 ml Wasser zugegeben und mit Diethylether ( $3 \times 30\text{ ml}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 525.7 mg (0.97 mmol, 72 %)

**$R_f$ -Wert:** 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 (v/v))

**$[\alpha]_D^{20}$**  =  $-215^{\circ}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $C = 0.5$ )

**HPLC-ESI:**  $t_R = 12.22\text{ min}$ ;  $m/z = 541.99\text{ [M+H]}^+$ .

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2976\text{ cm}^{-1}$  (m), 2935 (m), 1729 (s), 1660 (s), 1488 (s), 1447 (m), 1278 (s), 1248 (s),

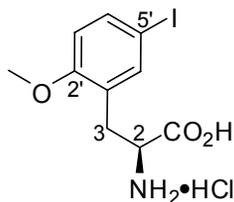
1151 (s), 1028 (s), 845 (m), 807 (m), 699 (s), 636 (m).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.48$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.94 (dd,  $J = 4.70, 6.44$  Hz, 1H, 3-H), 3.25 (dd,  $J = 6.54, 4.48$  Hz, 1H, 3-H), 3.52 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.31 (dd,  $J = 4.80, 4.52$  Hz, 1H, 2-H), 6.64 (d,  $J = 8.60$  Hz, 1H, 3'-H), 7.34-7.80 (m, 12H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 29.2$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 35.9 (C-3), 56.5 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 67.3 (C-2), 83.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 114.6 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 129.9 (Ar-C), 130.2 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 134.7 (Ar-C), 138.4 (Ar-C), 159.9 (Ar-C), 173.3 (CN), 174.6 (COO).

**HR-MS(FAB)**: für  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{INO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 542.1187, gefunden: 542.1180.

**(S)-2-Amino-3-(5'-iod-2'-methoxyphenyl)-propionsäure-hydrochlorid:**



**64**

Die *tert*-Butyl-ester **78** wurde in 10 ml Dioxan gelöst. Zu der Lösung wurde 7 ml konz. wässrige HCl langsam zugegeben und 16 h gerührt. Zu der Lösung wurde 20 ml Ethylacetat zugegeben und mit Wasser ( $3 \times 25$  ml) extrahiert. Nach Entfernen von Wasser im Vakuum wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 55.5 mg (0.155 mol, 84 %)

**Schmelzpunkt:**  $> 228$  °C (Zersetzung)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 8.9^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $C = 0.5$ )

**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $R_{\text{T}} = 6.68$  min;  $m/z = 322.01$   $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ .

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3596$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 3276 (m), 2889 (s), 2640 (w), 1735 (s), 1569 (m), 1521 (s), 1484 (s), 1251 (s), 1204 (s), 1120 (s), 1027 (s), 880 (m), 806 (s), 614 (m).

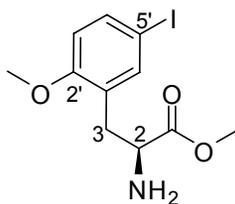
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.07$  (dd,  $J = 3.8, 7.12$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.35 (dd,  $J = 2.74, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 (dd,  $J = 7.64, 7.60$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 6.87 (d,  $J = 8.60$  Hz, 1H, 3'-H), 7.55 (d,  $J = 2.32$  Hz, 1H, 6'-H), 7.65 (dd,  $J = 2.00$  Hz, 1H, 4'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 32.9$  (C-3), 54.6 (C-2), 56.7 ( $\text{CH}_3$ ), 83.9 (C-5'), 115.1 (Ar-C), 127.2 (Ar-C), 140.1 (Ar-C), 141.5 (Ar-C), 159.9 (Ar-C), 171.8 (Ar-C).

**HR-MS(FAB)**: für  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{INO}_3^+ [\text{M-Cl}]^+$  berechnet 321.9935, gefunden: 321.9927.

### 6.2.1.4 Versuche zu Kapitel 4.1.2.4

**(S)-2-Amino-3-(5'-iodo-2'-methoxy-phenyl) propionsäuremethylester:**



**79**

Die Carbonsäure **64** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq) wurde in 5 ml Methanol gelöst. Zu der Lösung wurde Sulfurylchlorid (11.16  $\mu\text{l}$ , 0.154 mmol, 1.1 Äq) bei 0 °C langsam getropft das Reaktionsgemisch dann 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 45.6 mg (0.13 mol, 93 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.76 (Dichlormethan/Methanol 7:1 (v/v))

**Schmelzpunkt:** > 235 °C (Zersetzung)

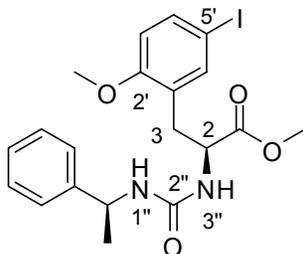
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.7^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $C = 0.33$ )

**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $R_{\text{T}} = 8.08$  min;  $m/z = 336.00$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.09$  (dd,  $J = 7.40, 7.02$  Hz, 1H, 3-H), 3.28 (dd,  $J = 6.44, 7.02$  Hz, 1H, 3-H), 3.82 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{PhOCH}_3$ ), 4.31 (dd,  $J = 7.2, 7.4$  Hz, 1H, 2-H), 6.88 (d,  $J = 8.60$  Hz, 1H, 3'-H), 7.53 (d,  $J = 2.12$  Hz, 1H, 6'-H), 7.66 (d,  $J = 8.56$  Hz, 1H, 4'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 33.2$  ( $\text{CH}_2$ , C-3), 54.4 ( $\text{COOCH}$ ), 54.7 (C-2), 57.2 ( $\text{PhOCH}_3$ ), 84.2 (C-5'), 115.3 (C-3'), 127.0 (C-1'), 140.5 (C-4'), 141.7 (C-6'), 153.0 (C-2'), 165.0 (C-1).

**HR-MS(FAB)**: für  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{INO}_3^+ [\text{M+H}]^+$  berechnet 336.0091, gefunden: 336.0088.

**(S)-Methyl 3-(5'-iodo-2'-methoxyphenyl)-2-(3''-((S)-1''-phenylethyl)ureido)****propanoat:****S,S-81**

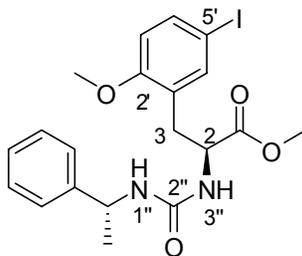
Der Methylester **79** (10.0 mg, 0.027 mmol, 1.0 Äq) und Pyridin (10.89 µl, 0.135 mmol, 5.0 Äq) wurde in 3 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde (s)(-)-1-Phenylethylisocyanat **S-80** (11.4 µl, 0.08 mmol, 3.0 Äq) bei 0 °C gegeben und die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 20 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3 × 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 10.2 mg (0.021 mol, 78 %)**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v))**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 6.8° (CH<sub>3</sub>Cl, C = 0.33)**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 10.38 min; m/z = 482.93 [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.44 (dd, *J* = 6.80 Hz, 3H, 2''-H), 2.91 (dd, *J* = 7.00 Hz, 1H, 3-H), 3.00 (dd, *J* = 7.80, 5.88 Hz, 1H, 3-H), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.64 (t, *J* = 6.36 Hz, 1H, 2-H), 4.70 (q, *J* = 6.20 Hz, 1H, 1''-H), 6.58 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H, 3'-H), 7.25-7.36 (m, 7H, Ar-H).

**HR-MS**(FAB): für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 483.0775, gefunden: 483.0771.

**(S)-Methyl 3-(5'-iodo-2'-methoxyphenyl)-2-(3''-((R)-1''-phenylethyl)ureido)propanoat:**



***S,R*-82**

Der Methylester **79** (10.0 mg, 0.027 mmol, 1.0 Äq) und Pyridin (10.89  $\mu$ l, 0.135 mmol, 5.0 Äq) wurde in 3 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde (*R*)(+)-1-Phenylethylisocyanat **R-80** (11.4  $\mu$ l, 0.08 mmol, 3.0 Äq) bei 0 °C gegeben und die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 20 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3  $\times$  10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 10.6 mg (0.022 mol, 81 %)

**$R_f$ -Wert:** 0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v))

**$[\alpha]_D^{20}$**  = - 13.8° (CH<sub>3</sub>Cl, C = 0.25)

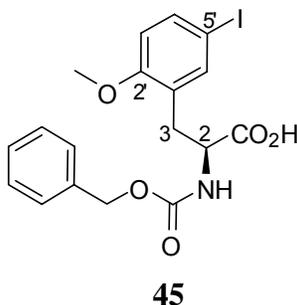
**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):  $R_T$  = 10.38 min;  $m/z$  = 482.93 [M + H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.45 (dd,  $J$  = 6.84 Hz, 3H, 2''-H), 2.91 (dd,  $J$  = 7.04, 6.44 Hz, 1H, 3-H), 3.01 (dd,  $J$  = 7.60, 6.08 Hz, 1H, 3-H), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.64 (t,  $J$  = 6.64 Hz, 1H, 2-H), 4.73 (q,  $J$  = 6.69 Hz, 1H, 1''-H), 6.56 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 1H, 3'-H), 7.09-7.34 (m, 7H, Ar-H).

**HR-MS(FAB):** für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 483.0775, gefunden: 483.0771.

## 6.2.2 Versuche zu Kapitel 4.1.3

### (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(5-iodo-2-methoxyphenyl)propionsäure:



(S)-2-Amino-3-(5'-iod-2'-methoxyphenyl)-propansäure-Hydrochlorid **64** (2.0 g, 5.59 mmol, 1.0 Äq) wurde in 50 ml Dioxan / Wasser (1:1) gelöst und Natriumcarbonat (0.59 g, 5.59 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von Chlorameisensäurebenzylester (0.94 ml, 6.70 mmol, 1.2 Äq) in 3 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N Salzsäure auf pH 1 gebracht und mit Ethylacetat (3 × 35 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (7 / 1),  $R_f = 0.49$ . Das Produkt wurde als weiß-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 241 mg (0.67 mol, 78 %)

$[\alpha]_D^{20} = +8.3^\circ$  (MeOH,  $C = 0.73$ )

**HPLC-ESI** ( $C_{18}$ grav\_split4-Pos):  $R_T = 9.21$  min;  $m/z = 455.4$   $[M + H]^+$ .

**IR:** 3304  $cm^{-1}$  (s), 3032 (m), 2940 (m), 1688 (s), 1587 (s), 1537 (s), 1430 (s), 1343 (m), 1246 (s), 1125 (s), 1055 (s), 1026 (s), 880 (m), 738 (m), 695 (s).

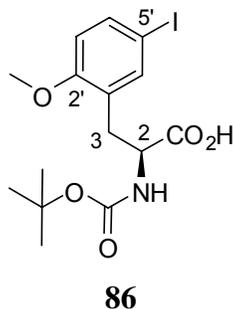
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2.93$ - $2.97$  (dd,  $^3J = 6.74, 6.84$  Hz, 1H, 2-H), 3.27 (dd,  $^3J = 6.64, 6.94$  Hz, 1H, 2-H), 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ) 4.52 (dd,  $J = 5.08$  Hz, 1H, 1-H), 5.03 (m, 2H,  $PhCH_2O$ ), 6.67 (d,  $J = 8.60$  Hz, 1H, 3'-H), 7.33 (m, 5H, Ar-H), 7.48 (d,  $J = 2.16$  Hz, 1H, 6'-H), 7.55 (dd,  $J = 8.60, 2.16$  Hz, 1H, 4'-H).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $(CD_3)_2OD$ ):  $\delta = 34.4$  (C-2), 56.8 (OCH), 66.1 (C-1), 68.3 ( $PhCH_2O$ ), 83.8 (C-5'), 114.8 (C-3'), 128.8 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.2 (Ar-C),

130.3 (Ar-C), 139.0 (Ar-C), 141.6 (Ar-C), 143.6 (Ar-C), 159.2 (Ar-C), 160.9 (Ar-C), 181.0 (COOH).

**HR-MS(FAB):** für  $C_{18}H_{18}INO_5$   $[M+H]^+$  berechnet 455.0229, gefunden: 455.0260.

**(S)-2-(tert-Butyloxycarbonylamino)-3-(5'-iodo-2'-methoxyphenyl)-propionsäure:**



(S)-2-Amino-3-(5'-iodo-2'-methoxyphenyl)-propionic acid-Hydrochloride **64** (2,00 g, 5.59 mmol, 1,0 Äq) wurden in 50 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und 20 ml einer 2 N Natriumhydroxid-Lösung wurde zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von Di-tert-butylcarbonat (1.83 g, 8.39 mmol, 1.5 Äq) in 2 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit 1 N Salzsäure auf pH 2 gebracht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (7 / 1),  $R_f = 0.46$ . Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 2.16 g (5.13 mmol, 92 %)

**Schmelzpunkt:** 121-124 °C

$[\alpha]_D^{20} = +13.3^\circ$  (MeOH, C = 1.0)

**HPLC-ESI (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):**  $R_T = 10.21$  min;  $m/z = 322.0$   $[M-Boc+H]^+$ .

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3277$   $cm^{-1}$  (m), 2921 (m), 1734 (s), 1568 (m), 1521 (s), 1484 (s), 1250 (s), 1203 (s), 1120 (s), 1027 (s), 880 (m), 805 (s).

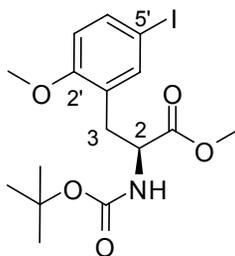
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.39$  (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.76 (dd,  $J = 3.72, 6.41$  Hz, 1H, 2-H), 3.16-3.21 (dd,  $J = 4.88, 6.74$  Hz, 1H, 2-H), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.42 (dd,  $J = 4.88, 4.78$  Hz, 1H,

1-H), 6.77 (dd,  $J = 8.60$  Hz, 1H, 3'-H), 7.46 (d,  $J = 2.16$  Hz, 1H, 6'-H), 7.53 (dd,  $J = 8.56$ , 2.12 Hz, 1H, 4'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 29.6$  ( $3\times\text{CH}_3$ ), 34.6 (C-2), 56.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 81.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 83.5 (C-5'), 138.9 (Ar-C), 138.9 (Ar-C), 141.6 (Ar-C), 160.1 (NHCOO), 166.8 (COOH).

**HR-MS(FAB)**: für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{INO}_5$   $[\text{M}]^+$  berechnet 421.0386, gefunden: 421.0416.

**(S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-(2'-methoxy-5'-iodphenly)propionsäure-methylester:**



**87**

**(S)-2-(tert-Butyloxycarbonylamino)-3-(5'-iodo-2'-methoxyphenyl)propionsäure **86****

(2.11 g, 5.01 mmol, 1.0 Äq) wurde in 40 ml Aceton gelöst und Kaliumcarbonat (1.38 g, 10.02 mmol, 2.0 Äq) zugegeben. Nach Zugabe von Iodmethan (0.47 ml, 7.51 mmol, 1.5 Äq) wurde die Lösung bei 65 °C für 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rest wurde mit 30 ml Wasser versetzt und dreimal mit 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (3 / 1),  $R_f = 0.49$ . Das Produkt wurde als weiß-gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 2.06 g (4.75 mmol, 95 %)

**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $R_T = 10.21$  min;  $m/z = 336.0$   $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ .

**Schmelzpunkt:** 174-176 °C

$[\alpha]_D^{20} = +12.9^\circ$  (MeOH,  $c = 1.5$ )

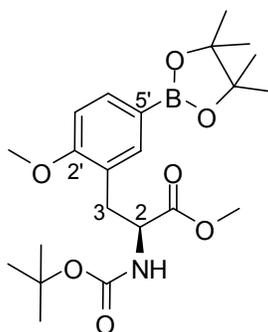
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3367$   $\text{cm}^{-1}$  (w), 2975 (w), 1708 (s), 1489 (s), 1364 (m), 1251 (s), 1159 (s), 1048 (s), 1016 (s), 861 (w), 811 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.39 (s, 9 H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.77 (dd,  $J$  = 4.68, 6.64 Hz, 1H, 2-H), 3.17-3.21 (dd,  $J$  = 6.64, 2.74 Hz, 1H, 2-H), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (dd,  $J$  = 5.68, 5.44 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 6.77 (dd,  $J$  = 8.60 Hz, 1H, 3'-H), 7.43 (s, 1H, 6'-H), 7.53 (dd,  $J$  = 8.6, 2.16 Hz, 1H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 29.5 (3×CH<sub>3</sub>), 34.6 (C-2), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 ( $\alpha$ -H), 56.9 (OCH<sub>3</sub>), 81.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.8 (C-5'), 114.8 (C-3'), 130.2 (Ar-C), 139.1 (Ar-C), 141.6 (Ar-C), 158.5 (Ar-C), 160.0 (COO), 175.1 (COO).

**HR-MS(FAB)**: für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> berechnet 435.0543, gefunden: 435.0513.

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



**46**

(S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-(2'-methoxy-5'-iodphenyl)propionsäure-methylester **87** (1.00 g, 2.30 mmol, 1.0 Äq) wurde in 20 ml trockenem DMSO gelöst und mit Kaliumacetat (0.68 g, 6.9 mmol, 3.0 Äq) versetzt. Die erhaltene Suspension wurde 30 min mit Argon entgast. Dann wurden *bis*-Pinacolatodiboran (0.70 g, 2.76 mmol, 1.2 Äq) und PdCl<sub>2</sub>(dppf) (84.14 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 20 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden 50 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde dreimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (3 / 1), R<sub>f</sub> = 0.31. Das Produkt wurde als weiß-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 936 mg (2.15 mmol, 94 %)

**HPLC-ESI:** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 10.49 min; m/z = 458.1 [M+Na]<sup>+</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 1.8° (CHCl<sub>3</sub>, C = 1.0)

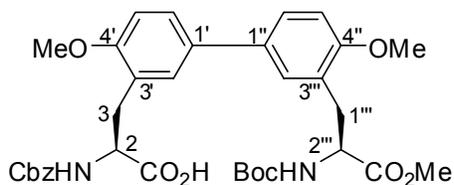
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2964 cm<sup>-1</sup> (w), 2874 (w), 1665 (s), 1585 (s), 1473 (s), 1389 (m), 1266 (s), 1243 (s), 1176 (s), 1121 (s), 1018 (s), 881 (s), 817 (s), 643 (s), 610 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.35 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.88 (dd, *J* = 6.54, 8.76 Hz, 1H, 2-H), 3.18 (dd, *J* = 6.74, 6.64 Hz, 1H, 2-H), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (dd, *J* = 5.88, 5.76 Hz, 1H, 1-H), 6.96 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H, 3'-H), 7.51 (s, 1H, 6'-H), 7.66 (dd, *J* = 8.20 Hz, 1H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 25.8 (3×CH<sub>3</sub>), 29.3 (3×CH<sub>3</sub>), 34.6 (C-2), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (C-1), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 81.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111.5 (C-4'), 126.3 (C-5'), 137.4 (Ar-C), 139.6 (Ar-C), 162.5 (HNCOO), 175.1 (COOCH<sub>3</sub>).

**HR-MS(FAB):** für C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>BNO<sub>7</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> berechnet 435.2428, gefunden: 435.2413.

**(2*S*,2''*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(4',4''-bis-methoxy-3''-[2''*''*-tert-butylloxycarbonylamino-2''*''*-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-3'-yl)-propionsäure:**



**63**

Die Säure **45** (218 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq) und der Ester **46** (250 mg, 0.57 mmol, 1.2 Äq) wurden in 7 ml Dioxan gelöst und mit einer Lösung von Cäsiumcarbonat (469.28 mg, 1.44 mmol, 3.0 Äq) in 0.8 ml Wasser versetzt. Die erhaltene Suspension wurde 30 min mit Argon entgast. Dann wurden Palladium(II)-acetat (21.6 mg, 0.096 mmol, 0.2 Äq) und Tri(*O*-toly)phosphin (58.4 mg, 0.096 mmol, 0.4 Äq) zugegeben und die Reaktionsmischung 20 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden 30 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde dreimal mit 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit

30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (7 / 1),  $R_f = 0.52$ . Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 171.72 mg (0.27 mmol, 56 %)

**Schmelzpunkt:** 113-115 °C

$[\alpha]_D^{20} = +20.1^\circ$  (MeOH,  $c = 1.2$ )

**HPLC-ESI** ( $C_{18}$ grav\_split4-Pos):  $R_T = 9.79$  min;  $m/z = 659.2$   $[M+Na]^+$

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3340$   $cm^{-1}$  (w), 2939 (w), 1709 (s), 1069 (m), 1492 (s), 1437 (m), 1243 (s), 1162 (m), 1024 (s), 853 (m), 738 (m), 697 (m).

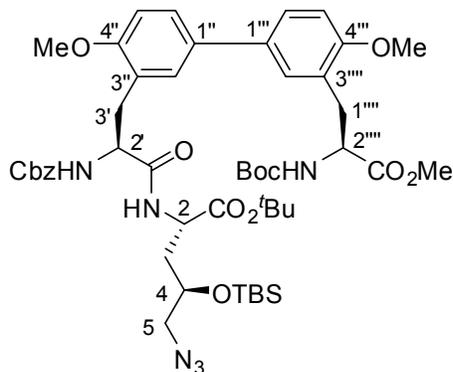
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 1.35$  (s, 9 H,  $3 \times CH_3$ ), 2.87-3.36 (m, 4H, 3-H, 1'''-H), 3.68 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $PhOCH_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $PhOCH_3$ ), 4.48 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.54 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 5.02 (m, 2H,  $PhCH_2O$ ), 6.98 (m, 2H, Ar-H), 7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.44 (m, 5H, Ar-H).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 25.9$  ( $3 \times CH_3$ ), 29.3 (C-3, C-1'), 56.8 ( $\alpha$ -C), 56.9 ( $OCH_3$ ), 68.3 ( $PhCH_2O$ ), 76.7 ( $C(CH_3)_3$ ), 112.6 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 131.4 (Ar-C), 138.9 (Ar-C), 162.5 (C=O), 168.9 (C=O), 175.1 (C=O).

**HR-MS**(FAB): für  $C_{34}H_{40}N_2O_{10}Na^+$   $[M+Na]^+$  berechnet 659.2575, gefunden: 659.2550.

## 6.2.3 Versuche zu Kapitel 4.1.4

**(2*S*,5*R*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino)-3'-{4'',4'''-bis-methoxy-3''''-[2''''-*tert*-butyloxycarbonylamino-2''''-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-5-azido-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pentansäure-*tert*-butylester:**



66

Die Säure **63** (161.70 mg, 0.254 mmol, 1.0 Äq) wurde in 15 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden (2*S*,4*R*)-*tert*-Butyl-2-amino-5-azido-4-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)pentanoat **47** (105 mg, 0.305 mol, 1.2 Äq.), HOBT (41.21 mg, 0.31 mmol, 1.2 Äq.) und Dimethylethylamin (50.41 µl, 0.31 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 58.47 mg, 0.31 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und dann 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und je einmal mit 15 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 30 ml 1 N Natriumhydrocarbonat und 30 ml ges. Natriumchlorid-lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1), R<sub>f</sub> = 0.63. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 188.8 mg (0.20 mmol, 77 %)

**Schmelzpunkt:** 134-138 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 12.6° (MeOH, c = 0.5)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 12.89 min; m/z = 985.2 [M+Na]<sup>+</sup>

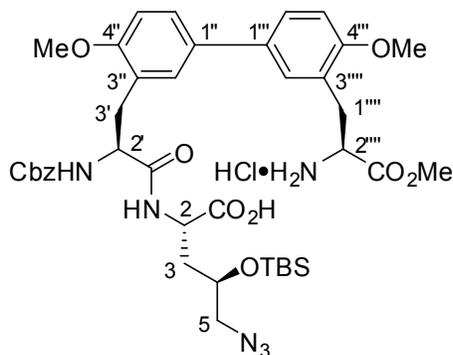
**IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3344 cm<sup>-1</sup> (m), 2978 (w), 2123 (s), 1732 (m), 1688 (m), 1652 (s), 1523 (s), 1495 (s), 1439 (s), 1245 (s), 1167 (s), 1167 (s), 1136 (s), 1025 (w), 805 (s), 742 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.12 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 9H, *Ot*Bu), 1.45 (s, 9H, *Ot*Bu), 1.70-1.89 (m, 2H, 3-H), 2.89-3.00 (m, 2H, 3'-H, 1''''-H), 3.19-3.25 (m, 2H, 3'-H, 1'''-H), 3.44-3.47 (m, 1H, 4-H), 3.60 (dd, *J* = 5.18, 5.28 Hz, 1H, 5-H), 3.69 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.78 (dd, *J* = 5.26 Hz, 1H, 5-H), 3.92 (s, 6H, 2×PhOCH<sub>3</sub>), 4.46-4.53 (m, 1H, 3× $\alpha$ -H), 5.01 (q, *J* = 10.68 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 7.01 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H, Ar-H), 7.26 (m, 5H, Ar-H), 7.36-7.47 (m, 4H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = -4.8 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.72 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.9 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.3 (C-3', C-1''''), 33.9 (C-3), 34.9 (C-2), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 53.21 ( $\alpha$ -C), 56.7 (PhOCH<sub>3</sub>), 62.5, 68.3, 81.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 112.5 (Ar-C), 112.5 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 131.1 (Ar-C), 138.7 (Ar-C), 158.4 (C = O), 158.9 (C = O), 172.7 (C = O), 175.1 (C = O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>45</sub>H<sub>62</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 963.4894, gefunden: 963.4894.

**(2*S*,3*R*,2'*S*,2''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino)-3'-{4'',4'''-bis-methoxy-3'''-[2''''-amino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-5-azido-4-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)propylpropionsäure-Hydrochlorid:**

**62**

Der Ester **66** (42 mg, 0.043 mmol, 1.0 Äq) und 2,6-Lutidin (202.0 µl, 186.5 mg, 1.74 mol, 40 Äq.) wurden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde Triethylsilyltrifluoromethanesulfonat (198.2 µl, 230.0 mg, 0.87 mol, 20 Äq.) bei 0 °C langsam zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde zu der Reaktionsmischung ges. wässrige Ammoniumchlorid Lösung (15 ml) zugegeben und für 4 h stark gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (10 / 1),  $R_f = 0.46$ . Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 40.0 mg (0.049 mmol, quantitativ)

**Schmelzpunkt:** 205-207 °C

$[\alpha]_D^{20} = -26.4^\circ$  (C = 1, CHCl<sub>3</sub>)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):  $R_T = 8.75$  min;  $m/z = 807.3$  [M-Cl]<sup>+</sup>

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3275$  cm<sup>-1</sup> (m), 3038 (m), 2943 (w), 2123 (s), 1730 (m), 1692 (m), 1639 (s), 1533 (s), 1494 (s), 1440 (s), 1376 (s), 1242 (s), 1129 (s), 1027 (w), 803 (s), 774 (s), 697 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 0.11$  (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 (m, 2H, 5-H), 1.69 (t,  $J = 7.75$  Hz, 1H, 3-H), 1.89 (t,  $J = 6.90$  Hz, 1H, 3'-H), 3.00-3.41 (m, 4H, 3'-H, 1''''-H)

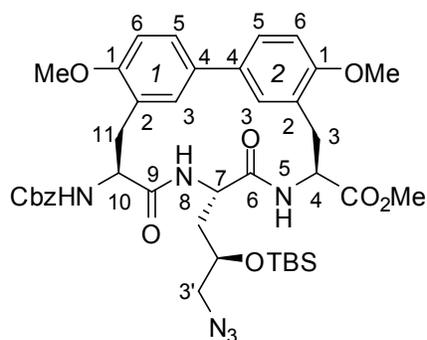
H), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 4.27 (t, *J* = 6.64 Hz, 1H, α-H), 4.51-4.55 (m, 2H, 2×α-H), 4.97-5.08 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 6.96-7.02 (m, 2H, Ar-H), 7.27 (m, 5H, Ar-H), 7.47-7.51 (m, 4H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 54.3, 56.9, 63.4, 66.8 (PhCH<sub>2</sub>O), 112.9 (Ar-C), 112.9 (Ar-C), 124.9 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 135.5 (Ar-C), 138.9 (Ar-C), 159.1 (Ar-C), 159.1 (Ar-C), 172.5 (C=O), 174.3 (C=O).

HR-MS(ESI): für C<sub>40</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>Si<sup>+</sup> [M-Cl]<sup>+</sup> berechnet 807.3743, gefunden: 807.3743.

