

# **Synthese cyclischer Peptide und von Kohlenhydraten abgeleitete Katalysatoren zur enantioselektiven Darstellung von Cyanhydrinen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität

in Mainz

Thomas Mathieu

geboren in Bad Kreuznach

Mainz, 2013

Dekan:

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Kunz

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 02. August 2013

D77: Dissertation Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die experimentellen Arbeiten zur vorliegenden  
Dissertation wurden in der Zeit vom 24. Juni 2008  
bis 30. September 2012 am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz durchgeführt.  
Die Betreuung dieser Arbeit übernahm Herr Prof. Dr. H. Kunz.





Für meine Eltern und  
meine Schwester

*„Wer nicht vom Weg abkommt, bleibt auf der Strecke.“*

- Volksmund -



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>iii</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Naturstoffe im Pflanzenschutz .....	1
1.2 Cyclische Peptide und Depsipeptide .....	6
1.3 Cycloaspeptide .....	11
1.4 Verticilide.....	14
1.5 Chiralität und asymmetrische Synthese.....	17
1.6 Cyanhydrine und ihre stereoselektive Darstellung .....	19
1.7 Kohlenhydrate in der Katalyse .....	21
<b>2 Zielsetzung</b> .....	<b>25</b>
<b>3 Allgemeiner Teil</b> .....	<b>29</b>
3.1 Totalsynthese von Cycloaspeptid E .....	29
3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung.....	29
3.1.2 Lineare Synthese von Cycloaspeptid E .....	30
3.1.3 Konvergente Reaktionsführung.....	36
3.2 Derivate von Cycloaspeptid E .....	40
3.2.1 Das 3-Aminobenzoessäure-Derivat.....	40
3.2.2 Das 2-Aminonicotinsäure-Derivat – Route 1 .....	45
3.2.3 Das 2-Aminonicotinsäure-Derivat – Route 2 .....	49
3.2.4 Das 2-Aminonicotinsäure-Derivat – Route 3 .....	52
3.2.5 Weitere Versuche zur Synthese von Derivaten von Cycloaspeptid E .....	54
3.3 Derivate von Verticilid A1 .....	56
3.3.1 Retrosynthetische Betrachtung.....	56
3.3.2 Auxiliar-gestützte Darstellung von ( <i>R</i> )-2-Aminoheptansäure .....	58
3.3.3 Racemattrennung zur Gewinnung von ( <i>S</i> )-2-Aminoheptansäure .....	61
3.3.4 Synthese des Dipeptid-Bausteins .....	63
3.3.5 Synthese des Ester-Bausteins .....	65
3.3.6 Kupplungen der Dipeptid- und Ester-Bausteine.....	69
3.4 Enantioselektive Katalyse in der Synthese von Cyanhydrinen .....	71
3.4.1 Carbaldimine als potentielle Katalysatoren .....	71
3.4.2 Der Glucose-Katalysator – Route 1.....	79
3.4.3 Der Glucose-Katalysator – Route 2.....	81
3.4.4 Der Xylose-Katalysator – Epoxidsynthese .....	83

---

3.4.5 Der Xylose-Katalysator – Die Epoxidöffnung.....	85
3.4.6 Der Xylose-Katalysator – Über den Diamin-Baustein zum V(IV)-Komplex.....	91
3.4.7 Enantioselektive Katalysen.....	93
<b>4 Zusammenfassung.....</b>	<b>97</b>
<b>5 Experimenteller Teil.....</b>	<b>107</b>
5.1 Allgemeines und Messgeräte .....	107
5.2 Experimente zu Kapitel 3.1.2.....	112
5.3 Experimente zu Kapitel 3.1.3.....	121
5.4 Experimente zu Kapitel 3.2.1.....	125
5.5 Experimente zu Kapitel 3.2.2.....	129
5.6 Experimente zu Kapitel 3.2.3.....	132
5.7 Experimente zu Kapitel 3.2.4.....	137
5.8 Experimente zu Kapitel 3.2.5.....	139
5.9 Experimente zu Kapitel 3.3.2.....	144
5.10 Experimente zu Kapitel 3.3.3.....	148
5.11 Experimente zu Kapitel 3.3.4.....	151
5.12 Experimente zu Kapitel 3.3.5.....	154
5.13 Experimente zu Kapitel 3.3.6.....	158
5.14 Experimente zu Kapitel 3.4.1.....	162
5.15 Experimente zu Kapitel 3.4.2.....	170
5.16 Experimente zu Kapitel 3.4.3.....	176
5.17 Experimente zu Kapitel 3.4.4.....	178
5.18 Experimente zu Kapitel 3.4.5.....	182
5.19 Experimente zu Kapitel 3.4.6.....	193
5.20 Experimente zu Kapitel 3.4.7.....	198
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>201</b>
<b>7 Spektrenanhang .....</b>	<b>207</b>
<b>8 Kristallstrukturdaten .....</b>	<b>229</b>

## Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$	spezifischer Drehwert
Å	Ångström
Abb.	Abbildung(en)
absol.	absolut
Ac	Acetyl
ACAT	Acyl-CoA-Chlolesterin-Acyltransferase
Ac <sub>2</sub> O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
Ala	Alanin
Aliquat <sup>®</sup> 336	Mischung aus verschiedenen quartären Ammoniumsalzen
Ant	Anthranilsäure
Äquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
Ara	D-Arabinose
Aufl.	Auflage
B	Base
<i>b</i>	breit
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
C	Celsius
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Dublett
D	<i>dexter</i> (rechts)
<i>d<sub>b</sub></i>	breites Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
dq	Dublett vom Quartett
dt	Dublett vom Triplett
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	Dithiothreitol
<i>E</i>	entgegen
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigester
ESI-MS	<i>Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i>
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
EtOH	Ethanol
Fmoc	Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl
g	Gramm
Gal	D-Galactose
ges.	gesättigt
Glc	D-Glucose
GlcN	D-Glucosamin
ha	Hektar
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
Hept	Heptansäurederivat
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HR	<i>High Resolution</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	Hertz
HV	Hochvakuum
IBCF	Chlorameisensäure- <i>iso</i> -butylester
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IIDQ	1- <i>iso</i> -Butoxycarbonyl-2- <i>iso</i> -butoxy-1,2-dihydrochinolin
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
λ	Wellenlänge
L	Liter
L	<i>laevus</i> (links)
Leu	Leucin
Lit.	Literatur

---

Lsg.	Lösung
M	Mikro ( $10^{-6}$ )
<i>m</i>	meta
m	Meter; Multipllett; Milli ( $10^{-3}$ )
Man	Mandelsäure
max.	maximal
MCF-7	<i>Michigan Cancer Foundation - 7</i>
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minuten
mol	Mol
Mrd.	Milliarde(n)
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
N	Normalität
( <i>N</i> )Hept	2-Aminoheptansäure
Nic	2-Aminonicotinsäure
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
( <i>O</i> )Hept	2-Hydroxyheptansäure
Oxa	Oxazolidinyl
ψ	pseudogeminal
<i>p</i>	<i>para</i>
p.a.	pro analysi
Ph	Phenyl
Phan	[2.2]Paracyclophan
Phe	Phenylalanin
Piv	Pivaloyl
ppm	<i>Parts Per Million</i>
<i>p</i> -TSS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
PyBrOP®	Bromtripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
q	Quartett
q	quartär
q*	Pseudoquartett
quant.	quantitativ

R	Hauptrotamer
<i>R</i>	<i>rectus</i> (rechts)
R	Rest, Schutzgruppe
Raumtemp.	Raumtemperatur
$R_f$	Retentionsfaktor
Rib	D-Ribose
RP	<i>Reversed Phase</i>
$R_t$	Retentionszeit
RyR	Ryanodinrezeptor
s	Singulett
<i>S</i>	<i>sinister</i> (links)
s.	siehe
S.	Seite
Sal	Salicyl
$s_b$	breites Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
Su	Succinimidyl
t	Triplett
$t^*$	Pseudotriplett
$^t\text{Bu}$	<i>tert</i> -Butyl
<i>tert</i>	tertiär
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
u. Z.	unter Zersetzung
V	Volt
vgl.	vergleiche
X	Aktivierungsgruppe, Abgangsgruppe
Xyl	D-Xylose







# 1 Einleitung

## 1.1 Naturstoffe im Pflanzenschutz

Als Danica May Camacho am 30.10.2011 auf den Philippinen das Licht der Welt erblickt, wird sie von Vertretern der Vereinten Nationen begrüßt und symbolisch neben weiteren Babys weltweit zum siebenmilliardsten Menschen erklärt. Unter den Gratulanten ist auch der sechstmilliardste Mensch, Lorrize Mae Guevarra, – sie ist zwölf Jahre alt.<sup>1</sup>

Noch nie haben so viele Menschen auf der Erde gelebt wie heute, und das Bevölkerungswachstum geht weiter. Die Deutsche Gesellschaft Weltbevölkerung geht davon aus, dass die Anzahl der Menschen bis 2050 auf 9.3 Milliarden ansteigt.<sup>2</sup> Gleichzeitig ist den Daten der Weltbank zu entnehmen, dass weltweit das kulturfähige Ackerland pro Person zwischen 1999 und 2009 von 0.23 ha/Kopf auf 0.20 ha/Kopf gesunken ist.<sup>3</sup>

Somit müssen immer mehr Lebensmittel auf einer kleineren Fläche produziert werden und das bei einer stetig steigenden Nachfrage nach proteinreichen Nahrungsmitteln wie Rind- oder Schweinefleisch. Dem steht darüber hinaus der Trend entgegen, ölhaltige Pflanzen zur Biotreibstoffproduktion anzubauen. Um dieser Herausforderung zu begegnen, ist es notwendig, den Ertrag von Kulturpflanzen zu steigern, was durch eine Kombination von verschiedenen Maßnahmen gelingen kann. Beispiele hierfür sind die richtige Auswahl der Kulturpflanzen, die Züchtung ertragreicherer und widerstandsfähigerer Sorten, optimale Aussaat- und Erntezeiten, Fruchtwechselwirtschaft, Düngung und Pflanzenschutz. Gerade ein richtig angewandter chemischer, mechanischer oder biologischer Pflanzenschutz ist in der Lage, Ernteaufträge durch Unkräuter, Pflanzenkrankheiten oder Schädlinge wie Insekten und Milben erheblich zu reduzieren und trägt so zu Ertragssteigerungen bei.<sup>4</sup> Unter chemischem Pflanzenschutz versteht man den Einsatz von chemischen Wirkstoffen, die sich gegen tierische Schaderreger von Nutz- und Kulturpflanzen sowie gegen unerwünschten Pflanzenwuchs und Schadpilze richten.<sup>5</sup> Die verwendeten Wirkstoffe lassen sich entsprechend ihrer Aktivität gegen bestimmte Organismen einteilen. Die drei größten Bereiche bilden hierbei die Herbizide, die sich gegen Unkräuter richten, die Insektizide, die Schadinsekten bekämpfen, und die Fungizide, die Pilzen entgegenwirken.

Die wachsende Bedeutung von Pflanzenschutzmitteln lässt sich auch deutlich am weltweiten Umsatz ablesen. Dieser betrug im Jahr 2007 noch 33 Mrd. US\$, kletterte bis 2011 auf ca. 45 Mrd. US\$<sup>6</sup> und soll bis 2019 auf 52 Mrd. US\$<sup>7</sup> ansteigen.

---

<sup>1</sup> <http://www.zeit.de/wissen/weltbevoelkerung-menschen-siebenmilliardste>, (09.02.2013).

<sup>2</sup> Infoblatt Weltbevölkerung: *Entwicklung und Projektionen*, Deutsche Stiftung Weltbevölkerung, August 2011.

<sup>3</sup> <http://www.tradingeconomics.com/world/arable-land-hectares-per-person-wb-data.html>, (09.02.2013).

<sup>4</sup> E.-C. Oerke, *J. Agric. Sci.*, **2006**, *144*, 31.

<sup>5</sup> B. Fugmann; F. Lieb; H. Moeschler; K. Naumann; U. Wachendorff, *Chem. unserer Zeit*, **1991**, *25*, 317.

<sup>6</sup> <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/183085/umfrage/umsatz-auf-dem-weltpflanzenschutzmarkt-seit-2007/>, (09.02.2013).

Es ist aber nicht so, dass sich einmal entwickelte Wirkstoffe unendlich lange anwenden lassen. Schädlinge können Resistenzen ausbilden, wodurch die Aktivität der Pflanzenschutzmittel sinken oder auch vollumfänglich verloren gehen kann. So sind in Deutschland Fälle von Resistenzen von *Botrytis cinerea*, dem Grauschimmelpilz, gegen verschiedene Fungizide bekannt.<sup>8</sup> Neben den kurzen Entwicklungszyklen von Schädlingen führt besonders die unsachgemäße Anwendung von Pflanzenschutzmitteln schnell zur Ausbildung neuer Resistenzen, sodass oftmals keine geeigneten Möglichkeiten zur Bekämpfung des Befalls mehr zur Verfügung stehen. Ein anderer Grund, warum ständig nach neuen Wirkstoffen geforscht werden muss, ist die kontinuierliche Überprüfung ihrer Unbedenklichkeit. Schließlich sollen Pflanzenschutzmittel für Menschen, Nutztiere und die Umwelt so unbedenklich wie möglich sein. Um dies zu gewährleisten, werden die Wirkstoffe regelmäßig Studien unterzogen und können selbst Jahre nach der Markteinführung noch ihre Zulassung verlieren.<sup>9</sup>

Die Suche nach neuen Wirkstoffen für den chemischen Pflanzenschutz ist also notwendig, um Substanzen zu finden, die durch neue Wirkmechanismen bereits entwickelte Resistenzen umgehen. Gleichzeitig müssen diese Verbindungen eine geringe Toxizität für Anwender, Verbraucher und Umwelt garantieren.

*Hüter*<sup>10</sup> beschreibt drei Hauptkonzepte, die in der agrochemischen Industrie verfolgt werden, um neue Leitstrukturen zu finden:

a) Das Studium von Literatur und Patenten ist eine billige und gleichzeitig vielversprechende Methode, um inspiriert von interessanten Strukturtypen neue biologische Derivate zu entwickeln. Es kann auf den veröffentlichten Daten aufgebaut werden und die Chance, biologisch aktive Analoga von bereits beschriebenen aktiven Verbindungen zu finden, ist hoch. Allerdings zeigen solche Derivate oft den gleichen Wirkmechanismus, und es besteht die Gefahr einer schnellen Resistenzbildung bei den Schädlingen.

b) Das Screening von möglichst vielen und unterschiedlichen Substanzen ist ein weiteres Konzept. Hierbei wird eine große Menge an verschiedensten Verbindungen, die von Firmen eingekauft werden können oder als Intermediate bei anderen Synthesen auftauchen, auf ein breites biologisches Spektrum getestet. Je abwechslungsreicher und größer die Anzahl der Substanzen bei diesen Tests ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, aktive Moleküle zu finden, deren Aufbau als Leitstrukturen aufgegriffen werden kann. Voraussetzung für diese Methode ist die Fähigkeit, ein aussagekräftiges und schnelles biologisches Testsystem zu entwickeln.

c) Die dritte Quelle ist die Natur selbst. Hier kommt eine Vielzahl an interessanten Verbindungen in Pflanzen, in Mikroorganismen wie Pilzen oder Bakterien, in marinen Organismen wie Algen oder Schwämmen und auch in Insekten vor. Der große Vorteil von diesen Substanzen ist, dass sich ihre Produzenten über die Jahrtausende ihrer Umgebung

---

<sup>7</sup> <http://www.ceresana.com/de/marktstudien/chemikalien/pflanzenschutzmittel/>, (09.02.2013).

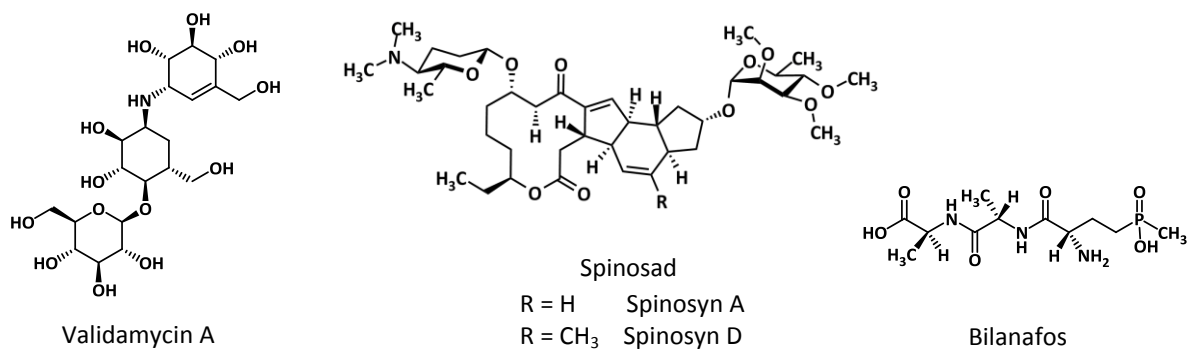
<sup>8</sup> M. Leroch; C. Plesken; R. W. S. Weber; F. Kauff; G. Scalliet; M. Hahn, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2013**, *79*, 159.

<sup>9</sup> A. Hübenthal, *Nachr. Chem.*, **2005**, *53*, 735.

<sup>10</sup> O. F. Hüter, *Phytochem. Rev.*, **2011**, *10*, 185.

angepasst haben, und es zu einer natürlichen Selektion kam. Organismen haben Abwehrsysteme entwickelt, um sich beispielsweise vor Fraßfeinden zu schützen oder sich bei dem Kampf um Lebensraum einen Vorteil zu verschaffen. Diese natürliche Optimierung kann sich der Mensch zunutze machen. Auch wenn es aufwendig sein kann, Naturstoffe zu isolieren, zu charakterisieren und in ausreichenden Substanzmengen zu erhalten, so ist die Aussicht auf potente und selektive Wirkstoffe, die neue Wirkmechanismen zeigen, bei dieser Methode sehr hoch.

Dass diese dritte Methode in der Tat vielversprechend ist, zeigen einige Naturstoffe, die ihren Weg auf den Markt für Pflanzenschutzmittel gefunden haben (siehe Abb. 1.1).<sup>10</sup>



**Abb. 1.1:** Auf dem Markt befindliche Naturstoffe für den Pflanzenschutz<sup>10</sup>

Validamycin A wird von dem Bakterium *Streptomyces hygroscopicus* produziert und ist ein Antibiotikum, das aber hauptsächlich als Fungizid gegen den Erreger der Blattscheidendürre des Reises, *Rhizotonia solani*, eingesetzt wird.<sup>11,12</sup> Der Wirkort dieses Naturstoffs ist das Enzym Trehalase, durch dessen Inhibierung die Umsetzung von Trehalose zu Glucose blockiert wird.<sup>13</sup> Der erste Strukturvorschlag dieser Verbindung von 1972<sup>11</sup> erwies sich als nicht vollständig richtig, da die Glucose-Einheit an der falschen Stelle vermutet wurde. 1980 veröffentlichten *Ogawa et al.*<sup>14</sup> die korrigierte Struktur, die sich durch eine partielle Totalsynthese belegen ließ. Dies unterstreicht, wie herausfordernd die Strukturaufklärung von Naturstoffen sein kann.

Bei Spinosad handelt es sich um eine insektizid wirkende Mischung der beiden Naturstoffe Spinosyn A und D im Verhältnis von 85 zu 15, die erstmals 1980 aus der Strahlenpilzart *Saccharopolyspora spinosa* isoliert wurden. Der Wirkstoff wird insbesondere gegen Käfer (Coleoptera), wie zum Beispiel den Kartoffelkäfer, *Leptinotarsa decemlineata*, oder auch gegen Schmetterlinge (Lepidopteren) eingesetzt. Spinosad besitzt nur eine geringe Toxizität gegenüber Säugetieren und zeichnet sich insgesamt durch ein günstiges ökotoxikologisches Profil aus.<sup>15</sup> In den USA wird Spinosad zur Bekämpfung der Kopflaus, *Pediculus humanus*

<sup>11</sup> S. Horii; Y. Kameda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 0, 747.

<sup>12</sup> T. Iwasa; H. Yamamoto; M. Shibata, *J. Antibiot (Tokyo)*, **1970**, 23, 595.

<sup>13</sup> H. Li; H. Su; S. B. Kim; Y. K. Chang; S. K. Hong; Y.-G. Seo; C.-J. Kim, *J. Biosci. Bioeng.*, **2012**, 113, 224.

<sup>14</sup> S. Ogawa; N. Chida; T. Suami, *Chem. Lett.*, **1980**, 9, 139.

<sup>15</sup> M. Beckmann; K. J. Haack, *Chem. unserer Zeit*, **2003**, 37, 88.

*capitis*, eingesetzt, da es Lauseier abtötet und somit ovicide Eigenschaften besitzt.<sup>16</sup> Im Gegensatz zu den Neonicotinoiden bindet Spinosad an eine andere Untereinheit des nikotinergeren Acetylcholinrezeptors und wirkt somit auf das zentrale Nervensystem von Insekten.<sup>17</sup>

Bilanafos wurde erstmals aus einer Kultur des Bakteriums *Streptomyces viridochrocinogenes* isoliert. Bei dem Naturstoff handelt es sich um ein Tripeptid aus zwei L-Alanin-Einheiten und der nicht-proteinogenen Aminosäure Phosphinothricin, einem Phosphinsäure-Analogen der Glutaminsäure.<sup>18</sup> Einsatz findet die Verbindung als Kontaktherbizid gegen Monokotyledonen und Dikotylen, also ein- bzw. zweikeimblättrige Pflanzen. Durch Spaltung der Amidbindungen wird aus Bilanafos Phosphinothricin freigesetzt, das die Glutamin-Synthetase der Pflanzen hemmt. Somit kann kein Glutamin mehr gebildet werden, und es kommt zu einer Anreicherung von Ammonium-Ionen im Blattgewebe, was zur Hemmung der Photosynthese führt. Im Boden wird der Naturstoff schnell abgebaut und besitzt keinerlei Aktivität gegen dort vorhandene Mikroorganismen.<sup>19</sup>

Die drei vorgestellten Beispiele aus den Bereichen Fungizide, Insektizide und Herbizide zeigen, wie wertvoll Naturstoffe im Pflanzenschutz sein können. Sie können zu einer effizienteren und aus ökotoxikologischer Sicht sichereren Nahrungsmittelproduktion beitragen. Dennoch bilden diese Verbindungen Ausnahmen, denn wie schon ein Blick auf die Strukturformeln insbesondere von Validamycin A und Spinosad erahnen lässt, können diese komplexen Wirkstoffe nicht in ausreichenden Mengen vollsynthetisch hergestellt werden. Alle drei werden aber fermentativ in hoher Qualität und im großen Maßstab erzeugt.<sup>10</sup> Des Weiteren haben sich diese Substanzen im Feldversuch bewährt. Das ist längst nicht bei allen Naturstoffen, die zunächst im Labor eine hohe biologische Aktivität zeigen, der Fall. Im Freilandversuch herrschen schließlich andere Bedingungen als in den Organismen, die die Naturstoffe produzieren. So dürfen neue potentielle Pflanzenschutzmittel beispielsweise nicht zu schnell durch Feuchtigkeit, Sonnenlicht oder auch andere Organismen abgebaut werden, damit sie ihre Wirkung über einen längeren Zeitraum entfalten können.

Eine bekannte Naturstoffklasse, die diese Bedingungen nicht erfüllt, sind die Strobilurine. Strobilurin A und B wurden 1977 von Anke *et al.*<sup>20</sup> zum ersten Mal aus dem Pilz *Strobilurus tenacellus* isoliert und zeigten im Agardiffusionstest erstaunliche Aktivität gegen Hefen und filamentöse Pilze. Diese Wirksamkeit reduzierte sich bei Versuchen im Gewächshaus und verschwand komplett bei der Anwendung auf dem Feld.<sup>10</sup> Die Strukturen, die zunächst eine E-konfigurierte Doppelbindung zwischen C9 und C10 aufweisen sollten, wurden von Anke *et al.*<sup>21</sup> 1984 korrigiert und weisen ein ausgeprägtes, konjugiertes Alkenylsystem auf (s. Abb.

<sup>16</sup> <http://www.natroba.com>, (13.02.2013).

<sup>17</sup> D. T. Vo; W. H. Hsu; E. A. Abu-Basha; R. J. Martin, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **2012**, *33*, 315.

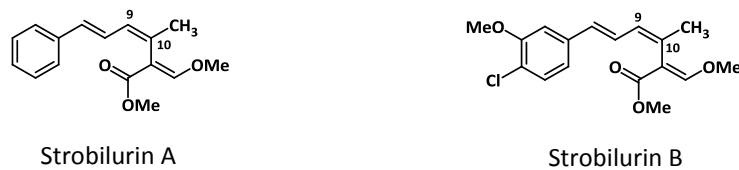
<sup>18</sup> E. Bayer; K. H. Gugel; K. Hägele; H. Hagenmaier; S. Jessipow; W. A. König; H. Zähler, *Helv. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 224.

<sup>19</sup> T. Kunitaka, *Scientific Reports of Meiji Seika Kaisha*, **2003**, *42*, 44.

<sup>20</sup> T. Anke; F. Oberwinkler; W. Steglich; G. Schramm, *J. Antibiot.*, **1977**, *30*, 806.

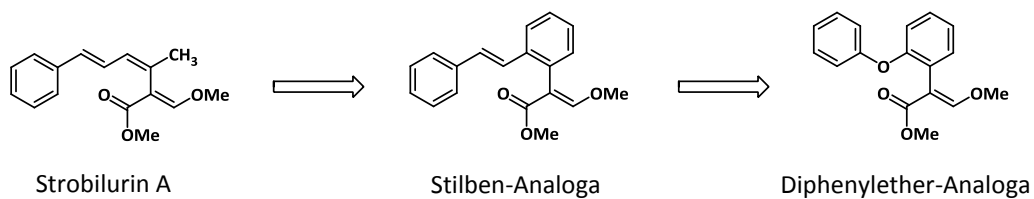
<sup>21</sup> T. Anke; G. Schramm; B. Schwalge; B. Steffan; W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1616.

1.2). Dieses ist für die Photolabilität der Moleküle verantwortlich, sodass die Naturstoffe unter Lichteinfluss einfach zu kurzlebig für eine Anwendung auf dem Feld sind.



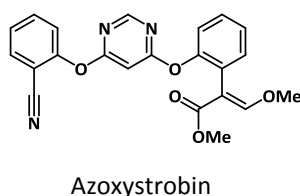
**Abb. 1.2:** Strobilurine A und B mit ihrem ausgeprägten Alkenylsystem

Beautement *et al.*<sup>22</sup> beschreiben, wie ausgehend von den natürlichen Strobilurinen als Leitstruktur eine große Vielfalt an Derivaten synthetisiert wurde, um die Stabilität und möglichst gleichzeitig die biologische Aktivität zu erhöhen. Ein entscheidender Durchbruch gelang durch die Substitution der Doppelbindung zwischen C9 und C10 durch 1,2-disubstituiertes Benzol. Dieses Stilben-Analogon zeichnet sich durch eine deutlich verbesserte Photostabilität aus und besitzt zudem eine um den Faktor 3 erhöhte Aktivität bezogen auf die des Naturstoffs. Dieses Derivat ist also nicht nur *in vitro*, sondern auch im Feldversuch und somit *in vivo* aktiv. Eine weitere Reduzierung der Photolabilität ergab die Entwicklung von Diphenylether-Derivaten (s. Abb. 1.3).



**Abb. 1.3:** Optimierung der Photostabilität von Strobilurin A

Diese Optimierung der Naturstoffe erbrachte einen erheblichen Fortschritt auf dem Weg zu neuen Fungiziden. Alle Strobilurin-Analoga zeichnen sich durch eine Inhibierung der mitochondrialen Atmungskette am Komplex III und somit durch eine Blockierung des Elektronentransports zwischen Cytochrom *b* und Cytochrom *c*<sub>1</sub>, aus.<sup>10</sup>



**Abb. 1.4:** Azoxystrobin: Handelsprodukt von Syngenta<sup>23</sup>

Ein kommerzielles Produkt, welches den Strobilurin-Pharmakophor, die Methyl- $\beta$ -methoxyacrylat-Einheit, vollständig enthält, stellt Azoxystrobin dar, das von Syngenta

<sup>22</sup> K. Beautement; J. M. Clough; P. J. de Fraigne; C. R. A. Godfrey, *Pestic. Sci.*, **1991**, *31*, 499.

vertrieben wird (s. Abb. 1.4).<sup>23</sup> Dieser Wirkstoff kam 1996 auf den Markt und stellte eines der ersten von Strobilurin A abgeleiteten Fungizide dar. Mittlerweile werden zahlreiche Strobilurin-Derivate als Pflanzenschutzmittel eingesetzt. Ihr weltweiter Umsatz betrug im Jahr 2007 1.6 Mrd. US\$.<sup>24</sup>

Anhand der Erfolgsgeschichte der Strobilurine wird deutlich, welches Potential in der Natur liegt und welche Möglichkeiten eine auf der Strukturvielfalt von Naturstoffen basierende Wirkstoffsuchforschung bietet. Organismen investieren keine Energie in die Produktion von Molekülen, die sie nicht benötigen oder durch deren Aufbau sie keinen Vorteil haben. Denn der Jahrtausende andauernde Selektionsdruck führt dazu, dass besonders gut an ihre Umgebung angepasste Lebensformen, die energieeffizient vorgehen, überlebensfähiger sind. Somit befinden sich in der Natur äußerst selektive Verbindungen mit hohen biologischen Aktivitäten, die es zu finden und deren Funktion es zu ergründen gilt. Unabhängig davon ob diese Verbindungen direkt eingesetzt werden, oder als Leitstruktur dienen können, sind Naturstoffe leistungsfähige Substanzen mit einem wertvollen Spektrum an Eigenschaften, die bereits eine evolutionäre Optimierung durchlaufen haben. Diesen Vorsprung gilt es zum Wohle der Menschen zu nutzen.

## 1.2 Cyclische Peptide und Depsipeptide

Der Begriff Peptid wurde von *Emil Fischer*<sup>25</sup> 1902 vorgeschlagen und leitet sich von **Pepton**, dem Abbauprodukt von Proteinen durch das Enzym Pepsin, und **Polysaccharid** ab. Peptide sind an zahlreichen physiologischen Prozessen beteiligt und zeichnen sich durch ihre biologische Wirkung aus. Das Peptidhormon Insulin, aufgebaut aus 51 Aminosäuren, ist beispielsweise für die notwendige Regulierung des Blutzuckerspiegels verantwortlich.<sup>26</sup> Eine besondere Art von Peptiden stellen cyclische Peptide dar, die in zahlreichen Organismen, wie Pflanzen,<sup>27</sup> Bakterien<sup>28</sup> oder Pilzen,<sup>29</sup> nachgewiesen wurden. Ihre biologischen Aktivitäten sind sehr vielfältig und spezifisch. So sind antimikrobielle, insektizide, nemazide, antivirale oder auch zytotoxische Eigenschaften zu beobachten.<sup>29</sup> Cyclopeptide werden als vielversprechende Leitstrukturen bei der Wirkstoffsuche angesehen, da ihre physiologischen und physikochemischen Eigenschaften im Vergleich zu den linearen Peptiden pharmakologisch interessanter sind. Dies zeigt sich schon bei der Bioverfügbarkeit. Die Abwesenheit von ionischen *N*- bzw. *C*-Termini führt zu einer erhöhten Resorption, da nicht-ionische Substanzen

---

<sup>23</sup> <http://www.syngenta.com/global/corporate/en/products-and-innovation/product-brands/crop-protection/fungicides/Pages/amistar.aspx>, (14.02.2013).

<sup>24</sup> <http://www.agropages.com/BuyersGuide/category/Strobilurin-Fungicide-Insight.html>, (14.02.2013).

<sup>25</sup> E. Fischer, *Chem. Z.*, **1902**, 26, 939.

<sup>26</sup> Brockhaus Enzyklopädie, 19. Auflage, 10. Band, F. A. Brockhaus Mannheim, **1989**, 546.

<sup>27</sup> N.-H. Tan; J. Zhou, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 840.

<sup>28</sup> M. Welker; H. von Döhren, *FEMS Microbiol. Rev.*, **2006**, 30, 530.

<sup>29</sup> H. Anke; L. Antelo, *Physiology and Genetics, The Mycota XV*, 1<sup>st</sup> Edition, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2009**, 273.



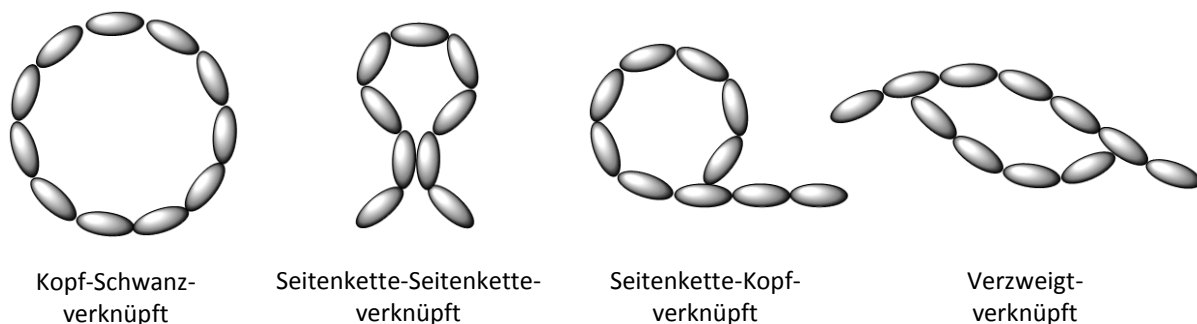
besser aufgenommen werden können als geladene.<sup>30</sup> Zusätzlich führt der cyclische Aufbau zu einer geringeren Anzahl an möglichen Konformationen und somit zu einer höheren Bindungsaffinität an Rezeptoren.<sup>31</sup>

Ein weiterer Vorteil, den viele in der Natur vorkommende cyclische Peptide mitbringen, ist ihre erhöhte Stabilität gegenüber enzymatischem Abbau. Der Grund hierfür liegt – neben der ringförmigen Struktur – an dem häufigen Einbau von nicht-proteinogenen Bausteinen wie D-,  $\beta$ -, *N*-Methyl- oder  $\alpha,\beta$ -Didehydroamino-säuren sowie  $\alpha$ -Hydroxysäuren. Der metabolische Abbau, der im Vergleich zu linearen Peptiden wesentlich lipophileren cyclischen Moleküle, findet folglich kaum durch Enzyme als vielmehr über die Leber statt, was zu einer längeren Persistenzzeit führt.<sup>32</sup>

Biosynthetisch lässt sich durch den Einbau der nicht-proteinogenen Aminosäuren ein Aufbau der cyclischen Verbindungen am Ribosom durch Translation nahezu ausschließen. Stattdessen findet ihre Synthese durch eine Aktivierung der Aminosäuren als Thioester in Multienzymkomplexen nach dem sogenannten Multienzym-Thiotemplate-Mechanismus statt.<sup>32,33</sup>

Cyclopeptide können grob in homo- und heterodete Verbindungen eingeteilt werden.<sup>34</sup> Homodete Strukturen sind ausschließlich aus Amidbindungen aufgebaut, wohingegen in heterodeten Verbindungen auch andere Strukturelemente wie Ester- oder Disulfidbindungen zu finden sind.<sup>32</sup> Zu den heterodeten Molekülen zählen somit die Depsipeptide, die neben den Aminosäuren auch  $\alpha$ -Hydroxysäuren enthalten. Auch hier war *Fischer*<sup>35</sup> an der Namensgebung beteiligt, so soll mit „Depsi“, vom griechischen Gerben, die Ähnlichkeit dieser Substanzen zu den Gerbstoffen ausgedrückt werden.

Zusätzlich werden Cyclopeptide nach der Art und Weise gruppiert, welche Enden der Peptidkette miteinander verbunden sind. Hier sind verschiedene Verknüpfungsstellen möglich wie Kopf-zu-Schwanz, Seitenkette-zu-Seitenkette, Seitenkette-zu-Kopf (bzw. Schwanz) und verzweigt (s. Abb. 1.5).<sup>32</sup>



**Abb. 1.5:** Topologie von cyclischen Peptiden<sup>32</sup>

<sup>30</sup> L. S. Costanzo, *Physiology*, 4<sup>th</sup> ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, **2010**.

<sup>31</sup> J. S. Davies, *J. Peptide Sci.*, **2003**, 9, 471.

<sup>32</sup> N. Sewald; H.-D. Jakubke, *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2002**.

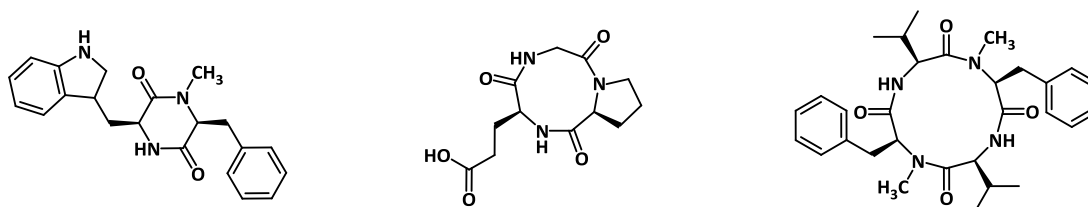
<sup>33</sup> M. A. Marahiel; T. Stachelhaus; H. D. Mootz, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2651.

<sup>34</sup> Eine präzisere Klassifizierung findet sich bei *Tan et al.*, siehe hierzu Referenz 27.

<sup>35</sup> E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1913**, 46, 3253.

Die einfachsten Vertreter der homodeten Cyclopeptide sind die Diketopiperazine, auch cyclische Dipeptide genannt, die eine Kopf-Schwanz-Verknüpfung und dadurch zwei *cis*-ständige Amidbindungen aufweisen. Ihre sechsgliedrige Struktur ist sehr stabil, und sie können, wenn sie  $C_2$ -symmetrisch sind, synthetisch ohne Verwendung von Schutzgruppen direkt aus den Aminosäuren hergestellt werden.<sup>36</sup>

Cyclische Tripeptide sind sehr selten anzutreffen. Sie enthalten meist Prolin,<sup>37</sup> *N*-methylierte Aminosäuren, oder zeichnen sich durch mehr als neun Ringatome aus, indem zum Beispiel Lysin über die  $\epsilon$ -ständige Aminogruppe eingebaut ist<sup>38</sup>. Durch die sekundären Amine wird eine mögliche intramolekulare Umlagerung zu einem stabilen Diketopiperazin unterdrückt.<sup>39</sup> Bei der synthetischen Darstellung von Tripeptiden aus den aktivierten linearen Peptidketten entstehen meist statt der neungliedrigen Produkte die Cyclohexapeptide, also die Cyclodimerisierungsprodukte.<sup>32</sup>



**Abb. 1.6:** Cyclopeptid aus dem Pilz *Aspergillus flavus*<sup>40</sup>, Tripeptid aus dem Bakterium *Ruegeria*<sup>37</sup> und Tetrapeptid aus dem Pilz *Onychocola sclerotica*<sup>41</sup>

Zwölfgliedrige Cyclotetrapeptide besitzen im Vergleich zu den Tripeptiden eine deutlich geringere Ringspannung und kommen häufig in der Natur vor.<sup>41</sup> Synthetisch stellen all-*L*-konfigurierte Tetrapeptide eine Herausforderung dar, denn durch die sich abstoßenden Seitenketten, die sich alle auf einer Ringseite befinden, ist ein Ringschluss oft nicht zufriedenstellend zu bewerkstelligen.<sup>32</sup> Aber auch solche Naturstoffe<sup>42</sup> sind isoliert worden und zeigen, dass die Natur effizientere Methoden anwendet als der Mensch.

Zahlreiche Cyclopenta-<sup>43</sup> und Cyclohexapeptide<sup>44</sup> und auch größere ringförmige Peptide<sup>45</sup> sind aus natürlichen Quellen extrahiert worden und besitzen eine große Vielfalt an biologischen Aktivitäten. Durch die steigende Anzahl an Aminosäuren der cyclischen Peptide verringert sich die Ringspannung, und die Verbindungen werden flexibler, was mit einer geringeren

<sup>36</sup> K. A. Nonappa; M. Lahtinen; E. Kolehmainen, *Green Chem.*, **2011**, 13, 1203.

<sup>37</sup> M. Mitova; S. Popov; S. De Rosa, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 1178.

<sup>38</sup> J. Zheng; Z. Xu; Y. Wang; K. Hong; P. Liu; W. Zhu, *J. Nat. Prod.*, **2010**, 73, 1133.

<sup>39</sup> K. A. Carpenter; G. Weltrowska; B. C. Wikes; R. Schmidt; P. W. Schiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8450.

<sup>40</sup> A.-Q. Lin; L. Du; Y.-C. Fang; F.-Z. Wang; T.-J. Zhu; Q.-Q. Gu; W.-M. Zhu, *Chem. Nat. Compd.*, **2009**, 45, 677.

<sup>41</sup> I. Pérez-Victoria; J. Martín; V. González-Menéndez; N. de Pedro; N. El Aouad; F. J. Ortiz-López; J. Tormo; G. Platas; F. Vicente; G. F. Bills; O. Genilloud; M. A. Goetz; F. Reyes, *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75, 1210.

<sup>42</sup> Y. Terui; C. Yi-wen; L. Jun-ying; T. Ando; T. Fukunaga; T. Aoki; Y. Toda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 6321.

<sup>43</sup> T. Hirose; T. Sunazuka; S. Ōmura, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **2012**, 86, 85.

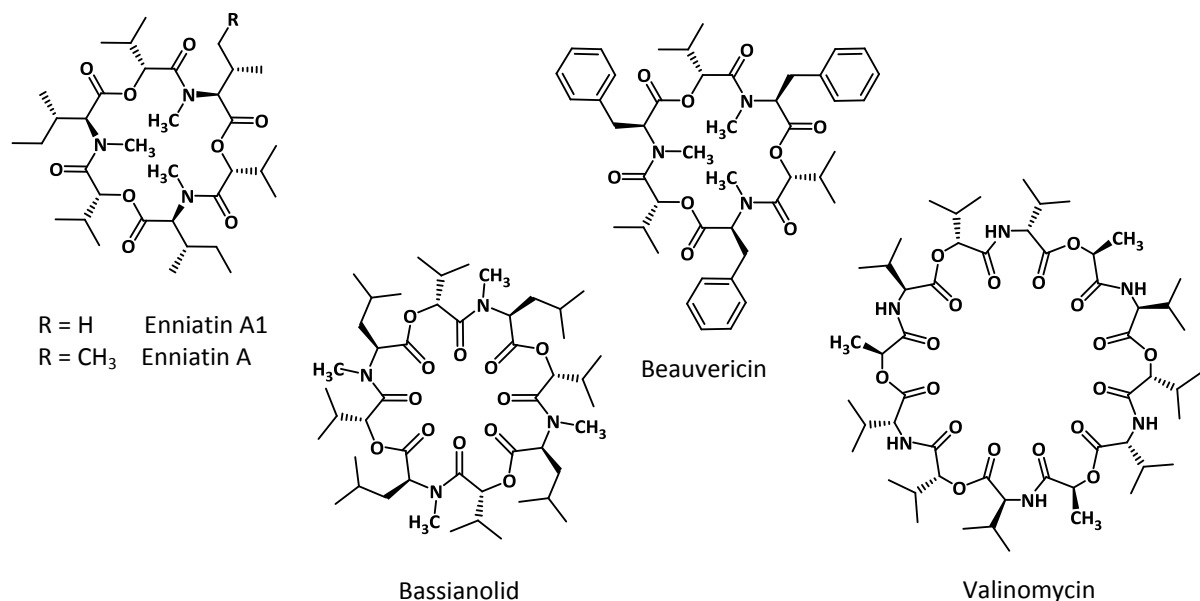
<sup>44</sup> Z. Ji; S. Wei; L. Fan; W. Wu, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 50, 296.

<sup>45</sup> R. Dahiya, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2008**, 341, 502.

Bindungsaffinität einher geht.<sup>31</sup> Dass aber große Cyclopeptide uninteressant oder biologisch nicht aktiv sind, widerlegt das größte in der Natur gefundene cyclische Peptid, Cyclopsychotrid A. *Witherup et al.*<sup>46</sup> isolierten es aus der tropischen Pflanze *Psychotria longipes* und veröffentlichten 1994 die aus 31 Aminosäuren bestehende Struktur sowie die durch Cyclopsychotrid A ausgelöste Inhibierung der Bindung von Neurotensin an bestimmte Darmzellen.

Die einfachsten Vertreter der heterodeten Cyclopeptide mit Esterbindungen, also der Depsipeptide, sind die Morpholindione, die eine Kopf-Schwanz-Verknüpfung aufweisen und sich neben der Estergruppe durch eine *cis*-Amidbindung auszeichnen. Aufgebaut sind diese sechsgliedrigen Substanzen aus einer Aminosäure und einer  $\alpha$ -Hydroxysäure. Naturstoffe dieser Art sind sehr selten, und es lassen sich nur wenige Beispiele in der Literatur finden.<sup>47,48,49</sup> Große Bedeutung bei der Herstellung von biologisch abbaubaren Polymeren<sup>50</sup> besitzen synthetische Vertreter dieser Substanzklasse, welche im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht näher betrachtet werden.

Je mehr Amino- und Hydroxysäuren in Depsipeptiden eingebaut sind, desto mehr Anordnungsmöglichkeiten gibt es. Aus diesem Grund werden Depsipeptide mit mehr als sechs Ringgliedern in drei Untereinheiten aufgeteilt.<sup>51</sup>



**Abb. 1.7:** 18-, 24- und 36-gliedrige Depsipeptide<sup>52,53,54,57</sup>

<sup>46</sup> K. M. Witherup; M. J. Bogusky; P. S. Anderson; H. Ramjit; R. W. Ransom; T. Wood; M. Sardana, *J. Nat. Prod.*, **1994**, *57*, 1619.

<sup>47</sup> S.-X. Li; F. Wang; X.-H. Deng; S.-W. Liang, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2010**, *12*, 331.

<sup>48</sup> H. Oh; T. Kim; G.-S. Oh; H.-O. Pae; K.-H. Hong; K.-Y. Chai; T.-O. Kwon; H.-T. Chung; H.-S. Lee, *Planta Med.*, **2002**, *68*, 345.

<sup>49</sup> T. Kagamizono; E. Nishino; K. Matsumoto; A. Kawashima; M. Kishimoto; N. Sakai; B.-M. Hef; Z.-X. Chenf; T. Adachi; S. Morimoto; K. Hanada, *J. Antibiot.*, **1995**, *48*, 1407.

<sup>50</sup> Y. Feng; J. Lu; M. Behl; A. Lendlein, *Macromol. Biosci.*, **2010**, *10*, 1008.

<sup>51</sup> H. A. James, *MTP International Review of Science*, **1973**, *6*, 213.

Die beiden größten Einheiten bilden Depsipeptide mit alternierenden  $\alpha$ -Amino- und Hydroxysäuren und diejenigen mit ungeordneten Sequenzen dieser Bausteine. Vertreter der ersten Gruppe sind beispielsweise die Cyclodepsipeptide Enniatin A<sup>52</sup> und A1<sup>53</sup> (s. Abb. 1.7), die aus Fusarien, einer Gattung der Schimmelpilze, isoliert werden können. Auch die als Insektizid wirkenden Naturstoffe Beauvericin und Bassianolid (s. Abb. 1.7), die beide von dem Pilz *Beauveria bassiana* produziert werden,<sup>54</sup> gehören in diese Gruppe. Das besondere an diesen 18- bzw. 24-gliedrigen Verbindungen ist – neben den biologischen Aktivitäten – die Tatsache, dass sich die Einheiten aus Amino- und Hydroxysäure drei- bzw. viermal wiederholen. Es kommt also jeweils nur eine Art von Amino- und eine Art von Hydroxysäure vor, was zu einer hohen Symmetrie dieser Substanzen führt.

Die zweite Untereinheit der Depsipeptide mit nicht alternierender Abfolge von Amid- und Estergruppen wird beispielsweise durch Sansalvamid A<sup>55</sup> vertreten. Hierbei handelt es sich um eine 15-gliedrige Verbindung, die aus vier proteinogenen Aminosäuren und einer  $\alpha$ -Hydroxysäure besteht. Sie wird ebenfalls von einem Schimmelpilz produziert, der das Seegrass *Halodule wrightii* befällt, und zeigt zytotoxische Eigenschaften gegen Darm- und Hautkrebszellen. Hervorzuheben ist hierbei, dass die Aktivität gegen Darmkrebszellen vollständig verloren geht, wenn das Cyclodepsipeptid an der Estergruppe verseift und als lineares Peptid getestet wird.<sup>55</sup>

Zur dritten Gruppe gehören Verbindungen, bei denen die Hydroxygruppen einer Aminosäureseitenkette an der Esterbindung beteiligt sind. Dies kann z. B. bei der Aminosäure Threonin der Fall sein. Cyclische Peptide, die eine solche Verknüpfung aufweisen sind Scyptolin A und B<sup>56</sup>, die aus dem Cyanobakterium *Scytonema hofmanni* isoliert werden können. Beide Naturstoffe inhibieren das Verdauungsenzym Pankreas-Elastase mit IC<sub>50</sub>-Werten von 3.1  $\mu\text{g/mL}$ , wohingegen Trypsin nicht inhibiert wird.

Das bekannteste Cyclodepsipeptid ist das Antibiotikum Valinomycin<sup>57</sup> (s. Abb. 1.7), dessen Namen schon auf den hohen Anteil an Valin hinweist. Es wurde 1955 von *Brockmann et al.*<sup>57</sup> aus dem Bakterium *Streptomyces fulvissimus* isoliert und acht Jahre später in der Gruppe um *Shemyakin*<sup>58</sup> zum ersten Mal synthetisiert. Die besondere Eigenschaft dieses Naturstoffs liegt in der Komplexierung von Kationen, speziell von Kaliumkationen. Diese werden von den Sauerstoffatomen der Carbonylgruppen derart komplexiert, dass sich das Valinomycin dreidimensional wie die Naht eines Tennisballs um das Kation legt.<sup>59</sup> Zusätzliche Stabilisierung erfährt diese Konformation durch Wasserstoffbrückenbindungen der amidischen Wasserstoffatome zu den Carbonyl-Sauerstoffatomen. In den so geschaffenen Käfig passt ein

<sup>52</sup> E. Gäumann; S. Roth; L. Ettlinger; P. A. Plattner; U. Nager, *Exper.*, **1947**, 3, 202.

<sup>53</sup> L. A. Blais; J. W. ApSimon; B. A. Blackwell; R. Greenhalgh; J. D. Miller, *Can. J. Chem.*, **1992**, 5, 1281.

<sup>54</sup> A. Suzuki; M. Kanaoka; A. Isogai; S. Murakoshi; M. Ichinoe; S. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 25, 2167.

<sup>55</sup> G. N. Belofsky; P. R. Jensen; W. Fenical, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2913.

<sup>56</sup> U. Matern; L. Oberer; R. A. Falchetto; M. Erhard; W. A. König; M. Herdman; J. Weckesser, *Phytochem.*, **2001**, 58, 1087.

<sup>57</sup> H. Brockmann; G. Schmidt-Kastner, *Chem. Ber.*, **1955**, 88, 57.

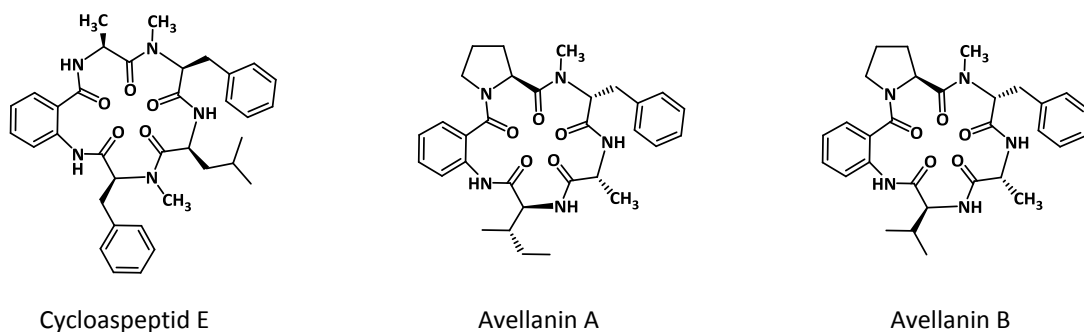
<sup>58</sup> M. M. Shemyakin; N. A. Aldanova; E. I. Vinogradova; M. Y. Feigina, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 28, 1921.

<sup>59</sup> T. R. Forester; W. Smith; J. H. R. Clarke, *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 14418.

Kaliumkation optimal hinein, sodass ein solcher Komplex  $10^3$  bis  $10^4$ -mal stabiler ist als der entsprechende Natriumkomplex.<sup>60</sup> Durch diese Art der Komplexierung wird das Kation „abgeschirmt“, denn das geladene Ion sitzt im Käfiginneren und die lipophilen Seitenketten werden auf der Oberfläche präsentiert. So komplexiert kann das Kation leicht durch Lipidschichten transportiert werden, wodurch das Membranpotential zusammenbricht, und die Zelle stirbt.

### 1.3 Cycloaspeptide

Cycloaspeptide sind eine Klasse von cyclischen Pentapeptiden, die neben der Kopf-zu-Schwanz-Verknüpfung alle eine Anthranilsäure-Einheit verbunden mit einer Alanylgruppe als gemeinsames Strukturelement aufweisen. Zusätzlich enthalten sie zwei aromatische sowie eine aliphatische Aminosäure und können an manchen Amidbindungen eine *N*-Methylgruppe tragen. Durch die *ortho*-ständige Position von Amino- und Carboxyfunktion am Aromaten der Anthranilsäure bringt diese Aminosäure vier Ringglieder ein, wodurch es sich bei den Cycloaspeptiden um 16-gliedrige und nicht um 15-gliedrige Ringe handelt. Es gibt nur wenige cyclische Peptide, die Anthranilsäure enthalten. Strukturell am ähnlichsten sind den Cycloaspeptiden die Avellanine A und B<sup>61,62</sup> (s. Abb. 1.8), die ebenfalls 16 Ringglieder besitzen, jedoch anstelle von Alanin Prolin enthalten und sich auch in den anderen Aminosäuren teilweise unterscheiden. Auch Aspercolorin<sup>63</sup> ist strukturell noch mit den Cycloaspeptiden verwandt, allerdings handelt es sich hierbei um ein 14-gliedriges Cyclopeptid, dessen Anthranilsäure-Baustein eine Methoxyfunktion in *para*-Stellung zum Amin trägt.



**Abb. 1.8:** Strukturformeln von Cycloaspeptid E<sup>66</sup>, Avellanin A und B<sup>62</sup>

Die ersten drei Cycloaspeptide wurden von Kobayashi *et al.*<sup>64</sup> 1987 veröffentlicht und Cycloaspeptid A, B und C genannt. Die Namensgebung ist an den Produzenten dieser Naturstoffe, einen Pilz der *Aspergillus*-Familie aus Nepal, angelehnt. Die Strukturaufklärung

<sup>60</sup> T. Funck; F. Eggers; E. Grell, *Chimia*, **1972**, 26, 632.

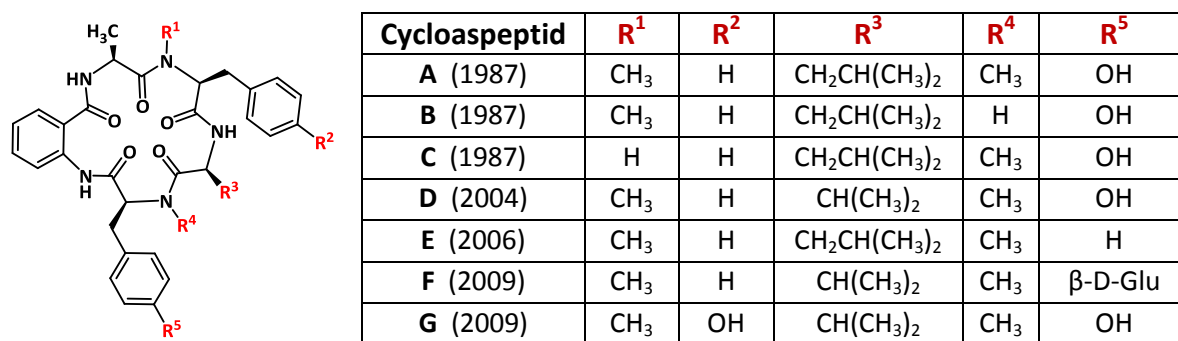
<sup>61</sup> M. Yamazaki; Y. Horie; K. Bae; Y. Maebayashi; Y. Jisai; H. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 2122.

<sup>62</sup> K. Nakao; Y. Hamada; T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, 37, 930.

<sup>63</sup> P. J. Aucamp; C. W. Holzapfel, *J. S. Afr. Chem. Inst.*, **1969**, 22, 535.

<sup>64</sup> R. Kobayashi; Y. Samejima; S. Nakajima; K.-I. Kawai; S.-I. Udagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 1347.

dieser Verbindungen erfolgte beispielhaft durch NMR-Analyse, Massenspektrometrie und Derivatisierung der isolierten Produkte. Die Struktur von Cycloaspeptid D veröffentlichten *Dalsgaard et al.*<sup>65</sup> 2004, nachdem diese Verbindung neben Cycloaspeptid A aus dem Pilz *Penicillium ribeum* isoliert werden konnte. Kurze Zeit später, im Jahr 2006, erfolgte die Isolierung, Strukturaufklärung sowie die Totalsynthese von Cycloaspeptid E durch *Lewer et al.*<sup>66</sup> Diese Verbindung wurde nicht nur aus den Fermentationsbrühen von verschiedenen Pilzen der *Penicillium*-Reihe isoliert, sondern auch aus einem Pilz der *Trichothecium*-Gruppe. Die letzten beiden bekannten Naturstoffe dieser Klasse, Cycloaspeptid F und G, wurden aus *Isaria farinosa*, der Anamorphe von *Cordyceps militaris*, isoliert, und die Strukturen 2009 von *Zhang et al.*<sup>67</sup> publiziert. Die Strukturformeln aller Cycloaspeptide sind in Abbildung 1.9 aufgeführt.



**Abb. 1.9:** Übersicht über alle bekannten Cycloaspeptide<sup>64,65,66,67</sup>

Cycloaspeptid A, cyclo[Ant-L-Ala-N-Me-L-Phe-L-Leu-N-Me-L-Tyr], ist mittlerweile nicht nur aus dem *Aspergillus*-Stamm,<sup>64</sup> sondern auch aus *Isaria farinosa*,<sup>67</sup> einem Pilz, der in der traditionellen chinesischen Medizin Verwendung findet, sowie aus vielen *Penicillium*-Stämmen wie *P. ribeum*,<sup>65</sup> *P. algidum*,<sup>68</sup> *P. jamesonlandense*,<sup>69</sup> *P. lanosum*,<sup>69</sup> *P. soppii*,<sup>69</sup> *P. swiecickii*<sup>69</sup> und *P. janczewskii*<sup>70</sup> isoliert worden. Die meisten der aufgeführten Pilze sind psychrophil, also kälteliebend, was *Frisvad et al.*<sup>69</sup> zu der Annahme führt, dass dies eine Voraussetzung für die Produktion solcher Cyclopeptide ist. Cycloaspeptid A ist von allen Cycloaspeptiden am weitesten verbreitet, zeigt jedoch kaum eine biologische Aktivität. So wirkt es weder antifungisch,<sup>64</sup> antibakteriell,<sup>64</sup> antiviral,<sup>68</sup> antimikrobiell<sup>68</sup> noch zeigt es insektizide Eigenschaften.<sup>66</sup> Allerdings ist es moderat gegen *Plasmodium falciparum* aktiv.<sup>68</sup> Strukturell interessant ist das Vorliegen einer *cis*-orientierten methylierten Amidbindung

<sup>65</sup> P. W. Dalsgaard; T. O. Larsen; K. Frydenvang; C. Christophersen, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 878.

<sup>66</sup> P. Lewer; P. R. Graupner; D. R. Hahn; L. L. Karr; D. O. Duebelbeis; J. M. Lira; P. B. Anzeveno; S. C. Fields; J. R. Gilbert; C. Pearce, *J. Nat. Prod.*, **2006**, 69, 1506.

<sup>67</sup> Y. Zhang; S. Liu; H. Liu; X. Liu; Y. Che, *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 1364.

<sup>68</sup> P. W. Dalsgaard; T. O. Larsen; C. Christophersen, *J. Antibiot.*, **2005**, 58, 141.

<sup>69</sup> J. C. Frisvad; T. O. Larsen; P. W. Dalsgaard; K. A. Seifert; G. Louis-Seize; E. K. Lyhne; B. B. Jarvis; J. C. Fettinger; D. P. Overy, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **2006**, 56, 1427.

<sup>70</sup> G. Schmeda-Hirschmann; E. Hormazabal; J. A. Rodriguez; C. Theoduloz, *Z. Naturforsch.*, **2008**, 63c, 383.

zwischen Alanin und Phenylalanin, wie sie in der Kristallstruktur<sup>69,71</sup> vorliegt. Dies lässt auf eine hohe Ringspannung schließen.

Cycloaspeptid B, cyclo[Ant-L-Ala-*N*-Me-L-Phe-L-Leu-L-Tyr], unterscheidet sich von Cycloaspeptid A lediglich durch die fehlende Methylgruppe der Amidbindung zwischen Tyrosin und Leucin. Bisher ist in der Literatur nur die Isolierung dieser Verbindung aus dem *Aspergillus*-Stamm beschrieben.<sup>64</sup> Daten zu biologischen Eigenschaften dieses Naturstoffs sind bislang nicht publiziert.

Cycloaspeptid C, cyclo[Ant-L-Ala-L-Phe-L-Leu-*N*-Me-L-Tyr], unterscheidet sich ebenfalls nur durch die Abwesenheit einer *N*-Methylgruppe an einer Amidbindung von Cycloaspeptid A. Es handelt sich hierbei um die Gruppe, die in der oben erwähnten Kristallstruktur eine *cis*-Konformation aufweist. Interessant wäre hierbei, ob das Fehlen der Methylgruppe Einfluss auf die Konformation des gesamten Moleküls hat und eine *trans*-Amidbindung an dieser Stelle vorliegt. Da keine kristallographischen Daten zu diesem Naturstoff veröffentlicht sind, kann dies nicht beantwortet werden. Cycloaspeptid C, das auch aus *Isaria farinosa* gewonnen werden kann, zeigt zytotoxische Eigenschaften gegen die Brustkrebs-Zelllinie MCF-7.<sup>67</sup>

In Cycloaspeptid D, cyclo[Ant-L-Ala-*N*-Me-L-Phe-L-Val-*N*-Me-L-Tyr], ersetzt Valin das in Cycloaspeptid A vorkommende Leucin. Es kann aus *Penicillium ribeum*<sup>65</sup> sowie aus *Penicillium algidum*<sup>68</sup> extrahiert werden. In biologischen Tests zeigen sich zwar keine antifungischen, antiviralen oder antibakteriellen Eigenschaften, jedoch ist eine moderate Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*, den Überträger des Krankheitserregers der Malaria, vorhanden.<sup>68</sup>

In der Struktur von Cycloaspeptid E<sup>66</sup> (s. Abb. 1.8, S. 11), cyclo[Ant-L-Ala-*N*-Me-L-Phe-L-Leu-*N*-Me-L-Phe], fehlt im Vergleich zu Cycloaspeptid A die Hydroxyfunktion des Tyrosin-Bausteins, wodurch dieser zur Phenylalanin-Einheit wird. Dieser kleine strukturelle Unterschied hat zur Folge, dass Cycloaspeptid E als einzige Verbindung aus der Reihe der Cycloaspeptide insektizide Aktivität besitzt. Diese richtet sich gegen *Spodoptera exigua*, die Raupe der Zuckerrübeneule, und *Trichoplusia ni*, die Raupe der Aschgrauen Höckereule. Es wirkt somit besonders gegen die Raupen von Schmetterlingen. Die Beobachtung, dass die Insekten bei der Behandlung einen Tremor, also starke Muskelkontraktionen zeigten, lässt darauf schließen, dass es sich bei dem Naturstoff um ein Neurotoxin handelt. *Lewer et al.*<sup>66</sup> führten neben diesen biologischen Untersuchungen auch die ersten Synthesen von Cycloaspeptid E durch. Eine Partialsynthese gelang durch die Überführung von Cycloaspeptid A in das entsprechende Triflat des Tyrosins und anschließender Reduktion mit Triethylsilan. Die Totalsynthese von Cycloaspeptid E begann mit der Kupplung von 2-Nitrobenzoesäurechlorid mit L-Alaninmethylester, gefolgt von anschließender Reduktion der Nitrogruppe und dem Aufbau des linearen Pentapeptids über die Säurechloride mit den entsprechenden Fmoc-blockierten Aminosäuren. Die Makrocyclisierung wurde durch Umsetzung des deblockierten linearen Peptids mit Propanphosphonsäureanhydrid in einer hohen Ausbeute von 67% vollzogen. Allein die Tatsache, dass bislang bereits zwei Synthesen von Cycloaspeptid E

<sup>71</sup> Y.-G. Zhang; X.-K. Xia; W.-P. Yuan; X. Liu; M.-S. Zhang; X.-M. Meng; X.-J. Wang; C.-H. Liu, *Z. Kristallogr. NCS*, **2010**, 225, 236.

durchgeführt wurden, zeigt dass erhöhtes Interesse an diesem Naturstoff besteht, und dass ihm das Potential zu einer neuen Leitstruktur in der Agrochemie eingeräumt wird.

Cycloaspeptid F<sup>67</sup>, cyclo[Ant-L-Ala-N-Me-L-Phe-L-Val-O-(β-D-Glu)-N-Me-L-Tyr], stellt eine strukturelle Besonderheit dar. Es ist fast identisch mit Cycloaspeptid D, jedoch liegt statt einer freien Hydroxygruppe am Tyrosin eine beta-glycosidisch gebundene D-Glucose-Einheit vor. In Tests auf Zytotoxizität erwies sich die Verbindung als sehr aktiv gegen die Brustkrebs-Zelllinie MCF-7 und weniger aktiv gegen die Gebärmutterhalskrebs-Zelllinie HeLa.<sup>67</sup> Weitere Ergebnisse aus biologischen Tests sind bislang nicht veröffentlicht.

Die letzte bisher bekannte Verbindung in der Reihe der Cycloaspeptide ist das Cycloaspeptid G<sup>67</sup>, cyclo[Ant-L-Ala-N-Me-L-Tyr-L-Val-N-Me-L-Tyr], das sich von Cycloaspeptid D durch eine *para*-ständige Hydroxyfunktion am Phenylalanin-Baustein, also durch Tyrosin statt Phenylalanin, auszeichnet. Wie bei Cycloaspeptid F wurde es bisher ausschließlich aus dem Pilz *Isaria farinosa* isoliert, und nur das Vorliegen zytotoxischer Eigenschaften ist publiziert. Hierbei sind die Aktivitäten qualitativ ähnlich, jedoch etwas ausgeprägter.

## 1.4 Verticilide

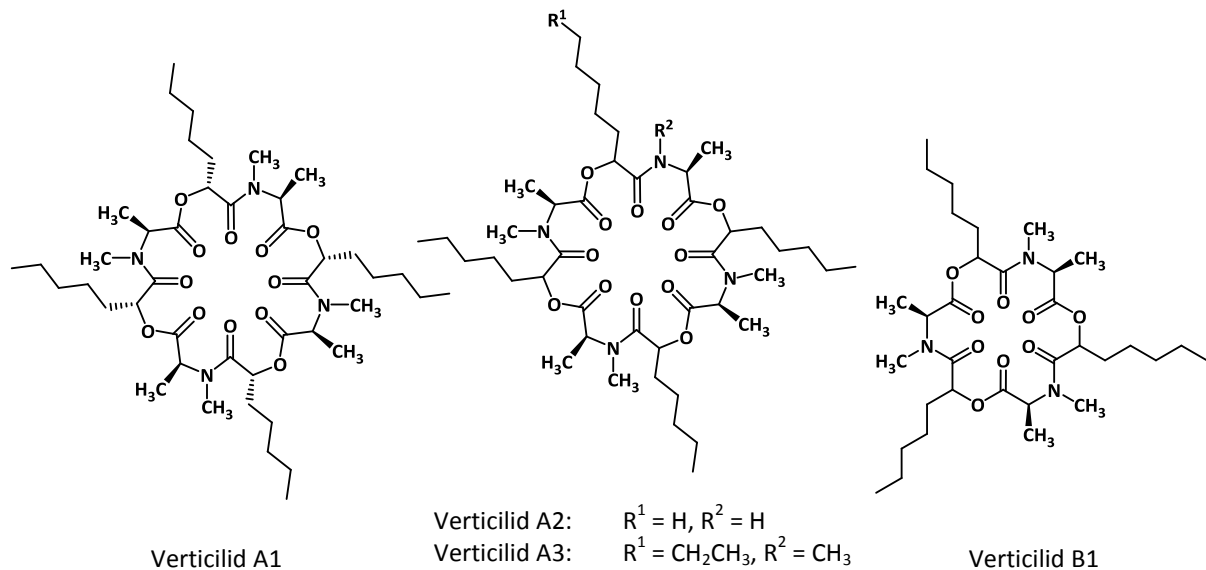
Eine kleine und noch relativ neue Gruppe von cyclischen Depsipeptiden stellen die Verticilide dar, die bisher ausschließlich aus Stämmen des *Verticillium*-Pilzes isoliert werden konnten. 2006 wurde mit Verticilid A1,<sup>72,73,74</sup> das zu diesem Zeitpunkt einfach nur Verticilid genannt wurde, die erste von bisher vier bekannten Verbindungen dieser Substanzklasse beschrieben (s. Abb. 1.10). Die Verticilide A2 und A3 sowie B1, folgten 2012.<sup>74</sup> Die Strukturen dieser Naturstoffe weisen eine alternierende Reihenfolge von α-Amino- und α-Hydroxysäuren auf, wobei es sich bis auf das 18-gliedrige Verticilid B1 um 24-gliedrige Cyclodepsipeptide handelt. Charakteristisch für die Verticilide sind die Bausteine, aus denen sie aufgebaut sind. So kommen als Aminosäure-Komponenten nur *N*-Methyl-L-alanin und L-Alanin und als Hydroxysäure-Komponenten nur α-Hydroxyheptansäure sowie α-Hydroxynonansäure vor. Die Aufklärung der absoluten Konfigurationen der Hydroxysäuren wurde von der Gruppe um Ōmura<sup>72</sup> für das Verticilid A1 durchgeführt. Hierfür wurden die Benzylester von (*R*)- und (*S*)-α-Hydroxyheptansäure ausgehend von D- bzw. L-Äpfelsäure dargestellt und mittels chiraler HPLC-Analyse mit dem Produkt aus Hydrolyse und anschließender Veresterung des Naturstoffs verglichen. Auf diese Weise zeigte sich, dass nur die (*R*)-Konfiguration vorliegt. Eine solche Analyse ist für die übrigen Verticilide bisher nicht publiziert. Es liegt jedoch die Vermutung nahe, dass – wie bei von Pilzen produzierten Metaboliten häufig<sup>73</sup> – auch hier die (*R*)-Konfiguration vorherrscht.

<sup>72</sup> S. Monma; T. Sunazuka; K. Nagai; T. Arai; K. Shiomi; R. Matsui; S. Ōmura, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5601.

<sup>73</sup> K. Shiomi; R. Matsui; A. Kakei; Y. Yamaguchi; R. Masuma; H. Hatano; N. Arai; M. Isozaki; H. Tanaka; S. Kobayashi; A. Turberg; S. Ōmura, *J. Antibiot.*, **2012**, *63*, 77.

<sup>74</sup> T. Ohshiro; D. Matsuda; T. Kazuhiro; R. Uchida; K. Nonaka; R. Masuma; H. Tomoda, *J. Antibiot.*, **2012**, *65*, 255.





**Abb. 1.10:** Übersicht über alle bekannten Verticilide<sup>72,74</sup>

Besondere Aufmerksamkeit hat das Verticilid A1 durch seine Aktivität in biologischen Tests hervorgerufen. So ist es ein Agonist des Ryanodin-Rezeptors und besitzt insektizide Eigenschaften.<sup>72</sup> Bei den Ryanodin-Rezeptoren handelt es sich um Calciumionenkanäle, die an der Steuerung der Calciumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytosol beteiligt sind und hauptsächlich in der quergestreiften Muskulatur aber auch im Gehirn sowie im Herzen vorkommen.<sup>75</sup> Der Name Ryanodin-Rezeptor leitet sich von dem Naturstoff Ryanodin ab, der aus der Pflanze *Ryania Speciosa* gewonnen werden kann und eine starke Bindung an die beschriebenen Calciumionenkanäle aufweist.<sup>76</sup> Ryanodin bindet unselektiv an diese Ryanodin-Rezeptoren, von denen es in Säugetieren drei (RyR1, RyR2 und RyR3)<sup>77</sup> und in Insekten einen einzigen (RyR)<sup>78</sup> gibt. Die Koordination von Ryanodin an den Rezeptor hat eine Zunahme der Muskelkontraktion, Lähmungserscheinungen und schließlich den Tod des Insekts zur Folge. Daher wurde Ryanodin als Insektizid verwendet.<sup>79</sup> Wie jedoch *Waterhouse et al.*<sup>80</sup> zeigen konnten, unterscheidet sich der Ryanodin-Rezeptor von Insekten von denen, die bei Säugetieren vorkommen. Dies macht RyR zu einem idealen Target in der Wirkstoffsuchforschung, da die Inhibierung von RyR nicht nur einen noch relativ neuen Wirkmechanismus darstellt,<sup>81</sup> sondern auch, weil die erwähnte Unterschiedlichkeit der Rezeptoren womöglich eine geringe Säugertoxizität mit sich bringt. Ein idealer Kandidat zur Adressierung dieses Targets müsste demnach selektiv RyR inhibieren, jedoch eine niedrigere Affinität zu den analogen Rezeptoren von Säugetieren zeigen. Genau solche Eigenschaften

<sup>75</sup> R. Coronado; J. Morrisette; M. Sukhareva; D. M. Vaughan, *Am. J. Cell Physiol.*, **1994**, *266*, C1485.

<sup>76</sup> E. F. Rogers; F. R. Koniuszy; J. Shavel Jr.; K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3086.

<sup>77</sup> P. S. McPherson; K. P. Campbell, *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 13765.

<sup>78</sup> M. Schmitt; A. Turberg; M. Londershausen; A. Dorn, *Pestic. Sci.*, **1996**, *48*, 375.

<sup>79</sup> B. B. Pepper; L. A. Carruth, *J. Econ. Entomol.*, **1945**, *28*, 59.

<sup>80</sup> A. L. Waterhouse; I. N. Pessah; A. O. Francini; J. E. Casida, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 710.

<sup>81</sup> D. Cordova; E. A. Benner; M. D. Sacher; J. J. Rauh; J. S. Sopa; G. P. Lahm; T. P. Selby; T. M. Stevenson; L. Flexner; S. Gutteridge; D. F. Rhoades; L. Wu; R. M. Smith; Y. Tao, *Pestic. Biochem. Physiol.*, **2006**, *84*, 196.

weist Verticilid A1 auf. So liegt die mittlere inhibitorische Konzentration ( $IC_{50}$ ) des Naturstoffs im Testsystem mit dem Ryanodin-Rezeptor aus Schaben bei 4.2  $\mu\text{M}$ , wohingegen sie bei einem aus Mäusen isolierten Ryanodin-Rezeptor bei 53.9  $\mu\text{M}$  liegt.<sup>73</sup> Auf diese Weise zeigt Verticilid A1 eine mehr als zehnmal höhere Aktivität gegenüber dem Insekten-Rezeptor als gegenüber dem von Säugetieren. Bemerkenswert ist, dass in dem gleichen Testsystem strukturell ähnliche Naturstoffe kaum eine Wirkung zeigten. So liegt der  $IC_{50}$ -Wert für Bassianolid bezogen auf den RyR von Schaben genauso über 100  $\mu\text{M}$  wie für die Enniatine A und A1 oder auch für Beauvericin.<sup>73</sup> Allerdings muss auch erwähnt werden, dass Ryanodin selbst zwar kaum zwischen den Rezeptoren unterscheidet, aber mehr als 100mal stärker bindet als das Depsipeptid. Diese biologischen Eigenschaften von Verticilid A1 waren es wohl auch, die die Gruppe um *Ōmura*<sup>72</sup> veranlassten, die erste Totalsynthese durchzuführen. Das entscheidende Merkmal dieser Synthese ist der stereoselektive Aufbau von (*R*)- $\alpha$ -Hydroxyheptansäurebenzylester, was mittels einer diastereoselektiven *Davis*-Oxidation einer Heptanoylgruppe am *Evans*-Auxiliar gelang.<sup>72,82</sup> Nachdem die blockierte Hydroxysäure dargestellt und mit einem *N*-Methyl-L-alanin-Baustein gekuppelt war, konnte der erhaltene Ester nach Schutzgruppenmanipulation mehrmals mit sich selbst gekuppelt werden, um zum linearen Peptid zu gelangen. Die abschließende Cyclisierung gelang der Gruppe<sup>72</sup> inklusive der Deblocierungen an *N*- und *C*-Terminus in außergewöhnlichen 94% Ausbeute, sodass Verticilid A1 in einer Gesamtausbeute von 66% über insgesamt 13 Stufen erhalten werden konnte.

Erstaunlich ist, dass die übrigen drei Verticilide eine Aktivität erst bei einer Konzentration von bis zu 100  $\mu\text{M}$  gegenüber dem Schaben-Ryanodin-Rezeptor zeigen<sup>74</sup>, obwohl sich zumindest die Verticilide A2 und A3 nur minimal von Verticilid A1 unterscheiden. Konsistenter sind hingegen die Daten der biologischen Tests an den beiden Isoformen der Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase, ACAT1 und ACAT2.<sup>74,83</sup> Diese Enzyme, die die Veresterung von Cholesterin mit Fettsäuren katalysieren,<sup>84</sup> werden von allen vier Verticilid-Verbindungen etwa gleich inhibiert. So liegen die  $IC_{50}$ -Werte für die Inhibierung von ACAT1 zwischen 2.5  $\mu\text{M}$  und 11  $\mu\text{M}$  und die für die Inhibierung von ACAT2 im Bereich von 0.23 – 1.3  $\mu\text{M}$ .<sup>74</sup> Folglich wird ACAT2 fast zehnmal besser inhibiert als ACAT1. Diese Beobachtung kann für die Entwicklung von Anti-Arteriosklerose-Medikamenten von Bedeutung sein, da gezielt nach Substanzen gesucht wird, die die beiden Enzyme unterschiedlich stark inhibieren.<sup>85</sup>

<sup>82</sup> D. A. Evans; M. M. Morrissey; R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4346.

<sup>83</sup> S. Cases; S. Novak; Y.-W. Zheng; H. M. Myers; S. R. Lear; E. Sande; C. B. Welch; A. J. Lusic; T. A. Spencer; B. R. Krause; S. K. Erickson; R. V. Farese Jr., *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, 26755.

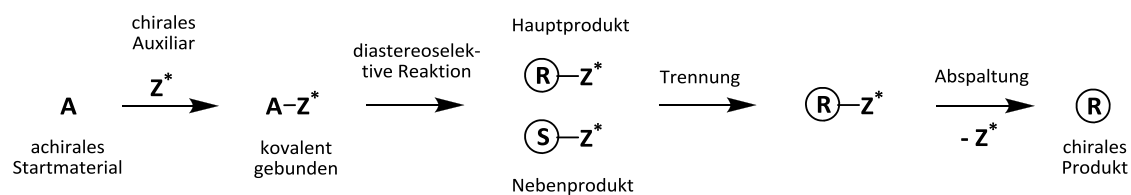
<sup>84</sup> P.-S. Juo, *Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology*, 2<sup>nd</sup> Edition, CRC Press LLC, Boca Raton, **2002**, 1008.

<sup>85</sup> D. R. Sliskovic; J. A. Picard; B. R. Krause, *Prog. Med. Chem.*, **2002**, *39*, 121.