## 6.2.4 Versuche zu Kapitel 4.1.5

**(4*S*,7*S*,10*S*,2'*R*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-(3'-azido-2'-*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)propyl)-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



**69**

HATU (47.5 mg, 0.13 mmol, 1.2 Äq.) und HOAT (17.01 mg, 0.13 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden die Propionsäure **62** (87.1 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) und Diisopropylethylamin (37.8 µl, 29.6 mg, 0.24 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft und wurde anschließend für 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis auf ca. 40 ml eingengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die

vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (13 / 1),  $R_f = 0.58$ . Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 70.7 mg (0.09 mmol, 83 %)

**Schmelzpunkt:** > 210 °C. (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -0.74^\circ$  (C = 0.8, DMSO)

**HPLC-ESI** ( $C_{18}$ grav\_split4-Pos):  $R_T = 12.78$  min;  $m/z = 789.3$   $[M+H]^+$

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3266$   $cm^{-1}$  (m), 2929 (m), 2857 (w), 2121 (s), 1643 (s), 1495 (s), 1244 (s), 1026 (w), 827 (s).

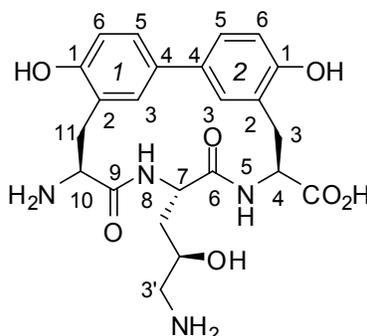
**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0.11$  (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.81-2.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.55-3.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.51 (t,  $J = 5.96$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.76-4.85 (m, 2H,  $2 \times \alpha$ -H), 5.04-5.11 (q,  $J = 10.08$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 6.47 (d,  $J = 7.24$  Hz, 1H, Ar-H), 6.98-7.08 (m, 3H, Ar-H), 7.35-7.38 (m, 5H, Ar-H), 8.68 (d,  $J = 9.04$  Hz, 1H, NH), 9.19 (d,  $J = 9.04$  Hz, 1H, NH).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -4.7$  (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 51.8, 53.2, 55.0, 56.4, 61.1, 66.3, 67.1, 111.5 (Ar-C), 122.4 (Ar-C), 125.3 (Ar-C), 127.0 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 132.4 (Ar-C), 132.6 (Ar-C), 137.8 (Ar-C), 156.5 (Ar-C), 157.4 (Ar-C), 170.8 (C = O), 172.2 (C = O), 172.7 (C = O).

**HR-MS**(ESI): für  $C_{40}H_{53}N_6O_9Si^+$   $[M+H]^+$  berechnet 789.3638, gefunden: 789.3640.

## 6.2.5 Versuche zu Kapitel 4.1.6

## Biphenomycin B



13

Der Ester **69** (75 mg, 0.095 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 9 ml THF gelöst. Zu der Reaktionsmischung wurde eine Lösung von Trimethylphosphin (380  $\mu$ l, 1 M in THF, 0.38 mmol, 4.0 Äq.) und 0.1 M wässriger Natriumhydroxid-Lösung (2.8 ml, 0.28 mmol, 3 Äq.) zugegeben und 6 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit 1 M HCl-Lösung verestert und 8 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der farblose feste Rückstand im Vakuum getrocknet. Der Feststoff (10 mg, 17.13  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde bei 0°C eine Bortribromid-Lösung (1 M in Dichormethan, 1.9 ml, 1.9 mmol, 20 Äq) über 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 1 ml abs. Methanol und 0.5 ml 0.1 M wässriger Lithiumhydroxid Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 23.4 mg (0.05 mmol, 52 %)

**Schmelzpunkt:** > 215 °C. (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = +4.45^\circ$  (C = 0.375, 1 M HCl)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 2.25 min; m/z = 473.1 [M+H]<sup>+</sup>

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3270$  cm<sup>-1</sup> (m), 3078 (m), 2928 (w), 1637 (s), 1390 (s), 1242 (s), 848 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1.78$ -1.79 (m, 1H, 1'-H), 1.95-1.98 (m, 1H, 1'-H\*), 2.73-2.78 (m, 1H, 3-H), 2.94 (m, 1H, 11-H), 3.03 (m, 1H, 11-H\*), 3.31 (m, 1H, 2'-H), 3.57 (m, 3H, 3-H\*, 3'-H), 3.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, 10-H), 4.13-4.35 (m, 1H, 4-H), 4.79-4.80 (m, 1H, 7-H),

6.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 3H, Ar-H), 8.72 (s, 2H, 5-NH, 8-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 29.5$  (C-3), 33.1 (C-11), 35.3 (C-1'), 51.3 (C-7), 51.6 (C-2'), 54.5 (C-10), 55.0 (C-4), 63.2 (C-3'), 116.2 (C-2<sup>6</sup>), 116.4 (C-1<sup>6</sup>), 124.4 (C-2<sup>5</sup>), 125.0 (C-1<sup>2</sup>), 125.1 (C-2<sup>2</sup>), 127.2 (C-2<sup>3</sup>), 128.0 (C-1<sup>3</sup>), 128.7 (C-1<sup>5</sup>), 131.7 (C-1<sup>4</sup>), 132.0 (C-2<sup>4</sup>), 154.8 (C-2<sup>1</sup>), 155.3 (C-1<sup>1</sup>), 170.6 (C-6), 172.3 (C-9), 176.7 (CO<sub>2</sub>H).

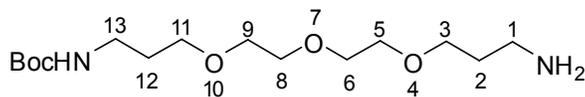
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.17$ -2.22 (m, 2H), 2.92 (dd,  $J = 5.60, 8.32$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 7.62, 3.12$  Hz, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.95 6.98-6.99 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.40$  Hz, 1H), 7.52 (m,  $J = 8.40$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, D<sub>2</sub>O/Dioxan- $d_8$  1:1):  $\delta = 29.51$  (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 50.2 ( $\alpha$ -C), 54.2 ( $\alpha$ -C), 55.0 ( $\alpha$ -C), 115.4 (Ar-C), 116.3 (Ar-C), 124.3 (Ar-C), 125.4 (Ar-C), 124.5 (Ar-C), 125.5 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 132.2 (Ar-C), 153.6 (Ar-C), 171.4 (C=O), 175.1 (C=O), 176.8 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 473.2031, gefunden: 473.2026.

## 6.2.6 Versuche zu Kapitel 4.1.9

### Mono-Boc-Peg-Amin:



**142**

4,7,10-Trioxa-1,13-tridecadiamin **140** (10.1 g, 45.82 mmol, 4 Äq) wurde in Tetrahydrofuran (50 ml) gelöst und zu der Reaktionsmischung wurde Di-*tert*-butylpyrocarbonat (2.5 g, 11.46 mmol, 1.0 Äq) in 20 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C über 1 h zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurden das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rest wurde mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen und filtriert. Anschließend erfolgte eine Aufreinigung des Feststoffs durch Flash-Säulenchromatographie mit

Ethylacetat / Methanol / Ammoniumhydroxid (90 / 10 / 3 bis 80 / 20 / 4). Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 3.27 g (10.2 mmol, 89 %)

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (Ethylacetat / Methanol / Ammoniumhydroxid 50:50:4 (v/v)).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 11.65 min; m/z = 321.0 [M+H]<sup>+</sup>

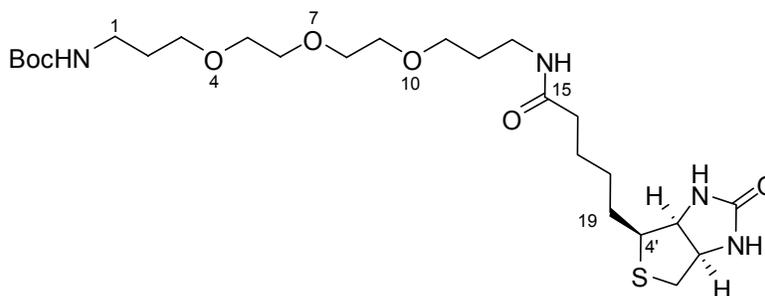
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3358 cm<sup>-1</sup> (w), 2929 (m), 2865 (m), 1703 (s), 1521 (s), 1389 (s), 1248 (s), 1170 (s), 1105 (s), 859 (m), 778 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.39 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.65-1.74 (m, 4H, 2-H, 12-H), 2.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 3.18 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, 13-H), 3.48-3.55 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 3.59-3.61 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 5.12 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.7 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 69.9 (CH<sub>2</sub>), 70.5 (CH<sub>2</sub>), 70.5 (CH<sub>2</sub>), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 77.4 (CH<sub>2</sub>), 79.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 156.4 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 321.2384, gefunden: 321.2380.

### Mono-Boc-Peg-Amino-Biotin:



### 143

Mono-Boc-Peg-Amin **142** (0.5 g, 1.56 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Zu der Lösung wurden Biotin (0.57 g, 2.34 mol, 1.5 Äq.) und Diisopropylethylamin (0.41 ml, 0.32 g, 2.50 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *O*-Benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat (HBTU, 0.77 g, 2.03 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel

abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (10 / 1 bis 6 / 1). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 648 mg (1.19 mmol, 76 %)

**R<sub>f</sub>:** 0.46 (Ethylacetat / Methanol / Ammoniumhydroxid 75:25:2 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** 80-82 °C

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 8.38 min; m/z = 547 [M+H]<sup>+</sup>

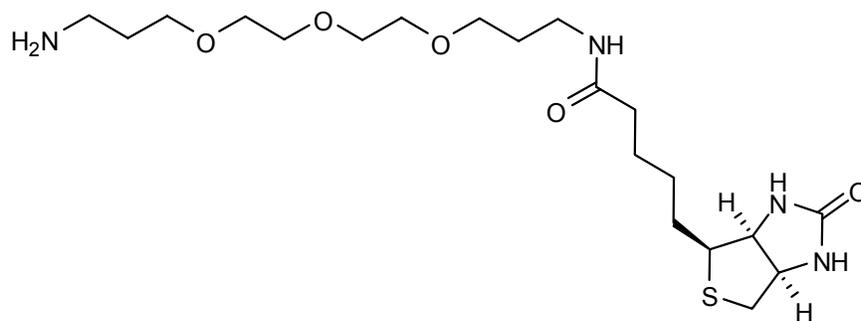
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 36.5° (C = 0.5, CH<sub>3</sub>OH).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3294 cm<sup>-1</sup> (m), 2926 (m), 2864 (m), 1699 (s), 1642 (m), 1541 (m), 1458 (m), 1391 (m), 1248 (m), 1168 (m), 1107 (s), 842 (s), 779 (w), 694 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (s, m, 11H, 3×CH<sub>3</sub>, 17-H), 1.63-1.77 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 2.71-2.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.13-3.20 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, α-H), 3.32 (q, J = 6.13 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.50-3.64 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>), 3.11 (q, J = 4.1 Hz, 1H, α-H), 4.50 (q, J = 4.1 Hz, 1H, α-H), 5.06 (s, 1H, NH), 5.62 (s, 1H, NH), 6.26 (s, 1H, NH), 6.64 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.9 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (α-C), 60.56 (α-C), 62.15 (α-C), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 70.1 (CH<sub>2</sub>), 70.3 (CH<sub>2</sub>), 70.4 (CH<sub>2</sub>), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 79.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 156.5 (C=O), 164.3 (C=O), 173.6 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 547.3160, gefunden: 547.3152.

**Mono-Amino-Biotin:****144**

Mono-Boc-Peg-Amino-Biotin **143** (30 mg, 54.8  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 6 ml Dioxan gelöst und mit 4 ml 37%iger wässriger HCl-Lösung versetzt. Die Lösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung wurde 10 ml Dioxan zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** quantitativ (nach HPLC-ESI berechnet)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : + 44.0° (C = 0.5, CH<sub>3</sub>OH).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 4.32 min; m/z = 447.3 [M+H]<sup>+</sup>

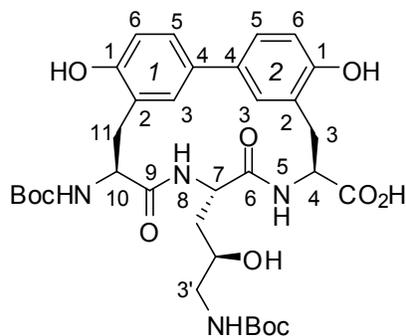
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2927 cm<sup>-1</sup> (m), 2871 (m), 1663 (s), 1611 (s), 1456 (m), 1250 (m), 1080 (s), 1028 (m), 842 (s), 755 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.17-1.74 (br s, 10H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.52-3.12 (br s, 9H), 3.34-3.44 (m, 12H), 4.21- 4.50 (m, 1H,  $\alpha$ -H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 27.7, 28.9, 30.1, 30.5, 31.0, 37.0, 39.2, 40.9, 41.4, 57.6, 63.9, 65.5, 70.4, 71.1, 71.8, 71.9, 72.0, 72.2.

**HR-MS**(ESI): für C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 447.2638, gefunden: 447.2627.

**(4*S*,7*S*,10*S*,2'*R*)-10-*tert*-Butylcarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-(3'-*tert*-butyl-carbonylamino-2'-(hydroxy)propyl)-5,8-diaza-6,9-dioxo 1,2(4,2)dibenzena-cycloundecaphan-4-carbonsäure:**

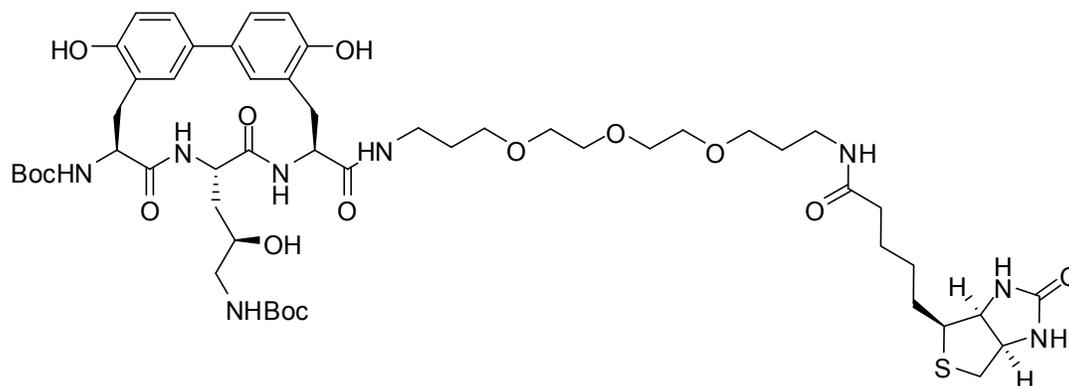


**145**

Biphenomycin B (**13**) (10.0 mg, 0.02 mmol, 1,0 Äq) wurde in Dioxan/Wasser (5 ml, 1:1) gelöst und wässrige Natriumhydroxid-Lösung (1 N in Wasser, 42  $\mu$ l, 0.04 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (13.8 mg, 0.06 mmol, 3.0 Äq) in 2 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit 1 N Salzsäure auf pH 2 gebracht und mit Ethylacetat (3  $\times$  3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde nicht aufgereinigt und direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

**Ausbeute:** 85 % (nach HPLC-ESI berechnet.)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 9.29 min; m/z = 672.72 [M+H]<sup>+</sup>

**10,3'-Di-*tert*-butylcarbonylamino-(Biphenomycin B)-Peg-Biotin:****146**

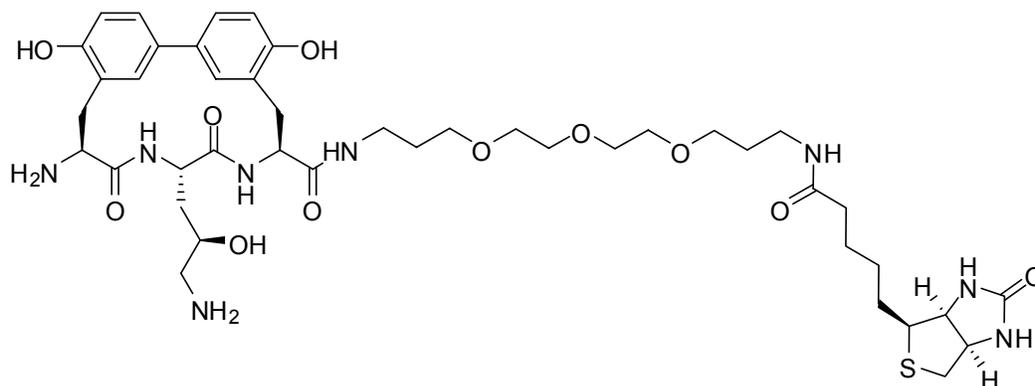
Die Carbonsäure **145** (7.0 mg, 10.41  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Zu der Lösung wurden Mono-Amino-Biotin **144** (7.0 mg, 15.6  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.), HOBT (2.1 mg, 15.6  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) und Diisopropylethylamin (2.96 mg, 3.78  $\mu\text{l}$ , 22.9  $\mu\text{mol}$ , 2.2 Äq.) zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 3.0 mg, 15.6  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC.

**Ausbeute:** 64 % (nach HPLC-ESI berechnet)

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3320 \text{ cm}^{-1}$  (m), 2944 (w), 2930 (m), 2832 (w), 1656 (w), 1449 (m), 1114 (w), 1021 (s), 676 (w).

**HPLC-ESI** (C18grav\_split4-Pos):  $R_T = 9.16 \text{ min}$ ;  $m/z = 1101.22 \text{ [M+H]}^+$

**HR-MS**(ESI): für  $\text{C}_{53}\text{H}_{81}\text{N}_8\text{O}_{15}\text{S}^+$   $[\text{M+H}]^+$  berechnet 1101.5537, gefunden: 1101.5547.

**Biphenomyacin B-Peg-Biotin:****139**

10,3'-Di-tert-butylcarbonylamino-(Biphenomyacin B)-Peg-Biotin **146** (6.0 mg, 5.44  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q.$ ) wurde in 6 ml Dioxan gelöst und mit 4 ml 37 %iger wässriger HCl-Lösung versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. Zu der Lösung wurde 10 ml Dioxan zugegeben und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** quantitativ (nach HPLC-ESI berechnet.)

**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $R_T = 5.53$  min;  $m/z = 901.3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Schmelzpunkt:**  $> 132^\circ\text{C}$  (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20}$ :  $+ 5.5^\circ$  (DMSO,  $c = 0.4$ )

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3232$  (m), 3065 (m), 2930 (m), 2872 (m), 1655 (s), 1546 (m), 1501 (m), 1439 (s), 1352 (w), 1262 (s), 1113 (s), 819 (w).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 1.27\text{-}1.37$  (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 3H), 1.63-1.73 (m, 5H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.08 (t,  $J = 7.40$  Hz, 2H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 6H), 3.22-3.25 (m, 3H), 3.42-3.55 (m, 13H), 3.65-3.72 (m, 2H), 4.16-4.17 (m, 2H), 4.32-4.35 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-H}$ ), 4.70-4.76 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-H}$ ), 4.82-4.88 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-H}$ ), 5.36 (s, 1H), 6.42 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-H}$ ), 6.39 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.85-6.96 (m, 3H, Ar-H), 7.21-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.79-7.82 (t,  $J = 5.20$  Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.19 (s, 4H), 8.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH), 9.22 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, NH), 9.55 (s, 1H), 9.77 (s, 1H).

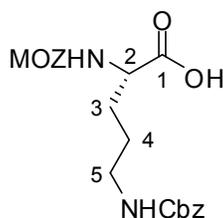
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 25.8, 26.2, 28.9, 29.1, 30.1, 30.3, 36.1, 36.6, 36.9, 37.8, 48.03, 50.6, 56.3, 60.1, 61.9, 68.9, 70.4, 70.5, 70.6, 110.2, 129.2, 129.4, 129.8, 131.7, 131.9$ .

**HR-MS** (ESI): für  $\text{C}_{53}\text{H}_{81}\text{N}_8\text{O}_{15}\text{S}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet 901.4488, gefunden: 901.4493.

### 6.3 Versuche zu Kapitel 4.2

#### 6.3.1 Versuche zu Kapitel 4.2.2

(S)-5-Benzyloxycarbonylamino-2-(4'-methoxybenzyloxy)carbonylamino pentansäure:



**156**

(S)-2-Amino-5-(benzyloxycarbonylamino)pentansäure **153** (1.0 g, 3.76 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 ml Dioxan / Wasser (1:1) gelöst und Triethylamin (1.17 ml, 0.84 g, 8.27 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 2-(4'-Methoxybenzylcarbonyloxyimino)-2-phenylacetone (MOZ-ON) (1.4 mg, 4.51 mmol, 1.2 Äq.) in 2 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N Salzsäure auf pH 1 gebracht und dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (7 / 1),  $R_f = 0.47$ . Das Produkt wurde als weiß-gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.66 mg (3.8 mmol, quantitativ)

$[\alpha]_D^{20} = -3.3^\circ$  (C = 0.5, MeOH)

**HPLC-ESI** ( $C_{18}$ grav\_split4-Pos):  $R_T = 8.70$  min;  $m/z = 453.15$  [M+Na]<sup>+</sup>

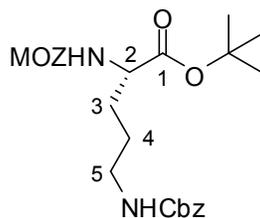
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3324$  (m), 2937 (m), 1691 (s), 1612 (m), 1513 (s), 1415 (m), 1241 (s), 1175 (m), 1028 (s), 849 (m), 821 (m), 776 (m), 738 (m), 697 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.59$ -1.89 (m, 4H, 3-H, 4-H), 3.15 (t,  $J = 6.74$  Hz, 2H, 5-H), 3.80 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 4.14 (dd,  $J = 8.76, 6.64$  Hz, 1H, 2-H), 5.53 (q,  $J = 8.78$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 5.08 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.30-7.36 (m, 7H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 28.0$  (C-4), 31.0 (C-3), 42.0 (C-5), 56.34 ( $\text{CH}_3$ ), 68.0 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 68.1 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 115.5 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 130.8 (Ar-C), 131.4 (Ar-C), 139.1 (Ar-C), 159.3 (C=O), 159.6 (C=O), 167.7 (Ar-C).

**HR-MS**(ESI): für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet 453.1632, gefunden: 453.1632.

**(S)-5-Benzyloxycarbonylamino-2-(4'-methoxybenzyloxy)carbonylamino pentansäure-*tert*-butylester:**



**157**

Die Säure **156** (0.6 g, 1.39 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (25 ml) gelöst und *tert*-Butylisoharnstoff (0.28 g, 1.39 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach Erhitzen bei 40 °C für 2 h wurde weitere *tert*-Butylisoharnstoff (0.28 g, 1.39 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und unter Rückfluß 6 h erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (30 ml) zugegeben und dreimal mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1),  $R_f = 0.54$ . Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 0.42 mg (0.86 mmol, 62 %)

$[\alpha]_D^{20} = +7.3^\circ$  (C = 1,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $R_T = 9.71$  min;  $m/z = 486.55$   $[\text{M}]^+$

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3366$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2962 (m), 1730 (s), 1692 (s), 1517 (s), 1453 (m), 1348 (s), 1238 (s), 1212 (s), 1158 (s), 1057 (s), 967 (s), 822 (s), 756 (s), 699 (s).

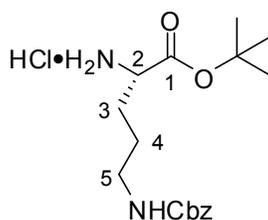
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.44$  (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 1.53-1.82 (m, 4H, 3-H, 4-H), 3.20 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H, 5-H), 3.79 (s, 3H,  $\text{PhOCH}_3$ ), 4.24 (q,  $J = 6.13$  Hz, 1H, 2-H), 4.85 (s, 1H, NH), 5.08

(q,  $J = 8.78$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 5.29 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 5.31 (s, 1H, NH), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.27-7.35 (m, 7H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 26.2$  (C-4), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (C-3), 42.0 (C-5), 54.5 (C-2), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 67.2 (PhCH<sub>2</sub>O), 67.3 (PhCH<sub>2</sub>O), 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 114.5 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 134.2 (Ar-C), 137.1 (Ar-C), 156.5 (C=O), 156.9 (C=O), 160.2 (Ar-C), 171.8 (C=O).

HR-MS(ESI): für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> berechnet 509.2258, gefunden: 509.2251.

**(S)-2-Amino-5-benzoyloxycarbonylamino-pentansäure-*tert*-butylester:** <sup>[108]</sup>



**152**

Der *tert*-Butylester **157** (1.0 g, 2.79 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 M HCl in Dioxan/Wasser Lösung (10 ml, 1 / 1) für 2 h gerührt. Zu der Lösung wurde Wasser (10 ml) gegeben und mit Ethylacetat (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (10 / 1), R<sub>f</sub> = 0.50. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 0.42 mg (0.86 mmol, 62 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.50 (Dichlormethan / Methanol, 10 / 1 (v/v))

**Schmelzpunkt:** 140-141 °C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 11.7 ° (C = 1, CH<sub>3</sub>OH)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 6.94 min; m/z = 323.0 [M-Cl]<sup>+</sup>

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3365$  cm<sup>-1</sup> (w), 2945 (m), 2863 (m), 1729 (s), 1692 (s), 1507 (s), 1446 (w), 1372 (w), 1247 (s), 1153 (s), 835 (w), 746 (m), 697 (m).

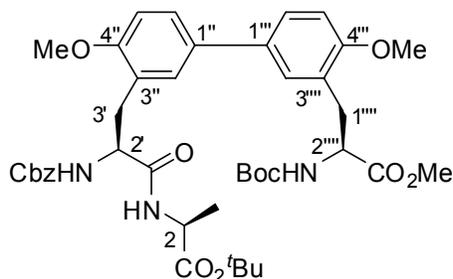
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.53$  (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.58-1.72 (m, 2H, 4-H), 1.89-1.95 (m,

2H, 3-H), 3.17-3.24 (m, 2H, 5-H), 3.96 (t,  $J = 6.16$  Hz, 1H, 2-H), 5.10 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.37-3.31 (m, 5H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 27.1$  (C-4), 28.8 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (C-3), 41.5 (C-5), 54.8 (C-2), 68.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 85.8 (PhCH<sub>2</sub>O), 129.4 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 170.2 (C=O).

HR-MS(ESI): für C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M-Cl]<sup>+</sup> berechnet 323.1965, gefunden: 323.1964.

(2*S*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino)-3'-{4'',4''''-bis-methoxy-3''''-[2''''-*tert*-butyloxy-carbonylamino-2''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-*tert*-butylester:



**159**

Die Säure **63** (104.8 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden H-Ala-O*t*Bu·HCl **150** (35.89 mg, 0.19 mol, 1.2 Äq), HOBT (26.6 mg, 0.19 mmol, 1.2 Äq) und Diisopropylethylamin (27.3  $\mu$ l, 0.19 mmol, 1.2 Äq) zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 37.8 mg, 0.19 mmol, 1.2 Äq) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und je einmal mit 15 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 30 ml 1 N Natriumhydrogencarbonat und 30 ml ges. Natriumchlorid-lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1),  $R_f = 0.65$ . Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 105 mg (0.14 mmol, 84 %)

**Schmelzpunkt:** 122-125 °C

$[\alpha]_D^{20} = +6.4^\circ$  (MeOH,  $c = 0.5$ )

**HPLC-ESI** ( $C_{18}$ grav\_split4-Pos):  $R_T = 11.21$  min;  $m/z = 786.20$   $[M+Na]^+$

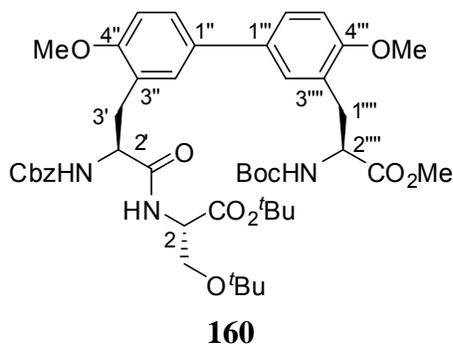
**IR**:  $\tilde{\nu} = 3307$   $cm^{-1}$  (w), 2926 (w), 1709 (m), 1656 (m), 1493 (s), 1452 (m), 1243 (s), 1130 (m), 1026 (s), 808 (s), 772 (w), 738 (m), 697 (m), 637 (m).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 1.35$  (s, 12H,  $4 \times CH_3$ ), 1.47 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ), 2.89-3.29 (m, 4H, 3-H,  $1''''$ -H), 3.69 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 3.91 (s, 6H,  $2 \times PhOCH_3$ ), 4.29-4.31 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.47-4.51 (m, 2H,  $\alpha$ -H), 4.99-5.00 (m, 2H,  $PhCH_2O$ ), 6.99-7.01 (d,  $J = 8.60$  Hz, 2H,  $5''$ -H,  $5'''$ -H), 7.22-7.35 (m, 6H, Ar-H), 7.44-7.47 (m, 3H, Ar-H).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 18.5$  (C-3), 29.1 ( $C(CH_3)_3$ ), 29.5 (C-3', C-1'''), 50.4 ( $\alpha$ -C), 56.5 ( $PhOCH_3$ ), 112.7 (Ar-C), 124.2 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 143.5 (Ar-C), 151.8 (Ar-C), 174.1 (COO).