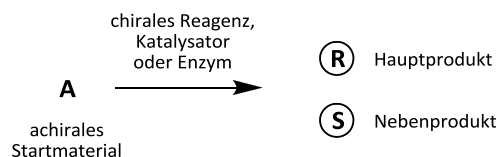
## 1.5 Chiralität und asymmetrische Synthese

*Louis Pasteur*<sup>86</sup> ist die Erkenntnis zu verdanken, wie man ohne chemische Reaktion von Traubensäure zu Weinsäure gelangt. Bei der Analyse von Kristallen von Natrium-Ammonium-Tartrat, die aus einer optisch nicht aktiven Lösung erhalten wurden, fielen ihm zwei zueinander spiegelbildliche Kristallformen auf. Nach mühevoller Separation dieser Kristalle unter dem Mikroskop zeigten Lösungen der einzelnen Salze eine Drehung der Ebene von linear polarisiertem Licht. Die eine Lösung drehte es nach rechts, und die andere nach links, beide aber um den gleichen Betrag. Zusätzlich stimmte der Drehwert einer dieser Lösungen genau mit dem von der natürlichen Weinsäure überein. *Pasteur* schloss daraus, dass Traubensäure eine Mischung von gleichen Anteilen aus der natürlichen Weinsäure und der dazu spiegelbildlichen Weinsäure ist. Er hatte das Racemat Traubensäure in die beiden Enantiomere, die L- und die D-Weinsäure, getrennt.<sup>87</sup> Einige Jahre später publizierten *Le Bel*<sup>88</sup> und *van't Hoff*<sup>89</sup> unabhängig und nahezu zeitgleich die Erklärung für Bild und Spiegelbild auf molekularer Ebene. So postulierten sie, dass bei einem Kohlenstoffatom mit vier Substituenten sich diese räumlich so anordnen, dass sie sich in den Ecken eines gedachten Tetraeders befinden und somit den größtmöglichen Abstand zueinander aufweisen. Ein solcher Aufbau hat zur Folge, dass es zwei Möglichkeiten gibt, die Substituenten anzuordnen, und diese dann genau spiegelbildlich zueinander sind. *Lord Kelvin* führte hierfür den Begriff Chiralität ein.<sup>90</sup> Nun stellt sich aber die Frage, wie chirale Moleküle synthetisiert werden können, ohne auf den reichhaltigen chiralen Pool, den uns die Natur zur Verfügung stellt, zurückzugreifen.

Diastereoselektive Reaktion:



Enantioselektive Reaktion:



**Schema 1.1:** Ablauf diastereo- und enantioselektiver Reaktionen<sup>87</sup>

<sup>86</sup> L. Pasteur, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.*, **1848**, 26, 535.

<sup>87</sup> H. B. Kagan; K. Gopalaiah, *New J. Chem.*, **2011**, 35, 1933.

<sup>88</sup> J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim.Fr.*, **1874**, 22, 337.

<sup>89</sup> J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.*, **1874**, 9, 445.

<sup>90</sup> Lord Kelvin, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London, **1904**, 619.

Während *Le Bel*<sup>88</sup> und *van't Hoff*<sup>91</sup> damals die Verwendung von circular polarisiertem Licht während der Reaktion vorschlugen, haben sich mittlerweile zwei Methoden etabliert, um chirale Produkte darzustellen. Diese sind die diastereoselektive und die enantioselektive Reaktionsführung (s. Schema 1.1). Bei einer diastereoselektiven Reaktion wird das achirale Edukt kovalent an ein chirales Hilfsreagenz, ein Auxiliar, gebunden, und die eigentliche Reaktion findet an diesem Zwischenprodukt statt. Durch die chirale Umgebung werden Teile der achiralen Seitenkette abgeschirmt, wodurch es zur bevorzugten Bildung eines Diastereomers kommt. Aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von Diastereomeren kann das Haupt- vom Nebenprodukt getrennt, und das enantiomerenreine Produkt nach Abspaltung des Auxiliars, das gegebenenfalls wiederverwendet werden kann, erhalten werden. Nachteile bei einer solchen Reaktionsführung sind die äquimolaren Mengen an Auxiliar, die eingesetzt werden müssen, und der höhere Aufwand, da das Auxiliar angeknüpft und wieder abgespalten werden muss. Elegant ist diese Methode besonders bei der *Ugi*-Vierkomponenten-Reaktion,<sup>92</sup> da die ersten beiden Schritte in einem Kolben ablaufen.<sup>93</sup> Eine der ersten beschriebenen diastereoselektiven Synthesen ist die von *Fischer*<sup>94</sup> durchgeführte Addition von Blausäure an L-Arabinose zur Gewinnung des entsprechenden Cyanhydrins.

Die enantioselektive Reaktion besteht aus einem einzigen Schritt. Hierbei wird das achirale Startmaterial mit einem chiralen Reagenz, Katalysator oder einem Enzym umgesetzt, wobei ein Enantiomer im Überschuss gebildet wird. Dabei wird das Edukt derart an den Katalysator oder das Reagenz koordiniert, dass diese nur noch räumlich gerichtete Reaktionen zulassen. Es kann sogar kurzzeitig zu einer kovalenten Bindung kommen, die sich nach der Reaktion wieder löst, wie das Beispiel L-Prolin zeigt.<sup>95</sup> Der Vorteil bei dieser Methode liegt darin, dass auch schon geringe Mengen an Katalysator ausreichen können, um hohe Enantiomerenüberschüsse zu erzielen.<sup>96</sup> Allerdings sind diese auch notwendig, da nach der Reaktion Enantiomere im Vergleich zu Diastereomeren nur schwer getrennt werden können. Problematisch ist die Verwendung von Übergangsmetall-Katalysatoren. Diese können später nur schwer oder unvollständig abgetrennt werden und finden somit aus Sicherheitsgründen fast keine Verwendung in der Synthese von Pharmazeutika. *Rosenthaler*<sup>97</sup> gelang schon 1908 eine enantioselektive Reaktion, indem er bei der Addition von Blausäure an Benzaldehyd Emulsin, den Rohextrakt aus Bittermandeln, zufügte. Allerdings betrug der Enantiomerenüberschuss lediglich 9%, was zum damaligen Zeitpunkt jedoch ein großer Fortschritt war. Mittlerweile steht für die meisten Reaktionen ein weitreichendes und maßgeschneidertes Spektrum an Auxiliaren,<sup>98,99</sup> Katalysatoren<sup>100,101</sup> oder auch Enzymen<sup>102,103</sup>

<sup>91</sup> J. H. van't Hoff, *Die Lagerung der Atome im Raume*, 2. Aufl., F. Vieweg und Sohn, Braunschweig, **1894**, 30.

<sup>92</sup> I. Ugi; C. Steinbrückner, *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 267.

<sup>93</sup> H. Kunz; W. Sager; D. Schanzenbach; M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 7, 649.

<sup>94</sup> E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, 27, 3189.

<sup>95</sup> B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573.

<sup>96</sup> H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 634, 9.

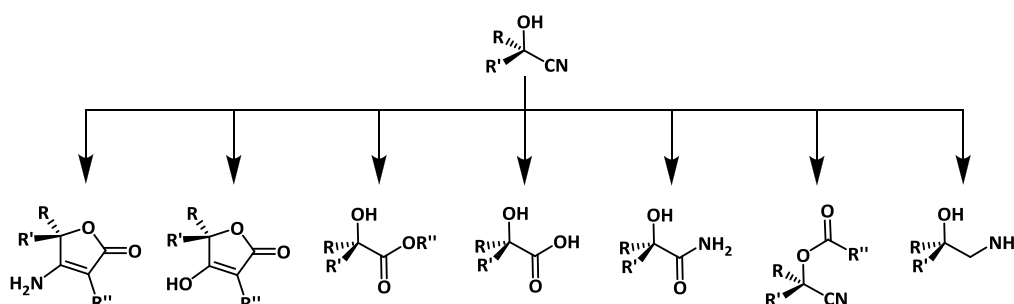
<sup>97</sup> L. Rosenthaler, *Biochem. Z.*, **1908**, 14, 238.

<sup>98</sup> M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 8648.

zur Verfügung, sodass neben hohen Ausbeuten auch beträchtliche Diastereomeren- bzw. Enantiomerenüberschüsse erzielt werden können.

## 1.6 Cyanhydrine und ihre stereoselektive Darstellung

Die Addition von Blausäure an die Carbonylgruppe von Aldehyden oder Ketonen stellt eine wichtige C-C-Bindungsknüpfungs-Reaktion dar. Die Produkte, die Cyanhydrine, sind geminale Hydroxynitrile, die aufgrund ihrer hohen Funktionalität eine bedeutende Rolle als Zwischenprodukte im industriellen Maßstab spielen (s. Schema 1.2).<sup>104</sup>



**Schema 1.2:** Verbindungsklassen, die sich aus Cyanhydrinen darstellen lassen<sup>104</sup>

Werden als Edukte prochirale Verbindungen eingesetzt, so lassen sich durch Einsatz von maßgeschneiderten Katalysatoren enantiomerenreine Cyanhydrine darstellen. Diese können beispielsweise Anwendung bei der Herstellung des Insektizids Deltamethrin,<sup>105</sup> das enantiomerenrein ausgebracht wird,<sup>15</sup> finden. Wie oben beschrieben,<sup>97</sup> war die Cyanhydrin-Reaktion eine der ersten Reaktionen, bei denen versucht wurde, durch Zugabe von Enzymen oder Katalysatoren einen Enantiomerenüberschuss zu erzielen. Diese Entwicklung hat inzwischen zahlreiche hoch wirkungsvolle Katalysatoren hervorgebracht, die neben nahezu quantitativen Ausbeuten auch sehr hohe Enantiomerenüberschüsse liefern.<sup>106</sup> Einer der ersten effizienten Katalysatoren ist ein von der Gruppe um Inoue<sup>107</sup> vorgestelltes Diketopiperazin (s. Abb. 1.11). Es handelt sich dabei um das Cyclopeptid aus den beiden proteinogenen Aminosäuren L-Phenylalanin und L-Histidin, das sich neben seiner Einfachheit durch die leichte Synthese auszeichnet. Dieses Dipeptid liefert bei der Umsetzung von

<sup>99</sup> Y. Gnas; F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, 12, 1899.

<sup>100</sup> L. M. Geary; P. G. Hultin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 131.

<sup>101</sup> K. Brak; E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 534.

<sup>102</sup> M. Müller, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 3161.

<sup>103</sup> S. E. Milner; A. R. Maguire, *ARKIVOC*, **2012**, i, 321.

<sup>104</sup> H. U. Blaser; E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**.

<sup>105</sup> M. Elliott; N. F. Janes, *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, 7, 473.

<sup>106</sup> F.-X. Chen; X. Feng, *Curr. Org. Synth.*, **2006**, 3, 77.

<sup>107</sup> J.-I. Oku; S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 229.

Benzaldehyd mit Blausäure nach 30 Minuten das (*R*)-Enantiomer in einem Überschuss von 90% bei einem 40-prozentigen Umsatz und das mit einer Katalysatorbeladung von lediglich 2 Molprozent bei 35 °C. Erwähnenswert ist, dass bei der Substitution von Phenylalanin durch L-Leucin bei der gleichen Reaktion nicht mehr das (*R*)- sondern das (*S*)-Enantiomer erhalten wird.<sup>108</sup> Dadurch liegen zwei katalytisch wirkende Cyclopeptide vor, die beide aus leicht erhältlichen L-Aminosäuren aufgebaut sind.

Der aktuell bekannteste Organokatalysator für die asymmetrische Darstellung von Cyanhydrinen ist der sogenannte *Jacobsen*-Katalysator<sup>109</sup> (siehe Abb. 1.11).



**Abb. 1.11:** *Inoue*-Katalysator<sup>107</sup> (links) und *Jacobsen*-Katalysator<sup>109</sup> (rechts)

Dieser ist ein Aminothioharnstoff-Derivat, das die Addition von Trimethylsilylcyanid an Ketone in beeindruckender Weise enantioselektiv katalysiert. Strukturell charakteristisch sind neben der Thioharnstoff-Einheit die *trans*-1,2-Diaminocyclohexangruppe sowie die *L*-*tert*-Leucin-Einheit, die beide für die chirale Umgebung sorgen. Mechanistisch gibt es zwei Ansätze,<sup>110</sup> wie das Substrat, also das Keton, von dem Katalysator komplexiert wird. So kann der Sauerstoff der Carbonylgruppe entweder über die Wasserstoffbrücken-Donoren des Thioharnstoffs oder über das tertiäre Amin am Cyclohexylring komplexiert werden. Das Resultat sind Enantiomerenüberschüsse der (*S*)-Cyanhydrine von bis zu 98% bei nahezu quantitativen Ausbeuten, wenn als Additiv noch Trifluorethanol verwendet wird.

*trans*-1,2-Diaminocyclohexan kommt aber nicht nur in dem oben erwähnten Organokatalysator vor, sondern ist ein beliebtes Strukturelement von Salen-ähnlichen Liganden. Diese dienen zur Komplexierung von Übergangsmetallen, wodurch sich Komplexe bilden, die oft hervorragende Eigenschaften in der asymmetrischen Synthese aufweisen.

*Belokon et al.*<sup>111</sup> beschrieben im Jahr 2000 einen solchen Vanadium(IV)-Katalysator für die enantioselektive Darstellung von Cyanhydrinen (s. Abb. 1.12). Hintergrund dieser Entwicklung war, dass ein auf Titan basierender Katalysator zwar die Addition von Trimethylsilylcyanid an Ketone sehr schnell katalysiert, die Enantioselektivitäten aber nicht zufriedenstellend waren.<sup>112</sup> Da die sehr aktive, bimetallische Spezies dieses Titan-Katalysators im Gleichgewicht mit einem inaktiveren, monometallischen Komplex steht, legt die Theorie nahe, ein Übergangsmetall zu verwenden, das bimetallische Komplexe nicht bildet. Dies gelang mit einem Vanadium(IV)-Kern, der von dem Kondensationsprodukt, einer Schiffschen Base aus

<sup>108</sup> A. Mori; Y. Ikeda; K. Kinoshita; S. Inoue, *Chem. Lett.*, **1989**, 18, 2119.

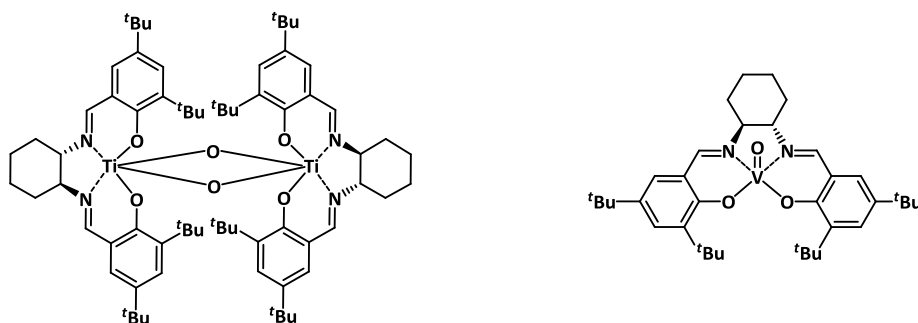
<sup>109</sup> D. E. Fuerst; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8964.

<sup>110</sup> S. J. Zuend; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 15872.

<sup>111</sup> Y. N. Belokon; M. North; T. Parsons, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1617.

<sup>112</sup> Y. N. Belokon; B. Green; N. S. Ikonnikov; M. North; T. Parsons; V. I. Tararov, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 771.

einem Salicylaldehyd-Derivat und 1,2-Diaminocyclohexan, komplexiert wird. Ist bei der Synthese dieses Katalysators Sauerstoff vorhanden, so wird das Metall während der Reaktion oxidiert und der Vanadium(V)-Komplex, der katalytisch auch aktiv ist, erhalten.<sup>113</sup>



**Abb. 1.12:** Bimetallischer Titan-Katalysator<sup>112</sup> und monometallischer Vanadium(IV)-Katalysator<sup>111</sup>

In den Tests zeigte sich dann, dass der Vanadium(IV)-Katalysator die Addition von Trimethylsilylcyanid an Aldehyde enantioselektiv katalysiert und dem Titan-Komplex mit dem gleichen Liganden klar überlegen ist. So liegen die Enantiomerenüberschüsse der Trimethylsilylether von aromatischen Cyanhydrinen fast ausnahmslos im Bereich von 90-95% und die von aliphatischen im Intervall von 68-77% bei vollständigem Umsatz. Das besondere daran ist, dass für die Katalysen ein Verhältnis von Substrat zu Katalysator von 1000 zu 1 gewählt und alle Reaktionen bei Raumtemperatur und nicht bei deutlich erniedrigter Temperatur, wie sonst oft der Fall,<sup>109</sup> durchgeführt wurden. Somit ist dieser Vanadium(IV)-Komplex ein sehr erfolgreicher Katalysator für die enantioselektive Cyanhydrinsynthese.

Die vorgestellten Katalysatorsysteme zeigen, wie unterschiedlich wirkungsvolle Katalysatoren für die asymmetrische Synthese sein können und unterstreichen, dass es nicht den einen Katalysator gibt, sondern für jede Anwendung der optimale gefunden werden muss.

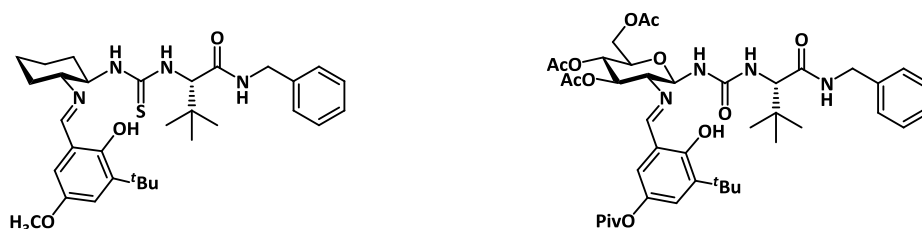
## 1.7 Kohlenhydrate in der Katalyse

Kohlenhydrate sind hoch funktionalisierte Verbindungen, die eine beträchtliche Anzahl an Stereozentren aufweisen. Diese von Natur aus vorhandene Chiralität kann genutzt werden, um Katalysatoren zu entwickeln, die für die asymmetrische Synthese geeignet sind. Betrachtet man den Pyranring von Pyranosen, so erinnert dieser mit seinen äquatorial bzw. axial ständigen Hydroxyfunktionen an 1,2-Diaminocyclohexan, das sich als Strukturelement in vielen bekannten Katalysatoren wiederfindet. Denkbar ist, dieses Diamin durch ein Monosaccharid zu ersetzen, das ebenfalls ein *trans*-ständiges Paar von Aminogruppen

<sup>113</sup> Y. N. Belokon; P. Carta; A. V. Gutnov; V. Maleev; M. A. Moskalenko; L. V. Yashkina; N. S. Ikonnikov; N. V. Voskoboev; V. N. Khrustalev; M. North, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 3301.

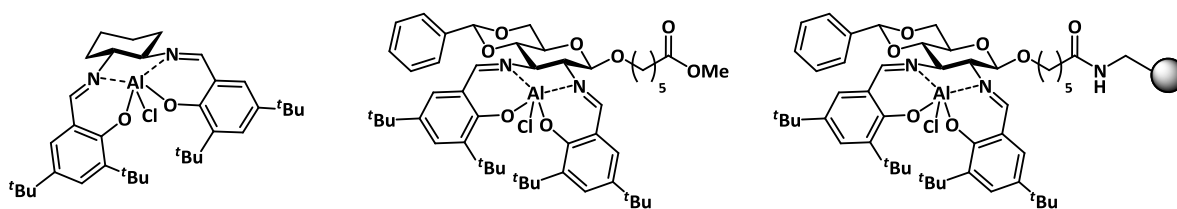
aufzuweisen hat. Genau dies ist in der Vergangenheit schon erfolgreich durchgeführt worden, wie die beiden folgenden Beispiele zeigen.

So konnte in Anlehnung an einen von *Jacobsen et al.*<sup>114</sup> entwickelten Katalysator für die enantioselektive *Strecker-Reaktion*<sup>115</sup> im Arbeitskreis *Kunz*<sup>116</sup> ein D-Glucosederivat synthetisiert werden, das hierfür ebenfalls hohe Enantiomerenüberschüsse liefert (s. Abb. 1.13). Getestet wurde die Verbindung an der Reaktion von *N*-Allyliminen mit Trimethylsilylcyanid, wobei die Produkte zunächst durch Zugabe von Trifluoressigsäureanhydrid vor der Analyse in ein stabiles Derivat überführt wurden. Der Vorteil Kohlenhydrat-basierter Katalysatoren ist, dass sie noch weitere funktionelle Gruppen tragen, die nach Bedarf modifiziert werden können. Dementsprechend ist es beispielsweise möglich, Ankersysteme anzubringen, um immobilisierte Katalysatoren darzustellen.<sup>117</sup>



**Abb. 1.13:** *Jacobsen-Katalysator*<sup>114</sup> (links) und *Glucosamin-Katalysator*<sup>116</sup> (rechts)

Ebenfalls für die Umsetzung von Allyliminen mit Blausäure nach der *Strecker-Reaktion*<sup>115</sup> kann ein chiraler salenartiger Aluminium(III)-Komplex verwendet werden, der von der Gruppe um *Jacobsen*<sup>118</sup> publiziert wurde (s. Abb. 1.14). Auch dieser Katalysator greift auf das 1,2-Diaminocyclohexan-Motiv zurück, um eine chirale Umgebung zu erzeugen. Für aromatische *N*-Allylaldimine als Substrat bewirkt dieser Komplex Enantioselektivitäten im Bereich von 79-95%. Wird auch hier der Cyclohexylring durch das Rückgrat eines Monosaccharids, in diesem Fall D-Glucose, ersetzt, so erhält man einen Kohlenhydrat-Komplex (s. Abb. 1.14), der die *Strecker-Reaktion*<sup>115</sup> enantioselektiv katalysiert, wie *Krause et al.*<sup>119,120</sup> zeigen konnten.



**Abb. 1.14:** *Jacobsen-Katalysator*<sup>118</sup> (links) und *Kohlenhydrat-Analoga*<sup>119</sup> (Mitte, rechts)

<sup>114</sup> M. S. Sigman; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901.

<sup>115</sup> A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.*, **1850**, *75*, 27.

<sup>116</sup> C. Becker; C. Hoben; H. Kunz, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 417.

<sup>117</sup> C. Hoben, *Neue Katalysatoren für die asymmetrische Strecker-Reaktion auf Kohlenhydratbasis – Struktur-Wirkungsbeziehungen und Strukturoptimierung*, Dissertation, Universität Mainz, **2006**.

<sup>118</sup> M. S. Sigman; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5315.

<sup>119</sup> L. Krause, *Glucosederivate als Liganden von Katalysatoren für die asymmetrische Synthese von Aminosäuren*, Dissertation, Universität Mainz, **2003**.

<sup>120</sup> S. Knauer; B. Kranke; L. Krause; H. Kunz, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *18*, 1739.



Hierbei liegen die Enantioselektivitäten bei der Verwendung von Trimethylsilylcyanid als Cyanidquelle mit 35-44% allerdings niedriger und nehmen bei einer Immobilisierung des Katalysators bis auf 30% ab. Da die Kohlenhydratkatalysatoren sich wie Pseudoenantiomere zu dem *Jacobsen*-Katalysator<sup>118</sup> verhalten, ist bei ihrem Einsatz das (*R*)- und nicht das (*S*)-Enantiomer das Hauptprodukt.

Eine weitere interessante Verbindung, die zur enantioselektiven *Strecker*-Reaktion<sup>115</sup> verwendet werden kann, ist das von *Negru*<sup>121</sup> entwickelte Carbaldimin bestehend aus einem *D*-Galactosylamin-Baustein und einer [2.2]Paracyclophan-Einheit. Kennzeichnend für dieses Molekül sind die Abwesenheit von Wasserstoffbrückendonoren und die Tatsache, dass es nicht als Ligand dient, sondern ohne Übergangsmetalle eingesetzt wird. Die berichteten Überschüsse der gebildeten (*S*)-Aminonitrile liegen im Intervall von 65-99% bei guten Ausbeuten. Zusätzlich gelang die Synthese des Pseudoenantiomers auf Basis von *D*-Arabinose und des enantiomeren [2.2]Paracyclophan-Bausteins (s. Abb. 1.15).<sup>122</sup> Beide Verbindungen wurden auf eine enantioselektive Aktivität in der Cyanhydrinbildung untersucht, wobei sich in der gaschromatographischen Untersuchung der Produkte sehr hohe Enantiomerenüberschüsse zeigten, die Isolierung der Cyanhydrine jedoch nicht glückte.<sup>122,123</sup>



**Abb. 1.15:** Carbaldimine auf Basis von *D*-Galactose (links) und *D*-Arabinose (rechts)

Diese Beispiele belegen, wie wertvoll Kohlenhydrate in der stereoselektiven Katalyse sind und ermutigen zur Entwicklung weiterer Katalysatoren.

<sup>121</sup> M. Negru; D. Schollmeyer; H. Kunz, *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 9500.

<sup>122</sup> S. Heitmüller, *Enantioselektive Organokatalyse in Epoxidierungen und Cyanhydrinbildungen*, Dissertation, Universität Mainz, **2011**.

<sup>123</sup> T. Mathieu, *Stereoselektive Synthese von zyklischen Depsipeptiden*, Diplomarbeit, Universität Mainz, **2008**.



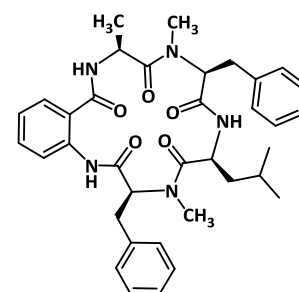
## 2 Zielsetzung

Im Zentrum dieser Arbeit stehen Untersuchungen zu den beiden Gebieten Naturstoffsynthese und Katalysatorentwicklung. So liegt der Schwerpunkt im Bereich der Totalsynthese auf der Darstellung des cyclischen Peptids Cycloaspeptid E.<sup>66</sup> Hier soll ein möglichst effizienter Syntheseweg gefunden werden, der auch die Herstellung von Derivaten erlaubt. Als weiteres Ziel wird die Synthese eines Verticilid A1<sup>72</sup> Derivats angestrebt. So soll getestet werden, ob eine Darstellung analog zur Verticilid A1-Totalsynthese<sup>123</sup> erfolgversprechend ist.

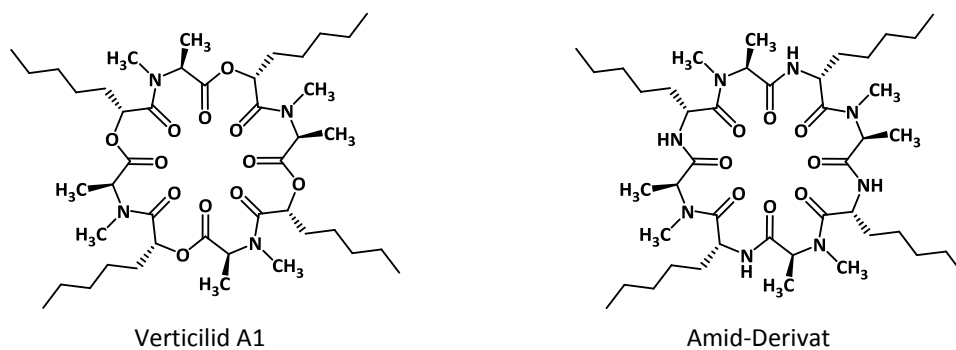
Im Bereich der Katalyse liegt der Schwerpunkt auf der Entwicklung eines Katalysators für die enantioselektive Cyanhydrinsynthese. Hier soll zunächst geprüft werden, ob die Übertragung des von *Negru*<sup>121</sup> entwickelten Katalysators für die enantioselektive *Strecker*-Reaktion<sup>115</sup> auf die Cyanhydrinbildung gelingt, oder eine Derivatisierung nötig ist, um eine Isolierung der Cyanhydrine zu ermöglichen. Da bisher bei Verwendung des Originalkatalysators die Gewinnung der reinen Produkte schon mehrfach scheiterte,<sup>122,123</sup> soll bei einem Nichtgelingen ein alternatives Katalysatorsystem erarbeitet werden. Denkbar ist hierbei ein Übergangsmetallkomplex,<sup>111</sup> dessen Ligand statt auf einer *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Einheit auf einer Kohlenhydratstruktur basiert.

Cycloaspeptid E<sup>66</sup> ist ein vielversprechender Naturstoff, der aus den Pilzen der Gattungen *Penicilium* und *Trichthecium* gewonnen werden kann. Er besitzt eine besonders ausgeprägte Aktivität gegen Schmetterlingsraupen und kommt als Leitstruktur für die Insektizidforschung in Frage. Strukturell zeichnet sich das Cyclopentapeptid durch eine Anthranilsäure-Einheit und zwei *N*-methylierte Aminosäuren, wie in Abbildung 2.1 zu sehen ist, aus. Bei der Totalsynthese, die notwendig ist, um Cycloaspeptid E weiteren biologischen Tests zu unterziehen, wird auf die Arbeiten von *Lewer et al.*<sup>66</sup> zurückgegriffen. Diese beinhalten neben einer Partial- auch die erste Totalsynthese des Pentapeptids. Das Augenmerk bei der Synthese soll darauf gelegt werden herauszufinden, ob eine lineare oder konvergente Strategie effizienter ist und welche der fünf Amidbindungen sich am besten für die Cyclisierung eignet. Die so gewonnenen Erkenntnisse können dann auf die Darstellung von Derivaten übertragen werden. Dabei ist es ein Ziel zu untersuchen, wie stark die Anthranilsäure-Einheit verändert werden kann, ohne Einbußen in der biologischen Aktivität auszulösen.

Potential als Leitstruktur in der Agrochemie besitzt auch das Cyclodepsipeptid Verticilid A1.<sup>72</sup> Dieser 24-gliedrige Naturstoff weist eine alternierende Abfolge von Amid- und Esterbindungen auf (s. Abb. 2.2).

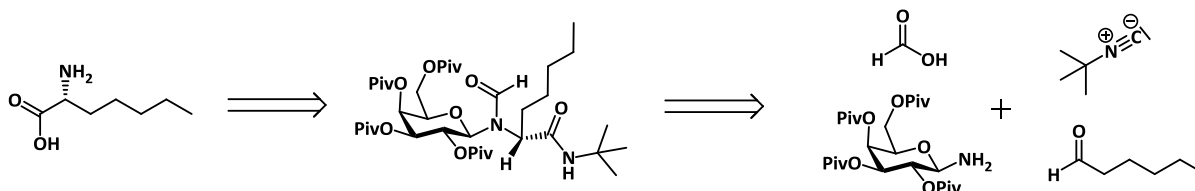


**Abb. 2.1:** Zielmolekül  
*Cycloaspeptid E*



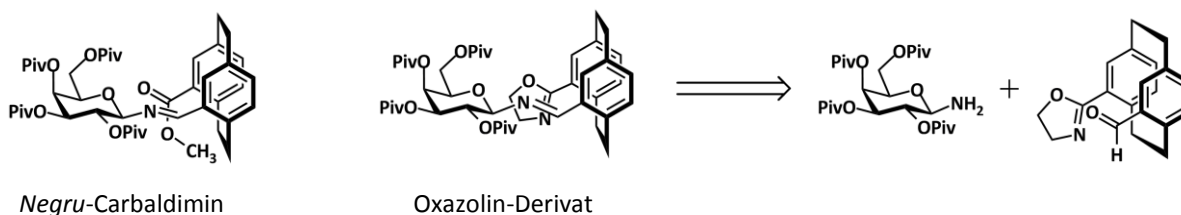
**Abb. 2.2:** Verticilid A1 und sein Amid-Analogon

Er koordiniert zehnmal besser an den Ryanodinrezeptor von Insekten als an den von Säugetieren, was mit Hinblick auf eine möglichst geringe Toxizität gegenüber Menschen äußerst wichtig ist.<sup>73</sup> Von Verticilid A1 wurde bereits eine Totalsynthese<sup>123</sup> entwickelt, die auf der Kupplung von Estern aus der Alanin- und der Hydroxysäuren-Einheit basiert. Im Rahmen dieser Arbeit wird nun geprüft, ob sich dieses Konzept auf das Amid-Derivat übertragen lässt, sodass ein Cyclopeptid entsteht (s. Abb. 2.2, rechts). An diesem kann dann untersucht werden, ob das Fehlen der Esterbindungen Einfluss auf die biologische Aktivität hat. Die Darstellung der benötigten (*R*)-2-Aminoheptansäure soll ausgehend von Hexanal über eine diastereoselektive *Ugi*-Reaktion<sup>92</sup> an einem D-Galactosylamin-Auxiliar<sup>93</sup> unternommen werden (s. Schema 2.1).



**Schema 2.1:** Retrosynthetische Betrachtung von (*R*)-2-Aminoheptansäure

Die Übertragung des von *Negru*<sup>121</sup> entwickelten Carbaldimins als Katalysator für die *Strecker*-Reaktion<sup>115</sup> auf die Cyanhydrinsynthese zeigte in der gaschromatographischen Analyse einen hohen Enantiomerenüberschuss.<sup>122,123</sup> Allerdings ließen sich die gebildeten Produkte nicht isolieren.<sup>122,123</sup> Ein Grund hierfür könnte ein zu geringer Umsatz bedingt durch eine zu schnelle Hydrolyse des Carbaldimins sein. Eine Möglichkeit, dies zu reduzieren, ist die sterische Abschirmung der Iminbindung.



**Schema 2.2:** [2.2]Paracyclophan-carbaldimin mit Methyl ester und Oxazolin

Dies kann durch die Substitution des Methylesters durch eine sterisch anspruchsvollere Gruppe, wie etwa einem Oxazolinrest, erreicht werden (s. Schema 2.2). Führt dies nicht zum gewünschten Erfolg, so soll anstelle des Organokatalysators ein Übergangsmetallkatalysator entwickelt werden.

Vorbild ist hierbei der von *Belokon*<sup>111</sup> entworfene Vanadium(IV)-Komplex (s. Abb. 2.3). Dieser bewirkt bereits hohe Enantiomerenüberschüsse in der Cyanhydrinsynthese. Strukturell basiert der Katalysator auf einem *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Motiv, das durch eine Zuckerstruktur mit *trans*-ständigen Aminogruppen ersetzt werden soll. Um einen leichteren Zugang zu Diaminozuckern zu erhalten, kann die Synthese von D-Glucosamin ausgehen, da so nur die anomere Position in ein Amin überführt werden muss. Nach Bildung der Schiffschen Base und des entsprechenden Vanadium(IV)-Komplexes (s. Abb. 2.3, rechts) muss sich dieser in der katalytischen enantioselektiven Darstellung von Cyanhydrinen beweisen.



**Abb. 2.3:** Belokons Vanadium(IV)-Komplex und das entsprechende Glucose-Analogon

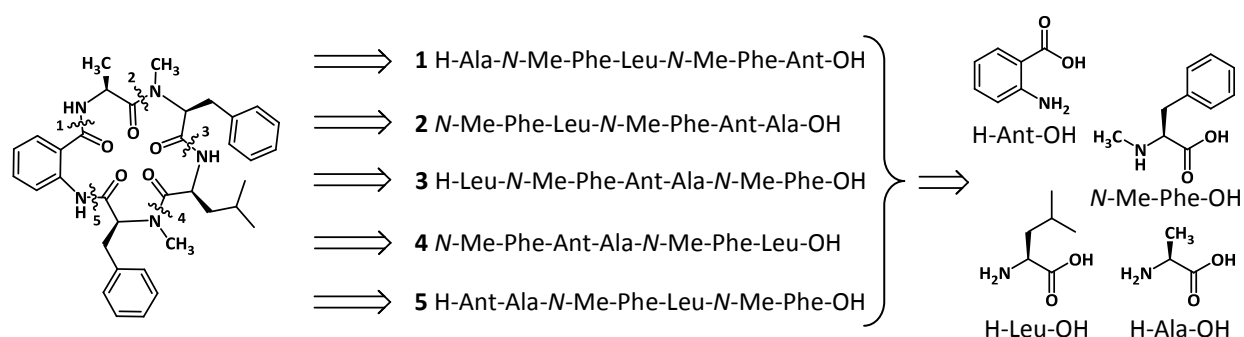


## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Totalsynthese von Cycloaspeptid E

#### 3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

Cycloaspeptid E ist ein Cyclopentapeptid, das aus den vier verschiedenen Aminosäuren L-Alanin, *N*-Methyl-L-phenylalanin, L-Leucin und Anthranilsäure besteht.<sup>66</sup> Die Amidbindungen werden im Verlauf der Totalsynthese schrittweise aufgebaut. Abschließend ist eine Makrocyclisierung notwendig, bei der die letzte Amidbindung zwischen einer Carboxyfunktion mit einem Amin gebildet wird. Hierfür kommen insgesamt fünf Bindungen in Frage, wie Schema 3.1 verdeutlicht.



**Schema 3.1:** Retrosynthese von Cycloaspeptid E

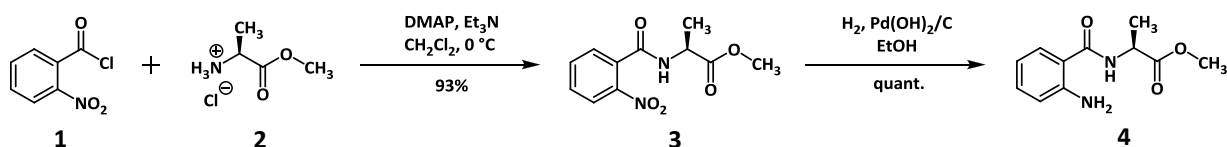
Werden die einzelnen Stellen, an denen die Makrocyclisierung möglich ist, betrachtet, so erscheint die erste Bindungsstelle zwischen Anthranilsäure und Alanin als günstig. Hier findet die Kupplung nicht nur mit einer primären Aminogruppe statt, sondern eine Epimerisierung des aktivierten Bausteins ist aufgrund eines fehlenden Stereozentrums an der Carboxyl-Komponente ausgeschlossen. Allerdings berichten *Lewer et al.*,<sup>66</sup> dass sich bei den Deblockierungen von Fmoc- oder Boc-Gruppen auf dem Weg zum linearen Pentapeptid der entsprechende Benzoessäureester als äußerst labil herausgestellt hat. Somit war diese Route mit hohen Ausbeuteverlusten behaftet. Die zweite Option für eine Makrocyclisierung sieht die Kupplung zwischen Alanin und *N*-Methylphenylalanin vor. Hierbei handelt es sich zwar um ein sekundäres Amin, dafür besitzt Alanin lediglich eine kleine Seitenkette und ist sterisch somit nicht sonderlich anspruchsvoll. Genau diesen Weg wählten *Lewer et al.*<sup>66</sup> und konnten zeigen, dass die Cyclisierung in guten Ausbeuten gelingt. Die dritte Möglichkeit liegt in der Kupplung zwischen *N*-Methylphenylalanin und Leucin. Diese Schnittstelle zeichnet sich durch zwei voluminöse Aminosäuren aus. Allerdings ist ein primäres Amin beteiligt, das bei Peptidkupplungen mit höheren Ausbeuten umgesetzt werden kann. Somit sieht dieser Weg ebenfalls vielversprechend aus. Die vierte Bindungsstelle für eine Cyclisierung befindet sich zwischen Leucin und *N*-Methylphenylalanin und ist wenig favorisiert. Hier treffen nicht nur zwei große Aminosäuren aufeinander, sondern es ist zusätzlich ein sekundäres Amin beteiligt.

Die zu erwartende Reaktivität ist entsprechend niedrig. Die letzte mögliche Cyclisierungsstelle befindet sich zwischen *N*-Methylphenylalanin und dem Anthranilsäure-Baustein. Da besonders bei aromatischen Aminen die Nucleophilie geringer als bei aliphatischen Aminen ist,<sup>124</sup> muss bei dieser Bindungsknüpfung jedoch mit niedrigeren Ausbeuten gerechnet werden.

Somit reduzieren sich die favorisierten Cyclisierungsstellen auf die Schnittstellen zwei und drei in Schema 3.1. Die übrigen drei denkbaren Positionen rücken aufgrund der obigen Überlegungen in den Hintergrund. Die Totalsynthese von Cycloaspeptid E wird zunächst in Analogie zu den Arbeiten von *Lewer et al.*<sup>66</sup> ausgeführt und eine Cyclisierung an Position zwei angestrebt. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen dann genutzt werden, einen verbesserten Zugang zu dem Naturstoff und zu Derivaten zu entwickeln.

### 3.1.2 Lineare Synthese von Cycloaspeptid E

Die Synthese von Cycloaspeptid E sieht eine lineare Reaktionsfolge vor, bei der das lineare Pentapeptid nach der Fmoc-Strategie<sup>125,126</sup> in Lösung aufgebaut wird. Hierfür muss am C-Terminus der ersten Aminosäure eine Schutzgruppe vorhanden sein, die erst vor der Cyclisierung entfernt wird, also bei allen anderen Reaktionsschritten stabil bleibt. Zu diesem Zweck wird der Methyl ester von L-Alanin als Hydrochlorid eingesetzt, der sich im milden basischen Milieu verseifen lässt, ohne unter den Bedingungen einer Fmoc-Deblockierung labil zu sein. Als Kupplungspartner kommt 2-Nitrobenzoesäurechlorid **1** zum Einsatz. Die Reaktion wird mit Triethylamin als Säurefänger und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) als Katalysator durchgeführt und verläuft in einer Ausbeute von 93%. Die Nitrogruppe fungiert bei dieser Umsetzung als Schutzgruppe und kann im nächsten Schritt mit elementarem Wasserstoff und unter Verwendung des *Pearlman*-Katalysators<sup>127</sup> ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$  auf Aktivkohle) zum freien Amin reduziert werden. Als Lösungsmittel wird Ethanol verwendet, das im Vergleich zu Methanol den Vorteil bietet, dass es seltener zu einer unerwünschten Alkylierung des Amins kommt, auch wenn dies eher bei Nickel-Katalysatoren beobachtet wird.<sup>128</sup> Das Produkt **4** wird so in quantitativer Ausbeute erhalten.



**Schema 3.2:** Kupplung zum Dipeptid und Reduktion der Nitrogruppe

<sup>124</sup> J. F. Burnett; R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, **1951**, 49, 273.

<sup>125</sup> C.-D. Chang; J. Meienhofer, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1978**, 11, 246.

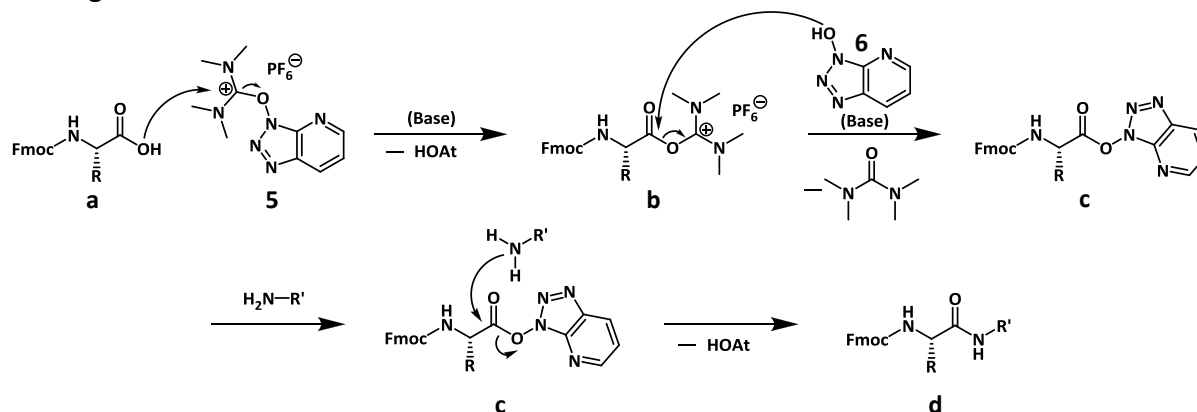
<sup>126</sup> D. A. Wellings; E. Atherton, *Methods Enzymol.*, **1997**, 289, 44.

<sup>127</sup> W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 1663.

<sup>128</sup> C. F. Winans; H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 306.

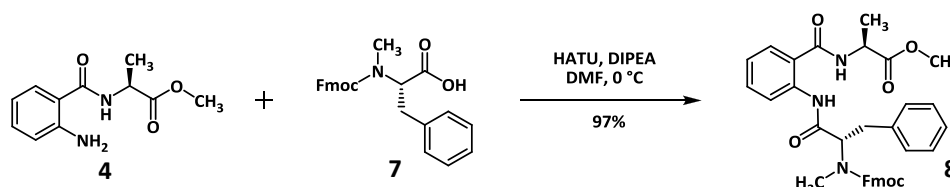


Das Dipeptid **4** lässt sich dünnschichtchromatographisch eindeutig nachweisen, da es unter der UV-Lampe die für Anthranilsäure charakteristische neonblaue Fluoreszenz zeigt, die die Nitroverbindung **3** noch nicht aufweist. Die nächsten Aminosäuren werden nicht über die Säurechloride gekuppelt, wie dies bei *Lewer et al.*<sup>66</sup> erfolgte, sondern unter Verwendung von Kupplungsreagenzien. Hierbei wird auf das Uroniumsalz *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU)<sup>129</sup> **5** und teilweise auf das Additiv 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt)<sup>130</sup> **6** zurückgegriffen, die sich in der Peptidchemie bewährt haben.<sup>131</sup> Der Mechanismus<sup>132</sup> einer Kupplung unter Verwendung von HATU **5** und HOAt **6** ist in Schema 3.3 dargestellt.



**Schema 3.3:** Mechanismus der Kupplung einer Aminosäure mit einem Amin unter Aktivierung mit HATU und HOAt<sup>132</sup>

In Anwesenheit einer Base, meist *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA), wird die zu kuppelnde Carbonsäure deprotoniert, und es bildet sich unter Eliminierung des 7-Azabenzotriazols das *O*-Acyluroniumsalz **3.3b**. Ein zweites Äquivalent Base deprotoniert das Additiv, hier HOAt **6**, das wegen des benachbarten freien Elektronenpaares am Stickstoff ein Supernukleophil ist und am Acyluroniumsalz **3.3b** angreift. Hierbei bildet sich der *O*-Acylhydroxy-7-azabenzotriazolaktivester **3.3c**. Durch den nukleophilen Angriff des Amins entsteht das Amid **3.3d**. Wird das Dipeptid **4** unter Verwendung von HATU als Kupplungsreagenz und DIPEA als Base mit Fmoc-*N*-Methylphenylalanin **7** umgesetzt, so erhält man das Tripeptid **8** in einer Ausbeute von 97% (Schema 3.4).



**Schema 3.4:** Darstellung des linearen Tripeptids

<sup>129</sup> L. A. Carpino; A. El-Faham; F. Albericio, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2279.

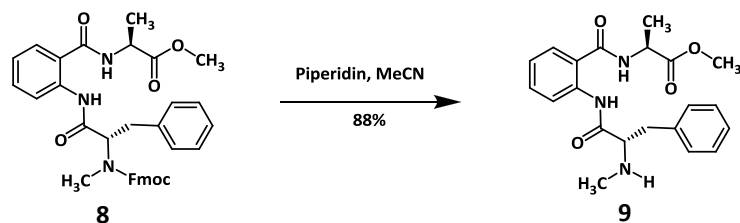
<sup>130</sup> L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4397.

<sup>131</sup> L. A. Carpino; A. El-Faham; C. A. Minor; F. Albericio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 201.

<sup>132</sup> P. Li; J. C. Xu, *J. Peptide Res.*, **2001**, 58, 129.

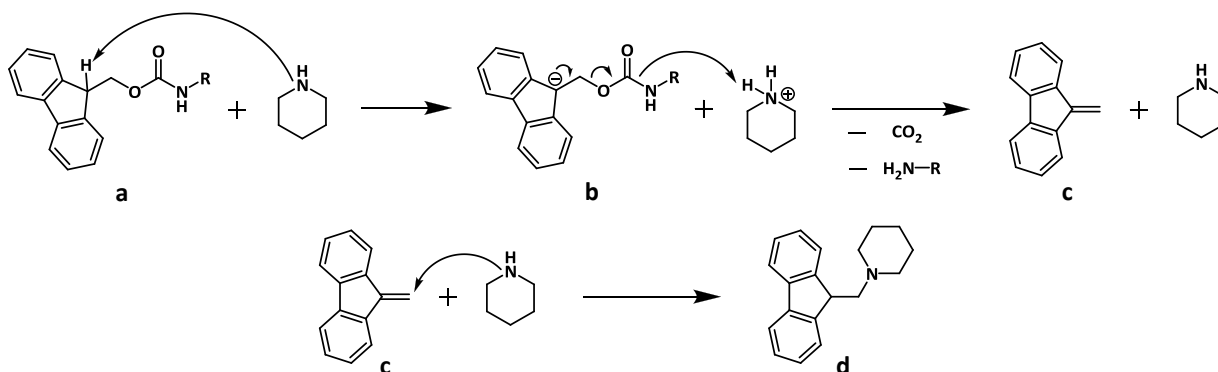
Diese Ausbeute wird jedoch nur unter Verwendung von drei Äquivalenten der Aminosäure **7** sowie drei Äquivalenten des Kupplungsreagenzes HATU erreicht. Wird stattdessen nur ein zehnpromentiger Überschuss von der am *N*-Terminus blockierten Aminosäure **7** verwendet, so sinkt die Ausbeute auf 69%. Folglich lässt sich die verminderte Nukleophilie des aromatischenamins durch ein hohes Angebot an Reaktivester ausgleichen.

Die Deblockierung<sup>133</sup> des Tripeptids **8** gelingt durch kurzzeitiges Rühren in einer Lösung von Piperidin in Acetonitril. Das Reaktionsgemisch muss vor dem Einengen mit Toluol verdünnt werden, um beim Entfernen des Lösungsmittels eine Anreicherung des Piperidins und damit eine Epimerisierung zu verhindern. Der Vorteil der Verwendung von Acetonitril anstelle des häufig eingesetzten DMF bei dieser Methode<sup>134</sup> ist, dass die Entfernung von Acetonitril und Toluol leichter vonstatten geht, und kein Hochvakuum benötigt wird. Die Deblockierung zum sekundären Amin **9** gelingt in 88% Ausbeute nach flashchromatographischer Reinigung (Schema 3.5).



Schema 3.5: Deblockierung des Tripeptids

Mechanistisch ist der erste Schritt bei dieser Reaktion die Deprotonierung des Fluorenyl-Systems **3.6a** an der acidesten Stelle, der Position neun (Schema 3.6).<sup>32</sup> Das hierdurch erzeugte Carbanion **3.6b** geht in Dibenzofulven **3.6c** über, wobei es zu einer Decarboxylierung kommt, und nach Protonierung das deblockierte Amin erhalten wird. Das Dibenzofulven **3.6c** reagiert anschließend mit dem sekundären Amin, meist Piperidin oder Morpholin, zum entsprechenden Addukt **3.6d**.

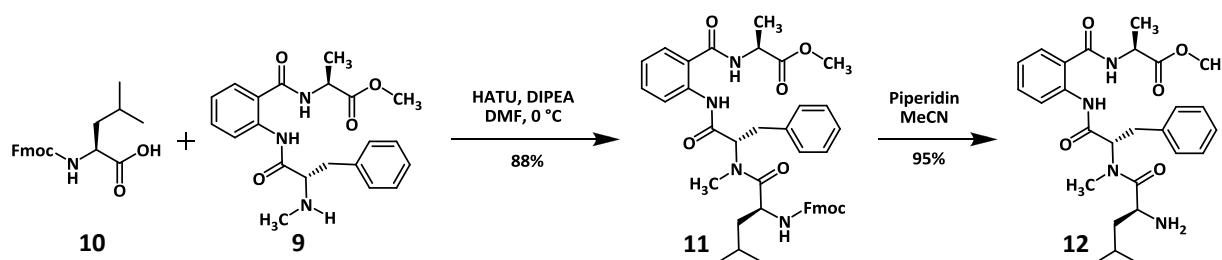


Schema 3.6: Allgemeiner Mechanismus der Fmoc-Abspaltung mit Piperidin

<sup>133</sup> L. A. Carpino; G. Y. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5748.

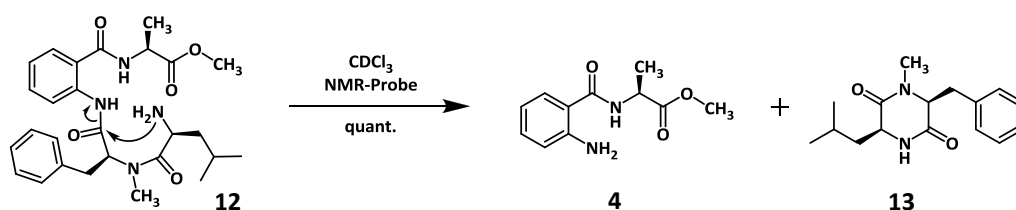
<sup>134</sup> M. W. Pennington; B. M. Dunn, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 35, *Peptide Synthesis Protocols*, Humana Press, Totowa, New Jersey, **1994**.

Im nächsten Kupplungsschritt muss die methylierte Aminofunktion des Tripeptids **9** mit einer Leucin-Einheit **10** verknüpft werden. Da es sich um ein sekundäres Amin handelt, das im Vergleich zu primären Aminen schwerer zu acylieren ist,<sup>135</sup> wird die dreifache Menge an HATU und der Fmoc-geschützten Aminosäure **10** eingesetzt. Unter diesen Bedingungen bildet sich das beidseitig blockierte Tetrapeptid **11** in einer Ausbeute von 88%. Die Abspaltung der Fmoc-Gruppe gelingt mittels der zuvor beschriebenen Lösung problemlos, und das freie Amin **12** kann nach Reinigung an Kieselgel in einer 95%igen Ausbeute isoliert werden (Schema 3.7).



**Schema 3.7:** Kupplung zum Tetrapeptid und Deblockierung

Nach der NMR-spektroskopischen Analyse des einseitig deblockierten Tetrapeptids **12** wurde die Analysenprobe als Referenz für die dünnschichtchromatographische Kontrolle der nächsten Reaktion aufbewahrt. Allerdings zeigten sich in der Probe eine Woche später dünnschichtchromatographisch zwei von **12** verschiedene Substanzen, von denen eine stark UV-aktiv war, und beide Substanzen sich mit Färbereagenzien nachweisen ließen. Zusätzlich ergab eine erneute NMR-Analyse, dass das Tetrapeptid **12** nicht mehr vorlag. Vergleiche des Retentionsfaktors mit den Werten von Vorgängerverbindungen und die Auswertung der <sup>1</sup>H-NMR-Daten führten schließlich zu dem Schluss, dass es sich bei der UV-aktiven Verbindung um das Dipeptid **4** aus Anthranilsäure und dem Alaninmethylester handelt. Bei der zweiten Substanz müsste es sich folglich um das Diketopiperazin **13** aus Leucin und *N*-Methylphenylalanin handeln. Dieses wurde an dieser Stelle jedoch nicht isoliert oder weiter analysiert.



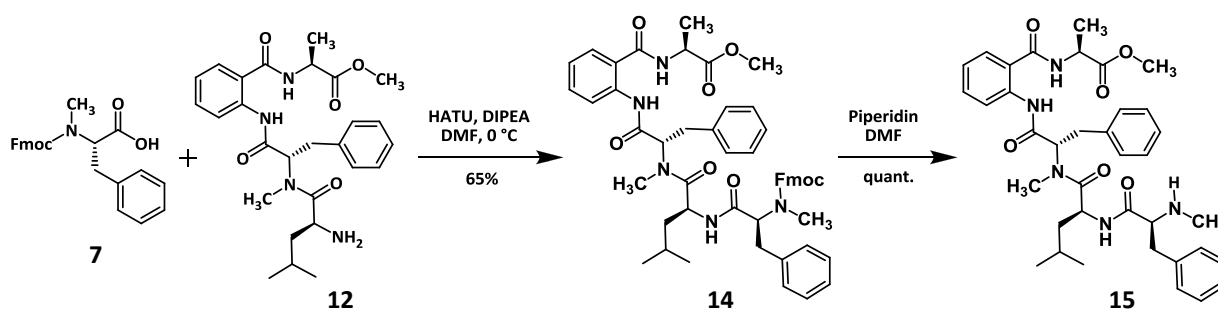
**Schema 3.8:** Intramolekularer Angriff bildet das Diketopiperazin

Erklärt werden kann die Reaktion (Schema 3.8) durch einen intramolekularen Angriff der freien Aminogruppe an der Carbonylgruppe, die an der Amidbindung zwischen Anthranilsäure und der Phenylalanin-Einheit beteiligt ist. Diese Amidbindung ist durch die direkte

<sup>135</sup> N. Sewald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4661.

Nachbarschaft zum Phenylring elektronenreich, und damit verhältnismäßig leicht zu spalten. Hinzu kommt, dass Diketopiperazine aufgrund ihrer sechsgliedrigen Struktur äußerst stabile Verbindungen darstellen, sodass diese beiden Faktoren die treibenden Kräfte für die Reaktion sind. Eine solche Diketopiperazinbildung wird oft als Nebenreaktion bei der Synthese von Peptiden beobachtet.<sup>136</sup>

Wird das Amin **12** ohne Lösungsmittel bei -30 °C gelagert, so ist die Verbindung stabil und kann ohne Probleme in die nächste Stufe eingesetzt werden. Bei dieser handelt es sich um die Kupplung zum linearen Pentapeptid, also der letzten Kupplung vor der Makrocyclisierung. Auch wenn es sich bei **12** um ein aliphatisches, primäres Amin handelt, werden für die Kupplung wiederum drei Äquivalente des *N*-Methylphenylalanin-Bausteins **7** wie vom Kupplungsreagenz HATU verwendet.

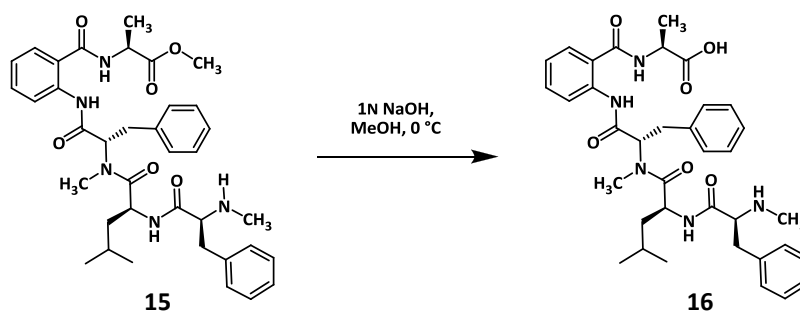


**Schema 3.9:** Kupplung zum Pentapeptid und Fmoc-Abspaltung

Trotz dieses Überschusses gelingt die Anknüpfung der Phenylalanin-Einheit nur mit einer Ausbeute von 65% (Schema 3.9). Somit scheint die Aminofunktion von **12** sehr schwer zugänglich zu sein. Dies kann an ausgeprägten Wasserstoffbrückenbindungen zum Sauerstoffatom der Carbonylgruppe des Alanins liegen. Schließlich verursacht der Einbau von Anthranilsäure einen Turn in der Struktur des Peptids. So ist es denkbar, dass die polaren Gruppen im Inneren liegen und von den lipophilen Seitenketten abgeschirmt werden, sodass die Aminofunktion den Reaktivester nur schwer erreicht. Als nächstes wird die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe von **14** in DMF vorgenommen, um möglichen Verlusten des deblockierten Pentapeptids **15** durch Unlöslichkeit in Acetonitril vorzubeugen. Dies erweist sich als günstig, da das Produkt **15** hierbei quantitativ gewonnen wird (Schema 3.9).

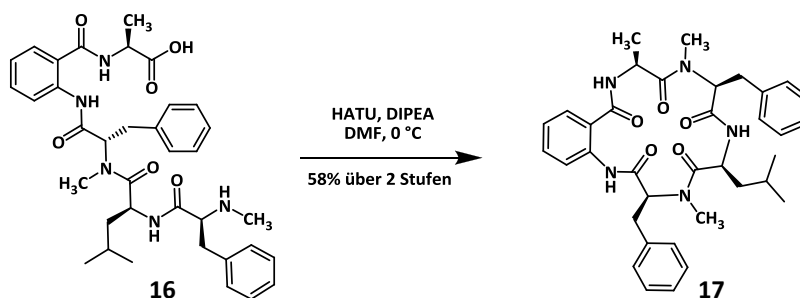
Im vorletzten Schritt muss der Methyl ester am C-Terminus verseift werden, damit das Peptid beidseitig keine Schutzgruppen mehr trägt und cyclisiert werden kann. Dies geschieht mit 1N wässriger Natriumhydroxid-Lösung in Methanol bei 0 °C.<sup>66</sup> Hierbei ist es notwendig, die Base sehr langsam zuzugeben, um die Epimerisierungsfahr zu minimieren. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und zeigt erst nach einer weiteren Zugabe der basischen Lösung vollständigen Umsatz (Schema 3.10). Das Pentapeptid **16** wird nach Neutralisation mit verdünnter Salzsäure ohne Reinigung weiterverwendet, sodass die Salze nicht abgetrennt werden.

<sup>136</sup> M. Rothe; J. Mazánek, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 439.



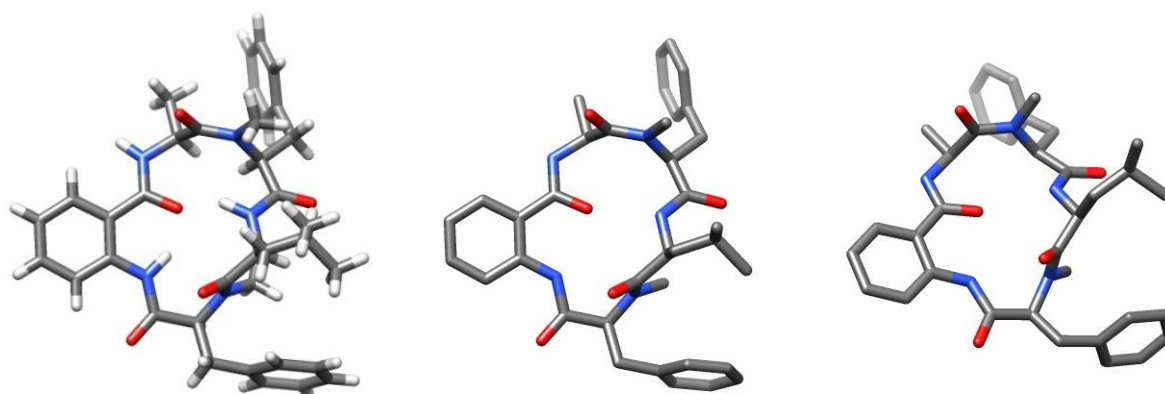
**Schema 3.10:** Verseifung des Methylesters

Die anschließende Makrocyclisierung (Schema 3.11) findet unter großer Verdünnung statt, sodass eine intra- gegenüber der intermolekularen Reaktion bevorzugt abläuft. Als Kupplungsreagenz dient hierbei ebenfalls HATU. Der abschließende Cyclisierungsschritt zum Cycloaspeptid E gelingt zusammen mit der Verseifung des Methylesters in 58% Ausbeute über diese beiden Stufen.



**Schema 3.11:** Makrocyclisierung zum Cycloaspeptid E

Nach der flashchromatographischen Reinigung liegt der Naturstoff **17** als farbloser amorpher Feststoff vor, der sich aus Cyclohexan umkristallisieren lässt. Die Züchtung eines geeigneten Einkristalls erlaubte eine Röntgenkristallstrukturanalyse (s. Abb. 3.1).



**Abb. 3.1:** Kristallstruktur von Cycloaspeptid E mit eingeblendeten Wasserstoffatomen (links), ohne (Mitte) und aus einem anderen Blickwinkel (rechts)

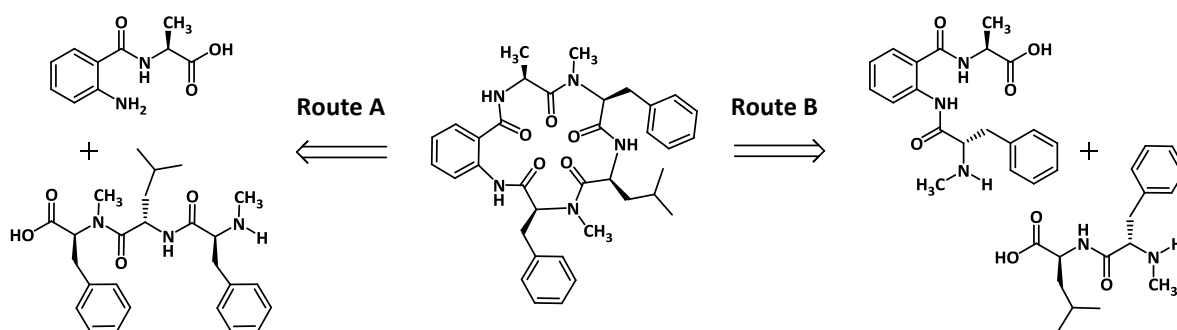
Die Kristallstruktur belegt, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung tatsächlich um den Naturstoff Cycloaspeptid E handelt, wie von *Lewer et al.*<sup>66</sup> publiziert. So weisen alle

Stereozentren die richtige L-Konfiguration auf. Die Kristallstruktur gleicht bis auf die nicht vorhandene Hydroxyfunktion genau den beiden bereits veröffentlichten Strukturen<sup>69,71</sup> von Cycloaspeptid A. Anzumerken ist jedoch, dass bei *Zhang et al.*<sup>71</sup> die absolute Konfiguration nicht korrekt wiedergegeben ist, da dort alle Stereozentren die D-Konfiguration vorweisen, im Text jedoch L-Konfigurationen beschrieben werden. Somit hat das Fehlen der *para*-ständigen Hydroxyfunktion keinen Einfluss auf die Geometrie des 16-gliedrigen Cyclus. Auffallend ist die *cis*-Amidbindung, die sich zwischen Alanin und *N*-Methylphenylalanin befindet. Eine solche Konfiguration lässt sich hauptsächlich bei *N*-methylierten Diketopiperazinen finden und zeugt im Fall von Cycloaspeptid E von einer hohen Ringspannung. Obwohl sich Methylgruppe und der Carbonylsauerstoff abstoßen, ordnen sie sich nicht *trans*-ständig an. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass es sich bei dieser *cis*-Amidbindung um diejenige handelt, die bei der Makrocyclisierung geknüpft worden ist. Vor diesem Hintergrund wäre mit der hohen Ausbeute nicht unbedingt zu rechnen gewesen.

Es lässt sich festhalten, dass die Totalsynthese von Cycloaspeptid E aufbauend auf den Arbeiten von *Lewer et al.*<sup>66</sup> erfolgreich durchgeführt werden konnte. In insgesamt 10 Stufen wurde der Naturstoff in einer Gesamtausbeute von 25% hergestellt, was eine deutliche Steigerung im Vergleich zur veröffentlichten Totalsynthese<sup>66</sup> darstellt. Zusätzlich stand mit 22 mg genügend Substanz für biologische Untersuchungen bereit.

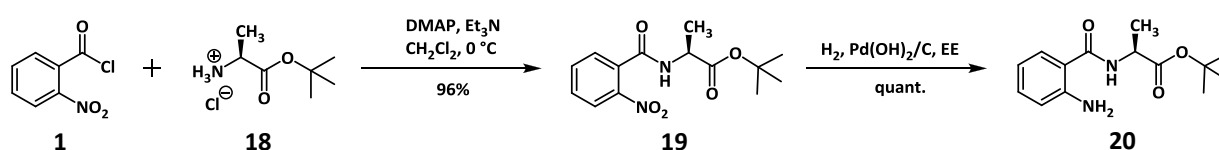
### 3.1.3 Konvergente Reaktionsführung

Die lineare Synthesestrategie lieferte das gewünschte Produkt, weist aber trotzdem Schwächen auf. So verläuft beispielsweise die Kupplung vom Tetra- zum Pentapeptid lediglich mit einer Ausbeute von 65%, was sich in der linearen Herangehensweise besonders negativ auf die Gesamtausbeute auswirkt. Nun soll geprüft werden, ob eine konvergente Vorgehensweise sich als vorteilhaft erweist. Da es sich bei Cycloaspeptid E um einen Ring aus fünf Aminosäuren handelt, kommt für die Verknüpfung von zwei größeren Bausteinen nur die Kombination aus einem Di- und einem Tripeptid in Frage. Wenn die Makrocyclisierung an der gleichen Stelle wie zuvor durchgeführt wird, gibt es dafür zwei denkbare Routen, wie in Schema 3.12 zu sehen ist.



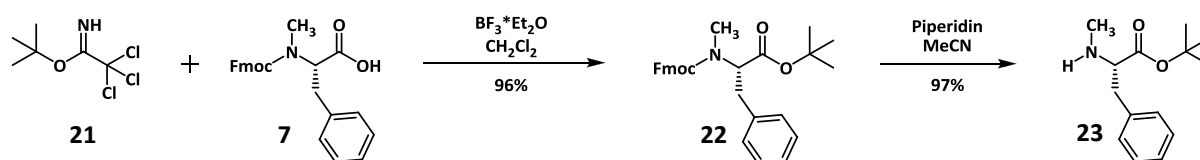
**Schema 3.12:** Zwei mögliche Routen für die konvergente Strategie

Als erstes wird Route A (Schema 3.12) verfolgt, bei der das Dipeptid aus Anthranilsäure und Alanin mit dem entsprechenden Tripeptid gekuppelt wird. Diese Route hat den Vorteil, dass eine Derivatisierung an der Position der Anthranilsäure leicht durchführbar ist, da nur das Di- und nicht das Tripeptid angepasst werden muss. Eine weitere Veränderung im Vergleich zur linearen Synthese stellt die Verwendung des *tert*-Butylesters am C-Terminus dar. Die Deblockierung findet folglich unter sauren und nicht unter basischen Bedingungen statt.<sup>137</sup> So ist eine Epimerisierung, wie sie bei einer Verseifung auftreten kann, ausgeschlossen. Die Synthese des Dipeptid-Bausteins **20** wird analog zur bereits beschriebenen Synthese (vgl. Schema 3.2) ausgehend von 2-Nitrobenzoesäurechlorid **1** und L-Alanin-*tert*-butylesterhydrochlorid **18** ausgeführt. Sie gelingt in einer Gesamtausbeute von 96% über zwei Stufen (Schema 3.13).



Schema 3.13: Synthese des Dipeptid-Bausteins

Für die Darstellung des Tripeptids ist am C-Terminus blockiertes *N*-Methylphenylalanin notwendig, das über zwei Stufen selbst hergestellt wird.

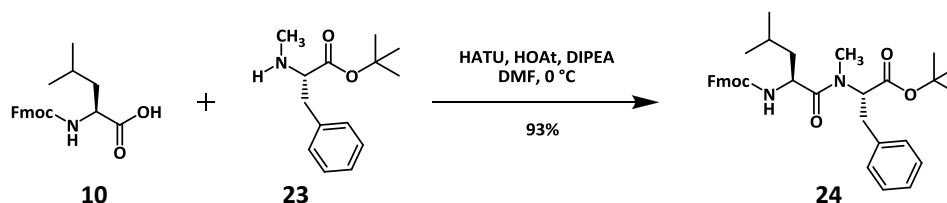


Schema 3.14: Schutzgruppenmanipulation am *N*-Methylphenylalanin-Baustein

So wird zunächst unter Lewis-Säure-Katalyse Fmoc-geschütztes *N*-Methylphenylalanin **7** durch *tert*-Butyltrichloracetimidat **21** in die beidseitig blockierte Aminosäure **22** überführt (Schema 3.14).<sup>138</sup> Nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe durch Piperidin in Acetonitril wird der Aminosäureester **23** in 93% Ausbeute über beide Schritte erhalten. Die Kupplung dieses Bausteins **23** mit Fmoc-Leucin (**10**) gelingt in einer hohen Ausbeute von 93% unter Verwendung von HATU als Kupplungsreagenz und HOAt als Additiv (Schema 3.15). Hierbei wird ein 50%iger Überschuss der Carbonyl-Komponente **10** eingesetzt.

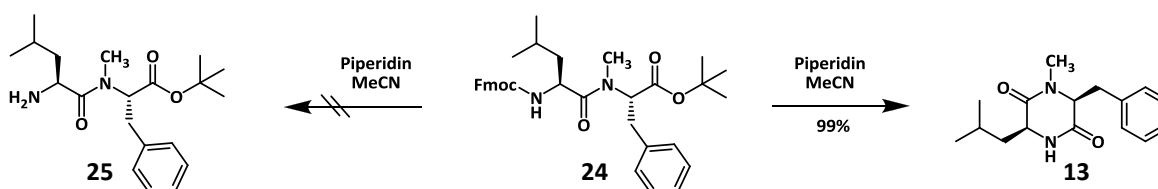
<sup>137</sup> A. Trzeciak; W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4557.

<sup>138</sup> M. Ginisty; C. Gravier-Pelletier; Y. Le Merrer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 142.



**Schema 3.15:** Verknüpfung von Leucin- und Phenylalanin-Einheit

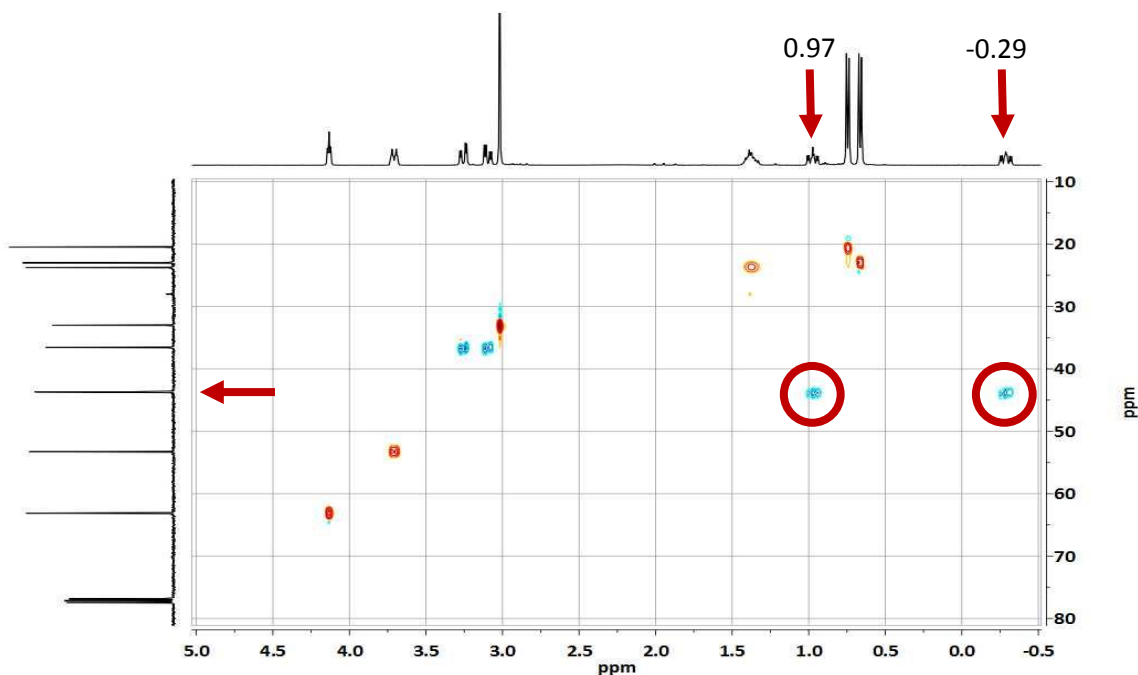
Das so dargestellte Dipeptid **24** muss nun von der Fmoc-Schutzgruppe befreit werden, bevor die Kupplung zum Tripeptid möglich ist. Für die Deblockierung wird wie zuvor Piperidin als Base verwendet, allerdings gelingt es nicht, das gewünschte freie Amin **25** zu isolieren. Stattdessen liegt als Produkt nahezu quantitativ das entsprechende Diketopiperazin **13** vor (Schema 3.16). Es kommt somit zu einer intramolekularen Cyclisierung, bei der das freie Amin sofort am Carbonylkohlenstoff des Esters angreift und *tert*-Butanol eliminiert wird.



**Schema 3.16:** Statt des freien Amins, wird das Diketopiperazin erhalten

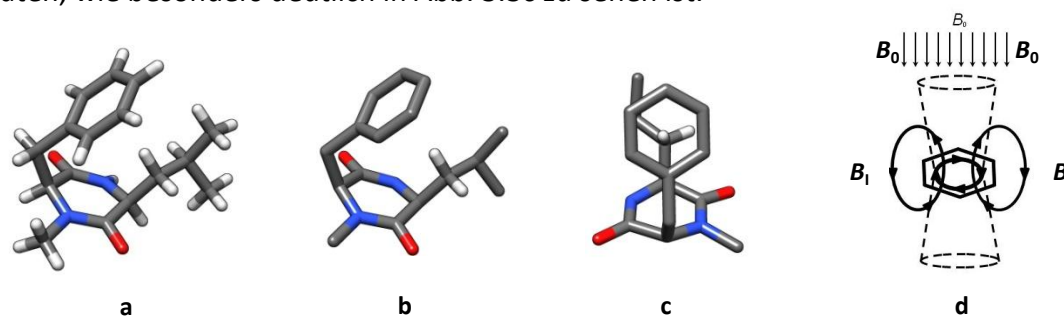
Erstaunlich ist hierbei, dass sich der voluminöse *tert*-Butylester in dieser Reaktion als labil erweist. Normalerweise würde man dies eher bei einem Methyl- oder Benzylester erwarten, die daher als Schutzgruppen bei der Deblockierung auch nicht in Frage kommen. Die Analyse des gebildeten Diketopiperazins **13** ergibt zudem, dass es sich um die gleiche Verbindung handelt, wie sie bei der unerwarteten Reaktion der NMR-Probe (vgl. Schema 3.8) von Verbindung **12** aufgetreten war. Betrachtet man das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Substanz **13** in deuteriertem Chloroform, so fällt ein Signal besonders auf. Hierbei handelt es sich um ein Dublett vom Dublett vom Dublett bei einer chemischen Verschiebung von  $-0.29$  ppm. Außergewöhnlich ist, dass es sich um eine negative Verschiebung handelt und selbst gegenüber dem Standard Tetramethylsilan aus noch hochfeldverschoben ist. Schließlich kommen in Verbindung **13** keine Silizium- oder Metallatome vor, die zu einer höheren Elektronendichte an einem Wasserstoffatom führen könnten. Das HSQC-Experiment zeigt (s. Abb. 3.2), dass das Signal von einem Proton an einem Kohlenstoffatom herrührt, das noch ein weiteres Proton bei einer Verschiebung von  $0.97$  ppm aufweist. Folglich zeigen die Signale von zwei geminalen Wasserstoffatomen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum einen Abstand von mehr als  $1.2$  ppm. Die weitere Auswertung der 2D-NMR-Spektren verdeutlicht, dass es sich um die beiden  $\beta$ -ständigen Protonen des Leucins handelt.





**Abb. 3.2:** Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum des Diketopiperazins **13** in  $\text{CDCl}_3$

Die Begründung für die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der beiden Protonen liefert die Röntgenstrukturanalyse. Hier ist zu sehen, dass eines der Wasserstoffatome genau in der Mitte unter dem aromatischen Ring des Phenylalanins liegt (s. Abb. 3.3). So zeigt die C-H-Bindung direkt senkrecht auf den Mittelpunkt des Phenylrings. Es ist davon auszugehen, dass es zwischen dem Wasserstoffatom und den  $\pi$ -Orbitalen des Aromaten zu einer anziehenden Bindung kommt.<sup>139</sup> Diese Wechselwirkung ist bei vergleichbaren Molekülen auch noch bei hohen Temperaturen zu beobachten.<sup>140</sup> Das andere Proton liegt im Tetraederwinkel zum ersten nach außen abgewinkelt und mehr unter einer C-C-Bindung des Aromaten, wie besonders deutlich in Abb. 3.3c zu sehen ist.



**Abb. 3.3:** Kristallstruktur des Diketopiperazins **13** mit allen Protonen (a), nur mit den beiden beta-ständigen (b), aus einem anderen Blickwinkel (c) und magnetisches Ringstromfeld (d)<sup>141</sup>

Diese unterschiedliche Anordnung relativ zum aromatischen System führt zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten lokalen Magnetfeld während des NMR-Experiments, dem

<sup>139</sup> Y. Umezawa; S. Tsuboyama; H. Takahashi; J. Uzawa; M. Nishio, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 2021.