**HR-MS**(ESI): für  $C_{41}H_{54}N_3O_{11}^+$   $[M+H]^+$  berechnet 764.3753, gefunden: 764.3753.

**(2*S*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino)-3'-{4'',4'''-bis-methoxy-3'''-[2''''-tert-butylloxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-tert-butyl-oxo-essigsäure-tert-butylester:**



Die Säure **63** (100 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden H-Ser(*t*Bu)-*O**t*Bu-HCl **151** (47.83 mg, 0.19 mol, 1.2 Äq.), HOBT (25.4 mg, 0.19 mmol, 1.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (31.07  $\mu$ l, 0.19 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Dann wurde die Lösung auf  $0^\circ C$  gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 36.04 mg, 0.19 mmol, 1.2 Äq)

gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und dann 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und einmal mit 15 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 30 ml 1 N Natriumhydrocarbonat und 30 ml ges. Natriumchlorid-lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1), R<sub>f</sub> = 0.48. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 111.7 mg (0.14 mmol, 85 %)

**Schmelzpunkt:** 125-127 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 27.9° (MeOH, c = 0.5)

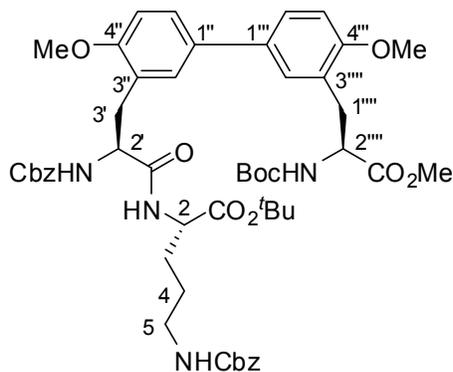
**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 11.86 min; m/z = 858.32 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.19 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.92 (dd, J = 6.74, 6.76 Hz, 2H, 3'-H, 1'''-H), 3.22 (m, 2H, 3'-H, 1'''-H), 3.69 (dd, J = 4.50, 4.30 Hz, 1H, 3-H), 3.61 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.81 (dd, J = 4.48, 4.5 Hz, 1H, 3-H), 3.91 (s, 6H, 2×PhOCH<sub>3</sub>), 4.29-4.31 (m, 1H, α-H), 4.47-4.51 (m, 2H, α-H), 4.99-5.00 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.48 (m, 2H, α-H), 4.56 (q, J = 4.82 Hz, 1H, α-H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 5''-H, 5'''-H), 7.22-7.36 (m, 4H, Ar-H), 7.35-7.47 (m, 4H, Ar-H), 5.01 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 55.8 (α-C), 56.7 (PhOCH<sub>3</sub>), 63.7 (C-3), 75.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 112.4 (Ar-C), 112.5 (Ar-C), 127.2 (Ar-C), , 129.2 (Ar-C), , 130.1 (Ar-C), 171.0 (C=O), 171.2 (C=O), 174.8 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>45</sub>H<sub>62</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 836.4328, gefunden: 836.4328.

**(2*S*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino)-3'-{4'',4''''-bis-methoxy-3''''-[2''''-*tert*-butoxycarbonylamino-2''''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-Benzyloxy-carbonylamino-pentansäure-*tert*-butylester:**



**161**

Die Säure **63** (200 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden H-Orn(Z)-O<sup>t</sup>Bu·HCl **152** (135.22 mg, 0.38 mol, 1.2 Äq.), HOBT (50.94 mg, 0.38 mmol, 1.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (144 µl, 0.69 mmol, 2.2 Äq.) gegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 72.27 mg, 0.38 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und dann 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und je einmal mit 15 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 30 ml 1 N Natriumhydrocarbonat und 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1), R<sub>f</sub> = 0.53. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 242.3 mg (0.26 mmol, 82 %)

**Schmelzpunkt:** 121-124°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 13.6 ° (C = 0.5, CH<sub>3</sub>OH)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 11.01 min; m/z = 940.7 [M]<sup>+</sup>

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3330 cm<sup>-1</sup> (w), 2936 (w), 1735 (m), 1692 (s), 1650 (s), 1520 (s), 1494 (m), 1390 (w), 1244 (s), 1160 (m), 1023 (s), 820 (w).

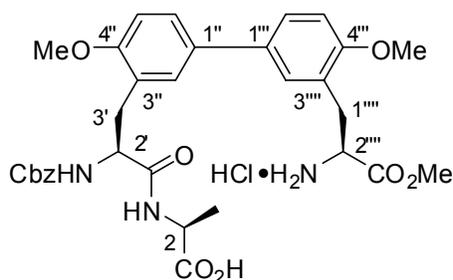
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.29 (s, 11H, 3×CH<sub>3</sub>, 4-H), 1.35 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.98-3.07 (m, 6H, 3-H, 3'-H, 1'''-H), 3.64 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 4.33-4.36 (m, 2H, 2× $\alpha$ -H), 4.47 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.96 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 5.00 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 5.20 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.77 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H, NH), 6.60 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, NH), 6.79-6.83 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.32 (m, 11H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.5 (C-4), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (C-5), 52.4, 52.6, 54.5, 54.5, 55.9, 56.0, 56.9, 66.9 (PhCH<sub>2</sub>O), 67.2 (PhCH<sub>2</sub>O), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111.10 (Ar-C), 125.5 (Ar-C), 126.8 (Ar-C), 126.8 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 133.7 (Ar-C), 136.7 (Ar-C), 137.0 (Ar-C), 155.6 (Ar-C), 156.9 (Ar-C), 157.3 (Ar-C), 171.2 (C = O), 171.3 (C = O), 173.2 (C = O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>51</sub>H<sub>65</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 941.4543, gefunden: 941.4545.

## 6.3.2 Versuche zu Kapitel 4.2.3

(2*S*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino)-3'-{4'',4''''-bis-methoxy-3''''-[2''''-amino-2''''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-Hydrochlorid:



162

Der Ester **159** (70.4 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq) wurde in 6 ml Dioxan gelöst und mit 4 ml 37 % wässriger HCl-Lösung versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 30 min gerührt, dann wurde 10 ml Dioxan zugegeben und abdestilliert. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 64.6 mg (0.09 mmol, quantitativ)

**Schmelzpunkt:** 203-206 °C

$[\alpha]_D^{20} = +12.2^\circ$  (MeOH,  $c = 0.5$ )

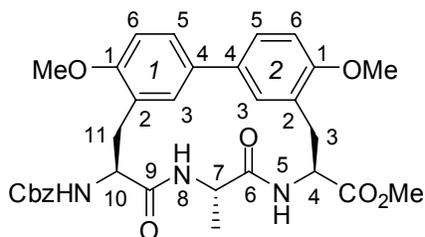
**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):  $R_T = 7.23$  min;  $m/z = 608.17$  [M-Cl]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 0.41$  (d,  $J = 7.44$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.98 (dd,  $J = 6.74, 6.84$  Hz, 1H, 3'-H), 3.18 (dd,  $J = 6.94, 7.12$  Hz, 1H, 3'-H), 3.27 (dd,  $J = 6.94, 6.84$  Hz, 1H, 1''''-H), 3.38 (dd,  $J = 8.26, 6.74$  Hz, 1H, 1''''-H), 3.81 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 4.33-4.44 (m, 2H,  $\alpha$ -H), 4.53 (q,  $J = 4.76$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 5.02 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar-H), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.24-7.29 (m, 5H, Ar-H), 7.44-7.48 (m, 4H, Ar-H), 7.61-7.66 (m, 1H, Ar-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 16.1$  (CH<sub>3</sub>), 34.1 (C-3', C-1'''), 54.6 ( $\alpha$ -C), 55.3 (COOCH<sub>3</sub>), 57.1 (PhOCH<sub>3</sub>), 57.1 (PhOCH<sub>3</sub>), 68.7 (PhCH<sub>2</sub>O), 131.0 (Ar-C), 113.3 (Ar-C), 124.6 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 136.0 (Ar-C), 159.3 (Ar-C), 171.8 (C = O) ppm.

**HR-MS**(ESI): für C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup> [M-Cl]<sup>+</sup> berechnet 608.2603, gefunden: 608.2594.

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



**163**

HATU (43.8 mg, 0.12 mmol, 1.2 Äq) und HOAT (15.65 mg, 0.12 mmol, 1.2 Äq) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden die Säure **162** (61.9 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq) und Diisopropylethylamin (35 µl, 0.2 mmol, 2.2 Äq) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft und anschließend für 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bis auf ca. 40 ml eingengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (9 / 1), R<sub>f</sub> = 0.37. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 22.3 mg (0.038 mmol, 39 %)

**Schmelzpunkt:** > 241 °C (Zersetzung)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 21.7° (C = 0.33, DMSO)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 9.93 min; m/z = 590.15 [M+H]<sup>+</sup>

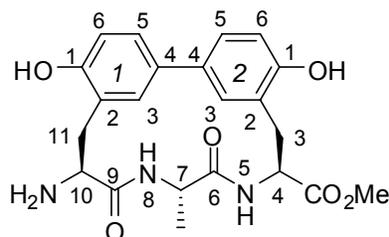
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3269 cm<sup>-1</sup> (s), 2925 (m), 2851 (w), 1745 (s), 1688 (s), 1634 (s), 1539 (s), 1494 (s), 1280 (m), 1246 (s), 1143 (m), 1028 (m), 800 (m), 697 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.28 (d, *J* = 6.44 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.83 (m, 2H, 3-H, 11-H), 3.35 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.42 (m, 2H, 3-H, 11-H), 3.75 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 4.51 (q, *J* = 4.62 Hz, 1H, α-H), 4.72 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, α-H), 4.85 (t, *J* = 8.98 Hz, 1H, α-H), 5.08 (d, *J* = 2.36 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 6.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 6.96-7.11 (m, 3 H, Ar-H), 7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.47-7.50 (m, 2H, Ar-H), 8.73 (d, *J* = 8.96 Hz, 1H, NH), 8.95 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 19.7$  (CH<sub>3</sub>), 27.5, 29.6, 53.3 (COOCH<sub>3</sub>), 56.4 (PhOCH<sub>3</sub>), 66.3 (PhCH<sub>2</sub>O), 111.5 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 132.1 (Ar-C), 132.4 (Ar-C), 156.6 (Ar-C), 157.4 (Ar-C), 169.9 (Ar-C).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 590.2497, gefunden: 590.2495.

**(4S,7S,10S)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenz-enacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



**149**

Der Ester **163** (10 mg, 17.13  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) wurde in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde bei 0°C eine Bortribromid-Lösung (1 M in Dichormethan, 0.34 ml, 342.6  $\mu\text{mol}$ , 20  $\text{\AA}q$ ) über 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 1 ml abs. Methanol und 0.5 ml 0.1 M wässriger Lithiumhydroxid-Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 4.2 mg (9.83  $\mu\text{mol}$ , 57 %)

**Schmelzpunkt:** > 246 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -11.6^\circ$  (C = 0.5, DMSO)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 5.75 min; m/z = 428.2 [M+H]<sup>+</sup>

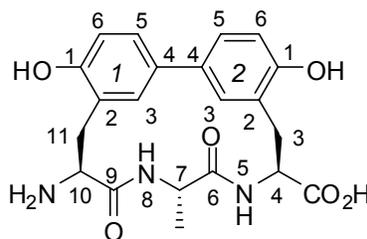
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3267$  cm<sup>-1</sup> (s), 2949 (s), 1670 (s), 1642 (s), 1541 (m), 1499 (m), 1441 (s), 1198 (s), 1133 (s), 895 (s), 817 (s), 800 (s).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.31$  (d,  $J = 7.04$  Hz, 3H, 7-H), 2.73-3.17 (m, 4H, 3-H, 11-H), 3.76 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.18 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.78-4.87 (m, 4H, 2 $\times\alpha$ -H), 6.86 (m, 2H, Ar-H), 7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.99 (m, 2H, 2 $\times$ NH), 9.09 (dd,  $J = 8.8, 8.4$  Hz, 2H, NH<sub>2</sub>), 9.57 (s, 1H, PhOH), 9.74 (s, 1H, PhOH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 20.0$  (C-7), 29.3 (C-3, C-11), 48.7 ( $\text{COOCH}_3$ ), 65.8 ( $\alpha$ -C), 116.2 (Ar-C), 121.4 (Ar-C), 124.9 (Ar-C), 125.3 (Ar-C), 154.6 (Ar-C), 160.5 (Ar-C), 167.7 (C=O), 172.9 (C=O), 173.0 (C=O).

**HR-MS(ESI)**: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet 428.1822, gefunden: 428.1837.

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-methyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzencycloundecaphan-4-carbonsäure:**



**148**

Der Ester **149** (2.89 mg, 6.78  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 1 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde 1 M wäßriger Lithiumhydroxid-Lösung (34  $\mu\text{l}$ ) zugegeben. Nach Abdestillieren im Vakuum wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.9 mg (4.59  $\mu\text{mol}$ , 67.8 %)

**Schmelzpunkt:** > 258 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  (C = 0.2, DMSO)

**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $R_T = 5.38$  min;  $m/z = 414.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3258$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 3079 (m), 2926 (m), 1678 (m), 1636 (s), 1438 (s), 1201 (s), 1134 (s), 873 (s), 722 (m).

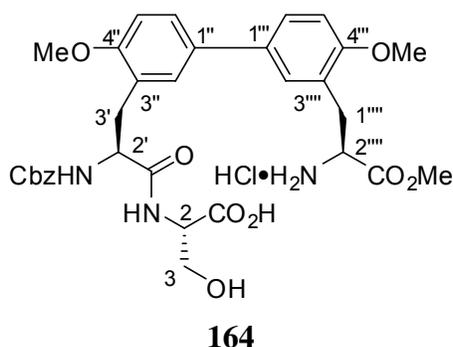
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 1.31$  (d,  $J = 7.04$  Hz, 3H, 7-H), 2.70-2.77 (m, 2H, 3-H, 11-H), 3.01-3.06 (m, 2H, 3-H, 11-H), 4.10 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.72-4.81 (m, 2H, 2x  $\alpha$ -H), 6.82-6.86 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.96 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, NH), 9.07 (d,  $J = 9.36$  Hz, 1H, NH), 9.53 (s, 2H, 2xPhOH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 24.7$  (C-7), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 67.2 ( $\alpha$ -C), 68.2 ( $\alpha$ -C), 117.5 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 130.7 (Ar-C), 159.1 (Ar-C), 165.8 (C=O), 170.2 (C=O).

**HR-MS(ESI)**: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet 414.1660, gefunden: 414.1655.

### 6.3.3 Versuche zu Kapitel 4.2.4

(2*S*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(Benzyloxycarbonylamino)-3'-{4'',4''''-bis-methoxy-3''''-[2''''-*tert*-amino-2''-methoxycarbonylethyl]-biphenyl-3''-yl}-propanoylamino)-3-Hydroxypropionsäure-Hydrochlorid:



Der Ester **160** (101.6 mg, 0.122 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 6 ml Dioxan gelöst und mit 4 ml 37 %iger wässriger HCl-Lösung versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 30 min gerührt, dann wurden 10 ml Dioxan zugegeben und abdestilliert. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 90.4 mg (0.122 mmol, quantitativ)

**Schmelzpunkt:** 225-228 °C

$[\alpha]_D^{20} = +27.1^\circ$  (C = 0.5, MeOH)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 7.18 min; m/z = 624.2 [M-Cl]<sup>+</sup>

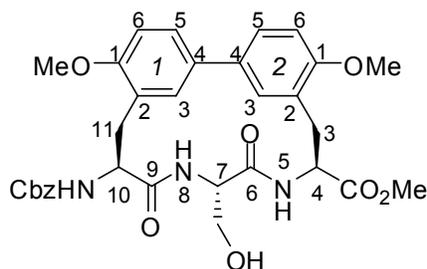
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 3.00 (dd, J = 6.84, 6.92 Hz, 1H, 3'-H), 3.18 (dd, J = 6.94, 7.12 Hz, 1H, 3'-H), 3.28-3.41 (m, 2H, 1''''-H), 3.81 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.83-3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.89 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 4.35 (t, J = 6.74 Hz, 1H, α-H), 4.49 (q, J = 8.0 Hz, 1H, α-H), 4.57 (t, J = 4.69 Hz, 1H, α-H), 5.02 (s, J = 3.92 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (m, 5H, Ar-H), 7.28-7.48 (m, 3H, Ar-H), 7.55 (m, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 34.0, 36.6, 54.7, 55.3, 57.1, 57.1 (PhOCH<sub>3</sub>), 57.2

(PhOCH<sub>3</sub>), 64.2 (CH<sub>2</sub>OH), 68.7 (PhCH<sub>2</sub>O), 131.0 (Ar-C), 113.3 (Ar-C), 124.6 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 131.7 (Ar-C), 136.0 (Ar-C), 159.3 (Ar-C), 171.8 (C = O).

**HR-MS(ESI):** für C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub><sup>+</sup> [M-Cl]<sup>+</sup> berechnet 624.2552, gefunden: 624.2546.

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzenacycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**



**165**

HATU (58.3 mg, 0.153 mmol, 1.2 Äq.) und HOAT (20.96 mg, 0.153 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden die Propionsäure **164** (61.9 mg, 0.096 mmol, 1.0 Äq.) und Diisopropylethylamin (35 µl, 0.212 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zutropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bis auf ca. 50 ml eingengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (10 / 1), R<sub>f</sub> = 0.43. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 45.74 mg (0.076 mmol, 59 %)

**Schmelzpunkt:** > 221 °C (Zersetzung)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 28.4° (C = 0.5, DMSO)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 9.35 min; m/z = 606.1 [M+H]<sup>+</sup>

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3418 cm<sup>-1</sup> (m), 2914 (m), 2360 (s), 1731 (s), 1639 (s), 1496 (m), 1241 (s), 1171 (m),

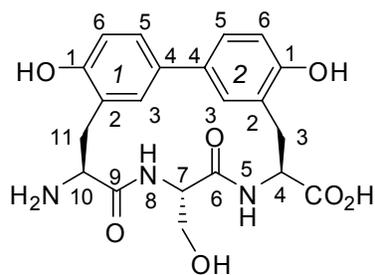
1020 (s), 801 (m), 696 (m), 668 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.89 (m, 2H, 3-H, 11-H), 3.29-3.41 (m, 2H, 3-H, 11-H), 3.55 (q, *J* = 5.27 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.62 (q, *J* = 5.40 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.73 (s, 6H, 2×PhOCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.56 (t, *J* = 4.81, 2.76 Hz, 1H, α-H), 4.70 (t, *J* = 7.35 Hz, 1H, α-H), 4.82 (t, *J* = 6.19 Hz, 1H, α-H), 4.91 (t, *J* = 3.64 Hz, 1H, OH), 5.10 (d, *J* = 2.38 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 6.35 (d, *J* = 7.44 Hz, 1H, NH), 6.97-7.13 (m, 3H, Ar-H), 7.34-7.48 (m, 8H, Ar-H), 8.45 (d, *J* = 8.96 Hz, 1H, NH), 8.98 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 29.1 (C-3), 31.3 (C-11), 51.8 (COOCH<sub>3</sub>), 53.2 (α-C), 54.9 (α-C), 55.5 (α-C), 56.5 (PhOCH<sub>3</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>OH), 66.3 (PhCH<sub>2</sub>O), 111.6 (Ar-C), 125.4 (Ar-C), 125.7 (Ar-C), 126.8 (Ar-C), 126.9 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 132.2 (Ar-C), 132.5 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 155.8 (C=O), 156.6 (Ar-C), 157.4 (Ar-C), 170.7 (C=O), 171.9 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+H<sup>+</sup>] berechnet 606.2446, gefunden: 606.2444.

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenz-enacycloundecaphan-4-carbonsäure:**



**147**

Iod (138.07 mg, 0.54 μmol, 32 Äq.) und Aluminium (18.35 mg, 0.68 mmol, 40 Äq.) wurden mit getrocknetem Benzol (5 ml) versetzt, wobei sich eine dunkel-rote Mischung bildete. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sich die Farbe zu grau-weiß geändert hatte, wurde die Reaktionsmischung weitere 15 min bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf -10 °C wurden zu der Mischung <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>I<sup>-</sup> (0.6 mg, 1.6 μmol, 0.1 Äq.) und der Methylester **165** (10.3 mg, 17.0 μmol, 1.0 Äq.) in 2 ml Benzol zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei -10 °C für 1 h gerührt und 10 min auf 50 °C erhitzt. Zu der Reaktionsmischung wurden 2 ml 2 N wässrige HCl Lösung bei 0 °C zugegeben und nach

Rühren für 1 min. wurde Ethylacetat (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mit Wasser extrahiert ( $3 \times 10$  ml) und das Wasser wurde abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 4.67 mg (0.11 mmol, 64 %)

**Schmelzpunkt:** > 248 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -19.8^\circ$  (C = 0.33, DMSO)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 5.05 min; m/z = 429.9 [M+H]<sup>+</sup>

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3270$  cm<sup>-1</sup> (m), 2932 (m), 1670 (s), 1639 (s), 1441 (s), 1198 (s), 1134 (s), 981 (m), 826 (s), 798 (m), 721 (m).

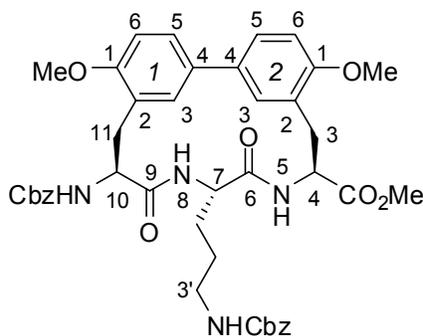
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.74$  (dd,  $J = 9.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.05-3.09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.24-3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54-3.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.15 (s, 1H,  $\alpha$ -H), 4.69-4.79 (m, 2H, 2 $\times$  $\alpha$ -H), 5.03 (s, 1H, OH), 6.81-6.87 (m, 2H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, Ar-H), 7.19-7.30 (m, 3H, Ar-H), 8.01 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.96-9.02 (m, 2H, 2 $\times$ NH), 9.55 (s, 1H, PhOH), 9.76 (s, 1H, PhOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 29.1$  (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 51.70 ( $\alpha$ -C), 53.7 ( $\alpha$ -C), 55.3 ( $\alpha$ -C), 55.5 ( $\alpha$ -C), 62.9 (CH<sub>2</sub>OH), 115.4 (Ar-C), 115.9 (Ar-C), 121.3 (Ar-C), 124.7 (Ar-C), 125.6 (Ar-C), 126.3 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 130.4 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 154.3 (Ar-C), 155.1 (Ar-C), 168.1 (C=O), 170.3 (C=O), 173.9 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 430.1609, gefunden: 430.1608

## 6.3.4 Versuche zu Kapitel 4.2.5

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-(3'-(benzyloxy-carbonylamino)-propyl)-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzencycloundecaphan-4-carbonsäuremethylester:**

**168**

Der Ester **161** (60.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 6 ml Dioxan gelöst und mit 4 ml 37 %iger wässriger HCl-Lösung versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 30 min gerührt dann wurden 10 ml Dioxan zugegeben für weitere 4 h gerührt und anschließend zum trockenen weißen Feststoff eingengt. HATU (99.7 mg, 0.26 mmol, 2.0 Äq.) und HOAT (26.74 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden der Feststoff (103 mg, 0.131 mmol, 1.0 Äq.) und Diisopropylethylamin (47.6 µl, 0.29 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft und für weitere 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bis auf ca. 40 ml destilliert. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (9 / 1), R<sub>f</sub> = 0.48. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 72.32 mg (0.09 mmol, 72 %)

**Schmelzpunkt:** > 220 °C (Zersetzung)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 20.1° (C = 1, DMSO)

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): R<sub>T</sub> = 10.69 min; m/z = 767.1 [M+H]<sup>+</sup>

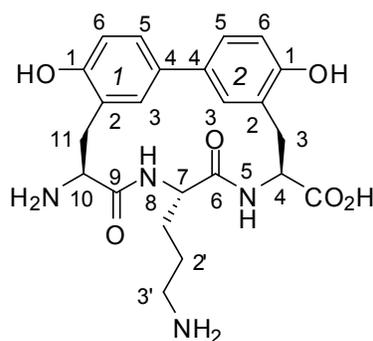
**IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3273 cm<sup>-1</sup> (m), 2928 (w), 1740 (w), 1689 (s), 1638 (s), 1537 (s), 1494 (s), 1242 (s), 1131 (m), 1026 (m), 802 (m), 695 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.44 (m, 2H, 2'-H), 1.62 (m, 1H, 1'-H), 1.94-2.01 (m, 1H, 1'-H\*), 2.75-2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.97-2.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.35-3.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.78 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.98 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 5.02 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 6.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 6.90-6.96 (m, 2H, Ar-H), 7.04 (s, 1H, Ar-H), 7.23-7.42 (m, 13H, Ar-H), 8.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NH), 8.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 26.9 (C-2'), 28.9 (C-1'), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (C-3'), 51.5, 52.4, 53.2, 54.9, 56.4, 56.5, 66.1 (PhCH<sub>2</sub>O), 66.3 (PhCH<sub>2</sub>O), 111.6 (Ar-C), 111.9 (Ar-C), 125.2 (Ar-C), 125.2 (Ar-C), 125.3 (Ar-C), 125.4 (Ar-C), 125.7 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 126.9 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 132.1 (Ar-C), 132.4 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 138.2 (Ar-C), 155.8 (Ar-C), 156.6 (Ar-C), 157.0 (Ar-C), 157.5 (Ar-C), 170.3 (C = O), 172.7 (C = O), 172.8 (C = O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> berechnet 767.3287, gefunden: 767.3287.

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-(3'-aminopropyl)-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenz-enacycloundecaphan-4-carbonsäure:**



**49**

Iod (280 mg, 1.08  $\mu$ mol, 32 Äq.) und Aluminium (35.3 mg, 1.34 mmol, 40 Äq.) wurden mit 5 ml getrocknetem Benzol versetzt, wobei sich eine dunkel-rote Mischung bildete. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt, nachdem sich die Farbe zu grau-

weiß geändert hatte, wurde die Reaktionsmischung für weitere 15 min bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf -10 °C wurden zu der Mischung  $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$  (0.6 mg, 1.6  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und der Methylester **168** (26 mg, 34.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in 3 ml Benzol zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei -10 °C für 1 h gerührt und dann bei 50 °C für 10 min erhitzt. Zu der Reaktionsmischung wurde 2 ml 2 N wässrige HCl Lösung bei 0 °C zugegeben und nach Rühren für 1 min wurde 10 ml Ethylacetat zugegeben. Die Mischung wurde mit Wasser extrahiert (3 x 10 ml) und das Wasser wurde abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 10.7 mg (0.23 mmol, 69 %)

**Schmelzpunkt:** > 237 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.1^\circ$  (C = 0.2, DMSO)

**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $R_{\text{T}} = 4.30$  min;  $m/z = 457.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3021$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2927 (m), 1721 (s), 1661 (m), 1550 (m), 1440 (s), 1262 (s), 987 (s), 823 (s), 763 (m).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 1.70$  (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2.76-2.79 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2.99-3.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.14 (s, 1H,  $\alpha\text{-H}$ ), 4.67-4.68 (m, 2H,  $2\times\alpha\text{-H}$ ), 6.81-6.92 (m, 3H, Ar-H), 7.17-7.25 (m, 3H, Ar-H), 8.14 (s, 6H, NH), 9.02 (m, 2H,  $2\times\text{OH}$ ).