<sup>140</sup> K. D. Kopple; M. Ohnishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 962.

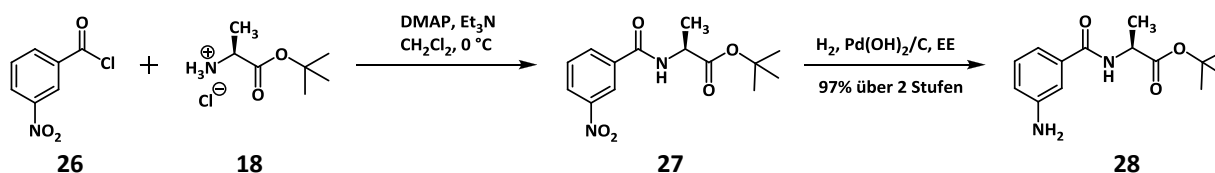
die Protonen ausgesetzt sind. So erzeugt das äußere Magnetfeld  $B_0$  einen diamagnetischen Ringstrom der  $\pi$ -Elektronen im Aromaten, wodurch ein zweites Magnetfeld  $B_1$  induziert wird (Abb.3.3, rechts).<sup>141</sup> Im Aromaten ist dieses dem äußeren Magnetfeld entgegen gerichtet und außerhalb des Aromaten zeigen beide in dieselbe Richtung. Befindet sich ein Wasserstoffatom im Inneren des Anisotropiekegels, so ist es einem schwächeren Magnetfeld ausgesetzt, und sein Signal erscheint hochfeldverschoben.<sup>141</sup> Genau dies ist der Fall für das Proton, das unter der Mitte des Phenylrings liegt, und dessen Signal bei -0.29 ppm zu finden ist. Liegt ein Proton außerhalb des Kegels, so ist es umgekehrt, und sein Signal erscheint tieffeldverschoben, wie es für das andere Wasserstoffatom zutrifft.

Die Bildung des Diketopiperazins **13** verdeutlicht aber auch, dass eine Makrocyclisierung an der Amidbindung zwischen Anthranilsäure und der Phenylalanin-Einheit (vgl. Weg 5, Schema 3.1) nicht zum Ziel führen würde. So scheitert diese Route bereits an der Darstellung des entsprechenden linearen Pentapeptids, das für die Cyclisierung benötigt wird. Die Strategie der konvergenten Synthese muss nun angepasst werden, da das gewünschte Tripeptid nicht synthetisiert werden kann. Als nächstes wird folglich Route B aus Schema 3.12 eingeschlagen, das Dipeptid also um die *N*-Methylphenylalanin-Einheit verlängert, um die das Tripeptid verkürzt wird. Diese Vorgehensweise soll allerdings an einem Derivat von Cycloaspeptid E getestet werden, da der Naturstoff bereits hergestellt wurde.

## 3.2 Derivate von Cycloaspeptid E

### 3.2.1 Das 3-Aminobenzoessäure-Derivat

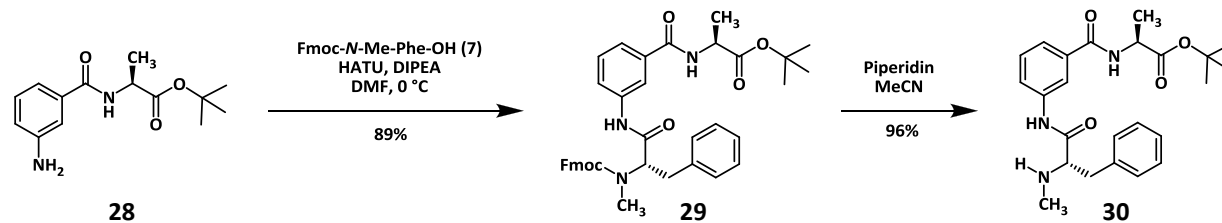
Cycloaspeptid E zeichnet sich durch einen 16-gliedrigen Ring und einen 2-Aminobenzoessäure-Baustein aus. Eine interessante Fragestellung an dieser Stelle ist, ob sich der Ring auch schließen lässt, wenn er anstelle der *ortho*-Aminobenzoessäure ihr *meta*-Isomer enthält und somit 17 Ringglieder aufweist. Dies soll nun in einer konvergenten Synthesestrategie untersucht werden. Hierzu wird 3-Nitrobenzoessäurechlorid **26** analog zu den bisher beschriebenen Reaktionen mit Alanin-*tert*-butylester **18** umgesetzt und **27** anschließend mit elementarem Wasserstoff unter Verwendung des *Pearlman*-Katalysators<sup>127</sup> reduziert (Schema 3.17).



Schema 3.17: Kupplung zum Dipeptid und Reduktion

<sup>141</sup> M. Hesse; H. Meier; B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 8. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2012.

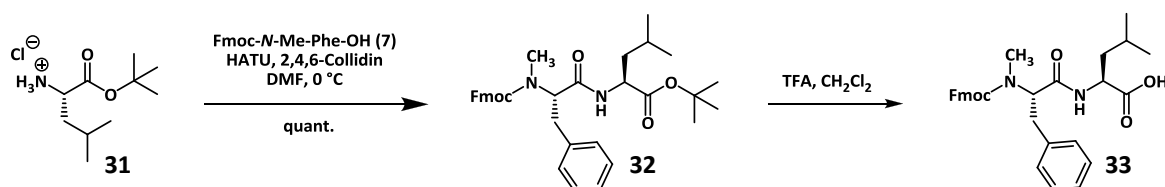
Das so erhaltene aromatische Amin **28** kann direkt mit Fmoc-blockiertem *N*-Methylphenylalanin gekuppelt werden. Auch hierfür wird HATU als Kupplungsreagenz verwendet, das zusammen mit der Carbonsäure-Komponente in einem 20%igen Überschuss eingesetzt wird.



**Schema 3.18:** Kupplung zum Tripeptid und Fmoc-Abspaltung

Das gewünschte Tripeptid **29** lässt sich in 89%iger Ausbeute isolieren. Für die Abspaltung der Schutzgruppe findet Piperidin in Acetonitril Anwendung, sodass das deblockierte Tripeptid **30** in 96% Ausbeute erhalten wird (Schema 3.18).

Das für die spätere Verknüpfung mit dem Tripeptid **30** benötigte Dipeptid wird ausgehend von Leucin-*tert*-butylester **31** in zwei Stufen dargestellt. Als Base wird während der Kupplung 2,4,6-Collidin verwendet, das mit einem  $pK_b$ -Wert von 6.6<sup>142</sup> weniger basisch als DIPEA ( $pK_b = 3.5$ )<sup>143</sup> ist. Die Reaktion verläuft quantitativ zum beidseitig blockierten Dipeptid **32**, dessen C-Terminus im nächsten Schritt freigelegt werden muss. Dies gelingt durch Behandlung mit wässriger Trifluoressigsäure (TFA),<sup>137</sup> wobei überschüssige Säure durch Kodestillation mit Toluol entfernt, und die freie Carbonsäure **33** ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet wird (Schema 3.19).



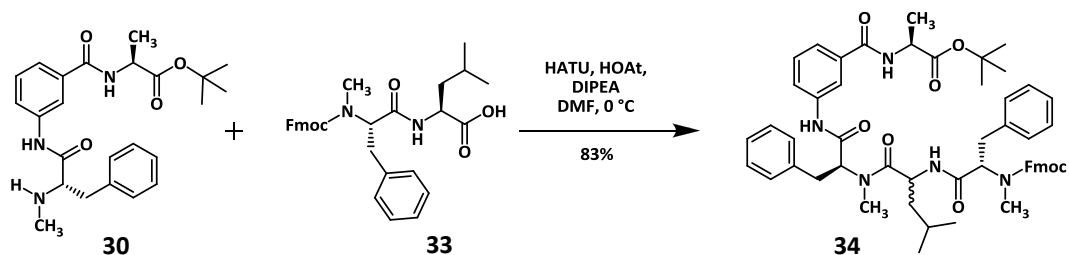
**Schema 3.19:** Kupplung zum Dipeptid und Deblockierung

Mit den Verbindungen **30** und **33** konnten beide Bausteine für die Kupplung zum linearen Pentapeptids erfolgreich dargestellt werden. Vorteilhaft ist bei den beiden Synthesen, dass die primären Aminofunktionen von Alanin und Leucin jeweils sofort in der ersten Stufe acyliert wurden. Folglich können diese im weiteren Verlauf nicht zu einer unerwünschten Bildung von Diketopiperazinen beitragen. Dies gilt allerdings nicht für das ebenfalls primäre aromatische Amin. Dieses ist jedoch einerseits aus elektronischen Gründen weniger nukleophil, und andererseits führt eine Diketopiperazinbildung nicht zu einem bevorzugten

<sup>142</sup> D. R. Burfield; R. H. Smithers; A. S. C. Tan, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 629.

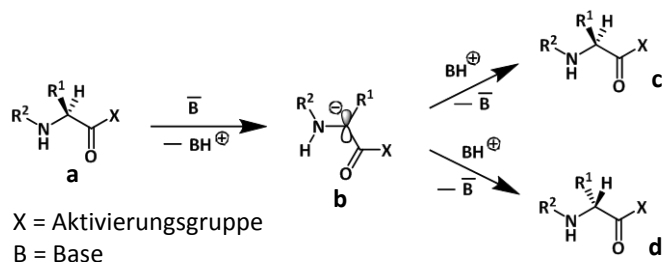
<sup>143</sup> M. A. Blanchette; W. Choy; J. T. Davis; A. P. Essensfeld; S. Masamune; W. R. Roush; T. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2183.

sechsgliedrigen Produkt. Die Verknüpfung zum linearen Pentapeptid wird unter den gleichen Bedingungen wie bisher durchgeführt, wobei HOAt als Additiv Verwendung findet (Schema 3.20).



**Schema 3.20:** Kupplung zum linearen Pentapeptid

Die Kupplung ergibt jedoch nicht nur ein Produkt, sondern es wird ein Gemisch isoliert. Hierbei handelt es sich um die Mischung **34** aus nahezu gleichen Teilen von zwei Pentapeptiden, die sich nicht trennen lassen, aber im Massenspektrum das gewünschte Molekulargewicht zeigen. Daraus lässt sich schließen, dass es während der Reaktion zu einer Epimerisierung an einem Stereozentrum kam. Die einzige Stelle, an der dies denkbar ist, ist die  $\alpha$ -Position des Leucins, da an dieser Einheit die Aktivierung zur Kupplung erfolgte. Es sind zwei Mechanismen<sup>144</sup> möglich, nach denen es zu einer Stereomutation am Reaktivester kommen kann. Entweder es findet eine direkte De- und Reprotonierung am  $\alpha$ -ständigen Kohlenstoffatom statt,<sup>145</sup> oder es bildet sich zunächst ein Oxazolone,<sup>146</sup> an dem es im Zuge einer Keto-Enol-Tautomerie zur Umprotonierung kommt. Eine direkte Deprotonierung (erste Variante) findet durch eine sehr starke Aktivierung der Carbonylgruppe statt. So wird die Acidität des Wasserstoffs in  $\alpha$ -Position erhöht, und die in der Reaktionsmischung notwendige Base abstrahiert dieses Proton von **3.21a**. Dabei geht das  $sp^3$ -hybridisierte Kohlenstoffatom in ein  $sp^2$ -hybridisiertes Carbanion mit einer planaren Struktur über **3.21b** (Schema 3.21). Da die Reprotonierung nun von beiden Seiten gleich wahrscheinlich ist, kommt es zur Epimerisierung (**3.21c** und **3.21d**).



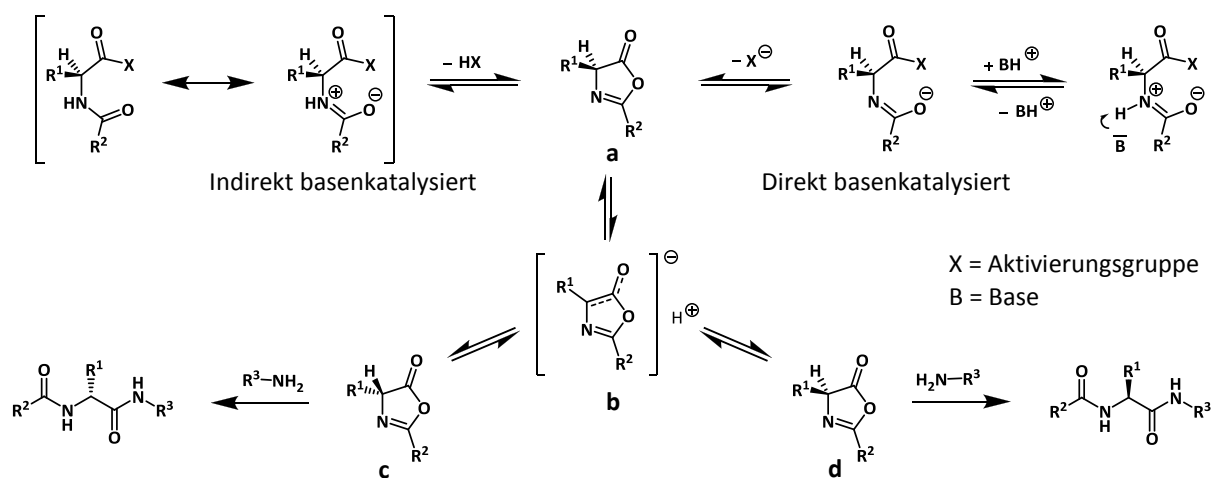
**Schema 3.21:** Direkte De- und Reprotonierung der aktivierten Aminosäure<sup>144,145</sup>

<sup>144</sup> C. Hanay, *Optimierung von Kupplungsverfahren für die Peptidsegmentkondensation*, Dissertation, Humboldt-Universität Berlin, **1998**.

<sup>145</sup> J. Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides. International Series of Monographs on Chemistry*, 23, Oxford Science Publications Clarendon Press, Oxford, **1991**.

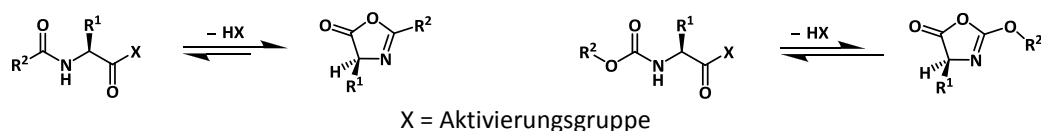
<sup>146</sup> H.-D. Jakubke, *Peptide: Chemie und Biologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.

Die zweite Variante (Schema 3.22) führt über ein Oxazolone **3.22a**, das sich durch einen nukleophilen Angriff des Sauerstoffatoms der direkt benachbarten Amidbindung bildet.



Schema 3.22: Epimerisierung durch Oxazolone-Bildung<sup>144,146</sup>

Die Deprotonierung des Oxazolons führt zu einer planaren, aromatischen Zwischenstufe **3.22b**, die im basenkatalysierten Gleichgewicht mit den stereoisomeren Formen des Oxazolons steht (**3.22c** und **3.22d**). Diese beiden Isomere können von einem Nukleophil, wie der Amino-Komponente, unter Ausbildung einer Amidbindung geöffnet werden. Der entscheidende Unterschied zu den vorherigen Kupplungen, bei denen keine Epimerisierungen beobachtet wurden, ist, dass bei der konvergenten Synthesestrategie Peptidfragmente aktiviert werden. Hier ist der Carbonylsauerstoff der benachbarten Amidbindung wesentlich nukleophiler verglichen mit dem Carbonylsauerstoff von mit Urethanschutzgruppen versehenen Aminosäuren. Dieser Unterschied in der Nukleophilie schlägt sich in einer deutlich leichteren Bildung der 2-Alkyl-5(4*H*)-oxazolone im Fall von aktivierten Peptidfragmenten nieder (Schema 3.23). Diese sind zusätzlich in der Reaktivität von den 2-Alkoxy-5(4*H*)-oxazolonen, die sich in geringerem Maße auch bei der Aktivierung von Aminosäuren mit Urethanschutzgruppen bilden können, verschieden.<sup>147</sup>



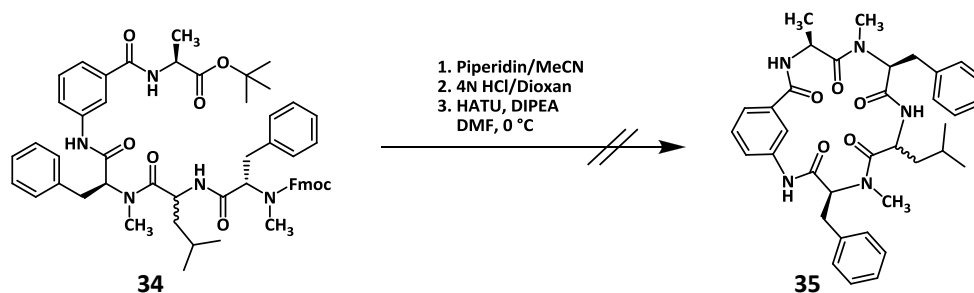
Schema 3.23: Bildung von 2-Alkyl- (links) und 2-Alkoxy-5(4*H*)-oxazolonen (rechts)

Ausschlaggebend ist hier besonders die Acidität des Wasserstoffatoms in Position 4. Diese ist bei den 2-Alkyl-5(4*H*)-oxazolonen höher als bei den 2-Alkoxy-5(4*H*)-oxazolonen, was sich durch das Fehlen des elektronenschiebenden Sauerstoffs erklären lässt. Zusätzlich ist die Reaktivität mit einem Nukleophil bei den 2-Alkyl-5(4*H*)-oxazolonen im Vergleich zu den 2-

<sup>147</sup> N. L. Benoiton; F. M. F. Chen, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 384.

Alkyloxy-5(4*H*)-oxazolonen deutlich vermindert, womit die Wahrscheinlichkeit einer Deprotonierung abermals steigt.

Trotz der beobachteten Epimerisierung am Leucin bietet die Mischung der beiden Diastereomere **34** die Möglichkeit, die Makrocyclisierung zum 17-gliedrigen Derivat von Cycloaspeptid E zu testen. Hierzu wird zunächst am *N*-Terminus mit Piperidin in Acetonitril und anschließend am *C*-Terminus mittels 4*N* HCl in Dioxan<sup>72</sup> deblockiert. Das Hydrochlorid des linearen Pentapeptid wird ohne weitere Reinigung und Charakterisierung für die Cyclisierung verwendet (Schema 3.24).

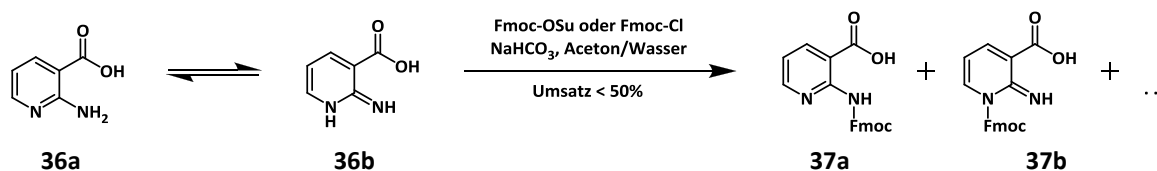


**Schema 3.24:** *Deblockierungen und Cyclisierungsschritt*

Im Vergleich zum letzten Schritt der Synthese von Cycloaspeptid E wird ein zusätzliches Äquivalent Base verwendet, um das Hydrochlorid zu neutralisieren. Ansonsten sind alle Bedingungen identisch. Die Analyse des Reaktionsgemischs zeigt allerdings, dass die Makrocyclisierung zum 17-gliedrigen Ring **35** nicht stattgefunden hat. So konnte dünnschichtchromatographisch keine Verbindung mit einem ähnlichen Retentionsfaktor wie demjenigen von Cycloaspeptid E identifiziert werden. Zusätzlich ergab die massenspektrometrische Untersuchung keine Signale in dem zu erwartenden Bereich. Daher lässt sich festhalten, dass eine Cyclisierung zu dem regioisomeren 3-Aminobenzoesäure-Derivat **35** von Cycloaspeptid E zumindest unter den gewählten Bedingungen nicht gelingt. Der wahrscheinlichste Grund hierfür ist eine zu hohe Ringspannung. Schließlich beträgt der Winkel, den die Substituenten am Aromaten der 3-Aminobenzoesäure aufspannen, 120 Grad und ist damit doppelt so groß wie jener bei der Anthranilsäure. Auffällig ist auch die Tatsache, dass es beim epimerisierten Pentapeptid nicht zu einem Ringschluss kam. Durch das entstandene *R*-konfigurierte Leucin im offenkettigen Peptid sollte die Ringspannung nach dem Ringschluss niedriger sein als beim all-*(S)*-Produkt, da sich in dem zu erwartenden Derivat der Alkylrest und die beiden Phenylalanin-Seitenketten nicht auf derselben Seite des Rings befinden und sich so abstoßen würden. Auf Basis der durchgeführten Versuche lässt sich folgern, dass eine Substitution von Anthranilsäure durch 3-Aminobenzoesäure in Derivaten von Cycloaspeptid E synthetisch mit Problemen durch die ungünstige Ringgeometrie einhergeht.

### 3.2.2 Das 2-Aminonicotinsäure-Derivat – Route 1

Eine chemisch und biologisch interessante Variation der Anthranilsäure in Cycloaspeptid E wäre durch die Einführung von Heteroaromaten mit Elektronenpaardonatoren gegeben. Hierdurch können am Aromaten direkt zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden, die zu den wichtigsten zwischenmolekularen Bindungen bei der Bindung an Rezeptoren zählen.<sup>148</sup> So ist es durch Heteroatome wie Stickstoff oder Sauerstoff am aromatischen Ring möglich zu testen, ob eine Koordination an das Zielmolekül im Insekt dadurch verstärkt oder geschwächt wird. Dies kann Aufschluss darüber geben, ob sich an der Stelle, an der sich die Anthranilsäure während der Koordination an das Target befindet, eine hydrophobe Tasche oder eine polare, protische Funktion befindet. Um die natürliche Struktur von Cycloaspeptid E möglichst wenig zu verändern, sollen keine Substituenten an dem Aromaten angebracht werden, sondern eine CH-Gruppe selbst ausgetauscht werden. Die Wahl fällt hierbei auf die *ortho*-Position zur Aminofunktion der Anthranilsäure. Die Einführung eines Stickstoffs an dieser Stelle führt zu dem entsprechenden 2-Aminonicotinsäure-Derivat von Cycloaspeptid E, das nun aufgebaut werden soll. Ein solches Derivat ist auch aus synthetischer Sicht herausfordernd, da in der Literatur bisher kein Peptid beschrieben ist, das 2-Aminonicotinsäure enthält, die an *N*- und *C*-Terminus jeweils an eine weitere Aminosäure gekuppelt ist. Bei den bisher beschriebenen Synthesen zum Aufbau von Cycloaspeptid E bzw. dessen Derivaten wurde im ersten Kupplungsschritt die aromatische Nitroverbindung der entsprechenden Säurechloride verwendet. Ein solches Startmaterial ist für das Pyridinderivat nicht erhältlich, weshalb zunächst der *N*-Terminus von 2-Aminonicotinsäure blockiert werden muss. Zur Einführung einer Fmoc-Schutzgruppe wird auf zwei Methoden zurückgegriffen. Anfangs kommen Fluoren-9-ylmethyl-succinimidyl-carbonat (Fmoc-OSu) in einem Wasser/Aceton-Gemisch und Natriumhydrogencarbonat als Base zum Einsatz. Bei der zweiten Methode findet Fluoren-9-ylmethoxycarbonylchlorid (Fmoc-Cl) statt Fmoc-OSu unter den gleichen Bedingungen Anwendung. Allerdings sind beide Male dünnschichtchromatographisch nur ein etwa 50%iger Umsatz sowie eine Mischung von Produkten zu erkennen. Ursächlich hierfür dürfte die Amino-Imino-Tautomerie von 2-Aminopyridinen sein (Schema 3.25).<sup>149,150</sup>



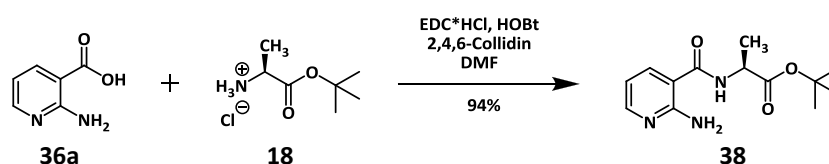
Schema 3.25: Amino-Imino-Tautomerie und Blockierung

<sup>148</sup> W. M. Latimer; W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, *42*, 1419.

<sup>149</sup> H. I. Abdulla; M. F. El-Bermani, *Spectrochim. Acta A*, **2001**, *57*, 5659.

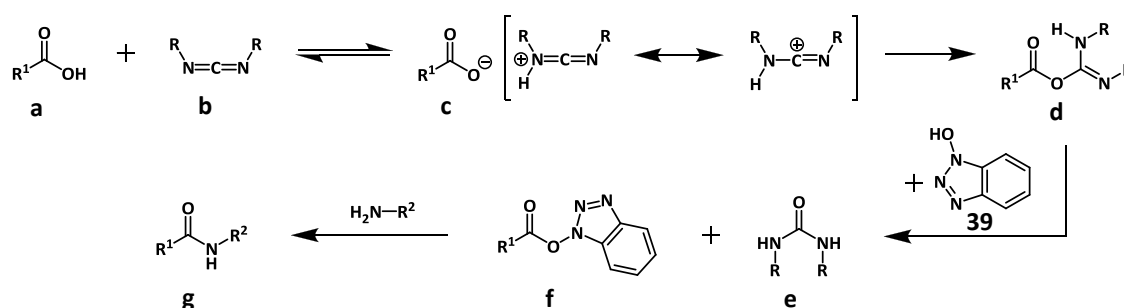
<sup>150</sup> N. Akai; K. Ohno; M. Aida, *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, *413*, 306.

So ist die Aminofunktion von **36a** durch das Gleichgewicht mit **36b** schwerer anzugreifen, und die Schutzgruppe könnte außer an der gewünschten Stelle am Amin **37a** auch am Ringstickstoff, wie in Verbindung **37b**, vorliegen. Aufgrund dieser Beobachtung wird auf eine Aufarbeitung der Reaktionsgemische verzichtet und zu einer direkten Kupplung von 2-Aminonicotinsäure **36a** ohne Schutzgruppe übergegangen, wie sie in der Literatur<sup>151</sup> zu finden ist. Hierfür wird die freie Aminosäure **36a** mit Alanin-*tert*-butylester unter Verwendung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (EDC-Hydrochlorid)<sup>152,153</sup> **40** (s. Abb. 3.4) als Kupplungsreagenz umgesetzt. Als Base findet 2,4,6-Collidin und als Additiv 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt)<sup>154</sup> **39** Verwendung (Schema 3.26). Die Knüpfung der Amidbindung zum Dipeptid **38** verläuft mit 94% Ausbeute ausgesprochen ergiebig.



**Schema 3.26:** Kupplung von 2-Aminonicotinsäure zum Dipeptid

Mechanistisch<sup>155</sup> findet bei einer derartigen Kupplung zunächst eine Protonierung des Carbodiimids **3.27b** durch die Carbonsäure **3.27a** statt, deren Carboxylat **3.27c** daraufhin nukleophil am zentralen Kohlenstoff des Diimids angreift (Schema 3.27). Hierbei wird der *O*-Acylisoharnstoff **3.27d** gebildet, der unter Eliminierung des entsprechenden Harnstoffs **3.27e** mit dem Supernukleophil 1-Hydroxybenzotriazol **39** zum Reaktivester **3.27f** reagiert. Erst nach dessen Bildung wird das aliphatische Amin zugegeben, das als Nukleophil fungiert und das Amid **3.27g** bildet.



**Schema 3.27:** Kupplung von 2-Aminonicotinsäure zum Dipeptid<sup>155</sup>

Dass 2-Aminonicotinsäure **36a** ohne Schutzgruppe am *N*-Terminus so problemlos zum Dipeptid **38** reagiert, zeigt den äußerst schwachen nukleophilen Charakter der aromatischen Aminofunktion. Doch genau diese Gruppe muss analog zur linearen Synthesestrategie von Cycloaspeptid E im folgenden Schritt mit Fmoc-blockiertem *N*-Methylphenylalanin zur

<sup>151</sup> H. W. Pauls, J. Ramnauth; P. Sampson; A. Toro, *Acrylamide Derivatives as Fab I Inhibitors*, WO2008009122, **2008**.

<sup>152</sup> J. C. Sheehan; P. Cruickshank; G. Boshart, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 2525.

<sup>153</sup> J. C. Sheehan; J. Preston; P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2492.

<sup>154</sup> W. König; R. Geiger, *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 788.

<sup>155</sup> L. C. Chan; B. G. Cox, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8863.



Reaktion gebracht werden. Um die optimalen Bedingungen zu finden, werden verschiedene Kupplungsreagenzien (Abb. 3.4) getestet, wobei deutliche Schwankungen in den Ausbeuten beobachtet werden (Schema 3.28).

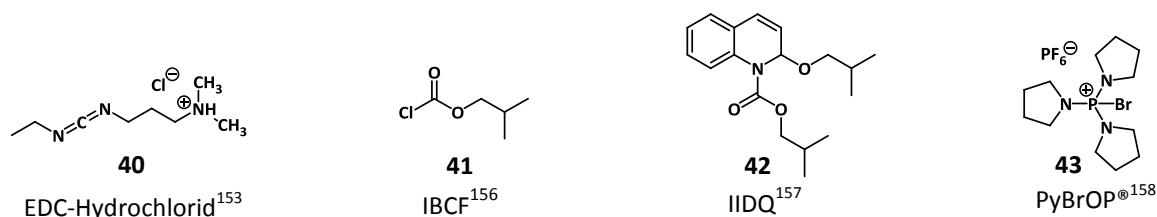
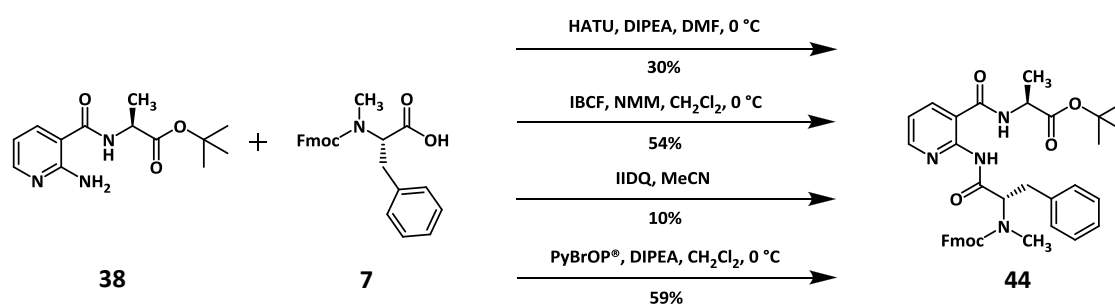


Abb. 3.4: Kupplungsreagenzien

Das bisher als Kupplungsreagenz zuverlässige HATU liefert mit DIPEA als Base bei einem zweifachen Überschuss der Fmoc-geschützten Komponente lediglich eine Ausbeute von 30%.



Schema 3.28: Optimierung der Kupplung zum Tripeptid

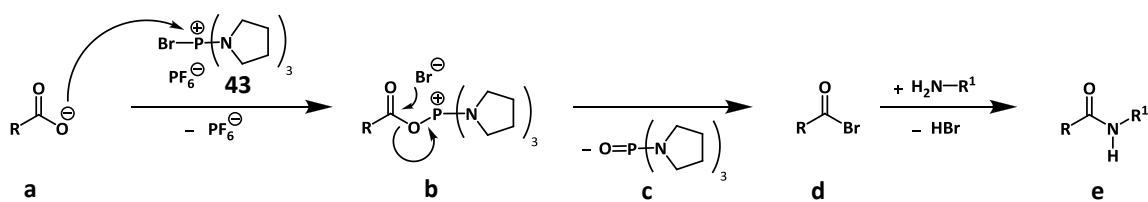
Um die Kupplung mit Hilfe eines gemischten Anhydrids auszuführen, wurde die blockierte Carbonsäure mit Chlorameisensäure-*iso*-butylester (IBCF)<sup>156</sup> **41** in Anwesenheit von *N*-Methylmorpholin und anschließender Zugabe des Amins umgesetzt. Dies resultiert in einer Steigerung der Ausbeute auf 54%. Eine analoge Vorgehensweise mit 1-*iso*-Butoxycarbonyl-2-*iso*-butoxy-1,2-dihydrochinolin (IIDQ)<sup>157</sup> **42** als Reagenz zur Bildung des gemischten Anhydrids zeigt jedoch statt einer Zu- eine Abnahme der Ausbeute auf 10%. Eine bessere Ausbeute lässt sich mit dem System Bromtripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBrOP<sup>®</sup>)<sup>158</sup> **43** und DIPEA in Dichlormethan erzielen. Die Kupplung des Dipeptids **38** mit Fmoc-geschütztem *N*-Methylphenylalanin **7** gelingt so in einer Ausbeute von 59%. Hierbei greift die deprotonierte Carbonsäure **3.29a** nukleophil am Phosphor des Phosphoniumsalzes **43** an, wodurch sich das (Acyloxy)-phosphoniumsalz **3.29b** bildet (Schema 3.29). Bedingt durch die ausgeprägte Oxophilie des Phosphors entsteht hieraus das Tripyrrolidinophosphinoxid **3.29c**. Gleichzeitig bildet sich dabei das Carbonsäurebromid **3.29d**, das mit dem vorhandenen Amin zum entsprechenden Amid **3.29e** abreagiert.<sup>159</sup>

<sup>156</sup> T. Wieland; H. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.*, **1951**, 572, 190.

<sup>157</sup> Y. Kiso; H. Yajima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 942.

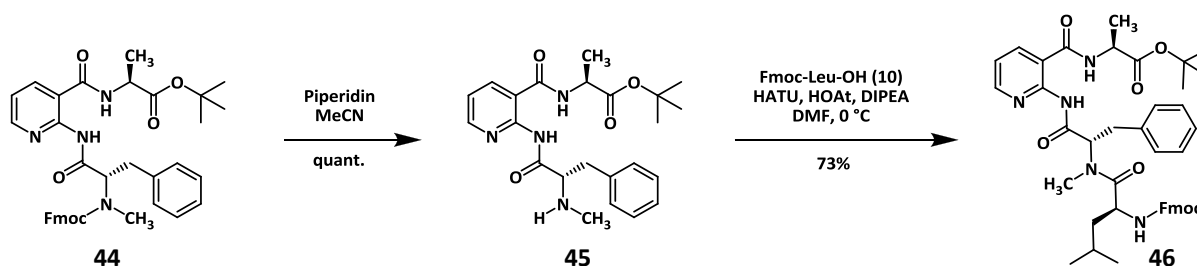
<sup>158</sup> J. Coste; E. Frérot; P. Jouin, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1967.

<sup>159</sup> J. Coste; E. Frérot; P. Jouin, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2437.



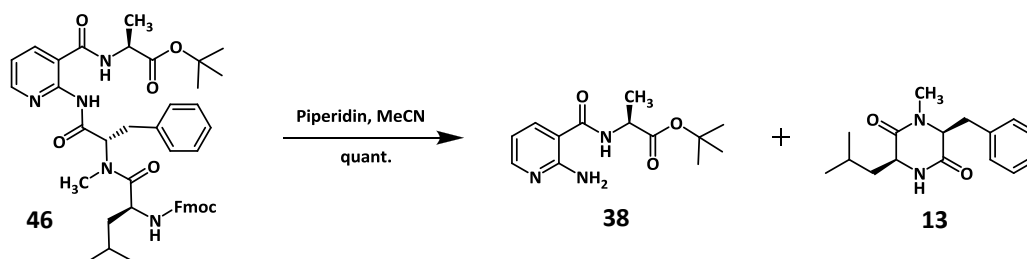
Schema 3.29: Mechanismus der Kupplung mittels PyBrOP<sup>159</sup>

Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe sowie die Kupplung des deblockierten Tripeptids **45** zum linearen Tetrapeptid **46** verlaufen reibungslos unter Anwendung der bereits geschriebenen Methoden (Schema 3.30). Hierbei beträgt die Ausbeute 73% über zwei Stufen.



Schema 3.30: Synthese des linearen Tetrapeptids

Bei der anschließenden Deblockierung zeigt sich die Schwachstelle dieser Syntheseroute. So gelingt es nicht, das freie, primäre Amin zu isolieren. Stattdessen bilden sich das Diketopiperazin **13** aus der Leucin- sowie der *N*-Methylphenylalanin-Einheit und das Dipeptid **38** (Schema 3.31). Ein solcher intramolekularer Angriff des *N*-Terminus wurde zuvor schon bei der Totalsynthese von Cycloaspeptid E beobachtet (vgl. Schema 3.8), allerdings benötigte die Reaktion an dieser Stelle mehrere Tage. Beim 2-Aminonicotinsäure-Analogen verläuft die Spaltung der Peptidkette sofort nach der Abspaltung der Schutzgruppe, sodass das freie Amin dünnstschichtchromatographisch nicht einmal intermediär nachgewiesen werden kann.

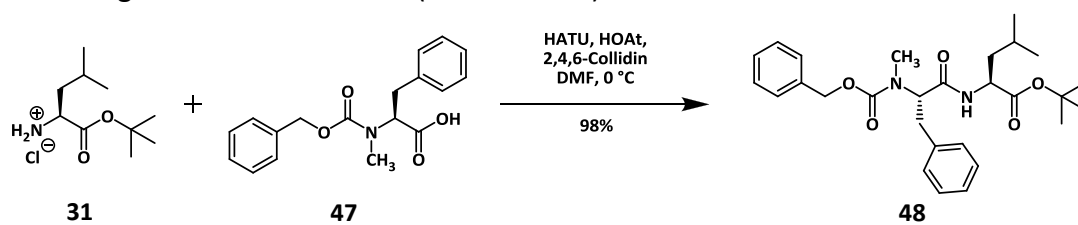


Schema 3.31: Intramolekulare Reaktion zum Diketopiperazin

Selbst durch eine deutliche Reduzierung der verwendeten Menge an Base gelingt es in der Folge nicht, das gewünschte deblockierte Amin zu isolieren. Folglich schwächt die Gegenwart des Stickstoffs im aromatischen Ring die entsprechende Amidbindung deutlich und erleichtert so die Cyclisierungsreaktion. Der Grund hierfür ist eine erniedrigte Elektronendichte am Amidstickstoff, bedingt durch die Amino-Imino-Tautomerie.<sup>149,150</sup> Die Synthese des 2-Aminonicotinsäure-Derivats lässt sich somit auf diesem Weg nicht bewerkstelligen und wird daher im Folgenden auf einer alternativen Route untersucht.

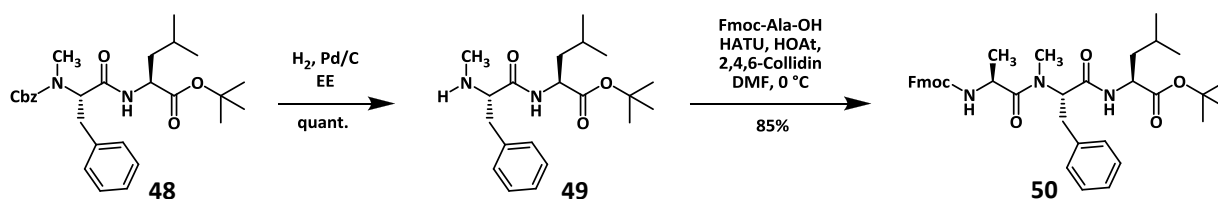
### 3.2.3 Das 2-Aminonicotinsäure-Derivat – Route 2

Die Synthese eines Derivats von Cycloaspeptid E, bei dem die Anthranilsäure durch 2-Aminonicotinsäure substituiert ist, stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Um diese zu überwinden, soll eine Synthesestrategie angewendet werden, bei der die Bildung eines Diketopiperazins ausgeschlossen werden kann. Hierfür muss die Aminofunktion des Leucins möglichst früh in die wachsende Peptidkette eingebaut werden. Es empfiehlt sich also, diese direkt im ersten Schritt mit der entsprechenden Carbonsäure-Komponente zu koppeln. Weiterhin wird eine lineare Vorgehensweise verfolgt, um Epimerisierungen zu minimieren. So soll das lineare Pentapeptid ausgehend von am C-Terminus blockiertem Leucin nach der Fmoc-Strategie<sup>125,126</sup> aufgebaut werden, wobei die Makrocyclisierung zwischen dem sekundären Amin von *N*-Methylphenylalanin und Leucin stattfinden soll (vgl. Weg 4, Schema 3.1). Als Carboxyl-Schutzgruppe von Leucin dient der *tert*-Butylester, um durch die sauren Bedingungen<sup>137</sup> während einer späteren Deblockierung Epimerisierungen zu verhindern. Als Schutzgruppe für die Aminofunktion findet statt der Fmoc- die Cbz-Schutzgruppe Anwendung, die sich unter äußerst milden Bedingungen hydrogenolytisch abspalten lässt.<sup>160</sup> In der Kupplungsreaktion selbst wird 2,4,6-Collidin anstelle von DIPEA verwendet, um jegliches Epimerisierungsrisiko zu minimieren (Schema 3.32).



Schema 3.32: Kupplung zum beidseitig geschützten Dipeptid

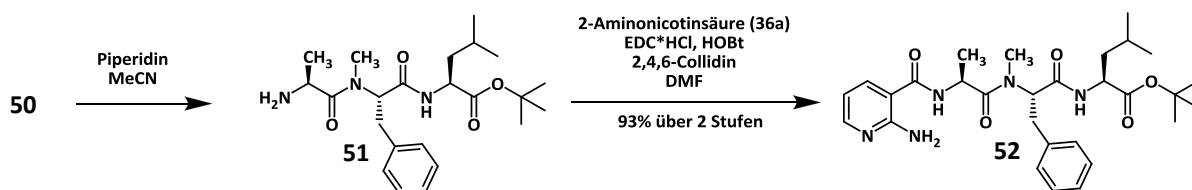
Experimentell kann das Dipeptid **48** in einer 98%igen Ausbeute gewonnen werden. Die im nächsten Schritt folgende Deblockierung am *N*-Terminus lässt sich unter einer Wasserstoffatmosphäre und mittels Palladium auf Aktivkohle als Katalysator in Essigester als Lösungsmittel quantitativ bewerkstelligen.<sup>160</sup> Bei dieser Abspaltung der Schutzgruppe kann keinerlei Bildung des Diketopiperazins beobachtet werden, was sowohl auf den *tert*-Butylester, die milden Reaktionsbedingungen, als auch auf die geringere Reaktivität der *N*-Methylgruppe von **49** zurückzuführen ist. Diese kann unter den gleichen Bedingungen, wie zuvor beschrieben, mit der Fmoc-geschützten Alanin-Einheit gekuppelt werden. Die Bildung des entsprechenden Tripeptids **50** gelingt hierbei in einer etwas geringeren Ausbeute von 85%, was jedoch für eine Verknüpfung mit einer *N*-Methylaminosäure sehr zufriedenstellend ist (Schema 3.33).



Schema 3.33: Deblockierung und Verknüpfung zum Tripeptid

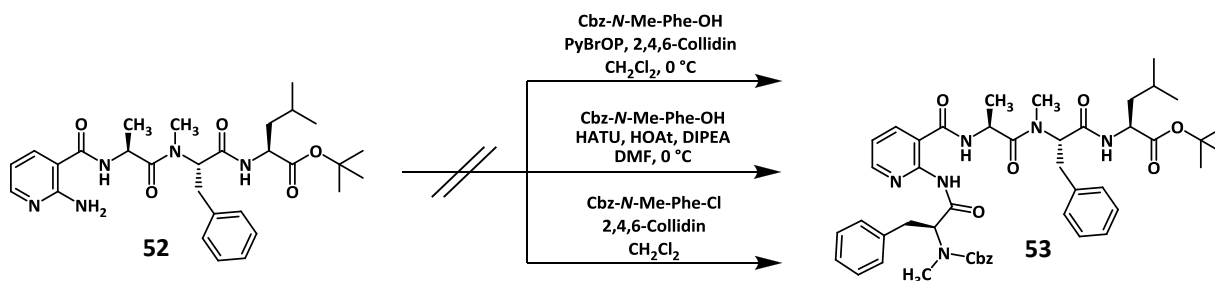
<sup>160</sup> M. Bergmann; L. Zervas, *Chem. Ber.*, **1932**, *65*, 1192.

Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe durch Piperidin in Acetonitril funktioniert problemlos, da die benachbarte Aminosäure weder mit einem Alkohol verestert, noch mit einem aromatischen Amin verknüpft ist. Trotzdem wird das deblockierte Tripeptid **51** sofort weiter mit 2-Aminonicotinsäure umgesetzt.



**Schema 3.34:** Deblockierung und Verknüpfung zum Tetrapeptid

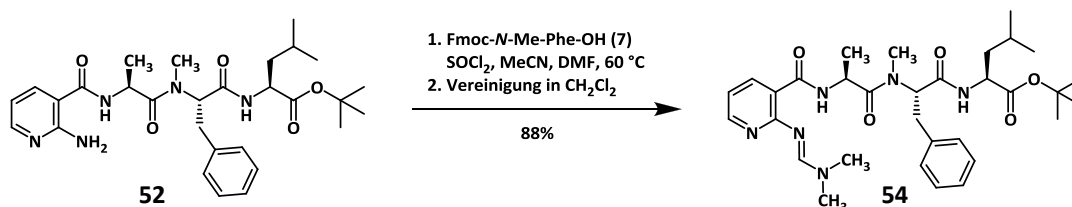
Dafür wird wiederum auf EDC-Hydrochlorid **40** zurückgegriffen, das sich wie zuvor als potentes Kupplungsreagenz erweist (vgl. Schema 3.26).<sup>151</sup> So kann das lineare Tetrapeptid in 93% Ausbeute über diese beiden Stufen erhalten werden (Schema 3.34). Um zum linearen Pentapeptid zu gelangen, muss im nächsten Schritt die aromatische Aminogruppe mit der *N*-Methylphenylalanin-Einheit gekuppelt werden. Zum Aufbau dieser Amidbindung wurden schon zuvor verschiedene Kupplungsreagenzien getestet, wobei das Phosphoniumsalz PyBrOP® die höchste Ausbeute lieferte (vgl. Schema 3.28). Somit wird dieses Reagenz für die Kupplung des Tetrapeptids mit der Cbz-blockierten *N*-Methylphenylalanin-Einheit verwendet. Überraschenderweise kann hierbei kein Umsatz beobachtet werden, und das Tetrapeptid **52** lässt sich wieder vollständig zurückgewinnen. Die Verwendung von HATU als Kupplungsreagenz führt ebenso wenig zu einem Umsatz, wie der Einsatz des Säurechlorids (Schema 3.35).



**Schema 3.35:** Kein Umsatz zum gewünschten Pentapeptid

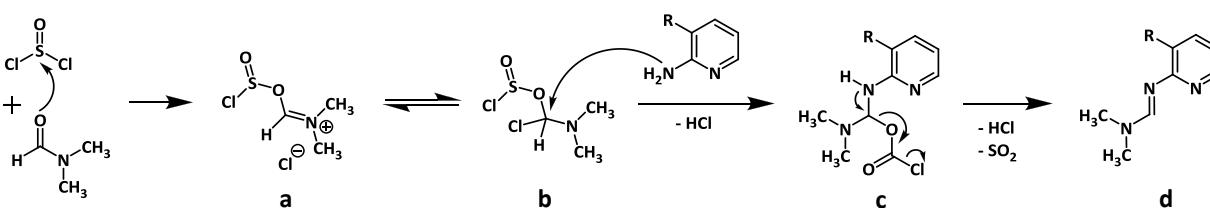
Wie schwierig eine Kupplung mit der Aminofunktion von 2-Aminonicotinsäure ist, hatte sich bereits bei der Anbringung der Fmoc-Schutzgruppe gezeigt (vgl. Schema 3.25). Dass es aber zu keinerlei Umsatz kommt, ist äußerst ungewöhnlich und kann nur unzulänglich auf den sterischen Anspruch zurückgeführt werden. So müsste die Aminogruppe derart von den anderen Aminosäuren der Peptidkette umgeben sein, dass sie von außen nicht mehr zugänglich ist. Zusätzlich sollte diese Struktur durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert sein, da schließlich selbst DMF als Lösungsmittel nicht in der Lage zu sein scheint, diesen dreidimensionalen Aufbau aufzubrechen. Wenn allerdings die Abschirmung der Aminofunktion durch die Peptidkette der einzige Grund für die fehlende Reaktivität sein sollte, dürfte das Amin gar nicht reagieren. Dies ist jedoch nicht der Fall, wie eine andere Umsetzung zeigt. Wird das Säurechlorid der blockierten *N*-Methylphenylalanin-Einheit mittels

Thionylchlorid<sup>161</sup> in Anwesenheit von DMF hergestellt und anschließend zu einer Lösung des Amins gegeben, so ist ein vollständiger Umsatz zu erkennen. Bei dem gebildeten Produkt handelt es sich jedoch nicht um das lineare Pentapeptid **53**, sondern um das substituierte Amidin **54**, wie die NMR-spektroskopische Analyse ergibt (Schema 3.36).



Schema 3.36: Bildung des Amidins statt des Pentapeptids

Somit kam es auch hier nicht zur gewünschten Kupplung, obwohl das Amin zur Reaktion gebracht werden konnte. Wie es zur Bildung des Amidins **54** kommen kann, zeigt ein Blick in die Literatur.<sup>162,163</sup> Dort sind ähnliche Reaktionen von 2-Aminopyridinen beschrieben. So kommt es ähnlich wie bei der *Vilsmeier-Haack*-Reaktion<sup>164</sup> zwischen Phosphoroxychlorid und DMF zunächst zu einer Reaktion von Thionylchlorid mit DMF.<sup>165</sup> Hierbei greift der Carbonylsauerstoff nukleophil am Schwefel an, woraufhin ein Chloridion eliminiert wird (Schema 3.37).



Schema 3.37: Mechanismus der Amidinbildung<sup>162,163,165</sup>

Dieses dient als Gegenion des kationischen Iminiumsalses **3.37a**, das im Gleichgewicht mit der neutralen Form **3.37b** steht, bei der sich das Chloratom am Kohlenstoff zwischen Stick- und Sauerstoff befindet. Dieses Vilsmeier-Addukt<sup>164</sup> aus Thionylchlorid und DMF weist ein sehr starkes elektrophiles Zentrum auf, an dem das Amin angreift. Unter Eliminierung von Salzsäure bildet sich das Zwischenprodukt **3.37c**, das nach weiterer Eliminierung von Salzsäure und Schwefeldioxid in das entsprechende Amidin **3.37d** übergeht. Die Bildung des gasförmigen Schwefeldioxids dürfte an dieser Stelle die treibende Kraft der Reaktion sein. Das Amidin **54** des Tetrapeptids stellt dennoch eine interessante Verbindung dar, welche die Frage aufwirft, ob sich aus ihr noch das gewünschte Pentapeptid **53** herstellen lässt. So könnte die Amidinfunktion als eine Aktivierung des aromatischen Amins aufgefasst werden, und durch die Zugabe einer Carbonsäure ließe sich hieraus das entsprechende Amid erhalten. Dieser These liegt der folgende Mechanismus zugrunde (Schema 3.38). Durch eine Carbonsäure **3.38a** wird das Amidin **3.38b** protoniert, was an dem basischsten Stickstoff

<sup>161</sup> A. J. Pearson; W. R. Roush, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, 1<sup>st</sup> Edt., Wiley, New York, **1999**.

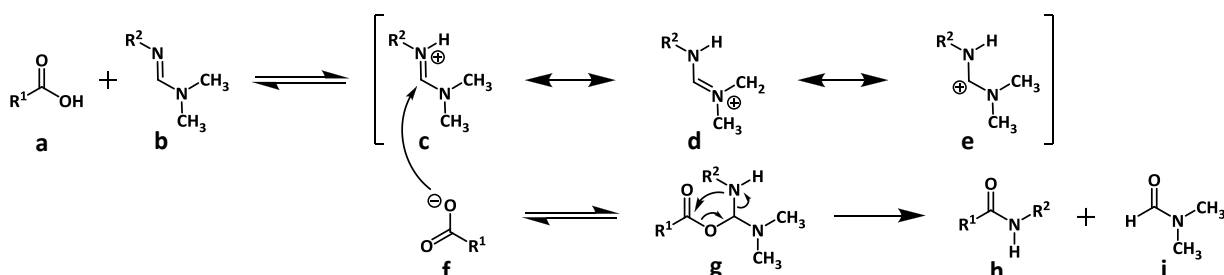
<sup>162</sup> A. Mekhalfia; R. Mutter; W. Heal; B. Chen, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5617.

<sup>163</sup> Y. Han; L. Cai, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5423.

<sup>164</sup> A. Vilsmeier; A. Haack, *Chem. Ber.*, **1927**, *60*, 119.

<sup>165</sup> M. D. Scott; H. Spedding, *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1603.

erfolgen würde. Dies ist der Iminstickstoff, da hier der Anteil der s-Orbitale an dem Orbital, in dem sich das freie Elektronenpaar befindet, am geringsten ist. Das so entstandene Iminiumion **3.38c** weist eine ausgeprägte Resonanzstabilisierung auf, bei der die positive Ladung nicht nur am dimethylsubstituierten Stickstoff **3.38d**, sondern auch am zentralen Kohlenstoffatom **3.38e** liegen kann. Das elektrophile Zentrum kann dann vom Carboxylat **3.38f** unter Ausbildung der neutralen Spezies **3.38g** angegriffen werden. Durch einen intramolekularen Angriff desamins am Carbonylkohlenstoff der Estergruppe würde sich im letzten Schritt das Amid **3.38h** bilden und DMF **3.38i** als Abgangsgruppe fungieren.



**Schema 3.38:** Hypothetischer Mechanismus zur Amidbildung

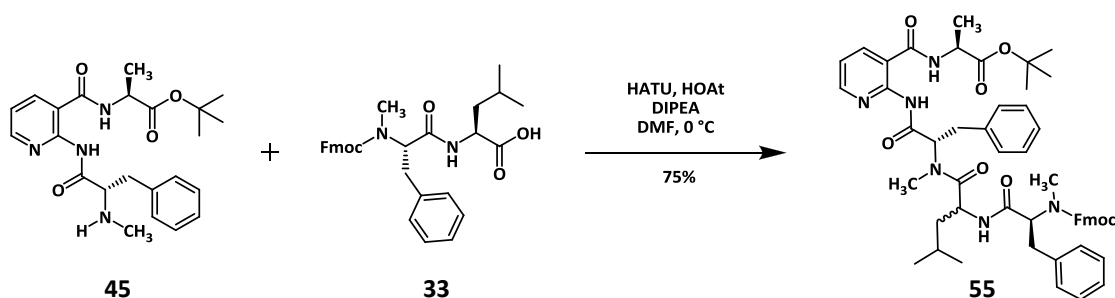
Diese Theorie wurde im Rahmen dieser Arbeit getestet, indem das Amidin **54** gelöst in verschiedenen Lösungsmitteln mit einem Äquivalent Fmoc-*N*-Methylphenylalanin versetzt wurde. Hierbei konnten jedoch keine Umsetzungen beobachtet werden. Auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur hatte keinen Einfluss auf die Umsetzung. Lediglich ab 100 °C war eine Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe der Carbonsäure-Komponente zu erkennen. Das Amidin zeichnet sich also durch eine ausgesprochen hohe Stabilität aus. Ob dies nur für Amidine gilt, die wie im Fall von **54** in Konjugation zu einem Aromaten stehen, wurde nicht untersucht. So ist es weiterhin denkbar, dass eine Kupplung zwischen einem aliphatischen Amidin und einer Carbonsäure möglich ist.

Gleichwohl ist die Kupplung zum gewünschten linearen Pentapeptid **53** nicht gelungen, weshalb das 2-Aminonicotinsäure-Derivat von Cycloaspeptid E nicht auf dem eingeschlagenen Weg synthetisiert werden kann. Allerdings konnten weitere wichtige Erkenntnisse gesammelt werden, die in die weiteren Synthesen einfließen.

### 3.2.4 Das 2-Aminonicotinsäure-Derivat – Route 3

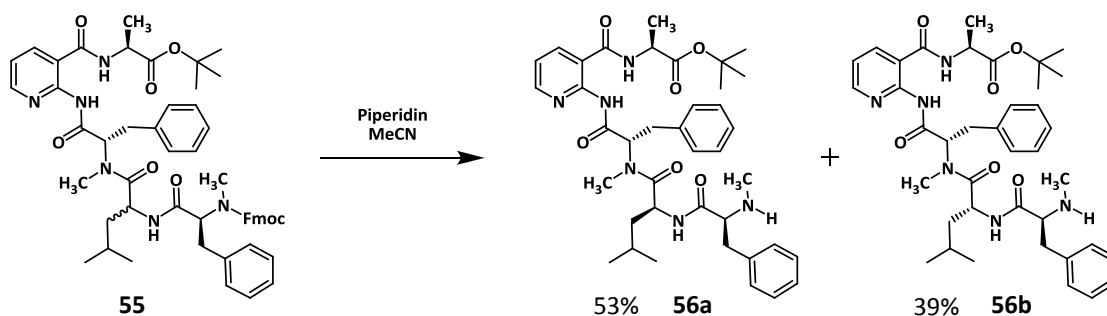
Die Synthese des 2-Aminonicotinsäure-Derivats erweist sich als anspruchsvoll. Bisher waren die beiden linearen Synthesestrategien nach den vorgestellten Wegen 2 und 4 (vgl. Schema 3.1) nicht erfolgreich. Da die Gründe hierfür unterschiedlich sind und Peptidfragmente, die 2-Aminonicotinsäure enthalten, dargestellt wurden, ist weiterhin davon auszugehen, dass das gewünschte Derivat herzustellen ist. Um genau dies zu untersuchen, soll nun eine konvergente Vorgehensweise verfolgt werden. Eine Epimerisierung, mit der hierbei zu rechnen ist, wird bewusst in Kauf genommen, da das primäre Ziel darin liegt, zu zeigen, dass das lineare Pentapeptid überhaupt synthetisiert werden kann, und anschließend die Makrocyclisierung generell durchführbar ist. Im Zuge der bereits vorgestellten Synthesen wurden zwei Bausteine dargestellt, die sich für eine konvergente Syntheseführung eignen. Dies sind zum einen das Tripeptid **45** (vgl. Schema 3.30), dessen *N*-Terminus als sekundäres Amin vorliegt und zum anderen das Dipeptid **33** (vgl. Schema 3.19), bei dem der *C*-Terminus

bereits deblockiert ist. Diese beiden Fragmente werden unter Verwendung von HATU als Kupplungsreagenz und HOAt als Additiv miteinander verknüpft (Schema 3.39).



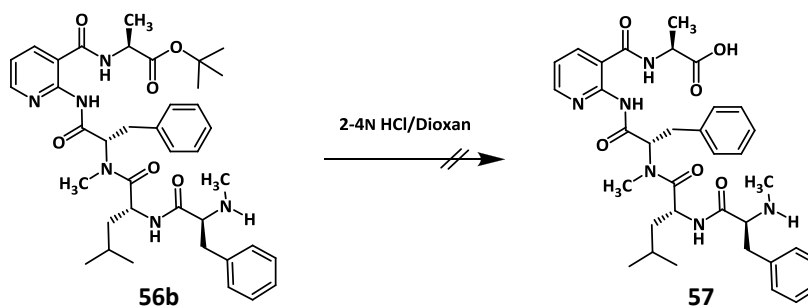
**Schema 3.39:** Epimerisierung bei der Kupplung zum Pentapeptid

Die Kupplung ergibt ein Produktgemisch aus zwei Substanzen mit einem fast identischen Retentionsfaktor. Folglich tritt die erwartete Epimerisierung, wahrscheinlich an der Leucin-Einheit, ein (vgl. Schema 3.20). Da sich die Mischung flashchromatographisch nicht trennen lässt, wird hierauf verzichtet und das Gemisch der beiden Epimere **55** isoliert, was in einer Ausbeute von 75% gelingt. Um die Makrocyclisierung durchführen zu können, müssen die beiden Schutzgruppen an den Enden der Pentapeptide **55** abgespalten werden. Die Deblockierung am N-Terminus kann durch Behandlung mit Piperidin in Acetonitril erreicht werden (Schema 3.40). Hierbei zeigen die beiden Produkte unterschiedliche Retentionsfaktoren, sodass es möglich ist, die beiden Epimere zu trennen. Das Hauptprodukt kann in einer Ausbeute von 53% und das Nebenprodukt in einer Ausbeute von 39% erhalten werden. Anhand dieser erzielten Ausbeuten findet die Zuordnung der absoluten Konfiguration statt. So wird davon ausgegangen, dass das Hauptprodukt die L-konfigurierte Leucin-Einheit und das Nebenprodukt die entsprechend epimerisierte D-Leucin-Einheit enthält.



**Schema 3.40:** Trennung der Epimere nach Abspaltung der Fmoc-Gruppe

Die Spaltung des *tert*-Butylesters am C-Terminus des Pentapeptids muss unter sauren Bedingungen durchgeführt werden, wofür 4N HCl in Dioxan zum Einsatz kommt.<sup>72</sup> Allerdings zeigt sich bei der dünnschichtchromatographischen Kontrolle der Deblockierung, dass das lineare Pentapeptid **56b**, welches als Testsubstanz verwendet wird, im sauren Milieu nicht stabil ist (Schema 3.41). So lassen sich auf der DC-Platte mehrere Verbindungen nachweisen, und eine massenspektrometrische Analyse ergibt keine Signale im zu erwartenden Massenbereich. Auch eine Verdünnung der sauren Lösung auf 2N ändert an diesem Ergebnis lediglich, dass die Reaktion langsamer verläuft.



**Schema 3.41:** Gescheiterte Spaltung des *tert*-Butylesters

Somit ist es unter sauren Bedingungen nicht möglich, den *tert*-Butylester zu spalten, ohne eine Fragmentierung des Pentapeptids zu verursachen. Begründet liegt dies wohl hauptsächlich an dem basischen Charakter der Nicotinsäure-Einheit. So lässt sich der Ringstickstoff protonieren und verschiebt hierdurch das Gleichgewicht zwischen der Amino- und der Iminoform (vgl. Schema 3.25). Dies kann wiederum zu einer leichteren Spaltung der Amidbindung zwischen der 2-Aminonicotinsäure- und der *N*-Methylphenylalanin-Einheit führen, die schon durch kleinste Mengen an Wasser ausgelöst werden kann. Somit empfiehlt sich zur Blockierung des C-Terminus eine Schutzgruppe, die wie der Benzylester, unter neutralen Bedingungen abgespalten werden kann. Letztlich lässt sich festhalten, dass die Makrocyclisierung zum gewünschten 2-Aminonicotinsäure-Derivat von Cycloaspeptid E aufgrund der gescheiterten Spaltung des *tert*-Butylesters zum beidseitig deblockierten Pentapeptid **57** nicht untersucht werden kann. Folglich stellt die Synthese dieses Derivats auch weiterhin ein ungelöstes Problem dar, wobei die bei den durchgeführten Versuchen gemachten Erfahrungen den Schluss nahe legen, dass eine solche Verbindung synthetisch generell herzustellen sein sollte.

### 3.2.5 Weitere Versuche zur Synthese von Derivaten von Cycloaspeptid E

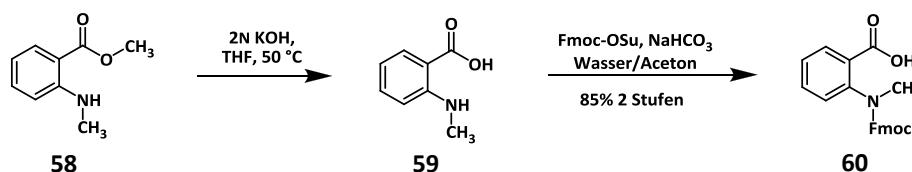
Der Fokus bei der Herstellung von Derivaten des Naturstoffs Cycloaspeptid E liegt im Rahmen dieser Arbeit auf Veränderungen an der Anthranilsäure-Einheit. Neben den Derivaten, die 3-Aminobenzoesäure oder 2-Aminonicotinsäure enthalten, wurden auch Versuche zur Darstellung von weiteren Derivaten unternommen. Diese konnten aus zeitlichen Gründen nicht intensiver verfolgt werden, sollen an dieser Stelle jedoch kurz beschrieben werden.

Cycloaspeptid E besitzt zwei *N*-methylierte Amidbindungen, die beide durch Phenylalanin eingebracht werden. Ein offensichtliches Derivat zeichnet sich somit durch eine dritte *N*-Methylgruppe aus, die sich am Stickstoff der Anthranilsäure befindet. Der Aufbau einer solchen Verbindung wird mit der Umsetzung von *N*-Methylantranilsäuremethylester **58** begonnen, der käuflich erhältlich ist. Dieser kann mit 2N wässriger Kaliumhydroxid-Lösung bei erhöhter Temperatur verseift<sup>166</sup> und die freie Aminosäure **59** mittels Fmoc-OSu zu Verbindung

<sup>166</sup> W. Lubisch; E. Beckenbach; S. Bopp; H.-P. Hofmann; A. Kartal; C. Kästel; T. Lindner; M. Metz-Garrecht; J. Reeb; F. Regner; M. Vierling; A. Möller, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2404.

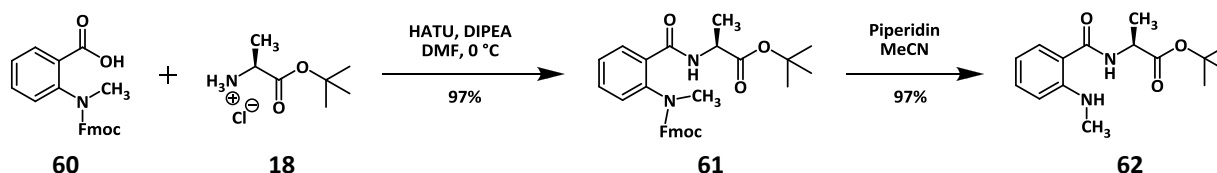


**60** blockiert werden (Schema 3.42). Über diese beiden Stufen lässt sich eine Ausbeute von 85% erzielen.



**Schema 3.42:** Aufbau der Fmoc-blockierten Aminosäure

Um der Synthesestrategie, die sich schon bei der Totalsynthese des Naturstoffs bewährt hat, zu folgen, wird im nächsten Schritt eine Kupplung mit dem *tert*-Butylester des Alanins vorgenommen. Standardmäßig finden hierbei HATU als Kupplungsreagenz und DIPEA als Base Anwendung, was in einer fast quantitativen Ausbeute von 97% resultiert. Die sich anschließende Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe verläuft mit Piperidin in Acetonitril problemlos in der gleichen Ausbeute (Schema 3.43).

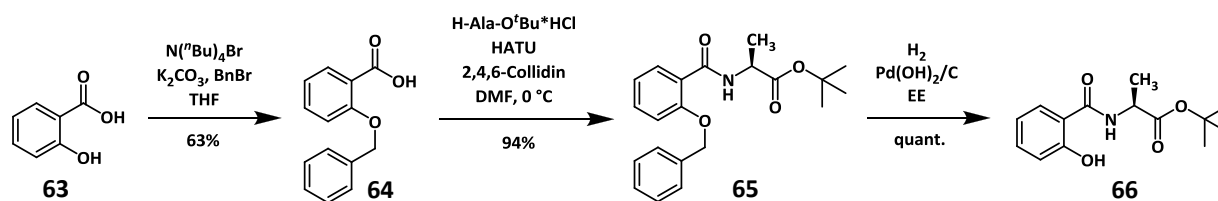


**Schema 3.43:** Kupplung zum Dipeptid und Deblockierung

Das so erhaltene Dipeptid **62** steht somit für weitere Umsetzungen zur Verfügung, die jedoch an dieser Stelle nicht mehr unternommen wurden.

Eine weitere Variation der Anthranilsäure-Einheit besteht in der Substitution des Stickstoffs durch ein Sauerstoffatom, sodass es sich um eine Salicylsäure-Einheit handelt. Die ersten Schritte zur Synthese eines solchen Derivats beginnen bei der ungeschützten Salicylsäure **63**, die unter Verwendung von Tetrabutylammoniumbromid und Kaliumcarbonat mit Benzylbromid zum entsprechenden Benzylether **64** umgesetzt wird.<sup>167</sup> Hierbei wird nach flashchromatographischer Reinigung eine Ausbeute von 63% erhalten. Die Carbonsäure **80** kann anschließend mit dem Alanin-*tert*-butylester **18** zu **65** gekuppelt werden, was in 94% Ausbeute gelingt. Die Deblockierung der *ortho*-ständigen Hydroxyfunktion wird hydrogenolytisch mit dem *Pearlman*-Katalysator<sup>127</sup> in quantitativer Ausbeute bewerkstelligt, wobei der freie Alkohol **66** als Produkt anfällt (Schema 3.44).

<sup>167</sup> J. Pandey; M. Mishra; S. S. Bisht; A. Sharma; R. P. Tripathi, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 695.



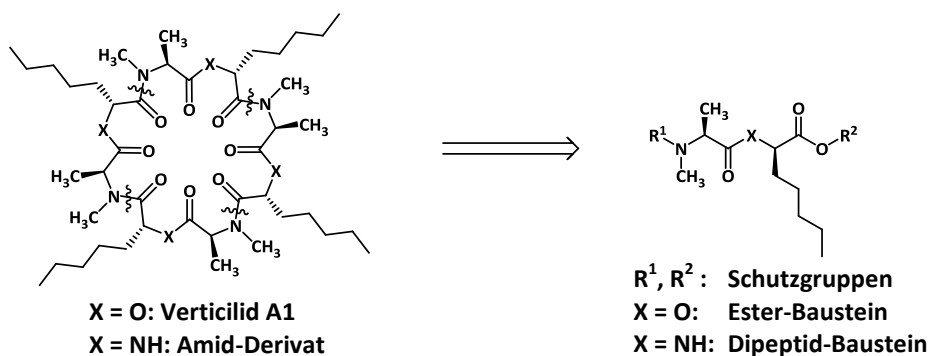
**Schema 3.44:** Erste Syntheseschritte zum Salicylsäure-Derivat

Es ist jedoch zweifelhaft, ob sich der Baustein **66** überhaupt zur Darstellung eines Salicylpeptids eignet. Schließlich haben die bisherigen Synthesen zum 2-Aminonicotinsäure-Derivat sowie die Totalsynthese zum Cycloaspeptid E selbst gezeigt, dass es sehr schnell zur Bildung eines Diketopiperazins kommen kann (vgl. Schema 3.8 und 3.31). Genau diese intramolekulare Reaktion wäre jedoch wahrscheinlich, wenn der Carbonylkohlenstoff, an dem das freie Amin angreifen müsste, statt zu einer Amid- zu einer Phenolesterbindung gehört. Folglich erscheint es nicht aussichtsreich, die nächsten Aminosäure-Einheiten anzuknüpfen. Auch ein weiterer Aufbau der linearen Kette am C-Terminus ausgehend von Verbindung **65** ist aufgrund der zu befürchtenden Epimerisierung wenig sinnvoll. Aus diesem Grund wird die Synthese an dieser Stelle nicht weiter fortgeführt.

### 3.3 Derivate von Verticilid A1

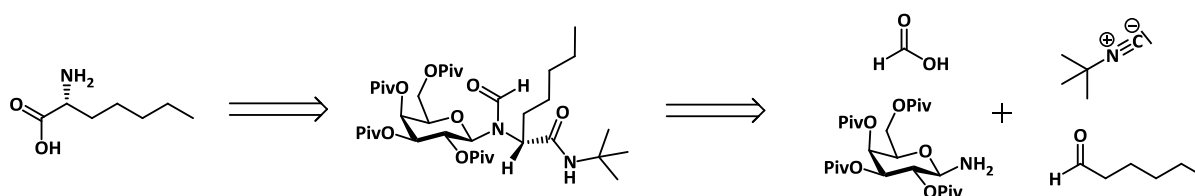
#### 3.3.1 Retrosynthetische Betrachtung

Verticilid A1 ist ein 24-gliedriges, cyclisches Depsipeptid, das eine alternierende Reihenfolge von Amid- und Esterbindungen aufweist.<sup>72,73,74</sup> Dieser hoch symmetrische Naturstoff ist vor allem durch seine zehnmal stärker ausgeprägte Koordination an den Ryanodin-Rezeptor von Insekten als an diejenigen von Säugetieren bekannt geworden.<sup>73</sup> Diese Eigenschaft der Differenzierung bildet die Grundlage des Potentials dieser Verbindung als Insektizid mit einem für den Anwender geringen toxischen Risiko. Es existieren bisher zwei Totalsynthesen von Verticilid A1, die in den letzten Syntheseschritten identisch sind.<sup>72,123</sup> So wird in beiden jeweils ein Ester aufgebaut, der aus *N*-Methyl-L-alanin und (*R*)-2-Hydroxyheptansäure besteht und sechs von insgesamt 24 Ringgliedern enthält. Aus diesem Ester-Baustein wird durch Kupplung mit sich selbst und erneuter Kupplung des entstandenen Bausteins die lineare 24-gliedrige Kette aufgebaut, die anschließend zum Naturstoff cyclisiert wird (Schema 3.45). Genau diese Synthesestrategie soll nun für die Darstellung eines Derivats von Verticilid A1 genutzt werden. Hierbei handelt es sich um das Amid-Derivat, bei dem alle vier Esterbindungen des Naturstoffs durch Amidbindungen ersetzt sind. Eine solche Verbindung gibt Aufschluss darüber, wie wichtig die Esterbindungen für die biologische Aktivität sind. Für die Synthese dieses Amid-Derivats wird somit anstelle eines Esters ein Dipeptid-Baustein benötigt, der aus *N*-Methyl-L-alanin und (*R*)-2-Aminoheptansäure aufgebaut ist (Schema 3.45).



**Schema 3.45:** Retrosynthese von Verticilid A1 und dessen Amid-Derivat

Da enantiomerenreine (*R*)-2-Aminoheptansäure nicht kommerziell erhältlich ist, muss diese selektiv dargestellt werden. Hierfür soll eine von Kunz *et al.*<sup>168</sup> entwickelte Methode angewendet werden, die auf einer asymmetrischen *Ugi*-Reaktion<sup>92</sup> an einem Galactosylamin-Auxiliar basiert (Schema 3.46). Als weitere Edukte finden hierbei neben Hexanal eine Isonitril-Komponente und eine Carbonsäure Anwendung.



**Schema 3.46:** Asymmetrische, Auxiliar-gestützte Synthese von (*R*)-2-Aminoheptansäure

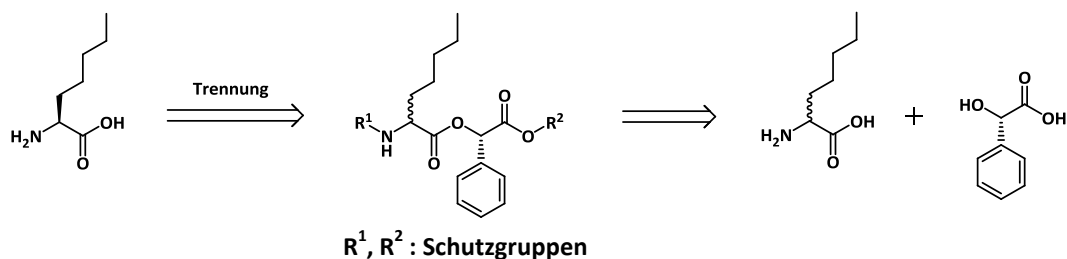
Durch eine parallele Herstellung von (*S*)-2-Aminoheptansäure ist es zusätzlich möglich, den Ester-Baustein analog zur bekannten Route zu synthetisieren. Mit beiden Bausteinen in Händen lassen sich dann gemischte Derivate von Verticilid A1 darstellen, die jeweils zwei Ester- und zwei nicht methylierte Amidbindungen enthalten. Anstelle der Auxiliar-gestützten Synthese von (*S*)-2-Aminoheptansäure, beginnend mit der fünfstufigen Darstellung des entsprechenden Arabinosylamins,<sup>169</sup> soll die gewünschte (*S*)-Aminosäure stattdessen durch eine Racemattrennung gewonnen werden. Hierbei können die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von Diastereomeren ausgenutzt werden. So sollen aus der racemischen 2-Aminoheptansäure die entsprechenden Diastereomere mit (*S*)-Mandelsäuremethylester hergestellt und versucht werden, diese flashchromatographisch zu trennen (Schema 3.47).<sup>170</sup>

Der Vorteil bei diesem Verfahren im Rahmen der vorliegenden Arbeit liegt darin, dass parallel zu (*S*)- auch (*R*)-2-Aminoheptansäure anfällt, und dieses Enantiomer zusätzlich für den Aufbau des oben beschriebenen Dipeptid-Bausteins verwendet werden kann.

<sup>168</sup> H. Kunz; W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 651.

<sup>169</sup> H. Kunz; W. Pfrengle; W. Sager, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4109.

<sup>170</sup> F. Berhal; S. Tardy; J. Pérard-Viret; J. Royer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 437.

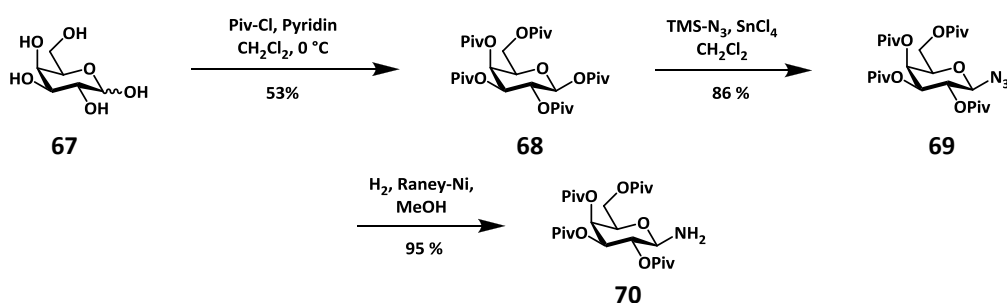


**Schema 3.47:** Gewinnung von (*S*)-2-Aminoheptansäure durch Racemattrennung

Somit liegen die Schwerpunkte auf der enantiomerenreinen Gewinnung von (*R*)- und (*S*)-2-Aminoheptansäure, um daraus den Dipeptid- und den Ester-Baustein herzustellen. Aus dem Dipeptid-Baustein soll dann das Amid-Derivat von Verticilid A1 aufgebaut werden. Die Kombination von Amid- und Ester-Bausteinen kann anschließend zu gemischten Derivaten führen.

### 3.3.2 Auxiliar-gestützte Darstellung von (*R*)-2-Aminoheptansäure

Um (*R*)-2-Aminoheptansäure stereoselektiv herzustellen, wird 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin **70** benötigt, das als Kohlenhydrat-Auxiliar<sup>168</sup> in einer *Ugi*-Vierkomponenten-Reaktion<sup>92</sup> dient. Dieses Galactosylamin lässt sich in drei Stufen ausgehend von  $\alpha,\beta$ -D-Galactose **67** nach literaturbekannten Vorschriften herstellen (Schema 3.48).<sup>171,172,123</sup> So werden zunächst alle Hydroxyfunktionen des Kohlenhydrats mit Hilfe von Pivaloylchlorid und Pyridin als Base blockiert. Durch Kristallisation kann aus dem hierbei entstehenden Anomerengemisch das reine  $\beta$ -Anomer **68** in 53%iger Ausbeute erhalten werden.



**Schema 3.48:** Dreistufige Synthese von 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin

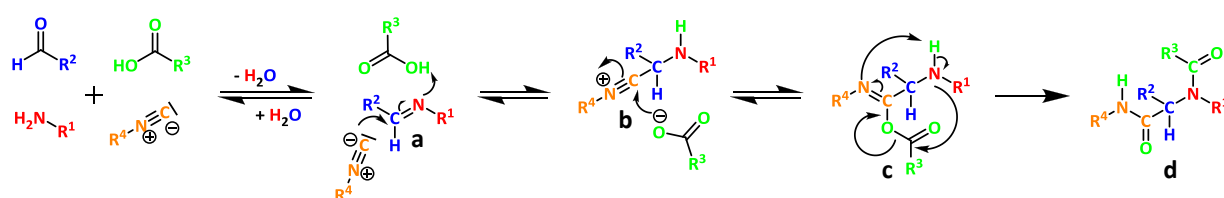
Die Einführung einer Stickstofffunktion wird durch die Umsetzung von **68** mit Trimethylsilylazid ermöglicht, wobei Zinn(IV)-chlorid als Lewis-Säure fungiert. Das in 86% erhaltene Galactosylazid **69** kann anschließend hydrogenolytisch in das gewünschte Galactosylamin **70** überführt werden. Hierzu sollte das als Katalysator dienende Raney-Nickel

<sup>171</sup> H. Kunz; W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1987**, 26, 557.