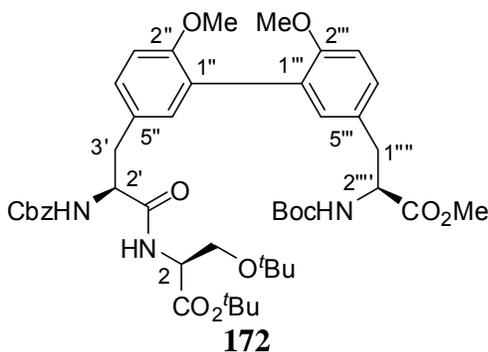
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 29.1$  (C-2'), 29.8 (C-1'), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 120.0 (Ar-C), 125.2 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 130.2 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 154.8 (Ar-C), 168.6 (Ar-C), 171.0 (C = O).

**HR-MS(ESI):** für  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet 457.2081, gefunden: 457.2079.

## 6.4 Versuche zu Kapitel 4.3

### 6.4.1 Versuche zu Kapitel 4.3.2.1

(2*S*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(benzyloxycarbonylamino)-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5'''-[2''''-*tert*-butyloxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-*tert*-butylester



Die Säure **169** (101.9 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden *L*-Alanine-*tert*-OtBu-HCl **151** (60.9 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.), HOBT (32.4 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) und Diisopropylethylamin (31.0 mg, 39.67 µl, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 46.02 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und je einmal mit 15 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 30 ml 1 N Natriumhydrocarbonat und 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1), R<sub>f</sub> = 0.58. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 104 mg, (0.12 mmol, 78%)

**R<sub>f</sub>:** 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** 128-131 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 28.8° (c = 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):  $t_R$  = 11.49 min, m/z = 835.9 [M+H]<sup>+</sup>.

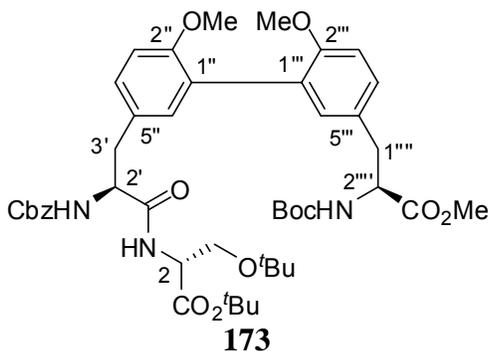
**IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3325 cm<sup>-1</sup> (m), 2975 (m), 1712 (s), 1666 (m), 1501 (s), 1365 (w), 1243 (s), 1159 (s), 1025 (m), 810 (s), 734 (s), 698 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.15 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.84–2.94 (m, 2H, 3'-H, 1''''-H), 3.02–3.19 (m, 2H, 3'-H, 1''''-H), 3.59 (q,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O*t*Bu), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75–3.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O*t*Bu), 4.36–4.39 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.53–4.59 (m, 2H, 2× $\alpha$ -H), 5.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.93–7.00 (m, 3H, Ar-H), 7.14–7.22 (m, 3H, Ar-H), 7.30 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 28.5 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>3</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 53.4, 55.7, 57.0, 57.1, 57.6, 63.8, 68.5, 75.2, 81.5, 83.8, 113.2 (Ar-C), 113.3 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 130.9 (Ar-C), 131.1 (Ar-C), 131.2 (Ar-C), 134.3 (Ar-C), 158.3 (Ar-C), 158.4 (Ar-C), 159.1 (Ar-C), 161.9 (Ar-C), 171.5 (C=O), 175.6 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>45</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>Na berechnet [M+Na]<sup>+</sup>: 858.4148, gefunden: 858.4148.

**(2*R*,2'*S*,2''''*S*)-2'-(benzyloxycarbonylamino)-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5'''-[2''''-*tert*-butyloxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-*tert*-butylester**



Die Säure **169** (100 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden D-Alanine-*tert*-O*t*Bu·HCl **171** (59.8 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.), HOBT (31.8 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) und Diisopropylethylamin (30.5 mg, 38.9  $\mu$ l, 0.24 mmol, 1.5 Äq.)

zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 45.16 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und je einmal mit 15 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 30 ml 1 N Natriumhydrocarbonat und 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1), R<sub>f</sub> = 0.56. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 90.9 mg, (0.11 mmol, 68%)

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

**Schmelzpunkt:** 122-124 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +7.4° (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**HPLC-ESI** (C18grav\_split4-Pos): t<sub>R</sub> = 11.51 min, m/z = 835.9 [M+H]<sup>+</sup>.

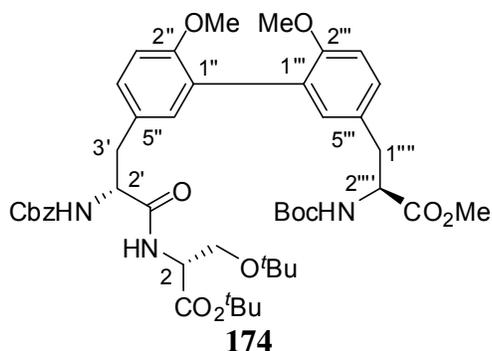
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3338 cm<sup>-1</sup> (m), 2974 (m), 1713 (s), 1666 (m), 1502 (s), 1365 (w), 1243 (s), 1159 (s), 1025 (m), 847 (s), 734 (s), 698 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.15 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.85–2.94 (m, 2H, 3'-H, 1'''-H), 3.02-3.15 (m, 2H, 3'-H, 1'''-H), 3.46-3.49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O*t*Bu), 3.69 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O*t*Bu), 4.36 (m, *J* = 6.82 Hz, 1H, α-H), 4.45–4.47 (m, 2H, 2×α-H), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.94-7.00 (m, 3H, Ar-H), 7.09–7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.29 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 28.5 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>3</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 53.5, 55.7, 57.0, 57.1, 57.6, 58.9, 63.8, 68.5, 75.2, 81.5, 83.9, 113.2, 113.3 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 130.9 (Ar-C), 131.1 (Ar-C), 131.2 (Ar-C), 134.3 (Ar-C), 138.9 (Ar-C), 158.3 (Ar-C), 158.4 (Ar-C), 158.6 (Ar-C), 159.0 (Ar-C), 171.5 (C=O), 174.7 (C=O), 175.2 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>45</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 858.4148, gefunden: 858.4149.

**(2*R*,2'*R*,2''''*S*)-2'-(benzyloxycarbonylamino)-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5''''-[2''''-*tert*-butyloxycarbonylamino-2''''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-*tert*-butylester**



Die Säure **170** (100 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden D-Alanine-*tert*-OtBu·HCl **171** (59.8 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.), HOBT (31.8 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) und Diisopropylethylamin (30.5 mg, 38.9 µl, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 45.16 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und einmal mit 15 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 30 ml 1 N Natriumhydrogencarbonat und 30 ml ges. Natriumchlorid-lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1), R<sub>f</sub> = 0.56. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 100.3 mg, (0.12 mmol, 78%)

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

**Schmelzpunkt:** 132-135 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +1.4° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): t<sub>R</sub> = 11.48 min, m/z = 835.9 [M+H]<sup>+</sup>.

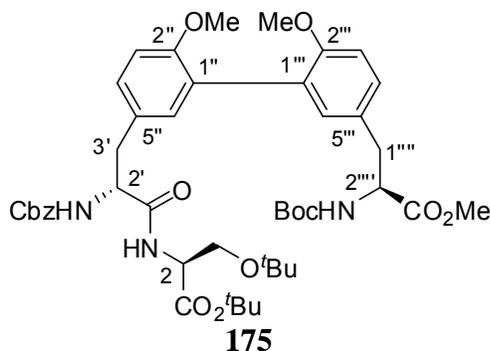
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3311 cm<sup>-1</sup> (m), 2974 (m), 1712 (s), 1502 (s), 1453 (m), 1365 (w), 1243 (s), 1159 (s), 1025 (m), 811 (s), 734 (s), 697 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.18 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.83–2.93 (m, 2H, 3'-H, 1''''-H), 3.02–3.19 (m, 2H, 3'-H, 1''''-H), 3.57–3.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O<sup>t</sup>Bu), 3.69 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79–3.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O<sup>t</sup>Bu), 4.37 (m, *J* = 6.94 Hz, 1H, α-H), 4.48–4.50 (m, 2H, 2×α-H), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.92–7.00 (m, 3H, Ar-H), 7.11–7.23 (m, 3H, Ar-H), 7.29 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 26.5 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 51.4, 53.8, 55.0, 55.1, 55.5, 56.6, 61.9, 66.4, 73.2, 79.5, 81.8, 111.2 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 132.3 (Ar-C), 137.0 (Ar-C), 156.2 (Ar-C), 156.4 (Ar-C), 169.4 (C=O), 172.8 (C=O), 173.1 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>45</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 858.4148, gefunden: 858.4144.

**(2*S*,2'*R*,2''''*S*)-2'-(benzyloxycarbonylamino)-3'-{2'',2'''-bis-methoxy-5''''-[2''''-tert-butylloxycarbonylamino-2'''-methoxycarbonyl-ethyl]-biphenyl-5''-yl}-propanoylamino)-propionsäure-tert-butylester**



Die Säure **170** (100 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden L-Alanine-*tert*-OtBu·HCl **151** (59.8 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.), HOBT (31.8 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) und Diisopropylethylamin (30.5 mg, 38.9 µl, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur *N*-Ethyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl, 45.16 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und je einmal mit 15 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 30 ml 1 N Natriumhydrocarbonat und 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan / Ethylacetat (1 / 1),  $R_f = 0.56$ . Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 98.9 mg, (0.12 mmol, 74%)

**$R_f$ :** 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** 126-128 °C.

**$[\alpha]_D^{20}$ :** +21.4° (c = 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):  $t_R = 11.50$  min,  $m/z = 835.7$  [M+H]<sup>+</sup>.

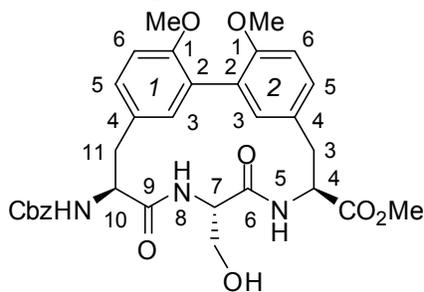
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3337$  cm<sup>-1</sup> (m), 2974 (m), 1716 (s), 1608 (m), 1499 (s), 1365 (w), 1243 (s), 1159 (s), 1025 (m), 847 (s), 734 (s), 698 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.18$  (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.83–2.93 (m, 2H, 3'-H, 1'''-H), 3.02-3.20 (m, 2H, 3'-H, 1'''-H), 3.57-3.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OtBu), 3.69 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79-3.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OtBu), 4.37 (m,  $J = 6.84$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.48–4.50 (m, 2H, 2× $\alpha$ -H), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.92-7.00 (m, 3H, Ar-H), 7.11–7.23 (m, 3H, Ar-H), 7.29 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 28.5$  (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>3</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 53.5, 55.8, 57.0, 57.1, 57.5, 58.6, 63.9, 68.4, 75.2, 81.5, 83.8, 113.2 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 132.0 (Ar-C), 131.1 (Ar-C), 131.2 (Ar-C), 134.3 (Ar-C), 138.3 (Ar-C), 158.4 (Ar-C), 158.6 (Ar-C), 159.1 (Ar-C), 171.5 (C=O), 175.2 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>45</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 858.4148, gefunden: 858.4152.

## 6.4.2 Versuche zu Kapitel 4.3.2.2

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphane-4-carbonsäuremethyl-ester****176**

Der Säureester **172** (147 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 M HCl in Dioxan/Wasser Lösung (10 ml) für 4 h und anschließend in 4 M HCl Lösung für 1 h gerührt. Dann wurde zu der Lösung 10 ml Dioxan zugegeben und zum trockenen weißen Feststoff eingengt. HATU (101.0 mg, 0.26 mmol, 2.0 Äq.) und HOAT (36.0 mg, 0.26 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden eine Lösung des Feststoff und Diisopropylethylamin (50.0 mg, 64 µl, 0.39 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 40 ml eingengt. Die Lösung wurde einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (7 / 1), R<sub>f</sub> = 0.61. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 49.1 mg, (0.08 mmol, 45%)

**R<sub>f</sub>:** 0.61 (Dichlormethan/Methanol 7:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** > 215 °C (Zersetzung)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +6° (c = 0.5, DMSO).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): t<sub>R</sub> = 8.49 min, m/z = 606.0 [M+H]<sup>+</sup>

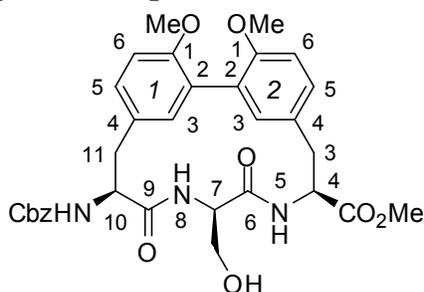
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3291 cm<sup>-1</sup> (m), 2926 (m), 2854 (w), 1737 (s), 1650 (s), 1580 (s), 1503 (s), 1440 (m), 1419 (w), 1345 (w), 1266 (m), 1245 (s), 1133 (s), 1028 (w), 734 (s), 698 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.87-3.08 (m, 4H, 3-H, 11-H), 3.50–3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.47 (t, *J* = 9.76 Hz, 1H, α-H), 4.57 (m, 1H, α-H), 4.71 (q, *J* = 7.09 Hz, 1H, α-H), 4.92 (t, *J* = 5.56 Hz, 1H, OH), 5.14 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.23 (d, *J* = 6.84 Hz, 1H, Ar-H), 6.71 (s, 1H, Ar-H), 6.90-7.03 (m, 4H, Ar-H), 7.15-7.16 (m, 1H, Ar-H), 7.39-7.44 (m, 4H, Ar-H), 8.59 (d, *J* = 8.96 Hz, 1H, NH), 8.95 (m, *J* = 9.56 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 36.8 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 54.6(OCH<sub>3</sub>), 55.9, 56.3, 56.3, 63.3, 66.5, 111.6 (Ar-C), 111.6 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 131.4 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 133.6 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 156.5 (Ar-C), 156.7 (Ar-C), 169.7 (C=O), 170.5 (C=O), 172.6 (C=O).

**HR-MS(ESI)**: für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 606.2446, gefunden: 606.2444.

**(4*S*,7*R*,10*S*)-10-Benzylloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphane-4-carbonsäuremethyl-ester**



**177**

Der Säureester **173** (183.9 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 M HCl in Dioxan/Wasser Lösung (10 ml) für 4 h und anschließend in 4 M HCl Lösung für 1 h gerührt. Dann wurde zu der Lösung 10 ml Dioxan zugegeben und zum trockenen weißen Feststoff eingengt. HATU (167.3 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) und HOAT (60.0 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden eine Lösung des Feststoff und Diisopropylethylamin (56.9 mg, 72.7 µl, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zutropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 40 ml eingengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (7 / 1), R<sub>f</sub> = 0.61. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 57.3 mg, (0.09 mmol, 43%)

**R<sub>f</sub>:** 0.61 (Dichlormethan/Methanol 7:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** > 218°C (Zersetzung)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +37.0° (c = 0.5, DMSO).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): t<sub>R</sub> = 8.51 min, m/z = 606.0 [M+H]<sup>+</sup>.

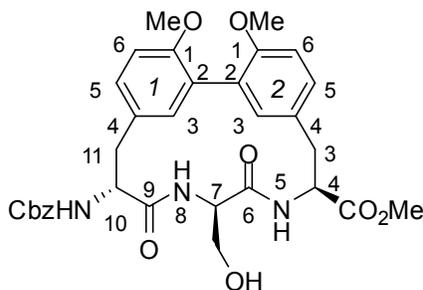
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3293 cm<sup>-1</sup> (m), 2925 (m), 2853 (w), 1714 (s), 1664 (s), 1638 (s), 1505 (s), 1440 (m), 1419 (w), 1269 (m), 1241 (s), 1135 (s), 1050 (w), 1025 (s), 1006 (w), 820 (s), 787 (s), 733 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.77-2.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54-3.58 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98-3.99 (m, 1H, α-H), 4.53 (t, *J* = 5.18 Hz, 1H, α-H), 4.59 (t, *J* = 5.76 Hz, 1H, α-H), 4.94 (s, 1H, OH), 5.08-5.17 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H, Ar-H), 6.93-7.09 (m, 4H, Ar-H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.38-7.40 (m, 4H, Ar-H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH), 8.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 40.0 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 62.3, 68.1, 118.9 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 130.4 (Ar-C), 134.9 (Ar-C), 156.7 (Ar-C), 171.0 (C=O), 172.2 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 606.2446, gefunden: 606.2443.

**(4*S*,7*R*,10*R*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphane-4-carbonsäuremethyl-ester**



**178**

Der Säureester **174** (183.9 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 M HCl in Dioxan/Wasser Lösung (10 ml) für 4 h und anschließend in 4 M HCl Lösung für 1 h gerührt. Dann wurde zu der Lösung 10 ml Dioxan zugegeben und zum trockenen weißen Feststoff eingengt. HATU (122.6 mg, 0.32 mmol, 1.5 Äq.) und HOAT (43.9 mg, 0.32 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden eine Lösung des Feststoffs und Diisopropylethylamin (61.1 mg, 78 µl, 0.4 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 40 ml eingengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (7 / 1), R<sub>f</sub> = 0.61. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 50.6 mg, (0.08 mmol, 38%)

**R<sub>f</sub>:** 0.68 (Dichlormethan/Methanol 7:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** > 215 °C (Zersetzung)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -53° (c = 0.5, DMSO).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): t<sub>R</sub> = 8.44 min, m/z = 606.0 [M+H]<sup>+</sup>.

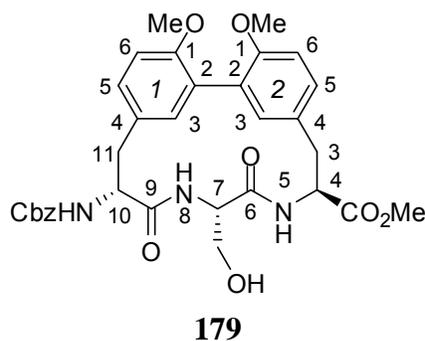
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3292 cm<sup>-1</sup> (m), 2927 (m), 2854 (w), 1723 (s), 1636 (s), 1506 (s), 1457 (m), 1439 (w), 1342 (w), 1266 (m), 1243 (s), 1178 (s), 1037 (w), 810 (s), 735 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.08 (d,  $J$  = 7.44 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.35–3.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.52–3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.63–3.66 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (q,  $J$  = 7.74 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.18–4.23 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.52–4.55 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.63 (t,  $J$  = 5.46 Hz, 1H, OH), 5.09 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.71 (s, 1H, Ar-H), 6.92–6.97 (m, 3H, Ar-H), 7.11–7.42 (m, 7H, Ar-H), 8.40 (d,  $J$  = 9.76 Hz, 1H, NH), 8.60 (d,  $J$  = 7.84 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 35.1 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 63.7, 66.4, 111.9 (Ar-C), 112.1 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 131.4 (Ar-C), 135.0 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 156.5, 171.4 (C=O), 172.2 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 606.2446, gefunden: 606.2443.

**(4*S*,7*S*,10*R*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphane-4-carbonsäuremethyl-ester**



Der Säureester **175** (261.6 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 M HCl in Dioxan/Wasser Lösung (10 ml) für 4 h und anschließend in 4 M HCl Lösung für 1 h gerührt. Dann wurde zu der Lösung 10 ml Dioxan zugegeben und zum trockenen weißen Feststoff eingengt. HATU (238 mg, 0.62 mmol, 2.0 Äq.) und HOAT (85.2 mg, 0.62 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden eine Lösung des Feststoffs und Diisopropylethylamin (88.9 mg, 113.8  $\mu$ l, 0.69 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zutropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 40 ml eingengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-lösung gewaschen. Die vereinigten

organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (7 / 1),  $R_f = 0.61$ . Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 50.6 mg, (0.08 mmol, 35%)

**$R_f$ :** 0.65 (Dichlormethan/Methanol 7:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** > 222°C (Zersetzung)

**$[\alpha]_D^{20}$ :** +32.8° (c = 0.5, DMSO).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):  $t_R = 8.50$  min,  $m/z = 606.0$  [M+H]<sup>+</sup>.

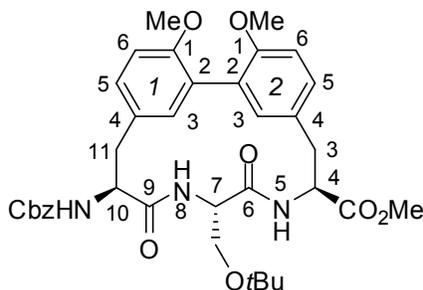
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3309$  cm<sup>-1</sup> (m), 2928 (m), 2855 (w), 1726 (s), 1656 (s), 1505 (s), 1456 (m), 1264 (s), 1179 (m), 1135 (m), 1029 (w), 844 (s), 733 (s), 702 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.81$ -2.98 (m, 4H, 3-H, 11-H), 3.49–3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06-4.12 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.51 (t,  $J = 5.18$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.64-4.66 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.90 (t,  $J = 5.28$  Hz, 1H, OH), 5.10 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.64 (d,  $J = 2.36$  Hz, 1H, Ar-H), 6.92-7.20 (m, 5H, Ar-H), 7.38-7.41 (m, 6H, Ar-H), 7.87 (d,  $J = 8.96$  Hz, 1H, NH), 8.91 (d,  $J = 9.76$  Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 36.6$  (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 54.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 56.0, 56.1, 63.4, 66.3, 111.3 (Ar-C), 111.8 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 131.3 (Ar-C), 131.5 (Ar-C), 156.1, 156.3, 156.5, 170.6 (C=O), 172.4 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 606.2446, gefunden: 606.2443.

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-*tert*-butoxy-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphane-4-carbonsäuremethylester**



**180**

Der Säureester **172** (75.23 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Lutidin (385.8 mg, 416.5 µl, 3.6 mol, 40 Äq.) wurden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde Triethylsilyltrifluoromethanesulfonat (192.3 mg, 208.3 µl, 1.8 mol, 20 Äq.) bei 0 °C langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h Raumtemperatur gerührt. Dann wurde zu der Reaktionsmischung ges. wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (15 ml) zugegeben und 4 h stark gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (10 / 1) und anschließend wurde zum trockenen weißen Feststoff eingeeengt. HATU (51.3 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) und HOAT (19.0 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden eine Lösung des Feststoffs und Diisopropylethylamin (25.8 mg, 32.7 µl, 0.20 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 40 ml eingeeengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (7 / 1), R<sub>f</sub> = 0.67. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 36.9 mg, (0.056 mmol, 62%)

**R<sub>f</sub>:** 0.67 (Dichlormethan/Methanol 10:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** > 229°C (Zersetzung)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +67.9° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): *t<sub>R</sub>* = 10.12 min, *m/z* = 662.0 [M+H]<sup>+</sup>.

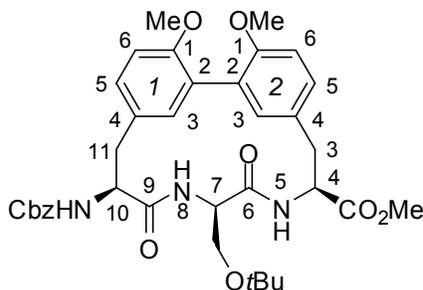
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3292 cm<sup>-1</sup> (m), 2970 (m), 2948 (w), 1693 (s), 1641 (s), 1503 (s), 1457 (s), 1362 (m), 1233 (w), 1095 (m), 1029 (s), 807 (s), 743 (w), 696 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ = 1.17 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.78 (q, *J* = 7.03 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.08–3.12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.21–3.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (d, *J* = 5.48 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64–3.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (dd, *J* = 6.06 Hz, *J* = 6.06 Hz, 1H, α-H), 4.69 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H, α-H), 4.75 (q, *J* = 5.86 Hz, 1H, α-H), 5.16 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.76 (s, 1H, Ar-H), 6.84–6.93 (m, 3H, Ar-H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.37–7.39 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ = 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.9 (OCH<sub>3</sub>), 57.1, 57.5, 58.5, 64.5, 69.0, 75.5, 112.9 (Ar-C), 113.2 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 130.4 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 131.7 (Ar-C), 132.7 (Ar-C), 132.8 (Ar-C), 136.1 (Ar-C), 138.7 (Ar-C), 158.3 (Ar-C), 158.7 (Ar-C), 173.4 (C=O), 173.5 (C=O), 175.2 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 662.3072, gefunden: 662.3071.

**(4*S*,7*R*,10*S*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-*tert*-butoxy-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphane-4-carbonsäuremethylester**



**181**

Der Säureester **173** (75.23 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq) und 2,6-Lutidin (385.8 mg, 416.5  $\mu$ l, 3.6 mol, 40 Äq.) wurden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde Triethylsilyl trifluoromethanesulfonat (192.3 mg, 208.3  $\mu$ l, 1.8 mol, 20 Äq.) bei 0 °C langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde zu der Reaktionsmischung ges. wässrige Ammoniumchlorid Lösung (15 ml) zugegeben und für 4 h stark gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3  $\times$  10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (10 / 1) und anschließend wurde zum trockenen weißen Feststoff eingeeengt. HATU (51.3 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) und HOAT (19.0 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden eine Lösung des Feststoffs und Diisopropylethylamin (25.8 mg, 32.7  $\mu$ l, 0.20 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 40 ml eingeeengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (7 / 1), R<sub>f</sub> = 0.67. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 31.8 mg, (0.05 mmol, 48%)

**R<sub>f</sub>:** 0.69 (Dichlormethan/Methanol 10:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** > 225 °C (Zersetzung)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +28.2° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): *t<sub>R</sub>* = 10.07 min, *m/z* = 661.9 [M+H]<sup>+</sup>.

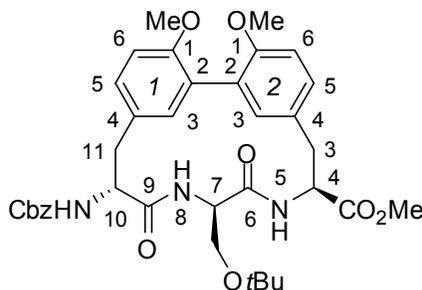
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3289 cm<sup>-1</sup> (m), 2970 (m), 2926 (m), 1726 (s), 1638 (s), 1502 (s), 1458 (s), 1366 (m), 1236 (s), 1026 (s), 889 (s), 811 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.18 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.78 (q, *J* = 7.03 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.09–3.13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.22–3.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (d, *J* = 5.48 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65–3.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (dd, *J* = 6.06 Hz, *J* = 6.06 Hz, 1H, α-H), 4.69 (d, *J* = 4.32 Hz, 1H, α-H), 4.74 (t, *J* = 5.76 Hz, 1H, α-H), 5.16 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.76 (s, 1H, Ar-H), 6.85–6.94 (m, 3H, Ar-H), 7.05–7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.19–7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.35–7.39 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 56.9 (OCH<sub>3</sub>), 57.1, 57.5, 58.4, 64.5, 69.0, 75.5, 112.9 (Ar-C), 113.2 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 130.4 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 131.7 (Ar-C), 131.7 (Ar-C), 132.7 (Ar-C), 136.1 (Ar-C), 132.8 (Ar-C), 136.1 (Ar-C), 138.7 (Ar-C), 158.4 (Ar-C), 158.7 (Ar-C), 173.5 (C=O), 175.2 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 662.3072, gefunden: 662.3070.

**(4*S*,7*R*,10*R*)-10-Benzoyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-*tert*-butoxy-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphane-4-carbonsäuremethylester**



**182**

Der Säureester **174** (75.23 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq) und 2,6-Lutidin (385.8 mg, 416.5 µl, 3.6 mol, 40 Äq.) wurden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde Triethylsilyltrifluoromethanesulfonat (192.3 mg, 208.3 µl, 1.8 mol, 20 Äq.) bei 0 °C langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde zu der Reaktionsmischung ges. wässrige Ammoniumchlorid Lösung (15 ml) zugegeben und für 4 h stark gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (10 / 1) und anschließend wurde zum trockenen weißen Feststoff eingeeengt. HATU (51.3 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) und HOAT (19.0 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden eine Lösung des Feststoffs und Diisopropylethylamin (25.8 mg, 32.7 µl, 0.20 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 40 ml eingeeengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (7 / 1), R<sub>f</sub> = 0.67. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 17.9 mg, (0.03 mmol, 45%)

**R<sub>f</sub>:** 0.67 (Dichlormethan/Methanol 10:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** > 221 °C (Zersetzung)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +119.6° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): *t<sub>R</sub>* = 10.12 min, *m/z* = 661.9 [M+H]<sup>+</sup>.