<sup>172</sup> W. Sager, *Stereokontrolle durch Kohlenhydrate in Synthesen von Glycosiden und  $\alpha$ -Aminonitrilen*, Dissertation, Universität Mainz, **1987**.

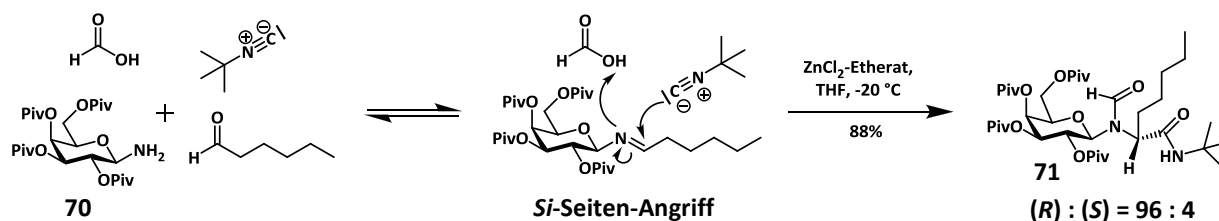
neutral gewaschenen sein, um eine *N*-Alkylierung und eine Anomerisierung zu verhindern.<sup>128</sup> Die Reinigung des Kohlenhydrat-Auxiliars gelingt durch Umkristallisation, sodass das Galactosylamin **70** mit 95% Ausbeute in der dritten Stufe und insgesamt in 43% Ausbeute ausgehend von D-Galactose hergestellt wurde.

Das Auxiliar wird in der stereoselektiven *Ugi*-Reaktion<sup>92,168</sup> eingesetzt. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Mehrkomponentenreaktion, da neben dem Amin ein Aldehyd, eine Carbonsäure und ein Isonitril als Edukte dienen. Mechanistisch<sup>173</sup> verläuft diese Reaktion so, dass sich zunächst das Imin **3.49a** aus dem Amin und der Carbonyl-Komponente bildet (Schema 3.49). Die Protonierung des an der Doppelbindung beteiligten Stickstoffs durch die Carbonsäure bewirkt eine Aktivierung, wodurch der nukleophile Kohlenstoff der Isonitril-Komponente am  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoff des Imins **3.49a** angreift. Diesem folgt ein nukleophiler Angriff der Carboxylat-Einheit am Kohlenstoffatom der ehemaligen Isonitril-Komponente von Verbindung **3.49b**. Eine Verschiebung der Acylgruppe von Zwischenprodukt **3.49c** an den Stickstoff der früheren Amin-Komponente beendet die Reaktion durch einen irreversiblen Schritt zum *N*-Acyl-Amid **3.49d**.



**Schema 3.49:** Mechanismus der *Ugi*-Vierkomponenten-Reaktion<sup>173</sup>

Der entscheidende Schritt bei dieser Reaktion ist der nukleophile Angriff der Isonitril-Einheit an der C=N-Doppelbindung, da hierbei aus einem  $sp^2$ - ein  $sp^3$ -hybridisierter Kohlenstoff entsteht, und somit das Stereozentrum gebildet wird. Genau dieser bestimmende Angriff verläuft bei Verwendung des Galactosylamin-Auxiliars **70** selektiv ab.<sup>168</sup> So wird die *Re*-Seite des sich bildenden Imins aus Auxiliar und Hexanal von der voluminösen Pivaloylgruppe in Position 2 des Zucker-Bausteins vollständig abgeschirmt (Schema 3.50).

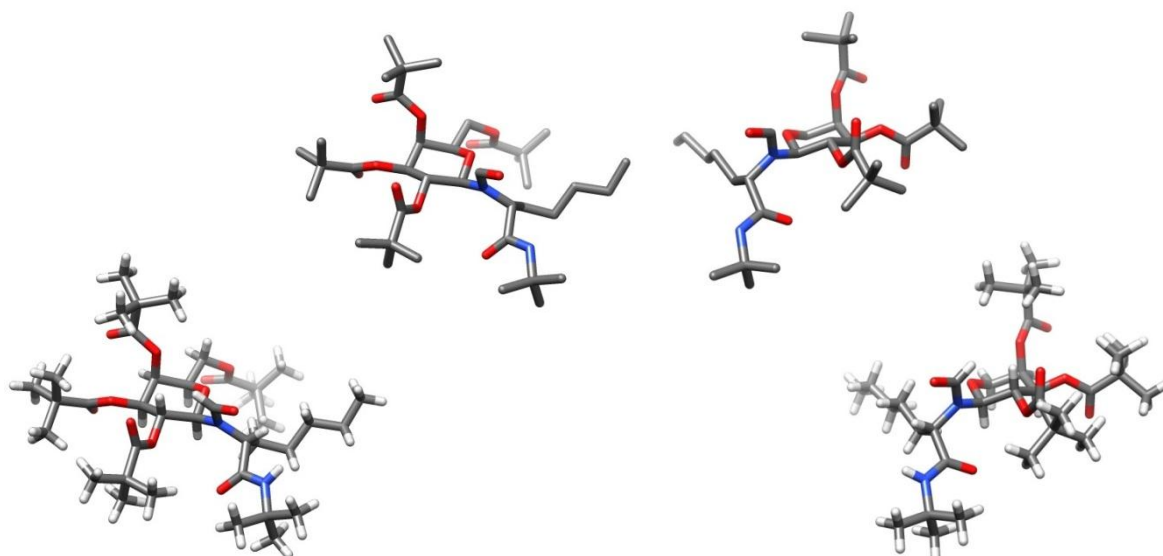


**Schema 3.50:** *Ugi*-Vierkomponenten-Reaktion am Galactosyl-Auxiliar

Dies hat zur Folge, dass der Angriff des verwendeten *tert*-Butylisonitrils nur von der *Si*-Seite aus erfolgen kann, und die Reaktion folglich asymmetrisch verläuft. Durchgeführt wird die *Ugi*-Reaktion<sup>92,168</sup> bei -20 °C in THF und unter Zuhilfenahme von Zink(II)-chlorid-Etherat als

<sup>173</sup> S. Marcaccini; T. Torroba, *Nat. Protoc.*, **2007**, 2, 632.

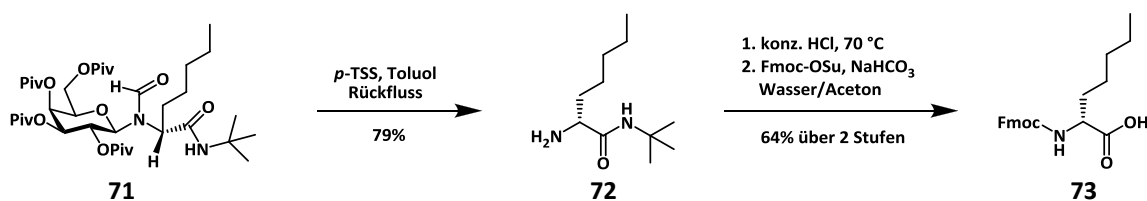
Lewis-Säure.<sup>168,174</sup> Als Carbonsäure-Komponente fungiert Ameisensäure. Die beiden möglichen Diastereomere bilden sich in einem Verhältnis von 96:4, wobei das gewünschte (*R*)-Haupt- vom (*S*)-Nebenprodukt flashchromatographisch abgetrennt und in 88% Ausbeute gewonnen wird. Dass es sich bei der isolierten Verbindung auch tatsächlich um das *Ugi*-Produkt **71** handelt, zeigt die erhaltene Kristallstruktur (Abb. 3.5).



**Abb. 3.5:** Kristallstrukturen der *Ugi*-Produkte auf Basis von Galactose (links) und Arabinose<sup>123</sup> (rechts), ohne eingeblendete Wasserstoffatome (oben) und mit (unten)

Anhand dieser ist gut zu erkennen, dass das  $sp^3$ -Zentrum tatsächlich die (*R*)-Konfiguration besitzt. Dieses *Ugi*-Produkt verhält sich zu dem *Ugi*-Produkt, das bei der Totalsynthese<sup>123</sup> von Verticilid A1 erhalten wurde und erst später kristallisierte, nahezu wie sein Spiegelbild. Nur durch die fehlende Gruppe an Position 5 der Arabinose-Einheit unterscheiden sich diese beiden Substanzen, weshalb man sie auch als Pseudoenantiomere bezeichnet. Somit hat sich das im Arbeitskreis Kunz<sup>168</sup> entwickelte Konzept zur Auxiliar-gestützten Synthese bewährt. Um nun zur gewünschten (*R*)-2-Aminosäure zu gelangen, müssen die *N*-Formylgruppe sowie der Galactose-Baustein abgespalten, und die *tert*-Butylamid-Bindung hydrolysiert werden.<sup>172,174</sup> Die ersten beiden Gruppen können durch *para*-Toluolsulfonsäure in Toluol unter Rückfluss entfernt werden, wobei das freie  $\alpha$ -Aminoheptansäureamid **72** in einer Ausbeute von 79% erhalten wird (Schema 3.51). Die stabilere Amidbindung lässt sich erst durch Behandlung mit konzentrierter Salzsäure bei erhöhter Temperatur hydrolysieren. Allerdings ist eine Isolierung der freien Aminosäure aus diesem Reaktionsgemisch schwierig, weshalb diese mittels Fmoc-OSu in die am *N*-Terminus blockierte Aminosäure **73** überführt wird. Diese lässt sich dann wesentlich leichter reinigen. So kann Verbindung **73** über zwei Stufen in einer Ausbeute von 64% gewonnen werden.

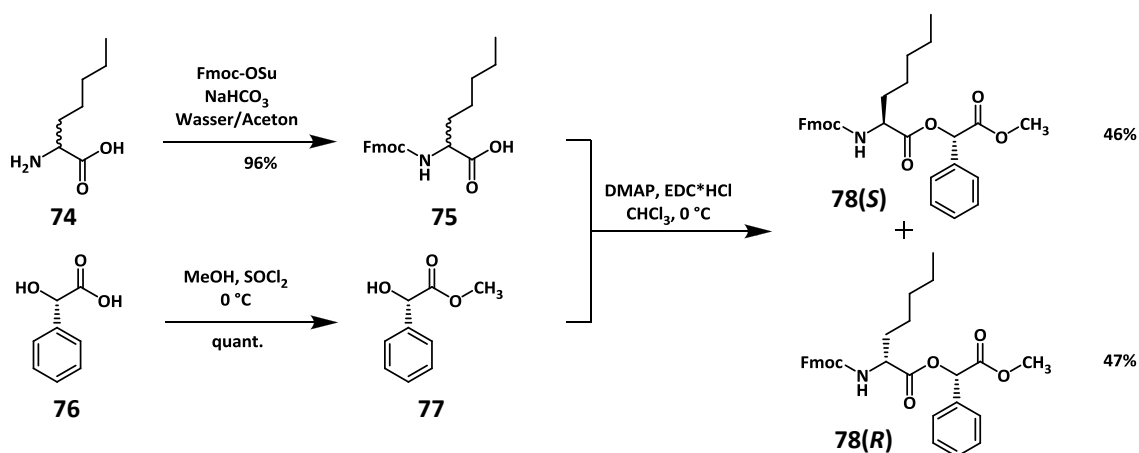
<sup>174</sup> W. Pfrengle, *Diastereoselektive C-C-Verknüpfungen mit Kohlenhydraten als chiralen Auxiliaren*, Dissertation, Universität Mainz, 1988.



Schema 3.51: Gewinnung von (*R*)-Fmoc-2-Aminoheptansäure

### 3.3.3 Racemattrennung zur Gewinnung von (*S*)-2-Aminoheptansäure

(*S*)-2-Aminoheptansäure soll ausgehend von der käuflichen racemischen Aminosäure **74** durch eine Racemattrennung gewonnen werden. Diese muss mit einer enantiomerenreinen Verbindung verknüpft werden, die sich nach erfolgter Trennung auch gut wieder abspalten lässt. Die Wahl fällt hierbei auf (*S*)-Mandelsäuremethylester<sup>170</sup> **77**, da diese Verbindung eine Hydroxygruppe in benzylicher Position aufweist. Durch Veresterung mit dieser funktionellen Komponente entsteht folglich ein substituierter Benzylester, dessen Carboxyfunktion sich durch Hydrogenolyse wieder freilegen lässt.<sup>170</sup> Um den *N*-Terminus von 2-Aminoheptansäure zu blockieren, wird auf die Fmoc-Schutzgruppe zurückgegriffen, die nicht nur leicht eingeführt, sondern ebenfalls unter Katalyse mit elementarem Wasserstoff entfernt werden kann.<sup>175</sup> Die Blockierung der Aminosäure wird standardmäßig mit Fmoc-OSu und Natriumhydrogencarbonat in einem Wasser/Aceton-Gemisch durchgeführt und ergibt Verbindung **75** in einer Ausbeute von 96% (Schema 3.52). Durch Behandlung von (*S*)-Mandelsäure **76** mit Thionylchlorid in Methanol wird in Analogie zur Veresterung von Aminosäuren der für die anschließende Kupplung benötigte (*S*)-Mandelsäuremethylester **77** in quantitativer Ausbeute gewonnen.<sup>176</sup>



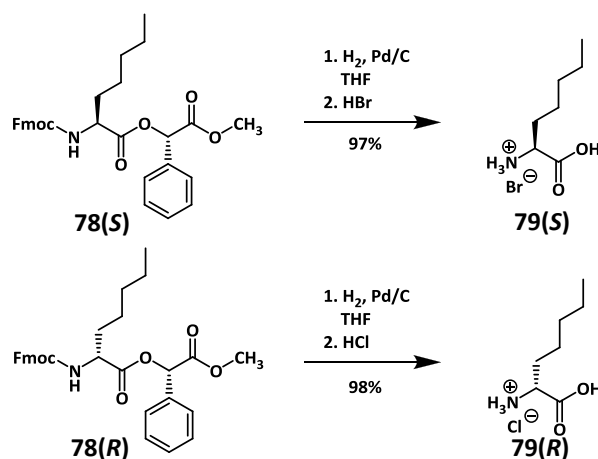
Schema 3.52: Synthese der beiden Diastereomere **78(S)** und **78(R)** sowie deren Trennung

<sup>175</sup> J. Martinez; J. C. Tolle; M. Bodanszky, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3596.

<sup>176</sup> M. Brenner; W. Huber, *Helv. Chim. Acta*, **1953**, *36*, 1109.

Die Verknüpfung dieser beiden Bausteine **75** und **77** lässt sich unter Verwendung von EDC-Hydrochlorid als Kupplungsreagenz und DMAP als Katalysator in Chloroform mit vollständigem Umsatz bewerkstelligen. Die beiden entstandenen Diastereomere **78(S)** und **78(R)** werden zunächst als Gemisch isoliert, um sie flashchromatographisch zu trennen. Hierfür sind zahlreiche Chromatographie-Durchläufe nötig, da die Retentionsfaktoren sehr dicht beieinander liegen, und es sich um eine im Vergleich zur Trennleistung große Substanzmenge handelt. Durch diese aufwendige Reinigung der Diastereomere ergibt sich nicht, wie erwartet, ein zeitlicher Gewinn im Vergleich zu einer asymmetrischen Synthese an einem Auxiliar. Der Zeitaufwand dürfte sich in beiden Fällen in einem ähnlichen Rahmen bewegen.

Die Freisetzung von (*S*)-2-Aminoheptansäure aus Verbindung **78(S)** gelingt hydrogenolytisch (Schema 3.53).<sup>170,175</sup>



**Schema 3.53:** Hydrogenolytische Freisetzung der Aminosäuren

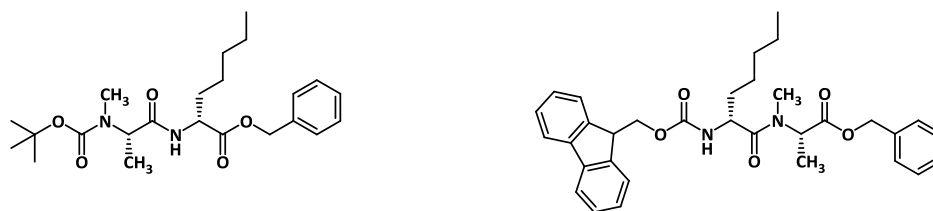
Hierzu wird **78(S)** in THF gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle versetzt. Nach achttägigem Rühren in einer Wasserstoffatmosphäre ist die Reaktion beendet, wobei sich aus der Mandelsäure-Einheit Phenylelessigsäuremethylester bildet. Durch Extraktion einer kleinen Menge der gefilterten Reaktionslösung mit 4N HCl wird die gewünschte (*S*)-2-Aminoheptansäure als Hydrochlorid erhalten. Erst der Vergleich des Drehwertes von dieser Verbindung mit Literaturdaten<sup>177</sup> macht die Zuordnung der beiden Diastereomere **78(S)** und **78(R)** möglich. Die Hauptmenge der gefilterten Reaktionslösung wird jedoch mit 4N HBr extrahiert, da im nächsten Reaktionsschritt die  $\alpha$ -Bromverbindung hergestellt werden soll. So wird das entsprechende Hydrobromid **79(S)** in einer 97%igen Ausbeute erhalten. Das bei der Racemattrennung ebenfalls angefallene Diastereomer **78(R)** wird analog umgesetzt und die freie Aminosäure als Hydrochlorid **79(R)** in 98% Ausbeute gewonnen.

<sup>177</sup> J. E. Baldwin; A. C. Spivey; C. J. Schofield; J. B. Sweeney, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6309.



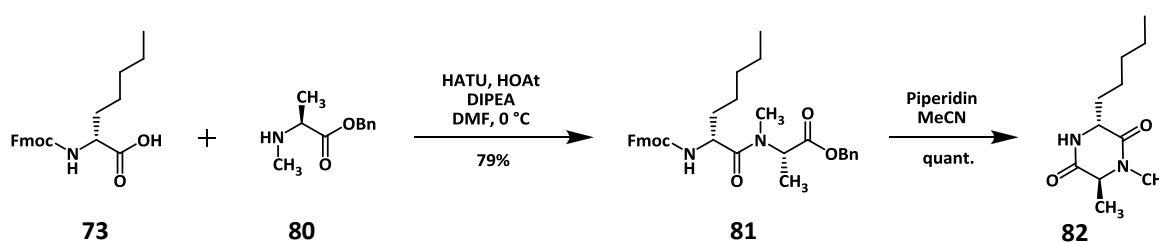
### 3.3.4 Synthese des Dipeptid-Bausteins

Der Dipeptid-Baustein besteht aus (*R*)-2-Aminoheptansäure und *N*-Methylalanin, die über eine Amidbindung miteinander verknüpft sind. Hierbei ergeben sich grundsätzlich zwei Anordnungsmöglichkeiten. Entweder ist der *N*- oder der *C*-Terminus der Heptansäure-Komponente an der Amidbindung beteiligt. Als Schutzgruppen haben sich bei den Totalsynthesen<sup>72,123</sup> von Verticilid A1 die Boc-Gruppe und der Benzylester bewährt, da beide orthogonal stabil zueinander sind. Somit ergibt sich zum einen der in Abbildung 3.6 links gezeigte Dipeptid-Baustein. Dieser stellt das Analogon zu dem bei den Totalsynthesen<sup>72,123</sup> von Verticilid A1 verwendeten Ester-Baustein dar.



**Abb. 3.6:** Dipeptid-Baustein (links) und *N*-Methyl-Amid-Baustein (rechts)

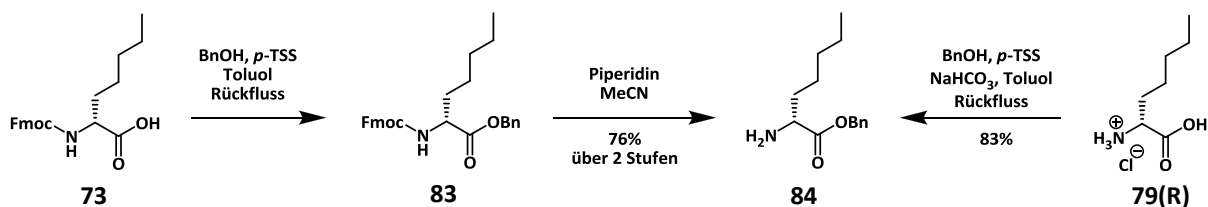
Da aus der stereoselektiven Darstellung von (*R*)-2-Aminoheptansäure die bereits am *N*-Terminus blockierte Aminosäure **73** erhalten wurde, ergibt sich zum anderen als *N*-Methyl-Amid-Baustein die in Abbildung 3.6 rechts gezeigte Verbindung. Diese kann direkt aus der Carbonsäure **73** durch Kupplung mit dem Benzylester **80** von *N*-Methylalanin dargestellt werden. Ein großer Vorteil dieses Dipeptids ist, dass bei einer Kupplung mit sich selbst später die Amin-Komponente als primäres und nicht als reaktionsträgeres sekundäres Amin eingesetzt wird. Die Kupplung zu dem *N*-Methyl-Amid-Baustein wird unter Verwendung von HATU als Kupplungsreagenz und HOAt als Additiv durchgeführt. Als Base kommt bei dieser Reaktion DIPEA zum Einsatz. Die Knüpfung der *N*-Methyl-Amid-Bindung zu Verbindung **81** gelingt in einer Ausbeute von 79% (Schema 3.54).



**Schema 3.54:** Synthese des *N*-Methyl-Amid-Bausteins und Bildung des Diketopiperazins

Auch wenn dieser Baustein **81** sich gut darstellen lässt, zeigt sich bei der Deblockierung am *N*-Terminus, dass er für die weitere Synthese nicht geeignet ist, da sich bei der Behandlung mit Piperidin in Acetonitril sofort das entsprechende Diketopiperazin **82** bildet. Die gleiche intramolekulare Reaktion lässt sich auch bei dem entsprechenden *tert*-Butyl- und Triphenylmethylester beobachten. Diese Versuche wurden jedoch lediglich mittels

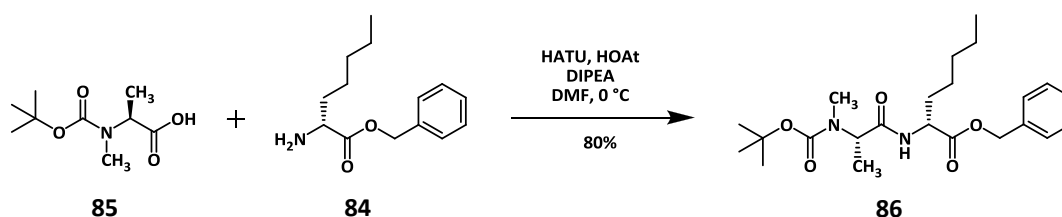
Dünnschichtchromatographie analysiert. Somit scheinen Dipeptide, die über eine methylierte Amidbindung verknüpft sind, prädestiniert für eine intramolekulare Cyclisierung zum Diketopiperazin zu sein, sobald der primäre *N*-Terminus deblockiert wird (vgl. Schema 3.16). Nachdem sich der *N*-Methyl-Amid-Baustein **81** als nicht geeignet erwiesen hat, soll nun der alternative Dipeptid-Baustein hergestellt werden. Hierfür ist der Benzylester **84** von (*R*)-2-Aminoheptansäure nötig, der auf zwei unterschiedlichen Wegen dargestellt wird.<sup>178</sup>



**Schema 3.55:** Zwei Wege zur Darstellung von (*R*)-2-Aminoheptansäurebenzylester

Ausgehend von der Fmoc-geschützten Aminosäure **73** wird die beidseitig blockierte Verbindung **83** durch Refluxieren mit Benzylalkohol und *para*-Toluolsulfonsäure in Toluol erhalten. Von dieser kann im basischen Milieu mittels Piperidin in Acetonitril die Fmoc-Schutzgruppe abgespalten werden. Beide Schritte verlaufen in einer Gesamtausbeute von 76%. Die andere Route zum gewünschten Benzylester **84** geht von dem Hydrochlorid **79(R)** der freien Aminosäure aus. Dieses wird mit einem Äquivalent Natriumhydrogencarbonat versetzt und ebenfalls mit Benzylalkohol und *para*-Toluolsulfonsäure in Toluol unter Rückfluss gerührt. Dabei lässt sich eine Ausbeute von 83% erzielen (Schema 3.55).

Nun kann (*R*)-2-Aminoheptansäurebenzylester **84** mit der *N*-Methylalanin-Einheit **85** gekuppelt werden. Hierbei werden die gleichen Bedingungen gewählt, wie schon bei der Kupplung zu Baustein **81** (Schema 3.56).



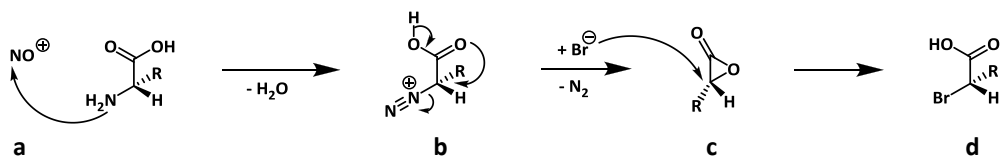
**Schema 3.56:** Synthese des Dipeptid-Bausteins

Der Dipeptid-Baustein **86** lässt sich so in einer Ausbeute von 80% gewinnen. Durch das methylierte Amin am *N*-Terminus ist eine intramolekulare Cyclisierung dieser Verbindung unwahrscheinlich. Sie ist somit für den Aufbau des Amid-Derivats von Verticilid A1 geeignet.

<sup>178</sup> Analog zu: O. Garcia; E. Nicola; F. Albericio, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5319.

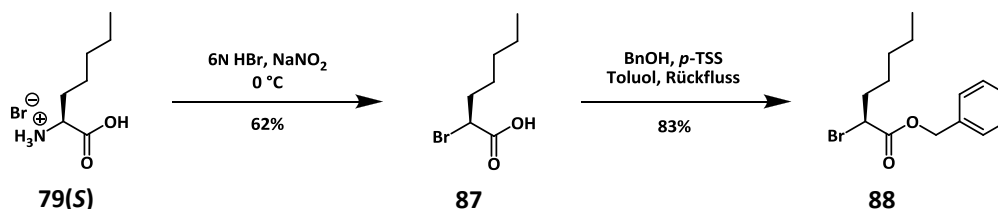
### 3.3.5 Synthese des Ester-Bausteins

Der Ester-Baustein in Verticilid A1 (vgl. Schema 3.45) besteht aus (*R*)-2-Hydroxyheptansäure und *N*-Methylalanin. Für ein Derivat soll unter Verwendung der (*S*)-2-Aminoheptansäure nach der analogen Syntheseroute<sup>123</sup> vorgegangen werden. Die (*S*)-Aminosäure **79(S)** wurde als Hydrobromid durch Racemattrennung wie oben beschrieben enantiomerenrein gewonnen. Diese kann nun durch Diazotierung in Anwesenheit von Bromwasserstoffsäure in die  $\alpha$ -Bromsäure überführt werden.<sup>179,180</sup> Hierzu wird die Aminosäure in 6N HBr gelöst und bei 0 °C mit Natriumnitrit versetzt. Das sich so bildende Nitrosylkation **3.57a** erzeugt aus der Aminofunktion die entsprechende Diazoniumverbindung **3.57b** (Schema 3.57). Die Eliminierung von Stickstoff aus diesem Zwischenprodukt findet durch einen nukleophilen Angriff eines Carboxylat-Sauerstoffs am  $\alpha$ -Kohlenstoff in einer  $S_N2$ -Reaktion statt. Das als Zwischenprodukt entstehende  $\alpha$ -Lacton **3.57c** wird durch ein Bromidion geöffnet, wobei die  $\alpha$ -Bromsäure **3.57d** entsteht. Die doppelte Inversion des Stereozentrums bei diesen Reaktionsschritten führt in der Summe zur Retention der ursprünglichen (*S*)-Konfiguration.<sup>181</sup>



Schema 3.57: Mechanismus der Bromierung unter Retention der Konfiguration<sup>181</sup>

Die Substitution der Aminogruppe durch ein Bromatom zu (*S*)-2-Bromheptansäure **87** gelingt so in einer Ausbeute von 62% (Schema 3.58). Als Schutzgruppe für die Carboxyfunktion dient ein Benzylester. Dieser wird jedoch nicht wie bei der Totalsynthese<sup>123</sup> von Verticilid A1 über den Chlorameisensäurebenzylester und Pyridin eingeführt,<sup>182</sup> da diese Bedingungen das Risiko einer Epimerisierung mit sich bringen. Bedingt wird dies durch die Tatsache, dass das  $\alpha$ -Proton eines  $\alpha$ -Bromcarbonsäureesters C-H-acid ist und im Gegensatz zur freien Carbonsäure im basischen Milieu nicht durch die negative Ladung der Carboxylatfunktion vor einer Deprotonierung bewahrt wird.



Schema 3.58: Einführung von Brom und Blockierung der Säurefunktion

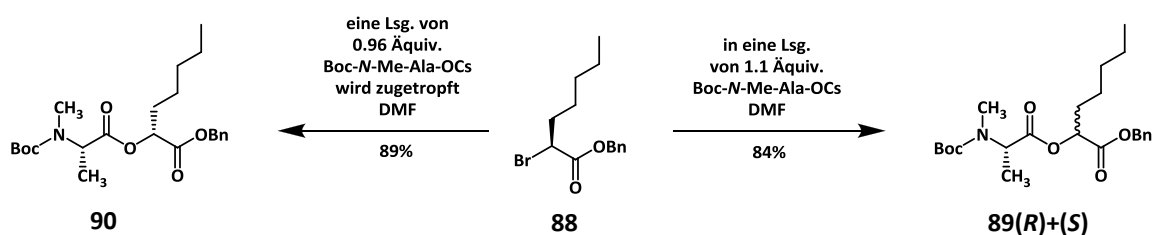
<sup>179</sup> S.-C. J. Fu; S. M. Birnbaum; J. P. Greenstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6054.

<sup>180</sup> H.-G. Lerchen; H. Kunz, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5257.

<sup>181</sup> H.-G. Lerchen, *Die Synthese und das selektive Komplexierungsverhalten von stereoisomeren enniatinanalogen Cyclodepsipeptiden*, Dissertation, Universität Mainz, **1987**.

<sup>182</sup> J. E. Baldwin; M. Otsuka; P. M. Wallace, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3097.

Zur Verhinderung der Epimerisierung soll der Benzylester unter sauren Bedingungen gebildet werden. Dies geschieht mit *para*-Toluolsulfonsäure in einer Lösung von Benzylalkohol in Toluol unter Rückfluss.<sup>183</sup> Hierbei wird der (*S*)-2-Bromheptansäurebenzylester **88** in 83% Ausbeute gewonnen (Schema 3.58). Mit Verbindung **88** ist es nun möglich, den Ester-Baustein zu synthetisieren.<sup>123,180</sup> Hierzu wird das Cäsiumsalz von Boc-blockiertem *N*-Methylalanin mittels Cäsiumcarbonat hergestellt und in wasserfreiem DMF gelöst. Zu dieser Lösung tropft man eine Lösung des Bromesters **88** in DMF. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemischs zeigt sich jedoch, dass man zwei Epimere **89** erhält, wofür zwei Gründe verantwortlich sein können. Zum einen wurde ein Überschuss des Cäsiumsalzes und damit der basischen Komponente verwendet. Zum anderen wurde die Lösung des Bromesters in die Lösung der Cäsium-Komponente getropft. Hier empfiehlt sich die umgekehrte Reihenfolge, damit der sich bildende Ester-Baustein nicht einer großen Menge des Carboxylats ausgesetzt ist. Verwendet man in einem zweiten Experiment nur 0.96 Äquivalente des Cäsiumsalzes und tropft dieses in DMF zu einer Lösung des Bromesters **88**, so entsteht unter diesen Bedingungen nur ein Produkt, bei dem es sich um den gewünschten Ester-Baustein **90** handelt.

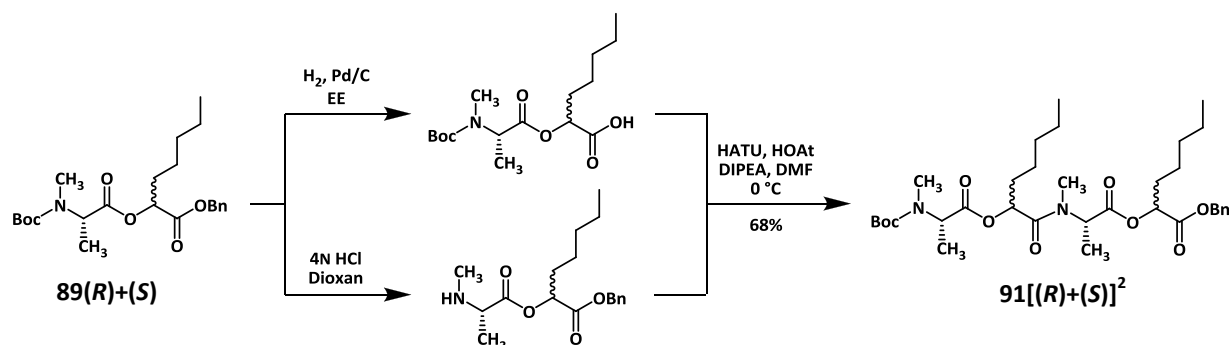


**Schema 3.59:** Darstellung des Ester-Bausteins mit und ohne Epimerisierung

Die Bildung der Esterbindung folgt einem  $S_N2$ -Mechanismus, was durch das Cäsiumkation begünstigt und als Cäsiumeffekt<sup>184</sup> bezeichnet wird. Als treibende Kraft wirkt hierbei die Bildung des Cäsiumbromids, das sofort aus der Reaktionsmischung ausfällt. Die Ausbeuten sind bei beiden durchgeführten Varianten mit 84% für **89** und 89% für **90** ähnlich (Schema 3.59). Da die beiden Epimere **89(R)+(S)** sich flashchromatographisch nicht trennen lassen, hiervon aber mit über 350 mg eine relativ große Substanzmenge hergestellt wurde, sollen sie als Ausgangsverbindungen für Derivate von Verticilid A1 dienen. Hierzu wird die Substanzmenge geteilt und miteinander gekuppelt, wofür zunächst die Schutzgruppen selektiv abgespalten werden müssen.<sup>72</sup> Der Benzylester lässt sich hydrogenolytisch glatt mit Palladium auf Aktivkohle in die freie Säure umwandeln. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe gelingt mit 4N HCl in Dioxan. Bei der anschließenden Kupplung der beiden Fragmente kommen HATU und HOAt sowie DIPEA als Base zum Einsatz (Schema 3.60). Auf Grund der epimerisierten Edukte entstehen so insgesamt die vier Diastereomere **91[(R)+(S)]<sup>2</sup>**, die als Gemisch in einer Ausbeute von 68% isoliert, aber nicht näher charakterisiert werden.

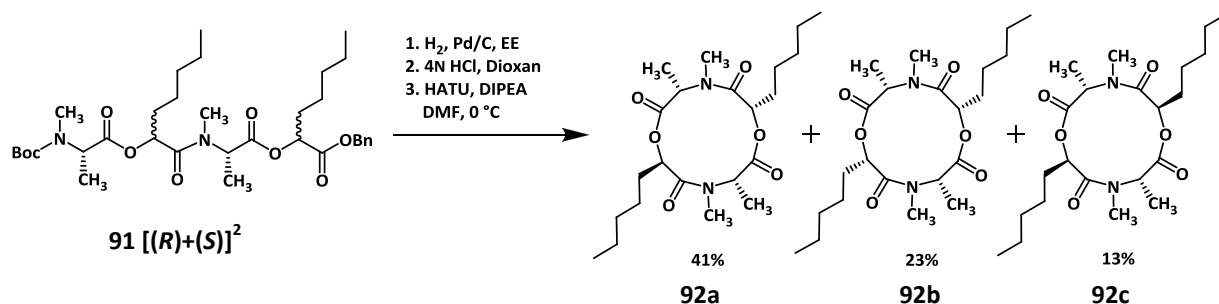
<sup>183</sup> D. Guieysse; C. Salagnad; P. Monsan; M. Remaud-Simeon, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 317.

<sup>184</sup> B. F. Gisin, *Helv. Chim. Acta*, **1973**, *56*, 1476.



**Schema 3.60:** Entfernung der Schutzgruppen und Kupplung mit sich selbst

Bei einer weiteren Kupplung mit sich selbst würden nach der Cyclisierung zum 24-gliedrigen Ring insgesamt sechs verschiedene Diastereomere entstehen. Da in diesem Fall davon auszugehen ist, dass die Trennung der Isomere und die Zuordnung schwierig ist, werden die erhaltenen vier Diastereomere stattdessen nach Deblockierung zu 12-gliedrigen Verticilid A1-Derivaten cyclisiert.



**Schema 3.61:** Makrocyclisierung zu den drei 12-gliedrigen Diastereomeren

Analog wie zuvor beschrieben werden nacheinander der C- und der methylierte N-Terminus freigelegt. Die so beidseitig deblockierten linearen Peptidketten werden unter großer Verdünnung mit HATU und DIPEA zur Reaktion gebracht (Schema 3.61). Wie erwartet, lassen sich so drei cyclische Diastereomere erhalten, die nach mehrmaliger chromatographischer Reinigung getrennt werden können. Alle diese Verbindungen weisen das Molekulargewicht der 12-gliedrigen Ringe auf, wie die massenspektrometrischen Untersuchungen zeigen. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration ist für das Diastereomer **92a** mit einer (R)- und einer (S)-konfigurierten Heptansäure-Einheit sehr einfach. So wurde diese Verbindung in einer fast doppelt so großen Ausbeute im Vergleich zu den anderen beiden isoliert. Die Ursache liegt darin, dass bei einer symmetrischen und cyclischen Struktur, wie sie bei diesen Ringen vorliegt, aus den zwei linearen (R)-(S)- und (S)-(R)-Diastereomeren ein identisches cyclisches Diastereomer wird. Folglich schlägt sich die doppelt so hohe Bildungswahrscheinlichkeit in der Ausbeute nieder. Zusätzlich zeigt Substanz **92a** in der  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse vier Signale, die von  $\alpha$ -Protonen von Amino- bzw. Hydroxysäuren stammen. Dies ist nur für die Verbindung möglich, bei der alle vier  $\alpha$ -Protonen eine unterschiedliche räumliche Umgebung aufweisen, wie es für das (R)-(S)-Diastereomer der Fall ist. Bei den anderen beiden Diastereomeren **92b** und **92c**

liegen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum jeweils nur zwei Signale für  $\alpha$ -Protonen vor, die jedoch ein Signalflächenintegral von zwei aufweisen. So besitzen die  $\alpha$ -Protonen der Heptansäure-Einheiten der beiden Verbindungen nahezu identische Verschiebungen bei  $\delta_{92b} = 5.19$  ppm und  $\delta_{92c} = 5.16$  ppm. Die Signale der zu den Aminosäuren gehörenden  $\alpha$ -Protonen unterscheiden sich jedoch deutlich und erscheinen bei  $\delta_{92b} = 4.33$  ppm und  $\delta_{92c} = 4.88$  ppm. Um hier eine Zuordnung zu treffen, wurde nach ähnlichen Verbindungen in der Literatur gesucht. Allerdings existieren nur sehr wenige Veröffentlichungen mit NMR-Daten vergleichbarer Substanzen. Ein von *Kunz et al.*<sup>185</sup> beschriebenes cyclisches Depsipeptid kommt jedoch zu Vergleichszwecken in Frage. Hierbei handelt es sich um  $\text{cyclo}[\text{L-Val-L-Lac}]_2$ , also ein 12-gliedriges Depsipeptid mit einer alternierenden Abfolge von L-Valin und L-Milchsäure. Bei diesem Cyclus liegt die chemische Verschiebung des  $\alpha$ -Protons der Milchsäure bei  $\delta = 5.23$  ppm und damit ziemlich genau in dem Bereich, in dem auch die Signale der Hydroxysäuren von **92b** und **92c** auftauchen. Die Verschiebung des Valin-C-H liegt bei  $\delta = 4.19$  ppm und damit nur um 0.14 ppm hochfeldverschoben gegenüber des Signals des  $\alpha$ -Protons von *N*-Methylalanin des Diastereomers **92b**. Betrachtet man weiterhin die Differenz in der chemischen Verschiebung der  $\alpha$ -Protonen von Valin und Alanin, wenn sie in Peptiden eingebaut sind, so beträgt diese 0.17 ppm, wobei Alanin gegenüber Valin tieffeldverschoben ist.<sup>186</sup> Wenn man die Annahme trifft, dass diese Differenz auch beim Vergleich der beiden Aminosäuren in Depsipeptiden zutrifft, so gelangt man zu einer rechnerischen Verschiebung von  $\delta = 4.36$  ppm für Alanin in einem 12-gliedrigen, all-L-konfigurierten Depsipeptid. Dieser Wert liegt sehr genau dort, wo auch im realen Experiment das entsprechende Signal ( $\delta_{92b} = 4.33$  ppm) von einem der Diastereomere zu beobachten ist. Dies ist ein Indiz dafür, dass es sich bei diesem Diastereomer (**92b**) um die all-L-konfigurierte Verbindung handeln sollte. Diese Annahme wird von den gemessenen optischen Drehwerten gestützt. So weist das (*R*)-(*S*)-Diastereomer **92a** einen Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = -30.8$  auf. Die Werte der anderen Diastereomere liegen bei  $[\alpha]_D^{20} = -100.1$  für **92b** und bei  $[\alpha]_D^{20} = -21.0$  für **92c**. Da (*R*)-2-Hydroxyheptansäurebenzylester einen Drehwert von  $[\alpha]_D^{26} = +16.7$  besitzt,<sup>72</sup> kann davon ausgegangen werden, dass bei dem Diastereomer mit dem höchsten Drehwert der Anteil an (*R*)-konfigurierter Hydroxysäure am höchsten ist. Folglich sollte das all-L-konfigurierte Diastereomer den niedrigsten Wert aufweisen, was bei Verbindung **92b** der Fall ist. Diese Konfiguration wurde **92b** schon durch die NMR-Analyse zugeordnet. Das cyclische Depsipeptid **92c** enthält demnach zwei (*R*)-konfigurierte Hydroxyheptansäuren. Somit konnte der Ester-Baustein **90** erfolgreich hergestellt werden. Darauf aufbauend wurden mit den Verbindungen **92a-c** drei 12-gliedrige Derivate von Verticilid A1 erhalten und deren absolute Konfiguration hergeleitet.

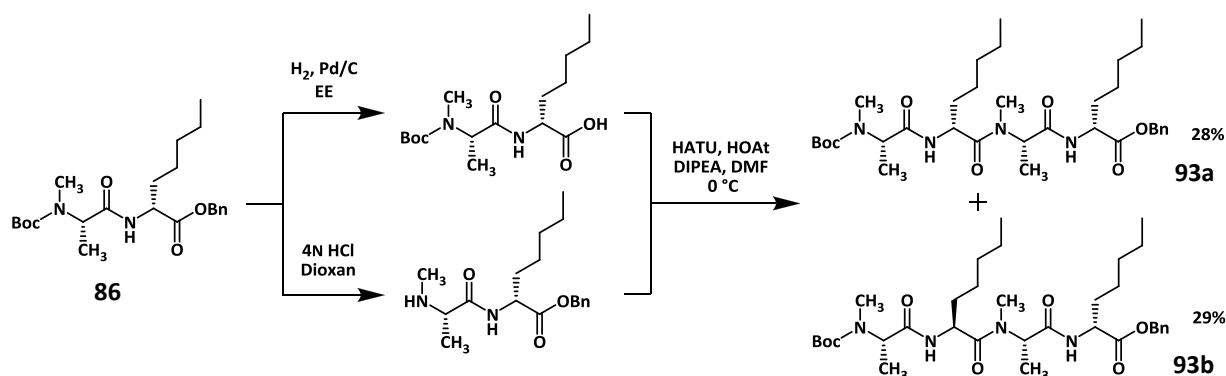
<sup>185</sup> H. Kunz; H.-J. Lasowski, *Angew. Chem.*, **1986**, *98*, 170.

<sup>186</sup> A. Bundi; K. Wütherich, *Biopolymers*, **1979**, *18*, 285.

### 3.3.6 Kupplungen der Dipeptid- und Ester-Bausteine

Mit den erfolgreich hergestellten Dipeptid- und Ester-Bausteinen **86** und **90** kann nun damit begonnen werden, das Amid-Derivat (vgl. Schema 3.45) sowie Amid-Ester-Derivate von Verticilid A1 aufzubauen. Hierfür müssen die einzelnen Bausteine miteinander gekuppelt werden, denn die Bausteine **86** und **90** enthalten jeweils sechs Ringglieder der angestrebten 24-gliedrigen Derivate. Um die gleiche Strategie anzuwenden, wie sie bei der Totalsynthese des Naturstoffs zum Einsatz kam, müssen sie also mit sich selbst gekuppelt, und die Produkte anschließend noch einmal mit sich selbst verknüpft werden.<sup>72,123</sup> So sollen die linearen Peptidketten erhalten werden, die dann einer Makrocyclisierung unterzogen werden können. Für die *N*- bzw. *C*-terminalen Deblockierungen bieten sich die gleichen Verfahren an, wie sie sich bereits bewährt haben (vgl. Schema 3.60). So lässt sich der Benzylester hydrogenolytisch entfernen und die Aminogruppe kann im sauren Milieu von der Boc-Schutzgruppe befreit werden.

Die Synthese des Amid-Derivats von Verticilid A1 beginnt nach Entfernung der Schutzgruppen mit einer Homo-Kupplung des Dipeptid-Bausteins **86**, die mit HATU als Kupplungsreagenz, HOAt als Additiv und DIPEA als Base durchgeführt wird (Schema 3.62).

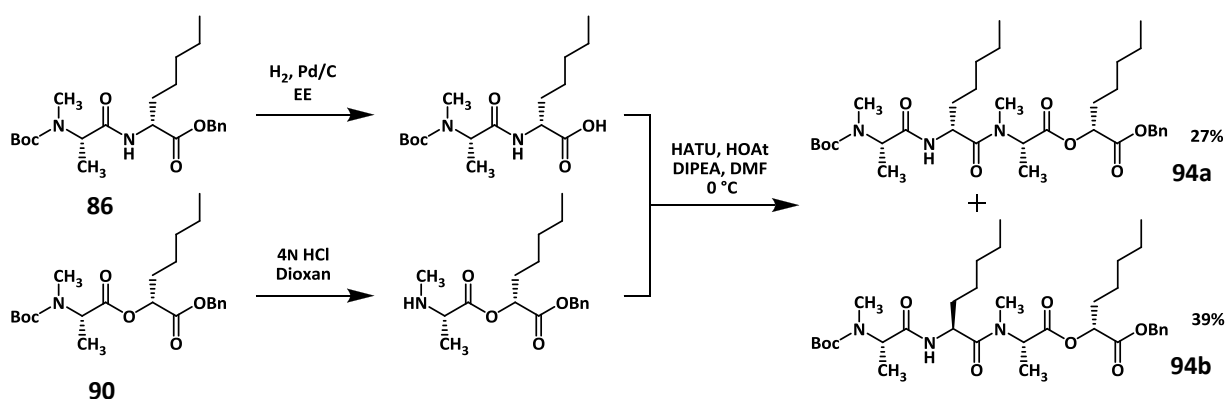


Schema 3.62: Homo-Kupplung des Dipeptid-Bausteins

Hierbei bildet sich jedoch nicht nur ein Produkt, wie das bei der Homo-Kupplung der Ester-Bausteine während der Totalsynthese<sup>72,123</sup> von Verticilid A1 der Fall war. Stattdessen werden flashchromatographisch zwei Tetrapeptide in nahezu gleicher Ausbeute isoliert. Folglich kommt es während der Verknüpfung der beiden Peptidfragmente zu einer Epimerisierung. Diese findet sehr wahrscheinlich aufgrund einer zwischenzeitlichen Oxazolone-Bildung (vgl. Schema 3.22) an der Aminosäure statt, die für die Kupplung mittels HATU aktiviert wurde.<sup>146</sup> Dabei handelt es sich um die erste 2-Aminoheptansäure-Einheit ausgehend vom *N*-Terminus im Produkt. Die Zuordnung der Konfiguration der beiden Diastereomere erweist sich als schwierig. Die Produktverteilung ist hierbei nicht hilfreich, und die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren weisen zwar Unterschiede auf, eine Zuordnung ist aber auch hier nicht möglich, da es sich um lineare Verbindungen handelt. Hinweise liefern jedoch erneut die optischen Drehwerte. So lässt sich bei der Totalsynthese von Verticilid A1 bei der Homo-Kupplung des Ester-Bausteins **90** eine

fast genaue Addition der Drehwerte beobachten. Wendet man dies auf die Homo-Kupplung des Dipeptid-Bausteins an, so erhält man als zweifachen Drehwert von **86** einen rechnerisch zu erwartenden optischen Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = -108.4$ . Die Drehwerte der isolierten Epimere betragen für **93a**  $[\alpha]_D^{20} = -98.3$  und für **93b**  $[\alpha]_D^{20} = -81.5$ . Somit kommt Verbindung **93a** dem erwarteten Wert am nächsten. Zusätzlich ist zu beachten, dass (*R*)-2-Aminoheptansäure **79(R)** einen negativen Drehwert besitzt. Folglich müsste eine Epimerisierung zur (*S*)-konfigurierten Verbindung eine Erhöhung des Drehwertes zur Folge haben. Genau dies würde für das Diastereomer **93b** zutreffen. Eine solche Zuordnung der Konfigurationen der Diastereomere durch Betrachtung der optischen Drehwerte ist allerdings eher als Annahme zu betrachten, als dass sie als gesichert angesehen werden kann.

Auch bei der Hetero-Kupplung zwischen dem Dipeptid-Baustein **86** und dem Ester-Baustein **90** zur Darstellung eines Verticilid A1-Derivats, bei dem nur zwei der vier Ester-Einheiten gegen Amidbindungen ersetzt sind, zeigt sich das gleiche Bild. So werden auch bei dieser Reaktion zwei Produkte isoliert, bei denen es sich um Epimere handelt. Die beiden Diastereomere werden hier jedoch in unterschiedlichen Ausbeuten von 39% und 27% gewonnen (Schema 3.63). Als Kupplungsbedingungen wurden die gleichen wie bei der Homo-Kupplung gewählt, da die Versuche zeitgleich durchgeführt wurden.



Schema 3.63: Hetero-Kupplung vom Amid- mit dem Ester-Baustein

Folgt man bei der Zuordnung der Diastereomere der gleichen Argumentation wie bei den Produkten der Homo-Kupplung, so erhält man einen erwarteten Drehwert durch Addition der Werte von **86** und **90** von  $[\alpha]_D^{20} = -68.7$ . Die gemessenen optischen Aktivitäten liegen bei  $[\alpha]_D^{20} = -67.0$  für **94a** und bei  $[\alpha]_D^{20} = -34.0$  für **94b**. Somit müsste es sich bei Verbindung **94a** um das gewünschte Dipeptid mit zwei (*R*)-konfigurierten Heptansäure-Einheiten und bei **94b** um die epimerisierte Form handeln. Dem entgegen sprechen zunächst die erzielten Ausbeuten. Schließlich würde dies bedeuten, dass von der epimerisierten Substanz mehr erhalten wurde, als von der gewünschten. Da aber beide Ausbeuten unter 50% liegen, ist dies durchaus möglich.

So lässt sich festhalten, dass eine Synthese eines Amid-Derivats von Verticilid A1 nicht analog zum Naturstoff durchführbar ist. Begründet liegt dies in der auftretenden Epimerisierung bei



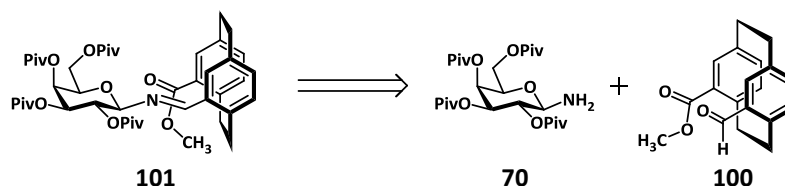
der Kupplung des Dipeptids. Dies lässt auf die intermediäre Bildung eines Oxazolons<sup>146</sup> schließen, da genau diese bei der Kupplung eines Ester-Bausteins wie **90** durch Aktivierung der Säuregruppe nicht möglich ist. Der Sauerstoff verhindert in diesem Fall, dass eine aromatische Struktur (vgl. **3.22b**) entsteht.<sup>146</sup> Eine weitere Kupplung der isolierten Tetrapeptide **93a** und **93b** führt demnach zu weiterer Epimerisierung und auch bei der abschließenden Makrocyclisierung ist ebenfalls damit zu rechnen. Bei den beiden Depsipeptiden **94a** und **94b** sind solche Epimerisierungen bei einer Kupplung mit sich selbst zwar unwahrscheinlich, da hierfür die am C-Terminus befindliche Hydroxysäure aktiviert werden würde. Da allerdings die Zuordnung der Konfiguration nicht sicher ist, wird die Synthese an dieser Stelle nicht weiter verfolgt.

Als Fazit aus diesen Ergebnissen lässt sich sagen, dass weder eine auf Dipeptiden aufgebaute Synthese noch eine ausgehend von *N*-Methylalaninbenzylester **80** der Fmoc-Strategie folgende Vorgehensweise ohne Epimerisierung oder Diketopiperazinbildung zu einem Amid-Derivat von Verticilid A1 führt. Somit erscheint als eine der letzten Möglichkeiten zur Herstellung des angestrebten Derivats die Synthese ausgehend von (*R*)-2-Aminoheptansäurebenzylester **84** unter Anwendung der Fmoc-Strategie.<sup>125,126</sup> Allerdings wird diese nicht mehr ausgeführt, zumal selbst hier spätestens bei der Makrocyclisierung mit einer Epimerisierung zu rechnen ist.

### 3.4 Enantioselektive Katalyse in der Synthese von Cyanhydrinen

#### 3.4.1 Carbaldimine als potentielle Katalysatoren

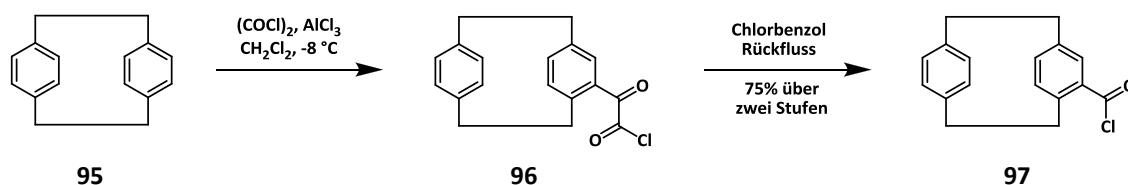
Der von *Negru*<sup>121</sup> entwickelte Carbaldimin-Katalysator **101** (Schema 3.64) basiert auf einem Kohlenhydrat- und einem [2.2]Paracyclophan-Baustein. Unter Verwendung dieser Verbindung lässt sich bei der *Strecker*-Reaktion<sup>115</sup> ein Enantiomerenüberschuss der gebildeten  $\alpha$ -Aminonitrile erzeugen. Da die eingesetzten Imine strukturell verwandt mit Aldehyden sind, sollte sich das Konzept dieser Katalyse auf die Synthese von geminalen Hydroxynitrilen, also Cyanhydrinen, übertragen lassen.



**Schema 3.64:** Retrosynthese des Carbaldimins aus Kohlenhydrat- und [2.2]Paracyclophan-Einheit.<sup>121</sup>

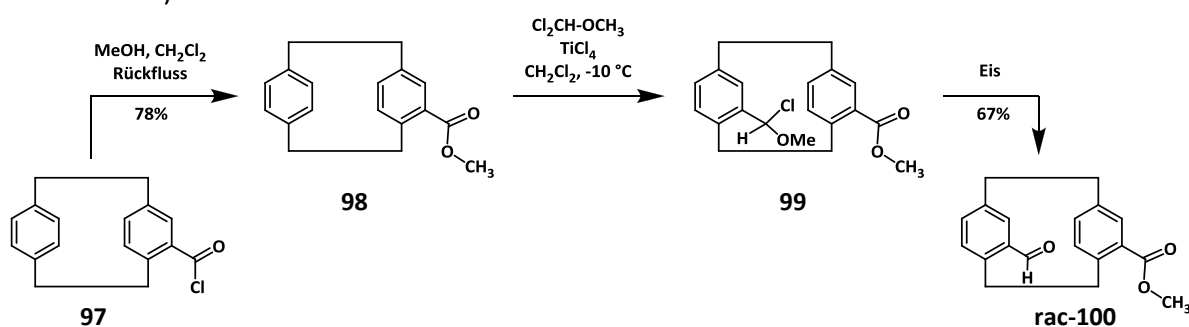
Hierzu gab es schon zahlreiche Versuche, die sich jedoch alle als nicht sicher reproduzierbar herausstellten.<sup>122,123</sup> In der gaschromatographischen Analyse der Reaktionsprodukte konnte zwar teilweise ein Enantiomerenüberschuss nachgewiesen werden, allerdings scheiterte

bislang die Isolierung der Cyanhydrine.<sup>122,123</sup> Um die mangelnde Reproduzierbarkeit zu überprüfen, und die Isolierung der Reaktionsprodukte erneut zu versuchen, wird das Carbaldimin **101** synthetisiert.<sup>121,122,123</sup> Zur Darstellung des Aldehyd-Bausteins **100** wird unsubstituiertes [2.2]Paracyclophan (**95**) nach Vorschriften von Psiorz<sup>187</sup> und Zitt<sup>188</sup> in einer *Friedel-Crafts-Acylierung*<sup>189</sup> mit Oxalsäuredichlorid und Aluminiumchlorid mit einer C<sub>2</sub>-Einheit funktionalisiert. Das gewonnene  $\alpha$ -Oxocarbonsäurechlorid **96** wird sofort in Chlorbenzol unter Rückfluss decarbonyliert, sodass sich das entsprechende Carbonsäurechlorid **97** in 75% Ausbeute über zwei Stufen erhalten lässt (Schema 3.65).



**Schema 3.65:** Funktionalisierung von [2.2]Paracyclophan zum Säurechlorid

Die Gewinnung des Methylesters **98** gelingt durch Erhitzen des Säurechlorids **99** in einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan. Der auf diese Art und Weise nach flashchromatographischer Reinigung in 78% Ausbeute erhaltene Methylester **98** wird zur Einführung einer Formylgruppe in der pseudogeminalen Position einer *Rieche-Formylierung*<sup>190</sup> unterzogen.<sup>188,123</sup> Hierzu wird Verbindung **98** bei  $-10^\circ\text{C}$  mit  $\alpha,\alpha$ -Dichlormethylmethylether unter Verwendung von Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure umgesetzt. Die Behandlung des  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -methoxy-Intermediats **99** mit Eis ergibt in 67% Ausbeute den angestrebten [2.2]Paracyclophan-Baustein (**rac-100**), der aufgrund seiner planaren Chiralität als Racemat vorliegt (Schema 3.66).



**Schema 3.66:** Synthese des racemischen [2.2]Paracyclophan-Bausteins

Die Formylierung zum [2.2]Paracyclophan-Baustein verläuft regioselektiv, was mit einer von Cram *et al.*<sup>191</sup> aufgestellten Regel erklärt werden kann. So wird für den zweiten Substituenten bei einer elektrophilen aromatischen Substitution die pseudogeminale Position

<sup>187</sup> M. Psiorz; R. Schmid, *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 1825.

<sup>188</sup> H. Zitt; I. Dix; H. Hopf; P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2298.

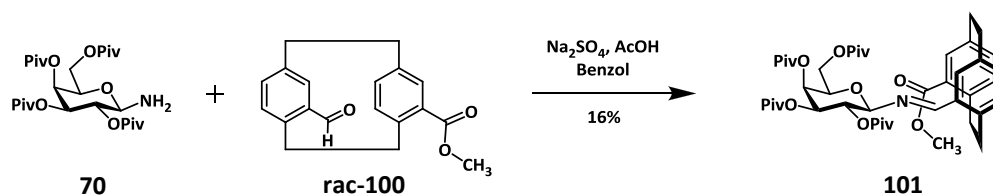
<sup>189</sup> C. Friedel; J. M. Crafts, *Compt. Rend.*, **1877**, *84*, 1450.

<sup>190</sup> A. Rieche; H. Gross; E. Hoft, *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 88.

<sup>191</sup> H. J. Reich; D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3505.

bevorzugt, sofern der Ersts substituent basischen Charakter besitzt. Die Regioselektivität kommt hierbei dadurch zustande, dass der  $\sigma$ -Komplex bei der elektrophilen Zweitsubstitution an der pseudogeminalen Position schneller durchlaufen wird, da es durch den räumlich sehr nahe liegenden Ersts substituenten schneller zu einer Deprotonierung kommt.

Der für die Kondensation zum gewünschten Carbaldimin **101** benötigte Kohlenhydrat-Baustein **70** ist identisch mit dem Auxiliar, das bereits in Kapitel 3.3.2 beschrieben worden ist. Folglich stehen beide Bausteine bereit und können in Benzol unter Anwesenheit von ausgeheiztem Natriumsulfat und katalytischen Mengen an Essigsäure umgesetzt werden.<sup>121,122,123</sup> Während dieser Kondensation kommt es zur Bildung von vier Reaktionsprodukten, die diastereomer zueinander sind. Dies liegt einerseits an dem racemisch eingesetzten [2.2]Paracyclophan-Baustein (**rac-100**), und andererseits an der Anomerisierung der Kohlenhydrat-Einheit unter den schwach sauren Bedingungen. Die Isolierung des gewünschten Carbaldimins **101** gelingt mittels präparativer HPLC mit reinem Acetonitril als Eluent in einer Ausbeute von 16% (Schema 3.67). Eine Hydrolyse des Carbaldimins auf der stationären Phase kann hierbei durch vorheriges, intensives Spülen der Säule mit Acetonitril unterbunden werden.

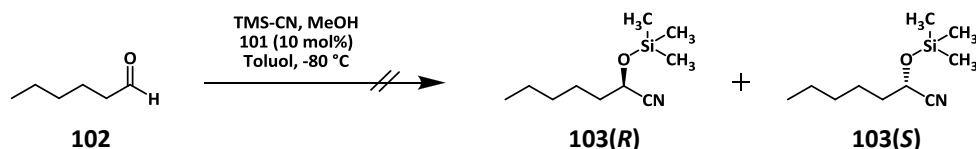


**Schema 3.67:** Synthese des Carbaldimins<sup>121</sup> aus Kohlenhydrat- und [2.2]Paracyclophan-Baustein

Das reine Carbaldimin **101** kann nun auf seine katalytischen Fähigkeiten in der enantioselektiven Synthese von Cyanhydrinen untersucht werden. Als Testreaktion dient hierfür die Umsetzung von Hexanal (**102**) mit Trimethylsilylcyanid, da das entsprechende Cyanhydrin zur  $\alpha$ -Hydroxysäure hydrolysiert werden kann und somit als Baustein für Derivate von Verticilid A1 zur Verfügung stehen würde. Desweiteren sind bereits eine geeignete Methode zur gaschromatographischen Analyse der Produkte und somit die Retentionszeiten der einzelnen Enantiomere bekannt.<sup>123</sup>

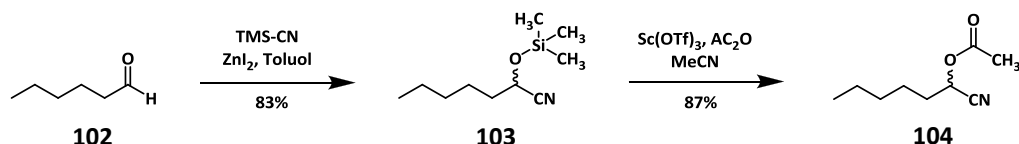
Der erste Schritt der Testreaktionen ist die Herstellung einer Blausäurelösung. Dafür wird zu einer Lösung von Trimethylsilylcyanid in absolutem Toluol bei 0 °C absolutes Methanol gegeben und unter Schutzgas eine Stunde gerührt. Diese Lösung wird anschließend auf -80 °C gekühlt und zu einer ebenfalls auf -80 °C gekühlten Lösung des Carbaldimins **101** (10mol%) in absolutem Toluol gegeben. Dieses Gemisch wird kurz gerührt, bevor eine auf -80 °C gekühlte Lösung von Hexanal in absol. Toluol langsam zugetropft wird. Nach mindestens zwei Tagen bei -80 °C wird bei dieser Temperatur kurzzeitig ein Hochvakuum angelegt, um vorhandene Blausäure zu entfernen. Nach Fluten mit Schutzgas lässt man auf Raumtemperatur aufwärmen und engt die Reaktionsmischung unter Membranpumpenvakuum bei 40 °C ein. Unter diesen Bedingungen ist weder das TMS-blockierte Cyanhydrin, das einen Siedepunkt

von 106 °C bei 20 Torr besitzt,<sup>192</sup> noch das desilylierte Cyanhydrin mit einem Siedepunkt von 126 °C bei 12 Torr<sup>193</sup> flüchtig. Von dem erhaltenen Rückstand wird eine kleine Menge in Dichlormethan oder Chloroform gelöst und gaschromatographisch analysiert. Dabei kann jedoch weder das silylierte, noch das unblockierte Cyanhydrin nachgewiesen werden. Lediglich das Edukt Hexanal lässt sich im GC-Spektrum (s. Spektrenanhang, S. 223, unten) erkennen. Somit hat sich das 2-(Trimethylsilyloxy)heptannitril (**103**) nicht gebildet, oder es ist das desilylierte Cyanhydrin entstanden, das unter den gewählten Bedingungen anschließend Blausäure eliminiert hat (Schema 3.68).



**Schema 3.68:** Ausbleibende Bildung der TMS-geschützten Cyanhydrine

Um eine solche Eliminierung zu verhindern, soll nun in weiteren Versuchen das Produktgemisch sofort acetyliert werden, und der Nachweis der Cyanhydrine über die entsprechenden Derivate erfolgen. Hierfür bietet sich ein von *Kagan et al.*<sup>194</sup> entwickeltes Verfahren an. Bei dieser Methode ist es durch die Verwendung von Scandium(III)-triflat möglich, TMS-geschützte Cyanhydrine genauso wie deblockierte Hydroxynitrile unter Retention des Stereozentrums mittels Essigsäureanhydrid zu acetylieren. Getestet wird dies zunächst an racemischem 2-(Trimethylsilyloxy)heptannitril (**103**), das sich aus Hexanal mit Trimethylsilylcyanid und Zink(II)-iodid herstellen lässt (Schema 3.69).



**Schema 3.69:** Synthese des *O*-Acetyl-2-hydroxyheptannitrils nach *Kagan et al.*<sup>194</sup>

Das acetylierte Cyanhydrin **104** kann auf diese Art und Weise in einer Ausbeute von 87% aus der silylierten Verbindung **103** dargestellt werden. Die gaschromatographische Analyse zeigt, dass sich die beiden Enantiomere auf der chiralen Säure trennen lassen (s. Spektrenanhang, S. 224, oben), und somit ein System zur Bestimmung eines möglichen Enantiomerenüberschusses zur Verfügung steht.

Die Umsetzung von Hexanal mit Trimethylsilylcyanid wird unter Anwesenheit des Carbaldimins **101** wie oben beschrieben erneut durchgeführt. Sobald die Reaktionsmischung wieder auf Raumtemperatur erwärmt ist, werden Essigsäureanhydrid und Scandium(III)-triflat zugegeben, und es wird für eine Stunde gerührt. Die weitere Vorgehensweise ist wie zuvor, da

<sup>192</sup> H. Härle; J. C. Jochims, *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 1400.

<sup>193</sup> A. Bruylants, *B. Soc. Chim. Belg.*, **1932**, *41*, 334.

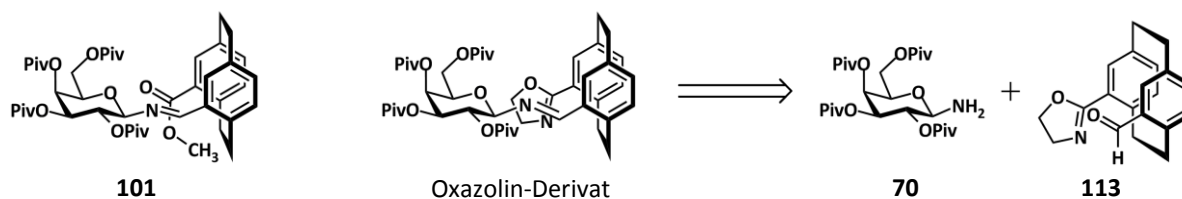
<sup>194</sup> S. Norsikian; I. Holmes; F. Lagasse; H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5715.

der Siedepunkt von der acetylierten Verbindung **104** mit 95 °C bei 7 Torr so hoch ist,<sup>195</sup> dass die Substanz im Membranpumpenvakuum nicht flüchtig ist. Die anschließende gaschromatographische Untersuchung ergibt, dass sich die beiden Enantiomere wohl in sehr geringen Mengen gebildet haben (s. Spektrenanhang, S. 224, unten). Der Enantiomerenüberschuss beträgt ca. 33%, wobei anzumerken ist, dass die Basislinie nicht flach verläuft, und die Retentionszeiten der Enantiomere im Vergleich zum reinen Racemat leicht erhöht sind. Eine Isolierung der acetylierten Verbindungen gelingt jedoch aufgrund der zu geringen Substanzmenge nicht.

Ein Grund für den geringen Umsatz des Hexanals könnte eine zu geringe Konzentration an Blausäure während der Reaktion sein. Ein Weg diese zu erhöhen, ist die Verwendung von 2,2,2-Trifluorethanol anstelle von Methanol, wie es *Jacobsen et al.*<sup>109</sup> beschreiben. Hierzu wird eine Lösung des Carbaldimins **101** in absolutem Toluol mit Hexanal versetzt und auf -80 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von Trimethylsilylcyanid in Toluol zugetropft und kurz gerührt. Frisch destilliertes 2,2,2-Trifluorethanol wird in Toluol gelöst und langsam zur Reaktionsmischung getropft. Nach zwei Tagen bei -80 °C wird wie zuvor verfahren, und eine Probe gaschromatographisch analysiert. Dabei kann festgestellt werden, dass sich das TMS-geschützte Cyanhydrin gebildet hat (s. Spektrenanhang, S. 225, unten). Allerdings ist kein Enantiomerenüberschuss zu erkennen, weshalb auf eine Isolierung des Produkts verzichtet wird.

Somit ist es unter den gewählten Bedingungen weder gelungen, Cyanhydrine mit einem hohen Enantiomerenüberschuss zu erzeugen, noch diese zu isolieren. Ursächlich dürfte besonders ein zu geringer Umsatz sein, was an einer vorzeitigen Hydrolyse des Carbaldimins (**101**) liegen könnte. So ließen sich nach den erfolgten Reaktionen oft nur die Hydrolyseprodukte, also das Glycosylamin **70** und der [2.2]Paracyclophan-Baustein **100**, dünnschichtchromatographisch nachweisen.

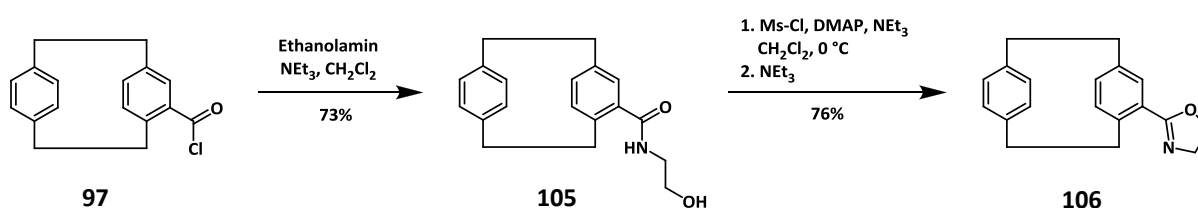
Um dies in weiteren Versuchen zu verhindern, soll ein Derivat synthetisiert werden, bei dem die Imin-Bindung sterisch abgeschirmt ist, sodass eine Hydrolyse nicht so schnell erfolgen kann. Hierfür muss der Methylester der Paracyclophan-Einheit durch eine voluminösere Gruppe, wie etwa einen Oxazolinrest, substituiert werden. Um solch ein Carbaldimin aufzubauen, ist folglich neben dem Kohlenhydrat-Baustein **70** (vgl. Schema 3.65) ein [2.2]Paracyclophan-Baustein notwendig, der pseudogeminal zur Formylgruppe die Oxazolin-Einheit aufweist (Schema 3.70).



**Schema 3.70:** [2.2]Paracyclophan-carbaldimine mit Methylester sowie Oxazolinrest

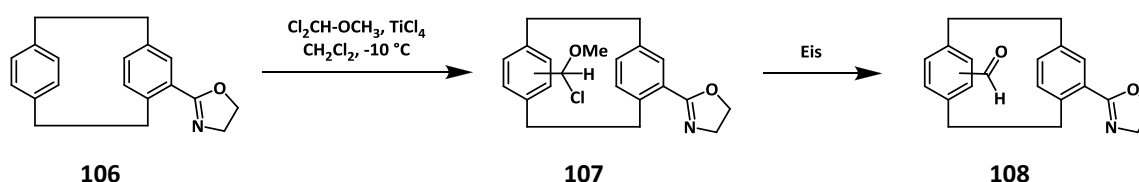
<sup>195</sup> H. Ohta; S. Hiraga; K. Miyamoto; G.-I. Tsuchihashi, *Agric. Biol. Chem.*, **1988**, 52, 3023.

Der Baustein **113** soll zunächst ausgehend von [2.2]Paracyclophan **95** dargestellt werden, um ihn dann mit der Kohlenhydrat-Einheit zu verknüpfen. Die Synthese kann auf dem bereits beschriebenen Säurechlorid **97** aufgebaut werden. Dieses wird nun statt mit Methanol mit Ethanolamin und Triethylamin als Basenfänger umgesetzt.<sup>196</sup> Das Ethanolamid **105** wird hierbei in einer 73%igen Ausbeute erhalten. Da es durch die freie Hydroxyfunktion bei der Einführung der Formylgruppe in der pseudogeminalen Position wahrscheinlich zu zahlreichen Nebenreaktionen käme, wird das Amid direkt cyclisiert. Mit Methansulfonsäurechlorid kann die Hydroxyfunktion von **105** zu einer guten Abgangsgruppe umgesetzt werden. Durch Zugabe von weiterer Base kommt es dann zur intramolekularen Cyclisierung, wodurch sich das 2-Oxazolin **106** in 76% Ausbeute bildet (Schema 3.71).<sup>197</sup>



Schema 3.71: Bildung des 2-Oxazolinrings

Um den Baustein **106** später mit dem Glycosylamin **70** zum Imin zu kondensieren, ist es nötig, eine Formylgruppe einzuführen. Dies soll an der pseudogeminalen Position zum Erstsubstituenten geschehen. Ob eine *Rieche*-Formylierung<sup>190</sup> an Verbindung **106** ebenfalls regioselektiv verläuft, und der von *Cram et al.*<sup>191</sup> beschriebene transannular dirigierende Effekt zum tragen kommt, muss nun untersucht werden. Hierfür wird Verbindung **106** mit  $\alpha,\alpha$ -Dichlormethylmethylether und Titan-tetrachlorid bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt (Schema 3.72).<sup>188</sup>



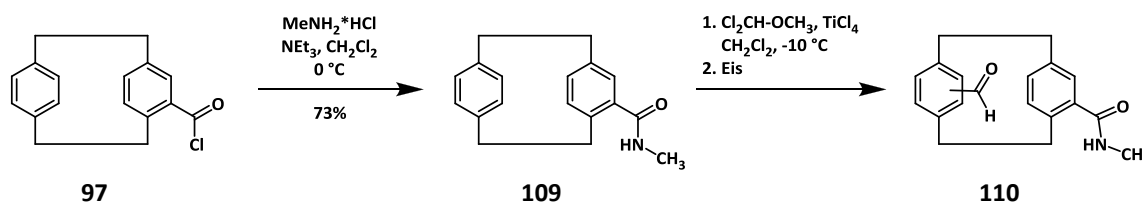
Schema 3.72: Unselektive *Rieche*-Formylierung<sup>190</sup>

Diese Reaktion verläuft über das Chlormethoxymethylderivat **107**, aus dem in wässriger Umgebung die formylierte Verbindung entsteht. Dabei zeigt sich keine Regioselektivität in der Umsetzung, wodurch ein Gemisch aus vier Isomeren (**108**) erhalten wird. Dies lässt sich anhand der Anzahl der Signale für die verschiedenen Formylgruppen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  bei  $\delta$  (ppm) = 9.98; 9.96; 9.95; 9.84. erkennen. Die Trennung sowie die Zuordnung dieser Regioisomere erweisen sich als schwierig, weshalb zunächst an einem Amid getestet wird, ob für diesen Fall die Formylierung regioselektiv verläuft. Hierzu wird das Säurechlorid **97** mit Methylamin-hydrochlorid und Triethylamin zum entsprechenden Methanamid **109**

<sup>196</sup> M. J. Petersson; I. D. Jenkins; W. A. Loughlin, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 739.

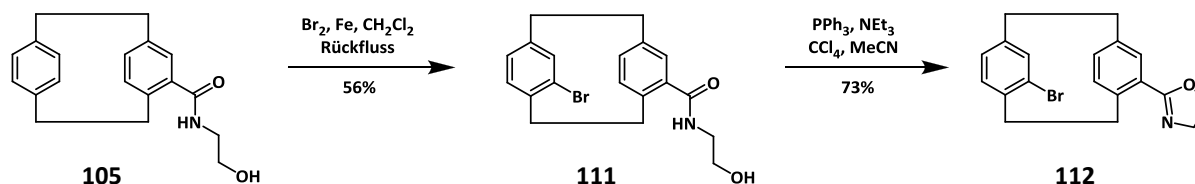
<sup>197</sup> S. Trudeau; J. P. Morken, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11470.

umgesetzt. Bei der Formylierung dieser Verbindung unter den gleichen Bedingungen wie zuvor lässt sich ebenfalls nur ein Gemisch von vier Regioisomeren (**110**) isolieren (Schema 3.73). Die Signale der entsprechenden Formylgruppen befinden sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem Chloroform bei  $\delta$  (ppm) = 10.0; 9.98; 9.94; 9.92. Unter diesen Voraussetzungen erscheint es nicht sinnvoll, das Ethanolamid **105** mit einer Schutzgruppe zu versehen und erst dann einer *Rieche*-Formylierung<sup>190</sup> zu unterziehen.



**Schema 3.73:** Synthese des Methylamid-Derivats und *Rieche*-Formylierung<sup>190</sup>

Somit sind weder ein Oxazoliny- noch ein Amidsubstituent in der Lage, die Zweitsubstitution während einer *Rieche*-Formylierung<sup>190</sup> regioselektiv zu steuern. Dies steht im Widerspruch zu der Synthese des Paracyclophan-Bausteins **rac-100**, denn hier dirigiert der Ersts substituent (ein Methyl ester) ausschließlich in die pseudogeminale Position.<sup>188</sup> Da *Cram et al.*<sup>191</sup> jedoch die oben genannte Regel anhand von Bromierungen aufgestellt haben, wird nun untersucht, ob sich eine Formylgruppe mittels einer vorgelagerten Bromierung in die gewünschte Position einführen lässt. Hierfür wird das Ethanolamid **105** nach einer Vorschrift von *Marchand et al.*<sup>198</sup> mit einer frisch hergestellten Eisen(III)-bromid-Lösung umgesetzt (Schema 3.74).