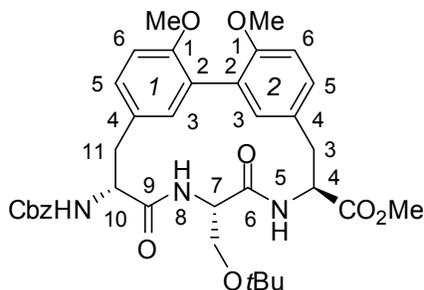
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3291 cm<sup>-1</sup> (m), 2925 (m), 2854 (w), 1733(s), 1691 (s), 1640 (s), 1531 (s), 1504 (s), 1457 (s), 1273 (w), 1235 (s), 1033 (s), 876 (s), 695 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 3.02-3.18 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 3.33–3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70-3.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.47-4.78 (m, 2H, 2×α-H), 5.04-5.10 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 5.15-5.18 (m, 1H, α-H), 6.81-6.89 (m, 3H, Ar-H), 6.95-6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.11-7.13 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.34 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 53.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.2, 56.1, 56.2, 62.2, 67.6, 77.4, 111.5 (Ar-C), 112.0 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 129.9 (Ar-C), 134.0 (Ar-C), 136.2 (Ar-C), 156.3 (Ar-C), 156.7 (Ar-C), 170.2 (C=O), 171.4 (C=O), 172.2 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 662.3072, gefunden: 662.3070.

**(4*S*,7*S*,10*R*)-10-Benzyloxycarbonylamino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-methoxy-7-*tert*-butoxy-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(2,4)-dibenzenacycloundecaphane-4-carbonsäuremethylester**



**183**

Der Säureester **175** (83.6 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq) und 2,6-Lutidin (428.7 mg, 462.8  $\mu$ l, 4.0 mol, 40 Äq.) wurden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde Triethylsilyl trifluoromethanesulfonat (213.7 mg, 231.4  $\mu$ l, 2.0 mol, 20 Äq.) bei 0 °C langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde zu der Reaktionsmischung ges. wässrige Ammoniumchlorid Lösung (15 ml) zugegeben und für 4 h stark gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3  $\times$  10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Methanol (10 / 1) und anschließend wurde zum trockenen weißen Feststoff eingeeengt. HATU (53.2 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) und HOAT (20.4 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 500 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden eine Lösung des Feststoffs und Diisopropylethylamin (26.7 mg, 35.2  $\mu$ l, 0.20 mmol, 2.2 Äq.) in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren über 20 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe, 0.8 mL/h) zugetropft. Nach Zutropfen wurde die Lösung noch 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 40 ml eingeeengt. Die Lösung wurde je einmal mit 10 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 1 M NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie mit DCM / Methanol (7 / 1), R<sub>f</sub> = 0.64. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 36.4 mg, (0.055 mmol, 55%)

**R<sub>f</sub>:** 0.64 (Dichlormethan/Methanol 10:1 (v/v)).

**Schmelzpunkt:** > 220°C (Zersetzung)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +88.3° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos): *t<sub>R</sub>* = 9.99 min, *m/z* = 661.9 [M+H]<sup>+</sup>.

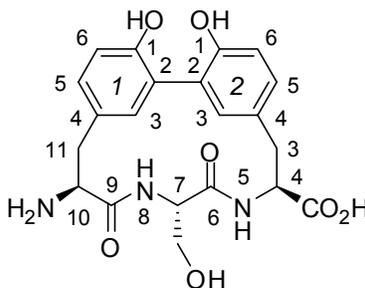
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3292 cm<sup>-1</sup> (m), 2927 (m), 2854 (w), 1725 (s), 1673 (s), 1503 (s), 1456 (s), 1438 (s), 1390 (m), 1235 (s), 1024 (s), 809 (s), 739 (w), 698 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.71 (q, *J* = 6.89 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (dd, *J* = 7.32, 4.88 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.33 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.54-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.81 (t, *J* = 7.52 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (m, 1H, α-H), 4.65 (m, 1H, α-H), 4.79 (t, *J* = 5.48 Hz, 1H, α-H), 5.14 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.46 (d, *J* = 5.84 Hz, 1H, Ar-H), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 6.73 (s, 1H, Ar-H), 6.80-6.82 (m, 2H, Ar-H), 6.88-6.91 (m, 1H, Ar-H), 7.00-7.07 (m, 2H, Ar-H), 7.34-7.38 (m, 4H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.1, 56.2, 62.2, 68.0, 74.0, 77.4, 111.2 (Ar-C), 111.4 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.9 (Ar-C), 131.1 (Ar-C), 131.3 (Ar-C), 133.2 (Ar-C), 136.0 (Ar-C), 156.4 (Ar-C), 156.9 (Ar-C), 171.8 (C=O), 172.0 (C=O).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 662.3072, gefunden: 662.3071.

## 6.4.3 Versuche zu Kapitel 4.3.2.3

**(4*S*,7*S*,10*S*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzencycloundecaphan-4-carbonsäure****184**

Der Ester **180** (21.2 mg, 32.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 5 ml THF vorgelegt. Zu der Lösung wurden 3 ml 0.1 M wässriger Natriumhydroxid zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 8 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der weiße feste Rückstand im Vakuum getrocknet. Iod (260.2 mg, 1.03  $\mu\text{mol}$ , 32 Äq.) und Aluminium (34.6 mg, 1.28 mmol, 40 Äq.) wurden mit getrocknetem Benzol (5 ml) versetzt, wobei sich eine dunkelrote Mischung bildete. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sich die Farbe zu grau-weiß geändert hatte, wurde die Reaktionsmischung weitere 15 min bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf -10 °C wurde hier zu eine Suspension von  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$  (1.1 mg, 3  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und dem oben erhaltenen Feststoff in Benzol (3 ml) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei -10 °C für 1 h gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde 2 ml 2 N wässrige HCl Lösung bei 0 °C zugegeben und nach Rühren für 1 min wurde Ethylacetat (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mit Wasser extrahiert ( $3 \times 5$  ml) und das Wasser wurde abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 5.1 mg, (12.0  $\mu\text{mol}$ , 40%)

**Schmelzpunkt:** > 218 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +11.1° ( $c = 0.33$ , DMSO).

**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $t_{\text{R}} = 1.76$  min,  $m/z = 430.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3283$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2944 (m), 1640 (s), 1588 (s), 1503 (s), 1392 (s), 1281 (m), 1206 (m),

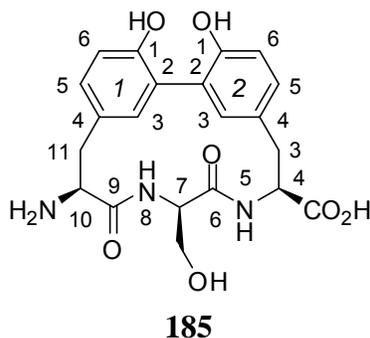
1120 (m), 829 (s), 722 (w).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 2.79 (q,  $J$  = 7.00 Hz, 1H, 3-H), 2.93-3.01 (m, 2H, 3-H\*, 11-H), 3.22 (dd,  $J$  = 6.25, 2.50 Hz, 1H, 11-H), 3.68 (q,  $J$  = 5.17 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.79 (q,  $J$  = 5.17 Hz, 1H,  $\text{CH}^*_2\text{OH}$ ), 4.11-4.12 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.29 (dd,  $J$  = 8.50, 2.00 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.67 (q,  $J$  = 5.17 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 6.73-6.74 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.77-6.78 (m, 1H, Ar-H), 6.99-7.01 (m, 2H, Ar-H), 7.03-7.05 (m, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 ( $\alpha$ -C), 55.1 ( $\alpha$ -C), 55.2 ( $\alpha$ -C), 56.4 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 116.1 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 132.0 (Ar-C).

**HR-MS**(ESI): für  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 430.1609, gefunden: 430.1607.

**(4*S*,7*R*,10*S*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzencycloundecaphan-4-carbonsäure**



Der Ester **181** (31.1 mg, 47.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 5 ml THF vorgelegt. Zu der Lösung wurde 3 ml 0.1 M wässriger Natriumhydroxid zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 8 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der weiße feste Rückstand im Vakuum getrocknet. Iod (357.8 mg, 1.41  $\mu\text{mol}$ , 32 Äq.) und Aluminum (50.7 mg, 1.88 mmol, 40 Äq.) wurden mit getrocknetem Benzol (5 ml) versetzt, wobei sich eine dunkelrote Mischung bildete. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sich die Farbe zu grau-weiß geändert hatte, wurde die Reaktionsmischung weitere 15 min bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf -10 °C wurde hier zu eine Suspension von  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$  (1.7 mg, 4.7  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und dem oben erhaltenen Feststoff in Benzol (3 ml) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei -10 °C für 1 h gerührt. Zu

der Reaktionsmischung wurde 2 ml 2 N wässrige HCl Lösung bei 0 °C zugegeben und nach Rühren für 1 min wurde Ethylacetat (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mit Wasser extrahiert (3 × 5 ml) und das Wasser wurde abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 9.1 mg, (21.2 µmol, 45%)

**Schmelzpunkt:** > 219 °C (Zersetzung)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +33.4° (c = 0.5, DMSO).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):  $t_R = 1.77$  min,  $m/z = 429.9$  [M+H]<sup>+</sup>.

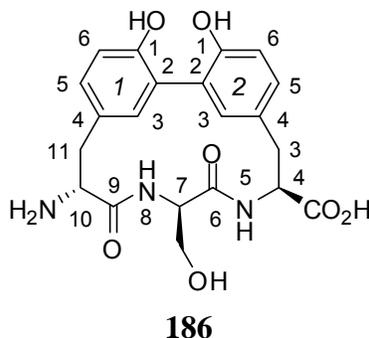
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3230$  cm<sup>-1</sup> (m), 3067 (m), 1632 (s), 1544 (s), 1506 (m), 1422 (s), 1392 (s), 1230 (s), 1119 (s), 1056 (s), 828 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.68$ -2.72 (m, 1H, 3-H), 3.01-3.09 (m, 1H, 11-H), 3.59-3.62 (m, 4H, 3-H\*, 11-H\*, CH<sub>2</sub>OH), 3.98 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.47 (d,  $J = 4.08$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 6.70 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 6.81-6.82 (m, 2H, Ar-H), 6.99-6.70 (m, 2H, Ar-H), 7.07-7.09 (m, 1H), 8.49 (d,  $J = 5.20$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 35.2$  (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 54.1 ( $\alpha$ -C), 56.8 ( $\alpha$ -C), 57.1 ( $\alpha$ -C), 62.5 (CH<sub>2</sub>OH), 117 (Ar-C), 129 (Ar-C), 131.5 (Ar-C), 134.0 (Ar-C).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 430.1609, gefunden: 430.1607.

**(4*S*,7*R*,10*R*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzencycloundecaphan-4-carbonsäure**



Der Ester **182** (18.0 mg, 27.2  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 5 ml THF vorgelegt. Zu der Lösung wurde 3 ml 0.1 M wässriger Natriumhydroxid zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 8 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der weiße feste Rückstand im Vakuum getrocknet. Iod (280.9 mg, 0.82  $\mu\text{mol}$ , 30 Äq.) und Aluminium (29.4 mg, 1.10 mmol, 40 Äq.) wurden mit getrocknetem Benzol (5 ml) versetzt, wobei sich eine dunkelrote Mischung bildete. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sich die Farbe zu grau-weiß geändert hatte, wurde die Reaktionsmischung weitere 15 min bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf -10 °C wurde hier zu eine Suspension von  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$  (1.0 mg, 2.7  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und dem oben erhaltenen Feststoff in Benzol (3 ml) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei -10 °C für 1 h gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde 2 ml 2 N wässrige HCl Lösung bei 0 °C zugegeben und nach Rühren für 1 min wurde Ethylacetat (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mit Wasser extrahiert ( $3 \times 5$  ml) und das Wasser wurde abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 4.9 mg, (11.4  $\mu\text{mol}$ , 42%)

**Schmelzpunkt:** > 218 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +5.1° (c = 0.33, DMSO).

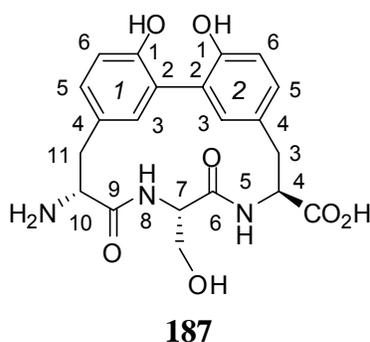
**HPLC-ESI** ( $\text{C}_{18}\text{grav\_split4-Pos}$ ):  $t_{\text{R}} = 1.51$  min,  $m/z = 429.9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3302$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2933 (m), 1677 (s), 1629 (s), 1550 (m), 1504 (s), 1390 (s), 1201 (s), 1136 (s), 1064 (m), 845 (s), 821 (s), 698 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.88-2.94 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.70-3.74 (q, *J* = 5.15 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 9.66 Hz, 1H), 4.74 (q, *J* = 6.97 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H), 6.77-6.84 (m, 3H, Ar-H), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 7.01-7.06 (m, 2H, Ar-H), 8.30-8.32 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H, NH), 8.89 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H, NH).

**HR-MS**(ESI): für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 430.1609, gefunden: 430.1607.

**(4*S*,7*S*,10*R*)-10-Amino-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-bis-hydroxy-7-hydroxymethyl-5,8-diaza-6,9-dioxo-1,2(4,2)-dibenzencycloundecaphan-4-carbonsäure**



Der Ester **183** (14.8 mg, 22.4 μmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 ml THF vorgelegt. Zu der Lösung wurde 3 ml 0.1 M wässriger Natriumhydroxid zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 8 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der weiße feste Rückstand im Vakuum getrocknet. Iod (181.6 mg, 0.72 μmol, 32 Äq.) und Aluminium (24.1 mg, 0.89 mmol, 40 Äq.) wurden mit getrocknetem Benzol (5 ml) versetzt, wobei sich eine dunkel-rote Mischung bildete. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sich die Farbe zu grau-weiß geändert hatte, wurde die Reaktionsmischung weitere 15 min bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf -10 °C wurde hier zu eine Suspension von *n*-Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>I<sup>-</sup> (0.8 mg, 2.2 μmol, 0.1 Äq.) und dem oben erhaltenen Feststoff in Benzol (3 ml) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei -10 °C für 1 h gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde 2 ml 2 N wässrige HCl Lösung bei 0 °C zugegeben und nach Rühren für 1 min wurde Ethylacetat (10 ml) gegeben. Die Mischung wurde mit Wasser extrahiert (3 × 5 ml) und das Wasser wurde abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte durch präparative HPLC. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 3.8 mg, 9.0  $\mu\text{mol}$ , 40%.

**Schmelzpunkt:** > 223 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +13.9° (c = 0.33, DMSO).

**HPLC-ESI** (C<sub>18</sub>grav\_split4-Pos):  $t_{\text{R}}$  = 1.78 min,  $m/z$  = 429.91 [M+H]<sup>+</sup>.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3283 cm<sup>-1</sup> (m), 2923 (m), 1677 (s), 1625 (s), 1501 (m), 1463 (s), 1390 (s), 1202 (s), 1131 (s), 1049 (s), 1025 (s), 823 (s), 800 (s), 765 (s), 721 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.89-2.92 (m, 1H, 3-H), 3.03-3.07 (m, 1H, 11-H), 3.23-3.26 (m, 2H, 3-H\*, 11-H\*), 3.57-3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.06-4.08 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.60-4.62 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 6.80-6.85 (m, 4H, Ar-H), 7.03-7.08 (m, 2H, Ar-H), 8.39-8.41 (d,  $J$  = 7.40 Hz, 1H, NH), 9.04 (d,  $J$  = 9.20 Hz, 1H, NH).

**HR-MS**(ESI): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 430.1609, found: 430.1605.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] C. Walsh, *Antibiotics, actions, origins, resistance*, 1. Aufl., ASM, Washington, DC, **2003**.
- [2] L. Silver, K. Bostian, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1990**, *9*, 455-461.
- [3] C. T. Walsh, G. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391-393.
- [4] S. Rachakonda, L. Cartee, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 775-793.
- [5] World Health Organisation (WHO), *Genf, World Health Organisation Report-2002*, **2002**.
- [6] H. C. Wegener, *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, *6*, 439-445.
- [7] M. Leeb, *Nature*, **2004**, *431*, 892-893.
- [8] C. T. Walsh, G. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391-393.
- [9] S. B. Levy, B. Marshall, *Nature Medicine*, **2004**, *10*, 112-129.
- [10] A. Coates, Y. Hu, R. Bax, C. Page, *Nature Reviews Drug*, **2002**, *1*, 895-910.
- [11] C. Thornsberry. *Clin. Infect. Dis.* **2002**, *34*, S4–S16
- [12] *Centers for Disease Control and Prevention* (cited 30 Sep. **2002**)  
<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/problem.htm>
- [13] K. C. Nicolaou. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48* (18), 5613-5638.
- [14] M. Wani, H. Taylor, M. Wall, P. Coggon, A. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93* (9), 2325–2327.
- [15] M. Wall, M. Wani, *Cancer Res.* **1995**, *55* (4), 753–60.
- [16] [16a] A. Stierle, S. Gary, *Science*, **1993**, *260*(5105), 214-216.
- [17] D. j. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.*, **2004**, *66*, 1022-1037.
- [18] [18a] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5104-5254. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5027-5129.; [18b] L. F. Tietze, S. Chandrasekhar, H. P. Bell, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128-4160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.
- [19] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, A. J. Roecker, G.-Q. Cao, S. Barluenga, and H. J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939-9953; K. Ding, Z. Han, Z. Wang, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32–41

- [20] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3002-3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2878-2890.
- [21] H. C. Neu, *Journal of Infectious Diseases.*, **1974**, 129, S123-S130
- [22] A. A. W. Long, J. H. C. Naylor, H. Smith, T. Taylor, N. Ward, *J. Chem. Soc.*, **1971**, 1920.
- [23] A. Tomas, *Rev. Infect. Dis.*, **1979**, 1, 434; R. Sutherland, G. N. Rolinson, *Antimicrob Agents Chemother.*, **1970**, 411.
- [24] Y. Chow, J. Wu, R. Li, *Biocatalysis and Biotransformation*, **2005**; 23(5), 347-351.
- [25] A. ASHNAGAR, N. GHARIB NASERI, *E-Journal of Chem.*, **2007**, 4, 536-545.
- [26] R. Martinelli, A. A. D. S. Lopes, M. M. M. G. D. Oliveira, H. Rocha, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1981**, 20, 800-802.
- [27] [27a] H. C. Neu, E. B. Winshell, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1971**, 423-425.; [27b] E. A. P. Croyden, R. Sutherland, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1971**, 427-430.; [27c] R. C. Gordeon, C. Regamey, W. M. M. Kirby, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1972**, 1, 504-507.; [27d] A. W. Bauer, W. M. M. Kirby, J. C. Sherris, *Am. J. Clin. Pathol.*, **1966**, 45, 493-496
- [28] G. L. Drusano, H. C. Standiford, K. Plaisance, A. Forrest, J. Leslie, J. Caldwell, *American Society for Microbiology*, **1986**, 30, 444-446.
- [29] J. M. Nelson, T. M. Chiller, J. H. Powers, F. J. Angulo, *Clin. Infect. Dis.*, **2007**, 44 (7), 977-980.; S. Kawahara, *Nippon. Rinsho.*, **1998**, 56 (12), 3096-3099.
- [30] [30a] M. A. Gonzalez, A. H. Moranchel, S. Duran, A. Pichardo, J. L. Magana, B. Painter, A. Forrest, G. L. Drusano. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**. 28, 235-239.; [30b] M. A. Gonzalez, F. Uribe, S. D. Moisen, A. P. Fuster, A. Selen, P. G. Welling, B. Painter. *Antimicrobial. Agents Chemother.* **1984**. 26, 741-744.
- [31] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science*, **2006**, 313, 662-664.
- [32] A. S. Carlström, T. Frejd, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 1216.
- [33] [33a] J. H. Martin, L. A. Mitscher, P. Shu, J. N. Porter, N. Bohonos, S. E. DeVoe, E. L. Patterson, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, 422-425.; [33b] J. H. Martin, J. N. Porter, L. A. Mitscher (Lederle Pharm.), US 3,452,136, **1969** [*Chem. Abstr.* **1969**, 71, 59640].

- [34] [34a] M. Ezaki, M. Iwami, M. Yamashita, S. Hashimoto, T. Komori, K. Umehara, Y. Mine, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiotics* **1985**, 38, 1453.; [34b] M. Ezaki, N. Shigematsu, M. Yamashita, T. Komori, K. Umehara, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 135.
- [35] I. Uchida, N. Shigematsu, M. Ezaki, M. Hashimoto, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1462-1468.
- [36] M. Ezaki, M. Iwami, M. Yamashita, T. Komori, K. Umehara, H. Imanaka, *Applied and environmental microbiology*, **1992**, 58, 3879-3882.
- [37] M. Ezaki, N. Shigematsu, M. Yamashita, T. Komori, K. Umehara, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 135-140.
- [38] Franz von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häblich, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5194-5254. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072-5129.
- [39] F. Paintner, K. Görler, W. Voelter, *Synlett.* **2003**, 4, 522.
- [40] [40a] R. Endermann, K. Ehlert, C. Freiberg, S. Raddatz, M. Michels, Y. Cancho-Grande, J. Schuhmacher, S. Weigand, **2006**, DE 102005014240, 197 Seiten; [40b] R. Endermann, K. Ehlert, S. Raddatz, Y. Cancho-Grande, M. Michels, C. Freiberg, J. Schuhmacher, S. Weigand, **2005**, WO 2005118613, 97 Seiten; [40c] R. Endermann, K. Ehlert, S. Raddatz, Y. Cancho Grande, M. Michels, S. Weigand, I. Adelt, T. Lampe, **2005**, WO 2005058943, 173 Seiten; [40d] T. Lampe, I. Adelt, D. Beyer, N. Brunner, R. Endermann, K. Ehlert, H.-P. Kroll, F. Von Nussbaum, S. Raddatz, J. Rudolph, *et al.*, **2005**, WO 2005033129, 181 Seiten; [40e] T. Lampe, I. Adelt, D. Beyer, N. Brunner, R. Endermann, K. Ehlert, H.-P. Kroll, F. Von Nussbaum, S. Raddatz, J. Rudolph, *et al.*, **2004**, DE 10234422, 41 Seiten; [40f] J. Rudolph, F. Hannig, **2002**, WO 2002102764, 26 Seiten.
- [41] R. Endermann, K. Ehlert, S. Raddatz, M. Michels, Y. Cancho-Grande, S. Weigand, K. Fischer, **2006**, DE 102005014247, 52 Seiten.
- [42] L. Feliu, M. Planas, *Int. J. Peptide Res. Therapeut.* **2005**, 11, 53–97.
- [43] U. Schmidt, V. Leitenberger, H. Griesser, J. Schmidt, R. Meyer, *Synthesis* **1992**, 1025.
- [44] A. O. King, N. Okukado and E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1977**, 683.
- [45] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096-2107.
- [46] R. Lépine, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2981.
- [47] E. L. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414-12415.

- [48] A. Siva, E. Murugan, *Synthesis*, **2005**, *17*, 2927-2933.
- [49] E. J. Corey, M. C. Noe, A. Ting, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1735.
- [50] [50a] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518-5563. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.; [50b] R. A. Aitkin, S. N. Killnyi, *Asymmetric Synthesis*, **1992**.; [50c], J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, **1983 – 1985**, Vols. 1–5.; [50d] G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Methods of Organic Chemistry*, **1995**, Vol. 21a–f.; [50e] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III*, **2000**.
- [51] C. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614–620.
- [52] “Molekulare Asymmetrie”: R. Kuhn in Stereochemie (Ed.: K Freudenberg), Franz Deuticke, Leipzig, **1933**, 803–824.
- [53] [53a] R. Adams, H. C. Yuan, *Chem. Rev.* **1933**, *33*, 261–338.; [53b] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, 1142- 1148.; [53c] F. Leroux, *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 644–649.
- [54] [54a] D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, N. Mandel, G. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154–1156; [54b] D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215–8216; [54c] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77–91.
- [55] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.*, **1966**, *78*, 413–447.
- [56] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.*, **1982**, *94*, 614-631.
- [57] [57a] S. H. Gellman, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1998**, *2*, 717–725; [57b] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3893–4012.; [57c] J. Venkatraman, S. C. Shankaramma, P. Balaram, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3131–3152.; [57d] A. J. Alder, N. J. Greenfield, G. D. Fasman, *Meth. Enzymology*, **1973**, *27*, 675.; [57e] N. Greenfield and G. D. Fasman, *Biochemistry*, **1969**, *8*, 4108.; [57f] F. D. Soennichsen, J. E. VanEyck, R. S. Hodges, B. D. Sykes, *Biochemistry*, **1992**, *31*, 8791.
- [58] [58a] B. V. Prasad, P. Balaram, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, **1984**, *16*, 307–348; [58b] C. Toniolo, E. Benedetti, *ISI Atlas Sci. Biochem.*, **1988**, *1*, 225–230; [58c] E. Benedetti, *Biopolymers*, **1996**, *40*, 3–44; [58d] R. Kaul, P. Balaram, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 105–117.

- [59] [59a] F. J. Blanco, M. A. Jiminez, M. Rico, J. Santoro, J. Herranz, J. L. Nieto, *Eur. J. Biochem.* **1991**, *200*, 345–351; [59b] F. J. Blanco, M. A. Jiminez, J. Herranz, M. Rico, J. Santoro, J. L. Nieto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5887–5888.
- [60] J. C. Hempel, F. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7323-7327.
- [61] F. K. Brown, J. C. Hempel, J. S. Dixon, S. Amato, L. Mueller, P. W. Jeffs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7328-7333.
- [62] J. Sandström, *Chirality*, **1995**, *7*, 181-192.
- [63] Y. P. He, Diplomarbeit, Universität Dortmund, **2006**.
- [64] L. Arve, Ph. D. Dissertation, Universität Dortmund, **2006**.
- [65] P. J. Kocienski. *Protecting Groups*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2005**.
- [66] M. Bergmann, L. Zervas, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1932**, *65*, 1192-1201.
- [67] Y. S. Liu, C. Zhao, D. E. Bergbreiter, D. Romo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3471-3473.
- [68] G. Uray, W. Lindner, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4357-4362.
- [69] [69a] G.V.M. Sharma, B. Srinivas, P. R. Krishna, *Lett. Orga. Chem.*, **2005**, *2*, 57-60.; [69b] T. W. Greene, P. G. M. Wutts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 2nd ed.; [69c] John Wiley and Sons: NewYork, **1999**; pp. 17-292. [69d] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*; Georg Thieme: New York, **1994**; pp. 21-117.; [69e] X. L. Qiu, F. L. Qing, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3826-3837.
- [70] G. Lognay, M. Marlier, D. Seck, É. Haubruge, *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **2000**, *4* (2), 107–110.
- [71] [71a] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7508-7510.; [71b] G. W. Kabalka, M.-L. Yao, *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 7885–7887.; P. Veeraraghavan Ramachandran, D, Pratihari, D, Biswas, A, Srivastava, M, Venkat Ram Reddy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 481-484.
- [72] H. Waldmann, Y. P. He, H. Tan, L. Arve, H. D. Arndt, *Chem. Commun.*, **2008**, 5562–5564.
- [73] [73a] A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, T. C. Chou, H. Dong, W. P. Tong, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2899-2901.; [73b] K. A. Parker, T. L. Mindt, Y. H. Koh, *Org. Lett.*, **2006**, *8* (9), pp 1759–1762.
- [74] O. Gerlach, P. L. Reiter, F. Effenberger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 1895–1907.