**Schema 3.74:** Regioselektive Bromierung und anschließende Cyclisierung

Nach dieser Methode gelingt es selektiv, nur das Regioisomer **111** in einer Ausbeute von 56% zu erhalten. Somit zeigt sich, dass ein Amidsubstituent tatsächlich eine dirigierende Wirkung während der Zweitsubstitution hat.<sup>198</sup> Es kommt also offensichtlich auf das Elektrophil an, um einen regioselektiven Reaktionsverlauf in Abhängigkeit vom Ersts substituenten zu erhalten. Die anschließende Cyclisierung zum 2-Oxazolin **112** wird mittels einer *Appel*-Reaktion<sup>199</sup> durchgeführt. Hierzu wird Verbindung **111** mit Triphenylphosphin, Triethylamin und Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt.<sup>200,201</sup> Bei dieser Reaktion wird zunächst nach einem  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus die Hydroxygruppe durch ein Chlorid substituiert. Anschließend kommt es zur

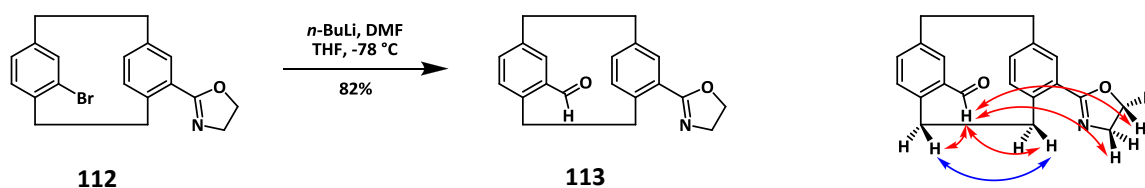
<sup>198</sup> A. Marchand; A. Maxwell; B. Mootoo; A. Pelter; A. Reid, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7331.

<sup>199</sup> R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 801.

<sup>200</sup> H. Vorbrüggen; K. Krolikiewicz, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9353.

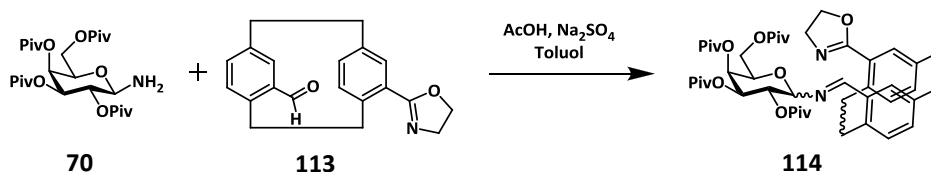
<sup>201</sup> R. I. Robinson; R. Fryatt; C. Wilson; S. Woodward, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4483.

intramolekularen Cyclisierung, wobei die eliminierte Salzsäure sofort von der anwesenden Base abgefangen wird. Allerdings zeigt sich, dass die Oxazolinbildung nicht vollständig abläuft, da eine Mischung aus dem gewünschten Produkt **112** und dem entsprechenden *N*-Chlorethylamid isoliert wird. Durch Behandlung dieses Gemischs mit 3N Natriumhydroxid-Lösung wird jedoch das Oxazolin **112** vollständig erhalten. Damit der Paracyclophan-Baustein mit dem Glycosyl-Baustein **70** zum Imin kondensiert werden kann, ist der Austausch des Broms gegen eine Formylgruppe nötig. Um dies zu bewerkstelligen, wird durch einen Halogen-Metall-Austausch das Bromatom am Aromaten mit *n*-Butyllithium in die entsprechende lithiierte Verbindung überführt. Die anschließende Zugabe von DMF bewirkt die Bildung des formylierten Produkts (Schema 3.75). Diese letzte Stufe zum gewünschten [2.2]Paracyclophan-Baustein **113** gelingt in einer Ausbeute von 82% nach einer Vorschrift von *Wu et al.*<sup>202</sup> Dass es sich bei dem erhaltenen Produkt **113** auch tatsächlich um einen Paracyclophan-Baustein mit zwei zueinander pseudogeminalen Substituenten handelt, belegt die Analyse der 2D-NMR-Spektren. Besonders das NOESY-Spektrum ist hier aufschlussreich. So zeigen sich dort vier entscheidende Kontakte des Formylprotons mit anderen Protonen durch den Raum. Diese sind zum einen zwei der vier Protonen, die sich am Oxazolinring befinden, und zum anderen zwei zu den Substituenten *syn*-ständige Protonen der Brückenkohlenstoffe. Diese beiden weisen zusätzlich einen COSY-Kontakt auf und müssen folglich an benachbarten Kohlenstoffatomen gebunden sein.



**Schema 3.75:** Formylierung zum Paracyclophan-Baustein und dessen NOESY-Kontakte (rot) sowie COSY-Kontakt (blau)

Nachdem der gewünschte [2.2]Paracyclophan-Baustein **113** mit einer Oxazolinyl-Einheit statt eines Methylrestes dargestellt ist, kann dieser mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin **70** (vgl. Schema 3.65) analog zur Synthese des *Negru*-Carbaldimins<sup>121,123</sup> zum Imin kondensiert werden. Hierzu werden die beiden Komponenten **70** und **113** in Toluol gelöst und mit wenig Essigsäure sowie Natriumsulfat versetzt (Schema 3.76).<sup>121</sup> Da es sich bei dem [2.2]Paracyclophan-Baustein **113** jedoch um ein Racemat handelt, und es während der Reaktion zu einer Anomerisierung kommt, wird **114** als Gemisch aus vier Produkten erhalten.



**Schema 3.76:** Kondensation zu einem Gemisch aus vier Isomeren

<sup>202</sup> X.-W. Wu; T.-Z. Zhang; K. Yuan; X.-L. Hou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2357.

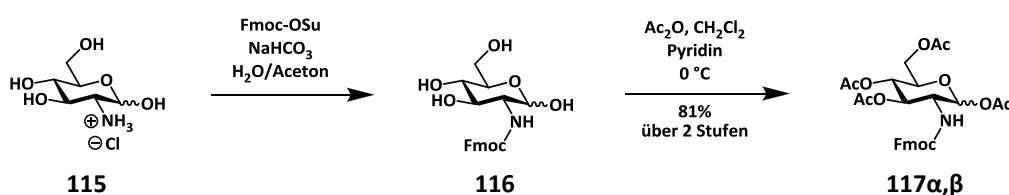


Allerdings lässt sich die Mischung **114** nicht wie bei dem Produktgemisch des *Negru*-Carbaldimins<sup>121</sup> mittels präparativer HPLC reinigen.

So konnte zwar der [2.2]Paracyclophan-Baustein **113** erfolgreich und regioselektiv synthetisiert werden, allerdings lässt sich aus den hergestellten Iminen **114** das gewünschte Carbaldimin nicht abtrennen. Folglich ist es auch nicht möglich, seine katalytischen Eigenschaften zu prüfen. Da über die oben beschriebene Strategie kein Katalysator für die enantioselektive Cyanhydrinsynthese gewonnen werden kann, wird der Fokus im Folgenden statt auf einen Organokatalysator auf einen Übergangsmetallkatalysator gerichtet.

### 3.4.2 Der Glucose-Katalysator – Route 1

Inspiziert durch den Katalysator von *Belokon et al.*<sup>111</sup> soll ein strukturverwandtes Analogon basierend auf einem Kohlenhydrat aufgebaut werden (vgl. Abb. 2.2). Hierfür wird das *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Motiv durch eine D-Glucose-Einheit mit zwei *trans*-ständigen Aminogruppen ersetzt. Zur Verkürzung der Synthese geht man von D-Glucosamin aus, wodurch sich bereits eine Aminogruppe im Molekül befindet. Diese muss im ersten Schritt zunächst mit einer Schutzgruppe versehen werden, wofür sich die Fmoc-Gruppe eignet. Entsprechend wird  $\alpha,\beta$ -D-Glucosamin-hydrochlorid **115** mit Fmoc-OSu analog zu den oben beschriebenen Blockierungen von Aminosäuren umgesetzt. Das auf diese Weise gewonnene Rohprodukt **116** wird ohne weitere Reinigung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert. Im Anschluss wird das vollständig blockierte Glucosaminderivat **117 $\alpha,\beta$**  als Anomerengemisch isoliert, und nur eine kleine Menge für die Charakterisierung mittels HPLC gereinigt. Über beide Stufen wird eine Gesamtausbeute von 81% erzielt (Schema 3.77).

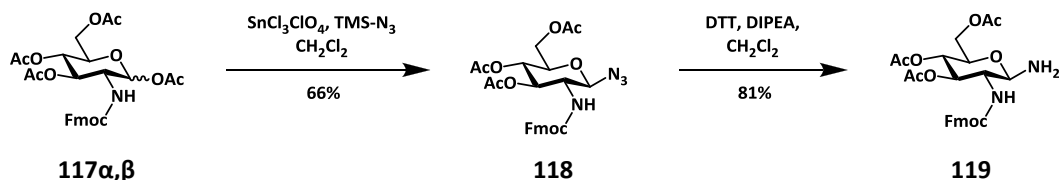


**Schema 3.77:** Blockierung der Aminofunktion und anschließende Acetylierung

Als nächstes muss die zweite notwendige Aminofunktion eingeführt werden, was an der anomeren Position geschehen soll. Hierfür wird nach *Matsubara et al.*<sup>203</sup> zunächst in situ eine Lewis-Säure aus Zinn(IV)-chlorid und Silberperchlorat erzeugt. Durch Zugabe von Trimethylsilylazid entsteht das entsprechende Glycosylazid **118**. Bei dieser Reaktion reagieren beide Anomere zum gewünschten  $\beta$ -Glycosylazid **118**, allerdings mit sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit. So setzt sich das acetylierte  $\alpha$ -Anomer **117 $\alpha$**  wesentlich langsamer zum entsprechenden  $\beta$ -Anomer um. Das in einer Ausbeute von 66% erhaltene reine  $\beta$ -Anomer **118** wird im nächsten Schritt zum Amin **119** reduziert (Schema 3.78). Dazu ist eine

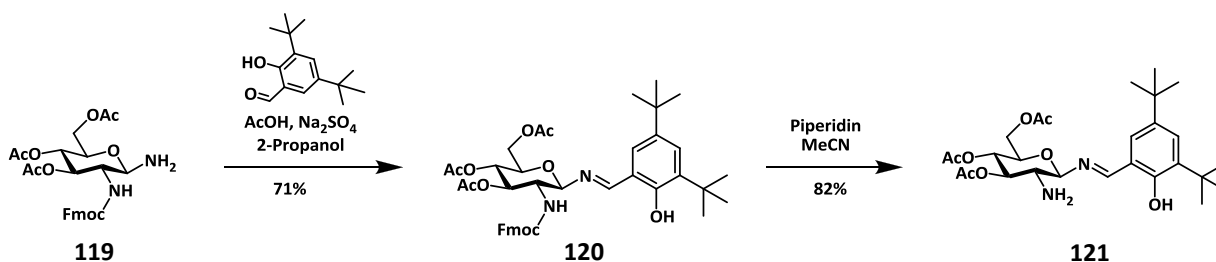
<sup>203</sup> K. Matsubara; T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1994**, 247.

Vorgehensweise nötig, bei der die Fmoc-Schutzgruppe unversehrt bleibt. Folglich ist eine Hydrogenolyse mit Palladium ausgeschlossen,<sup>175</sup> weshalb eine Reduktion mittels Dithiothreitol (DTT) zum Einsatz kommt.<sup>204</sup> Dabei wird unter Basenkatalyse die Dithiol-Komponente zur cyclischen 1,2-Dithianverbindung oxidiert. Gleichzeitig findet die Reduktion des Azids zum Amin **119** statt, das in einer Ausbeute von 81% isoliert werden kann.



**Schema 3.78:** Einführung der Azidfunktion und anschließende Reduktion

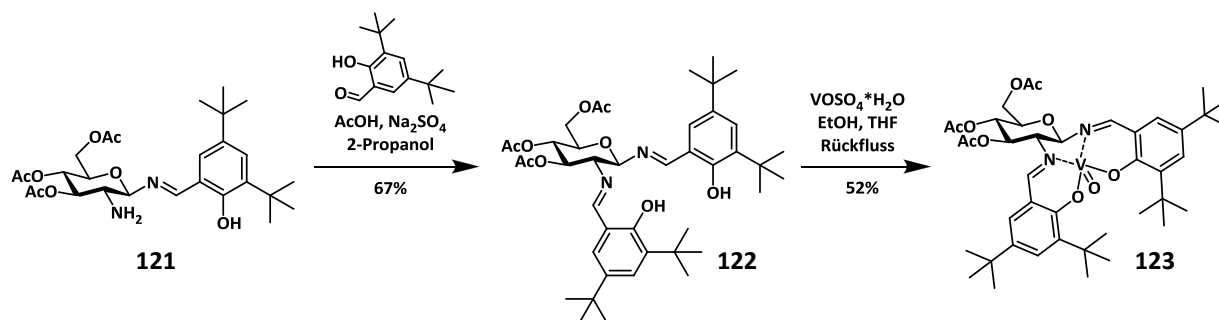
Das freie Amin **119** wird anschließend mit 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd in Gegenwart von katalytischen Mengen an Essigsäure zum Imin kondensiert. Da sich bei ähnlichen Reaktionen gezeigt hat, dass die Bildung solcher Imine in 2-Propanol mit sehr guten Ergebnissen verläuft,<sup>171</sup> wird dazu ebenfalls dieses Lösungsmittel verwendet. Hierbei kann das Kondensationsprodukt **120** in einer Ausbeute von 71% isoliert werden (Schema 3.79). Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe gelingt mit Piperidin in Acetonitril problemlos, sodass das entsprechende freie Amin **121** in 82% Ausbeute gewonnen werden kann.



**Schema 3.79:** Kondensation zur Schiffschen Base und Fmoc-Abspaltung

Die nun deblockierte Aminofunktion in **121** lässt sich unter den gleichen Bedingungen wie zuvor in die Schiffsche Base überführen. Somit ist der Ligand **122** auf Basis von D-Glucose hergestellt und kann mit Vanadylsulfat-Hydrat in den gewünschten Vanadium(IV)-Komplex überführt werden. Hierzu wird eine Vorschrift von *Belokon et al.*<sup>112</sup> verwendet, wonach die Vanadium-Komponente und das Diimin **122** in einer Mischung aus Ethanol und THF drei Stunden unter Schutzgas refluxiert wird. Die Reinigung von **123** erfolgt zunächst flashchromatographisch an Kieselgel und anschließend an neutralem Aluminiumoxid, wobei der Komplex **123** in 52%iger Ausbeute erhalten wird (Schema 3.80).

<sup>204</sup> E. Meinjohanns; M. Meldal; T. Jensen; O. Werdelin; L. Galli-Stampino; S. Mouritsen; K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 6, 871.

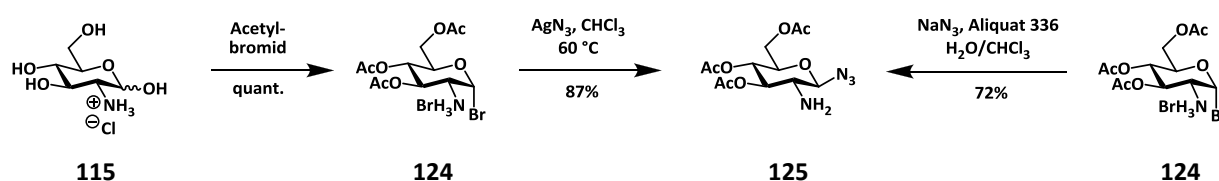


**Schema 3.80:** Kondensation zum Diimin und Komplexbildung

Auf diese Weise gelingt es, in acht Stufen das entsprechende D-Glucose-Analogon des *Belokon*-Katalysators<sup>111</sup> in einer Gesamtausbeute von 9% zu synthetisieren.

### 3.4.3 Der Glucose-Katalysator – Route 2

Nachdem der Vanadium(IV)-Komplex **123** hergestellt wurde, soll nun versucht werden, einen schnelleren Zugang mit einer höheren Ausbeute zu dieser Verbindung zu finden. Begonnen wird diese zweite Route ebenfalls mit  $\alpha,\beta$ -D-Glucosamin-hydrochlorid **115**, das aber mit Acetylbromid umgesetzt wird, wobei das  $\alpha$ -Glycosylbromid **124** erhalten wird.<sup>205</sup> Bei dieser Reaktion bildet sich ausschließlich das  $\alpha$ -Anomer, was mit dem anomeren Effekt<sup>206,207</sup> erklärt werden kann. So kommt es zwischen dem  $\sigma^*$ -Orbital der C-Br-Bindung und dem freien Orbital des Ringsauerstoffs zu einer negativen Hyperkonjugation. Dies ist nur in der synclinalen Stellung zueinander der Fall, weshalb das  $\alpha$ -Anomer begünstigt wird. Außerdem kann während dieser Umsetzung eine Acetylierung an der Aminogruppe nicht beobachtet werden. Folglich ist die Protonierung des Amins vollständig. Das dargestellte Glycosylbromid **124** wird zwar in quantitativer Ausbeute erhalten, erweist sich allerdings als nicht lagerfähig und wird deshalb direkt in das Glycosylazid **125** überführt (Schema 3.81).



**Schema 3.81:** Darstellung des Glycosylbromids und Einführung der Azidfunktion

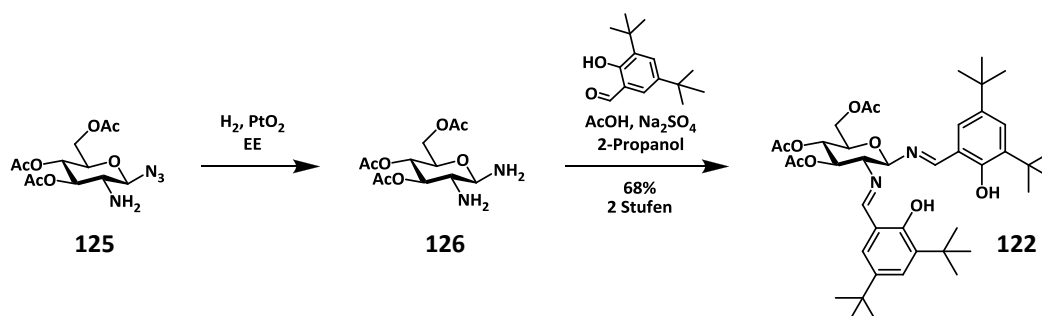
Hierfür werden zwei Methoden untersucht. Zum einen wird aus Natriumazid und Silbernitrat eine wässrige Silberazid-Lösung hergestellt, die durch Waschen mit organischen Lösungsmitteln vom Wasser befreit und als Suspension zu einer Lösung des Glycosylbromids

<sup>205</sup> J. C. Irvine; D. McNicoll; A. Hynd, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1911**, 99, 250.

<sup>206</sup> V. G. S. Box, *Heterocycles*, **1990**, 31, 1157.

<sup>207</sup> V. G. S. Box, *Heterocycles*, **1998**, 48, 2389.

**124** gegeben wird. Diese Mischung wird dann für wenige Minuten erwärmt.<sup>208</sup> So lässt sich das gewünschte  $\beta$ -Glycosylazid **125** in einer Ausbeute von 87% gewinnen. Allerdings ist die Verwendung von Silberazid äußerst gefährlich, da dieses explosionsartig zerfallen kann. Daher eignet sich diese Reaktionsführung nicht für Umsetzungen im Gramm-Maßstab. Deshalb wird auf eine andere Methode zurückgegriffen, bei der sich die Azidfunktion mittels Tricaprylmethylammoniumchlorid (Aliquat 336) als Phasentransferkatalysator in einem Wasser/Chloroform-Gemisch mit Natriumazid einführen lässt.<sup>209</sup> Nach dieser Methode kann zwar nur eine Ausbeute von 72% erzielt werden, dafür lassen sich so größere Mengen des Azids **125** auf sichere Art und Weise herstellen. Um die Kondensation zu Diimin **122** in einem Schritt zu bewerkstelligen, wird das Glycosylazid **125** reduziert, ohne vorher das Imin an Position 2 zu bilden. Da nun keine Schutzgruppe im Molekül wie bei Verbindung **118** vorhanden ist, kann die Reduktion durch Hydrogenolyse unter Verwendung des Adams-Katalysators<sup>210</sup> (Platin(IV)-oxid) erfolgen (Schema 3.82).<sup>208</sup> Hierbei kann das Diamin **126** entgegen der Beschreibung in der Literatur<sup>208</sup> nicht als farbloser Feststoff gewonnen werden. Auch die NMR-spektroskopische Analyse lässt keine eindeutigen Schlüsse zu, ob es sich bei der erhaltenen Substanz tatsächlich um das gewünschte Diamin handelt. Folglich scheint diese nicht sehr stabil zu sein. Wird jedoch die filtrierte Reaktionslösung nach der Hydrierung bei Raumtemperatur vom Lösungsmittel befreit und sofort weiter umgesetzt, lässt sich das angestrebte Diimin **122** erhalten (Schema 3.82).



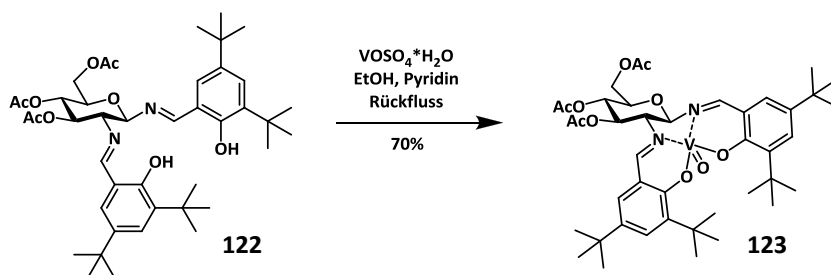
**Schema 3.82:** Darstellung des Glycosylbromids und Einführung der Azidfunktion

Für diese Umsetzung werden die gleichen Bedingungen gewählt, wie bei den Kondensationen der ersten Syntheseroute. Über die beiden Stufen vom Glycosylazid **125** zum Diimin **122** wird eine Ausbeute von 68% erzielt. Der Schritt zum Vanadium(IV)-Komplex **123** lässt sich wie zuvor mit Vanadylsulfat-Hydrat ausführen, allerdings werden die Bedingungen variiert.<sup>113</sup> So führt der Zusatz von Pyridin zur Reaktionsmischung zu einer deutlichen Verkürzung der Reaktionszeit von drei Stunden auf fünf Minuten. Der schnellere Verlauf der Umsetzung erweist sich als vorteilhaft, da die Kohlenhydrat-Verbindung nur kurzzeitig einer erhöhten Temperatur ausgesetzt ist, und es auf diese Art und Weise zu weniger Nebenreaktionen kommt. Dies schlägt sich in einer Ausbeute von 70% nieder (Schema 3.83).

<sup>208</sup> A. Bertho; A. Révész, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 581, 161.

<sup>209</sup> H. Kunz; H. Waldmann; J. März, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 45.

<sup>210</sup> V. Voorhees; Roger Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1922**, 44, 1397.



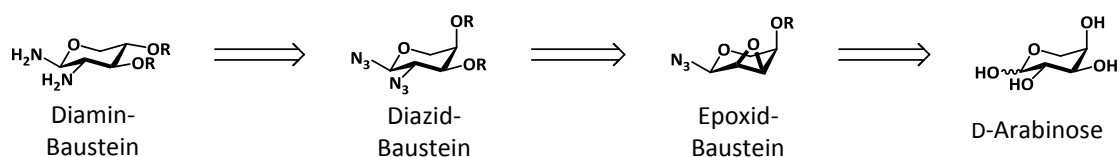
**Schema 3.83:** Optimierte Synthese des Vanadium(IV)-Komplexes

Eine NMR-Analyse des intensiv grün gefärbten Vanadium(IV)-Komplexes **123** ergibt aufgrund seiner paramagnetischen Eigenschaften keine auswertbaren Spektren. Auch eine Analyse des optischen Drehwerts ist wegen der extrem hohen Absorption von Lösungen dieser Verbindung selbst bei hohen Verdünnungen nicht möglich. Da auch eine Kristallisation nicht gelang, wird der Komplex mittels IR-Spektroskopie und hochaufgelöster Massenspektrometrie charakterisiert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich das Kohlenhydrat-Analogon des *Belokon*-Katalysators<sup>111</sup> über die zweite, optimierte Route in lediglich fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 34% synthetisieren lässt. Diese ist sogar auf 41% steigerbar, wenn mit Silberazid gearbeitet wird, wovon allerdings aus Sicherheitsgründen abzuraten ist. Somit steht der Vanadium(IV)-Komplex **123** für die Untersuchung auf seine katalytischen Eigenschaften zur Verfügung.

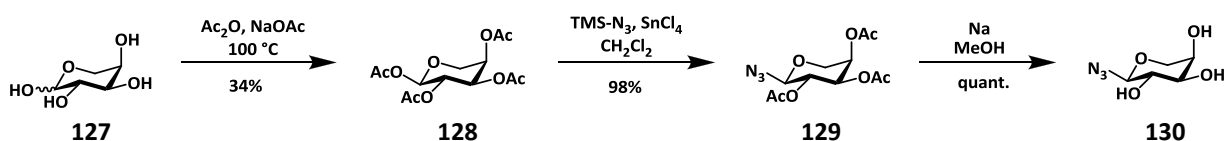
### 3.4.4 Der Xylose-Katalysator – Epoxidsynthese

Nachdem die Synthese des auf D-Glucose basierenden Vanadium(IV)-Komplexes abgeschlossen ist, soll nun versucht werden, das Pseudoenantiomer herzustellen. Dabei handelt es sich um den von L-Xylose abgeleiteten Komplex. Von diesem Kohlenhydrat ist keine Aminoverbindung wie im Fall des D-Glucosamin-hydrochlorids käuflich. Daher müssen beide Aminofunktionen synthetisch in das Molekül eingebracht werden. Hierzu soll ausgehend von D-Arabinose ein Epoxid-Baustein hergestellt werden, der durch eine ringöffnende Addition einer Azidgruppe in den Diazid-Baustein überführt werden kann. Die Inversion an Position 4 sowie die Reduktion der Azide soll dann zu einem Diamin-Baustein auf Basis von L-Xylose führen, der zum Aufbau des entsprechenden Vanadium(IV)-Komplexes verwendet werden kann (Schema 3.84).



**Schema 3.84:** Retrosynthese des benötigten Diamin-Bausteins

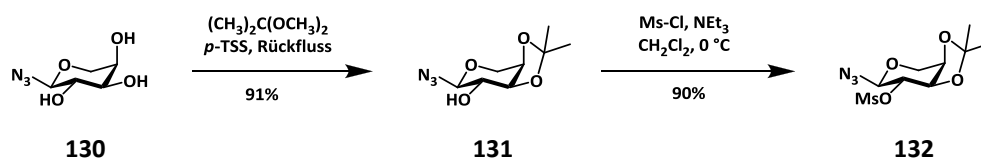
Begonnen wird die Synthese mit D-Arabinose, die in drei Schritten analog zur Synthese des *O*-acylierten Arabinopyranosylamin-Auxiliars<sup>169</sup> in das  $\alpha$ -D-Arabinopyranosylazid **130** überführt werden kann (Schema 3.85).<sup>211</sup>



**Schema 3.85:** Synthese von  $\alpha$ -D-Arabinopyranosylazid in drei Stufen

Bei 100 °C lässt sich D-Arabinose mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat peracetylieren, wobei das reine  $\alpha$ -Anomer **128** durch Kristallisation aus Methanol in 34% Ausbeute gewonnen wird. Die Einführung der Stickstofffunktion in die anomere Position gelingt, wie bei der Synthese des Galactosylamin-Auxiliars,<sup>168</sup> mit Trimethylsilylazid und Zinn(IV)-chlorid als Lewis-Säure nahezu vollständig. Das umkristallisierte Glycosylazid **129** kann anschließend nach Zemplén *et al.*<sup>212</sup> deacetyliert werden, wobei das  $\alpha$ -D-Arabinopyranosylazid **130** quantitativ anfällt.

Um eine weitere Stickstofffunktion in das Molekül einzubringen, ist geplant das Azid **130** in die 2,3-Anhydro-Verbindung – also ein Epoxid – zu überführen. Dazu müssen die beiden Hydroxygruppen in den Positionen 3 und 4 maskiert werden. Hierfür wird die Isopropyliden-Schutzgruppe verwendet, die durch Refluxieren von **130** in 2,2-Dimethoxypropan in Anwesenheit von *para*-Toluolsulfonsäure in 91% Ausbeute eingeführt werden kann.<sup>213</sup> Somit lässt sich die noch unblockierte Hydroxyfunktion von **131** in Position 2 selektiv mit Methansulfonsäurechlorid umsetzen.<sup>213</sup> Dies geschieht bei 0 °C mit DMAP als Katalysator und Triethylamin als Säurefänger. Der Methansulfonsäureester **132** wird so in einer Ausbeute von 90% erhalten (Schema 3.86).



**Schema 3.86:** Einführung der Mesylgruppe in Position 2

Um den Epoxid-Baustein zu bilden, werden die Hydroxygruppen in den Positionen 3 und 4 wieder freigelegt, was sich mit 90%iger Trifluoressigsäure bewerkstelligen lässt.<sup>214</sup> Die gewonnene deblockierte Verbindung **133** kann nun durch Behandlung mit 1N Natriummethanolat-Lösung ins Epoxid überführt werden (Schema 3.87).<sup>214</sup> Dabei tritt eine

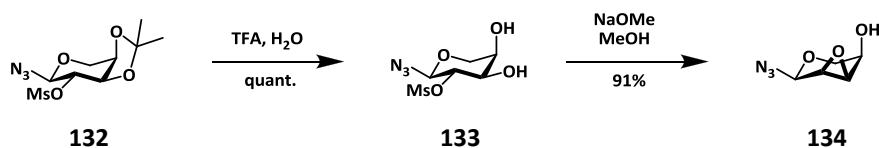
<sup>211</sup> B. Kranke, *Kohlenhydrat-Auxiliare in der asymmetrischen Synthese chiraler Stickstoffheterocyclus und Alkaloide*, Dissertation, Universität Mainz, **2005**.

<sup>212</sup> G. Zemplén; A. Kunz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1923**, *56*, 1705.

<sup>213</sup> M. Kawasaki; F. Matsuda; S. Terashima, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5695.

<sup>214</sup> V. Popsavin; G. Benedeković; M. Popsavin; B. Srećo; D. Djoković, *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 1866.

intramolekulare  $S_N2$ -Reaktion ein, bei der die Hydroxygruppe in Position 3 nukleophil am C2-Kohlenstoff angreift, und das Mesylat, das eine gute Abgangsgruppe darstellt, eliminiert. Folglich bildet sich aus dem D-Arabinose-Baustein **133** das 2,3-Anhydro- $\alpha$ -D-ribopyranosylazid **134**.

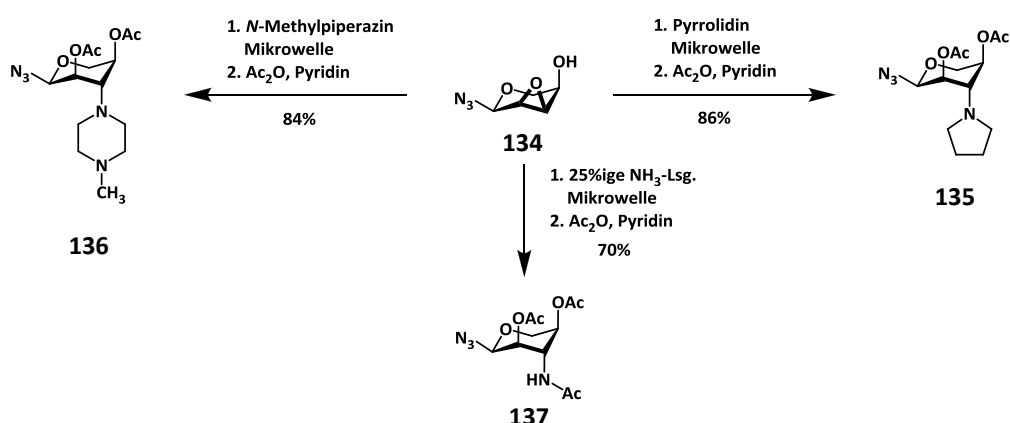


**Schema 3.87:** Bildung des Epoxids

Somit ist der Epoxid-Baustein **134** nach sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 25% zugänglich und steht für die Untersuchungen einer ringöffnenden Addition zur Verfügung.

### 3.4.5 Der Xylose-Katalysator – Die Epoxidöffnung

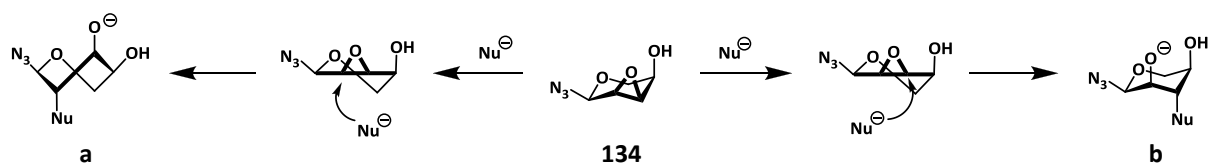
Der Epoxid-Baustein **134** stellt mit seinen drei funktionellen Gruppen eine hoch funktionalisierte Verbindung dar. Der Fokus dieser Arbeit richtet sich jedoch besonders auf ringöffnende Additionen von Stickstoff-Nucleophilen an die Epoxid-Funktion. Für einen solchen Angriff kommen die beiden Positionen an C2 und C3 in Frage. Welche dieser Positionen von einem Amin bevorzugt wird, soll nun untersucht werden. Hierfür wird der Baustein **134** in Pyrrolidin gelöst und 90 Minuten einer Mikrowellenstrahlung von maximal 150 Watt bei 65 °C ausgesetzt. Das so hergestellte Rohprodukt erweist sich als sehr polar, weshalb es mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert wird, um eine einfachere Isolierung zu ermöglichen. Die chromatographische Reinigung zeigt, dass sich hauptsächlich ein Hauptprodukt in einer Ausbeute von 86% bildet, wobei es sich um 2,4-Di-O-acetyl-3-desoxy-3-pyrrolidinyl- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (**135**) handelt.



**Schema 3.88:** Regioselektive Additionen von Aminen an den Epoxid-Baustein

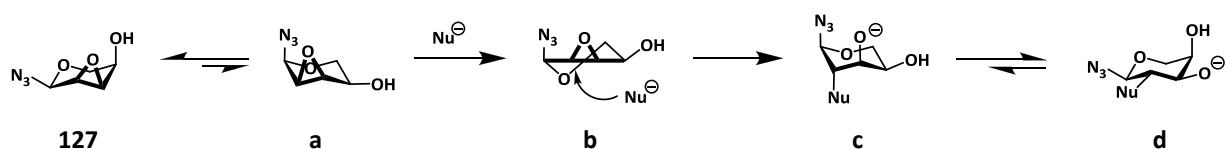
Somit findet der nukleophile Angriff nahezu ausschließlich an Position 3 des Epoxids **134** statt. Auch bei der analogen Umsetzung des Epoxid-Bausteins **134** mit *N*-Methylpiperazin einerseits

und mit 25%iger wässriger Ammoniak-Lösung andererseits, wird der gleiche regioselektive Verlauf beobachtet. Auch hier findet der nukleophile Angriff an C3 statt, sodass die beiden Produkte nach Acetylierung in 84% und 70% Ausbeute isoliert werden können (Schema 3.88). Diese Ergebnisse stehen vollkommen im Einklang mit der sogenannten *Fürst-Plattner*-Regel.<sup>215</sup> Diese sagt aus, dass eine ringöffnende Addition an ein Epoxid so verläuft, dass sich das *trans*-diaxiale Produkt bildet. Somit sind theoretisch zwei *trans*-diaxiale Additionsprodukte denkbar, die beide eine unterschiedliche Konformation aufweisen. Im Fall des Epoxid-Bausteins **134**, der in der <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Konformation vorliegt, sind das die beiden Produkte **3.89a** und **3.89b** (Schema 3.89).



Schema 3.89: Bildung der beiden denkbaren *trans*-diaxialen Produkte

Die Regioselektivität bei der Addition kommt nun durch die ungleiche energetische Lage der unterschiedlichen Konformationen zustande. So ist die Sessel-Konformation von **3.89b** energetisch gegenüber der Twist-Konformation von **3.89a** wesentlich begünstigt, weshalb sich **3.89b** als Hauptprodukt bildet. Würde der Epoxid-Baustein **134** jedoch statt in der <sup>1</sup>C<sub>4</sub>- in der <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation **3.90a** vorliegen, sähe das Bild anders aus (Schema 3.90). Dann würde durch einen nukleophilen Angriff an C2 (**3.90b**) das *trans*-diaxiale Produkt in der energetisch begünstigten Sessel-Konformation **3.90c** vorliegen, die sich dann in die <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Konformation **3.90d** umkehren würde. Allerdings liegt das Gleichgewicht zwischen **134** und **3.90a** nahezu vollständig auf Seiten von **134**, wie die Additionen der Amine (vgl. Schema 3.88) zeigen.



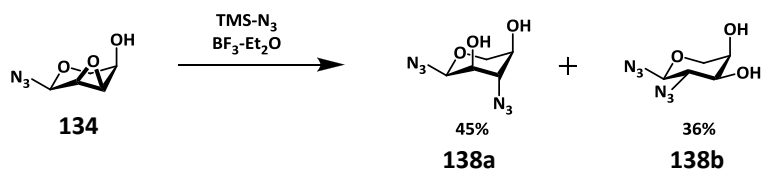
Schema 3.90: Bildung des C2-Additionsproduktes aus der <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation

Aus Sicherheitsgründen soll jedoch die ringöffnende Addition eines Azids an den Epoxid-Baustein **134** nicht in der Mikrowelle, sondern in Lösung unter Verwendung einer Lewis-Säure stattfinden. Um den Einfluss dieser geänderten Bedingungen auf die Regioselektivität zu untersuchen, wird **134** in Trimethylsilylazid gelöst und mit Bortrifluorid-Diethyletherat versetzt (Schema 3.91).<sup>214,216</sup>

<sup>215</sup> A. Fürst; P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, **1949**, 32, 275.

<sup>216</sup> G. Janairo; W. Kowollik; W. Voelter, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 165.

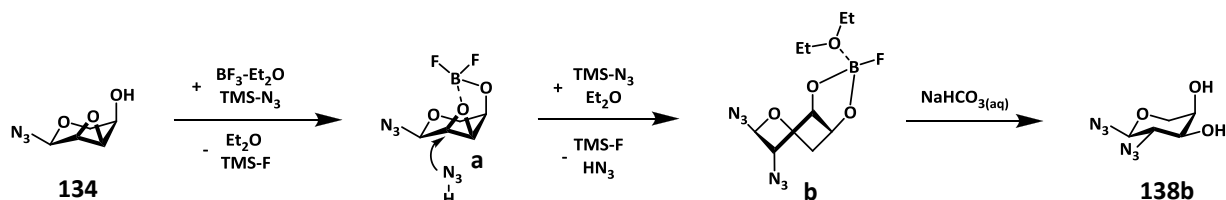




**Schema 3.91:** Ringöffnende Addition von TMS-N<sub>3</sub> an den Epoxid-Baustein

Bei dieser Reaktion zeigt sich ein anderes Bild als zuvor. So ist zwar noch immer das C3-Additionsprodukt **138a** das Hauptprodukt, allerdings wird auch ein erheblicher Teil des C2-Additionsprodukts **138b** isoliert, sodass das Verhältnis bei 1.0:0.8 liegt. Dass hierbei wesentlich mehr von dem C2-Produkt **138b** gebildet wird, ist wahrscheinlich auf die Lewis-Säure zurückzuführen.

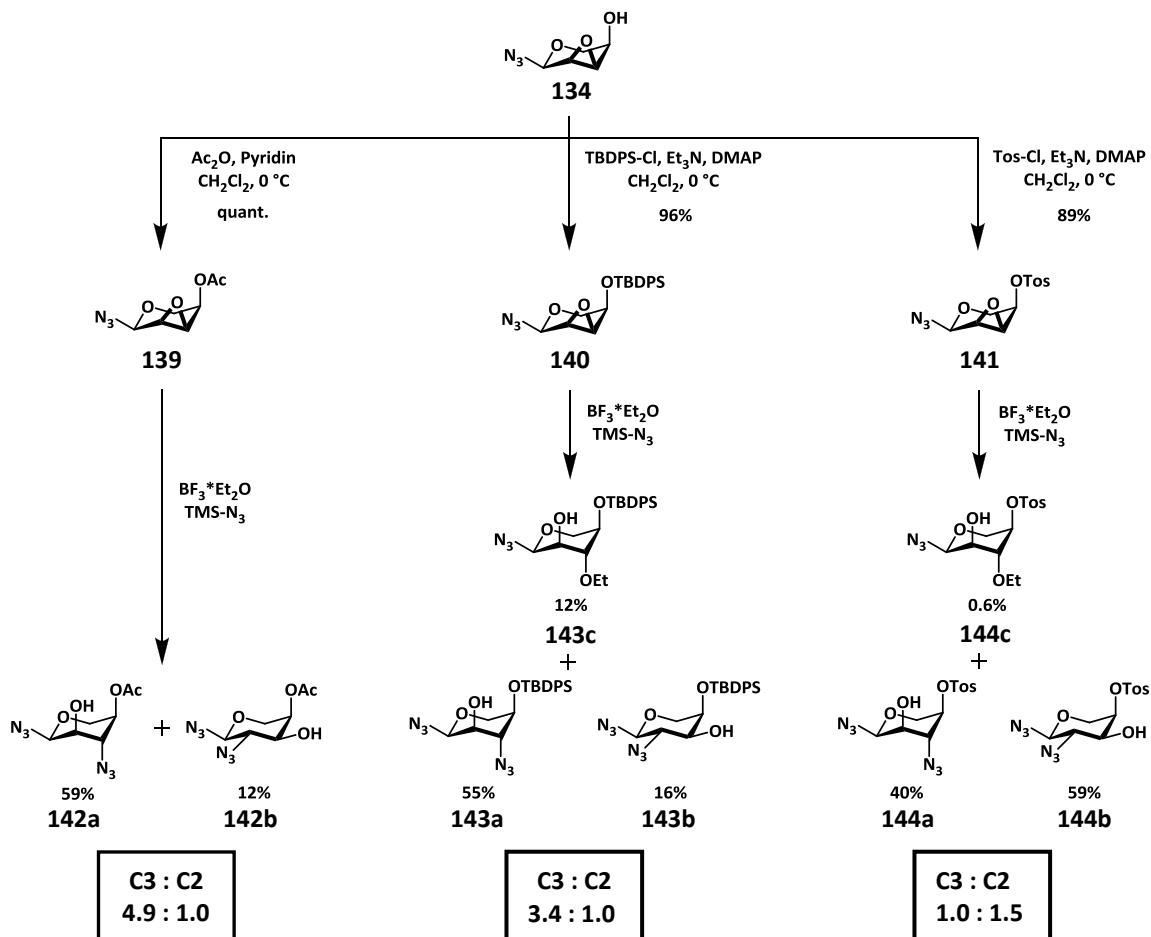
Es ist es denkbar, dass das Boratom nicht einfach nur an den Epoxidsauerstoff koordiniert und so einen nukleophilen Angriff begünstigt, sondern mit der freien Hydroxyfunktion an C4 reagiert (Schema 3.92). Dabei würde neben dem entsprechenden Difluorboran **3.92a** auch Flusssäure entstehen, die sofort vom Trimethylsilylazid als Trimethylsilylfluorid abgefangen werden kann. Das Azidanion der so gebildeten Stickstoffwasserstoffsäure würde dann als Nukleophil dienen. Da das Difluorboran **3.92a** noch eine Koordinationsstelle frei hat, ist es möglich, dass das Boratom gleichzeitig an den Epoxidsauerstoff koordiniert. Bei der anschließenden ringöffnenden Addition an C2 würde dann erneut Flusssäure eliminiert werden und das Monofluorboran **3.92b** entstehen. Durch die Ausbildung der B-O-Bindungen käme es hierbei zu einer energetischen Absenkung der Twist-Konformation, die für eine Addition an C2 durchlaufen werden muss, wodurch die Entstehung von **138b** wahrscheinlicher wird.



**Schema 3.92:** Möglicher Mechanismus zur Bildung des C2-Additionsproduktes

Eine Derivatisierung des Epoxid-Bausteins **134** mit dem Ziel der Verschiebung des Konformerengleichgewichts von der <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Konformation hin zur <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation sollte es ermöglichen, den Anteil des C2-Additionsprodukts weiter zu erhöhen. Hierfür gibt es zwei Möglichkeiten. Eine Substitution der anomeren Azidfunktion durch eine Etherfunktion verstärkt beispielweise den anomeren Effekt,<sup>206,207</sup> wodurch sich die Gruppe an C1 eher axial anordnet, und es zu einer Umkehr der Konformation kommt.<sup>214,216</sup> Da allerdings die Azidfunktion beibehalten werden soll, kommt eine solche Derivatisierung nicht in Frage. Die andere Möglichkeit besteht in der Derivatisierung der Hydroxyfunktion an C4. Eine sterisch anspruchsvolle Gruppe an dieser Position begünstigt ebenfalls eine Umkehr der Konformation von <sup>1</sup>C<sub>4</sub> zu <sup>4</sup>C<sub>1</sub>, da die äquatoriale Anordnung eines voluminösen Restes gegenüber einer axialen bevorzugt ist. Deshalb wird die freie Hydroxyfunktion von **134** mit verschiedenen

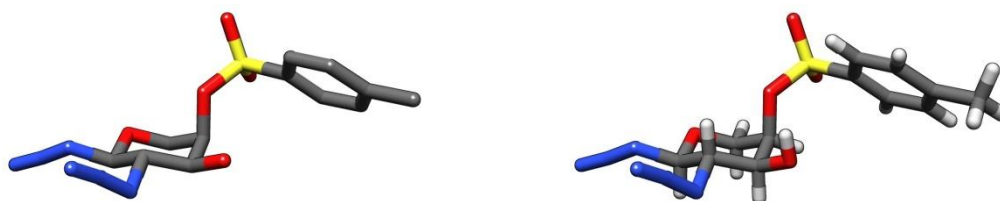
Gruppen versehen, um deren Einfluss auf die Regioselektivität der Additionsreaktion zu untersuchen. Hierfür werden neben der acetylierten Verbindung **139**, das Epoxid **140** mit einer *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe und das tosylierte Derivat **141** hergestellt. Alle drei Substanzen lassen sich ausgehend von dem Epoxid-Baustein **134** in sehr guten Ausbeuten gewinnen. Sie werden anschließend mit Trimethylsilylazid und Bortrifluorid-Diethyletherat umgesetzt (Schema 3.93).



**Schema 3.93:** Unterschiedliche Regioselektivität durch Variation der Gruppe an C4

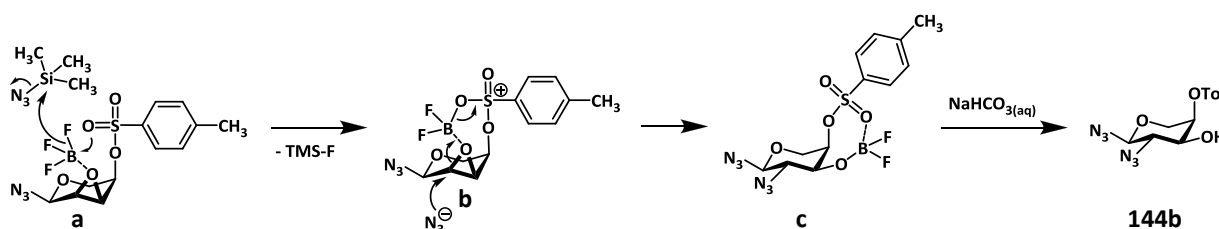
Bei diesen ringöffnenden Additionen werden sehr unterschiedliche Ergebnisse beobachtet. Dient das acetylierte Epoxid **139** als Startmaterial, so bildet sich als Hauptprodukt das C3-Additionsprodukt **142a**, das gegenüber **142b** nahezu im Verhältnis 5:1 überwiegt. Dementsprechend bewirkt die Acetylgruppe keine Umkehr zu einer  ${}^4\text{C}_1$ -Konformation. Da auch keine freie Hydroxygruppe mehr im Molekül vorhanden ist, kann Verbindung **139** nicht direkt mit Bortrifluorid-Diethyletherat reagieren (vgl. Schema 3.92), wodurch nur weniger starke koordinative Bindungen möglich sind. Diese führen dann zu einer verminderten Bildungswahrscheinlichkeit von **142b**. Im Fall des Silylethers **140** entsteht bei der Addition ebenfalls bevorzugt das C3-Produkt **143a**. Der Anteil des C2-Isomers steigt allerdings im Vergleich zum vorigen Experiment mit **134**, sodass das Verhältnis bei 3.4 zu 1.0 liegt. Dies überrascht, da die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe sterisch äußerst anspruchsvoll ist.

Folglich scheint der Einfluss der Größe des Substituenten an Position 4 auf eine Umkehr der Konfiguration von  $^1C_4$  auf  $^4C_1$  und damit auf die Regioselektivität geringer als erwartet zu sein. Im Umkehrschluss kommt einer Koordinationsstelle für die Lewis-Säure in direkter Nachbarschaft zur Epoxyfunktion eine höhere Bedeutung zu. Eine derartige ist bei dem Silylether **140** jedoch nicht vorhanden. Eine Kombination aus voluminöser Gruppe und Elektronendonator bietet der Sulfonsäureester **141**. Wird dieser der ringöffnenden Addition unterzogen, ist das gewünschte C2-Azid **144b** das Hauptprodukt. Es entsteht gegenüber dem Regioisomer **144a** im Verhältnis 3:2. Zusätzlich ist diese Reaktion mit der höchsten Umsetzung verbunden. Sie verläuft nahezu quantitativ.



**Abb. 3.7:** Kristallstruktur von **144b** ohne (links) und mit eingblendeten Wasserstoffatomen (rechts)

Dass es sich bei dieser Verbindung auch tatsächlich um das *trans*-ständige 1,2-Diazid **144b** handelt, belegt die Kristallstruktur, wie in Abbildung 3.7 zu sehen ist.



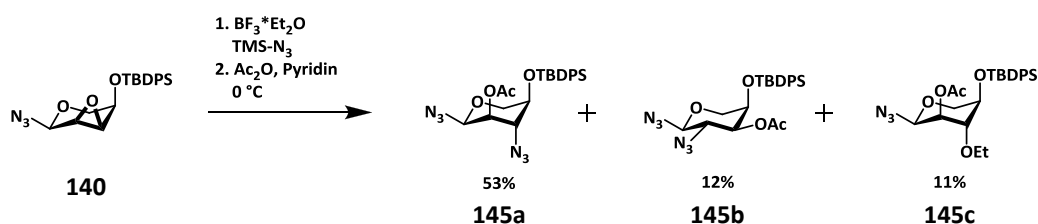
**Schema 3.94:** Mechanistische Deutung der Bildung des C2-Additionsprodukts

Die überwiegende Bildung des C2-Additionsprodukts kann mechanistisch durch eine koordinierende Wechselwirkung der Sulfonylgruppe mit dem Bortrifluorid gedeutet werden (Schema 3.94).<sup>216</sup> So könnte ein Sauerstoffatom des Schwefels nukleophil am Bor angreifen, während dies an das Epoxid koordiniert (**3.94a**) und ein Fluoridion abgibt. Das Anion wird als Trimethylsilylfluorid abgefangen, wobei ein Azidion entsteht. Das so entstandene Sulfoxonium-Kation **3.94b** koordiniert zweifach an das Boratom und ist aufgrund des zweiten doppelt gebundenen Sauerstoffs stabilisiert. Durch die Öffnung des Epoxids bildet sich dann der Sulfonsäureester **3.94c** zurück, und das C2-Additionsprodukt **144b** wird nach der Hydrolyse als Hauptbestandteil erhalten. Ein derartiger Ablauf ist bei der acetylierten Verbindung **139** weniger wahrscheinlich.

Neben den Diaziden lassen sich noch weitere Produkte nachweisen. Es können die beiden Ethylether **143c** und **144c** isoliert werden (Schema 3.93). Hierbei handelt es sich um die C3-Additionsprodukte von Ethanol an die entsprechenden Epoxide **140** und **141**. Da jedoch kein

Ethanol während den Reaktionen anwesend ist, kann diese Einheit nur aus dem Diethylether des Bortrifluorid-Diethyletherats stammen.<sup>217</sup> Folglich muss es bedingt durch die Koordination an das Bor zu einer heterolytischen Spaltung des Diethylethers gekommen sein, woraufhin das Ethanolat an C3 angreift, und sich die entsprechenden Ethyletherprodukte bilden. Zu erwähnen ist, dass der Anteil des entstehenden Ethylethers bei der Umsetzung des Silylethers **140** wesentlich höher ist, als bei der Ringöffnung des tosylierten Epoxids **141**. Bei Verwendung der acetylierten Verbindung **139** kann die Bildung eines entsprechenden Produktes nicht beobachtet werden.

Da es sich bei den C2- und den C3-Additionsprodukten um Regioisomere handelt, sind diese sich sehr ähnlich, was sich besonders in den Retentionsfaktoren bei der Chromatographie an Kieselgel widerspiegelt. So lassen sich beispielsweise die Verbindungen **143a-c** nur mittels präparativer HPLC trennen. Ein einfacherer Zugang zu diesen reinen Substanzen besteht jedoch, wenn sie nach der ringöffnenden Addition direkt mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert werden. Dies wurde bei einer weiteren Umsetzung des Epoxids **140** durchgeführt, und die einzelnen Produkte durch flashchromatographische Reinigung an Kieselgel erhalten (Schema 3.95).



**Schema 3.95:** Acetylierung der Additionsprodukte ermöglicht ihre Trennung

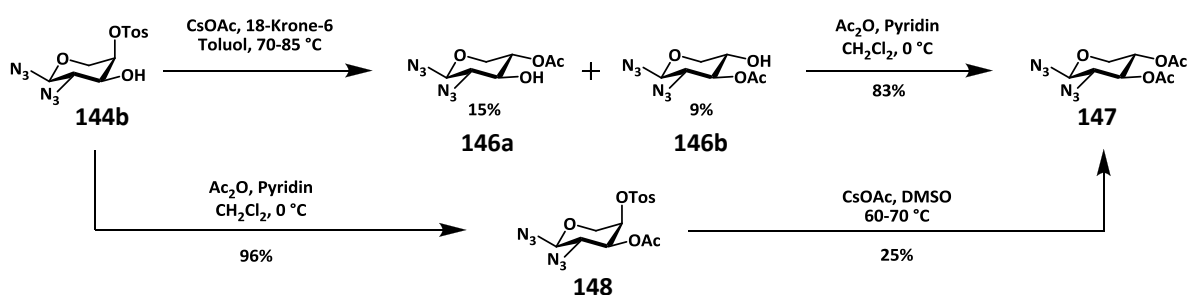
Die Verhältnisse der einzelnen Produkte zueinander stehen im Einklang mit den Ergebnissen, die schon bereits bei der ersten Umsetzung von **140** (vgl. Schema 3.93) erzielt wurden.

Als Resultat kann festgehalten werden, dass eine regioselektive Steuerung der ringöffnenden Addition einer Azidfunktion an ein 2,3-Anhydro- $\alpha$ -D-ribofuranosylazid in Abhängigkeit des Restes an Position 4 gelingt. So lässt sich durch die Verwendung eines *para*-Toluolsulfonsäureesters an dieser Stelle das gewünschte C2-Additionsprodukt als Hauptprodukt erfolgreich darstellen. Folglich steht mit Verbindung **144b** der angestrebte Diazid-Baustein für die weitere Synthese des Xylose-Katalysators zur Verfügung.

<sup>217</sup> J. W. Blunt; J. M. Coxon; C.-E. Lim; H. A. Schuyt, *Aust. J. Chem.*, **1983**, 36, 97.

### 3.4.6 Der Xylose-Katalysator – Über den Diamin-Baustein zum V(IV)-Komplex

Für die Darstellung des Pseudoenantiomers von dem von Glucose abgeleiteten Vanadium(IV)-Komplex wird ein *trans*-ständiges Diamin auf Basis von L-Xylose benötigt. In dem Diazid-Baustein **144b** befinden sich bereits die beiden erforderlichen Stickstofffunktionen, allerdings handelt es sich bei dem Grundgerüst um D-Arabinose. Die Umwandlung in das entsprechende L-Xylose-Derivat erfordert eine Inversion der Konfiguration an Position 4. Da sich an dieser Stelle in **144b** ein Sulfonsäureester befindet, und das entsprechende Tosylatanion eine gute Abgangsgruppe ist, soll dieser direkt durch eine Acetatgruppe substituiert werden (Schema 3.96).

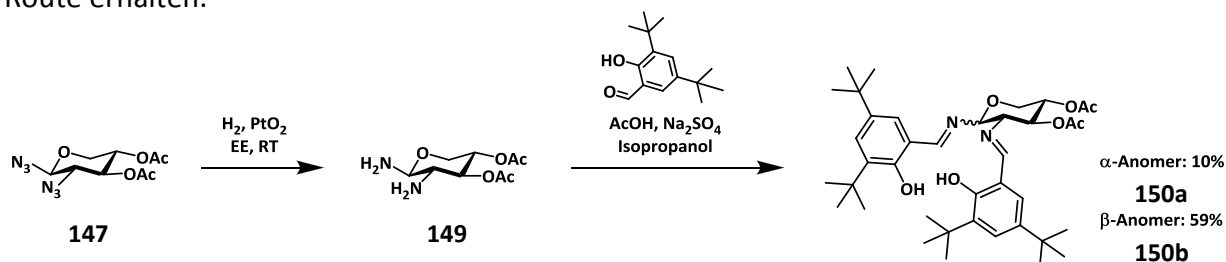


**Schema 3.96:** Inversion an C4 und Acetylierung sowie umgekehrte Reihenfolge

Takahashi *et al.*<sup>218</sup> konnten zeigen, dass eine solche Inversion an einem polyhydroxylierten Piperidin, das einem Kohlenhydrat schon recht nahe kommt, mit Cäsiumacetat und 18-Krone-6 in Toluol durchführbar ist. Allerdings verläuft die Reaktion bei 100 °C, und es ist ersichtlich, dass diese Temperatur für **144b** zu hoch ist, da es leicht zu zahlreichen Nebenreaktionen der Azidfunktionen kommen kann. Bei Raumtemperatur hingegen lässt sich kein Umsatz beobachten, weshalb ein Temperaturbereich von 70-80 °C gewählt wird. Unter diesen Bedingungen erfolgt nach drei Tagen ein vollständiger Umsatz. Es werden jedoch zwei Produkte in nur geringen Ausbeuten erhalten. So kann neben dem angestrebten Produkt **146a** auch Verbindung **146b** isoliert werden. Bei dieser Verbindung handelt es sich ebenfalls um ein Diazid auf Basis von L-Xylose, allerdings befindet sich die Acetatgruppe nicht an C4, sondern an C3. Folglich kommt es unter den gewählten Bedingungen zu einer Acylverschiebung. Dies erweist sich jedoch nicht als nachteilig, da im nächsten Schritt eine Acetylierung durchgeführt wird, und sich somit aus den Verbindungen **146a** und **146b** bei Behandlung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin das gleiche Produkt **147** bildet. Dieses Diazid mit L-Xylose als Grundgerüst entsteht über die beiden beschriebenen Stufen in einer Ausbeute von zusammen 20%. Auch durch Verwendung von Natrium- oder Kaliumacetat während der Substitutionsreaktion lässt sich diese nicht erhöhen. Eine Steigerung der Gesamtausbeute kann dennoch erzielt werden, wenn die Reaktionssequenz umgekehrt und erst acetyliert und anschließend invertiert wird. Zusätzlich wird die Reaktionstemperatur bei

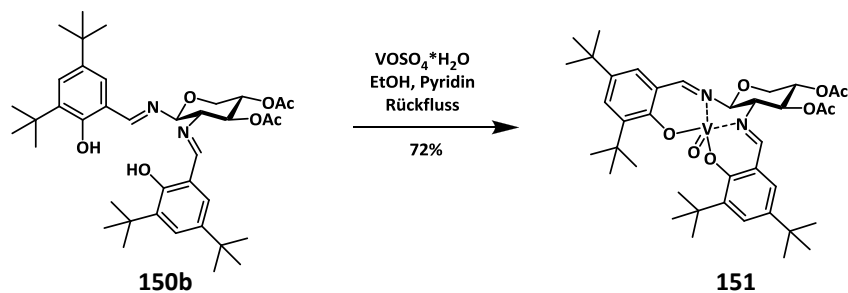
<sup>218</sup> S. Takahashi; H. Kuzuhara, *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *17*, 117.

der Substitution des Tosylats **148** auf 60-70 °C gesenkt, und Dimethylsulfoxid statt Toluol verwendet, was den Kronenether überflüssig macht. Auf diesem Weg lässt sich Verbindung **147** ausgehend von **144b** in einer Ausbeute von 24% anstelle von 20% wie auf der ersten Route erhalten.



**Schema 3.97:** Hydrierung zum Diamin und Kondensation zum Diimin

Ausgehend von 3,4-Di-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- $\beta$ -L-xylopyranosylazid (**147**) kann die Synthese des pseudoenantiomeren, von Xylose abgeleiteten Vanadium(IV)-Komplex in Angriff genommen werden. Die noch ausstehenden Schritte können nun analog zur Darstellung der auf Glucose basierenden Vanadium-Verbindung **123** erfolgen (Schema 3.97, vgl. Schemen 3.82 und 3.83). Das Diazid **147** wird in Anwesenheit des Adams-Katalysators<sup>210</sup> mit elementarem Wasserstoff reduziert.<sup>208</sup> Der dabei gebildete Diamin-Baustein **149** wird nicht isoliert, sondern sofort in 2-Propanol zum Diimin **150** kondensiert.<sup>171</sup> Hierbei dient Essigsäure als Katalysator und Natriumsulfat als wasserziehendes Agens. Es zeigt sich jedoch, dass es unter diesen Bedingungen zu einer teilweisen Anomerisierung kommt, und so neben dem reinen  $\beta$ -Anomer **150b** auch kleine Mengen des  $\alpha$ -Anomers **150a** isoliert werden können. Trotzdem wird das angestrebte 1,2-*trans*-Diimin **150b** in einer guten Ausbeute von 59% über zwei Stufen erhalten, womit die Synthese des Liganden abgeschlossen ist. Die Bildung des Vanadium(IV)-Komplexes findet wie beim Glucose-Komplex mit Vanadylsulfat-Hydrat unter Zugabe von Pyridin in einer Schutzgasatmosphäre statt (Schema 3.98).<sup>113</sup> Im letzten Schritt lässt sich so das Zielmolekül, der von L-Xylose abgeleitete Vanadium(IV)-Komplex **151**, in einer Ausbeute von 72% darstellen. Wie bei seinem Pseudoenantiomer **123** handelt es sich bei Verbindung **151** um einen äußerst intensiv grün gefärbten amorphen Kohlenhydrat-Komplex, der mittels hochaufgelöster Massenspektrometrie und Infrarotspektroskopie charakterisiert wird.

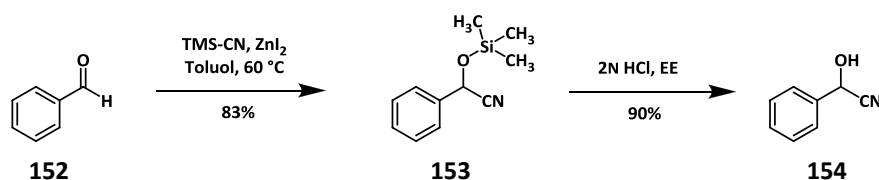


**Schema 3.98:** Finaler Schritt zum L-Xylose-V(IV)-Komplex

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es gelungen ist, einen auf L-Xylose basierenden Vanadium(IV)-Komplex in insgesamt 14 Stufen und einer Gesamtausbeute von 1.3% herzustellen. In dieser Synthesesequenz sind besonders die regioselektive Ringöffnung des Epoxid-Bausteins **134** durch Trimethylsilylazid sowie die Inversion des Stereozentrums zum Xylose-Baustein **147** herausfordernd. Diese entscheidenden Schritte konnten beide erfolgreich durchgeführt werden. So kann zum einen durch die Einführung einer Tosylgruppe am Epoxid die Regioselektivität der Ringöffnung zugunsten des gewünschten Diazid-Bausteins **144b** verschoben werden. Auch die Komplexierung von Vanadium(IV) durch den Kohlenhydrat-Liganden **150b** gelingt in einer hohen Ausbeute, sodass der von L-Xylose abgeleitete Vanadium(IV)-Komplex nun für Untersuchungen auf seine katalytischen Eigenschaften in der enantioselektiven Synthese bereit steht.

### 3.4.7 Enantioselektive Katalysen

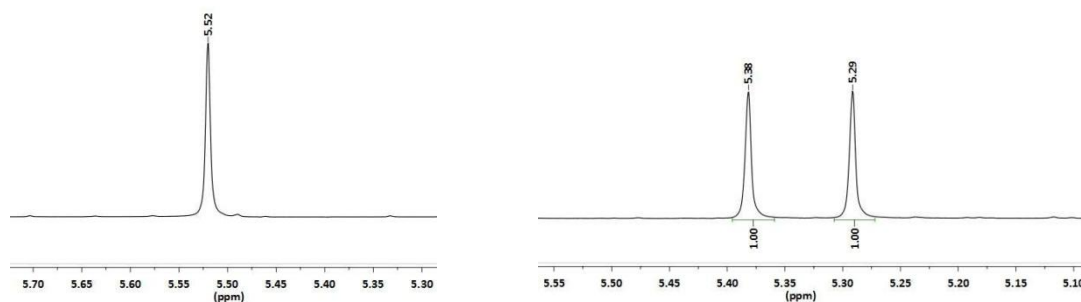
Die Synthese von Cyanhydrinen ist eine bedeutende Reaktion für die Knüpfung von C-C-Bindungen. Gerade eine enantioselektive Reaktionsführung ermöglicht den Zugang zu wertvollen Intermediaten, die in der pharmazeutischen oder agrochemischen Wirkstoffforschung Verwendung finden.<sup>104</sup> Die hergestellten Vanadium(IV)-Komplexe auf D-Glucose- und L-Xylose-Basis **123** und **151** sollen nun auf ihre katalytischen Eigenschaften in der enantioselektiven Cyanhydrin-Synthese untersucht werden. Hierfür wird die Addition von Trimethylsilylcyanid an Benzaldehyd **152** mit der anschließenden Spaltung der Silylether als Testreaktion gewählt. Dies bietet den Vorteil, dass die toxische Blausäure nicht direkt verwendet werden muss. Die anschließende Analyse der gebildeten Cyanhydrine erfolgt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie unter Verwendung von (S)-Mandelsäure und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) als Shift-Reagenzien nach einer von Moon *et al.*<sup>219</sup> entwickelten Methode. Um diese auf ihre Anwendbarkeit zu testen, wird zunächst racemisches Mandelsäurenitril **154** in zwei Stufen synthetisiert (Schema 3.99). Dies gelingt durch Umsetzen von Benzaldehyd **152** mit Trimethylsilylcyanid in Anwesenheit von Zink(II)-iodid, wobei sich in 83% Ausbeute der entsprechende Silylether **153** bildet, der sich mit 2N wässriger Salzsäure zum deblockierten Cyanhydrin **154** spalten lässt.<sup>192</sup>



Schema 3.99: Synthese des racemischen Cyanhydrins

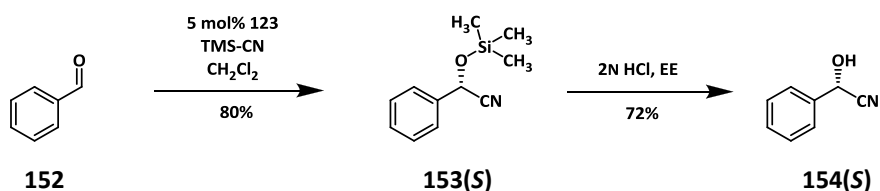
Nach Zugabe der Shift-Reagenzien zu dem Enantiomeregemisch von **154** zeigt sich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eine eindeutige Aufspaltung für das  $\alpha$ -Proton in zwei basisliniengetrennte Signale, die die gleiche Integration aufweisen (Abb. 3.8).

<sup>219</sup> L. S. Moon; R. S. Jolly; Y. Kasetti; P. V. Bharatam, *Chem. Commun.*, **2009**, 1067.



**Abb. 3.8:**  $^1\text{H-NMR}$ -Signale für das  $\alpha$ -Proton von **154** ohne (links) und mit Shiftreagenzien (rechts)

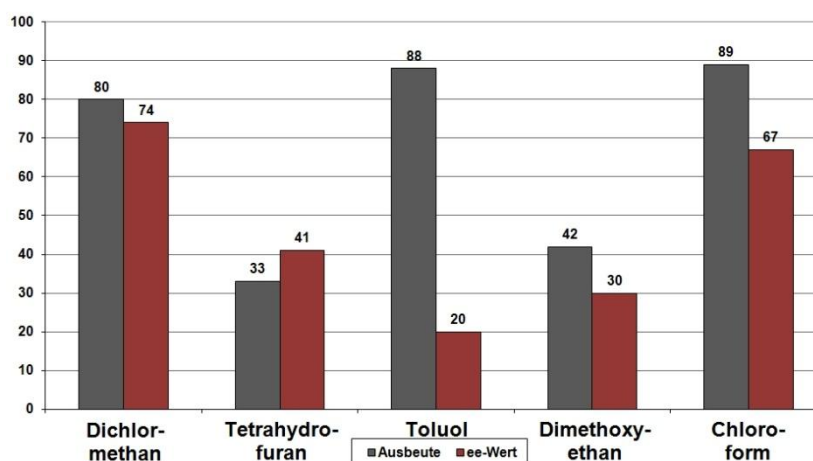
Folglich eignet sich diese einfache Methode<sup>219</sup> zur Untersuchung des Enantiomerenüberschusses, und die Vanadium(IV)-Komplexe können zum Einsatz kommen. Als erstes wird die von D-Glucose abgeleitete Verbindung **123** getestet. Hierfür werden bezogen auf die Aldehyd-Komponente 5 mol% des Komplexes **123**, der zuvor über Aluminiumoxid gereinigt wurde, in Dichlormethan gelöst und mit Benzaldehyd versetzt. Nach Zugabe von 2.0 Äquivalenten Trimethylsilylcyanid wird die grüne Lösung 41 Stunden unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Aus dieser Reaktionsmischung kann mit einer Ausbeute von 80% der Silylether isoliert werden. Die Messung des optischen Drehwerts des Produkts zeigt, dass es, wie erhofft, zu einer bevorzugten Bildung eines Enantiomers kommt (Schema 3.100).



**Schema 3.100:** Bevorzugte Bildung des (*S*)-Cyanhydrins (74%*ee*) durch katalytische Verwendung des Glucose-V(IV)-Komplexes

Mit einem Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = -19.2$  liegt demnach das (*S*)-konfigurierte silylierte Cyanhydrin **153(S)** als Hauptprodukt vor. Seine Deblockierung im sauren Milieu gelingt in einer Ausbeute von 74%, sodass das freie Cyanhydrin **154(S)** der NMR-spektroskopischen Analyse unterzogen werden kann. Diese ergibt für das (*S*)-Enantiomer einen Enantiomerenüberschuss von 72%. Somit erweist sich der Glucose-Vanadium(IV)-Komplex **123** als ein potenter Katalysator für die enantioselektive Synthese von Cyanhydrinen. Um die Katalyse zu optimieren, wird die Reaktion unter den gleichen Bedingungen jeweils in Tetrahydrofuran, Toluol, 1,2-Dimethoxyethan und Chloroform durchgeführt (Abb. 3.9).





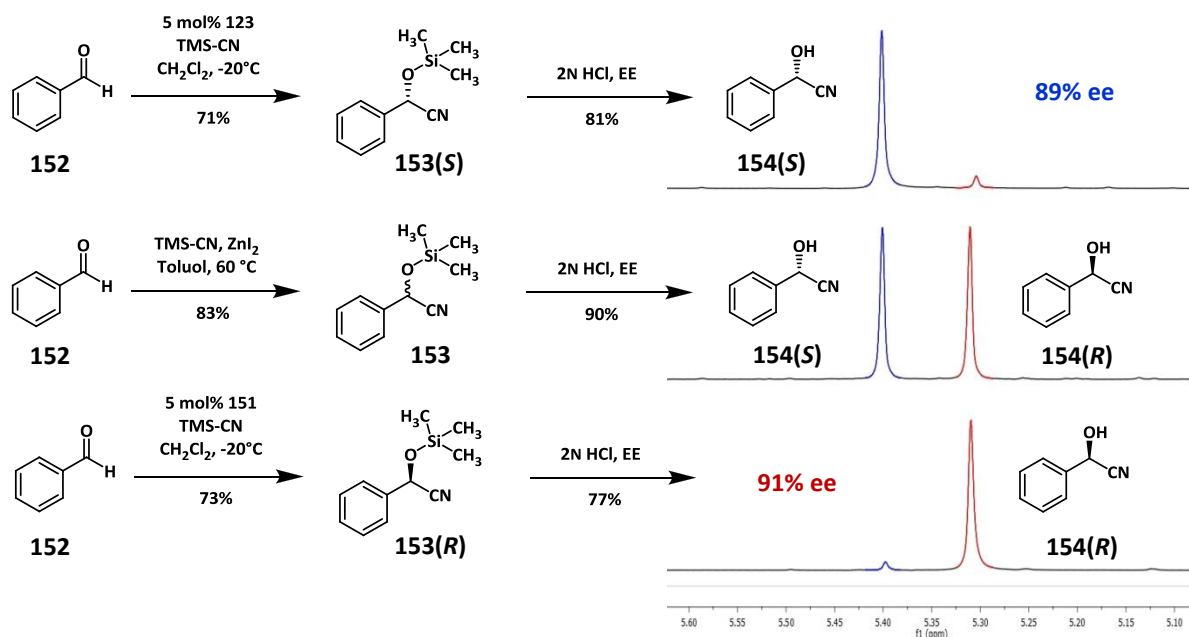
**Abb. 3.9:** Effekte des Lösungsmittels auf Ausbeute und Enantiomerenüberschuss der mit **123** katalysierten Cyanhydrinbildung bei Raumtemperatur

Hierbei zeigt sich ein eindeutiger Trend. So sind die Ausbeuten der silylierten Cyanhydrine in nicht koordinierenden Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform oder Toluol am höchsten, während sie in Tetrahydrofuran und 1,2-Dimethoxyethan deutlich abfallen. Bei den Enantiomerenüberschüssen sieht es zunächst ähnlich aus, da hier in Dichlormethan und Chloroform die besten und in Tetrahydrofuran und 1,2-Dimethoxyethan wesentlich niedrigere Werte erzielt werden. Lediglich Toluol passt hier nicht ins Bild, da bei diesem Lösungsmittel mit einem Enantiomerenüberschuss von 20% der niedrigste Wert erreicht wird. Im Gegensatz zu Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan lässt sich dieser Wert allerdings nicht mit einer konkurrierenden Koordination zwischen Substrat und Lösungsmittel an das aktive Zentrum des Komplexes erklären. Schließlich ist Toluol ein sehr unpolares Lösungsmittel. Warum es zu diesem Einbruch bei Toluol kommt, bleibt unklar. Das Lösungsmittel, in dem der höchste Enantiomerenüberschuss erreicht werden kann, ist somit Dichlormethan.

Auch die Temperatur, bei der die Katalyse durchgeführt wird, spielt eine entscheidende Rolle, wie die Ergebnisse der Reaktionen bei verschiedenen Temperaturen in Dichlormethan zeigen. So ist eine Steigerung des Enantiomerenüberschusses von 72% auf 86% bei einer Temperaturerniedrigung auf  $-20\text{ °C}$  und einer Ausbeute von 29% nach 42 Stunden zu beobachten. Eine weitere Senkung der Temperatur auf  $-40\text{ °C}$  resultiert jedoch in keiner weiteren Erhöhung der Stereoselektivität (87% ee). Bei dieser Temperatur verlangsamt sich die Cyanhydrinbildung so sehr, dass nur eine Ausbeute von 23% bei einer Reaktionszeit von 114 Stunden erhalten wird.

Als optimale Bedingungen für die enantioselektiv katalysierte Cyanhydrinsynthese erweist sich also eine Reaktionsführung in Dichlormethan bei einer Temperatur von  $-20\text{ °C}$  und einer Reaktionszeit von deutlich mehr als 42 Stunden. Genau diese Parameter werden jeweils für eine weitere Katalyse mit dem Glucose-Vanadium(IV)-Komplex **123** sowie der pseudomeren

Xylose-Verbindung **151** verwendet. Zusätzlich wird darauf geachtet, dass weder Wasser noch Sauerstoff während der Reaktion anwesend sind.



**Schema 3.101:** Katalysen unter optimierten Bedingungen mit dem Glucose-Katalysator **123** (oben) sowie dem Xylose-Katalysator **151** unten und zum Vergleich die racemische Reaktion (Mitte)

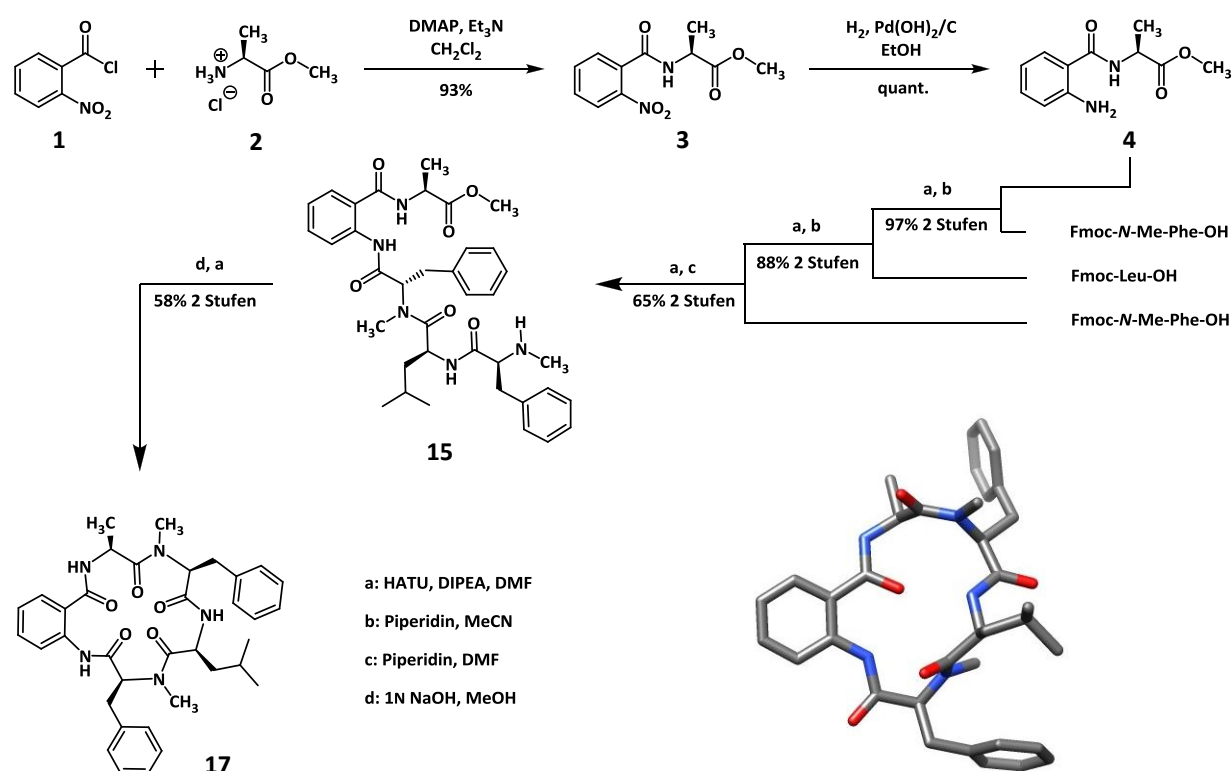
Das Potential der beiden von Kohlenhydraten abgeleiteten Komplexe zeigt sich besonders in der direkten Gegenüberstellung der katalysierten Cyanhydrinbildung von Benzaldehyd (Schema 3.101). Mit dem Glucose-Katalysator **123** gelingt die stereoselektive Synthese des (S)-Cyanhydrins **153(S)** in 120 Stunden in einem Enantiomerenüberschuss von 89% bei einer Ausbeute von 71%. Bei Verwendung des Xylose-Katalysators **151** bildet sich unter den gleichen Bedingungen mit einem Enantiomerenüberschuss von 91% fast ausschließlich das (R)-Cyanhydrin **153(R)**. Dieses wird in einer Ausbeute von 73% isoliert. Wie vermutet erzeugt also der pseudoenantiomere Katalysator auch das enantiomere Cyanhydrin, womit für jedes gewünschte Enantiomer ein von einem Kohlenhydrat abgeleiteter Katalysator zur Verfügung steht.