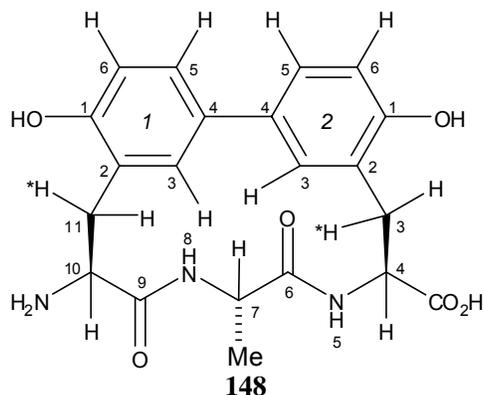
- [75] [75a] A. Habel, D. Spiteller, W. Boland, *Journal of Chromatography A*, **2007**, *1165*, 182–190.; [75b] D. Parker, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1441.; [75c] J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17.
- [76] S.Harkal, D. Michalik, A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, M. Beller, *Tetradedron Lett.*, **2005**, *46*, 3237.
- [77] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1099-10100.
- [78] R. B. DeVasher, L. R. Moore, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7909.
- [79] E. C. Western, J. R. Daft, E. M. Johnson, P. M. Gannett, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6767.
- [80] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518-5563.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5384-5427.
- [81] M. Bodansky, A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, **1994**.
- [82] J. C. Joshua, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2817
- [83] Clayden, Greeves, Warren, Wothers, *Organic Chemistry*, **2001**.
- [84] B. Falkiewicz, *Nucleic Acids Symposium Series*, 1999, *42*, 153-154.
- [85] Greene, T. W. In *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1981**; *Chapter 7*, pp 232-233.
- [86] J. H. Kim, S. H. Jung, *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 4243–4247.
- [87] A. J. Mueller, M. P. Jennings, *Org. Lett.*, 2007, *9* (25), pp 5327–5329.
- [88] [88a] W. Q. Tian, Y. A. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299.; [88b] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. v. Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2686.
- [89] P. T. Nyffeler, C. H. Liang, K. M. Koeller, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, *124*, 10773-10778.
- [90] [90a] A. Corruble, J. Y. Valnot, J. Maddaluno, P. Duhamel, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8266-8275.; [90b] W. A. Greenberg, E. S. Priestley, P. S. Sears, P. B. Alper, C. Rosenbohm, M. Hendrix, S. C. Hung, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6527-6541.
- [91] S. Kim; J. H. Park. *J. Org. Chem.* 1988, *53*, 3111-3113.
- [92] [92a] T. T. Li, Y. L. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, *103*, 7007-7009.; [92b] T. R. Kelly, F.

- Lang, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4623-4633.;
- [93] P. R. Brooks, M. C. Wirtz, M. G. Vetelino, D. M. Rescek, G. F. Woodworth, B. P. Morgan, J. W. Coe, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9719-9721.
- [94] [94a] A. B. Smith, S. R. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 4015-4018.; [95b] A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6072-6094.; [96c] J. A. Dodge, M. G. Stocksdale, k. J. Fahey, C. D. Jones, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 739-741.
- [95] [95a] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 2332-2336.; [96b] A. Lewis, I. Stefanuti, S. A Swain, S. A Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 5549-5552.
- [96] K.-H. Hellwich, *Angew. Chem.*, **2006**, 118, 3967-3984.; K.-H. Hellwich, *Angew. Chem.*, **2006**, 118, 6023-6033.
- [97] [97a] B. R. Stockwell, *Nat. Rev. Genet.*, **2000**, 1, 116-125.; [97b] G. E. Ward, K. L. Carey, N. J. Westwood, *Cellul. Microbiol.*, **2002**, 4, 471-482.
- [98] F. Sams-Dodd, *Drug Discov. Today*, **2005**, 10, 139-147.
- [99] [99a] J. J. Siekierka, S. H. Hung, M. Poe, C. S. Lin, H. N. Sigal, *Nature*, **1989**, 341, 755-757.; [99b] J. Taunton, C. A. Hassig, S. L. Schreiber, *Science*, **1996**, 272, 408-411.; [99c] D. Guiffant, *Biotechnol. J.* **2007**, 2, 68-75.
- [100] P. Laing, *J. Immunol. Methods*, **1986**, 92, 161-165.
- [101] G. C. Terstappen, C. Schlüpen, R. Raggiaschi, G. Gaviraghi, *Nature Reviews*, **2007**, 6, 891-903
- [102] T. Knoth, Ph. D. Dissertation, Universität Dortmund, **2009**.
- [103] D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 472-482.
- [104] B. Clement, E, Schörwagen, T. Kämpchen, P. Mordvintcev, A. Mülsch. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1994**, 327, 793-798.
- [105] [105a] A. M. P. Koskinen, J. Helaja, E. T. T. Kumpulainen, J. Koivisto, H. Mansikkamäki, K. Rissanen, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6447-6453; [105b] K. Morokuma, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyamn, *Chem. Comm.*, **2005**, 2265-2267.; [105c] A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F. W. Jackson, J. M. Kirk, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2483-2486.
- [106] S. T. Chen, S. H. Wu, K. T. Wang, *Synthesis*, **1989**, 36.

- [107] M. Kaiser, C. Siciliano, I. Assfalg-Machleidt, M. Groll, A. G. Milbradt, L. Moroder, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3435-3437.
- [108] J. Widmer, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta.*, **1974**, *73*, 657-664.

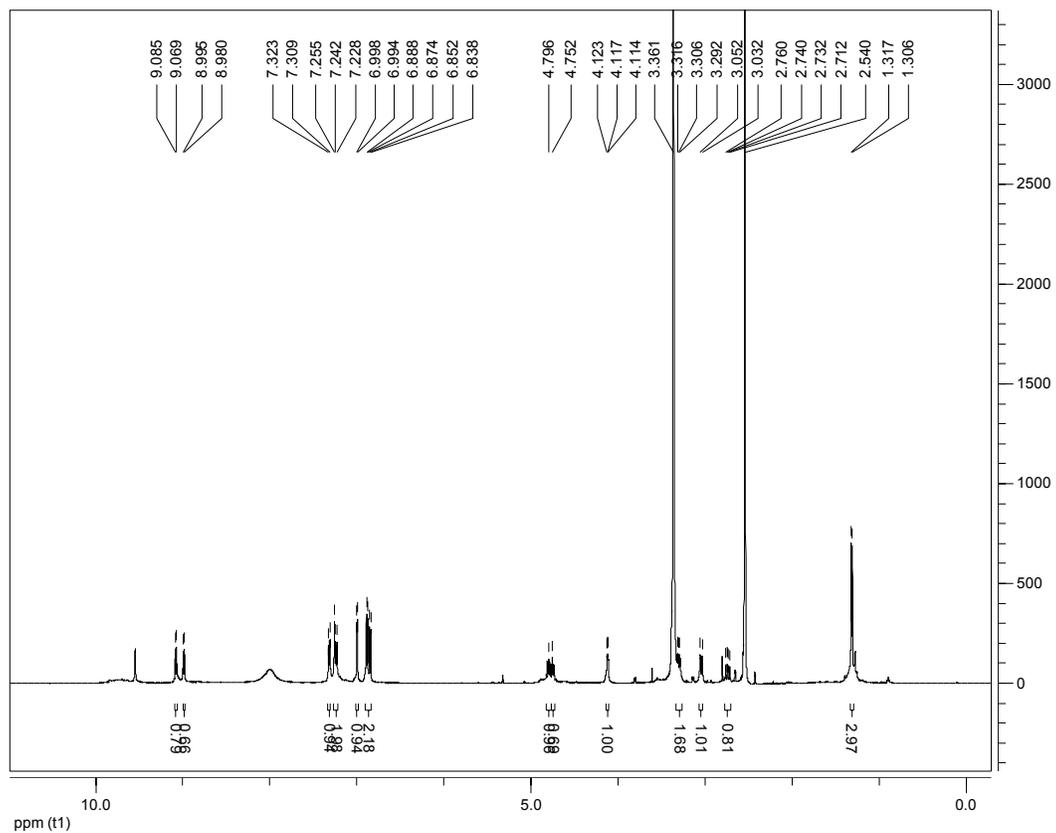
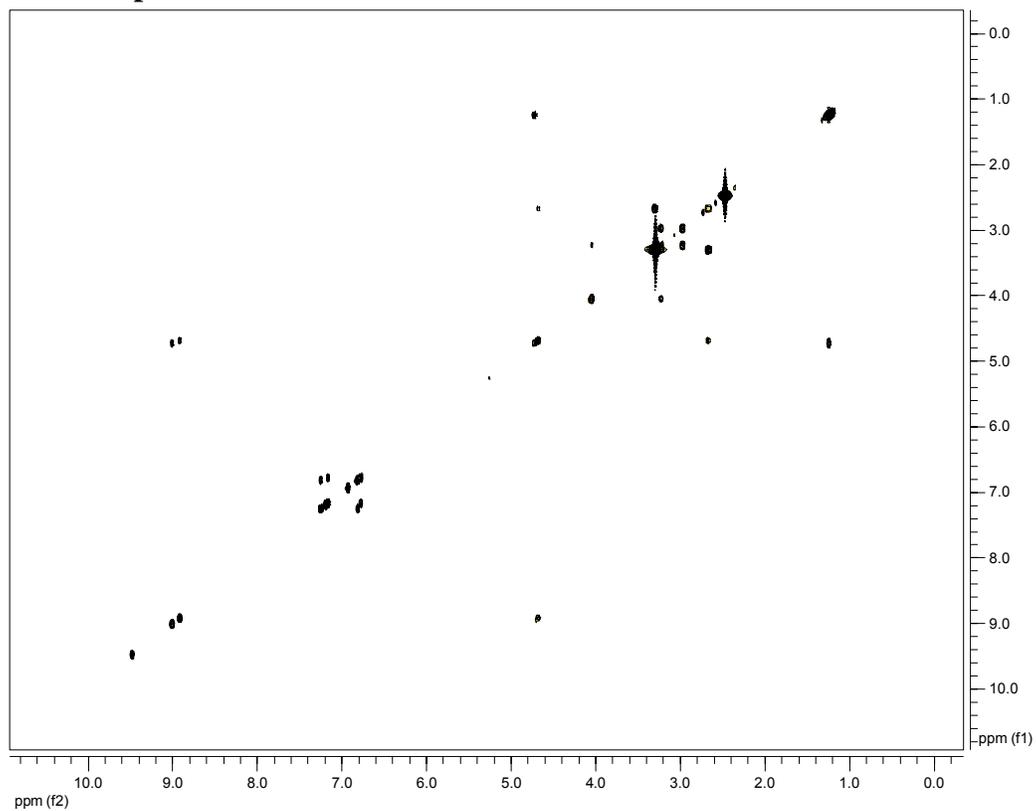
## 8. Anhang

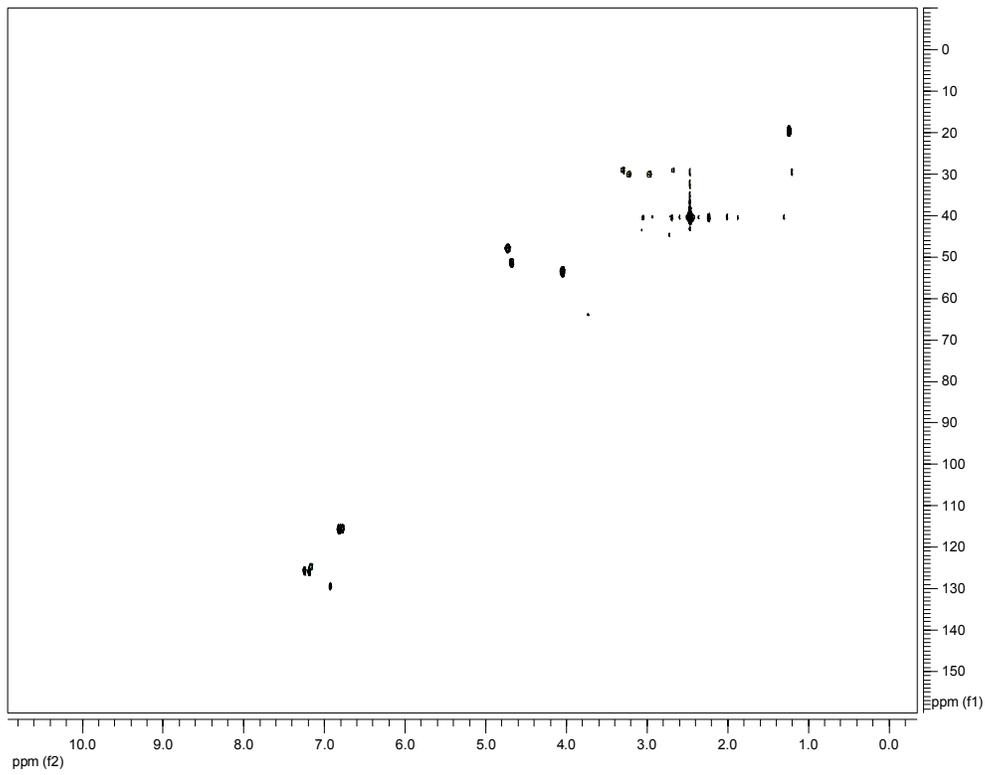
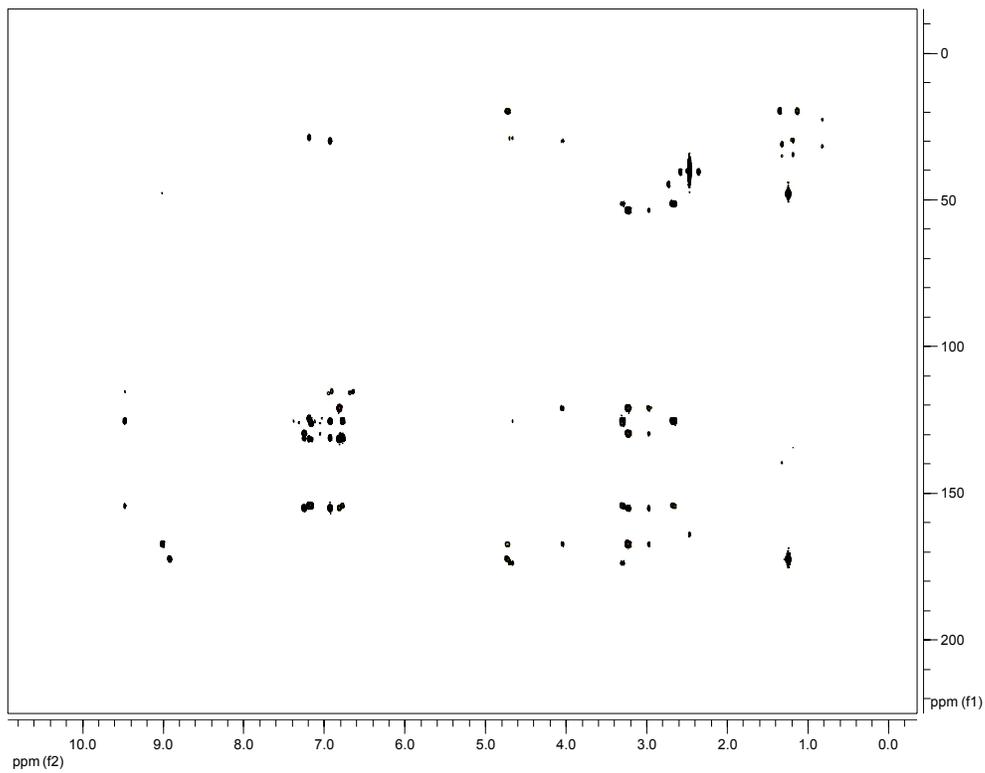
## 8.1 NMR der Verbindung 148



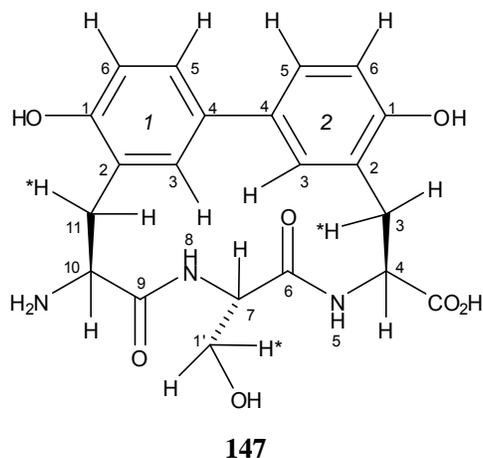
## Übersicht über alle chemischen Verschiebungen und gefundenen Korrelationen

Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	HSQC-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	-	155.8	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11, 11*
1 <sup>2</sup>	-	121.4	-	-	1 <sup>6</sup> , 10, 11, 11*
1 <sup>3</sup>	6.99	127.3	-	1 <sup>3</sup>	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>4</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11, 11*
1 <sup>4</sup>	-	132.4	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup>
1 <sup>5</sup>	7.25	126.3	1 <sup>6</sup>	1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup>
1 <sup>6</sup>	6.88	116.5	1 <sup>5</sup>	1 <sup>6</sup>	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup>
2 <sup>1</sup>	-	154.6	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3, 3*
2 <sup>2</sup>	-	125.8	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3, 4
2 <sup>3</sup>	7.23	130.1	-	2 <sup>3</sup>	2 <sup>1</sup> , 2 <sup>2</sup> , 2 <sup>4</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3,
2 <sup>4</sup>	-	131.7	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup>
2 <sup>5</sup>	7.32	126.7	2 <sup>6</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>1</sup> , 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>4</sup>
2 <sup>6</sup>	6.84	116.1	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	-
3	2.74	29.0	3*, 4	3	2 <sup>1</sup> , 2 <sup>2</sup> , 2 <sup>3</sup>
3*	3.36	29.0	3	3	4, 2 <sup>1</sup> , CO <sub>2</sub> H
4	4.75	51.5	3, 5,	4	3, 6, CO <sub>2</sub> H, 2 <sup>2</sup>
5	8.99	-	4	-	6
6	-	173.4	-	-	5, 7, 4, Me
7	4.76	48.0	8, Me,	7	6, 9, Me
8	9.07	-	7	-	9
9	-	173.0	-	-	7, 8, 10, 11, 11*
10	4.11	53.5	11, 11*	10	1 <sup>2</sup> , 9, 11, 11*
11	3.04	30.2	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
11*	3.03	30.2	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
Me	1.31	19.6	7	Me	7, 6
CO <sub>2</sub> H	-	174.6	-	-	3*, 4,

**$^1\text{H}$ -Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -COSY-Spektrum**

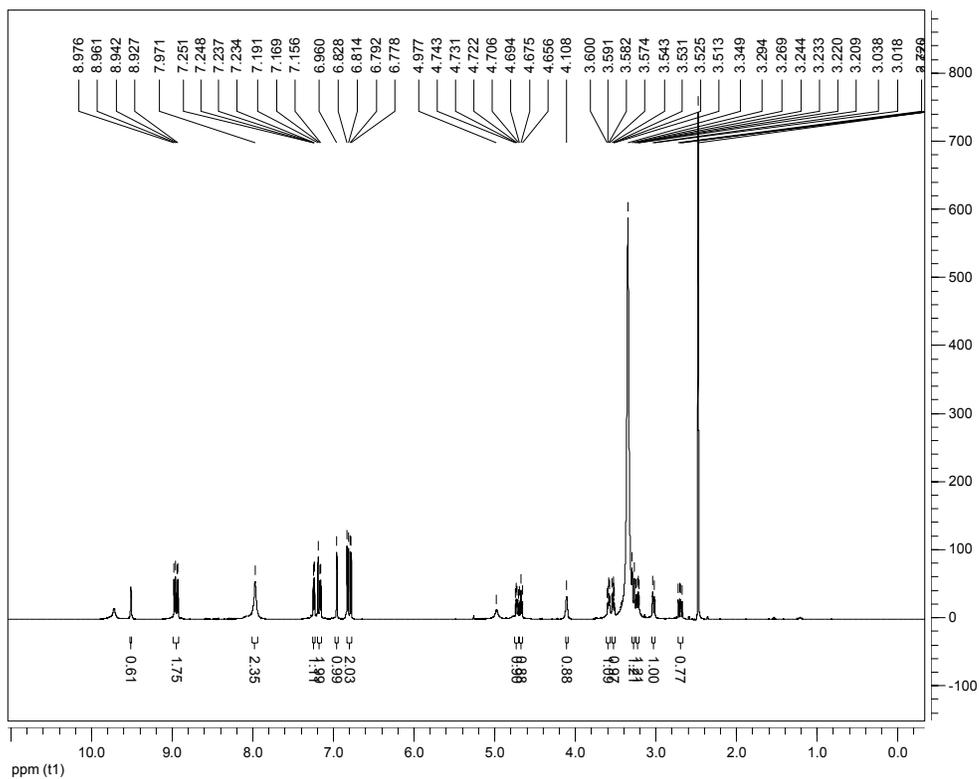
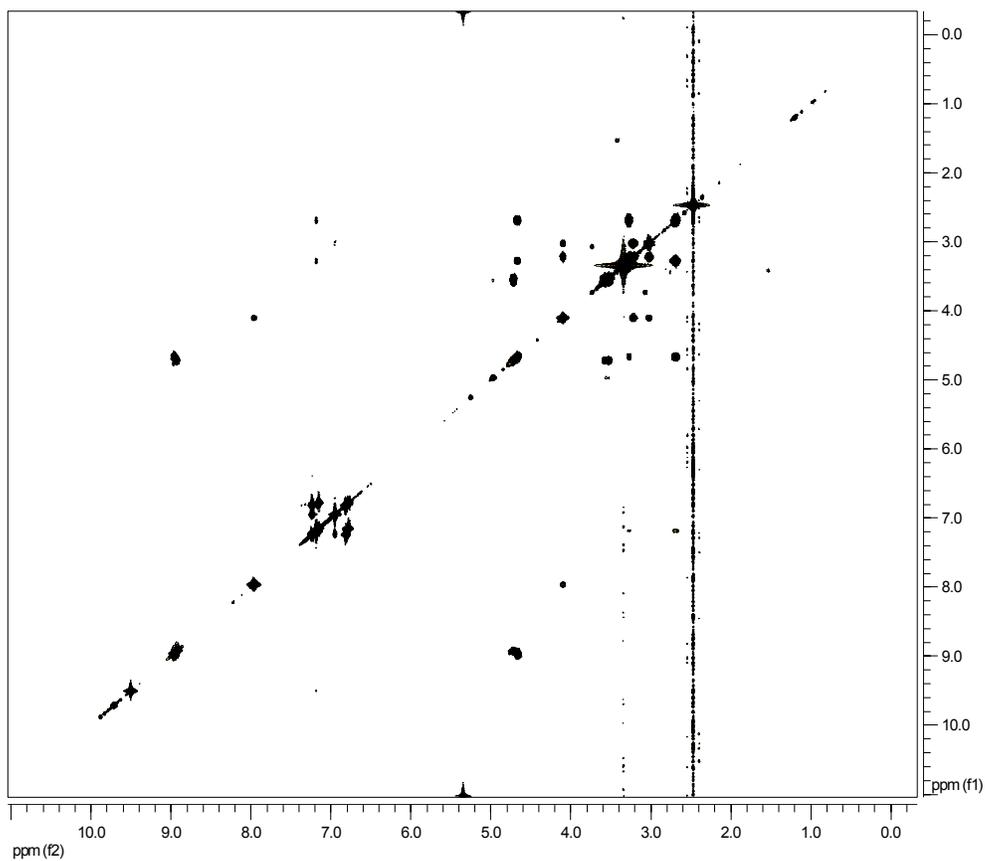
**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum**

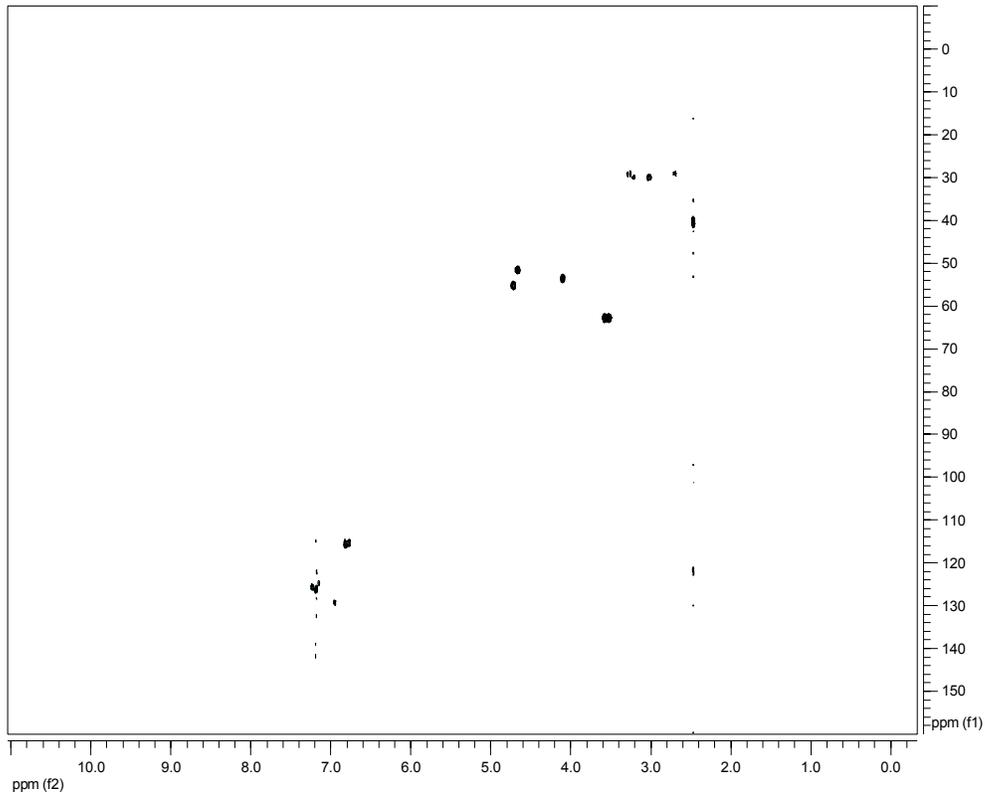
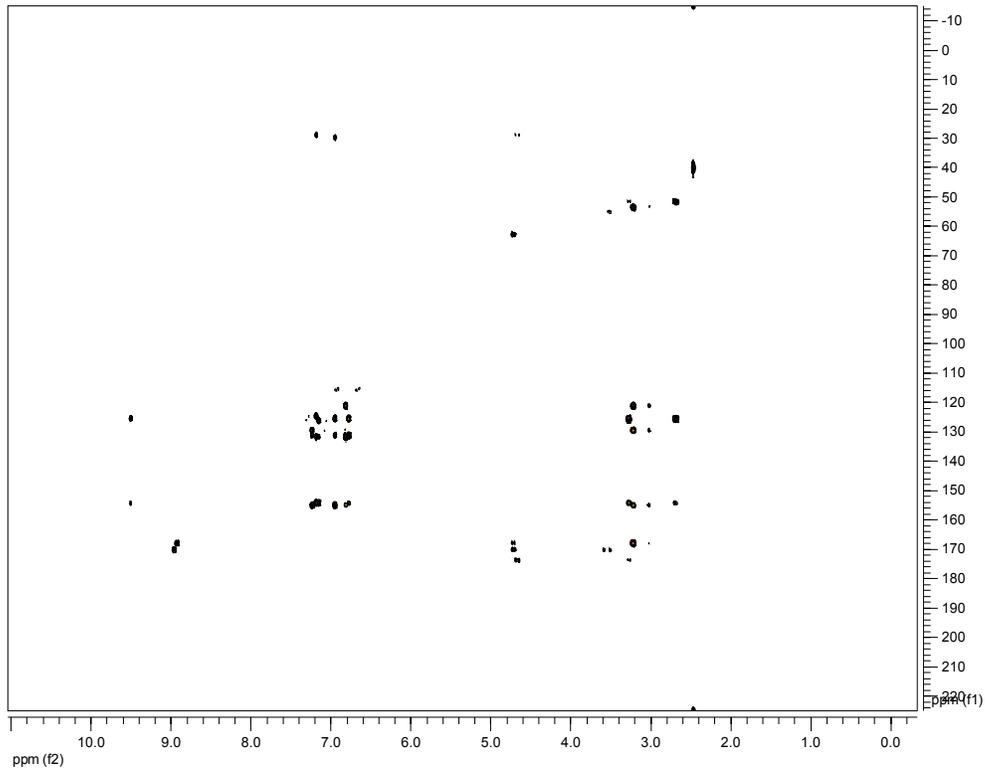
## 8.2 NMR der Verbindung 147