Das Konzept, das entscheidende chirale Motiv eines Vanadyl-Komplex-Katalysators nicht wie bei *Belokon et al.*<sup>111</sup> durch einen *trans*-Diaminocyclohexan-Baustein, sondern einen Kohlenhydrat-Baustein einzubringen, konnte erfolgreich realisiert werden. Mit den beiden Vanadium(IV)-Komplexen auf Basis von D-Glucose und L-Xylose sind zwei sehr aussichtsreiche Katalysatoren entwickelt worden, die die Bildung von Cyanhydrinen bei hohen Ausbeuten mit großen Enantiomerenüberschüssen katalysieren.

## 4 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese von cyclischen Peptiden und Depsipeptiden, die aufgrund ihrer biologischen Aktivität als potentielle Insektizide für den chemischen Pflanzenschutz in Frage kommen. Darüber hinaus sollten von Kohlenhydraten abgeleitete Katalysatoren zur enantioselektiven Cyanhydrinsynthese entwickelt werden, um einen leichten Zugang zu den Bausteinen der Depsipeptide zu ermöglichen.

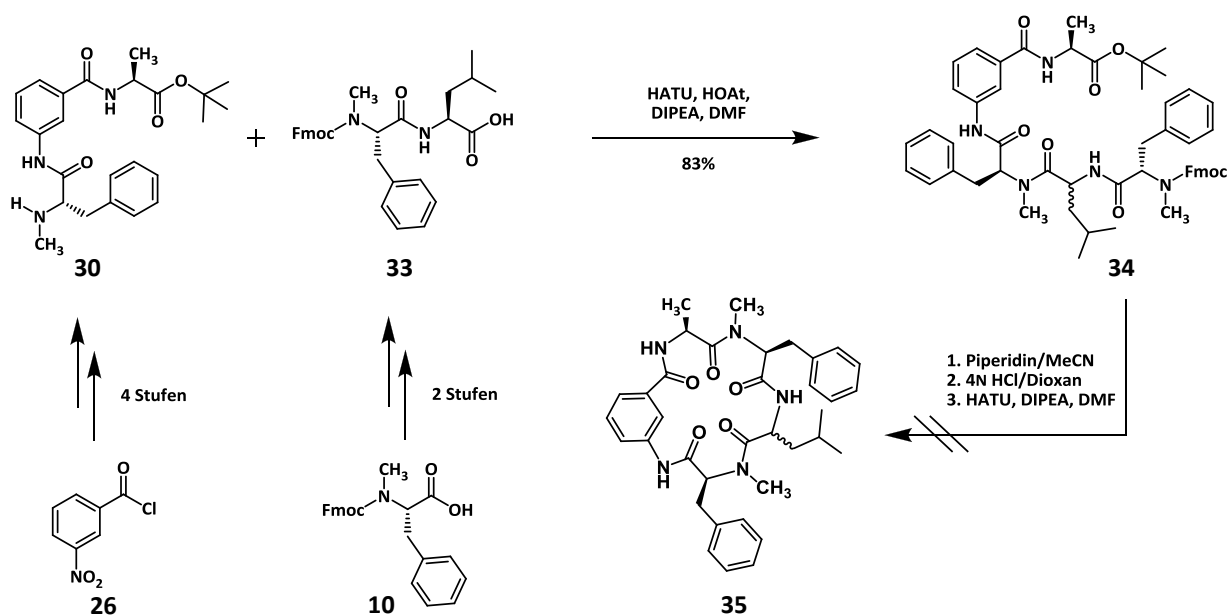
Als vielversprechender Naturstoff mit insektiziden Eigenschaften gilt Cycloaspeptid E (**17**), dessen Totalsynthese in 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 25% erreicht wurde (Schema 4.1), sodass die Verbindung für biologische Tests bereitgestellt werden konnte.<sup>66</sup>



**Schema 4.1:** Totalsynthese von Cycloaspeptid E<sup>66</sup> und die Kristallstruktur des Zielmoleküls

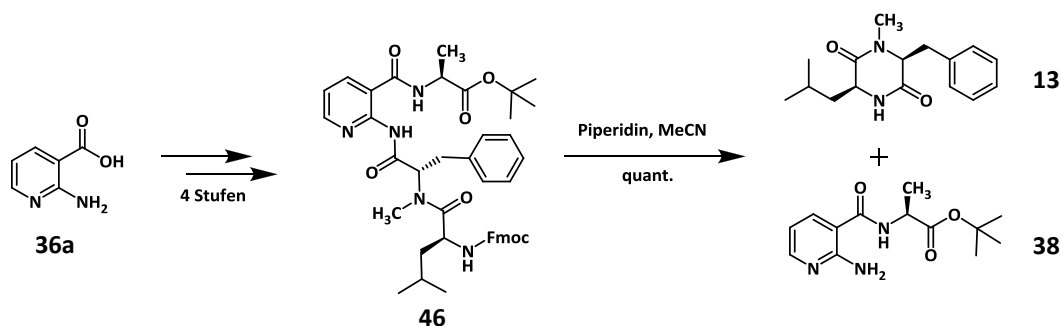
Hierfür wurde ausgehend von 2-Nitrobenzoesäurechlorid (**1**) zunächst das Dipeptid **4** hergestellt, aus dem durch nacheinander stattfindende Kupplungen mit den entsprechenden Fmoc-blockierten Aminosäuren das lineare Pentapeptid **15** aufgebaut wurde.<sup>66</sup> Dieses lässt sich nach Verseifung am C-Terminus zum Zielmolekül Cycloaspeptid E (**17**) cyclisieren. Die erhaltene Kristallstruktur der synthetisierten Verbindung belegt die richtige Konfiguration aller Stereozentren und zeigt, dass auf diesem Syntheseweg keinerlei Epimerisierung eingetreten ist. Die Totalsynthese sollte Ausgangspunkt für Synthesen von Derivaten von Cycloaspeptid E sein, die Varianten der Anthranilsäure-Einheit enthalten. So galt es herauszufinden, ob die Substitution dieser Einheit durch 3-Aminobenzoesäure noch immer

eine Cyclisierung zu einem 17-gliedrigen Cyclopeptid erlaubt. Um dies zu prüfen, wurden das Tripeptid **30** und das Dipeptid **33** hergestellt und zum linearen Pentapeptid **34** verknüpft (Schema 4.2). Bei dieser Peptidfragmentkupplung kam es zu einer Epimerisierung an der Leucin-Einheit, weshalb bei der Makrocyclisierung die Mischung **34** eingesetzt wurde. Da nach der Reaktion keinerlei Spuren des gewünschten cyclischen Peptids **35** nachgewiesen werden konnten, ist davon auszugehen, dass der Einbau von 3-Aminobenzoesäure zu einer zu hohen Ringspannung führen würde und deshalb eine Makrocyclisierung nicht möglich ist.



Schema 4.2: Versuche zur Darstellung des 3-Aminobenzoesäure-Derivats

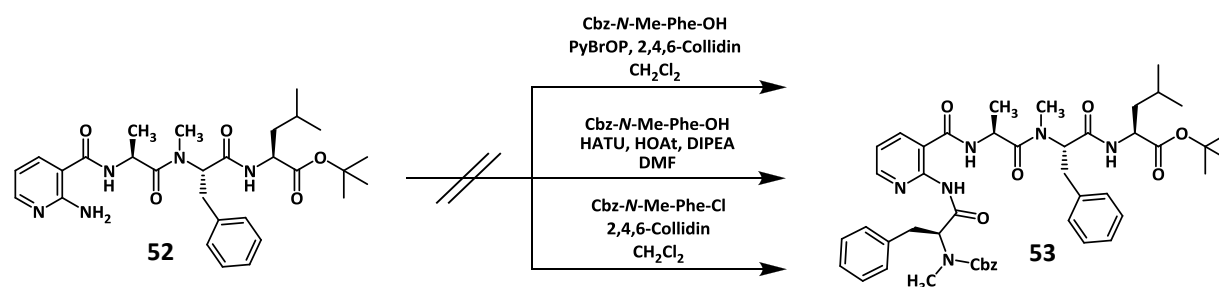
Ein weiteres Derivat von Cycloaspeptid E sollte 2-Aminonicotinsäure **36a** anstelle von Anthranilsäure enthalten. Die Synthese dieser Verbindung wurde auf drei Wegen versucht. Hierbei zeigte sich, dass es bei einer Totalsynthese von Cycloaspeptid E analogen Vorgehensweise zur quantitativen Bildung des Diketopiperazins **13** kommt (Schema 4.3).



Schema 4.3: Diketopiperazinbildung während der Deblockierung

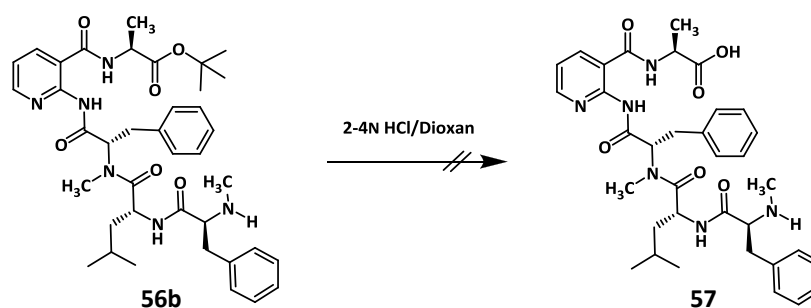
Wird dagegen eine Makrocyclisierung zwischen dem N-Terminus von N-Methylphenylalanin und Leucin angestrebt, so erweist sich die Darstellung des linearen Pentapeptids **53** als nicht

durchführbar. Ursache dafür ist die geringe Reaktivität der Aminofunktion von **52**, die bei mehreren Kupplungsversuchen beobachtet wurde (Schema 4.4).



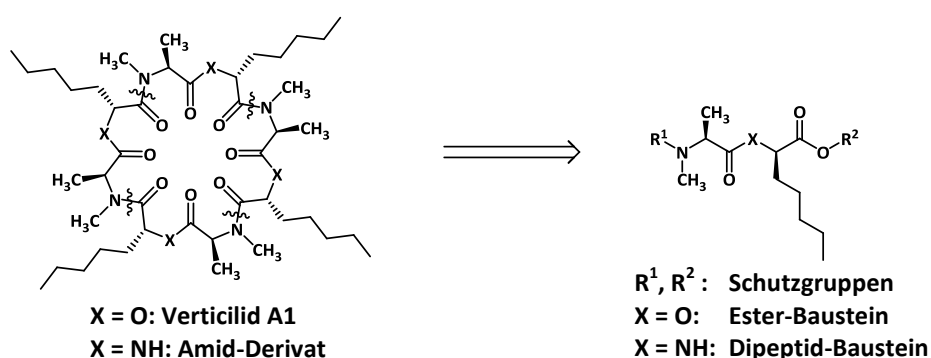
**Schema 4.4:** Kein Umsatz zum gewünschten Pentapeptid

Bei einer dritten konvergenten Vorgehensweise gelang die Synthese des linearen Pentapeptids **56b**. Allerdings erwies sich dieses Peptid als nicht stabil gegenüber den sauren Bedingungen, die für die Deblockierung am C-Terminus angewendet werden mussten (Schema 4.5).



**Schema 4.5:** Mislungene Deblockierung am C-Terminus

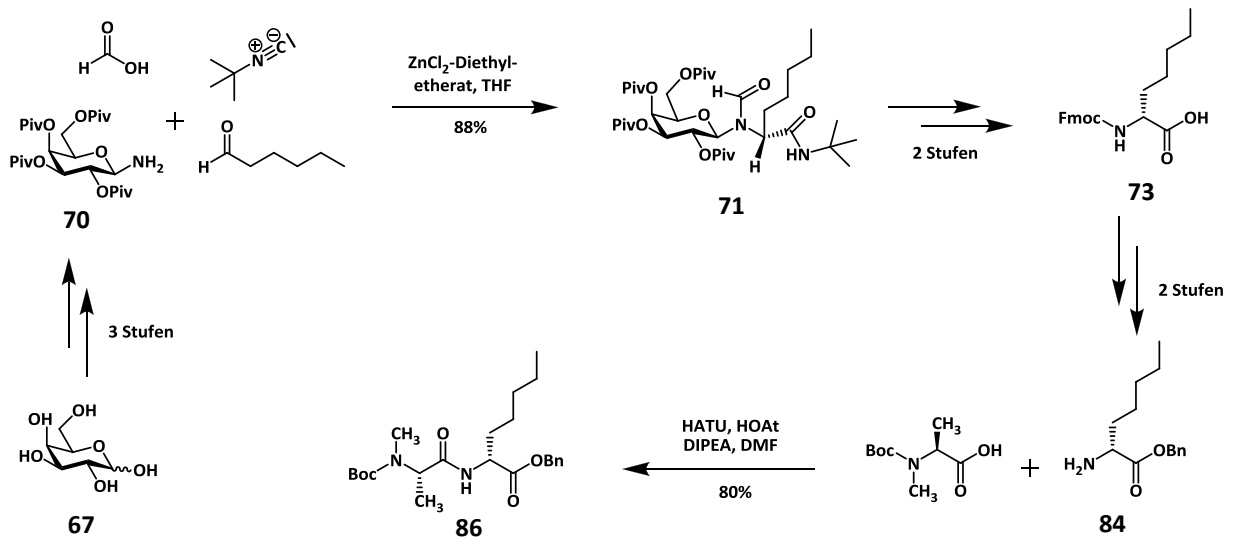
Die Darstellung eines 2-Aminonicotinsäure-Derivats von Cycloaspeptid E bleibt daher weiterhin ein ungelöstes Problem, das weiterer Forschung bedarf.



**Schema 4.6:** Retrosynthetische Betrachtung des Amid-Derivats von Verticilid A1

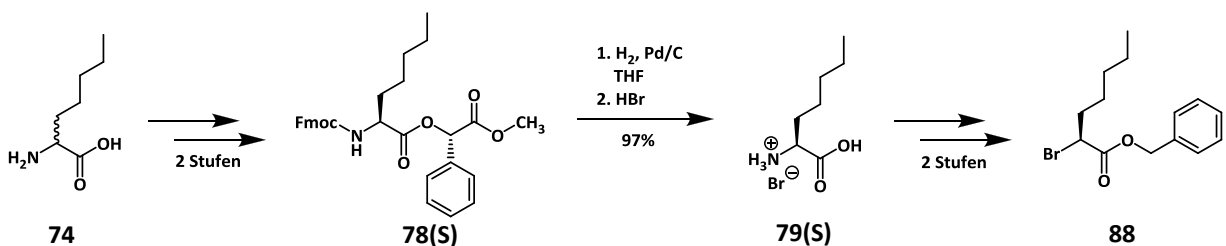
Verticilid A1 ist ein cyclisches Depsipeptid, das aufgrund seiner Bindungsfähigkeit an den Ryanodinrezeptor von Insekten als Leitstruktur für die Suche nach neuen Insektiziden von Interesse ist.<sup>72</sup> Um zu untersuchen, wie wichtig die Esterbindungen im Molekül für die

biologische Aktivität sind, sollte das entsprechende Amid-Derivat und das Cyclodepsipeptid mit nur zwei statt vier Esterbindungen hergestellt werden. Die Syntheseroute sollte ausgehend von Dipeptid- bzw. Ester-Bausteinen analog zu der bereits erreichten Totalsynthese<sup>123</sup> des Naturstoffs durch Kupplungen von geeignet vorgebildeten Fragmenten synthetisiert werden (Schema 4.6). Der (*R*)-2-Aminoheptansäure enthaltende Dipeptid-Baustein **86** konnte in 9 Stufen hergestellt werden (Schema 4.7), in deren Verlauf das Stereozentrum selektiv durch eine *Ugi*-Reaktion<sup>92</sup> an einem Kohlenhydrat-Auxiliar<sup>93</sup> aufgebaut wurde.



**Schema 4.7:** Synthese des Dipeptid-Bausteins über stereoselektive *Ugi*-Reaktion

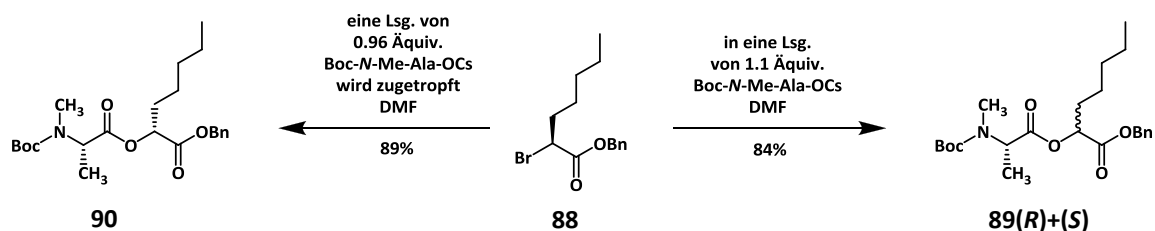
Die für den Ester-Baustein benötigte (*S*)-2-Aminoheptansäure **79(S)** ließ sich aus der racemischen Aminosäure **74** durch Veresterung mit (*S*)-Mandelsäuremethylester über eine Racemattrennung herstellen.<sup>170</sup> Hierfür wurden die beiden erhaltenen Diastereomere flashchromatographisch voneinander getrennt und hydrogenolytisch von der Fmoc- und der Mandelsäure befreit. Nach Diazotierung und unter Retention des Stereozentrums kann aus der so gewonnenen Aminosäure der (*S*)-2-Bromheptansäurebenzylester **88** gewonnen werden.<sup>180</sup>



**Schema 4.8:** Racemattrennung und Synthese des bromierten Benzylesters

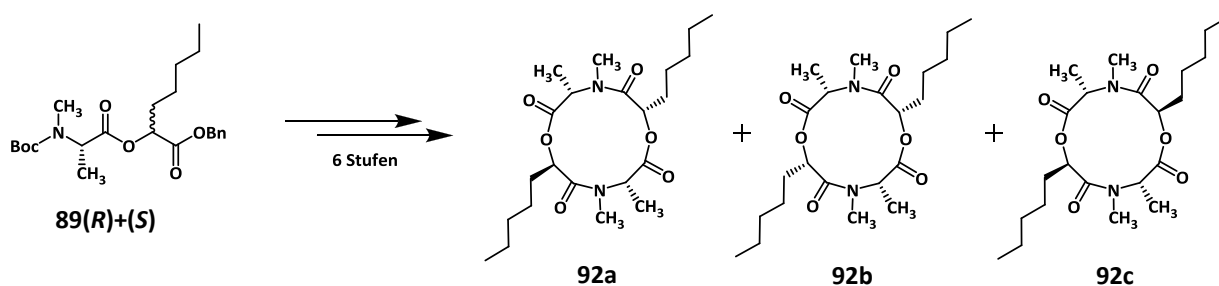
Die Umsetzung des Bromids **88** mit dem Cäsiumsalz der *N*-Methylalanin-Einheit zum gewünschten Ester-Baustein gelang erst im zweiten Anlauf. Der Erfolg ist abhängig von der Reihenfolge, in der die Substanzen zusammengegeben werden. So kam es beim ersten

Versuch zu einer vollständigen Epimerisierung, während diese beim zweiten Versuch unterdrückt werden konnte (Schema 4.9).



**Schema 4.9:** Synthese des Ester-Bausteins mit und ohne Epimerisierung

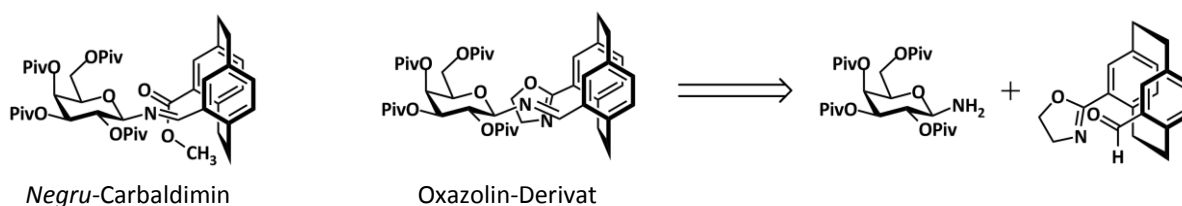
Der Ester-Baustein **90** wurde somit in insgesamt 6 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 19% hergestellt. Das epimerisierte Produktgemisch **89(R)+(S)** fand für die Darstellung von 12-gliedrigen Derivaten von Verticilid A1 Verwendung.



**Schema 4.10:** Darstellung von 12-gliedrigen Derivaten von Verticilid A1

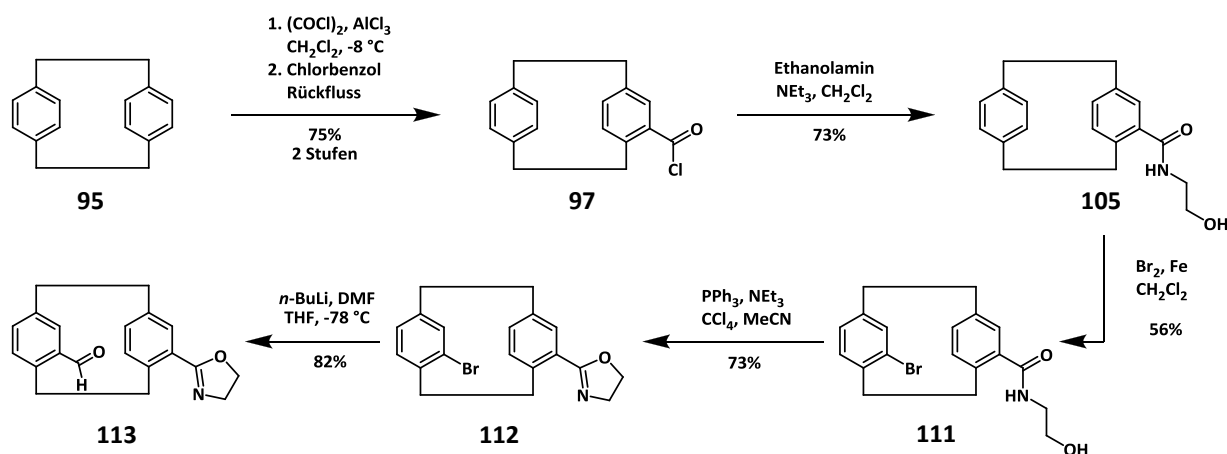
Zum Aufbau des Amid-Derivats von Verticilid A1 muss der Dipeptid-Baustein **86** nach Schutzgruppenmanipulation mit sich selbst gekuppelt werden. Hierbei zeigte sich, dass dies ohne Epimerisierung nicht gelingt. Ebenso verhielt es sich bei der Kupplung zwischen dem Dipeptid- und dem Ester-Baustein (**90**). Folglich kann die Darstellung dieses Derivats analog zur Totalsynthese<sup>123</sup> von Verticilid A1 nicht durchgeführt werden. Für eine zukünftige Synthese empfiehlt sich eine Vorgehensweise nach der Fmoc-Strategie ausgehend von am C-Terminus blockierter (*R*)-2-Aminoheptansäure.

Cyanhydrine sind bedeutende Intermediate in der präparativen Chemie und ihre Synthese zählt zu den wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktionen.<sup>104</sup> Das von *Negru*<sup>121</sup> entwickelte Carbaldimin katalysiert die Bildung von  $\alpha$ -Aminonitrilen enantioselektiv, bereitet aber bei der Verwendung in der Darstellung von Cyanhydrinen Probleme.<sup>122,123</sup> Deshalb wurde dieses Molekül am [2.2]Paracyclophan-Baustein mit einer Oxazolidinyl-Einheit statt eines Methylsters versehen.



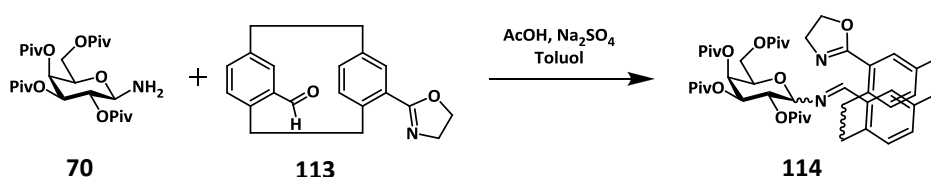
**Schema 4.11:** [2.2]Paracyclophan-carbaldimin mit Methylster und Oxazolin

Während der Synthese dieses Paracyclophan-Bausteins (**113**) erwies sich die pseudogeminale Zweitsubstitution als schwierig. So lässt sich die Aldehydfunktion nicht durch eine *Rieche-Formylierung*<sup>190</sup> regioselektiv einführen, wenn als Erstsustituent eine Oxazolidinyl- oder eine Amid-Einheit vorliegt. Allerdings gelang die selektive Darstellung durch eine vorgelagerte Bromierung in der pseudogeminalen Position (**111**).<sup>198</sup> So konnte der gewünschte Paracyclophan-Baustein **113** in insgesamt 6 Stufen in einer Gesamtausbeute von 18% synthetisiert werden.



Schema 4.12: Regioselektive Synthese des Paracyclophan-Bausteins

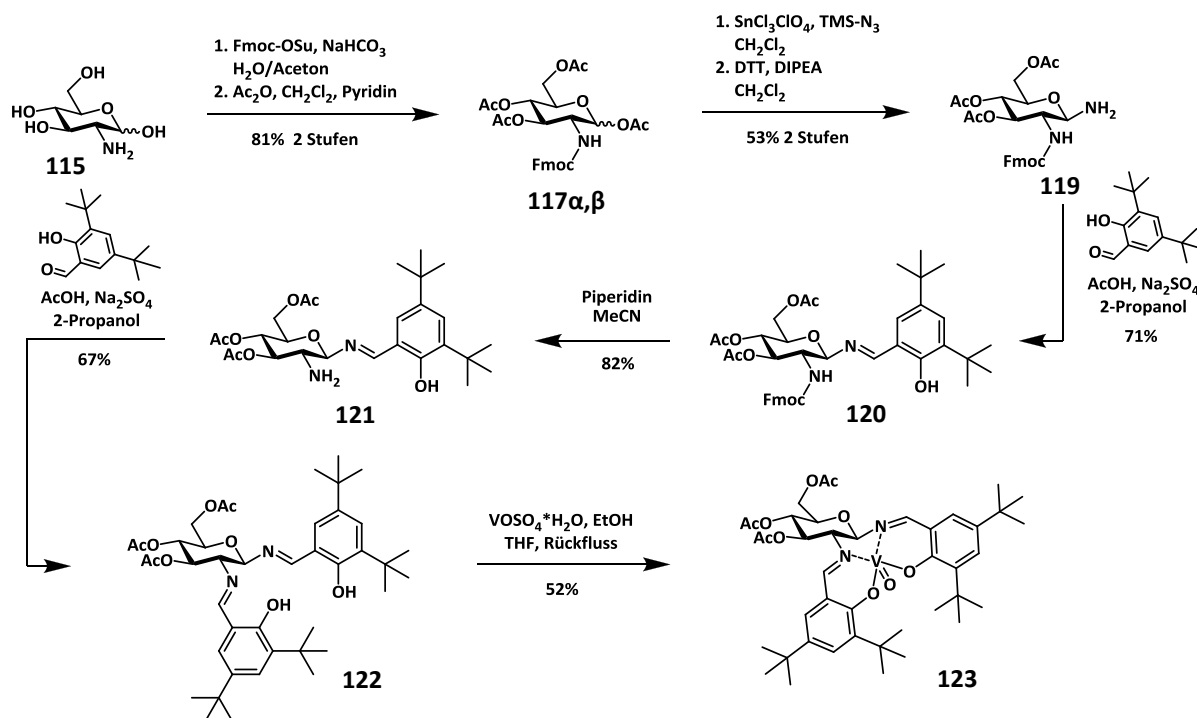
Bei der anschließenden Kondensation von **113** mit dem Galactosylamin-Baustein **70** bildeten sich vier Stereoisomere, was sich einerseits auf den planar-chiralen Paracyclophan-Baustein **113** und andererseits auf die während der Reaktion ablaufende Anomerisierung am Kohlenhydrat zurückführen lässt. Diese vier Verbindungen (**114**) konnten nicht voneinander getrennt werden, sodass es nicht gelang, das Oxazolin-Analogon zum *Negru*-Carbaldimin<sup>121</sup> in reiner Form zu erhalten.



Schema 4.13: Kondensation zu vier nicht trennbaren Stereoisomeren

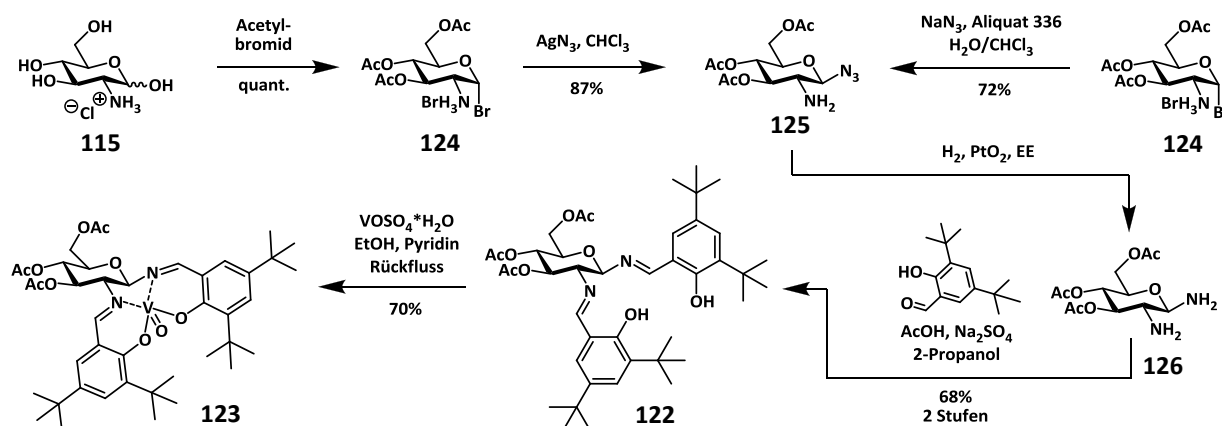
Um dennoch einen Katalysator zu entwickeln, der sich für die enantioselektive Cyanhydrin-synthese eignet, wurde das *trans*-Diaminocyclohexan-Motiv des *Belokon*-Katalysators<sup>111</sup> durch ein Kohlenhydratgerüst ersetzt. Hierfür wurde ausgehend von D-Glucosamin zunächst eine Stickstofffunktion in die anomere Position eingeführt, um dann nacheinander die beiden Imingruppen aufzubauen. Das auf diese Art gewonnene *trans*-Diimin **122** wurde anschließend mit Vanadylsulfat zum Vanadium(IV)-Komplex **123** umgesetzt.<sup>112</sup> Dieser konnte somit in insgesamt 8 Stufen und einer Gesamtausbeute von 9% dargestellt werden (Schema 4.14).





**Schema 4.14:** Aufbau des Vanadium(IV)-Komplexes auf Glucose-Basis

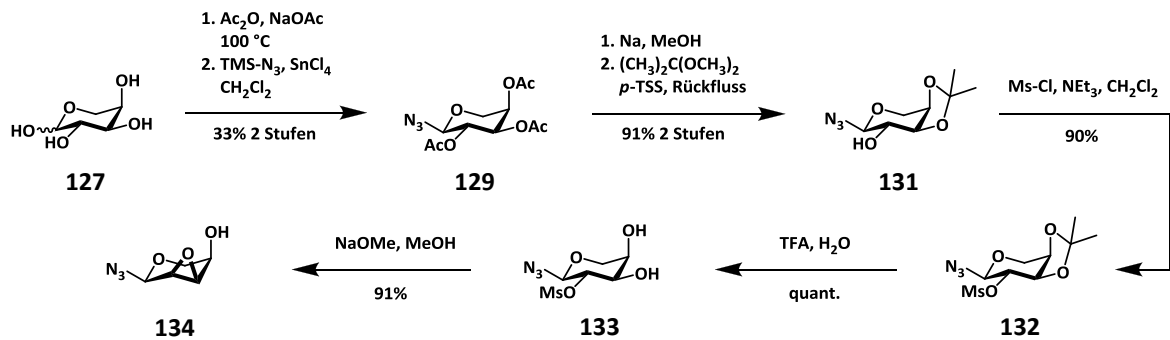
Ein optimierter Zugang zu diesem von D-Glucose abgeleiteten Vanadium(IV)-Komplex (**123**) eröffnete sich, als zunächst das Glycosylbromid **124** erzeugt, und daraus das entsprechende Azid **125** hergestellt wurde.<sup>208</sup> Dies gelang mit Silberazid in sehr guten Ausbeuten. Aus Sicherheitsgründen wurde die Synthese größerer Mengen jedoch unter Phasentransferkatalyse mit Natriumazid durchgeführt. Die zum Diamin reduzierte Verbindung **126** ließ sich ohne Isolierung direkt zum Diimin **122** umsetzen, das unter Verwendung von Pyridin in den Vanadium(IV)-Komplex **123** überführt wurde.<sup>113</sup>



**Schema 4.15:** Optimierte Route zum Glucose-Komplex

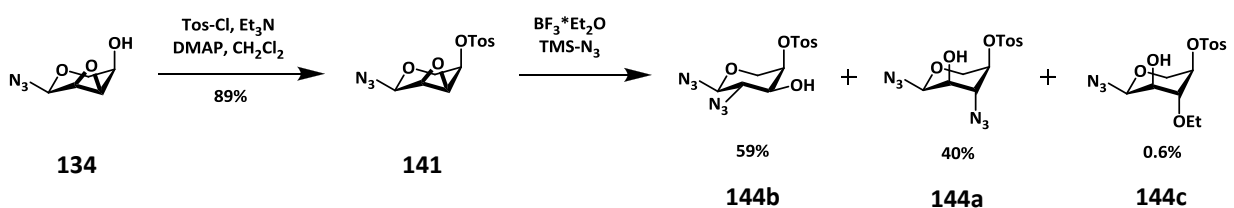
Um beide Cyanhydrin-Enantiomere selektiv herstellen zu können, wurde ein weiterer Katalysator synthetisiert, der sich zum ersten spiegelbildlich verhält. Das Grundgerüst dieses

zweiten Vanadium(IV)-Komplexes leitet sich von L-Xylose, dem Pseudoenantiomer zu D-Glucose, ab. Ausgehend von D-Arabinose (**127**) wurde zunächst der Epoxid-Baustein **134** in sieben Stufen dargestellt (Schema 4.16).



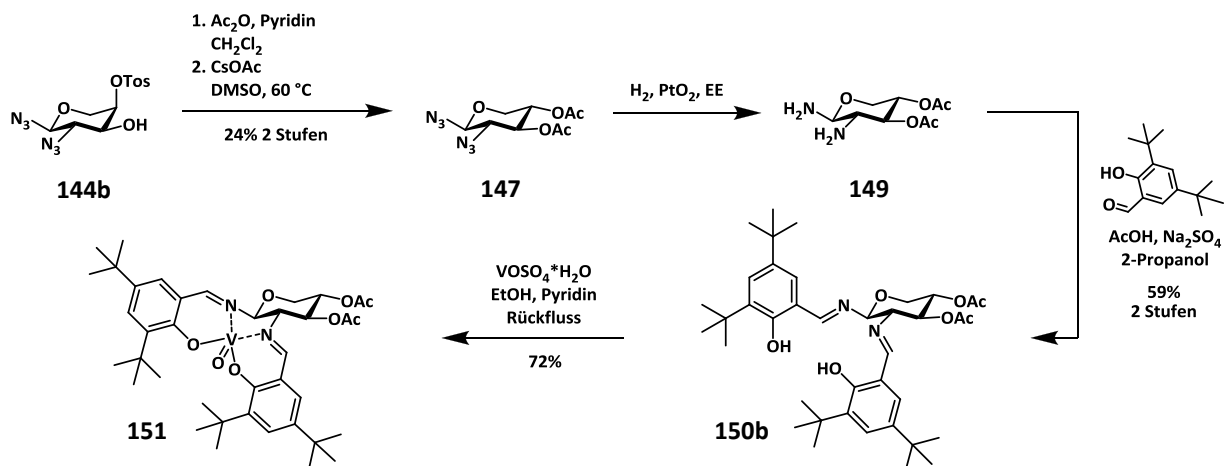
Schema 4.16: Synthese des D-Ribopyranosylazids **134**

An diesem Baustein **134** galt es, die Regioselektivität einer ringöffnenden Addition von Trimethylsilylazid zu steuern. Bei Verwendung einer Lewis-Säure bildete sich hauptsächlich das nicht gewünschte *Fürst-Plattner*-Produkt.<sup>215</sup> Deshalb wurden an Position 4 von **134** verschiedene Reste eingeführt, um die ringöffnende Addition umzukehren. Bei diesen Untersuchungen wurde beobachtet, dass eine Tosylgruppe in Position 4 dazu führt, dass das gewünschte C2-Additionsprodukt **144b** als Hauptprodukt entsteht.<sup>216</sup>



Schema 4.17: Epoxidöffnung entgegen der Fürst-Plattner-Regel<sup>215</sup>

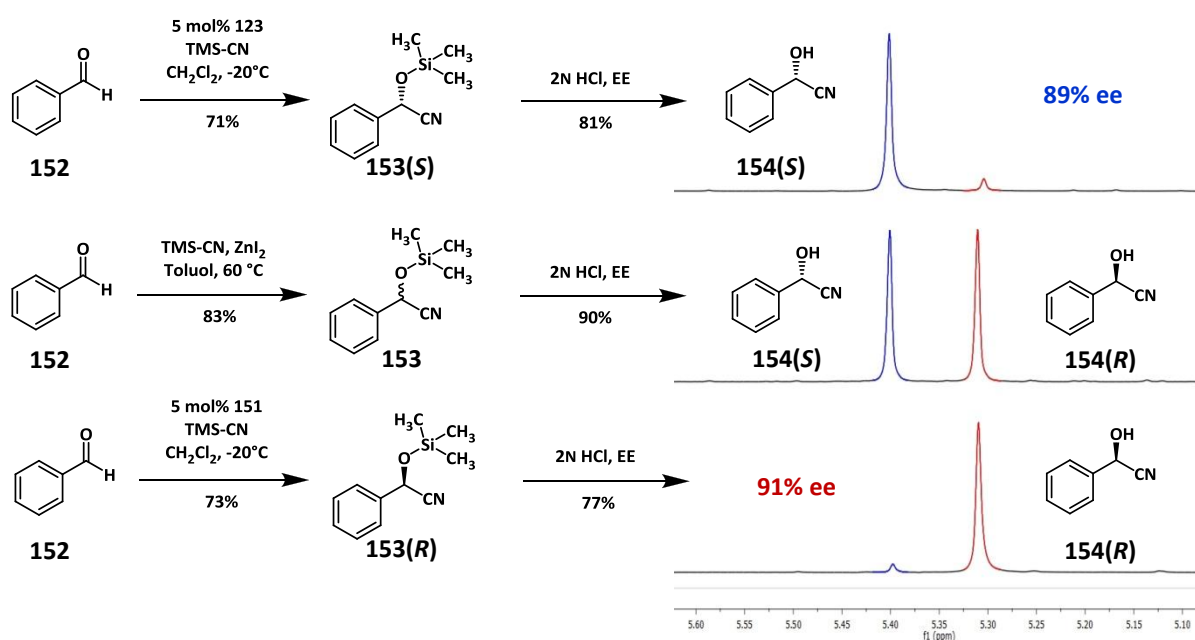
Der Diazid-Baustein **144b** wurde anschließend durch eine Inversion des Stereozentrums an Position 4 in die L-Xylose-Form überführt.



Schema 4.18: Inversion an Position 4 und abschließende Schritte zum Xylose-Komplex

Eine gleichzeitige Hydrogenolyse der beiden Azidfunktionen lieferte den Diamin-Baustein **149**, der sich sofort zum Diimin **150b** umsetzen ließ (Schema 4.18).<sup>208</sup> Auf diese Weise gelang es, den zu **123** pseudoenantiomeren Vanadium(IV)-Komplex **151** in insgesamt 14 Stufen in einer Gesamtausbeute von 1.3% herzustellen.

Anschließend wurden diese beiden Komplexe auf ihre katalytischen Eigenschaften hin untersucht. Als Testreaktion diente die Addition von Trimethylsilylcyanid an Benzaldehyd. Die Optimierung des Lösungsmittels ergab, dass besonders nicht-kordinierende Lösungsmittel hohe Ausbeuten liefern. Der höchste Enantiomerenüberschuss ließ sich in Dichlormethan erreichen, wobei sich eine Reaktionstemperatur von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  als optimal herausstellte. Unter den optimierten Bedingungen wurde bei der Verwendung des Glucose-Katalysators **123** ein hoher Enantiomerenüberschuss des (*S*)-Cyanhydrins von 89% erzielt. Der Einsatz des Xylose-Katalysators **151** führte unter den gleichen Bedingungen zu der bevorzugten Bildung des (*R*)-Cyanhydrins, das in einem Enantiomerenüberschuss von 91% gebildet wurde (Schema 4.19). Die Enantiomerenüberschüsse wurden bei allen Versuchen über eine von Moon *et al.*<sup>219</sup> entwickelte Methode mittels NMR-Spektroskopie gemessen.



**Schema 4.19:** Enantioselective Katalyse der Cyanhydrin-Bildung unter optimierten Bedingungen mit dem Glucose-Katalysator **123** (oben) sowie dem Xylose-Katalysator **151** (unten) und zum Vergleich die nicht stereoselektive Reaktion (Mitte)

Somit konnten mit den beiden hergestellten Vanadium(IV)-Komplexen **123** und **151** zwei potente, auf Kohlenhydraten basierende Katalysatoren für die enantioselective Synthese von Cyanhydrinen entwickelt werden.



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines und Messgeräte

#### Allgemeines

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders bezeichnet, bei Raumtemperatur und unter Rühren mit einem Magnetrührer durchgeführt. Alle Destillationen mit der Kennzeichnung „im Vakuum“ oder „unter vermindertem Druck“ wurden mit einem Rotationsverdampfer des Typs *Büchi* Rotavapor R-200 unter Membranpumpenvakuum und einer Wasserbadtemperatur von 40 °C ausgeführt. Zur Erzeugung eines „Hochvakuums“ für die Trocknung von Feststoffen und hochsiedenden Flüssigkeiten wurde eine Ölpumpe des Typs *Vakuubrand* RZ-8 verwendet.

#### Lösungsmittel

Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen in Lösungsmitteln der Reinheitsstufe *pro analysi* (p.a.) durchgeführt. Absolute Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren<sup>220</sup> mit anschließender Destillation unter Schutzgas erhalten. Absolutes DMF wurde über Molekularsieb in mit Septen verschlossenen Flaschen von der Firma *Fluka* bezogen.

#### Dünnschichtchromatographie

Alle analytischen Dünnschichtchromatographien zur Reaktionskontrolle wurden auf mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichteten Aluminiumfertigplatten der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion der einzelnen Substanzen erfolgte unter UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) und mit Hilfe folgender Anfärbereagenzien:

- „Zucker-Reagenz“: Mischung aus 2N ethanolischer Schwefelsäure und 0.2%iger ethanolischer *p*-Methoxyphenol-Lsg. im Volumenverhältnis 1:1
- „Seebach-Reagenz“: Lösung von 1.0 g Cer(IV)-sulfat-Tetrahydrat und 2.5 g Molybdätosphorsäure in einer Mischung aus 94 mL Wasser und 6 mL konz. Schwefelsäure
- Kaliumpermanganat-Lösung: 2.0 g Kaliumpermanganat und 5.5 g Natriumcarbonat in 250 mL Wasser
- Ninhydrin-Reagenz: 1.5 g Ninhydrin in einer Mischung aus 15 mL Essigsäure und 15 mL Methanol

Die Chromatogramme werden durch Eintauchen in die jeweilige Lösung und Erhitzen mit einem Heißluftfön entwickelt.

<sup>220</sup> D. D. Perrin; E. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed., Pergamon Press, Oxford, 1988.

### Flashchromatographie

Alle chromatographischen Reinigungen wurden nach dem Verfahren der Flashchromatographie durchgeführt.<sup>221</sup> Als stationäre Phase wurde hierfür Kieselgel der Korngröße 32-63  $\mu\text{m}$  der Firma *ICN Biomedicals GmbH* sowie Kieselgel der Korngröße 35-70  $\mu\text{m}$  der Firma *Acros Organics* verwendet. Für Chromatographien an Aluminiumoxid wurde wasserfreies, neutrales Aluminiumoxid der Firma *Sigma-Aldrich* mit der Aktivitätsstufe I und einer Korngröße von 150  $\mu\text{m}$  verwendet.

### Drehwerte

Die spezifischen Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Polarimeter 241 bei den Wellenlängen  $\lambda = 578 \text{ nm}$  und  $\lambda = 546 \text{ nm}$  gemessen, und die erhaltenen Werte auf die Natrium-D-Linie umgerechnet. Als Messzelle diente eine 10 cm lange Polarimeterzelle, die mit 1.0 mL der Messlösung befüllt wurde. Die verwendeten Lösungsmittel sowie die Konzentrationen in g/100 mL sind bei den jeweiligen Verbindungen angegeben, wobei der allgemeinen Konvention entsprechend die Einheiten nicht aufgeführt werden.

### Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach *Dr. Tottoli* der Firma *Büchi* oder mit dem Schmelzpunktmessgerät KSPD1 der Firma *A. KRÜSS Optronic GmbH* gemessen und sind nicht korrigiert.

### Massenspektrometrie

ESI- und HR-ESI-Massenspektren wurden an folgenden Geräten aufgenommen:

- *Waters* Micromass-Q-TOF-Ultima-3 mit einer Flussrate von 5  $\mu\text{L}/\text{min}$  und einer Cone-Voltage von 70 V
- *ThermoElectron* Navigator mit einer Flussrate von 0.75 mL/min, einer Cone-Voltage von 70 V, 45 V oder 30 V und einem  $\text{N}_2$ -Strom von 300 L/h

Hierbei wurden Probenkonzentrationen von ca. 1 mg/mL in Acetonitril der Qualitätsstufe HPLC-grade vermessen. Bei der Aufnahme der ESI-Massenspektren wird ein Isotopenmuster erhalten. Die aus den Massenspektren angegebenen Molekülmassen setzen sich somit aus der Summe der reinen Isotope zusammen. Angegeben werden im Protokoll der Einfachheit halber nur wenige Isotopenpeaks, wobei es sich jeweils um die ersten oder die intensivsten handelt. Die Molmassen in Klammern nach der Summenformel resultieren aus der natürlichen Verteilung aller Isotope der Elemente.

---

<sup>221</sup> W. C. Still; M. Kahn; A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.

## NMR-Spektroskopie

Die Proben wurden in deuterierten Lösungsmitteln der Firma Deutero gelöst und an den folgenden Geräten vermessen:

- Bruker AC-300:  $^1\text{H}$ -Spektren 300 MHz und  $^{13}\text{C}$ -Spektren 75.5 MHz
- Bruker AM-400:  $^1\text{H}$ -Spektren 400 MHz und  $^{13}\text{C}$ -Spektren 100.6 MHz
- Bruker AV-400:  $^1\text{H}$ -Spektren 400 MHz und  $^{13}\text{C}$ -Spektren 100.6 MHz

Zur Auswertung der Daten wurden die Programme *Mestrec* und *MestReNova* verwendet.

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf das Signal des jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittel relativ zu Tetramethylsilan als Standard:  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 7.26$ ;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 77.16$ );  $\text{d}_6$ -DMSO ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 2.50$ ;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 39.52$ );  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 3.31$ ;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 49.00$ );  $\text{D}_2\text{O}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 4.79$ ).

Weist ein Proton Kopplungen zu zwei oder drei magnetisch nicht äquivalenten Kernen auf, deren Kopplungskonstanten sehr ähnliche Werte aufweisen, so handelt es sich um Pseudotripletts und Pseudoquartetts, deren Multiplizitäten durch einen Stern markiert sind ( $t^*$ ,  $q^*$ ). Liegt ein verbreitertes Signal vor, so wird dies durch den Index „b“ gekennzeichnet.

Wird die Kopplungskonstante eines Kerns mit derjenigen des zugehörigen zweiten Kerns verglichen, so kann es zu Abweichungen kommen. Diese Differenzen werden nicht korrigiert, auch wenn sie entgegen der Theorie auftreten. Gründe für ihr Auftreten sind nicht perfekt symmetrische Peaks, das Zusammenfallen von Signalen und die begrenzte digitale Auflösung des Spektrometers.

Weist eine Verbindung unterschiedliche Konformationen auf, die sich in einem Energieminimum befinden und sich nur langsam ineinander umwandeln, so liegen Rotamere vor. Dies lässt sich im NMR-Spektrum durch eine Verdopplung des Signalsatzes erkennen. Alle Signale des Haupt- und des Nebenrotamers werden im Protokoll gemeinsam angegeben, wobei die Signale sowie die Kopplungskonstanten des Hauptrotamers mit dem Index „R“ gekennzeichnet sind, sofern die Zuordnungen eindeutig sind. Durch diese Schreibweise werden zwei Signale hintereinander aufgeführt, aber nur eine Multiplizität, die dann für beide Signale gilt. Haben Haupt- und Nebenrotamer unterschiedliche Multiplizitäten, so werden auch zwei Multiplizitäten hintereinander dargestellt, wobei sich die erste auf das erste Signal bezieht.

Bei der Zuordnung der Signale von Amino-substituierten Derivaten der Benzoesäure erhält das Kohlenstoffatom des aromatischen Rings die Nummer 1, das direkt mit der Aminogruppe verbunden ist. Bei Derivaten der Nicotinsäure trägt der Ringstickstoff die Nummer 1. Die Abkürzung „Hept“ kann sich einerseits auf 2-Aminoheptansäure oder auf 2-Hydroxyheptansäure beziehen. Kommen anhand der Struktur beide Bausteine in Frage, so wurde zwischen diesen nicht unterschieden.

### RP-HPLC

Analytische RP-HPLC-Messungen wurden an einem System bestehend aus einer MaxiStar K-1000-Gradientenpumpe, einem 4-Kanal-Entgaser, einer analytischen Mischkammer und einem Diodenarraydetektor DAD K2800 der Firma *Knauer* durchgeführt. Als Steuerungssoftware und zur Auswertung der Chromatogramme kam das Programm ChromGate der Firma *Knauer* zum Einsatz. Die Flussrate des Eluenten wurde auf 1 mL/min justiert. Die zu untersuchenden Proben wiesen eine Konzentration von 1-3 mg/mL auf. Die Detektion der einzelnen Verbindungen erfolgte bei den Wellenlänge  $\lambda = 214$  nm bzw.  $\lambda = 254$  nm. Als feste Phase wurde folgende Trennsäule verwendet:

- Luna® 5 $\mu$ , C18 (2), 250 x 4.6 mm, der Firma *Phenomex*

Präparative RP-HPLC-Messungen wurden an einer Anlage bestehend aus MiniStar K-500-Pumpen in Hochdruckgradientenschaltung, einer präparativen Mischkammer und einem variablen Wellenlängenmonitor als UV-Detektor der Firma *Knauer* durchgeführt. Gesteuert wurde die Anlage von der gleichen Software wie bei den analytischen Chromatographien. Für die Trennungen wurde eine Flussrate von 20 mL/min gewählt und folgende Trennsäule verwendet:

- Luna® 10 $\mu$ , C18 (2), 250 x 50 mm, der Firma *Phenomex*

Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus Wasser und Acetonitril verwendet, wobei die entsprechenden Gradienten bei den einzelnen Verbindungen angegeben sind. Das benötigte Wasser wurde mittels eines Simplicity-185 Wasseraufbereitungssystems der Firma *Millipore* aufbereitet. Acetonitril wurde in HPLC-Qualität von *Fisher Scientific* bezogen. Beide Lösungsmittel wurden vor Gebrauch 20 Minuten im Ultraschallbad entgast.

### IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden an einem *Bruker* Tensor-27 FTIR-Gerät aufgenommen. Zur Steuerung und Datenanalyse diente die Software OPUS der Firma *Bruker*.

### Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität mit einem CHN-Gerät Vario EL der Firma *Elementar Analysensysteme GmbH* durchgeführt.

### Kristallstrukturanalysen

Röntgen-Kristallstrukturanalysen wurden von [REDACTED] durchgeführt. Die verwendeten Geräte sowie die entsprechenden Parameter sind in den Daten zu den Strukturanalysen der einzelnen Verbindungen angegeben. Visualisiert wurden die Strukturen mit der von der *University of California, San Francisco*, entwickelten Software UCSF Chimera, Version 1.5.3.



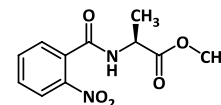
**Gaschromatographie**

Zur gaschromatographischen Analyse wurden zwei Gaschromatographen des Typs 3900 der Firma *Varian*, Palo Alto (USA), mit den chiralen Trennsäulen vom Typ CHIRALDEX™ G-TA (20 m x 0.25 mm) von *Astec*, Bellefonte (USA), verwendet. Die jeweiligen Injektor-, Detektor- und Ofentemperaturen sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben. Als Trägergas kam neben Stickstoff auch Helium zum Einsatz.

## 5.2 Experimente zu Kapitel 3.1.2

### 2-Nitrobenzoyl-L-alaninmethylester (**3**)<sup>66</sup>

(2-NO<sub>2</sub>-Bz-Ala-OMe)



3.75 g (27.1 mmol, 1.0 Äquiv.) L-Alaninmethylester-hydrochlorid (**2**) werden in 100 mL absol. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 130 mg (1.1 mmol, 0.04 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) sowie 8.2 mL (59.2 mmol, 2.2 Äquiv.) Triethylamin werden zugefügt, bevor eine Lösung aus 5.00 g (26.9 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Nitrobenzoylchlorid (**1**) in 5 mL absol. Dichlormethan langsam zugetropft wird. Die Mischung lässt man drei Stunden bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemp. rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 2N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und NaCl-Lsg. gewaschen und das Lösungsmittel der organischen Phase im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über eine dünne Schicht Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1) als Eluent gereinigt.

Farbloser Feststoff; Ausbeute: 6.3 g (25.0 mmol, 93%); Lit.<sup>66</sup>: 99%

$R_f$  = 0.12 (Cyclohexan/Essigester = 2:1); Schmp.: 119.8 °C

ESI-MS (m/z): 275.05 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 275.06).

$[\alpha]_D^{20}$  = -19.2;  $c$  = 1.2 (CHCl<sub>3</sub>)

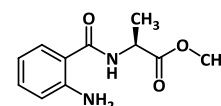
C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (252.22).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.02 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 1.0 Hz, H6-Bz); 7.64 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.2 Hz, H4-Bz); 7.55 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.6 Hz, H5-Bz); 7.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.4 Hz, H3-Bz); 6.68 (db, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,H $\alpha$</sub>  = 7.1 Hz, NH); 4.74 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$</sub>  = <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,NH</sub> = 7.2 Hz,  $\alpha$ H-Ala); 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1.50 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$</sub>  = 7.2 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 173.27 (CO-Ala); 165.90 (CO-Bz); 145.49 (C1-Bz); 133.89 (C4-Bz); 132.57 (C2-Bz); 130.76 (C5-Bz); 128.88 (C3-Bz); 124.70 (C6-Bz); 52.81 (OCH<sub>3</sub>); 48.79 ( $\alpha$ C-Ala); 18.28 ( $\beta$ C-Ala).

### Anthraniloyl-L-alaninmethylester (**4**)<sup>66</sup>

(H-Ant-Ala-OMe)



6.0 g (23.8 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-NO<sub>2</sub>-Bz-Ala-OMe (**3**) werden in 200 mL Ethanol in einem Schlenkkolben gelöst und mit ca. 100 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (Massenanteil: 20% Pd) versetzt. Der Kolben wird dreimal evakuiert und wieder mit Argon geflutet. Dies wird mit Wasserstoff wiederholt, und der Ansatz in der Folge unter einer Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Die Kontrolle der Reduktion mittels Dünnschichtchromatographie zeigt nach 5 Stunden vollständigen Umsatz. Nach Entfernung des Wasserstoffs und Fluten des Kolbens mit Argon, wird die Suspension über Hyflo<sup>®</sup> filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und das Produkt rein gewonnen.

Farbloses Öl; Ausbeute: 5.3 g (23.8 mmol, quant.); Lit.<sup>66</sup>: quant.

$R_f = 0.26$  (Cyclohexan/Essigester = 2:1)

ESI-MS (m/z): 245.09 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 245.09).

$[\alpha]_D^{20} = +0.3$ ;  $c = 0.96$  (CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>222</sup>:  $[\alpha]_D^{24} = +4.5$ ;  $c = 0.52$  (CHCl<sub>3</sub>)

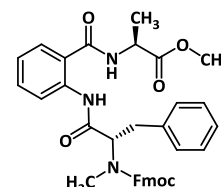
C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (222.24).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.38 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.4 Hz, H3-Ant); 7.18 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.5 Hz, H5-Ant); 6.71 (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,H $\alpha$</sub>  = 6.6 Hz, NH); 6.66 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 0.9 Hz, H6-Ant); 6.63 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.1 Hz, H4-Ant); 5.34 (s<sub>b</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.71 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$</sub>  = <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,NH</sub> = 7.2 Hz,  $\alpha$ H-Ala); 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1.47 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$</sub>  = 7.2 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 173.84 (CO-Ala); 168.79 (CO-Ant); 148.74 (C1-Ant); 132.62 (C5-Ant); 127.53 (C3-Ant); 117.43 (C4-Ant); 116.75 (C6-Ant); 115.35 (C2-Ant); 52.60 (OCH<sub>3</sub>); 48.23 ( $\alpha$ C-Ala); 18.53 ( $\beta$ C-Ala).

***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-*N*-methyl-L-phenylalanyl-anthraniloyl-L-alaninmethylester (**8**)<sup>66</sup>**

(Fmoc-*N*-Me-Phe-Ant-Ala-OMe)



**Kleiner Ansatz:** In einem Schlenkcolben werden 20 mg (90.0  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) H-Ant-Ala-OMe (**4**), 108 mg (269.0  $\mu$ mol, 3.0 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-OH (**7**) und 103 mg (270.9  $\mu$ mol, 3.0 Äquiv.) HATU in 3 mL absol. DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam gibt man 46  $\mu$ L (270.5  $\mu$ mol, 3.0 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) hinzu und lässt die gelbe Lösung eine Stunde bei 0 °C sowie vier Stunden bei Raumtemp. rühren. Es werden weitere 34 mg (89.4  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) HATU, 8  $\mu$ L (47.0  $\mu$ mol, 0.5 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) und 0.5 mL absol. DMF zu der nun farblosen Lösung gegeben und über Nacht weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan verdünnt und je zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 2N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die Reinigung erfolgt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1 auf 2:1).

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 53 mg (87.5  $\mu$ mol, 97%); Lit.<sup>66</sup>: 60%

**Großer Ansatz:** Es wird wie bei dem kleinen Ansatz verfahren, nur dass 1.1 Äquiv. statt 3.0 Äquiv. der *N*-blockierten Aminosäure, und damit auch weniger Kupplungsreagenz sowie Base verwendet werden, und die erneute Zugabe von HATU und *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) verringert wird. Eingesetzte Mengen: 2.0 g (9.0 mmol, 1.0 Äquiv.) H-Ant-Ala-OMe (**4**), 4.0 g (10.0 mmol, 1.1 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-OH (**7**), 3.8 g + 0.4 g (10.0 mmol + 1.1 mmol, 1.1 Äquiv. + 0.1 Äquiv.) HATU, 1.7 mL + 187  $\mu$ L (10.0 mmol + 1.1 mmol, 1.1 Äquiv. + 0.1 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) und 120 mL absol. DMF.

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 3.76 g (6.2 mmol, 69%); Lit.<sup>66</sup>: 60%

<sup>222</sup> J. Escalante; P. Flores; J. M. Priego, *Heterocycles*, **2004**, *63*, 2019.

$R_f = 0.39$  (Cyclohexan/Essigester = 4:3)

ESI-MS (m/z): 628.22 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 628.24); 1233.45 ( $[2M+Na]^+$ , ber.: 1233.49).

$[\alpha]_D^{25} = -49.4$ ;  $c = 1.1$  ( $CHCl_3$ )

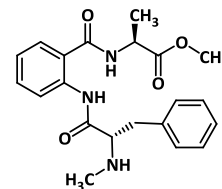
$C_{36}H_{35}N_3O_6$  (605.68).

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.69<sup>R</sup>; 11.66 (s, 1H, NH-Ant); 8.68<sup>R</sup>, 8.65 (d, 1H,  $^3J_{H6,H5}^R = 8.4$  Hz,  $^3J_{H6,H5} = 8.8$  Hz, H6-Ant); 7.76 (d, 2H,  $^3J_{H5,H6} = ^3J_{H4,H3} = 7.3$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.72 (m, 1H, H5-Ant); 7.61-7.10 (m, 13H, H8-, H7-, H6-Fmoc, H3-, H2-, H1-Fmoc, Ph-Phe, H3-, H4-Ant); 6.82<sup>R</sup>; 6.77 (d<sub>b</sub>, 1H,  $^3J_{NH,H\alpha}^R = 6.9$  Hz,  $^3J_{NH,H\alpha} = 7.1$  Hz, NH-Ala); 5.27<sup>R</sup>; 4.91 (dd, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta b}^R = 11.0$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta a}^R = 5.1$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 10.2$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 4.2$  Hz,  $\alpha$ H-Phe); 4.65-4.41 (m, 1H,  $\alpha$ H-Ala); 4.37-4.18 (m, 3H,  $CH_2$ -Fmoc, CH-Fmoc); 3.73; 3.66<sup>R</sup> (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3.66<sup>R</sup>, 3.47 (dd, 1H,  $^2J^R = 14.6$  Hz,  $^3J_{H\beta a,H\alpha}^R = 5.3$  Hz,  $^2J = 14.4$  Hz,  $^3J_{H\beta a,H\alpha} = 4.8$  Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe); 3.09<sup>R</sup>; 2.95-2.84 (dd<sup>R</sup>, m, 1H,  $^2J^R = 14.8$  Hz,  $^3J_{H\beta b,H\alpha}^R = 11.1$  Hz,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe); 2.97<sup>R</sup>; 2.90 (s, 3H, N- $CH_3$ ); 1.34<sup>R</sup>, 1.33 (d, 3H,  $^3J_{H\beta,H\alpha}^R = 7.1$  Hz,  $^3J_{H\beta,H\alpha} = 7.1$  Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 173.43; 173.40<sup>R</sup> (CO-Ala); 169.46<sup>R</sup>; 169.05 (CO-Phe); 168.17 (CO-Ant); 157.08<sup>R</sup>; 156.10 (CO-Fmoc); 144.33; 144.21; 144.14<sup>R</sup> (C8a-, C1a-Fmoc); 141.34 (C5a-, C4a-Fmoc); 139.56; 139.54<sup>R</sup> (C1-Ant); 137.86; 137.76<sup>R</sup> ( $C_{ipso}$ -Ph-Phe); 133.05 (C5-Ant); 129.01 ( $C_m$ -Ph-Phe); 128.72; 128.67<sup>R</sup> ( $C_o$ -Ph-Phe); 127.71; 127.69<sup>R</sup> (C6-Fmoc, C3-Fmoc); 127.14<sup>R</sup>; 127.09 (C7-Fmoc, C2-Fmoc); 126.85 ( $C_p$ -Ph-Phe); 126.74 (C3-Ant); 125.45<sup>R</sup>; 125.36<sup>R</sup>; 125.09; 125.00 (C8-Fmoc, C1-Fmoc); 123.23; 123.18<sup>R</sup> (C4-Ant); 121.42; 121.39 (C6-Ant, C2-Ant); 120.00 (C5-Fmoc, C4-Fmoc); 68.18<sup>R</sup>; 68.13 ( $CH_2$ -Fmoc); 62.87; 62.14<sup>R</sup> ( $\alpha$ C-Phe); 52.76; 52.65<sup>R</sup> ( $OCH_3$ ); 48.47 ( $\alpha$ C-Ala); 47.34<sup>R</sup>; 47.30 (CH-Fmoc); 34.32; 34.19<sup>R</sup> ( $\beta$ C-Phe); 31.80; 31.52<sup>R</sup> (N- $CH_3$ ); 18.32 ( $\beta$ C-Ala).

### **N-Methyl-L-phenylalanyl-anthraniloyl-L-alaninmethylester (9)<sup>66</sup>**

(N-Me-Phe-Ant-Ala-OMe)



3.5 g (5.8 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-N-Me-Phe-Ant-Ala-OMe (**8**) werden in 50 mL Acetonitril gelöst und mit einer Lösung aus 2 mL (20.2 mmol, 3.5 Äquiv.) Piperidin in 8 mL Acetonitril versetzt. Nach 30 Minuten lässt sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisen, und das Produktgemisch wird mit 50 mL Toluol verdünnt und im Vakuum eingengt. Man kodestilliert zweimal mit Toluol, verdünnt mit Dichlormethan und versetzt mit einer geringen Menge an Kieselgel. Flashchromatographisch wird das Produkt an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:3 auf 100% Essigester) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 1.9 g (5.1 mmol, 88%); Lit.<sup>66</sup>: quant.

$R_f = 0.11$  (Cyclohexan/Essigester = 4:3)

ESI-MS (m/z): 406.17 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 406.17); 789.41 ( $[2M+Na]^+$ , ber.: 789.36).

$[\alpha]_D^{25} = -62.5$ ;  $c = 1.0$  (MeOH)

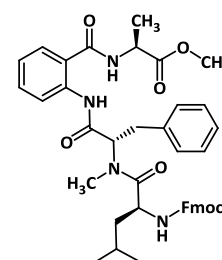
$C_{21}H_{25}N_3O_4$  (383.44).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.63 (s<sub>b</sub>, 1H, NH-Ant); 8.63 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.4 Hz, H6-Ant); 7.54-7.45 (m, 2H, H3-, H4-Ant); 7.31-7.17 (m, 5H, Ph-Phe); 7.10 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 0.9 Hz, H5-Ant); 6.76 (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.0 Hz, NH-Ala); 4.77 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.1 Hz, αH-Ala); 3.79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 4.1 Hz, αH-Phe); 3.25 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 4.1 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 2.76 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 9.9 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 2.33 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.82 (s<sub>b</sub>, 1H, NH-Phe); 1.49 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.1 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.49 (CO-Ala); 173.06 (CO-Phe); 167.97 (CO-Ant); 138.76 (C1-Ant); 137.64 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 132.70 (C5-Ant); 129.27 (C<sub>m</sub>-Ph-Phe); 128.84 (C<sub>o</sub>-Ph-Phe); 127.01 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 126.98 (C3-Ant); 123.24 (C4-Ant); 121.89 (C6-Ant); 121.65 (C2-Ant); 67.67 (αC-Phe); 52.84 (OCH<sub>3</sub>); 48.55 (αC-Ala); 39.77 (N-CH<sub>3</sub>); 35.59 (βH<sub>2</sub>-Phe); 18.74 (βC-Ala).

***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-L-leucyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-anthraniloyl-L-alaninmethylester (**11**)<sup>66</sup>**

(Fmoc-Leu-*N*-Me-Phe-Ant-Ala-OMe)



1.4 g (3.65 mmol, 1.0 Äquiv.) *N*-Me-Phe-Ant-Ala-OMe (**9**), 4.2 g (10.9 mmol, 3.0 Äquiv.) HATU und 3.9 (10.9 mmol, 3.0 Äquiv.) Fmoc-Leu-OH (**10**)

werden in einem Schlenkkolben in 100 mL absol. DMF unter Argon gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam wird die farblose Lösung mit 1.86 mL (10.9 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) versetzt, wobei sie sich gelb färbt. Man lässt über Nacht bei Raumtemp. rühren und entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und je zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 2N HCl und NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird mit Kieselgel versetzt, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1 auf 2:1) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 2.3 g (3.2 mmol, 88%); Lit.<sup>66</sup>: 56%

$R_f = 0.24$  (Cyclohexan/Essigester = 2:1)

ESI-MS (m/z): 741.32 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 741.33); 757.29 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 757.30).

$[\alpha]_D^{20} = -45.5$ ;  $c = 1.0$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (718.84).

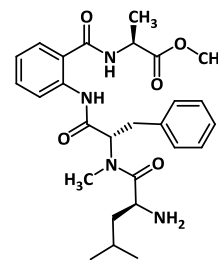
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.45 (s, 1H, NH-Ant); 8.64 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.0 Hz, H6-Ant); 7.78 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.6 Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.61 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H8,H7</sub> = 7.2 Hz, H8-Fmoc); 7.59 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H2</sub> = 7.2 Hz, H1-Fmoc); 7.54 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.2 Hz, H3-Ant); 7.49 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.2 Hz, H5-Ant); 7.41 (t\*, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 7.4 Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.37-7.13 (m, 7H, Ph-Phe, H7-, H2-Fmoc); 7.09 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.1 Hz, H4-Ant); 7.03 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.1 Hz, NH-Leu); 6.88 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.2 Hz, NH-Ala); 5.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 5.3 Hz, αH-Phe); 4.70 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.2 Hz, αH-Ala); 4.63 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> =

10.1 Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta} = 3.4$  Hz,  $\alpha$ H-Leu); 4.36 (d, 1H,  $^3J_{CH2a,CH} = 7.3$  Hz, CH<sub>2a</sub>-Fmoc); 4.35 (d, 1H,  $^3J_{CH2b,CH} = 6.7$  Hz, CH<sub>2b</sub>-Fmoc); 4.19 (t\*, 1H,  $^3J_{CH,CH2a} = ^3J_{CH,CH2b} = 7.0$  Hz, CH-Fmoc); 3.75 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.58 (dd, 1H,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J_{H\beta b,H\alpha} = 5.3$  Hz,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe); 2.99 (dd, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz,  $^3J_{H\beta a,H\alpha} = 8.4$  Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe); 2.96 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.75-1.61 (m, 2H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-Leu); 1.55-1.40 (m, 1H,  $\gamma$ H-Leu); 1.48 (d, 3H,  $^3J_{H\beta,H\alpha} = 7.2$  Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 0.99 (d, 3H,  $^3J_{H\delta,H\gamma} = 6.2$  Hz,  $\delta$ H<sub>3a</sub>-Leu); 0.94 (d, 3H,  $^3J_{H\delta,H\gamma} = 6.4$  Hz,  $\delta$ H<sub>3b</sub>-Leu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 173.83; 173.38; 168.85; 168.10 (CO-Ala, CO-Ant, CO-Leu, CO-Phe); 155.97 (CO-Fmoc); 143.97 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.44; 141.41 (C5a-, C4a-Fmoc); 139.46 (C1-Ant); 137.23 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 133.08 (C5-Ant); 129.12 (C<sub>m</sub>-Ph-Phe); 128.45 (C<sub>o</sub>-Ph-Phe); 127.82 (C6-, C3-Fmoc); 127.17; 127.15 (C7-, C2-Fmoc); 126.90 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 126.68 (C3-Ant); 125.27; 125.24 (C8-, C1-Fmoc); 123.23 (C4-Ant); 121.54 (C6-Ant); 120.10; 120.08 (C5-, C4-Fmoc); 119.77 (C2-Ant); 66.75 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 60.83 ( $\alpha$ C-Phe); 52.78 (OCH<sub>3</sub>); 49.45; 48.46 ( $\alpha$ C-Ala,  $\alpha$ C-Leu); 47.35 (CH-Fmoc); 41.86 ( $\beta$ C-Leu); 34.02 ( $\beta$ C-Phe); 32.69 (N-CH<sub>3</sub>); 24.51 ( $\gamma$ C-Leu); 23.57 ( $\delta$ C<sub>a</sub>-Leu); 21.68 ( $\delta$ C<sub>b</sub>-Leu); 18.57 ( $\beta$ C-Ala).

### L-Leucyl-N-methyl-L-phenylalanyl-anthraniloyl-L-alaninmethylester (**12**)<sup>66</sup>

(H-Leu-N-Me-Phe-Ant-Ala-OMe)



Es werden 0.5 g (696  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-Leu-N-Me-Phe-Ant-Ala-OMe (**11**) in 10 mL Acetonitril gelöst, und eine Lösung von 0.2 mL (2.0 mmol, 2.9 Äquiv.) Piperidin in 2 mL Acetonitril zugetropft. Nach 30 Minuten wird mit 20 mL Toluol verdünnt, und die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Man kodestilliert zweimal mit Toluol. Das deblockierte Peptid wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1 über 100% Essigester auf Essigester/Methanol 99:1) gereinigt. Wird der Rohmischung vor der Entfernung des Lösungsmittels Kieselgel zugesetzt, so kommt es zu einer beschleunigten Bildung des Diketopiperazins. Das Produkt ist in Lösung nicht lange stabil und sollte unverzüglich weiter umgesetzt werden.

Farblos amorpher Feststoff; Ausbeute: 328 mg (660  $\mu$ mol, 95%); Lit.<sup>66</sup>: quant.  
 $R_f = 0.31$  (Essigester/Triethylamin = 40:1)

ESI-MS (m/z): 497.23 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 497.28); 993.45 ([2M+H]<sup>+</sup>, ber.: 993.54).

$[\alpha]_D^{20}$ : Diketopiperazinbildung erfolgte bevor der Drehwert gemessen wurde.

C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (496.60).

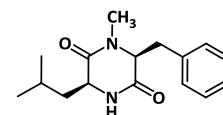
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.61; 11.41<sup>R</sup> (s, 1H, NH-Ant); 8.66<sup>R</sup>; 8.55 (d, 1H,  $^3J_{H6,H5}^R = ^3J_{H6,H5} = 8.3$  Hz, H6-Ant); 7.54<sup>R</sup> (dd, 1H,  $^3J_{H3,H4} = 7.8$  Hz,  $^4J_{H3,H5} = 1.6$  Hz, H3-Ant); 7.76<sup>R</sup> (ddd, 1H,  $^3J_{H5,H6} = 8.3$  Hz,  $^3J_{H5,H4} = 7.7$  Hz,  $^4J_{H5,H3} = 1.4$  Hz, H5-Ant); 7.31-7.11<sup>R</sup> (m, 5H, Ph-Phe); 7.10<sup>R</sup> (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H3} = 8.4$  Hz,  $^3J_{H4,H5} = 7.7$  Hz,  $^4J_{H4,H6} = 0.7$  Hz, H4-Ant); 6.82<sup>R</sup>; 6.79 (d<sub>b</sub>, 1H,  $^3J_{NH,H\alpha}^R = 7.2$ ,  $^3J_{NH,H\alpha} = 7.3$  Hz, NH-Ala); 5.31<sup>R</sup>; 4.81 (dd, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a}^R = 10.9$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b}^R = 5.2$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 10.4$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 3.8$  Hz,  $\alpha$ H-Phe); 4.68<sup>R</sup>; 4.64 (dq, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta}^R = ^3J_{H\alpha,NH}^R = ^3J_{H\alpha,H\beta} = ^3J_{H\alpha,NH} = 7.2$

Hz,  $\alpha$ H-Ala); 3.81; 3.78<sup>R</sup> (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.59<sup>R</sup>; 3.50 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\beta$ b,H $\alpha$</sub>  = 5.3 Hz, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ b,H $\alpha$</sub>  = 4.0 Hz,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe); 3.54<sup>R</sup>; 3.29 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ a</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ b</sub> = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ a</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ b</sub> = 3.9 Hz,  $\alpha$ H-Leu); 3.12<sup>R</sup>; 3.01 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\beta$ a,H $\alpha$</sub>  = 11.0 Hz, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ a,H $\alpha$</sub>  = 10.4 Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe); 2.95; 2.91<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.91-1.81<sup>R</sup> (m, 1H,  $\gamma$ H-Leu); 1.59<sup>R</sup> (s<sub>b</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>); 1.49<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\beta$ ,H $\alpha$</sub>  = 7.2 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 1.33<sup>R</sup>; 1.07 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\beta$ b,H $\gamma$</sub>  = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\beta$ b,H $\alpha$</sub>  = 3.8 Hz, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\beta$ b,H $\gamma$</sub>  = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ b,H $\alpha$</sub>  = 4.4 Hz,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Leu); 0.92<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\delta$ ,H $\gamma$</sub>  = 6.7 Hz,  $\delta$ H<sub>3a</sub>-Leu); 0.90<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\delta$ ,H $\gamma$</sub>  = 6.6 Hz,  $\delta$ H<sub>3b</sub>-Leu); 0.75-0.68<sup>R</sup>; 0.54 (m, ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\beta$ a,H $\alpha$</sub>  = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ a,H $\gamma$</sub>  = 3.9 Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Leu).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 173.82; 173.34; 166.50; 166.40 (CO-Ala, CO-Ant, CO-Leu, CO-Phe); 148.82 (C1-Ant); 134.76 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 132.56 (C5-Ant); 130.19; 129.15; 128.83; 128.53 (C<sub>o,m</sub>-Ph-Phe, C3-Ant); 127.64; 127.44 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe, C4-Ant); 117.27; 116.59 (C4-, C2-Ant); 63.04 ( $\alpha$ C-Phe); 53.30 ( $\alpha$ C-Ala); 52.53 (O-CH<sub>3</sub>); 48.16 ( $\alpha$ C-Leu); 43.39 ( $\beta$ C-Leu); 36.56 ( $\beta$ C-Phe); 32.99 (N-CH<sub>3</sub>); 23.74 ( $\gamma$ C-Leu); 22.84 ( $\delta$ C<sub>a</sub>-Leu); 20.39 ( $\delta$ C<sub>b</sub>-Leu); 18.53 ( $\beta$ C-Ala).

### (3S,6S)- 6-Benzyl-3-*iso*-butyl-1-methylpiperazin-2,5-dion

(Cyclo-[Leu-N-Me-Phe]) (**13**)



**Methode A:** In einem NMR-Röhrchen werden ca. 15 mg H-Leu-N-Me-Phe-Ant-Ala-OMe (**12**) in 0.7 mL deuteriertem Chloroform gelöst und eine Woche bei Raumtemp. stehen gelassen. Danach zeigt sich quantitativer Umsatz zum Diketopiperazin (**13**) und H-Ant-Ala-OMe (**4**).

**Methode B:** In 10 mL absol. Acetonitril werden 1.5 g (2.63 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-Leu-N-Me-Phe-O<sup>t</sup>Bu (**24**) gelöst und mit einer Lösung von 1.5 mL (15.1 mmol, 5.8 Äquiv.) Piperidin in 5 mL absol. Acetonitril versetzt. Nach 30-minütigem Rühren lässt sich kein Edukt mehr nachweisen, und es wird mit 20 mL Toluol verdünnt. Die flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird zweimal mit Toluol kodestilliert und auf Kieselgel aufgezogen. Die Reinigung erfolgt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:1 auf 100% Essigester).

Farblose Kristalle;

Ausbeute: 712 mg (2.60 mmol, 99%)

**Methode C:** In 3 mL absol. Acetonitril werden 100 mg (131  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-Leu-N-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**46**) gelöst, und 0.5 mL (5.05 mmol, 38.5 Äquiv.) Piperidin verdünnt mit 1 mL absol. Acetonitril zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren zeigt sich dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz zum Diketopiperazin (**13**) und H-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**38**). Die Reinigung erfolgt analog zu Methode B.

Farblose Kristalle;

Ausbeute: 35.2 mg (128  $\mu$ mol, 98%)

$R_f$  = 0.15 (100% Essigester);

Schmp.: 166 °C; Lit.<sup>223</sup>: 164-166 °C

ESI-MS (m/z): 571.37 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 571.33); 845.54 ([2M+H]<sup>+</sup>, ber.: 845.49).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -13.6; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>223</sup> B. Liebermann; W. Ihn; E. Baumann; D. Tresselt, *Phytochem.*, **1988**, *27*, 357.