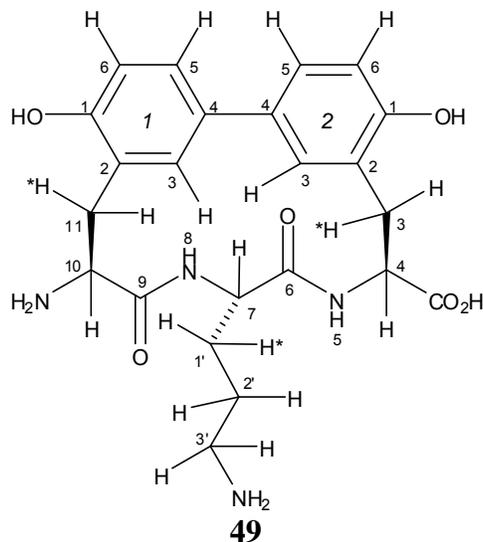
## Übersicht über alle chemischen Verschiebungen und gefundenen Korrelationen

Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	HSQC-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	-	156.2	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup> , 11, 11*
1 <sup>2</sup>	-	121.8	-	-	1 <sup>6</sup> , 10, 11, 11*
1 <sup>3</sup>	6.96	130.2	-	1 <sup>3</sup>	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>4</sup> , 1 <sup>5</sup> , 11, 11*
1 <sup>4</sup>	-	131.8	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup>
1 <sup>5</sup>	7.23	126.8	1 <sup>6</sup>	1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup>
1 <sup>6</sup>	6.82	116.5	1 <sup>5</sup>	1 <sup>6</sup>	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup>
2 <sup>1</sup>	-	154.8	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup> , 3, 3*
2 <sup>2</sup>	-	125.1	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3, 4
2 <sup>3</sup>	7.18	125.5	-	2 <sup>3</sup>	2 <sup>1</sup> , 2 <sup>2</sup> , 2 <sup>4</sup> , 2 <sup>5</sup> , 3,
2 <sup>4</sup>	-	132.0	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup>
2 <sup>5</sup>	7.25	126.3	2 <sup>6</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>1</sup> , 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>4</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>6</sup>	6.78	116.0	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>1</sup> , 2 <sup>5</sup>
3	2.70	29.2	3*, 4	3	2 <sup>1</sup> , 2 <sup>2</sup> , 2 <sup>3</sup>
3*	3.28	29.2	3, 4	3	4, 2 <sup>1</sup> , CO <sub>2</sub> H
4	4.67	51.9	3, 3*, 5,	4	3*, 6, CO <sub>2</sub> H, 2 <sup>2</sup>
5	8.93	-	4	-	6
6	-	168.5	-	-	5, 7, 4, 1'
7	4.72	55.4	8, 1',	7	6, 9, 1'
8	8.97	-	7	-	9
9	-	170.9	-	-	7, 8, 10, 11, 11*
10	4.11	53.9	11, 11*, NH <sub>2</sub>	10	1 <sup>2</sup> , 9, 11, 11*
11	3.02	29.8	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
11*	3.23	29.8	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
1'	3.55	62.9	7, OH	1'	7, 6,
OH	4.98	-	1'	-	-
NH <sub>2</sub>	7.97	-	10	-	-
CO <sub>2</sub> H	-	174.6	-	-	3*, 4

**$^1\text{H}$ -Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -COSY-Spektrum**

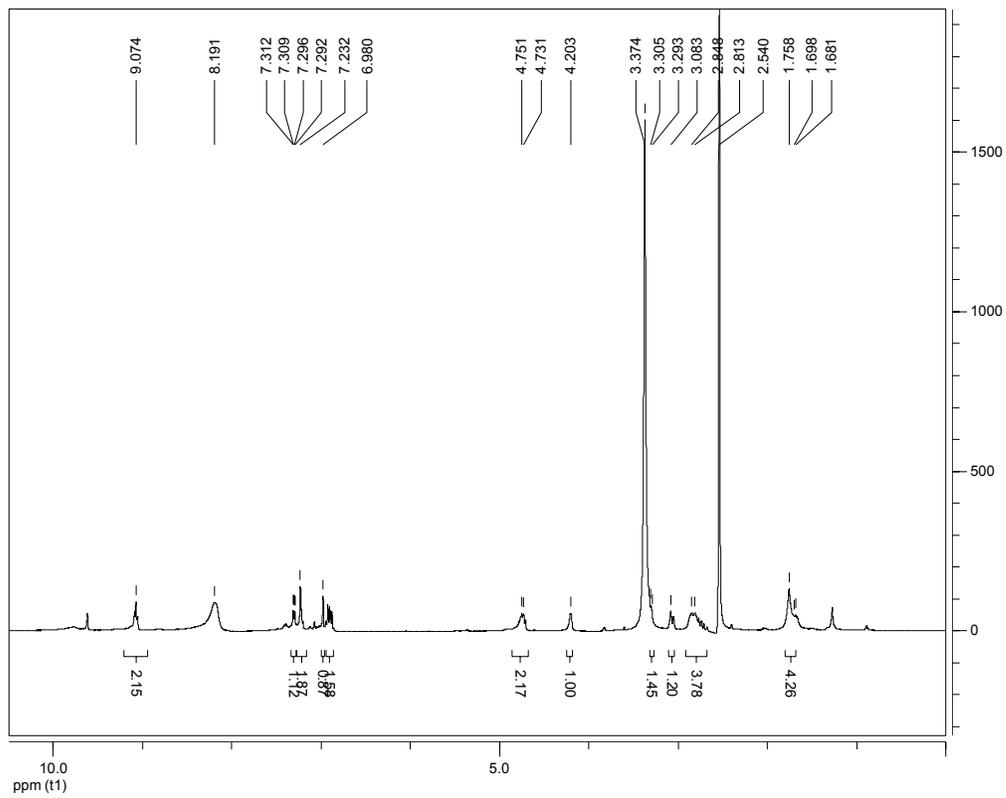
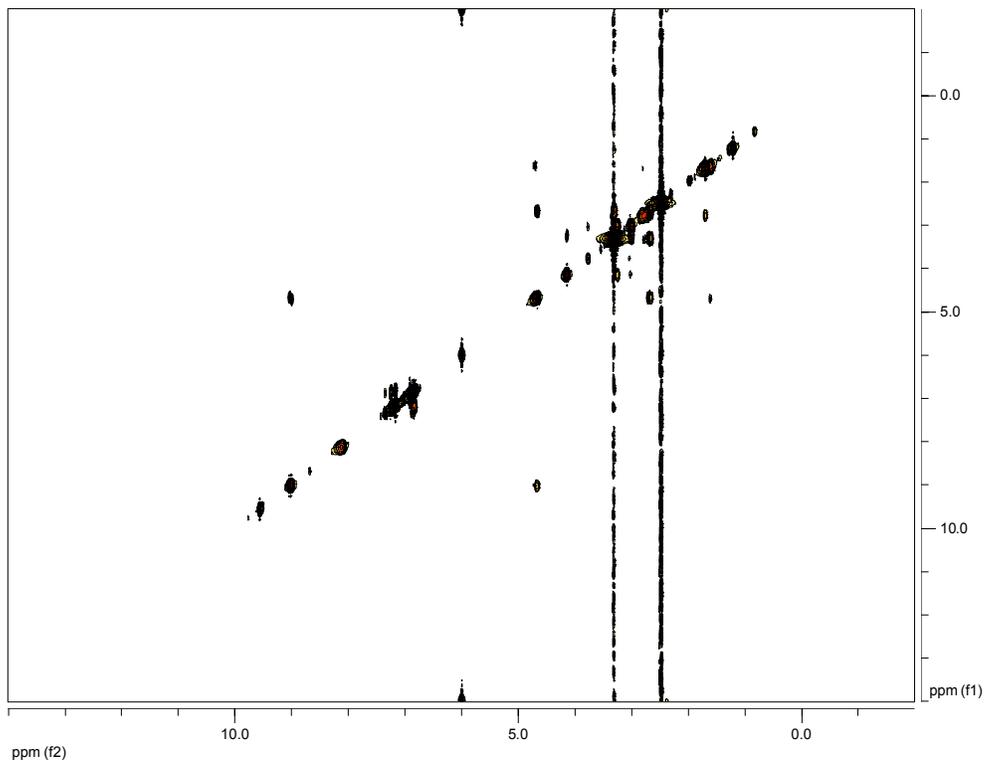
$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum

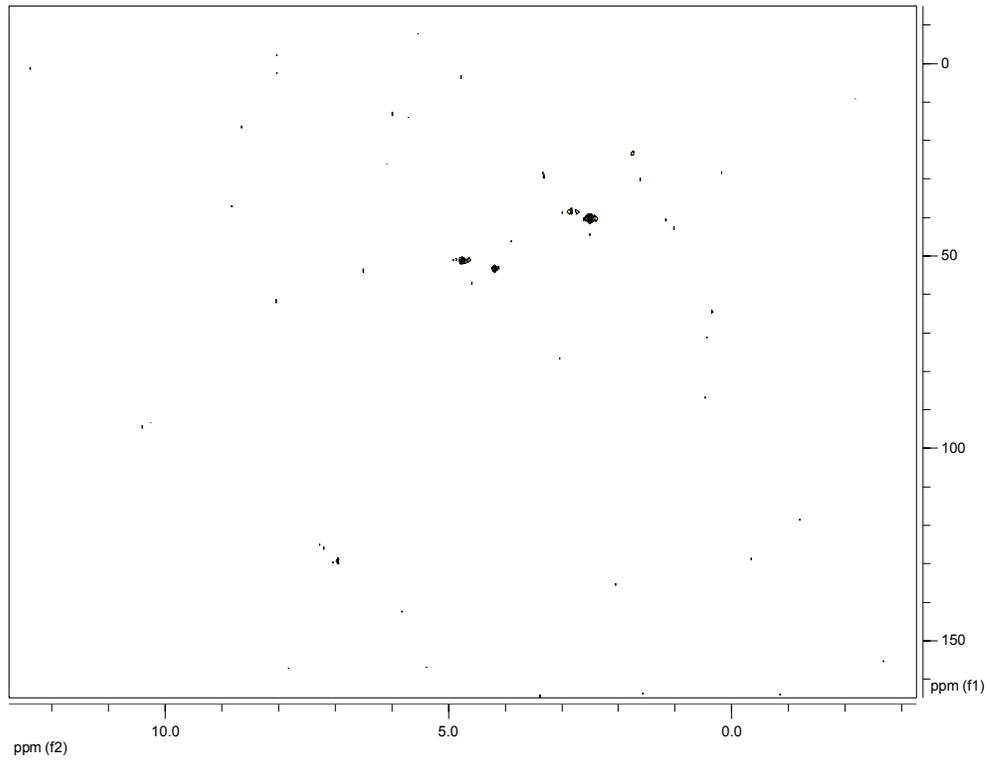
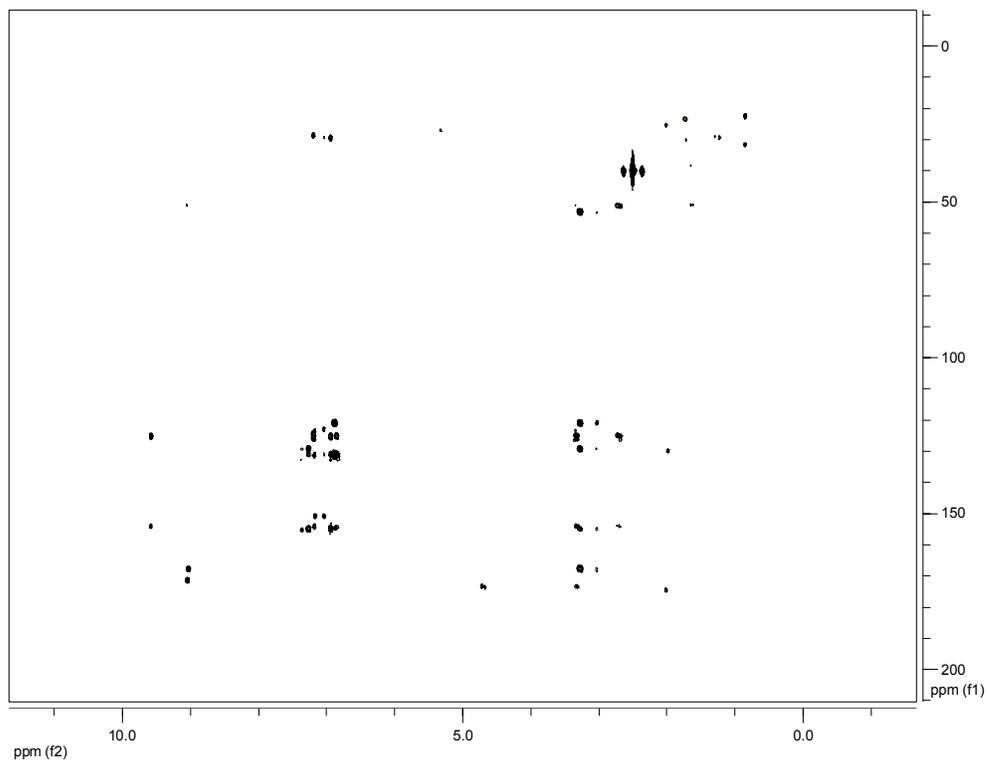
## 8.3 NMR der Verbindung 49



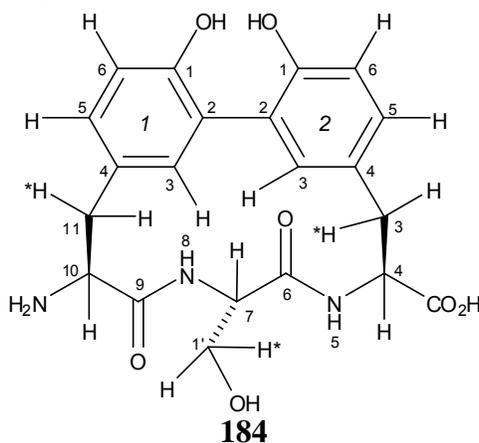
## Übersicht über alle chemischen Verschiebungen und gefundenen Korrelationen

Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	HSQC-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	-	155.5	-	-	1 <sup>3</sup> , 11, 11*
1 <sup>2</sup>	-	121.4	-	-	1 <sup>3</sup> , 11, 11*
1 <sup>3</sup>	7.29	124.7	-	1 <sup>3</sup>	11, 11*
1 <sup>4</sup>	-	131.7	-	-	1 <sup>3</sup>
1 <sup>5</sup>	7.30	-	1 <sup>6</sup>	-	-
1 <sup>6</sup>	7.23	-	1 <sup>5</sup>	-	-
2 <sup>1</sup>	-	155.1	-	-	2 <sup>3</sup> , 3
2 <sup>2</sup>	-	123.6	-	-	2 <sup>3</sup> ,
2 <sup>3</sup>	7.30	125.6	-	2 <sup>3</sup>	3, 3*
2 <sup>4</sup>	-	129.5	-	-	2 <sup>3</sup> ,
2 <sup>5</sup>	7.31	-	2 <sup>6</sup>	-	-
2 <sup>6</sup>	6.98	-	2 <sup>5</sup>	-	-
3	2.81	29.4	3*, 4	3	4, 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>1</sup>
3*	3.36	29.4	3, 4	3	4, 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>1</sup> , CO <sub>2</sub> H
4	4.73	51.2	3, 3*, 5,	4	3, 6, CO <sub>2</sub> H
5	8.19	-	4	-	6
6	-	172.3	-	-	5, 7, 4, 1'
7	4.75	51.4	8, 1'	7	1', 2', 6, 9
8	8.19	-	7	-	9
9	-	168.9	-	-	7, 8, 10, 11, 11*
10	4.20	53.4	11, 11*	10	1 <sup>2</sup> , 9, 11
11	3.08	30.0	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
11*	3.35	30.0	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
1'	1.69	28.7	7	1'	7, 6
2'	1.75	23.8	3', 1'*	2'	3'
3'	2.81	38.7	2'	3'	2',
CO <sub>2</sub> H	-	174.9	-	-	4, 3*

**$^1\text{H}$ -Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -COSY-Spektrum**

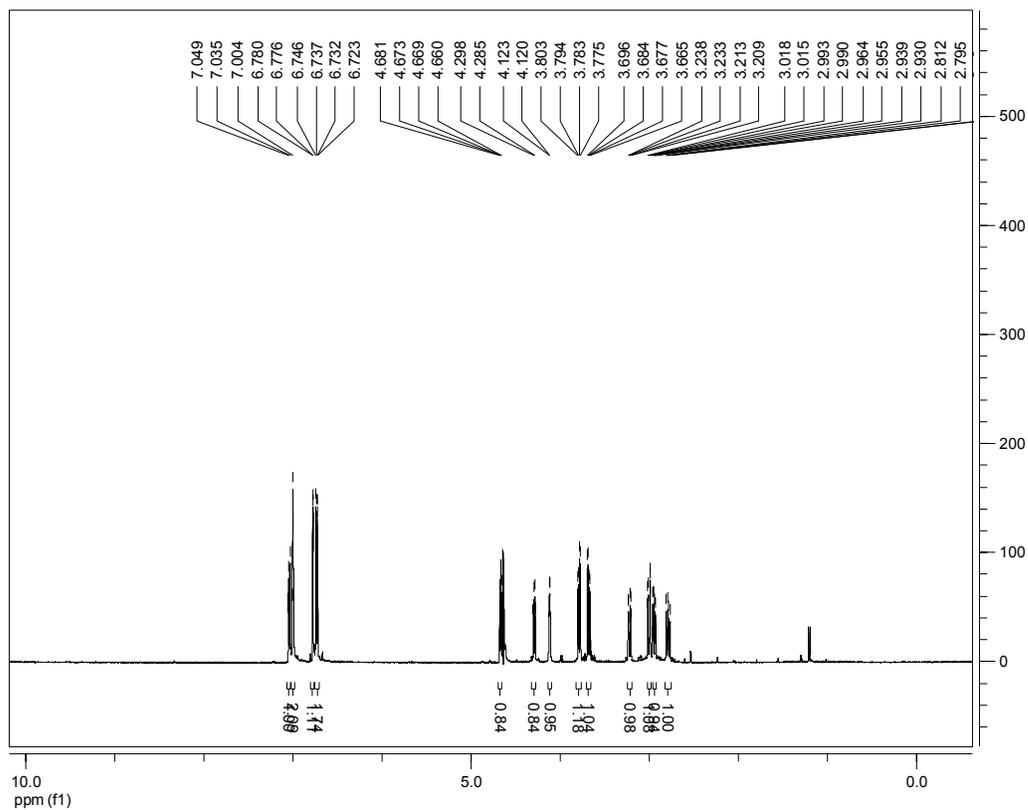
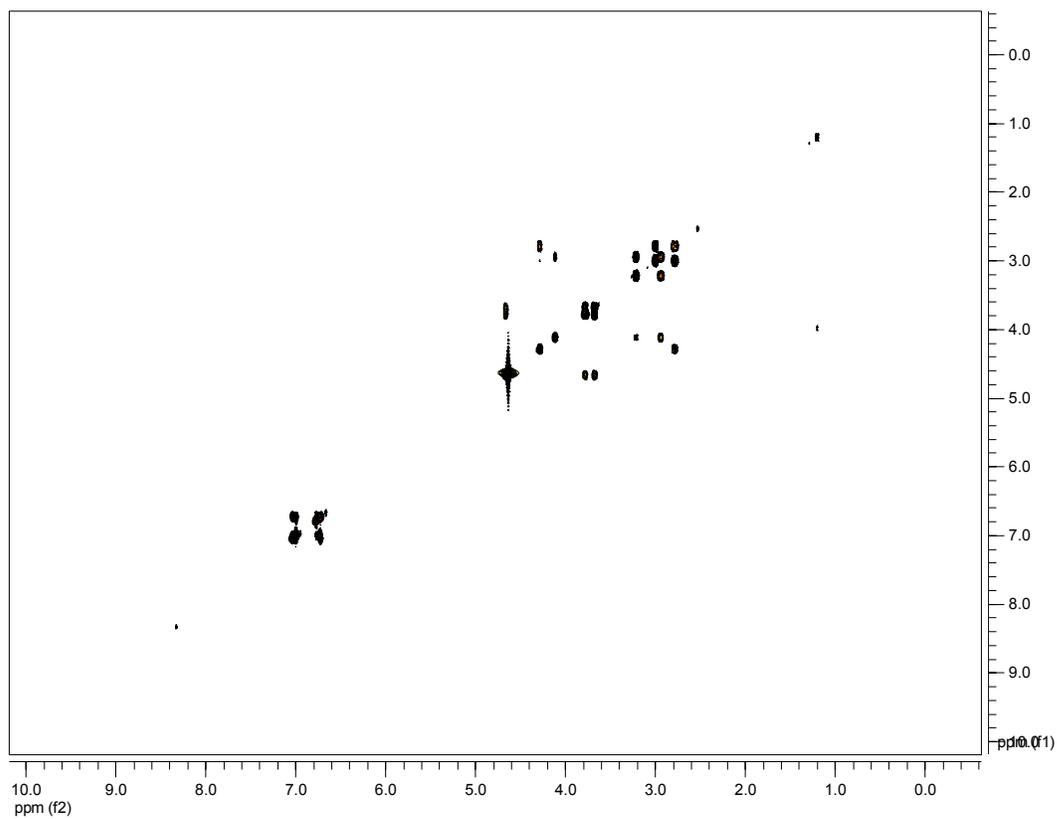
**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum**

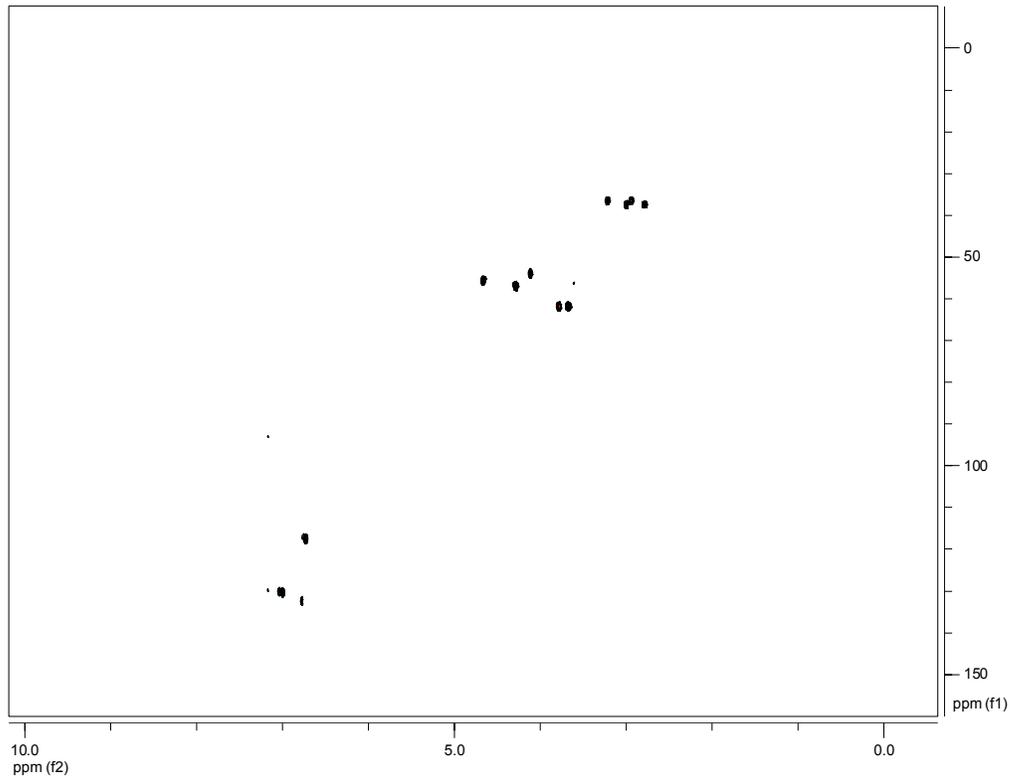
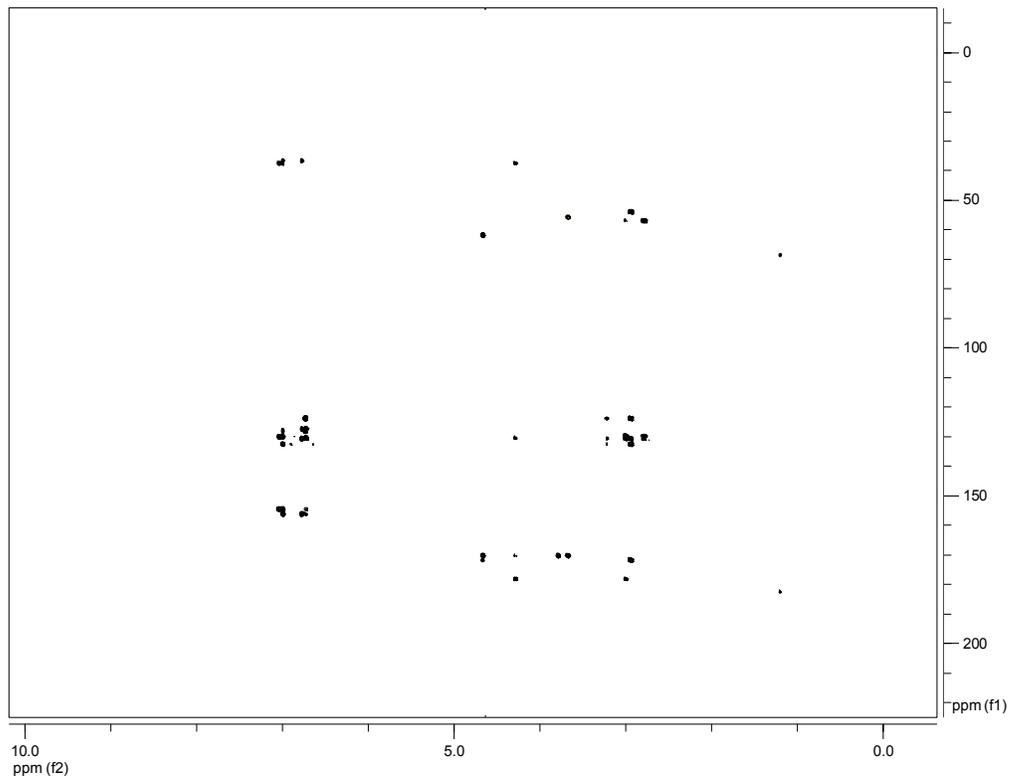
## 8.4 NMR der Verbindung 184



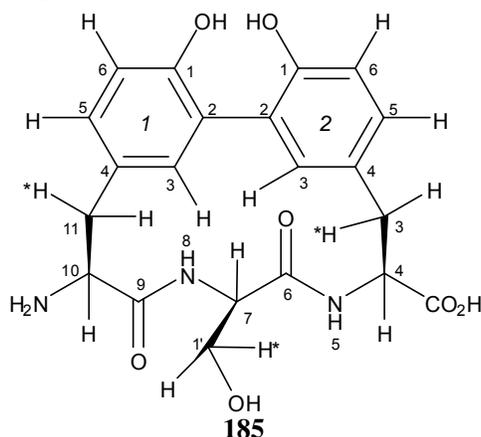
## Übersicht über alle chemischen Verschiebungen und gefundenen Korrelationen

Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	HSQC-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	-	156.1	-	-	1 <sup>3</sup> , 11, 11*
1 <sup>2</sup>	-	124.1	-	-	1 <sup>3</sup> , 11, 11*
1 <sup>3</sup>	7.00	128.7	-	1 <sup>3</sup>	1 <sup>5</sup> , 11, 11*
1 <sup>4</sup>	-	127.7	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup>
1 <sup>5</sup>	6.78	133.0	1 <sup>6</sup>	1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup>
1 <sup>6</sup>	6.73	118.0	1 <sup>5</sup>	1 <sup>6</sup>	-
2 <sup>1</sup>	-	155.1	-	-	2 <sup>3</sup> , 3
2 <sup>2</sup>	-	124.2	-	-	2 <sup>3</sup>
2 <sup>3</sup>	7.00	128.2	-	2 <sup>3</sup>	2 <sup>5</sup> , 3, 3*
2 <sup>4</sup>	-	131.3	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup>
2 <sup>5</sup>	7.04	130.1	2 <sup>6</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup>
2 <sup>6</sup>	6.73	118.0	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	-
3	2.79	37.7	3*, 4	3	4, 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>1</sup>
3*	3.01	37.7	3, 4	3	4, 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>1</sup> , 6, CO <sub>2</sub> H
4	4.29	57.0	3, 3*	4	3, 6, CO <sub>2</sub> H
5	-	-	-	-	-
6	-	170.6	-	-	7, 4, 1',
7	4.67	55.7	1'	7	1', 6, 9
8	-	-	-	-	-
9	-	172.5	-	-	7, 11, 11*
10	4.12	54.2	11, 11*	10	1 <sup>2</sup> , 11
11	2.95	36.7	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 9, 10
11*	3.22	34.4	10	11	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>3</sup> , 10
1'	3.74	62.2	7	1'	7, 6
CO <sub>2</sub> H	-	178.9	-	-	4, 3*