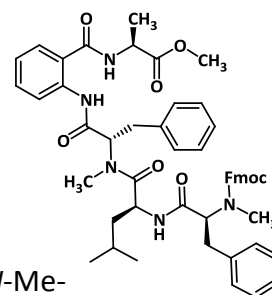
C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (274.36).	Ber.:	C 70.04%	H 8.08%	N 10.21%
	Gef.:	C 69.60%	H 8.03%	N 10.04%

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.60 (s<sub>b</sub>, 1H, NH); 7.29-7.20 (m, 3H, Ph-Phe); 7.06-7.03 (m, 2H, Ph-Phe); 4.13 (t<sup>\*</sup>, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 4.0 Hz, αH-Phe); 3.71 (dt<sup>\*</sup>, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 3.2 Hz, αH-Leu); 3.26 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 3.6 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 3.10 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 4.6 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 3.02 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.44-1.32 (m, 1H, γH-Leu); 0.97 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hγ</sub> = 3.8 Hz, βH<sub>a</sub>-Leu); 0.74 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.6 Hz, δH<sub>3a</sub>-Leu); 0.66 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.6 Hz, δH<sub>3b</sub>-Leu); -0.29 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hγ</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 4.1 Hz, βH<sub>b</sub>-Leu).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 167.06; 166.82 (CO-Phe, CO-Leu); 134.98 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 130.23 (C<sub>m</sub>-Ph-Phe); 128.84 (C<sub>o</sub>-Ph-Phe); 127.70 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 63.12 (αC-Phe); 53.28 (αC-Leu); 43.70 (βC-Leu); 36.58 (βC-Phe); 33.00 (N-CH<sub>3</sub>); 23.78 (γC-Leu); 23.00 (δC<sub>a</sub>-Leu); 20.48 (δC<sub>b</sub>-Leu).

***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-*N*-methyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-anthraniloyl-L-alanin methylester (**14**)<sup>66</sup>**

(Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-*N*-Me-Phe-Ant-Ala-OMe)



In 15 mL absol. DMF werden 250 mg (503 μmol, 1.0 Äquiv.) H-Leu-*N*-Me-Phe-Ant-Ala-OMe (**12**), 602 mg (1.5 mmol, 3.0 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-OH (**7**) und 574 mg (1.5 mmol, 3.0 Äquiv.) HATU unter Argon gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft langsam 255 μL (1.5 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) hinzu, rührt eine Stunde bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt, und der Rückstand je zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 2N HCl und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Das beidseitig blockierte Peptid wird nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1 auf 2:1) rein erhalten.

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 288 mg (327 μmol, 65%); Lit.<sup>66</sup>: 47%

*R*<sub>f</sub> = 0.20 (Cyclohexan/Essigester = 2:1)

ESI-MS (m/z): 902.38 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 902.41); 1781.81 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1781.83).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -91.9; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>52</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (880.04).

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.40<sup>R</sup>; 11.23 (s, 1H, NH-Ant); 8.62<sup>R</sup>, 8.60 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H6,H5</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.3 Hz, H6-Ant); 7.76<sup>R</sup>; 7.74 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H4,H3</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.9 Hz, H5-Fmoc, H4-Fmoc); 7.54-7.02 (m, 18H, H8-, H7-, H6-, H3-, H2-, H1-Fmoc, Ph-Phe1, Ph-Phe2, H5-, H4-, H3-Ant); 6.81<sup>R</sup>; 6.80 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,Hα</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.4 Hz, NH-Ala); 6.74-6.64 (m, 1H, H<sub>p</sub>-Ph-Phe); 6.14<sup>R</sup>; 6.01 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,Hα</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 9.4 Hz, NH-Leu); 5.60-5.50<sup>R</sup>; 5.13-5.04 (m, 1H, αH-Phe2); 4.94<sup>R</sup> (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,NH</sub> = <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβa</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hβb</sub> = 3.2 Hz, αH-Leu); 4.80<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβa</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβb</sub> = 6.6 Hz, αH-Phe1); 4.70<sup>R</sup>

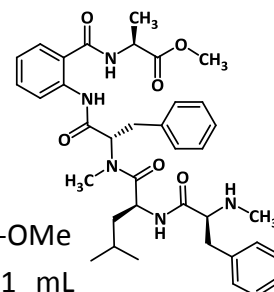


(dq, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta}^R = ^3J_{H\alpha,NH}^R = 7.1$  Hz,  $\alpha$ H-Ala); 4.44 (dd,  $^3J_{CH,CH2a} = 9.9$  Hz,  $^3J_{CH,CH2b} = 4.4$  Hz, CH-Fmoc); 4.38<sup>R</sup> (dd, 1H,  $^2J^R = 10.3$  Hz,  $^3J_{CH2a,CH}^R = 6.8$  Hz, CH<sub>2a</sub>-Fmoc); 4.26-4.05 (m, 2H, CH<sub>2b</sub>-Fmoc, CH-Fmoc); 3.81; 3.78<sup>R</sup> (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.57<sup>R</sup>; 3.61-3.53 (dd, 1H,  $^2J^R = 14.6$  Hz,  $^3J_{H\beta a,H\alpha}^R = 5.7$  Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe2); 3.21<sup>R</sup>; 3.14 (dd, 1H,  $^2J^R = 14.5$  Hz,  $^3J_{H\beta b,H\alpha}^R = 6.4$  Hz,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J_{H\beta b,H\alpha}^R = 4.9$  Hz,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe1); 2.98-2.77<sup>R</sup> (m, 2H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe1,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe2); 2.91<sup>R</sup>; 2.87 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.80<sup>R</sup>; 2.72 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.70-1.61<sup>R</sup> (m, 1H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Leu); 1.60-1.40<sup>R</sup> (m, 2H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Leu,  $\gamma$ H-Leu); 1.48<sup>R</sup>; 1.45 (d, 3H,  $^3J_{H\beta,H\alpha}^R = 7.2$  Hz,  $^3J_{H\beta,H\alpha}^R = 7.3$  Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 0.95<sup>R</sup> (d, 3H,  $^3J_{H\delta,H\gamma}^R = 6.3$  Hz,  $\delta$ H<sub>3a</sub>-Leu); 0.84<sup>R</sup>, 0.63 (d, 3H,  $^3J_{H\delta,H\gamma}^R = 6.3$  Hz,  $^3J_{H\delta,H\gamma}^R = 6.5$  Hz,  $\delta$ H<sub>3b</sub>-Leu).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 137.65; 173.40<sup>R</sup>; 173.21<sup>R</sup>; 172.27; 169.72; 169.17<sup>R</sup>; 168.97<sup>R</sup>; 168.55; 168.44; 168.09<sup>R</sup> (CO-Ala, CO-Ant, CO-Leu, CO-Phe1, CO-Phe2); 156.88<sup>R</sup>; 156.72; 156.08 (CO-Fmoc); 144.03; 144.01; 143.89; 143.84 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.38<sup>R</sup>; 141.30 (C5a-, C4a-Fmoc); 139.42<sup>R</sup>; 138.75 (C1-Ant); 137.70; 137.56; 137.34; 137.24; 137.15 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe1, -Phe2); 133.18; 133.10<sup>R</sup> (C5-Ant); 129.37; 129.17; 128.84; 128.70; 128.51; 128.33; 127.84; 127.80; 127.36; 127.15; 127.02; 126.85; 126.78; 126.51; 125.22; 125.01 (C1-3-, C6-8-Fmoc, C<sub>o,m,p</sub>-Ph-Phe1, -Phe2, C2-, C3-Ant); 123.59; 123.28<sup>R</sup> (C4-Ant); 121.58<sup>R</sup>; 120.83 (C6-Ant); 120.11<sup>R</sup>; 119.88 (C4-, C5-Fmoc); 68.04; 67.97; 67.83 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 63.76; 60.82; 60.56 ( $\alpha$ C-Phe2); 59.90; 59.67 ( $\alpha$ C-Phe1); 52.90; 52.80<sup>R</sup> (O-CH<sub>3</sub>); 48.75; 48.48<sup>R</sup> ( $\alpha$ C-Ala); 47.53; 47.33<sup>R</sup> ( $\alpha$ C-Leu); 47.20<sup>R</sup>; 47.11; 46.47 (CH-Fmoc); 41.54<sup>R</sup>; 40.49 ( $\beta$ C-Leu); 34.33; 34.14<sup>R</sup>; 33.55 ( $\beta$ C-Phe1, -Phe2); 32.52; 32.28; 30.84; 30.70; 30.59; 30.29 (N-CH<sub>3</sub>); 24.77; 24.65<sup>R</sup>; 24.30; 24.24 ( $\gamma$ C-Leu); 23.57<sup>R</sup>; 23.42 ( $\delta$ C<sub>b</sub>-Leu); 21.86; 21.78<sup>R</sup>; 21.58 ( $\delta$ C<sub>a</sub>-Leu); 18.63<sup>R</sup>; 18.10 ( $\beta$ C-Ala).

### ***N*-Methyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-anthraniloyl-L-alaninmethylester (15)<sup>66</sup>**

(*N*-Me-Phe-Leu-*N*-Me-Phe-Ant-Ala-OMe)



142 mg (161  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-*N*-Me-Phe-Ant-Ala-OMe

(**14**) werden in 2 mL DMF gelöst und mit einer Mischung aus 1 mL

(10.1 mmol, 62.6 Äquiv.) Piperidin und 2 mL DMF versetzt. Nach 10 Minuten lässt sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisen. Im Hochvakuum werden die flüchtigen Komponenten entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und Kieselgel zugefügt. Man reinigt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1 auf 100% Essigester).

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 106 mg (161  $\mu$ mol, quant.); Lit.<sup>66</sup>: 88%

$R_f = 0.27$  (100% Essigester)

ESI-MS ( $m/z$ ): 658.33 ([ $M+H$ ]<sup>+</sup>, ber.: 658.36); 1315.65 ([ $2M+Na$ ]<sup>+</sup>, ber.: 1315.71).

$[\alpha]_D^{20} = -87.2$ ;  $c = 1.0$  (CHCl<sub>3</sub>)

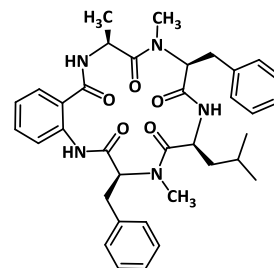
C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (657.80).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.36 (s, 1H, NH-Ant); 8.59 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.4 Hz, H6-Ant); 7.58-7.44 (m, 3H, H5-Ant, H3-Ant, NH-Leu); 7.32-7.02 (m, 11H, Ph-Phe1, Ph-Phe2, H4-Ant); 6.98 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.2 Hz, NH-Ala); 5.51 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 5.1 Hz, αH-Phe2); 4.95 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 3.0 Hz, αH-Leu); 4.72 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.1 Hz, αH-Ala); 3.78 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.56 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 5.3 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe2); 3.12 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 3.8 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe1); 3.05 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.07-2.92 (m, 3H, βH<sub>b</sub>-Phe2, αH-Phe1, NH-Phe2); 2.65 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 9.3 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe1); 2.06 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.71-1.64 (m, 1H, βH<sub>a</sub>-Leu); 1.59-1.52 (m, 2H, βH<sub>b</sub>-Leu, γH-Leu); 1.48 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.2 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala); 0.98 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.3 Hz, δH<sub>3a</sub>-Leu); 0.89 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.4 Hz, δH<sub>3b</sub>-Leu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.78; 173.37; 172.73; 168.94; 168.04 (CO-Ala, CO-Ant, CO-Leu, CO-Phe2, CO-Phe1); 139.30 (C1-Ant); 137.69; 137.36 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 132.88 (C5-Ant); 129.15; 129.07 (C<sub>m</sub>-Ph-Phe); 128.73; 128.47 (C<sub>o</sub>-Ph-Phe); 126.92 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 126.84 (C3-Ant); 126.52 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 123.16 (C4-Ant); 121.57 (C6-Ant); 119.98 (C2-Ant); 65.91; 60.29 (αC-Phe); 52.72 (O-CH<sub>3</sub>); 48.40 (αC-Ala); 46.84 (αC-Leu); 41.54 (βC-Leu); 38.91 ; 35.30 (βC-Phe); 34.03; 32.48 (N-CH<sub>3</sub>); 24.60 (γC-Leu); 23.53; 21.56 (δC-Leu); 18.36 (βC-Ala).

**Cyclo-(anthraniloyl-L-alanyl-N-methyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-N-methyl-L-phenylalanyl) (17)<sup>66</sup>**

(Cycloaspeptid E)



40.0 mg (60.8 μmol, 1.0 Äquiv.) H-N-Me-Phe-Leu-N-Me-Phe-Ant-Ala-OMe (15) werden in 0.8 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt.

Man tropft 62 μL (62.0 μmol, 1.02 Äquiv.) einer 1N NaOH-Lsg. sehr langsam unter starkem Rühren hinzu und lässt auf Raumtemp. erwärmen. Nach 18 Stunden lässt sich noch Edukt mittels Dünnschichtchromatographie nachweisen, weshalb weitere 10 μL (10.0 μmol, 0.16 Äquiv.) der 1N NaOH-Lsg. zugegeben werden. Sobald kein Edukt mehr vorhanden ist, wird mit 72 μL (72.0 μmol, 1.18 Äquiv.) einer 1N HCl neutralisiert, im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit 5 mL Millipore®-Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Das trockene Produkt sowie 69.3 mg (182.4 μmol, 3.0 Äquiv.) HATU werden in 60 mL absol. DMF unter Argon gelöst und auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 30 Minuten wird eine Lösung von 20.6 μL (121 μmol, 2.0 Äquiv.) N-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) in 10 mL absol. DMF zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei 0 °C und 40 Stunden bei Raumtemperatur. Im Hochvakuum wird das Lösungsmittel entfernt, und der Rückstand mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1) gereinigt.

Farblose Kristalle;

Ausbeute: 22 mg (35.3 μmol, 58%); Lit.<sup>66</sup>: 67%

R<sub>f</sub> = 0.68 (100% Essigester);

Schmp.: 162.8 °C; Lit.<sup>66</sup>: 161-164 °C

ESI-MS (m/z): 648.32 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 648.32); 1273.65 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1273.64).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -201.2; c = 0.10 (MeOH)

Lit.<sup>66</sup>: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -203; c = 0.10 (MeOH)

C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (625.76).

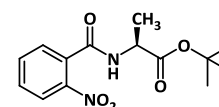
**$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ]** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 12.04 (s, 1H, NH-Ant); 8.86 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_6,\text{H}_5} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{H}_6,\text{H}_4} = 1.0$  Hz, H6-Ant); 7.48 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_6} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_4} = 7.4$  Hz,  $^4J_{\text{H}_5,\text{H}_3} = 1.3$  Hz, H5-Ant); 7.40 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 8.1$  Hz,  $^4J_{\text{H}_3,\text{H}_5} = 1.4$  Hz, H3-Ant); 7.34-7.22 (m, 7H,  $\text{H}_m$ -Ph-Phe1,  $\text{H}_m$ -Ph-Phe2,  $\text{H}_p$ -Ph-Phe1,  $\text{H}_p$ -Ph-Phe2, NH-Leu {7.27}); 7.17 (m, 4H,  $\text{H}_o$ -Ph-Phe1,  $\text{H}_o$ -Ph-Phe2); 6.95 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}_4,\text{H}_3} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4,\text{H}_5} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H}_4,\text{H}_6} = 1.1$  Hz, H4-Ant); 6.94 (m, 1H, NH-Ala); 5.19 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_\alpha,\text{H}\beta\alpha} = 11.9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_\alpha,\text{H}\beta\beta} = 3.0$  Hz,  $\alpha\text{H-Phe2}$ ); 4.69 (dt, 1H,  $^3J_{\text{H}_\alpha,\text{H}\beta\alpha} = ^3J_{\text{H}_\alpha,\text{NH}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_\alpha,\text{H}\beta\beta} = 5.5$  Hz,  $\alpha\text{H-Leu}$ ); 4.39 (dq, 1H,  $^3J_{\text{H}_\alpha,\text{H}\beta} = ^3J_{\text{H}_\alpha,\text{NH}} = 6.7$  Hz,  $\alpha\text{H-Ala}$ ); 3.83 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_\alpha,\text{H}\beta\alpha} = 11.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_\alpha,\text{H}\beta\beta} = 4.1$  Hz,  $\alpha\text{H-Phe1}$ ); 3.59 (dd, 1H,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\beta,\text{H}\alpha} = 4.2$  Hz,  $\beta\text{H}_b$ -Phe1); 3.46 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}\beta\alpha,\text{H}\beta\beta} = 14.0$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\alpha,\text{H}\alpha} = 11.3$  Hz,  $\beta\text{H}_a$ -Phe1); 3.46 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}\beta\beta,\text{H}\beta\alpha} = 14.5$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\beta,\text{H}\alpha} = 3.0$  Hz,  $\beta\text{H}_b$ -Phe2); 2.96 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}\beta\alpha,\text{H}\beta\beta} = 14.5$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\alpha,\text{H}\alpha} = 12.0$  Hz,  $\beta\text{H}_a$ -Phe2); 2.87 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ -Phe2); 2.67 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ -Phe1); 1.89 (ddd, 1H,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\alpha,\text{H}\alpha} = 8.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\alpha,\text{H}\gamma} = 5.5$  Hz,  $\beta\text{H}_a$ -Leu); 1.75-1.64 (m, 1H,  $\gamma\text{H-Leu}$ ); 1.36 (ddd, 1H,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\beta,\text{H}\gamma} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\beta,\text{H}\alpha} = 5.4$  Hz,  $\beta\text{H}_b$ -Leu); 1.01 (d, 3H,  $^3J_{\text{H}\delta\alpha,\text{H}\gamma} = 6.6$  Hz,  $\delta\text{H}_{3a}$ -Leu); 1.00 (d, 3H,  $^3J_{\text{H}\delta\beta,\text{H}\gamma} = 6.6$  Hz,  $\delta\text{H}_{3b}$ -Leu); 0.40 (d, 3H,  $^3J_{\text{H}\beta,\text{H}\alpha} = 6.7$  Hz,  $\beta\text{H}_3$ -Ala).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC, HMBC]** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 173.98 (CO-Ala); 169.83 (CO-Ant); 169.71 (CO-Leu); 168.22 (CO-Phe2); 167.99 (CO-Phe1); 141.65 (C1-Ant); 138.83 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ -Ph-Phe1); 137.75 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ -Ph-Phe2); 134.54 (C5-Ant); 129.51; 129.36; 129.29; 128.90; 127.35 ( $\text{C}_{o,m,p}$ -Ph-Phe1,  $\text{C}_{o,m,p}$ -Ph-Phe2); 126.90 (C3-Ant); 122.35 (C4-Ant); 120.97 (C6-Ant); 114.97 (C2-Ant); 70.01 ( $\alpha\text{C-Phe1}$ ); 63.44 ( $\alpha\text{C-Phe2}$ ); 48.90 ( $\alpha\text{C-Leu}$ ); 44.24 ( $\alpha\text{C-Ala}$ ); 41.38 ( $\beta\text{C-Leu}$ ); 39.23 (N- $\text{CH}_3$ -Phe1); 34.16 ( $\beta\text{C-Phe2}$ ); 33.10 ( $\beta\text{C-Phe1}$ ); 30.17 (N- $\text{CH}_3$ -Phe2); 24.99 ( $\gamma\text{C-Leu}$ ); 23.45 ( $\delta\text{C}_b$ -Leu); 22.04 ( $\delta\text{C}_a$ -Leu); 13.36 ( $\beta\text{C-Ala}$ ).

### 5.3 Experimente zu Kapitel 3.1.3

#### 2-Nitrobenzoyl-L-alanin-*tert*-butylester (19)

(2- $\text{NO}_2$ -Bz-Ala- $\text{O}^t\text{Bu}$ )



705 mg (3.9 mmol, 1.0 Äquiv.) L-Alanin-*tert*-butylester-hydrochlorid (**18**) werden in 20 mL absol. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 19 mg (156  $\mu\text{mol}$ , 0.04 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) sowie 1.2 mL (8.7 mmol, 2.2 Äquiv.) Triethylamin werden zugefügt, bevor eine Lösung aus 515  $\mu\text{L}$  (3.9 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Nitrobenzoylchlorid (**1**) in 3 mL absol. Dichlormethan langsam zugetropft wird. Die Mischung lässt man drei Stunden bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemp. rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 2N HCl, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, und das Lösungsmittel der organischen Phase im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1) gereinigt.

Hellgelbes Öl;

Ausbeute: 1.10 g (3.7 mmol, 96%)

$R_f = 0.47$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS (m/z): 317.10 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 317.11); 611.22 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 611.23).

$$[\alpha]_D^{25} = -22.7; c = 1.0 \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

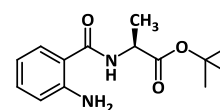
C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (294.30).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 0.5 Hz, H6-Bz); 7.66 (dt\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.1 Hz, H4-Bz); 7.57 (dt\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.5 Hz, H5-Bz); 7.54 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.5 Hz, H3-Bz); 6.56 (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.0 Hz, NH); 4.65 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.2 Hz, αH-Ala); 1.50 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.1 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala); 1.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.06 (CO-Ala); 165.73 (CO-Bz); 146.59 (C1-Bz); 133.79 (C4-Bz); 132.75 (C2-Bz); 130.66 (C5-Bz); 128.86 (C3-Bz); 124.66 (C6-Bz); 82.60 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 49.38 (αC-Ala); 28.06 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.40 (βC-Ala).

### Anthraniloyl-L-alanin-*tert*-butylester (20)

(H-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



In einem Schlenkkolben werden 1.0 g (3.4 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-NO<sub>2</sub>-Bz-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**19**) in 25 mL Essigester gelöst und mit ca. 15 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (Massenanteil: 20% Pd) versetzt. Der Kolben wird dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Dies wird mit Wasserstoff wiederholt, bevor eine Hydrierblase angeschlossen wird und man über Nacht rühren lässt. Nach Entfernung des Wasserstoffs und Fluten mit Argon wird die Suspension über Hyflo<sup>®</sup> filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und das Produkt rein gewonnen.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 898 mg (3.4 mmol, quant.)

R<sub>f</sub> = 0.10 (Cyclohexan/Essigester 11:1)

ESI-MS (m/z): 265.17 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 265.15); 287.12 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 287.14).

$$[\alpha]_D^{20} = +11.8; c = 1.0 \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

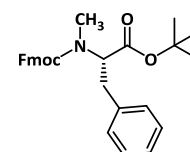
C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (264.32).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.40 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.2 Hz, H3-Ant); 7.20 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.3 Hz, H5-Ant); 6.72-6.63 (m, 3H, H6-, H4-Ant, NH-Ala); 5.50 (s<sub>b</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.61 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.1 Hz, αH-Ala); 1.49 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.46 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.1 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.71 (CO-Ala); 168.70 (CO-Ant); 148.89 (C1-Ant); 132.56 (C5-Ant); 127.58 (C3-Ant); 117.38 (C4-Ant); 116.78 (C6-Ant); 115.77 (C2-Ant); 82.26 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 48.90 (αC-Ala); 28.12 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.97 (βC-Ala).

### N-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-N-methyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester (22)

(Fmoc-N-Me-Phe-O<sup>t</sup>Bu)



In 25 mL absol. Dichlormethan werden 5.0 g (12.5 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-N-Me-L-Phe-OH (**7**) gelöst und mit einer Lösung von 5.0 mL (27.9 mmol, 2.2 Äquiv.) *tert*-Butyltrichloracetimidat in

40 mL frisch destilliertem Cyclohexan versetzt. Man gibt 0.31 mL (2.5 mmol, 0.2 Äquiv.) Bortrifluorid-Diethyletherat hinzu und lässt 24 Stunden bei Raumtemp. rühren. Es wird vorsichtig mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Die flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1) gereinigt.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 5.47 g (12.0 mmol, 96%)

$R_f = 0.41$  (Petrolether/Essigester 5:1)

ESI-MS (m/z): 480.23 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 480.21); 496.20 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 496.19); 937.48 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 937.44), 953.45 ([2M+K]<sup>+</sup>, ber.: 953.41).

$[\alpha]_D^{20} = -42.1$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

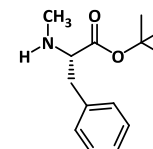
C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> (457.56).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.77 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.5 Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.55 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H8,H7</sub> = 7.5 Hz, H8-Fmoc); 7.52; 7.46<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H1,H2</sub> = 7.5 Hz, H1-Fmoc); 7.41 (t\*, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 7.2 Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.35-7.19 (m, 6H, Ph-Phe, H7-Fmoc); 7.08-7.03 (m, 1H, H2-Fmoc); 4.97<sup>R</sup>; 4.75 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβa</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβb</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 5.4 Hz, αH-Phe); 4.50; 4.37<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>2</sup>J = <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CHα,CH</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>CHα,CH</sub> = 7.2 Hz, CH<sub>2a</sub>-Fmoc); 4.31-4.15 (m, 2H, CH<sub>2b</sub>-, CH-Fmoc); 3.36<sup>R</sup>; 3.19 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hβb,Hα</sub> = 5.5 Hz, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 5.4 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 3.05<sup>R</sup>; 2.86 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hβa,Hα</sub> = 10.7 Hz, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 10.6 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 2.87 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.48<sup>R</sup>; 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.26<sup>R</sup>; 169.94 (CO-Phe); 156.63<sup>R</sup>; 156.25 (CO-Fmoc); 144.15<sup>R</sup>; 144.08; 144.03; 144.0<sup>R</sup> (C8a-, C1a-Fmoc); 141.40; 141.37<sup>R</sup>; 141.32 (C5a-, C4a-Fmoc); 137.53<sup>R</sup>; 137.35 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 128.95<sup>R</sup>; 128.89 (C<sub>m</sub>-Ph); 128.57 (C<sub>o</sub>-Ph); 127.75; 127.73; 127.69 (C6-, C3-Fmoc); 127.17; 127.14; 127.10<sup>R</sup>; 127.07<sup>R</sup> (C7-, C2-Fmoc); 126.72 (C<sub>p</sub>-Ph); 125.24<sup>R</sup>; 125.14<sup>R</sup>; 125.02; 124.97 (C8-, C1-Fmoc); 120.07; 120.05; 120.04; 120.00 (C5-, C4-Fmoc); 81.98; 81.90<sup>R</sup> (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 67.71<sup>R</sup>; 67.44 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 60.84<sup>R</sup>; 60.62 (αC-Phe); 47.37; 47.19<sup>R</sup> (CH-Fmoc); 35.14 (βC-Phe); 31.66<sup>R</sup>; 31.08 (N-CH<sub>3</sub>); 28.12<sup>R</sup>; 28.07 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

### N-Methyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester (23)

(N-Me-Phe-O<sup>t</sup>Bu)



3.0 g (6.56 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-N-Me-Phe-O<sup>t</sup>Bu (**22**) werden in 50 mL absol. Acetonitril gelöst, und langsam wird eine Lösung von 6 mL (60.7 mmol, 9.3 Äquiv.) Piperidin in 12 mL absol. Acetonitril zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar, und der Ansatz wird mit 100 mL Toluol verdünnt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand zweimal mit Toluol kdestilliert und flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1 auf 100% Essigester) gereinigt. Das erhaltene Produkt wird sofort weiter umgesetzt.

Gelbes Öl;

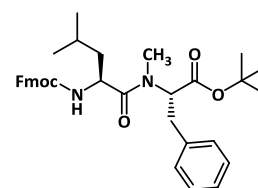
Ausbeute: 1.49 g (6.36 mmol, 97%)

 $C_{14}H_{21}NO_2$  (235.32).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.29-7.25 (m, 2H;  $H_m$ -Ph); 7.23-7.18 (m, 3H,  $H_{o,p}$ -Ph); 3.31 (dd, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 7.5$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 6.6$  Hz,  $\alpha$ H-Phe); 2.94 (dd, 1H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J_{H\beta b,H\alpha} = 6.5$  Hz,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe); 2.85 (dd, 1H,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J_{H\beta a,H\alpha} = 7.6$  Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe); 2.37 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.60 (s<sub>b</sub>, 1H, NH); 1.35 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 173.92 (CO-Phe); 137.60 ( $C_{ipso}$ -Ph); 129.47 ( $C_m$ -Ph); 128.40 ( $C_o$ -Ph); 126.67 ( $C_p$ -Ph); 81.21 ( $C_q$ -<sup>t</sup>Bu); 65.23 ( $\alpha$ C-Phe); 39.78 ( $\beta$ C-Phe); 34.73 (N-CH<sub>3</sub>); 28.11 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-L-leucyl-*N*-methyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester (**24**)**

(Fmoc-Leu-*N*-Me-Phe-O<sup>t</sup>Bu)

In einem Schlenkcolben werden 2.93 g (8.29 mmol, 1.5 Äquiv.) Fmoc-L-Leu-OH (**10**), 3.15 g (8.29 mmol, 1.5 Äquiv.) HATU und 1.13 g (8.29 mmol, 1.5 Äquiv.) HOAt unter Argon in 10 mL absol. DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam werden 1.40 mL (8.04 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) zugetropft. Nach dreiminütigem Rühren spritzt man eine Lösung von 1.30 g (5.52 mmol, 1.0 Äquiv.) *N*-Me-Phe-O<sup>t</sup>Bu (**23**) in 2 mL absol. DMF zu und tropft dann weitere 1.49 mL (8.55 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) hinzu. Es wird zwei Stunden bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird im Hochvakuum eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 7:1).

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 2.92 g (5.10 mmol, 93%)

 $R_f = 0.23$  (Petrolether/Essigester 5:1)

ESI-MS (m/z): 593.31 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 593.30); 609.28 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 609.27); 1163.66 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1163.61); 1179.63 ([2M+K]<sup>+</sup>, ber.: 1179.58).

 $[\alpha]_D^{20} = -51.0$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)
 $C_{35}H_{42}N_2O_5$  (570.72).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.78 (d, 2H,  $^3J_{H5,H6} = ^3J_{H4,H3} = 7.5$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.61 (d, 1H,  $^3J_{H8,H7} = 7.3$  Hz, H8-Fmoc); 7.60 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 7.7$  Hz, H1-Fmoc); 7.41 (t\*, 2H,  $^3J_{H6,H7} = ^3J_{H6,H5} = ^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 7.4$  Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.35-7.30 (m, 2H, H7-, H2-Fmoc); 7.25-7.07 (m, 5H, Ph-Phe); 5.41 (d<sub>b</sub>, 1H, NH); 5.17 (dd, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 10.3$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 5.6$  Hz,  $\alpha$ H-Phe); 4.63 (dt\*, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = ^3J_{H\alpha,NH} = 9.4$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 4.4$  Hz,  $\alpha$ H-Leu); 4.35 (d, 2H,  $^3J_{CH_2,CH} = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>-Fmoc); 4.20 (t, 1H,  $^3J_{CH,CH_2} = 7.3$  Hz, CH-Fmoc); 3.34 (dd, 1H,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J_{H\beta b,H\alpha} = 5.7$  Hz,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe); 3.01 (dd, 1H,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J_{H\beta a,H\alpha} = 10.4$  Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe); 2.97; 2.92<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.76-

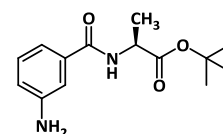
1.68 (m, 1H,  $\gamma$ H-Leu); 1.56-1.39 (m, 2H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-Leu); 1.45; 1.45<sup>R</sup> (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 0.99<sup>R</sup>; 0.78 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\delta$ ,H $\gamma$  = <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\delta$ ,H $\gamma$  = 6.5 Hz,  $\delta$ H<sub>3</sub>-Leu); 0.95<sup>R</sup>; 0.72 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\delta$ ,H $\gamma$  = <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\delta$ ,H $\gamma$  = 6.7 Hz,  $\delta$ H<sub>3</sub>-Leu).</sub></sub></sub></sub>

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 173.02 (CO-Phe); 169.74 (CO-Leu); 156.14 (CO-Fmoc); 144.10; 143.95 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.44 (C5a-, C4a-Fmoc); 137.18 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 129.35; 129.07 (C<sub>m</sub>-Ph); 128.52 (C<sub>o</sub>-Ph); 127.83 (C6-, C3-Fmoc); 127.20 (C7-, C2-Fmoc); 126.80 (C<sub>p</sub>-Ph); 125.33; 125.30 (C8-, C1-Fmoc); 120.11 (C5-, C4-Fmoc); 82.06 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 67.03 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 59.55 ( $\alpha$ C-Phe); 49.41 ( $\alpha$ C-Leu); 47.34 (CH-Fmoc); 42.58 ( $\beta$ C-Leu); 34.69 ( $\beta$ C-Phe); 32.88 (N-CH<sub>3</sub>); 28.13 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 24.69 ( $\gamma$ C-Leu); 23.51 ( $\delta$ C<sub>a</sub>-Leu); 21.92 ( $\delta$ C<sub>b</sub>-Leu).

## 5.4 Experimente zu Kapitel 3.2.1

### 3-Aminobenzoyl-L-alanin-*tert*-butylester (**28**)

(H-*m*-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



587 mg (3.23 mmol, 1.0 Äquiv.) L-Alanin-*tert*-butylester-hydrochlorid (**18**) werden in 20 mL absol. Dichlormethan gelöst und unter einer Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Es werden 15 mg (123  $\mu$ mol, 0.04 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) sowie 986  $\mu$ L (7.11 mmol, 2.2 Äquiv.) Triethylamin zugefügt, bevor eine Lösung aus 600 mg (3.23 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-Nitrobenzoylchlorid (**26**) in 3 mL absol. Dichlormethan langsam zugetropft wird. Die Mischung lässt man drei Stunden bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemp. rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 2N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1) gereinigt. Die erhaltene Nitroverbindung löst man in 20 mL frisch destilliertem Essigester und versetzt mit einer Spatelspitze Palladium auf Kohle (Massenanteil: 10% Pd). Es wird dreimal evakuiert und jeweils wieder mit Argon geflutet, bevor dies mit Wasserstoff wiederholt, und eine Hydrierblase angeschlossen wird. Nach vier Stunden Rühren unter Wasserstoffatmosphäre zeigt sich dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz. Der Wasserstoff wird im leichten Vakuum entfernt. Man flutet mit Argon und filtriert den Ansatz über verdichtetes Hyflo<sup>®</sup>. Die Filterschicht wird mehrmals mit Essigester nachgespült, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei das Amin (**28**) rein erhalten wird.

Schwach bräunlicher amorpher Feststoff;

Ausbeute: 825 mg (3.12 mmol, 97%)

$R_f$  = 0.11 (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS (m/z): 287.13 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 287.13); 551.28 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 551.28).

$[\alpha]_D^{20}$  = +29.2; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (264.32).

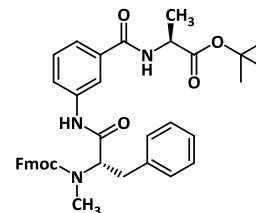
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.19 (t\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub> = 7.7 Hz, H5-*m*-Ant); 7.15 (t\*, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub> = <sup>4</sup>J<sub>H<sub>2</sub>,H<sub>4</sub> = 1.9 Hz, H2-*m*-Ant); 7.11 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>2</sub> = 1.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub> = 1.0 Hz, H4-*m*-Ant); 6.79 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub> = 2.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub> = 0.8 Hz, H4-*m*-Ant);</sub></sub></sub></sub></sub></sub></sub></sub></sub></sub>

6.77 (d<sub>b</sub>, 1H,  $^3J_{NH,H\alpha} = 7.0$  Hz, NH-Ala); 4.64 (dq, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta} = ^3J_{H\alpha,NH} = 7.1$  Hz,  $\alpha$ H-Ala); 3.87 (s<sub>b</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>); 1.49 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.46 (d, 3H,  $^3J_{H\alpha,H\beta} = 7.1$  Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 172.71 (CO-Ala); 167.00 (CO-*m*-Ant); 146.77 (C1-*m*-Ant); 135.47 (C3-*m*-Ant); 129.56 (C5-*m*-Ant); 118.22 (C6-*m*-Ant); 116.78 (C4-*m*-Ant); 113.95 (C2-*m*-Ant); 82.30 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 49.13 ( $\alpha$ C-Ala); 28.12 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.99 ( $\beta$ C-Ala).

***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-*N*-methyl-L-phenylalanyl-3-aminobenzoyl-L-alanin-*tert*-butylester (29)**

(Fmoc-*N*-Me-Phe-*m*-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



In 4.0 mL absol. DMF werden 500 mg (1.89 mmol, 1.0 Äquiv.) H-*m*-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**28**), 863 mg (2.27 mmol, 1.2 Äquiv.) HATU und 911 mg (2.27 mmol, 1.2 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-OH (**7**) gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. Langsam spritzt man 772  $\mu$ L (4.54 mmol, 2.4 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) hinzu, lässt eine Stunde bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. rühren. Der Ansatz wird im Hochvakuum eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird die organische Phase im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, und das Tripeptid flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 1.09 g (1.68 mmol, 89%)

$R_f = 0.28$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS (m/z): 670.30 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 670.29); 1317.61 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1317.59).

$[\alpha]_D^{25} = -43.5$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (647.76).

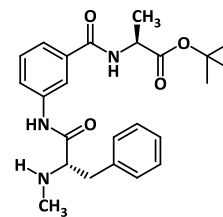
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.32 (s, 1H, NH-*m*-Ant); 7.82 (s, 1H, H2-*m*-Ant); 7.75 (d, 2H,  $^3J_{H5,H6} = ^3J_{H4,H3} = 7.5$ , H5-, H4-Fmoc); 7.73-7.65 (m, 1H, H6-*m*-Ant); 7.50 (t\*, 2H,  $^3J_{H8,H7} = ^3J_{H1,H2} = 7.5$  Hz, H8-, H1-Fmoc); 7.57-7.16 (m, 11H, H7-, H6-, H3-, H2-Fmoc, Ph-Phe, H5-, H4-*m*-Ant); 6.89-6.73 (m, 1H, NH-Ala); 5.05 (t\*, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = ^3J_{H\alpha,H\beta b} = 7.9$  Hz,  $\alpha$ H-Phe); 4.70-4.63 (m, 1H,  $\alpha$ H-Ala); 4.55-4.51; 4.47<sup>R</sup> (m, dd, 1H,  $^2J^R = 10.4$  Hz,  $^3J^R_{CH2a,CH} = 6.8$  Hz, CH<sub>2a</sub>-Fmoc); 4.35<sup>R</sup>; 4.31-4.26 (dd, m, 1H,  $^2J^R = 10.2$  Hz,  $^3J^R_{CH2b,CH} = 7.4$  Hz, CH<sub>2b</sub>-Fmoc); 4.19 (t\*, 1H,  $^3J_{CH,CH2a} = ^3J_{CH,CH2b} = 6.9$  Hz, CH-Fmoc); 3.39<sup>R</sup>; 3.15 (dd, 1H,  $^2J^R = 14.4$  Hz,  $^3J^R_{H\beta a,H\alpha} = 6.8$  Hz,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J_{H\beta a,H\alpha} = 6.1$  Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe); 3.09<sup>R</sup>; 2.78-2.69 (dd, m, 1H,  $^2J^R = 14.3$  Hz,  $^3J^R_{H\beta b,H\alpha} = 9.1$  Hz,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe); 2.89<sup>R</sup>; 2.80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.50 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.55-1.45 (m, 3H,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 172.57 (CO-Ala); 168.76 (CO-Phe); 166.33 (CO-*m*-Ant); 157.70 (CO-Fmoc); 143.87; 143.62 (C8<sub>a</sub>-, C1<sub>a</sub>-Fmoc); 141.42 (C5<sub>a</sub>-, C4<sub>a</sub>-Fmoc); 138.15 (C1-*m*-Ant); 137.00 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 135.08 (C3-*m*-Ant); 129.33; 129.06; 128.79; 127.92; 127.87; 127.21; 126.97 (C8-, C7-, C3-, C2-Fmoc, C<sub>o,m,p</sub>-Ph-Phe, C5-*m*-Ant); 125.10; 125.01 (C8-, C1-Fmoc); 123.07 (C6-*m*-Ant); 122.89 (C4-*m*-Ant); 120.13 (C5-, C4-Fmoc); 118.57 (C2-*m*-Ant); 82.31 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 68.20 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 61.30 ( $\alpha$ C-Phe); 49.24 ( $\alpha$ C-Ala); 47.23 (CH-Fmoc); 34.15 ( $\beta$ C-Phe); 30.83 (N-CH<sub>3</sub>); 28.12 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.82 ( $\beta$ C-Ala).



***N*-Methyl-L-phenylalanyl-3-aminobenzoyl-L-alanyl-*tert*-butylester (30)**

(*N*-Me-Phe-*m*-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



In 5 mL Acetonitril werden 800 mg (1.24 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-*m*-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**29**) gelöst und 0.4 mL (4.04 mmol, 3.3 Äquiv.) Piperidin zugegeben. Nach 30 Minuten kann dünnstichtchromatographisch kein Startmaterial mehr nachgewiesen werden, woraufhin mit 10 mL Toluol verdünnt, und der Ansatz im Vakuum eingeeengt wird. Man kodestilliert zweimal mit Toluol und reinigt das deblockierte Amin flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:1 auf 100% Essigester).

Farblos amorpher Feststoff;

Ausbeute: 503 mg (1.18 mmol, 96%)

$R_f = 0.22$  (100% Essigester)

ESI-MS ( $m/z$ ): 426.24 ( $[M+H]^+$ , ber.: 426.24); 851.48 ( $[2M+H]^+$ , ber.: 851.47).

$[\alpha]_D^{25} = -50.6$ ;  $c = 1.1$  (CHCl<sub>3</sub>)

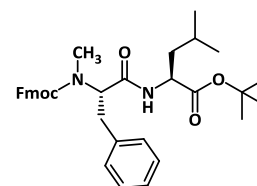
C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (425.52).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.44 (s, 1H, NH-*m*-Ant); 7.96 (ddd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H6,H5} = 8.1$  Hz, <sup>4</sup> $J_{H6,H2} = 1.9$  Hz, <sup>4</sup> $J_{H6,H4} = 0.9$  Hz, H6-*m*-Ant); 7.86 (t\*, 1H, <sup>4</sup> $J_{H2,H6} = 4J_{H2,H4} = 1.7$  Hz, H2-*m*-Ant); 7.52 (ddd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H4,H5} = 7.8$  Hz, <sup>4</sup> $J_{H4,H6} = 1.0$  Hz, <sup>4</sup> $J_{H4,H2} = 1.4$  Hz, H4-*m*-Ant); 7.40 (t\*, 1H, <sup>3</sup> $J_{H5,H6} = 3J_{H5,H4} = 7.9$  Hz, H5-*m*-Ant); 7.35-7.31 (m, 2H, H<sub>*m*</sub>-Ph-Phe); 7.28-7.23 (m, 3H, H<sub>*o*</sub>-Ph-Phe); 6.87 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{NH,H\alpha} = 7.1$  Hz, NH-Ala); 4.66 (dq, 1H, <sup>3</sup> $J_{H\alpha,H\beta} = 3J_{H\alpha,NH} = 7.1$  Hz,  $\alpha$ H-Ala); 3.35 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H\alpha,H\beta a} = 9.6$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H\alpha,H\beta b} = 4.0$  Hz,  $\alpha$ H-Phe); 3.29 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J = 13.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H\beta b,H\alpha} = 4.0$  Hz,  $\beta$ H<sub>*b*</sub>-Phe); 2.78 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J = 13.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H\beta a,H\alpha} = 9.6$  Hz,  $\beta$ H<sub>*a*</sub>-Phe); 2.34 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.15 (s<sub>*b*</sub>, 1H, NH-Phe); 1.50 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.49 (d, 3H, <sup>3</sup> $J_{H\beta,H\alpha} = 7.1$  Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 172.57; 172.02 (CO-Ala, CO-Phe); 166.38 (CO-*m*-Ant); 138.27 (C1-*m*-Ant); 137.18 (C<sub>*ipso*</sub>-Ph-Phe); 135.03 (C3-*m*-Ant); 129.50 (C5-*m*-Ant); 129.19 (C<sub>*m*</sub>-Ph-Phe); 129.04 (C<sub>*o*</sub>-Ph-Phe); 127.25 (C<sub>*p*</sub>-Ph-Phe); 122.69 (C6-*m*-Ant); 122.55 (C4-*m*-Ant); 118.15 (C2-*m*-Ant); 82.38 (C<sub>*q*</sub>-<sup>t</sup>Bu); 66.60 ( $\alpha$ C-Phe); 49.24 ( $\alpha$ C-Ala); 39.15 ( $\beta$ C-Phe); 35.71 (N-CH<sub>3</sub>); 28.12 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.90 ( $\beta$ C-Ala).

***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-*N*-methyl-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester (32)**

(Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-O<sup>t</sup>Bu)



Eine Lösung aus 200 mg (498  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-OH (**7**), 208 mg (547  $\mu$ mol, 1.1 Äquiv.) HATU und 112 mg (500  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) L-Leucin-*tert*-butylester-hydrochlorid (**31**) in 3 mL absol. DMF wird unter Argon auf 0 °C gekühlt und mit 0.20 mL (1.51 mmol, 3.0 Äquiv.) 2,4,6-Collidin versetzt. Man rührt eine Stunde in der Kälte und drei Stunden bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird mit 25 mL Wasser verdünnt, dreimal mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen mit 1N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges.

NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 284 mg (498 µmol, quant.)

$R_f = 0.55$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS (m/z): 571.31 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 571.32); 593.30 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 593.30); 1163.64 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1163.61).

$[\alpha]_D^{20} = -58.9$ ; c = 0.99 (CHCl<sub>3</sub>)

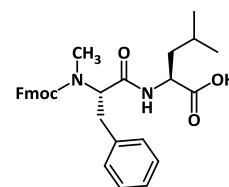
C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (570.72).

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.76 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.5 Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H8,H7</sub> = 7.40 Hz, H8-Fmoc); 7.43-7.36 (m, 3H, H6-, H3-, H1-Fmoc); 7.32-7.16; 7.03-6.98<sup>R</sup> (m, 7H, Ph-Phe, H7-, H2-Fmoc); 6.49; 5.85<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,Hα</sub> = 7.9 Hz, NH); 5.04; 4.63<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβa</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβb</sub> = 5.1 Hz, αH-Phe); 4.52-4.46 (m, 1H, αH-Leu); 4.42 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH2α,CH</sub> = 6.7 Hz, CH2α-Fmoc); 4.30-4.22 (m, 1H, CH2β-Fmoc); 4.17; 4.10<sup>R</sup> (t\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH2α</sub> = <sup>3</sup>J<sub>CH,CH2β</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>CH,CH2α</sub> = <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>CH,CH2β</sub> = 5.7 Hz, CH-Fmoc); 3.36; 3.27<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 6.3 Hz, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hβa,Hα</sub> = 4.8 Hz, Hβ<sub>a</sub>-Phe); 3.06 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 9.8 Hz, Hβ<sub>b</sub>-Phe); 2.88; 2.86<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.66-1.48 (m, 3H, βH<sub>2</sub>-Leu, γH-Leu); 1.47<sup>R</sup>; 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 0.92 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 5.8 Hz, δH<sub>3a</sub>-Leu); 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.1 Hz, δH<sub>3b</sub>-Leu).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.62; 171.55<sup>R</sup> (CO-Leu); 169.72; 169.23<sup>R</sup> (CO-Phe); 157.07; 155.95<sup>R</sup> (CO-Fmoc); 143.91; 143.67 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.27; 141.24 (C5a-, C4a-Fmoc); 137.28<sup>R</sup>; 137.22 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 128.95; 128.55 (C<sub>o,m</sub>-Ph-Phe); 127.76; 127.71 (C6-, C3-Fmoc); 127.28<sup>R</sup>; 127.20<sup>R</sup>; 127.09; 127.04 (C7-, C2-Fmoc); 126.67 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 125.08; 124.92; 124.86<sup>R</sup>; 124.67<sup>R</sup> (C8-, C1-Fmoc); 120.11<sup>R</sup>; 120.01 (C5-, C4-Fmoc); 81.81 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 67.98; 67.51<sup>R</sup> (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 60.63<sup>R</sup>; 60.10 (αC-Phe); 51.43; 51.29<sup>R</sup> (αC-Leu); 47.15<sup>R</sup>; 47.04 (CH-Fmoc); 41.50 (βC-Leu); 34.11<sup>R</sup>; 34.01 (βC-Phe); 30.59 (N-CH<sub>3</sub>); 27.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 24.99 (γC-Leu); 22.78; 22.00 (δC-Leu).

***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-*N*-methyl-L-phenylalanyl-L-leucin (33)**

(Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-OH)



In 3.0 mL Dichlormethan werden 250 mg (438 µmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-O<sup>t</sup>Bu (32) gelöst und mit 3.0 mL (38.9 mmol, 88.9 Äquiv.) Trifluoressigsäure versetzt. Man lässt vier Stunden rühren, verdünnt mit 5 mL Toluol und engt im Vakuum ein. Nach zweimaliger Kodestillation mit Toluol ist das Rohprodukt rein genug und wird sofort weiterverwendet.

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (514.61).

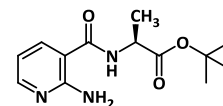
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.75 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.5 Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.47-7.15 (m, 11H, H8-, H7-, H6-, H3-, H2-, H1-Fmoc, Ph-Phe); 6.99<sup>R</sup>; 6.84 (d, s<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,Hα</sub> = 6.8

Hz, NH-Leu); 5.00-4.94 (m, 1H,  $\alpha$ H-Phe); 4.56-4.47 (m, 1H,  $\alpha$ H-Leu); 4.44-4.36 (m, 1H, CH<sub>2a</sub>-Fmoc); 4.30-4.24 (m, 1H, CH<sub>2b</sub>-Fmoc); 4.15-4.07 (m, 1H, CH-Fmoc); 3.28-2.99 (m, 2H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-Phe); 2.87<sup>R</sup>; 2.75 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.71-1.22 (m, 3H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-,  $\gamma$ H-Leu); 0.90-0.83 (m, 6H,  $\delta$ H<sub>3</sub>-Leu).

## 5.5 Experimente zu Kapitel 3.2.2

### 2-Aminonicotinoyl-L-alanin-*tert*-butylester (**38**)

(H-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



Zu einer Lösung aus 1.00 g (7.24 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Aminonicotinsäure (**36a**) in 35 mL absol. DMF werden 1.53 g (7.98 mmol, 1.1 Äquiv.) EDC-Hydrochlorid, 1.08 g (7.99 mmol, 1.1 Äquiv.) HOBt, und 2.88 mL (21.7 mmol, 3.0 Äquiv.) 2,4,6-Collidin gegeben. Nach fünfminütigem Rühren werden 1.32 g (7.23 mmol, 1.0 Äquiv.) L-Alanin-*tert*-butylester-hydrochlorid (**18**) zugegeben, und man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man verdünnt mit 100 mL Wasser und extrahiert viermal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1 auf 100% Essigester) gereinigt.

Schwach gelbliches Wachs;

Ausbeute: 1.81 g (6.82 mmol, 94%)

$R_f$  = 0.43 (100% Essigester)

ESI-MS (m/z): 266.16 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 266.15); 531.32 ([2M+H]<sup>+</sup>, ber.: 531.29).

$[\alpha]_D^{20}$  = +10.8; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

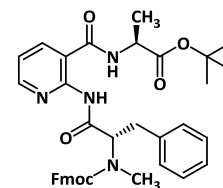
C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (265.31).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.06 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 1.6 Hz, H6-Nic); 7.66 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.5 Hz, H4-Nic); 6.99 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,H $\alpha$</sub>  = 7.0 Hz, NH-Ala); 6.51 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 4.9 Hz, H5-Nic); 6.41 (s<sub>b</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.57 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$</sub>  = 7.1 Hz,  $\alpha$ H-Ala); 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.42 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$</sub>  = 7.1 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 172.69 (CO-Ala); 167.28 (CO-Nic); 158.77 (C2-Nic); 151.88 (C6-Nic); 136.01 (C4-Nic); 112.38 (C5-Nic); 110.17 (C3-Nic); 82.41 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 48.94 ( $\alpha$ C-Ala); 28.04 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.65 ( $\beta$ C-Ala).

### *N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-*N*-methyl-L-phenylalanyl-2-aminonicotinoyl-L-alanin-*tert*-butylester (**44**)

(Fmoc-*N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



In einem Schlenkkolben werden in 5 mL absol. Dichlormethan 400 mg (996  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-OH (**7**), 264 mg (995  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) H-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**38**) sowie 696 mg (1.49 mmol, 1.5 Äquiv.) PyBrOP<sup>®</sup> gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. Langsam tropft man 508  $\mu$ L (2.99 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) hinzu, lässt eine Stunde bei

0 °C und über Nacht bei Raumtemp. rühren. Es wird mit 20 mL Toluol verdünnt und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:2 auf 100% Essigester) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 381 mg (587 mmol, 59%)

$R_f = 0.37$  (100% Essigester)

ESI-MS (m/z): 649.34 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 649.30); 1297.67 ([2M+H]<sup>+</sup>, ber.: 1297.60).

$[\alpha]_D^{20} = -57.3$ ; c = 0.50 (MeOH/CHCl<sub>3</sub> 1:1)

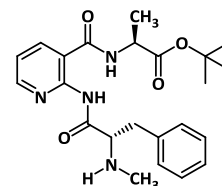
C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (648.75).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.50<sup>R</sup>; 11.48 (s, 1H, NH-Nic); 8.60 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 4.8 Hz, H6-Nic); 7.90; 7.88<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub><sup>R</sup> = 8.3 Hz, H4-Nic); 7.75<sup>R</sup>; 7.71 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.0 Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.59; 7.48-7.45<sup>R</sup> (d, m, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H8,H7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 7.4 Hz, H8-, H1-Fmoc); 7.38 (t\*, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 7.5 Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.34-7.05 (m, 8H, H7-, H2-Fmoc, Ph-Phe, H5-Nic); 6.92<sup>R</sup>; 6.88 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 6.5 Hz, NH-Ala); 5.35<sup>R</sup>; 5.09-5.02 (dd, m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 5.0 Hz, αH-Phe); 4.50-4.42 (m, 1H, αH-Ala); 4.36-4.16 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-Fmoc, CH-Fmoc); 3.63<sup>R</sup>; 3.48 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 4.9 Hz, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 4.3 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 3.09<sup>R</sup>; 3.00-2.90 (dd, m, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 11.0 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 2.98<sup>R</sup>; 2.93 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.46; 1.43<sup>R</sup> (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.28 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.0 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.18 (CO-Ala); 168.87 (CO-Phe); 166.20<sup>R</sup>; 166.11 (CO-Nic); 157.18 (CO-Fmoc); 151.76 (C6-Nic); 151.10 (C2-Nic); 144.33; 144.17 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.35 (C5a-, C4a-Fmoc); 137.69 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 136.04 (C4-Nic); 129.07; 128.68; 128.63; 127.73; 127.69; 127.13; 127.10; 126.70, 125.44; 125.33; 125.09 (C8-, C7-, C6-, C3-, C2-, C1-Fmoc, C<sub>o,m,p</sub>-Ph-Phe, C5-Nic); 120.02; 119.88 (C5-, C4-Fmoc); 118.74 (C3-Nic); 82.70 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 68.19 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 62.58; 62.06<sup>R</sup> (αC-Phe); 49.22<sup>R</sup>; 49.14 (αC-Ala); 47.33 (CH-Fmoc); 34.16 (βC-Phe); 31.38 (N-CH<sub>3</sub>); 28.04 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.47 (βC-Ala).

### **N-Methyl-L-phenylalanyl-2-aminonicotinoyl-L-alanin-tert-butylester (45)**

(N-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



380 mg (586 μmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-N-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**44**) werden in 3 mL absol. Acetonitril gelöst und langsam mit 0.5 mL (5.05 mmol, 8.6 Äquiv.) Piperidin versetzt. Nach 30 Minuten ist kein Edukt mehr nachweisbar, und es werden 5 mL Toluol zugegeben, bevor im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand wird zweimal mit Toluol kodestilliert, und das Produkt mittels Flashchromatographie an Kieselgel (100% Essigester auf 15:1 Essigester/Methanol) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 249 mg (584 mmol, quant.)

$R_f = 0.15$  (Essigester/Methanol 19:1)

ESI-MS (m/z): 427.23 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 427.23); 853.47 ([2M+H]<sup>+</sup>, ber.: 853.46).

$$[\alpha]_D^{25} = -56.0; c = 1.0 \text{ (MeOH)}$$

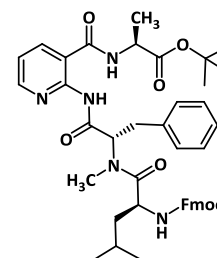
C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (426.51).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 8.45 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 1.7 Hz, H6-Nic); 8.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.6 Hz, H4-Nic); 7.30-7.15 (m, 6H, Ph-Phe, H5-Nic); 4.44 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = 7.3 Hz, αH-Ala); 3.49-3.34 (m, 1H, αH-Phe); 3.13 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 5.6 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 2.87 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 8.3 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 2.34 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.49 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.46 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.5 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 174.48 (CO-Ala); 173.38 (CO-Phe); 168.72 (CO-Nic); 151.16 (C6-Nic); 150.67 (C2-Nic); 138.85 (C4-Nic); 138.55 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 130.84; 130.26 (C<sub>m</sub>-Ph-Phe); 129.64 (C<sub>o</sub>-Ph-Phe); 129.20 (C5-Nic); 127.85 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 120.65 (C3-Nic); 82.77 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 68.28 (αC-Phe); 50.77 (αC-Ala); 40.19 (βC-Phe); 35.24 (N-CH<sub>3</sub>); 28.27 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 17.23 (βC-Ala).

***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-L-leucyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-2-aminonicotinoyl-L-alanin-*tert*-butylester (46)**

(Fmoc-Leu-*N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



Eine Lösung aus 100 mg (234 μmol, 1.0 Äquiv.) H-*N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**45**), 134 mg (352 μmol, 1.5 Äquiv.) HATU und 48 mg (352 μmol, 1.5 Äquiv.) HOAt in 2 mL absol. DMF wird unter Argon auf 0 °C gekühlt. Langsam tropft man 88 μL (517 μmol, 2.2 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) zu und nach fünf Minuten eine Lösung von 124 mg (352 μmol, 1.5 Äquiv.) Fmoc-L-Leu-OH (**10**) in 1 mL absol. DMF. Nach einer Stunde bei 0 °C wird auf Raumtemp. aufwärmen gelassen und über Nacht weiter gerührt. Man verdünnt mit 20 mL Diethylether und 20 mL Wasser, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige zweimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/ Essigester 1:1 auf 100% Essigester) gereinigt.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 130 mg (171 μmol, 73%)

*R*<sub>f</sub> = 0.33 (100% Essigester)

ESI-MS (m/z): 762.39 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 762.39); 784.38 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 784.37), 1545.76 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1545.75), 2307.14 ([3M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 2307.13).

$$[\alpha]_D^{20} = -48.3; c = 1.0 \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

C<sub>44</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (761.91).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.70<sup>R</sup>; 11.07 (s, 1H, NH-Nic); 8.48<sup>R</sup>; 8.41 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H6,H5</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 4.0 Hz, H6-Nic); 8.03<sup>R</sup>; 7.86 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H4,H5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 7.4 Hz, H4-Nic); 7.75<sup>R</sup>; 7.70-7.64 (d, m, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.4 Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.57 (t\*, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H8,H7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 6.9 Hz, H8-, H1-Fmoc); 7.38 (t\*, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H7,H8</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H7,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 7.4 Hz, H7-, H2-Fmoc); 7.40-

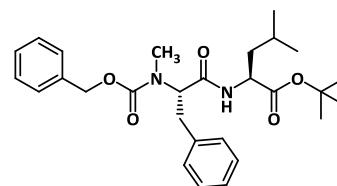
7.01 (m, 9H, H<sub>6</sub>-, H<sub>3</sub>-Fmoc, Ph-Phe, H<sub>5</sub>-Nic, NH-Ala); 5.61; 5.46<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>α</sub>,H<sub>β</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>α</sub>,H<sub>β</sub><sup>R</sup> = 8.6 Hz, αH-Phe); 5.32 (s<sub>b</sub>, 1H, NH-Leu); 4.63-4.50 (m, 2H, αH-Ala, αH-Leu); 4.32 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>,CH</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>-Fmoc); 4.15 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>CH,CH<sub>2</sub></sub> = 7.0 Hz, CH-Fmoc); 3.52 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>β</sub>a,H<sub>α</sub></sub> = 5.1 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 3.07 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>β</sub>b,H<sub>α</sub></sub> = 10.7 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 2.94; 2.93<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.75-1.65 (m, 1H, βH<sub>a</sub>-Leu); 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.44<sup>R</sup>; 0.69 (d, dd, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>β</sub>,H<sub>α</sub></sub><sup>R</sup> = 7.6 Hz, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>β</sub>,H<sub>α</sub></sub> = 6.8 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala); 1.56-1.27 (m, 2H, βH<sub>b</sub>-Leu, γH-Leu); 0.97 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>δ</sub>,H<sub>γ</sub></sub> = 6.4 Hz, δH<sub>3a</sub>-Leu); 0.92 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>δ</sub>,H<sub>γ</sub></sub> = 6.6 Hz, δH<sub>3b</sub>-Leu).</sub></sub>

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.79 (CO-Leu); 172.15 (CO-Ala); 169.01 (CO-Phe); 166.11; 165.82 (CO-Nic); 156.03 (CO-Fmoc); 150.92; 150.81 (C<sub>6</sub>-, C<sub>2</sub>-Nic); 143.92; 143.88 (C<sub>8a</sub>-, C<sub>1a</sub>-Fmoc); 141.36; 141.33 (C<sub>5a</sub>-, C<sub>4a</sub>-Fmoc); 137.04; 136.98 (C<sub>4</sub>-Nic, C<sub>ipso</sub>-Ph); 129.39; 129.10; 128.48; 127.77; 127.67; 127.14; 127.10; 126.72; 125.21; 125.14 (C<sub>8</sub>-, C<sub>7</sub>-, C<sub>6</sub>-, C<sub>3</sub>-, C<sub>2</sub>-, C<sub>1</sub>-Fmoc, C<sub>o,m,p</sub>-Ph, C<sub>5</sub>-Nic); 120.02; 119.88 (C<sub>5</sub>-, C<sub>4</sub>-Fmoc); 118.96 (C<sub>3</sub>-Nic); 82.74 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 66.77 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 61.48 (αC-Phe); 49.57; 49.20 (αC-Ala, αC-Leu); 47.28 (CH-Fmoc); 41.83 (βC-Leu); 33.78 (βC-Phe); 31.49 (N-CH<sub>3</sub>); 28.03; 27.99<sup>R</sup> (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 24.53 (γC-Leu); 23.45 (δC<sub>a</sub>-Leu); 21.74 (δC<sub>b</sub>-Leu); 18.22 (βC-Ala).

## 5.6 Experimente zu Kapitel 3.2.3

### *N*-Benzyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester (48)

(*Z*-*N*-Me-Phe-Leu-O<sup>t</sup>Bu)



Eine Mischung aus 1.00 g (3.19 mmol, 1.0 Äquiv.) *Z*-*N*-Me-Phe-OH (**47**), 1.22 g (3.20 mmol, 1.0 Äquiv.) HATU, 434 mg (3.19 mmol, 1.0 Äquiv.) HOAt wird in 12 mL absol. DMF gelöst und bei 0 °C unter Argon mit 846 µL (6.38 mmol, 2.0 Äquiv.) 2,4,6-Collidin versetzt. Man lässt drei Minuten rühren und tropft eine Lösung aus 714 mg (3.19 mmol, 1.0 Äquiv.) L-Leucin-*tert*-butylester-hydrochlorid (**10**) in 3 mL absol. DMF und parallel weitere 423 µL (3.19 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,4,6-Collidin hinzu. Nach einer Stunde bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemp. verdünnt man mit 50 mL Wasser und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäure-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt.

Farbloses, viskoses Öl;

Ausbeute: 1.51 g (3.13 mmol, 98%)

*R*<sub>f</sub> = 0.60 (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS (*m/z*): 505.26 ([*M*+Na]<sup>+</sup>, ber.: 505.27); 521.24 ([*M*+K]<sup>+</sup>, ber.: 521.24).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -62.3; *c* = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

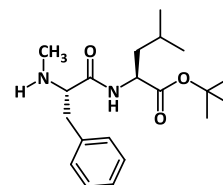
C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (482.61).

**$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ]** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.37-7.08 (m, 10H, Ph-Phe, Ph-Z); 6.42<sup>R</sup>; 6.12 (d, 1H,  $^3J_{\text{NH},\text{H}\alpha}^{\text{R}} = ^3J_{\text{NH},\text{H}\alpha} = 7.8$  Hz, NH-Leu); 5.09<sup>R</sup>; 5.06; 4.90 (s, d, d, 2H,  $^2J = 12.4$  Hz,  $^2J = 12.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-Z}$ ); 4.98<sup>R</sup>; 4.84 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta\text{a}}^{\text{R}} = 9.3$  Hz,  $^3J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta\text{b}}^{\text{R}} = 6.6$  Hz,  $^3J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta\text{a}} = 10.1$  Hz,  $^3J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta\text{b}} = 4.4$  Hz,  $\alpha\text{H-Phe}$ ); 4.50-4.41 (m, 1H,  $\alpha\text{H-Leu}$ ); 3.36; 3.31<sup>R</sup> (dd, 1H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\text{b},\text{H}\alpha} = 4.6$  Hz,  $^2J^{\text{R}} = 14.8$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\text{b},\text{H}\alpha}^{\text{R}} = 6.1$  Hz,  $\beta\text{H}_\text{b}\text{-Phe}$ ); 3.01<sup>R</sup>; 2.94 (dd, 1H,  $^2J^{\text{R}} = 14.4$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\text{a},\text{H}\alpha}^{\text{R}} = 9.7$  Hz,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}\beta\text{a},\text{H}\alpha} = 11.0$  Hz,  $\beta\text{H}_\text{a}\text{-Phe}$ ); 2.84; 2.83<sup>R</sup> (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1.61-1.50 (m, 2H,  $\beta\text{H}_\text{a}\text{-Leu}$ ,  $\gamma\text{H-Leu}$ ); 1.49-1.37 (m, 1H,  $\beta\text{H}_\text{b}\text{-Leu}$ ); 1.44 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ); 0.90 (d, 6H,  $^3J_{\text{H}\delta,\text{H}\gamma} = 7.8$  Hz,  $\delta\text{H}_3\text{-Leu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC]** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 171.86; 171.74<sup>R</sup> (CO-Leu); 169.81<sup>R</sup>; 169.61 (CO-Phe); 157.23<sup>R</sup>; 156.13 (CO-Z); 137.60; 137.35<sup>R</sup> ( $\text{C}_{\text{ipso}}\text{-Ph-Phe}$ ); 136.57<sup>R</sup>; 136.08 ( $\text{C}_{\text{ipso}}\text{-Ph-Z}$ ); 129.06<sup>R</sup>; 128.64<sup>R</sup>; 128.32; 128.16 ( $\text{C}_{\text{o,m}}\text{-Ph-Phe}$ ,  $\text{C}_{\text{o,m}}\text{-Ph-Z}$ ); 127.76; 126.70 ( $\text{C}_\text{p}\text{-Ph-Phe}$ ,  $\text{C}_\text{p}\text{-Ph-Z}$ ); 82.14; 81.95<sup>R</sup> ( $\text{C}_\text{q}\text{-}^t\text{Bu}$ ); 67.89; 67.58<sup>R</sup> ( $\text{CH}_2\text{-Z}$ ); 61.25; 60.29<sup>R</sup> ( $\alpha\text{C-Phe}$ ); 51.54 ( $\alpha\text{C-Ala}$ ); 41.78; 41.66<sup>R</sup> ( $\beta\text{C-Leu}$ ); 34.21; 34.02<sup>R</sup> ( $\beta\text{C-Phe}$ ); 31.39; 30.71<sup>R</sup> (N- $\text{CH}_3$ ); 28.10 ( $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ); 25.10 ( $\gamma\text{C-Leu}$ ); 22.90; 22.13 ( $\delta\text{C-Leu}$ ).

### ***N*-Methyl-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester (49)**

(*N*-Me-Phe-Leu- $\text{O}^t\text{Bu}$ )



**Methode A:** In 1 mL Acetonitril werden 40 mg (70.1  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.)

Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu- $\text{O}^t\text{Bu}$  (**32**) gelöst und mit 40  $\mu\text{L}$  (404  $\mu\text{mol}$ , 5.8 Äquiv.) Piperidin versetzt. Nach 45-minütigem Rühren kann dünnschichtchromatographisch kein Startmaterial mehr nachgewiesen werden. Man verdünnt mit 5 mL Toluol und entfernt die flüchtigen Komponenten im Vakuum. Der Rückstand wird zweimal mit Toluol kodestilliert und im Hochvakuum getrocknet. Das deblockierte Amin reinigt man flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1).

Farbloses Öl;

Ausbeute: 386 mg (1.11 mmol, 90%)

**Methode B:** 1.2 g (2.49 mmol, 1.0 Äquiv.) *Z*-*N*-Me-Phe-Leu- $\text{O}^t\text{Bu}$  (**48**) werden in 20 mL destilliertem Essigester gelöst und ca. 50 mg Palladium auf Kohle (Massenanteil: 10% Pd) zugegeben. Nach dreimaligem Evakuieren und Fluten mit Argon wird dies mit Wasserstoff wiederholt, eine Hydrierblase angeschlossen und der Ansatz unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemp. gerührt. Nachdem sich dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz zeigt, entfernt man den Wasserstoff im leichten Vakuum, flutet mit Argon und filtriert über Hyflo<sup>®</sup>. Es wird mehrmals mit Essigester nachgespült, das Filtrat im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt erhält man rein und in quantitativer Ausbeute.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 866 mg (2.49 mmol, quant.)

$R_f = 0.13$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS ( $m/z$ ): 349.25 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 349.25), 697.50 ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ , ber.: 697.49).

$[\alpha]_D^{20} = -64.0$ ;  $c = 0.98$  ( $\text{CHCl}_3$ )

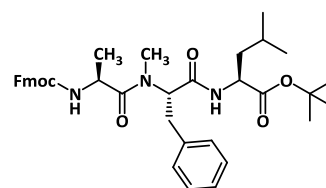
C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (348.48).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 8.8 Hz, NH-Leu); 7.33-7.29 (m, 2H, H<sub>m</sub>-Ph-Phe); 7.26-7.21 (m, 3H, H<sub>o,p</sub>-Ph-Phe); 4.51 (dt\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 4.8 Hz, αH-Leu); 3.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 4.0 Hz, αH-Phe); 3.21 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 3.9 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 2.70 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 9.4 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 2.35 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.65-1.42 (m, 3H, βH<sub>2</sub>-, γH-Leu); 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 0.94 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.0 Hz, δH<sub>3</sub>-Leu).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.86; 172.12 (CO-Leu, CO-Phe); 137.44 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 129.24 (C<sub>m</sub>-Ph-Phe); 128.89 (C<sub>o</sub>-Ph-Phe); 127.07 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 81.74 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 66.13 (αC-Phe); 50.96 (αC-Leu); 41.78 (βC-Leu); 39.26 (βC-Phe); 35.39 (N-CH<sub>3</sub>); 28.13 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 25.06 (γC-Leu); 23.06; 22.06 (δC-Leu).

**N-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-L-alanyl-N-methyl-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester (50)**

(Fmoc-Ala-N-Me-Phe-Leu-O<sup>t</sup>Bu)



In 8 mL absol. DMF werden 1.43 g (4.59 mmol, 2.0 Äquiv.) Fmoc-Ala-OH, 1.75 g (4.59 mmol, 2.0 Äquiv.) HATU, 625 mg (4.59 mmol, 2.0 Äquiv.) HOAt gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 609 µL (4.59 mmol, 2.0 Äquiv.) 2,4,6-Collidin und dreiminütigem Rühren wird eine Lösung von 800 mg (2.30 mmol, 1.0 Äquiv.) N-Me-Phe-Leu-O<sup>t</sup>Bu (**49**) in 2 mL absol. DMF zugetropft. Man rührt zwei Stunden bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird mit einer Spatelspitze Zitronensäure versetzt, und alle flüchtigen Bestandteile werden im Hochvakuum entfernt. Den Rückstand nimmt man in Essigester auf und wäscht mit Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lösung. Es wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 1.25 g (1.95 mmol, 85%)

R<sub>f</sub> = 0.40 (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS (m/z): 664.33 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 664.34); 680.31 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 680.31).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -66.0; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (641.80).

<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.99<sup>R</sup>; 6.38 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,Hα</sub> = 8.2 Hz, NH-Leu); 7.77; 7.75<sup>R</sup> (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H5,H6</sub> = <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H4,H3</sub> = 7.6 Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.60-7.51 (m, 2H, H8-, H1-Fmoc); 7.43-7.13 (m, 9H, H7-, H6-, H3-, H2-Fmoc, Ph-Phe); 5.55; 5.23<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,Hα</sub> = 7.0 Hz, NH-Ala); 5.27; 4.88<sup>R</sup> (t\*, dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβa</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβb</sub> = 3.2 Hz, αH-Phe); 4.60-4.51; 4.25-4.13<sup>R</sup> (m, 1H, αH-Ala); 4.46-4.36 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-Fmoc, αH-Leu); 4.25-4.13 (m, 1H, CH-Fmoc); 3.32; 3.24<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 7.1 Hz, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hβb,Hα</sub> = 3.2 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 3.05<sup>R</sup>; 3.02 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hβa,Hα</sub> = 11.6 Hz, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 9.0 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 2.94; 2.93<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>);

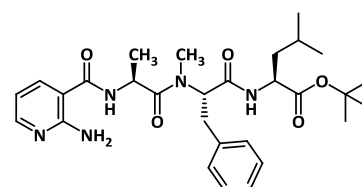


1.61-1.48 (m, 3H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-,  $\gamma$ H-Leu); 1.44<sup>R</sup>; 1.43 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.27; 0.32<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$  = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$  = 6.7 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 0.91; 0.82<sup>R</sup> (d, t\*, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H $\delta$ ,H $\gamma$  = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\delta$ ,H $\gamma$  = 6.0 Hz,  $\delta$ H<sub>3</sub>-Leu).</sub></sub></sub></sub>

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 173.89<sup>R</sup>; 173.35 (CO-Ala); 172.17<sup>R</sup>; 171.67 (CO-Leu); 169.09; 169.05<sup>R</sup> (CO-Phe); 156.72; 155.53<sup>R</sup> (CO-Fmoc); 143.97<sup>R</sup>; 143.90; 143.69 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.41; 141.34 (C5a-, C4a-Fmoc); 137.90<sup>R</sup>; 136.78 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 129.59; 129.09; 129.02; 128.68; 128.65 (C<sub>o,m</sub>-Ph-Phe); 127.88; 127.84; 127.71 (C6-, C3-Fmoc); 127.19; 127.14 (C7-, C2-Fmoc); 127.08; 126.90<sup>R</sup> (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 125.24; 125.18<sup>R</sup> (C8-, C1-Fmoc), 120.11 (C5-, C4-Fmoc); 82.04; 81.54<sup>R</sup> (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 67.62<sup>R</sup>; 66.97 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 62.71<sup>R</sup>; 58.47 ( $\alpha$ C-Phe); 51.95<sup>R</sup>; 51.44 ( $\alpha$ C-Leu); 47.27; 47.05<sup>R</sup> ( $\alpha$ C-Ala); 45.56 (CH-Fmoc); 41.72; 40.64<sup>R</sup> ( $\beta$ C-Leu), 34.26<sup>R</sup>; 33.71 ( $\beta$ C-Phe); 31.68; 29.54<sup>R</sup> (N-CH<sub>3</sub>); 28.13<sup>R</sup>; 28.06 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 25.02; 24.93<sup>R</sup> ( $\gamma$ C-Leu); 23.03<sup>R</sup>; 22.90 ( $\delta$ C-Leu); 22.05; 21.56<sup>R</sup> ( $\delta$ C-Leu); 18.53; 16.41<sup>R</sup> ( $\beta$ C-Ala).

## 2-Aminonicotinoyl-L-alanyl-N-methyl-L-phenylalanyl-leucin-*tert*-butylester (52)

(H-Nic-Ala-N-Me-Phe-Leu-O<sup>t</sup>Bu)



Zu einer Lösung von 825 mg (1.29 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-Ala-N-Me-Phe-Leu-O<sup>t</sup>Bu (**50**) in 5 mL absol. Acetonitril werden 0.7 mL (7.07 mmol, 5.5 Äquiv.) Piperidin getropft. Nachdem sich dünnschichtchromatographisch kein Startmaterial mehr nachweisen lässt, wird mit 10 mL Toluol verdünnt, und der Ansatz im Vakuum eingengt. Es wird zweimal mit Toluol kodestilliert, der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1 auf 100% Essigester) gereinigt, und das deblockierte Amin im Hochvakuum getrocknet, bevor es sofort weiter umgesetzt wird.

In 4 mL absol. DMF werden 196 mg (1.42 mmol, 1.1 Äquiv.) 2-Aminonicotinsäure (**36a**), 271 mg (1.42 mmol, 1.1 Äquiv.) EDC-Hydrochlorid und 193 mg (1.42 mmol, 1.1 Äquiv.) HOAt gelöst und mit 511  $\mu$ L (3.86 mmol, 3.0 Äquiv.) 2,4,6-Collidin unter Argon versetzt. Sofort tropft man das deblockierte Amin in 2 mL DMF zu und rührt über Nacht bei Raumtemp. weiter. Nach Zugabe von 100 mL Wasser wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:2 auf 100% Essigester).

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 643 mg (1.19 mmol, 93%)

R<sub>f</sub> = 0.46 (100% Essigester)

Analytische HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 1:9) für 5 min, auf (MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1) in 30 min, auf (100% MeCN) in 5 min: R<sub>t</sub> = 35.6 min.

ESI-MS (m/z): 540.32 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 540.32); 1079.62 ([2M+H]<sup>+</sup>, ber.: 1079.63).

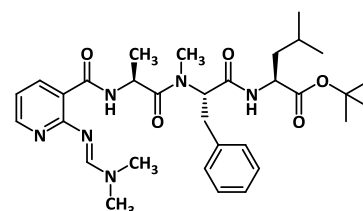
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -125.5; c = 1.1 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (539.67).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.26 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 8.6 Hz, NH-Leu); 8.12; 8.08<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H6,H5</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sup>R</sup><sub>H6,H4</sub> = 1.7 Hz, H6-Nic); 7.64<sup>R</sup>; 7.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H4,H5</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sup>R</sup><sub>H4,H6</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.7 Hz, H4-Nic); 7.32-7.12 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>-Ph-Phe); 7.02; 6.90<sup>R</sup> (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,Hα</sub> = 5.0 Hz, NH-Ala); 6.57; 6.48<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H5,H4</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H5,H6</sub> = 4.8 Hz, H5-Nic); 6.44 (d, 2H, <sup>2</sup>J = 9.3 Hz, NH<sub>2</sub>); 5.15; 5.03<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβa</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hα,Hβb</sub> = 3.4 Hz, αH-Phe); 4.88; 4.62-4.40<sup>R</sup> (m, 1H, αH-Ala); 4.62-4.40 (m, 1H, αH-Leu); 3.32; 3.23<sup>R</sup> (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 6.6 Hz, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hβb,Hα</sub> = 3.4 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe); 3.08<sup>R</sup>; 3.09-3.00 (dd, m, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hβa,Hα</sub> = 11.4 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe); 2.99; 2.92<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.59-1.37 (m, 3H, βH<sub>2</sub>, γH-Leu); 1.46<sup>R</sup>; 1.42 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.33; 0.37<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hβ,Hα</sub> = 6.8 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala); 0.88; 0.87<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 5.8 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.4 Hz, δH<sub>3</sub>-Leu); 0.83; 0.82<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.0 Hz, δH<sub>3</sub>-Leu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.91<sup>R</sup>; 173.50 (CO-Ala); 172.55<sup>R</sup>; 171.85 (CO-Leu); 169.04; 168.83<sup>R</sup> (CO-Phe); 168.26<sup>R</sup>; 166.92 (CO-Nic); 158.85<sup>R</sup>; 158.77 (C2-Nic); 152.50<sup>R</sup>; 151.95 (C6-Nic); 137.91<sup>R</sup>; 136.90 (C<sub>ipso</sub>-Ph-Phe); 136.53<sup>R</sup>; 136.20 (C4-Nic); 129.65<sup>R</sup>; 129.11<sup>R</sup>; 129.01; 128.72 (C<sub>o,m</sub>-Ph-Phe); 127.18<sup>R</sup>; 126.93 (C<sub>p</sub>-Ph-Phe); 112.43; 112.25<sup>R</sup> (C5-Nic); 109.91; 108.44<sup>R</sup> (C3-Nic); 82.07; 81.91<sup>R</sup> (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 62.87<sup>R</sup>; 59.39 (αC-Phe); 51.65<sup>R</sup>; 51.43 (αC-Leu); 45.97; 44.81<sup>R</sup> (αC-Ala); 41.74; 41.69<sup>R</sup> (βC-Leu); 34.41<sup>R</sup>; 33.78 (βC-Phe); 29.52 (N-CH<sub>3</sub>); 28.15<sup>R</sup>; 28.07 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 25.04<sup>R</sup>; 25.00 (γC-Leu); 22.89<sup>R</sup>; 22.85 (δC-Leu); 22.04; 21.82<sup>R</sup> (δC-Leu); 18.06; 16.25<sup>R</sup> (βC-Ala).