**$^1\text{H}$ -Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -COSY-Spektrum**

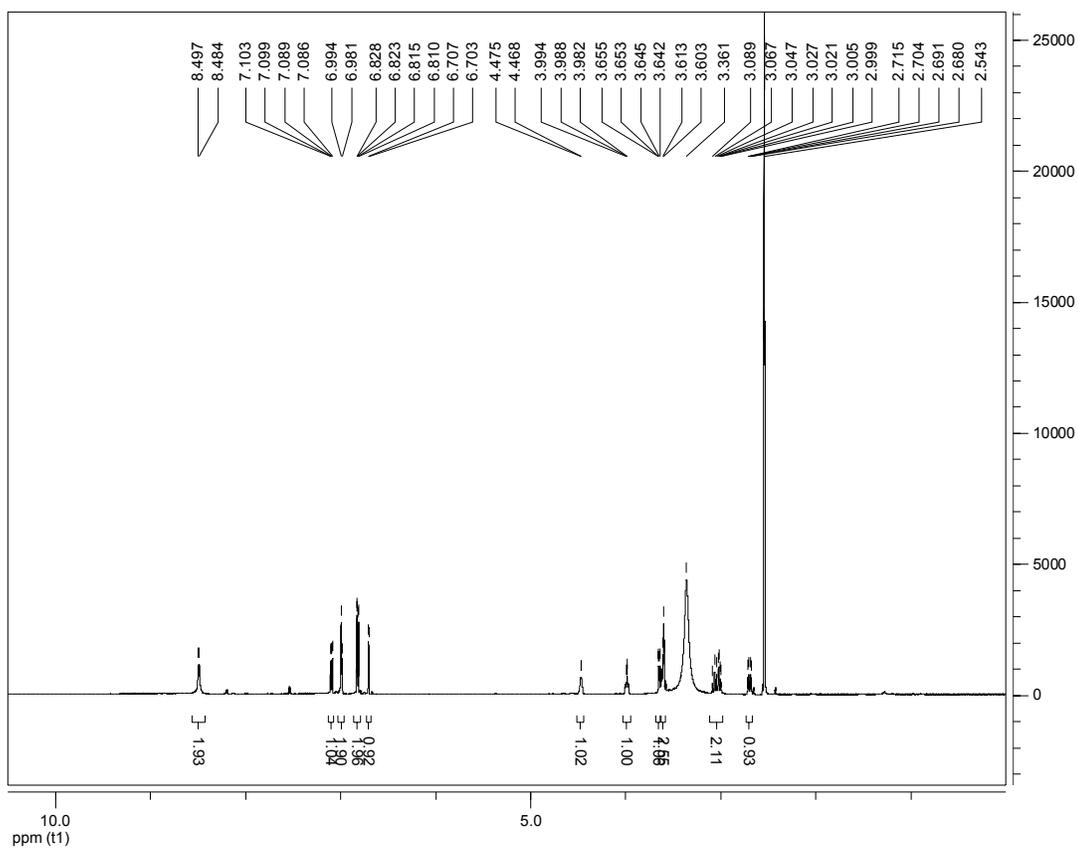
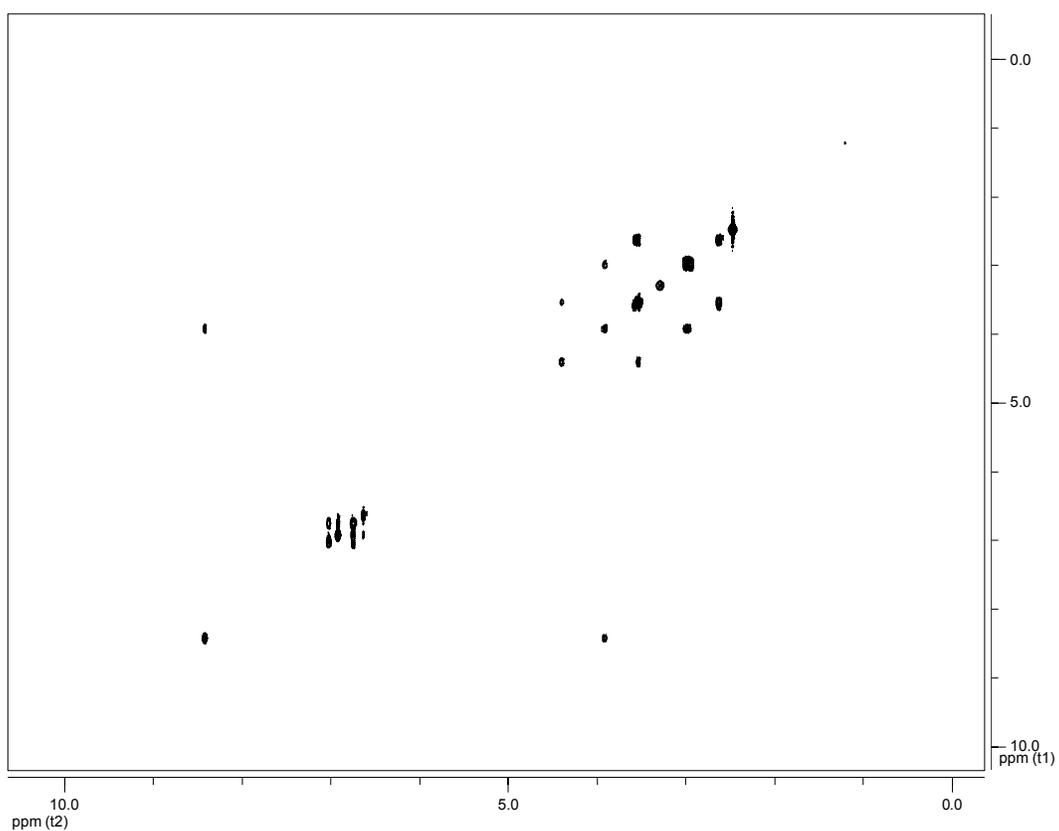
**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum**

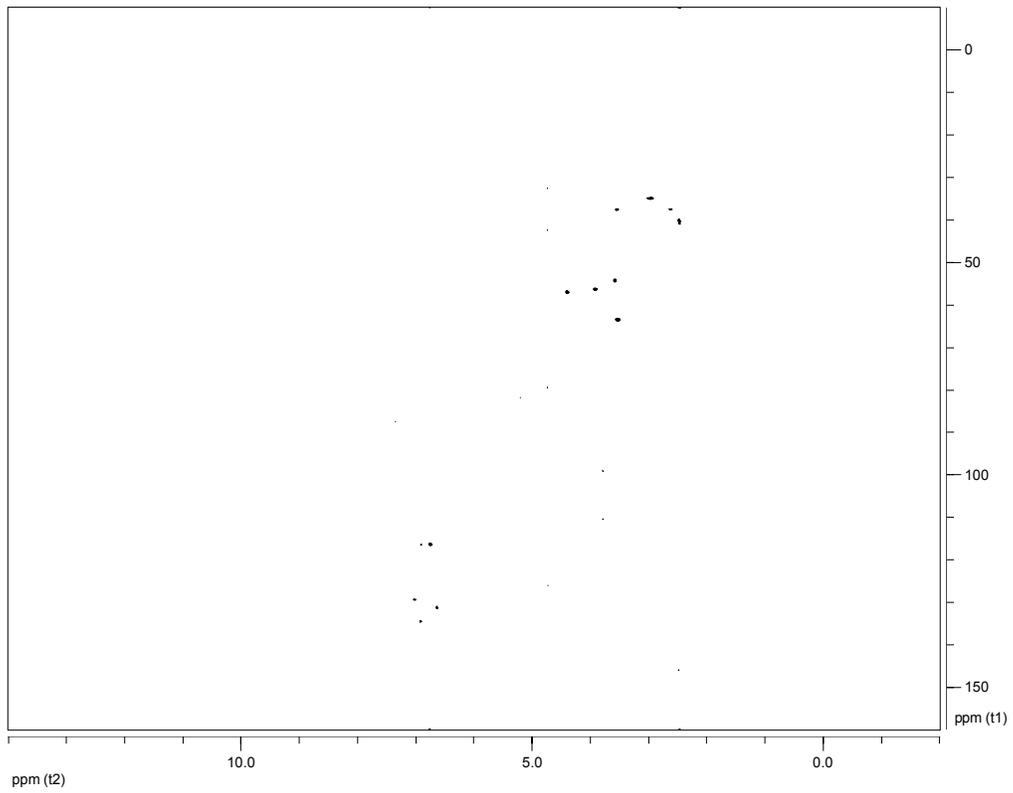
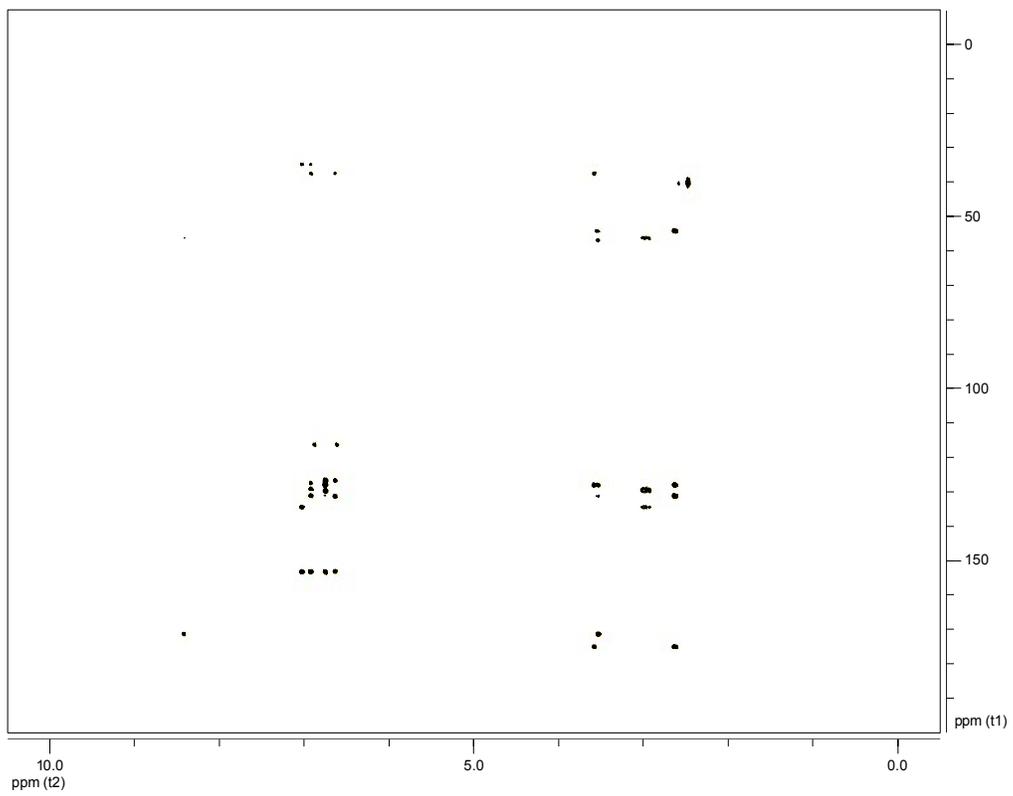
## 8.5 NMR der Verbindung 185



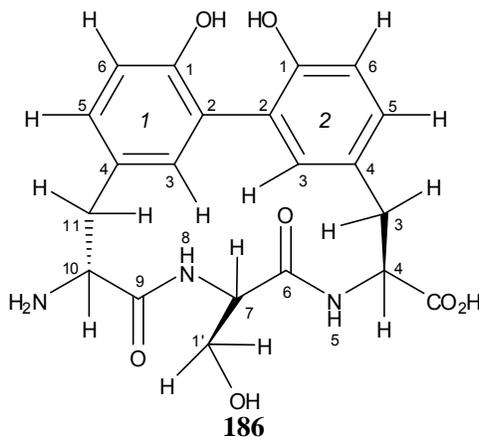
## Übersicht über alle chemischen Verschiebungen und gefundenen Korrelationen

Position	$\delta^1\text{H/ppm}$	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	COSY-Korrelationen	HSQC-Korrelationen	HMBC-Korrelationen
1 <sup>1</sup>	-	153.6	-	-	1 <sup>3</sup> , 11
1 <sup>2</sup>	-	127.0	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>6</sup>
1 <sup>3</sup>	6.70	131.4	-	1 <sup>3</sup>	1 <sup>5</sup> , 11
1 <sup>4</sup>	-	134.8	-	-	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup>
1 <sup>5</sup>	6.99	128.4	1 <sup>6</sup>	1 <sup>5</sup>	1 <sup>3</sup> , 11
1 <sup>6</sup>	6.82	116.6	1 <sup>5</sup>	1 <sup>6</sup>	1 <sup>1</sup> , 1 <sup>2</sup> , 1 <sup>5</sup>
2 <sup>1</sup>	-	153.4	-	-	2 <sup>3</sup> , 3
2 <sup>2</sup>	-	127.7	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>6</sup>
2 <sup>3</sup>	6.99	131.7	-	2 <sup>3</sup>	2 <sup>5</sup> , 3, 3*
2 <sup>4</sup>	-	134.8	-	-	2 <sup>3</sup> , 2 <sup>5</sup>
2 <sup>5</sup>	7.09	129.5	2 <sup>6</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup> , 3, 3*
2 <sup>6</sup>	6.82	116.5	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>1</sup> , 2 <sup>2</sup> , 2 <sup>5</sup>
3	2.70	35.2	3*, 4	3	4, 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>3</sup>
3*	3.61	37.7	3, 4	3	4, 2 <sup>3</sup> , 2 <sup>3</sup> , 6, CO <sub>2</sub> H
4	3.65	57.3	3, 3*	4	3, 6, CO <sub>2</sub> H
5	8.49	-	-	-	6
6	-	171.7	-	-	5, 7, 4, 1',
7	4.47	54.5	1'	7	1', 6
8	8.49	-	-	-	9
9	-	169.4	-	-	8, 11
10	3.99	56.6	11, 11*	10	1 <sup>2</sup> , 11
11	3.02	37.6	10	11	1 <sup>3</sup> , 1 <sup>5</sup> , 9, 10
1'	3.61	63.8	7	1'	7, 6
CO <sub>2</sub> H	-	173.9	-	-	4, 3*

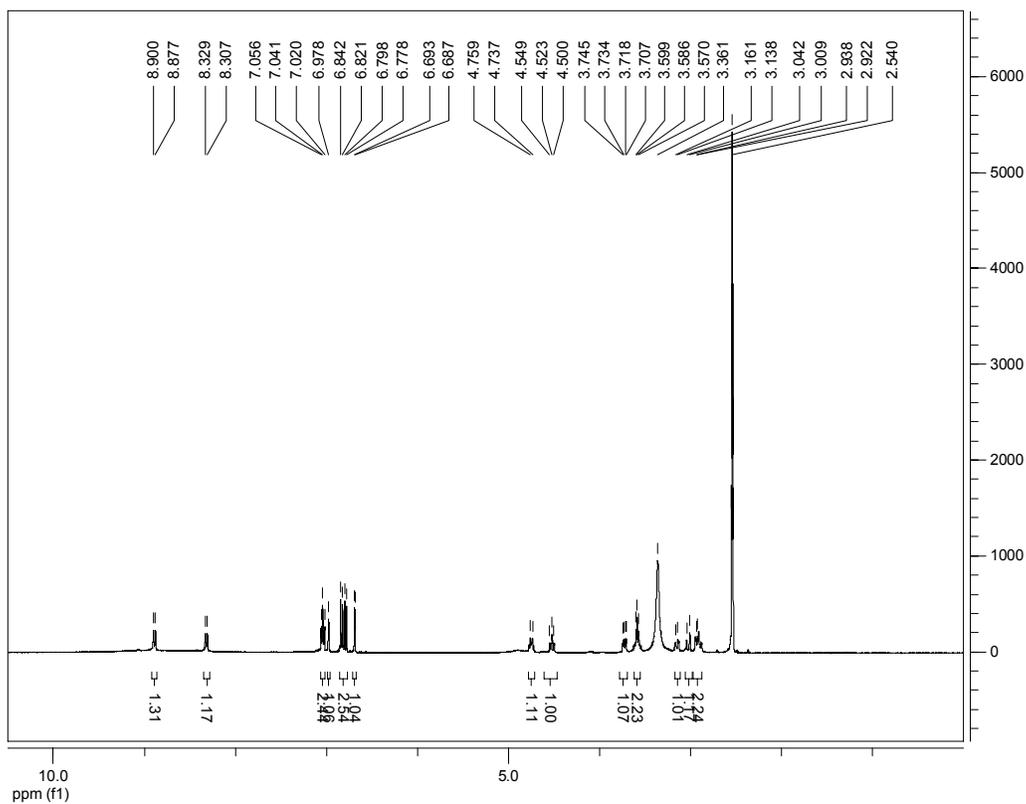
**$^1\text{H}$ -Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^1\text{H}$ -COSY-Spektrum**

**$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum** **$\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum**

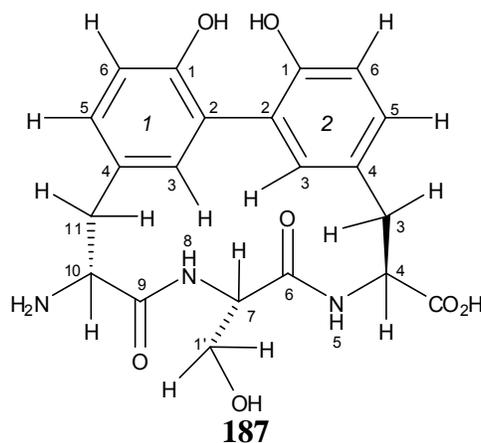
## 8.6 NMR der Verbindung 186



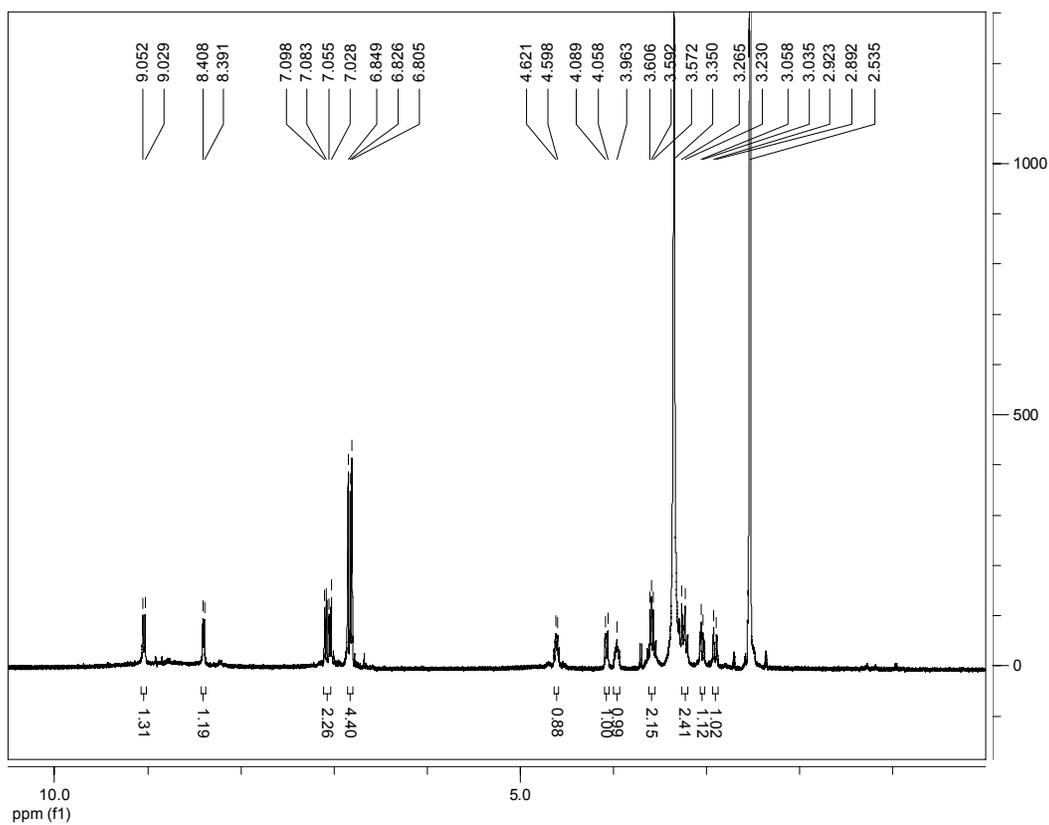
## 1H-Spektrum



## 8.7 NMR der Verbindung 187



## 1H-Spektrum



## 9. Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D^{20}$	Spezifischer Drehwert bei 20 Grad Celsius
Abb	Abbildung
Ac	Aceyl
Ac <sub>2</sub> O	Essigsäureanhydrid
Abs (nm)	Absorption in Nanometern
abs.	absolut
Ala	Alanin
Äq.	Äquivalent
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl-
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breites Signal
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
Cbz (Z)	Benzyloxycarbonyl-
CD	Zirkulardichroismus
d (NMR)	Dublett
<i>d</i>	Deuterierungsgrad
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dublett
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
<i>R,R</i> -DIPAMP	[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(-)-Bis[(2-methoxyphenyl)-phenylphosphino]ethan]
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

## 9. Abkürzungsverzeichnis

---

dppf	Diphenylphosphanoferrocen
dr	Diastereomerenüberschuss
E. coli	Echerischia coli
EDC·HCl	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodimid-Hydrochlorid
ee	Enantiomerenüberschuß
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
FAB	fast atom bombardement Massenspektrometrie
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR-MS	hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IC50	inhibitorische Konzentration 50%
i. Vak.	Im Vakuum
<i>J</i> (NMR)	Kopplungskonstant
konz.	Konzentriert
l	Liter
m (NMR)	Multiplett
M	molar
Me	Methyl-
MeOH	Methanol
min	Minuten

## 9. Abkürzungsverzeichnis

---

mM	milimolar = mmol/l
MOZ	4-Methoxybenzyloxycarbonyl-
MOZ(ON)	2-(4'-Methoxybenzyloxycarbonylimino)-2-Phenylacetonitril
MS	Massenspektrum
NMR	Kernmagnetische Resonanz
nm	Nanometer
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
OAc	Acetat
<i>o</i> -biph	<i>ortho</i> -Biphenyl-
Orn	Ornithin
Ph	Phenyl-
Pin	Pinacolyl-
PFPP	4-Perfluorotert.-butylphenyliodacetamid
ppm	parts per million
PPTAS	Poly( <i>p</i> -phenylene terephthalamide)s
q	Quartett
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s (NMR)	Singulett
Ser	Serin
t (NMR)	Triplett
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl-
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TBSOTf	Trifluormethansulfonsäuredimethylbutylsilylester
TESOTf	Trifluormethansulfonsäuretriethylsilylester
<i>tert</i>	tertiär

## 9. Abkürzungsverzeichnis

---

TMSOTf	Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester
UV	Ultraviolett
z.B.	zum Beispiel

### **Danksagungen**

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele beigetragen, bei denen ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken möchte.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Herbert Waldmann für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis zu arbeiten und für alle mir zur Verfügung gestellten Mittel zur Umsetzung meiner Arbeit. Bedanken möchte ich mich auch für die mir gewährten Freiheiten sowie für die Unterstützung zur Umsetzung eigener Ideen.

Bei Herrn Dr. Hans-Dieter Arndt möchte ich mich für die gute Betreuung und die stete Diskussionsbereitschaft herzlich bedanken.

Bei Frau Dr. Petra Janning möchte ich für die große Unterstützung und die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts bedanken. Besonders dafür möchte ich mich auch für das Angebot eines „Studentische Hilfskraft Arbeit“ im Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie von Juli 2004 bis Juli 2005 bedanken. Dies hat mir im Anschluß meine Diplom-Arbeit und meine Promotion im Arbeitskreis von Herrn Prof. Herbert Waldmann ermöglicht.

Großen Dank schulde ich weiterhin meinen Arbeitspartner, Hao Tan, Dr. Lars Arve und Sascha Baumann für die große Hilfe und den guten Zusammenhalt.

Des weiteren möchte ich mich bei meiner Labormannschaft von D3.14 mit Sasi Thavam, Anja Richter, Hao Tan, Francisca Martin und Prof. Willen van Otterlo für die Hilfe, die stets lockere und bisweilen verrückte Arbeitsatmosphäre bedanken!

Des Weiteren möchte ich mich meinen guten kollegen Hao Tan, Dr. Yongxiang Chen, Dr. Hongyan Sun, Dr. Po-Chiao Lin, Wei Liu, Lin Li, Yi Long, Dr. Bernhart Ellinger, Marion Rusch, Tobias Zimmermann und Ying Li für ihre Hilfe bedanken.

## Danksagungen

---

Für die Messung zahlreicher HPLC/MS-Proben bin ich Evelyn Merten zu Dank verpflichtet. Ferner möchte ich allen Mitarbeitern der Service-Abteilungen des Max-Planck-Instituts für ihre Dienstleistungen danken, die das Arbeiten hier sehr angenehm gemacht haben.

Ein besonders großes Dankeschön geht an meine alten Freunde Prof. Rolf Branbauer, Prof. Taishan Hu, Dr. Li Zhang, Dr. Shuang Zhao, Dr. Kui-Thong Tan, Dr. Zheming Wang, Dr. Zhiping Huang, Xiaoyang Su, Guanqi Lai, und Dr. René Tannert, Dr. Nicola Bisek, Dr. Céline Deraeve, Dr. Sylvain Broussy, Dr. Marc Gerauer, Dr. Tobias Voigt, und Dr. Matthias Mantel, die mich daran erinnern haben, daß es auch ein Leben außerhalb des Labors gibt. Ohne Euch wäre ich nicht so weit gekommen!

Allen nicht namentlich genannten Mitgliedern des gesamten Arbeitskreises sowie allen mittlerweile mehr oder weniger subsummierten Arbeitsgruppen danke ich für die hervorragende Arbeitsatmosphäre, die vielen Tips und Ideen sowie die zahlreichen gemeinsamen Unternehmungen.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mich immer in all dem unterstützt haben, was ich tat und ohne die ich nicht das geworden wäre, was ich heute bin.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Yu-Peng He  
Geburtstag und -ort: 27. April 1979 in Shenyang (Liaoning)  
Nationalität: chinesisch

### Schulbildung

August 1985 – July 1991 die Wenhualu Grundschule in der Stadt Shenyang  
August 1991 – July 1994 die Nr. 9 Mittelschule in der Stadt Shenyang  
August 1994 – July 1997 die Nr. 27 Gymnasium in der Stadt Shenyang

### Hochschulausbildung

September 1997 – July 2001 Liaoning-Universität  
Studienfach: verwendete Chemie (Bachelor)

September 2002 – Juni 2005 Universität-Dortmund  
Studienfach: Chemie (Diplom)  
mit Schwerpunkt: Biowissenschaft

July 2005 – Januar 2006 Diplomarbeit mit dem Thema „Untersuchungen zur kombinatorischen Synthese von Biphenomycin-Analoga“ im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie

seit April 2006 Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund, zum Thema „Totalsynthese von Biphenomycin B und Konformationsanalyse von Biphenomycin-Analoga“

**Berufstätigkeit**

März – Oktober 1999	Industriepraktikum bei Liaoning-Huaneng chemische industrie GmbH, Shenyang
July 2004 – Juni 2005	Studentische Hilfskraft bei Dr. Petra Janning am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
April 2006 – July 2010	Wissenschaftlicher Angestellter, Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund

**Stipendien**

April 2006 – September 2010	Stipendium der Max-Planck-Gesellschaft
-----------------------------	--

**Sonstiges**

July 2000	Auszeichnung der dritten Klasse im chinesischen studentische Chemieexperiment Wettbewerb in 2000
-----------	--