**2-(*N'*,*N'*-Dimethylformamidino)-nicotinoyl-L-alanyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester (54)**



36 mg (89.7 μmol, 1.2 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-OH (**7**) werden in 5 mL absol. Acetonitril gelöst, mit 32.5 μL (448.4 μmol, 5.0 Äquiv.) Thionylchlorid sowie zwei Tropfen DMF versetzt und für 20 Minuten auf 60 °C erhitzt. Die gelbe Lösung engt man im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in absol. Dichlormethan auf und tropft ihn zu einer Lösung aus 40 mg (74.1 μmol, 1.0 Äquiv.) H-Nic-Ala-*N*-Me-Phe-Leu-<sup>t</sup>Bu (**52**) in 3 mL absol. Dichlormethan. Nach einer Stunde ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr zu erkennen, und die Mischung wird nach Einengen im Vakuum ohne wässrige Extraktion flashchromatographisch an Kieselgel (100% Essigester) gereinigt.

Farbloses, viskoses Öl;

Ausbeute: 39 mg (65.6 μmol, 88%)

$R_f$  = 0.67 (Essigester /Methanol = 5:1)

ESI-MS (m/z): 595.40 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 595.36); 1211.78 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1211.70).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -79.8; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (594.74).

**<sup>1</sup>H-NMR** [**<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY**] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.34 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,αH</sub> = 6.7 Hz, NH-Ala); 8.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,αH</sub> = 7.6 Hz, NH-Leu); 8.67 (s, 1H, N=CH-N); 8.41 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 2.1

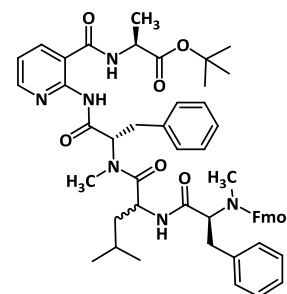
Hz, H6-Py); 8.24 (dd, 1H,  $^3J_{H4,H5} = 4.7$  Hz,  $^4J_{H4,H6} = 2.0$  Hz, H4-Py); 7.29-7.15 (m, 5H, Ph-Phe); 6.93 (dd, 1H,  $^3J_{H5,H6} = 7.7$  Hz,  $^3J_{H5,H4} = 4.8$  Hz, H5-Py); 5.20 (dd, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 10.9$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 4.0$  Hz,  $\alpha$ H-Phe); 4.59 (dq, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta} = ^3J_{H\alpha,NH} = 6.7$  Hz,  $\alpha$ H-Ala); 4.36 (ddd, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 9.4$  Hz,  $^3J_{H\alpha,NH} = 7.6$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 5.4$  Hz,  $\alpha$ H-Leu); 3.18-3.05 (m, 2H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-Phe); 3.14 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.08 (s, 3H, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.91 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.63-1.46 (m, 3H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-Leu,  $\gamma$ H-Leu); 1.49 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 0.79 (d, 3H,  $^3J_{H\delta,H\gamma} = 6.3$  Hz,  $\delta$ H<sub>3</sub>-Leu); 0.70 (d, 3H,  $^3J_{H\delta,H\gamma} = 6.4$  Hz,  $\delta$ H<sub>3</sub>-Leu); 0.45 (d, 3H,  $^3J_{H\beta,H\alpha} = 6.7$  Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC, HMBC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 173.89 (CO-Ala); 172.25 (CO-Leu); 169.31 (CO-Phe); 165.91 (CO-Py); 158.62 (C2-Py); 155.52 (N=CH-N); 150.56 (C4-Py); 140.00 (C6-Py); 138.11 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 129.65 (C<sub>m</sub>-Ph); 128.95 (C<sub>o</sub>-Ph); 126.90 (C<sub>p</sub>-Ph); 118.32 (C3-Py); 117.98 (C5-Py); 81.26 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 62.38 ( $\alpha$ C-Phe); 51.93 ( $\alpha$ C-Leu); 44.08 ( $\alpha$ C-Ala); 41.41 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 40.43 ( $\beta$ C-Leu); 35.63 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 34.43 ( $\beta$ C-Phe); 29.19 (N-CH<sub>3</sub>); 28.17 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 24.78 ( $\gamma$ C-Leu); 22.98 ( $\delta$ C-Leu); 21.40 ( $\delta$ C-Leu); 16.72 ( $\beta$ C-Ala).

## 5.7 Experimente zu Kapitel 3.2.4

### ***N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-*N*-methyl-L-phenylalanyl-L,D-leucyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-2-aminonicotinoyl-L-alanin-*tert*-butylester (55)**

(Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-*N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



In 1.4 mL absol. DMF werden 180 mg (350  $\mu$ mol, 1.07 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-OH (**33**), 137 mg (360  $\mu$ mol, 1.10 Äquiv.) HATU und 49 mg (360  $\mu$ mol, 1.10 Äquiv.) HOAt gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. Es werden 111  $\mu$ L (653  $\mu$ mol, 2.00 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) und eine Lösung von 140 mg (328  $\mu$ mol, 1.00 Äquiv.) *N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**45**) in 0.5 mL absol. DMF zugegeben. Nach einer Stunde bei 0 °C lässt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt über Nacht weiter. Die Reaktionsmischung wird mit 25 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. verdünnt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die beiden Produkte werden nach Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:2 auf 100% Essigester) als Gemisch erhalten und gemeinsam weiter umgesetzt.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 228 mg (247  $\mu$ mol, 75%)

$R_f = 0.43$  (100% Essigester)

ESI-MS ( $m/z$ ): 923.56 ([ $M+H$ ]<sup>+</sup>, ber.: 923.47); 1845.51 ([ $2M+H$ ]<sup>+</sup>, ber.: 1845.93).

C<sub>54</sub>H<sub>62</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> (923.11).

### Deblockierung von Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-*N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu (55) am *N*-Terminus

200 mg (217 μmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-*N*-Me-Phe-Leu-*N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu (55) werden in 2 mL absol. Acetonitril gelöst und mit 0.1 mL (1.01 mmol, 4.7 Äquiv.) Piperidin versetzt. Nach 40 Minuten lässt sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisen. Man verdünnt man mit 5 mL absol. Toluol und entfernt alle flüchtigen Komponenten im Vakuum. Der Rückstand wird zweimal mit absol. Toluol kodestilliert, und die beiden im Reaktionsgemisch enthaltenen Produkte flashchromatographisch an Kieselgel (100% Essigester auf Essigester/Methanol 4:1) getrennt.

#### Hauptprodukt:

#### *N*-methyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-2-aminonicotinoyl-L-alanin-*tert*-butylester (56a)

(*N*-Me-Phe-(*S*)-Leu-*N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu)

Schwach gelbes Wachs;

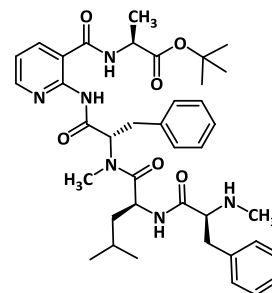
Ausbeute: 80 mg (114 μmol, 53%)

$R_f = 0.22$  (Essigester/Ethanol 8:3)

ESI-MS ( $m/z$ ): 701.39 ( $[M+H]^+$ , ber.: 701.40); 723.41 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 723.38).

$[\alpha]_D^{20} = -45.7$ ;  $c = 0.98$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (700.87).



<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.71 (s, 1H, NH-Nic); 8.55 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 3.8 Hz, H6-Nic); 7.91 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 6.8 Hz, H4-Nic); 7.67 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.8 Hz, NH-Leu); 7.31-7.13 (m, 10H, Ph-Phe1, Ph-Phe2); 7.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 4.8 Hz, H5-Nic); 7.05 (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 6.8 Hz, NH-Ala); 5.81 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 4.5 Hz, αH-Phe1); 4.76 (dt\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 5.4 Hz, αH-Leu); 4.61 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.2 Hz, αH-Ala); 3.53 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 4.8 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe1); 3.35 (s<sub>b</sub>, 1H, αH-Phe2); 3.10 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβa,Hα</sub> = 5.4 Hz, βH<sub>a</sub>-Phe2); 3.05-2.99 (m, 1H, βH<sub>b</sub>-Phe1); 3.02 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.76 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβb,Hα</sub> = 9.2 Hz, βH<sub>b</sub>-Phe2); 2.24 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.45 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.5 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala); 1.13-1.04 (m, 1H, γH-Leu); 1.02-0.92 (m, 1H, βH<sub>a</sub>-Leu); 0.89-0.78 (m, 1H, βH<sub>b</sub>-Leu); 0.76 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.4 Hz, δH<sub>3</sub>-Leu); 0.64 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hδ,Hγ</sub> = 6.6 Hz, δH<sub>3</sub>-Leu).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.86; 172.39; 172.32; 168.81 (CO-Phe1; CO-Phe2; CO-Ala, CO-Leu); 166.21 (CO-Nic); 151.31 (C6-Nic); 149.99 (C2-Nic); 137.38 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 137.06 (C4-Nic); 136.69 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 129.16; 129.02; 128.80; 128.61 (C<sub>o,m</sub>-Phe1, C<sub>o,m</sub>-Phe2); 126.93; 126.83 (C<sub>p</sub>-Phe1, C<sub>p</sub>-Phe2); 119.47 (C5-Nic); 118.91 (C3-Nic); 82.73 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 65.68 (αC-Phe2); 58.94 (αC-Phe1); 49.28 (αC-Ala); 47.65 (αC-Leu); 41.46 (βC-Leu); 38.80 (βC-Phe2); 34.75 (N-CH<sub>3</sub>); 33.92 (βC-Phe1); 31.59 (N-CH<sub>3</sub>); 28.11 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 24.47 (γC-Leu); 23.06 (δC-Leu); 22.03 (δC-Leu); 18.73 (βC-Ala).

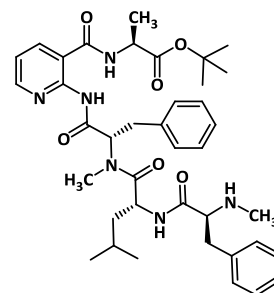
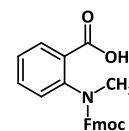
Nebenprodukt:***N*-methyl-L-phenylalanyl-D-leucyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-2-aminonicotinoyl-L-alanin-*tert*-butylester (56b)***(N*-Me-Phe-*(R)*-Leu-*N*-Me-Phe-Nic-Ala-O<sup>t</sup>Bu)

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 60 mg (86 μmol, 39%)

 $R_f = 0.37$  (Essigester/Ethanol 8:3)ESI-MS ( $m/z$ ): 701.38 ( $[M+H]^+$ , ber.: 701.40); 723.40 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 723.38). $[\alpha]_D^{20} = -71.5$ ;  $c = 0.98$  (CHCl<sub>3</sub>)C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (700.87).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.07<sup>R</sup>; 10.38 (s, 1H, NH-Nic); 8.59<sup>R</sup>; 8.54 (d, 1H,  $^3J_{H6,H5}^R = 3.2$  Hz,  $^3J_{H6,H5} = 4.9$  Hz, H6-Nic); 8.00; 7.90<sup>R</sup> (d, 1H,  $^3J_{H4,H5} = 7.3$  Hz,  $^3J_{H4,H5}^R = 7.5$  Hz, H4-Nic); 7.69; 7.60<sup>R</sup> (s<sub>b</sub>, d, 1H,  $^3J_{NH,H\alpha}^R = 8.3$  Hz, NH-Leu); 7.34-7.12 (m, 10H, Ph-Phe1, Ph-Phe2); 7.09 (dd, 1H,  $^3J_{H5,H4} = 7.8$  Hz,  $^3J_{H5,H6} = 5.0$  Hz, H5-Nic); 6.96 (d<sub>b</sub>, 1H,  $^3J_{NH,H\alpha} = 6.4$  Hz, NH-Ala); 5.79; 5.53<sup>R</sup> (s<sub>b</sub>, 1H,  $\alpha$ H-Phe1); 4.94-4.76 (m, 1H,  $\alpha$ H-Leu); 4.65-4.53 (m, 1H,  $\alpha$ H-Ala); 3.53 (dd, 1H,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J_{H\beta\alpha,H\alpha} = 5.5$  Hz,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe1); 3.23-3.12 (m, 2H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Phe2,  $\alpha$ H-Phe2); 3.07<sup>R</sup>; 3.04 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.03-2.83 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe1); 2.81-2.68 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Phe2); 2.34; 2.30; 2.19<sup>R</sup>; 2.04 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.61-1.54 (m, 1H,  $\gamma$ H-Leu); 1.49 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.46 (d, 3H,  $^3J_{H\beta,H\alpha} = 8.5$  Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 1.35-1.19 (m, 2H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-Leu); 0.96<sup>R</sup>; 0.69-0.62 (d, m, 3H,  $^3J_{H\delta,H\gamma}^R = 5.1$  Hz,  $\delta$ H<sub>3</sub>-Leu); 0.89<sup>R</sup>; 0.69-0.62 (d, m, 3H,  $^3J_{H\delta,H\gamma}^R = 5.2$  Hz,  $\delta$ H<sub>3</sub>-Leu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 176.40; 173.64; 172.29; 168.60 (CO-Phe1, CO-Phe2, CO-Ala, CO-Leu); 166.15 (CO-Nic); 151.66 (C6-Nic); 150.74 (C2-Nic); 137.37 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 137.08 (C4-Nic); 136.32 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 129.61; 129.36; 129.22; 128.87; 128.59 (C<sub>o,m</sub>-Phe1, C<sub>o,m</sub>-Phe2); 127.12; 126.68 (C<sub>p</sub>-Phe1, C<sub>p</sub>-Phe2); 119.21 (C3-Nic); 119.06 (C5-Nic); 82.87 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 65.68 ( $\alpha$ C-Phe2); 56.75 ( $\alpha$ C-Phe1); 49.25 ( $\alpha$ C-Ala); 47.56 ( $\alpha$ C-Leu); 41.47 ( $\beta$ C-Leu); 38.53 ( $\beta$ C-Phe2); 34.80 (N-CH<sub>3</sub>); 34.47 ( $\beta$ C-Phe1); 34.06 (N-CH<sub>3</sub>); 28.15; 28.11<sup>R</sup> (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 24.78 ( $\gamma$ C-Leu); 23.63 ( $\delta$ C-Leu); 21.70 ( $\delta$ C-Leu); 18.77 ( $\beta$ C-Ala).

**5.8 Experimente zu Kapitel 3.2.5*****N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-*N*-methyl-anthranilsäure (60)<sup>224</sup>**(Fmoc-*N*-Me-Ant-OH)

Eine Lösung aus 2.0 g (12.1 mmol, 1.0 Äquiv.) *N*-Methylanthranilsäuremethylester (58) in 25 mL THF wird langsam mit 15 mL (30.0 mmol, 2.5 Äquiv.) einer wässrigen 2N KOH-Lsg. versetzt. Nach fünfstündigem Rühren bei 50 °C lässt sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisen, und man lässt die Reaktionsmischung erkalten. Die flüchtigen

<sup>224</sup> G. Brooks; N. A. Morrice; A. Aitken; F. J. Evans, *Phytochem.*, **1988**, *27*, 1523.

Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2N HCl auf einen pH-Wert von 5.5 gebracht und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei die freie Säure als farbloser Feststoff erhalten wird. Diesen löst man in einer Wasser/Aceton-Mischung (je 50 mL), fügt 2.5 g (29.8 mmol, 2.5 Äquiv.) NaHCO<sub>3</sub> und 4.5 g (13.3 mmol, 1.1 Äquiv.) Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl-succinimidyl-carbonat (Fmoc-OSu) hinzu und rührt zwei Tage bei Raumtemperatur. Im Vakuum befreit man die Mischung vom Aceton und fügt 100 mL Wasser hinzu. Mit 2N HCl wird ein pH-Wert von 5.5 eingestellt, und man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand der vereinigten organischen Phasen flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:2) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 3.84 g (10.3 mmol, 85% über 2 Stufen)

$R_f = 0.22$  (Cyclohexan/Essigester 1:2)

ESI-MS (m/z): 396.12 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 396.12); 769.25 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 769.25).

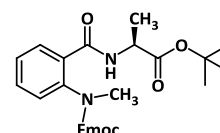
C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (373.40).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.09 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.6 Hz, H3-Ant); 7.68-7.59 (m, 3H, H8-, H5-, H4-Fmoc); 7.48-7.40 (m, 1H, H1-Fmoc); 7.34-6.84 (m, 7H, H7-, H6, H3-, H2-Fmoc, H6-, H5-, H4-Ant); 4.31 (s<sub>b</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>-Fmoc); 3.99 (s<sub>b</sub>, 1H, CH-Fmoc); 3.27 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 169.91 (COOH); 155.73 (CO-Fmoc); 143.96; 143.67 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.28 (C5a-, C4a-Fmoc); 134.25; 132.48; 129.53; 127.72; 127.59; 127.36; 126.98 (C7-, C6-, C3-, C2-Fmoc, C5-, C4-, C3-, C2-, C1-Ant); 125.15 (C8-, C1-Fmoc); 119.88 (C5-, C4-Fmoc, C6-Ant); 67.86 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 47.12 (CH-Fmoc); 37.99 (N-CH<sub>3</sub>).

**N-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-N-methyl-anthraniloyl-L-alanin-tert-butylester (61)**

(Fmoc-N-Me-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



In 10 mL absol. DMF werden unter Argon 400 mg (1.07 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-N-Me-Ant-OH (**60**), 233 mg (1.28 mmol, 1.2 Äquiv.) L-Alanin-tert-butylester-hydrochlorid (**18**) und 489 mg (1.29 mmol, 1.2 Äquiv.) HATU gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam tropft man 454 µL (3.42 mmol, 3.2 Äquiv.) 2,4,6-Collidin hinzu. Es wird eine Stunde bei 0 °C und zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe einer kleinen Spatelspitze Zitronensäure wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt, und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Man wäscht mit 2N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. und befreit die organische Phase vom Lösungsmittel. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Essigester 2:1) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 520 mg (1.04 mmol, 97%)

$R_f = 0.33$  (Petrolether/Essigester 2:1)

ESI-MS (m/z): 523.23 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 523.22); 539.20 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 539.19); 1023.50 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1023.45); 1039.47 ([2M+K]<sup>+</sup>, ber.: 1039.43).

$[\alpha]_D^{20} = +13.3$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

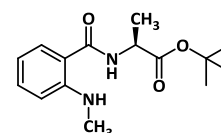
C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (500.59).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81-7.58 (m, 4H, H5-, H4-Fmoc, H6-, H3-Ant); 7.53-7.27 (m, 4H, H8-, H6-, H3-, H1-Fmoc); 7.23-6.87 (m, 4H, H7-, H2-Fmoc, H5-, H4-Ant); 6.54 (s<sub>b</sub>, 1H, NH); 4.54 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.1 Hz, αH-Ala); 4.40 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH2α,CH</sub> = 7.5 Hz, CH<sub>2a</sub>-Fmoc); 4.32-4.18 (m, 1H, CH<sub>2b</sub>-Fmoc); 4.15-4.02 (m, 1H, CH-Fmoc); 3.27 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.34 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 6.1 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.96 (CO-Ala, CO-Ant); 155.23 (CO-Fmoc); 143.98 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.39 (C5a-, C4a-Fmoc); 140.46; 134.89; 131.52; 129.12; 128.71; 128.03 (C5-, C4-, C3-, C2-, C1-Ant); 127.70 (C6-, C3-Fmoc); 127.02 (C7-, C2-Fmoc); 125.17 (C8-, C1-Fmoc); 120.02 (C5-, C4-Fmoc, C6-Ant); 82.20 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 68.09 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 49.07 (αC-Ala); 46.95 (CH-Fmoc); 38.36 (N-CH<sub>3</sub>); 28.05 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.66 (βC-Ala).

### N-Methyl-anthraniloyl-L-alanin-*tert*-butylester (62)

(N-Me-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



In 3 mL Acetonitril werden 300 mg (599 μmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-N-Me-Ant-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**61**) gelöst und mit 0.2 mL (2.02 mmol, 3.4 Äquiv.) Piperidin versetzt. Nach 40 minütigem Rühren ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar, und man verdünnt mit 5 mL Toluol. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt, der Rückstand wird auf wenig Kieselgel aufgezogen und flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Essigester 110:1) gereinigt.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 162 mg (582 μmol, 97%)

R<sub>f</sub> = 0.12 (Petrolether/Essigester 22:1)

ESI-MS (m/z): 279.18 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 279.17); 301.14 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 301.15).

$[\alpha]_D^{20} = -0.8$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

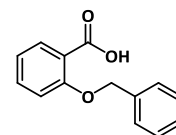
C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (278.35).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.41 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.6 Hz, H3-Ant); 7.32 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.5 Hz, H5-Ant); 6.69-6.62 (m, 1H, NH-Ala); 6.66 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 0.9 Hz, H6-Ant); 6.59 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.1 Hz, H4-Sal); 4.59 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.1 Hz, αH-Ala); 2.85 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>CH,NH</sub> = 5.0 Hz, N-CH<sub>3</sub>); 1.49 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.46 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 5.0 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.71 (CO-Ala); 169.27 (CO-Ant); 150.78 (C1-Ant); 133.13 (C5-Ant); 127.62 (C3-Ant); 125.57 (C2-Ant); 114.61 (C4-Ant); 111.19 (C6-Ant); 82.23 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 48.90 (αC-Ala); 29.77 (N-CH<sub>3</sub>); 28.12 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.98 (βC-Ala).

**2-(Benzyloxy)benzoesäure (64)**<sup>167</sup>

(Bn-Sal-OH)



Eine Mischung aus 500 mg (3.62 mmol, 1.0 Äquiv.) Salicylsäure (**63**), 409  $\mu$ L (3.44 mmol, 0.95 Äquiv.) Benzylbromid, 117 mg (0.363 mmol, 0.1 Äquiv.) Tetrabutylammoniumbromid und 50 mg (0.362 mmol, 0.1 Äquiv.) wasserfreiem Kaliumcarbonat wird in 5 mL absol. THF über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Kieselgel versetzt. Man entfernt die flüchtigen Komponenten im Vakuum und reinigt den Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:1).

Farbloser Feststoff; Ausbeute: 821 mg (2.28 mmol, 63%); Lit.<sup>167</sup>: 90%

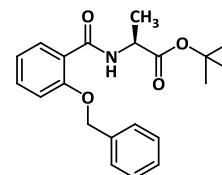
$R_f$  = 0.59 (Cyclohexan/Essigester 1:2); Schmp.: 69 °C; Lit.<sup>225</sup>: 77 °C

ESI-MS (m/z): 251.06 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 251.07); 273.04 ( $[M-H+2Na]^+$ , ber.: 273.05).

$C_{14}H_{12}O_3$  (228.24).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.19 (dd, 1H,  $^3J_{H3,H4}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{H3,H5}$  = 1.7 Hz, H3-Sal); 7.55 (ddd, 1H,  $^3J_{H5,H6}$  = 8.5 Hz,  $^3J_{H5,H4}$  = 7.5 Hz,  $^4J_{H5,H3}$  = 1.7 Hz, H5-Sal); 7.46-7.36 (m, 5H, Ph-Bn); 7.14 (dt\*, 1H,  $^3J_{H4,H5}$  =  $^3J_{H4,H3}$  = 7.7 Hz,  $^4J_{H4,H6}$  = 0.9 Hz, H4-Sal); 7.12 (d, 1H,  $^3J_{H6,H5}$  = 8.4 Hz, H6-Ant); 5.29 (s, 2H,  $CH_2$ ).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 165.52 (COOH); 157.52 (C1-Sal); 135.15 (C5-Sal); 134.45 ( $C_{ipso}$ -Ph-Bn); 134.02 (C3-Sal); 129.29 ( $C_m$ -Ph-Bn); 128.05 ( $C_{o,p}$ -Ph-Bn); 122.58 (C4-Sal); 118.21 (C2-Sal); 113.22 (C6-Sal); 72.35 ( $CH_2$ ).

**N-(O-Benzylsalicyl)-L-alanin-tert-butylester (65)**(Bn-Sal-Ala-O<sup>t</sup>Bu)

Unter Argon werden 400 mg (1.75 mmol, 1.0 Äquiv.) Bn-Sal-OH (**64**), 382 mg (2.10 mmol, 1.2 Äquiv.) L-Alanin-tert-butylester-hydrochlorid (**18**), 800 mg (2.1 mmol, 1.2 Äquiv.) HATU in 5 mL absol. DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam wird die Lösung mit 765  $\mu$ L (5.79 mmol, 3.3 Äquiv.) 2,4,6-Collidin versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemp. rühren, fügt eine kleine Spatelspitze Zitronensäure hinzu und engt den Ansatz im Hochvakuum ein. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit 2N HCl, ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, reinigt man das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 7:1).

Farbloser Feststoff; Ausbeute: 586 mg (1.65 mmol, 94%)

$R_f$  = 0.35 (Cyclohexan/Essigester 5:1); Schmp.: 99.1 °C

ESI-MS (m/z): 378.17 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 378.17); 733.34 ( $[2M+Na]^+$ , ber.: 733.35).

$[\alpha]_D^{25}$  = +27.0; c = 1.0 ( $CHCl_3$ )

<sup>225</sup> B. Jones, *J. Chem. Soc.*, **1935**, 0, 1835.



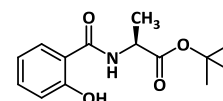
C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> (355.43).	Ber.:	C 70.96%	H 7.09%	N 3.94%
	Gef.:	C 70.90%	H 7.02%	N 3.94%

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.40 (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.5 Hz, NH); 8.21 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.8 Hz, H3-Sal); 7.51-7.48 (m, 2H, H<sub>o</sub>-Ph); 7.45-7.33 (m, 4H, H5-Sal, H<sub>m,p</sub>-Ph); 7.08 (dt\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 0.8 Hz, H4-Sal); 7.04 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.3 Hz, H6-Sal); 5.25 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, CH<sub>2a</sub>-Bn); 5.19 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, CH<sub>2b</sub>-Bn); 4.60 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = 7.2 Hz, αH-Ala); 1.43 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.26 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.2 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.29 (CO-Ala); 164.65 (CO-Sal); 157.08 (C1-Sal); 135.80 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 132.92 (C5-Sal); 132.49 (C3-Sal); 128.88 (C<sub>m</sub>-Ph); 128.66 (C<sub>p</sub>-Ph); 128.16 (C<sub>o</sub>-Ph); 121.79 (C2-Sal); 121.62 (C4-Sal); 112.87 (C6-Sal); 81.46 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 71.48 (CH<sub>2</sub>); 49.18 (αC-Ala); 28.08 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.41 (βC-Ala).

### Salicyl-L-alanin-*tert*-butylester (66)

(H-Sal-Ala-O<sup>t</sup>Bu)



In einem Schlenkkolben werden 400 mg (1.1 mmol, 1.0 Äquiv.) Bn-Sal-Ala-O<sup>t</sup>Bu (**65**) in 10 mL Essigester gelöst und mit ca. 10 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (Massenanteil: 20% Pd) versetzt. Der Kolben wird dreimal evakuiert und wieder mit Argon geflutet. Dies wird mit Wasserstoff wiederholt, bevor eine Hydrierblase angeschlossen wird und man über Nacht rühren lässt. Nach Entfernung des Wasserstoffs und Fluten des Kolbens mit Argon wird die Suspension über Hyflo® filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und das Produkt rein gewonnen.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 298 mg (1.1 mmol, quant.)

R<sub>f</sub> = 0.39 (Cyclohexan/Essigester 5:1)

ESI-MS (m/z): 288.11 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 288.12); 553.24 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 553.25).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +39.5; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (265.30).

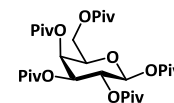
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 12.20 (s, 1H, OH); 7.44 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.5 Hz, H3-Sal); 7.39 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.5 Hz, H5-Sal); 7.04 (d<sub>b</sub>, 1H, NH); 6.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 0.9 Hz, H6-Sal); 6.85 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 0.8 Hz, H4-Sal); 4.62 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 7.0 Hz, αH-Ala); 1.50 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.49 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.0 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.34 (CO-Ala); 169.46 (CO-Sal); 161.75 (C1-Sal); 134.50 (C5-Sal); 125.80 (C3-Sal); 118.83; 118.67 (C6-, C4-Sal); 114.12 (C2-Sal); 82.83 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 48.90 (αC-Ala); 28.11 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 18.80 (βC-Ala).

## 5.9 Experimente zu Kapitel 3.3.2

### 1,2,3,4,6-Penta-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranose (**68**)<sup>172,123</sup>

( $\beta$ -Piv<sub>4</sub>-Gal-OPiv)



Zu 50 mL (0.6 mol, 11.2 Äquiv.) Pyridin und 50 mL absol. Dichlormethan werden 10.0 g (55.5 mmol, 1.0 Äquiv.) D-Galactose (**67**) gegeben und auf 0 °C gekühlt. Langsam tropft man 40 mL (0.3 mol, 5.9 Äquiv.) Pivaloylchlorid hinzu und rührt sieben Tage bei Raumtemperatur. Die flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, und der Rückstand in Diethylether suspendiert. Man filtriert vom Hydrochlorid ab und wäscht das Filtrat je dreimal mit 100 mL 2N HCl, 100 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie 100 mL ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird der Ether im Vakuum entfernt, und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Das Produkt ist identisch mit einer vorhandenen Vergleichssubstanz.<sup>123</sup>

Farblose, nadelförmige Kristalle; Ausbeute: 17.7 g (29.4 mmol, 53%); Lit.<sup>172</sup>: 75%

$R_f$  = 0.88 (Cyclohexan/Essigester 4:1); Schmp.: 153 °C; Lit.<sup>172</sup>: Schmp.: 156-158 °C

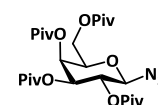
$[\alpha]_D^{25} = +7.5$ ;  $c = 1.0$  (CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>123</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = +7.5$ ;  $c = 1.0$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>11</sub> (600.74).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.71 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{H1,H2} = 8.3$  Hz, H1); 5.43 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H4,H3} = 3.3$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H4,H5} = 0.8$  Hz, H4); 5.35 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H2,H3} = 10.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H2,H1} = 8.3$  Hz, H2); 5.17 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H3,H2} = 10.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H3,H4} = 3.3$  Hz, H3); 4.16 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J = 9.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H6a,H5} = 6.3$  Hz, H6a); 4.09 (dt\*, 1H, <sup>3</sup> $J_{H5,H6b} = 3J_{H5,H6a} = 6.3$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H5,H4} = 0.9$  Hz, H6a); 3.99 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J = 9.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H6b,H5} = 6.5$  Hz, H6a); 1.27; 1.19; 1.16; 1.12; 1.11 (5x s, 45H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

### 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylazid (**69**)<sup>93,123,122</sup>

( $\beta$ -Piv<sub>4</sub>-Gal-N<sub>3</sub>)



In 75 mL absol. Dichlormethan werden 15.0 g (25 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Piv<sub>4</sub>-Gal-OPiv (**68**) gelöst, unter Argon gesetzt und mit 3.8 mL (29 mmol, 1.15 Äquiv.) Trimethylsilylazid sowie 2.5 mL (21 mmol, 0.85 Äquiv.) Zinntetrachlorid versetzt. Man lässt 18 Stunden bei Raumtemp. rühren und beendet die Reaktion durch Zugabe von 75 mL Wasser. Die Phasen werden separiert, und die organische je zweimal mit 50 mL 2N HCl, 50 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Das Produkt ist identisch mit einer vorhandenen Vergleichsprobe.<sup>123</sup>

Farblose, nadelförmige Kristalle; Ausbeute: 11.6 g (21 mmol, 86%); Lit.<sup>122</sup>: 97%

$R_f$  = 0.82 (Cyclohexan/Essigester 4:1); Schmp.: 94 °C; Lit.<sup>122</sup>: Schmp.: 92 °C

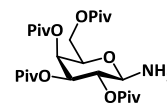
$[\alpha]_D^{25} = -17.8$ ;  $c = 1.0$  (CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>226</sup>:  $[\alpha]_D^{22} = -20.7$ ;  $c = 1.0$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (541.63).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 3.0 Hz, H4); 5.20 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 8.4 Hz, H2); 5.12 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 3.1 Hz, H3); 4.64 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 8.4 Hz, H1); 4.24-4.00 (m, 3H, H5, H6a, H6b); 1.27; 1.18; 1.11 (3x s, 36H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

### 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (70)<sup>93,123</sup>

( $\beta$ -Piv<sub>4</sub>-Gal-NH<sub>2</sub>)



In einem Schlenk Kolben werden 11.0 g (20 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Piv<sub>4</sub>-Gal-N<sub>3</sub> (**69**) in 100 mL absol. Methanol gelöst. Hierzu werden ca. 0.3 g Raney-Nickel gegeben, das zuvor mehrmals mit Wasser und Methanol neutral gewaschen wurde. Man evakuiert das Reaktionsgefäß dreimal und flutet wieder mit Argon. Man evakuiert erneut, schließt eine Hydrierblase an und flutet das Reaktionsgefäß mit Wasserstoff. Die Reduktion verfolgt man dünnschichtchromatographisch, bis nach acht Stunden kein Edukt mehr nachgewiesen werden kann. Man evakuiert den Kolben, flutet mit Argon und filtriert über Hyflo®. Dieses wird mehrmals mit Methanol gespült, und das Filtrat im Vakuum etwas eingengt. Im Kühlschrank kristallisiert das Produkt rein aus. Dieses ist identisch mit einer vorhandenen Vergleichssubstanz.<sup>123</sup>

Farblose, nadelförmige Kristalle;

Ausbeute: 9.9 g (19 mmol, 95%); Lit.<sup>172</sup>: 95%

$R_f = 0.43$  (Cyclohexan/Essigester 4:1);

Schmp.: 67 °C; Lit.<sup>226</sup>: Schmp.: 67 °C

$[\alpha]_D^{25} = +7.9$ ;  $c = 2.00$  (CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>93</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = +8.9$ ;  $c = 2.00$  (CHCl<sub>3</sub>)

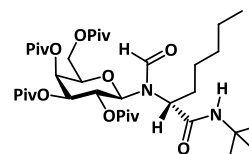
C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>9</sub> (515.64).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.41 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 3.2 Hz, H4); 5.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 2.9 Hz, H3); 5.02 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 9.2 Hz, H2); 4.18 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 8.7 Hz, H1); 4.14-4.08 (m, 1H, H5); 4.00-3.92 (m, 2H, H6a, H6b); 1.25; 1.17; 1.11 (3x s, 36H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

### N-Formyl-N-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-

(R)-pentylglycin-N'-tert-butylamid (71)

(Ugi-Gal-Produkt)



In 200 mL absol. THF werden unter Argon 9.0 g (17.5 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Piv<sub>4</sub>-Gal-NH<sub>2</sub> (**70**) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Hierzu werden 2.20 mL (17.8 mmol, 1.02 Äquiv.) frisch destilliertes Hexanal, 0.72 mL (19.2 mmol, 1.1 Äquiv.) Ameisensäure, 2.07 mL (18.3 mmol, 1.05 Äquiv.) *tert*-Butylisocyanid und 8.7 mL (19.2 mmol, 1.1 Äquiv.) einer 2.2N Zinkchlorid-

<sup>226</sup> M. Decker, *Diastereoselektive Strecker-Synthese von Aminonitrilen mit Glycosylaminen*, Diplomarbeit, Universität Mainz, 1984.

Diethyletherat-Lösung zugespritzt. Man lässt den Ansatz sich auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmen und 36 Stunden bei dieser Temperatur rühren. Im Vakuum wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 100 mL Dichlormethan aufgenommen und je zweimal mit je ca. 50 mL einer 10%igen EDTA-Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 6:1) gereinigt.

Farblose Kristalle;

Ausbeute: 11.2 g (15.4 mmol, 88%)

$R_f = 0.46$  (Cyclohexan/Essigester 3:1);

ESI-MS (m/z): 727.50 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 727.47); 749.48 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 749.46); 765.46 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , ber.: 765.43); 1475.96 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 1475.92); 1491.94 ( $[\text{2M}+\text{K}]^+$ , ber.: 1491.90).

$[\alpha]_D^{20} = -5.2$ ;  $c = 0.98$  ( $\text{CHCl}_3$ )

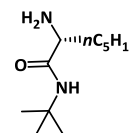
$\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{11}$  (726.94).

$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ] (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.64; 8.30<sup>R</sup> (s, 1H, HC=O); 6.60 ( $s_b$ , 1H, NH); 5.92; 5.19<sup>R</sup> (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 9.2$  Hz,  $^3J_{H1,H2}^R = 8.9$  Hz, H1); 5.54; 5.22<sup>R</sup> (t\*, 1H,  $^3J_{H2,H3} = ^3J_{H2,H1} = 9.7$  Hz,  $^3J_{H2,H3}^R = ^3J_{H2,H1}^R = 8.8$  Hz, H2) 5.43<sup>R</sup>; 5.42 (t\*, 1H,  $^3J_{H4,H5} = ^3J_{H4,H3} = 3.0$  Hz,  $^3J_{H4,H5}^R = ^3J_{H4,H3}^R = 2.8$  Hz, H4); 5.16<sup>R</sup>; 5.12 (dd, 1H,  $^3J_{H3,H2} = 10.0$  Hz,  $^3J_{H3,H4}^R = 3.1$  Hz,  $^3J_{H3,H2} = 10.0$  Hz,  $^3J_{H3,H4} = 2.9$  Hz, H3); 4.19<sup>R</sup>; 3.63 (t\*, dd, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = ^3J_{H\alpha,H\beta b} = 7.5$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 8.8$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 6.1$  Hz,  $\alpha\text{H-Hept}$ ); 4.10-3.92 (m, 3H, H5, H6a,b); 2.05-1.93 (m, 1H,  $\beta\text{Ha-Hept}$ ); 1.85-1.72 (m, 1H,  $\beta\text{H}_b\text{-Hept}$ ); 1.31-1.23 (m, 6H,  $\gamma\text{Ha,b-}$ ,  $\delta\text{Ha,b-}$ ,  $\epsilon\text{Ha,b-Hept}$ ); 1.35; 1.29<sup>R</sup>; 1.27<sup>R</sup>; 1.16<sup>R</sup>; 1.15; 1.10<sup>R</sup>; 1.09<sup>R</sup>; 1.08 (5x s, 45H, 4x  $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ,  $\text{CH}_3\text{-N}^t\text{Bu}$ ); 0.86; 0.85<sup>R</sup> (t, 3H,  $^3J_{H\zeta,H\epsilon}^R = ^3J_{H\zeta,H\epsilon} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC] (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 177.90<sup>R</sup>; 177.89; 177.33<sup>R</sup>; 177.17; 176.94; 176.82<sup>R</sup>; 176.24<sup>R</sup>; 176.19 (CO-Piv); 169.52<sup>R</sup>; 168.84 (CO-N<sup>t</sup>Bu); 163.91<sup>R</sup>; 163.05 (HC=O); 85.75<sup>R</sup>; 78.63 (C1); 73.08<sup>R</sup>; 72.95 (C5); 72.23<sup>R</sup>; 72.18 (C3); 67.06<sup>R</sup>; 66.86 (C4); 65.84; 65.56<sup>R</sup> (C2); 61.25<sup>R</sup>; 61.01 (C6); 59.49; 57.28<sup>R</sup> ( $\alpha\text{C-Hept}$ ); 52.00<sup>R</sup>; 51.39 (N-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 39.21; 39.19; 38.88; 38.84; 38.81 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 35.83; 30.98<sup>R</sup> ( $\beta\text{C-Hept}$ ) 31.46<sup>R</sup>; 31.24 ( $\delta\text{C-Hept}$ ); 28.85<sup>R</sup>; 28.68 (N-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27.38; 27.32; 27.18, 27.15; 27.13; 27.01 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 26.14; 26.10<sup>R</sup> ( $\gamma\text{C-Hept}$ ); 22.58<sup>R</sup>; 22.53 ( $\epsilon\text{C-Hept}$ ); 14.08<sup>R</sup>; 14.06 (CH<sub>3</sub>-Hept).

### (R)-2-Amino-N-tert-butylheptansäureamid (72)

(H-(N)Hept-N<sup>t</sup>Bu)



In 180 mL Toluol werden 10.0 g (13.7 mmol, 1.0 Äquiv.) des Ugi-Gal-Produkts (**71**) gelöst und mit 2.70 g (14.2 mmol, 1.03 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt. Den Ansatz lässt man 30 Stunden unter Rückfluss kochen. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die dunkle Lösung siebenmal mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen neutralisiert man durch Zugabe von festem  $\text{NaHCO}_3$  und extrahiert dreimal mit Essigester. Die organischen Phasen werden vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:2) gereinigt.

Gelbes, viskoses Öl;

Ausbeute: 2.17 g (10.8 mmol, 79%)

$R_f = 0.11$  (Cyclohexan/Essigester/Ethanol 5:5:1)

ESI-MS (m/z): 201.20 ( $[M+H]^+$ , ber.: 201.20).

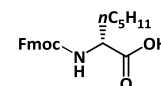
$C_{11}H_{24}N_2O$  (200.32).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.10 ( $s_b$ , 1H, NH); 3.29 (dd, 1H,  $^3J_{H\alpha, H\beta a} = 7.8$  Hz,  $^3J_{H\alpha, H\beta b} = 4.7$  Hz,  $\alpha$ H-Hept); 2.25 ( $s_b$ , 2H,  $NH_2$ ); 1.81-1.72 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Hept); 1.52-1.42 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Hept); 1.32 (s, 9H,  $CH_3$ -<sup>t</sup>Bu); 1.32-1.19 (m, 6H,  $\gamma$ H<sub>2</sub>-,  $\delta$ H<sub>2</sub>-,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.86 (t, 3H,  $^3J_{H\zeta, H\epsilon} = 6.8$  Hz,  $CH_3$ -Hept).

$^{13}C$ -NMR (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 173.25 (CO); 55.38 ( $C_q$ -<sup>t</sup>Bu); 50.57 ( $\alpha$ C); 34.45 ( $\beta$ C); 31.54 ( $\delta$ C); 28.66 ( $CH_3$ -<sup>t</sup>Bu); 25.13 ( $\gamma$ C); 22.43 ( $\epsilon$ C); 13.94 ( $CH_3$ ).

**(R)-N-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-2-aminoheptansäure (73)**<sup>227</sup>

(Fmoc-(N)Hept-OH)



In 25 mL konz. HCl werden 2.00 g (9.98 mmol, 1.0 Äquiv.) H-(N)Hept-N<sup>t</sup>Bu (**72**) gelöst und drei Tage bei Raumtemp. gerührt. Man erhitzt den Ansatz für vier Stunden auf 70 °C, lässt die Mischung abkühlen und entfernt alle flüchtigen Komponenten im Hochvakuum. Den Rückstand löst man in 75 mL Wasser, neutralisiert die saure Lösung mit festem  $NaHCO_3$  und engt im Hochvakuum ein. Den erhaltenen braunen Feststoff löst man in 75 mL Wasser und verdünnt mit 75 mL Aceton. Nach Zugabe von 3.70 g (11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) Fmoc-OSu werden 838 mg (9.98 mmol, 1.0 Äquiv.) festes  $NaHCO_3$  zugegeben, und die Suspension 28 Stunden gerührt. Im Vakuum engt man auf ein Drittel des Volumens ein, verdünnt mit 100 mL Dichlormethan und stellt mittels 2N HCl einen sauren pH-Wert ein. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 7:1 auf 1:1) gereinigt.

Gelblicher amorpher Feststoff;

Ausbeute: 2.34 g (6.36 mmol, 64% über 2 Stufen)

$R_f = 0.66$  (Cyclohexan/Essigester/Essigsäure 5:5:0.5)

ESI-MS (m/z): 368.21 ( $[M+H]^+$ , ber.: 368.19); 390.18 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 390.17).

$C_{22}H_{25}NO_4$  (367.44).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.60 ( $s_b$ , 1H, COOH); 7.77 (d, 2H,  $^3J_{H5, H6} = ^3J_{H4, H3} = 7.4$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.62-7.53 (m, 2H, H8-, H1-Fmoc); 7.40 (t\*, 2H,  $^3J_{H6, H7} = ^3J_{H6, H5} = ^3J_{H3, H4} = ^3J_{H3, H2} = 7.4$  Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.31 (t\*, 2H,  $^3J_{H7, H8} = ^3J_{H7, H6} = ^3J_{H2, H3} = ^3J_{H2, H1} = 7.3$  Hz, H7-, H2-Fmoc); 6.34; 5.30<sup>R</sup> ( $d_b$ , 1H,  $^3J_{NH, H\alpha} = 6.8$  Hz,  $^3J_{NH, H\alpha}^R = 8.1$  Hz, NH); 4.55-4.36<sup>R</sup>; 4.13-4.02 (m, 3H,  $CH_2$ -Fmoc,  $\alpha$ H-Hept); 4.24 (t, 1H,  $^3J_{CH, CH_2} = 6.9$  Hz, CH-Fmoc); 1.97-1.83 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Hept);

<sup>227</sup> R. E. Thompson; R. J. Payne; K. A. Jolliffe, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5110.

1.79-1.58 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Hept); 1.44-1.18 (m, 6H,  $\gamma$ H<sub>2</sub>-,  $\delta$ H<sub>2</sub>-,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.89 (t, 3H,  $^3J_{H\zeta, H\epsilon} = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 177.81 (COOH); 156.21 (CO-Fmoc); 143.96; 143.81 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.44 (C5a-, C4a-Fmoc); 127.86 (C6-, C3-Fmoc); 127.20 (C7-, C2-Fmoc); 125.19; 124.86 (C8-, C1-Fmoc); 120.13 (C5-, C4-Fmoc); 67.23 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 53.91 ( $\alpha$ C); 47.27 (CH-Fmoc); 32.40 ( $\delta$ C); 31.40 ( $\beta$ C); 24.99 ( $\gamma$ C); 22.51 ( $\epsilon$ C); 14.10 (CH<sub>3</sub>).

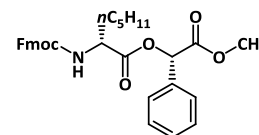
### 5.10 Experimente zu Kapitel 3.3.3

#### Racemattrennung mittels (S)-Mandelsäuremethylester

4.00 g (27.5 mmol, 1.0 Äquiv.) racemische 2-Aminoheptansäure (**74**) werden mit 4.86 g (57.9 mmol, 2.1 Äquiv.) NaHCO<sub>3</sub>, 10.2 g (30.3 mmol, 1.1 Äquiv.) Fluoren-9-ylmethyl-succinimidylcarbonat (Fmoc-OSu) in einem Wasser/Aceton-Gemisch (je 150 mL) suspendiert und zwei Tage bei Raumtemp. gerührt. Unter vermindertem Druck wird das Aceton entfernt, mit 100 mL Wasser verdünnt und mit 2N HCl ein pH-Wert von 5 eingestellt. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Rohprodukt wird vom Lösungsmittel befreit und über eine kurze Säule flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1 auf 100% Essigester) gereinigt, wodurch 9.69 g (26.4 mmol, 96%) des blockierten Intermediates (**75**) gewonnen werden.

In 60 mL absol. Methanol werden 5.00 g (32.9 mmol, 1.0 Äquiv.) (S)-Mandelsäure (**76**) gelöst und auf -10 °C gekühlt. Man tropft langsam 2.67 mL (36.8 mmol, 1.1 Äquiv.) Thionylchlorid zu, lässt auf Raumtemp. erwärmen und rührt fünf Stunden bei dieser Temperatur weiter. Im Vakuum wird der Ansatz eingengt, und der Rückstand in 100 mL Eiswasser und 100 mL Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase extrahiert man mehrfach mit Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum werden 5.46 g (32.9 mmol, quant.) des (S)-Mandelsäuremethylesters (**77**) rein gewonnen und direkt weiter umgesetzt.

Zu einer Lösung aus 9.00 g (24.5 mmol, 1.0 Äquiv.) *rac*-Fmoc-Hept-OH (**75**), 3.66 g (22.0 mmol, 0.9 Äquiv.) (S)-Mandelsäuremethylester (**77**) und 0.50 g (4.09 mmol, 0.2 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) in 500 mL absol. Chloroform werden bei 0 °C portionsweise 4.70 g (24.5 mmol, 1.0 Äquiv.) EDC-Hydrochlorid zugegeben. Über zwei Stunden lässt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt über Nacht weiter. Es wird mit Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 8:1) werden zunächst die beiden Produkte als Gemisch erhalten. Die Trennung lässt sich erst durch mehrfache flashchromatographische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 40:1 auf 20:1) bewerkstelligen.

Produkt I:***O*-(*N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-2-(*R*)-aminoheptanoyl)-(*S*)-mandelsäuremethylester (78*R*)**(Fmoc-(*R*)-Hept-Man-OMe)

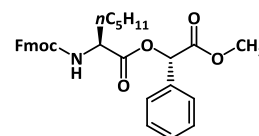
Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 5.31 g (10.3 mmol, 47%)

 $R_f = 0.15$  (Cyclohexan/Essigester 10:1)ESI-MS ( $m/z$ ): 516.22 ( $[M+H]^+$ , ber.: 516.24); 538.21 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 538.22); 1053.43 ( $[2M+Na]^+$ , ber.: 1053.45). $[\alpha]_D^{20} = +54.0$ ;  $c = 0.94$  ( $CHCl_3$ ) $C_{31}H_{33}NO_6$  (515.60).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.77 (d, 2H,  $^3J_{H5,H6} = ^3J_{H4,H3} = 7.5$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.60 (d, 1H,  $^3J_{H8,H7} = 7.3$  Hz, H8-Fmoc); 7.59 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 7.2$  Hz, H1-Fmoc); 7.46-7.38 (m, 7H, H<sub>A</sub>-Ph, H6-, H3-Fmoc); 7.31 (t\*, 2H,  $^3J_{H7,H8} = ^3J_{H7,H6} = ^3J_{H2,H3} = ^3J_{H2,H1} = 7.4$  Hz, H7-, H2-Fmoc); 5.96 (s, 1H,  $\alpha$ H-Man); 5.28 (d, 1H,  $^3J_{NH,H\alpha} = 8.5$  Hz, NH-Hept); 4.51 (dt\*, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = ^3J_{H\alpha,NH} = 8.1$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 5.2$  Hz,  $\alpha$ H-Hept); 4.41 (dd, 1H,  $^2J = 10.5$  Hz,  $^3J_{CH2a,CH} = 7.3$  Hz, CH<sub>2a</sub>-Fmoc); 4.37 (dd, 1H,  $^2J = 10.7$  Hz,  $^3J_{CH2b,CH} = 7.4$  Hz, CH<sub>2b</sub>-Fmoc); 4.23 (t\*, 1H,  $^3J_{CH,CH2a} = ^3J_{CH,CH2b} = 7.1$  Hz, CH-Fmoc); 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 2.09-1.99 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Hept); 1.85-1.75 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Hept); 1.53-1.43 (m, 2H,  $\gamma$ H<sub>2</sub>-Hept); 1.41-1.26 (m, 4H,  $\delta$ H<sub>2</sub>-,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.92 (t, 3H,  $^3J_{H\zeta,HE} = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 172.42 (CO-Hept); 168.98 (CO-Man); 156.05 (CO-Fmoc); 144.07; 143.89 (C8<sub>a</sub>-, C1<sub>a</sub>-Fmoc); 141.43 (C5<sub>a</sub>-, C4<sub>a</sub>-Fmoc); 133.31 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 129.61 (C<sub>p</sub>-Ph); 129.02; 127.84; 127.80; 127.20 (C6-, C5-, C4-, C3-Fmoc, C<sub>o,m</sub>-Ph); 125.24 (C8-, C1-Fmoc); 120.12 (C5-, C4-Fmoc); 75.16 ( $\alpha$ C-Man); 67.22 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 53.92 ( $\alpha$ C-Hept); 52.83 (O-CH<sub>3</sub>); 47.29 (CH-Fmoc); 32.69 ( $\delta$ C-Hept); 31.54 ( $\beta$ C-Hept); 24.96 ( $\gamma$ C-Hept); 22.62 ( $\epsilon$ C-Hept); 14.16 (CH<sub>3</sub>-Hept).

Produkt II:***O*-(*N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-2-(*S*)-aminoheptanoyl)-(*S*)-mandelsäuremethylester (78*S*)**(Fmoc-(*S*)-Hept-Man-OMe)

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 5.25 g (10.2 mmol, 46%)

 $R_f = 0.11$  (Cyclohexan/Essigester 10:1)ESI-MS ( $m/z$ ): 516.23 ( $[M+H]^+$ , ber.: 516.24); 538.21 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 538.22); 1053.42 ( $[2M+Na]^+$ , ber.: 1053.45). $[\alpha]_D^{20} = +58.5$ ;  $c = 0.93$  ( $CHCl_3$ ) $C_{31}H_{33}NO_6$  (515.60).

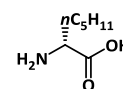
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.77 (d, 2H,  $^3J_{H5,H6} = ^3J_{H4,H3} = 7.5$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.59 (d, 2H,  $^3J_{H1,H2} = ^3J_{H8,H7} = 7.5$  Hz, H8-, H1-Fmoc); 7.47-7.43 (m, 2H, H<sub>m</sub>-Ph); 7.40 (t\*, 2H,  $^3J_{H6,H7} = ^3J_{H6,H5} = ^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 7.6$  Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.38-7.34 (m, 3H, H<sub>o,p</sub>-Ph); 7.30 (t\*, 2H,  $^3J_{H7,H8} =$

$^3J_{H7,H6} = ^3J_{H2,H3} = ^3J_{H2,H1} = 7.4$  Hz, H7-, H2-Fmoc); 6.01 (s, 1H,  $\alpha$ H-Man); 5.31 (d, 1H,  $^3J_{NH,H\alpha} = 8.4$  Hz, NH-Hept); 4.58 (dt\*, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = ^3J_{H\alpha,NH} = 7.8$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 5.4$  Hz,  $\alpha$ H-Hept); 4.42-4.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Fmoc); 4.21 (t\*, 1H,  $^3J_{CH,CH2a} = ^3J_{CH,CH2b} = 7.1$  Hz, CH-Fmoc); 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 1.95-1.84 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Hept); 1.79-1.62 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Hept); 1.41-1.19 (m, 6H,  $\gamma$ H<sub>2</sub>-,  $\delta$ H<sub>2</sub>-,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.85 (t, 3H,  $^3J_{H\zeta,H\epsilon} = 5.4$  Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.91 (CO-Hept); 168.83 (CO-Man); 155.92 (CO-Fmoc); 144.07; 143.87 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.42 (C5a-, C4a-Fmoc); 133.56 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 129.53 (C<sub>p</sub>-Ph); 128.97; 127.83; 127.68; 127.20 (C6-, C5-, C4-, C3-Fmoc, C<sub>o,m</sub>-Ph); 125.23 (C8-, C1-Fmoc); 120.11 (C5-, C4-Fmoc); 75.05 ( $\alpha$ C-Man); 67.18 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 54.07 ( $\alpha$ C-Hept); 52.89 (O-CH<sub>3</sub>); 47.28 (CH-Fmoc); 32.58 ( $\delta$ C-Hept); 31.40 ( $\beta$ C-Hept); 24.83 ( $\gamma$ C-Hept); 22.51 ( $\epsilon$ C-Hept); 14.07 (CH<sub>3</sub>-Hept).

## 2-Aminoheptansäure (79)<sup>228</sup>

### (R)-Enantiomer (79R)



In einem Schlenkkolben werden 4.50 g (8.73 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-(R)-Hept-Man-OMe (78R) in 70 mL absol. THF gelöst und mit ca. 400 mg Palladium auf Kohle (Massenanteil: 10% Pd) versetzt. Der Reaktionskolben wird dreimal evakuiert und jeweils mit Argon geflutet. Dies wiederholt man mit Wasserstoff und schließt eine Hydrierblase an. Man rührt für acht Tage unter einer Wasserstoffatmosphäre, wobei die Hydrierblase alle zwei Tage neu gefüllt wird. Im leichten Vakuum wird der Wasserstoff entfernt, und man filtriert vom Katalysator über verdichtetem Hyflo® ab. Die Filterschicht wird zuerst mit THF und dann mit 4N HCl mehrmals gespült. Das organische Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 200 mL Essigester aufgeschlämmt und mit dem wässrigen Filtrat vereint. Die Phasen werden separiert, und die organische Phase viermal mit 4N HCl extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen extrahiert man dreimal mit Diethylether und engt die wässrige Phase bei 60 °C im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und lyophilisiert, wobei die reine Aminosäure als Hydrochlorid erhalten wird.

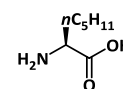
Schwach gelber Feststoff;

Ausbeute: 1.55 g (8.53 mmol, 98%)

$[\alpha]_D^{20} = -19.2$ ; c = 0.5 (6N HCl); Lit.<sup>229</sup>:  $[\alpha]_D^{26} = -23.5$ ; c = 2.0 (6N HCl)

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> (181.66).

### (S)-Enantiomer (79S)



Analog zur Synthese des (R)-Enantiomers (79R) werden 4.00 g (7.75 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-(S)-Hept-Man-OMe (78S) unter Verwendung von 400 mg Palladium auf Kohle (Massenanteil: 10% Pd) in 70 mL THF hydriert. Vor der Filtration werden 5 mL der Reaktionsmischung abgetrennt und wie oben angegeben, behandelt. Das erhaltene Hydrochlorid wird zur Bestimmung des Drehwerts verwendet.

<sup>228</sup> L. D. Arnold; J. C. G. Drover; J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4649.

<sup>229</sup> S. M. Birnbaum; S.-C. J. Fu; J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.*, **1953**, *203*, 333.



Die verbleibenden 65 mL der Reaktionsmischung werden analog zur beschriebenen Vorgehensweise filtriert, jedoch wird zum Spülen der Filterschicht und für die Extraktion 4N HBr statt HCl verwendet. Somit wird die Aminosäure als Hydrobromid isoliert.

Brauner Feststoff;

Ausbeute: 1.58 g (6.99 mmol, 97%)

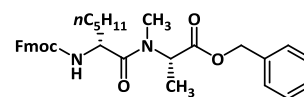
$[\alpha]_D^{20} = +18.1$ ;  $c = 0.5$  (6N HCl); Lit.<sup>177</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +22.6$ ;  $c = 0.5$  (6N HCl)

$C_7H_{16}BrNO_2$  (226.11).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 4.00 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$  = 7.3 Hz,  $\alpha$ H-Hept); 1.97-1.79 (m, 2H,  $\beta$ H<sub>2</sub>-Hept); 1.43-1.20 (m, 6H,  $\gamma$ H<sub>2</sub><sup>-</sup>,  $\delta$ H<sub>2</sub><sup>-</sup>,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.82 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\zeta$ ,H $\epsilon$  = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).</sub></sub>

## 5.11 Experimente zu Kapitel 3.3.4

### *N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-D-2-aminoheptanoyl- *N*-methyl-L-alaninbenzylester (**81**)



(Fmoc-(*N*)Hept-*N*-Me-Ala-OBn)

Eine Lösung aus 100 mg (272  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-(*N*)Hept-OH (**73**), 53 mg (274  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) *N*-Me-Ala-OBn (**80**), 104 mg (274  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) HATU und 37 mg (272  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) HOAt in 1.3 mL DMF wird bei 0 °C langsam mit 92  $\mu$ L (541  $\mu$ mol, 2.0 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) versetzt. Man lässt zwei Stunden bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. rühren, bevor mit 25 mL Diethylether verdünnt und mit 2N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen wird. Die organische Phase befreit man im Vakuum vom Lösungsmittel und reinigt den Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1).

Farbloses Öl;

Ausbeute: 117 mg (216  $\mu$ mol, 79%)

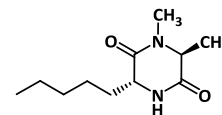
$R_f = 0.17$  (Cyclohexan/Essigester 5:1)

ESI-MS ( $m/z$ ): 543.34 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 543.29); 565.33 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 565.27).

$[\alpha]_D^{20} = -25.2$ ;  $c = 1.0$  (CHCl<sub>3</sub>)

$C_{33}H_{38}N_2O_5$  (542.67).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.76 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub> = 7.5 Hz, H<sub>5</sub><sup>-</sup>, H<sub>4</sub>-Fmoc); 7.63-7.58 (m, 2H, H<sub>8</sub><sup>-</sup>, H<sub>1</sub>-Fmoc); 7.40 (t<sup>\*</sup>, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub> = 7.5 Hz, H<sub>6</sub><sup>-</sup>, H<sub>3</sub>-Fmoc); 7.36-7.27 (m, 7H, Ph-Bn, H<sub>7</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>-Fmoc); 5.68<sup>R</sup>; 5.63 (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,H $\alpha$  = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NH,H $\alpha$</sub>  = 8.3 Hz, NH-Hept); 5.21; 5.16; 5.15<sup>R</sup> (d, d, s, 2H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CH<sub>2</sub>-Bn); 5.03 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$</sub>  = 7.2 Hz,  $\alpha$ H- Ala); 4.77-4.59 (m, 1H,  $\alpha$ H-Hept); 4.40-4.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Fmoc); 4.22<sup>R</sup>; 4.22-4.18 (t, m, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>CH<sub>1</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 7.1 Hz, CH-Fmoc); 3.02<sup>R</sup>; 2.84 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.74-1.64 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Hept); 1.61-1.45 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Hept); 1.50; 1.44<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$</sub>  = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\beta$ ,H $\alpha$</sub>  = 7.4 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 1.39-1.10 (m, 6H,  $\gamma$ H<sub>2</sub><sup>-</sup>,  $\delta$ H<sub>2</sub><sup>-</sup>,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.87<sup>R</sup>; 0.84 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>H $\zeta$ ,H $\epsilon$</sub>  = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\zeta$ ,H $\epsilon$</sub>  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).</sub></sub></sub></sub></sub></sub></sub>

**(3R,6S)-1,6-Dimethyl-3-pentylpiperazin-2,5-dion (82)**(Cyclo-[(*N*)Hept-*N*-Me-Ala])

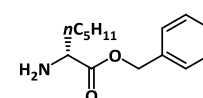
100 mg (184  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) Fmoc-(*N*)Hept-*N*-Me-Ala-OBn (**81**) löst man in 2 mL absol. Acetonitril und gibt 0.1 mL (1.01 mmol, 5.5 Äquiv.) Piperidin verdünnt mit 1 mL absol. Acetonitril hinzu. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemp. ist kein Edukt mehr detektierbar. Es wird mit 5 mL Toluol verdünnt, im Vakuum eingengt, und der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1 auf 100% Essigester) gereinigt. Auch bei den dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen zur Deblockierung am *N*-Terminus der entsprechenden *tert*-Butyl- und Triphenylmethylester zeigt sich sofort die Bildung des Diketopiperazins bei Behandlung mit Piperidin.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 39.1 mg (184  $\mu\text{mol}$ , quant.) $R_f = 0.21$  (100% Essigester)ESI-MS ( $m/z$ ): 425.28 ( $[2M+H]^+$ , ber.: 425.31). $[\alpha]_D^{20} = +85.8$ ;  $c = 1.0$  ( $\text{CHCl}_3$ ) $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (212.29).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.88 ( $s_b$ , 1H, NH-Hept); 3.99 (t, 1H,  $^3J_{H\alpha, H\beta} = 5.2$  Hz,  $\alpha\text{H-Hept}$ ); 3.88 (q, 1H,  $^3J_{H\alpha, H\beta} = 7.0$  Hz,  $\alpha\text{H-Ala}$ ); 2.96 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 1.94-1.81 (m, 2H,  $\beta\text{H}_2\text{-Hept}$ ); 1.48 (d, 3H,  $^3J_{H\beta, H\alpha} = 7.1$  Hz,  $\beta\text{H}_3\text{-Ala}$ ); 1.39-1.24 (m, 6H,  $\gamma\text{H}_2\text{-}$ ,  $\delta\text{H}_2\text{-}$ ,  $\epsilon\text{H}_2\text{-Hept}$ ); 0.87 (d, 3H,  $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 169.73 (CO-Ala); 166.36 (CO-Hept); 58.35 ( $\alpha\text{C-Ala}$ ); 54.09 ( $\alpha\text{C-Hept}$ ); 32.50 ( $\delta\text{C-Hept}$ ); 32.39 (N- $\text{CH}_3$ ); 31.54 ( $\beta\text{C-Hept}$ ); 24.22 ( $\gamma\text{C-Hept}$ ); 22.56 ( $\epsilon\text{C-Hept}$ ); 17.59 ( $\text{CH}_3\text{-Ala}$ ); 14.06 ( $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ).

**(*R*)-2-Aminoheptansäurebenzylester (84)**(H-(*N*)Hept-OBn)

**Methode A:** In einem 100 mL-Kolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 1.00 g (5.50 mmol, 1.0 Äquiv.) H-(*N*)Hept-OH-Hydrochlorid (**79R**), 95 mg (550  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat mit 70 mL Toluol gemischt und unter Rühren langsam mit 462 mg (5.50 mmol, 1.0 Äquiv.) festem  $\text{NaHCO}_3$  versetzt. Nach 20 Minuten werden 10 mL (96.2 mmol, 17.5 Äquiv.) Benzylalkohol zugegeben, und die Mischung unter Rückfluss erhitzt. Sobald sich kein Wasser mehr abscheidet, lässt man auf Raumtemp. abkühlen und wäscht die organische Phase mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Die organische Phase wird mindestens fünfmal mit 4N HCl extrahiert. Die sauren, wässrigen Phasen werden vereinigt und durch Zugabe von festem  $\text{NaHCO}_3$  wird ein schwach basischer pH-Wert eingestellt. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird flashchromatographisch über eine dünne Kieselgelschicht (Cyclohexan/Essigester 2:1 auf 1:1) gereinigt.

Farblose Flüssigkeit;

Ausbeute: 1.07 g (4.55 mmol, 83%)

**Methode B:** 1.15 g (3.13 mmol, 1.0 Äquiv.) Fmoc-(*N*)Hept-OH (**73**) und 1.70 mL (15.6 mmol, 5.0 Äquiv.) Benzylalkohol werden in 70 mL Toluol gelöst und mit 180 mg (0.94 mmol, 0.3 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt. Nach dreieinhalbstündigem Erhitzen unter Wasserabscheidung lässt sich keine Wasserbildung mehr erkennen. Es wird auf Raumtemp. abkühlen gelassen und im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand nimmt man in 50 mL Essigester auf und wäscht zweimal mit je 50 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die organische Phase wird unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand über eine kurze Schicht Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1) filtriert. Das so erhaltene Rohprodukt (**83**) wird in 10 mL Acetonitril gelöst und mit einer Lösung aus 0.5 mL (5.5 mmol, 1.8 Äquiv.) Piperidin in 2 mL Acetonitril versetzt. Nach 40 Minuten zeigt sich dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz, woraufhin mit 30 mL Toluol verdünnt wird. Im Vakuum werden alle flüchtigen Komponenten entfernt, und der Rückstand zweimal mit Toluol kodestilliert. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst, mit wenig Kieselgel versetzt und wieder im Vakuum eingeeengt, bevor man es flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 7:1 auf 1:1) reinigt.

Farblose Flüssigkeit;

Ausbeute: 573 mg (2.43 mmol, 76% über zwei Stufen)

$R_f = 0.20$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS ( $m/z$ ): 236.17 ( $[M+H]^+$ , ber.: 236.16); 728.50 ( $[3M+Na]^+$ , ber.: 728.46).

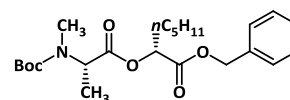
C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (235.32).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.41-7.29 (m, 5H, Ph-Bn); 5.17 (d, 1H, <sup>2</sup> $J = 12.3$  Hz, CH<sub>2a</sub>-Bn); 5.13 (d, 1H, <sup>2</sup> $J = 12.3$  Hz, CH<sub>2b</sub>-Bn); 3.48 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H\alpha,H\beta a} = 7.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H\alpha,H\beta b} = 5.5$  Hz,  $\alpha$ H-Hept); 1.77-1.68 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Hept); 1.66-1.50 (m, 3H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Hept, NH<sub>2</sub>); 1.37-1.20 (m, 6H,  $\gamma$ H<sub>2</sub>-,  $\delta$ H<sub>2</sub>-,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.86 (t, 3H, <sup>3</sup> $J_{H\zeta,H\epsilon} = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 176.24 (CO); 135.92 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 128.70 (C<sub>m</sub>-Ph); 128.44 (C<sub>p</sub>-Ph); 128.38 (C<sub>o</sub>-Ph); 66.67 (CH<sub>2</sub>-Bn); 54.66 ( $\alpha$ C); 34.98 ( $\beta$ C); 31.67 ( $\delta$ C); 25.33 ( $\gamma$ C); 22.59 ( $\epsilon$ C); 14.09 (CH<sub>3</sub>).

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-alanyl-D-2-aminoheptansäurebenzylester (**86**)**

(Boc-*N*-Me-Ala-(*N*)Hept-OBn)



In einem Schlenkkolben werden 635 mg (3.12 mmol, 1.05 Äquiv.) *N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-alanin (**85**), 1.19 g (3.13 mmol, 1.05 Äquiv.) HATU und 425 mg (3.12, 1.05 Äquiv.) HOAt in 10 mL absol. DMF gelöst und unter Argon gesetzt. Die Lösung wird in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit 1.01 mL (5.80 mmol, 1.95 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) versetzt. Nach zehn Minuten wird eine Lösung aus 700 mg (2.97 mmol, 1.00 Äquiv.) (*R*)-2-Aminoheptansäurebenzylester (**84**) gelöst in 3 mL absol. DMF zugespritzt und zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Nach zwei weiteren Stunden bei Raumtemp. entfernt man alle flüchtigen Komponenten im Hochvakuum. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit

10%iger Zitronensäurelösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum eingengt, und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 8:1) gereinigt.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 1.00 g (2.38 mmol, 80%)

$R_f = 0.27$  (Cyclohexan/Essigester 5:1)

ESI-MS (m/z): 443.23 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 443.25); 863.47 ([2M+H]<sup>+</sup>, ber.: 863.51).

$[\alpha]_D^{20} = -54.2$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (420.54).

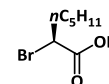
<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.37-7.29 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>-Ph); 6.66<sup>R</sup>; 6.41 (s<sub>b</sub>, 1H, NH-Hept); 5.18 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, CH<sub>2a</sub>-Bn); 5.09 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, CH<sub>2b</sub>-Bn); 4.79 (s<sub>b</sub>, 1H, αH-Ala); 4.61-4.53 (m, 1H, αH-Hept); 2.72 (s<sub>b</sub>, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.86-1.75 (m, 1H, βH<sub>a</sub>-Hept); 1.68-1.59 (m, 1H, βH<sub>b</sub>-Hept); 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.31 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 6.8 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala); 1.28-1.13 (m, 6H, γH<sub>2</sub>-, δH<sub>2</sub>-, εH<sub>2</sub>-Hept); 0.83 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hζ,Hε</sub> = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.27 (CO-Hept); 171.62 (CO-Ala); 156.89 (CO-Boc); 135.48 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 128.69 (C<sub>m</sub>-Ph), 128.53 (C<sub>p</sub>-Ph); 128.40 (C<sub>o</sub>-Ph); 80.75 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 67.07 (CH<sub>2</sub>-Bn); 53.31 (αC-Ala); 52.23 (αC-Hept); 32.24 (βC-Hept); 31.38 (δC-Hept); 29.81 (N-CH<sub>3</sub>); 28.42 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 24.94 (γC-Hept); 22.46 (εC-Hept), 14.02 (CH<sub>3</sub>-Hept); 13.33 (βC-Ala).

## 5.12 Experimente zu Kapitel 3.3.5

### (S)-2-Bromheptansäure (87)<sup>123,230</sup>

(2-Br-Hept-OH)



1.00 g (4.42 mmol, 1.0 Äquiv.) (S)-2-Aminoheptansäure-hydrobromid (**79S**) werden in 12 mL 6N HBr gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam werden 305 mg (4.42 mmol, 1.0 Äquiv.) Natriumnitrit zugegeben, wobei es zur Bildung nitroser Gase kommt. Während der gesamten Zugabe wird drauf geachtet, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Den Ansatz lässt man fünf Stunden bei 0 °C und eine weitere Stunde bei Raumtemp. rühren. Die Mischung wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel entfernt man im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an einer dünnen Schicht Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt.

Gelbes Öl;

Ausbeute: 573 mg (2.74 mmol, 62%)

$R_f = 0.21$  (Cyclohexan/Essigester 5:1)

$[\alpha]_D^{20} = -28.0$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>230</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -10.5$ ; c = 0.95 (MeOH)

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> (209.08).

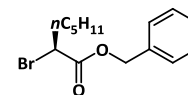
<sup>230</sup> E. Brenna; F. G. Gatti; A. Manfredi; D. Monti; F. Parmeggiani, *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 262.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.19 ( $s_b$ , 1H, COOH); 4.24 (t, 1H,  $^3J_{H\alpha, H\beta} = 7.3$  Hz,  $\alpha\text{H-Hept}$ ); 2.13-2.04 (m, 1H,  $\beta_{H_a}\text{-Hept}$ ); 2.03-1.93 (m, 1H,  $\beta_{H_b}\text{-Hept}$ ); 1.54-1.21 (m, 6H,  $\gamma\text{H}_2^-$ ,  $\delta\text{H}_2^-$ ,  $\epsilon\text{H}_2\text{-Hept}$ ); 0.89 (t, 3H,  $^3J_{H\zeta, H\epsilon} = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 175.76 (COOH); 45.64 ( $\alpha\text{C}$ ); 34.75 ( $\beta\text{C}$ ); 31.07 ( $\delta\text{C}$ ); 26.98 ( $\gamma\text{C}$ ); 22.46 ( $\epsilon\text{C}$ ); 14.03 ( $\text{CH}_3$ ).

**(S)-2-Bromheptansäurebenzylester (88)**<sup>123</sup>

(2-Br-Hept-OBn)



Zu einer Lösung aus 400 mg (1.91 mmol, 1.0 Äquiv.) (S)-2-Bromheptansäure (**87**) in 70 mL frisch destilliertem Toluol werden 2.0 mL (19.2 mmol, 10.1 Äquiv.) Benzylalkohol gegeben und mit 100 mg (526  $\mu\text{mol}$ , 0.3 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt. Man schließt einen Wasserabscheider an und rührt unter Rückfluss. Nach vier Stunden ist keine Wasserabscheidung mehr erkennbar und nach einer weiteren Stunde lässt sich auch dünnschichtchromatographisch kein Startmaterial mehr nachweisen. Man lässt auf Raumtemp. abkühlen und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1 auf 4:1) gereinigt.

Bräunliche Flüssigkeit;

Ausbeute: 473 mg (1.58 mmol, 83%)

$R_f = 0.34$  (Cyclohexan/Essigester 4:1)

ESI-MS (m/z): nicht aktiv.

$[\alpha]_D^{20} = -17.7$ ;  $c = 1.0$  ( $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>123</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = -12.1$ ;  $c = 1.0$  ( $\text{CHCl}_3$ )

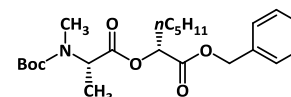
$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$  (299.20).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.40-7.32 (m, 5H, Ph-Bn); 5.21 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Bn}$ ); 4.27 (t, 1H,  $^3J_{H\alpha, H\beta} = 7.4$  Hz,  $\alpha\text{H-Hept}$ ); 2.14-2.05 (m, 1H,  $\beta_{H_a}\text{-Hept}$ ); 2.04-1.94 (m, 1H,  $\beta_{H_b}\text{-Hept}$ ); 1.50-1.23 (m, 6H,  $\gamma\text{H}_2^-$ ,  $\delta\text{H}_2^-$ ,  $\epsilon\text{H}_2\text{-Hept}$ ); 0.89 (t, 3H,  $^3J_{H\zeta, H\epsilon} = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 169.83 (CO-Hept); 135.34 ( $\text{C}_{ipso}\text{-Ph}$ ); 128.72 ( $\text{C}_m\text{-Ph}$ ); 128.58 ( $\text{C}_p\text{-Ph}$ ); 128.33 ( $\text{C}_o\text{-Ph}$ ); 67.59 ( $\text{CH}_2\text{-Bn}$ ); 46.09 ( $\alpha\text{C}$ ); 34.98 ( $\beta\text{C}$ ); 31.05 ( $\delta\text{C}$ ); 27.00 ( $\gamma\text{C}$ ); 22.45 ( $\epsilon\text{C}$ ); 14.01 ( $\text{CH}_3$ ).

**O-(N-tert-Butyloxycarbonyl-N-methyl-L-alanyl)-(R)-2-oxyheptansäurebenzylester (90)**<sup>123,72</sup>

(Boc-N-Me-Ala-(O)Hept-OBn)



In einer Mischung aus 5 mL Methanol und 0.5 mL Wasser werden 297 mg (1.46 mmol, 1.00 Äquiv.) *N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-alanin gelöst. Hierzu tropft man langsam eine Lösung aus 230 mg (706  $\mu\text{mol}$ , 0.48 Äquiv.) Cäsiumcarbonat in 2 mL Wasser. Es wird eine Stunde bei Raumtemp. gerührt, und dann das Lösungsmittel im Vakuum bei 60 °C entfernt. Der Rückstand wird zweimal in DMF aufgenommen und wieder im Hochvakuum eingeeengt. Gelöst in 5 mL absol. DMF wird das Cäsiumsalz langsam zu einer Lösung aus 435 mg (1.45

mmol, 0.99 Äquiv.) (*S*)-2-Bromheptansäurebenzylester (**88**) in 5 mL absol. DMF gegeben. Rasch fällt ein farbloser Niederschlag aus. Man lässt über Nacht rühren und entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum. Der Rückstand wird in einem Essigester/Wasser-Gemisch (1:1) aufgenommen, die organische Phase abgetrennt, und die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt erhält man nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 8:1).

Farbloses Öl; Ausbeute: 532 mg (1.26 mmol, 89%); Lit.<sup>123</sup>: 79%

$R_f = 0.47$  (Cyclohexan/Essigester 5:1)

ESI-MS (*m/z*): 444.21 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 444.24); 460.19 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 460.21).

$[\alpha]_D^{20} = -14.5$ ;  $c = 1.8$  (CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>72</sup>:  $[\alpha]_D^{27} = -13.1$ ;  $c = 1.7$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub> (421.53).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.30 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>-Ph); 5.21; 5.20<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>2</sup> $J =$ <sup>2</sup> $J^R =$ 12.2 Hz, CH<sub>2a</sub>-Bn); 5.12 (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>2</sup> $J =$ 12.3 Hz, CH<sub>2b</sub>-Bn); 5.03 (t, 1H, <sup>3</sup> $J_{H\alpha, H\beta} =$ 6.2 Hz,  $\alpha$ H-Hept); 4.91-4.51 (m, 1H,  $\alpha$ H-Ala); 2.81; 2.76<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.83 (dd, 2H, <sup>2</sup> $J =$ 14.1 Hz, <sup>3</sup> $J_{H\beta, H\alpha} =$ 7.2 Hz,  $\beta$ H<sub>2</sub>-Hept); 1.46<sup>R</sup>; 1.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.40<sup>R</sup>; 1.38 (d, 3H, <sup>3</sup> $J_{H\beta, H\alpha}^R =$ <sup>3</sup> $J_{H\beta, H\alpha} =$ 7.5 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 1.35-1.18 (m, 6H,  $\gamma$ H<sub>2</sub>-,  $\delta$ H<sub>2</sub>-,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.85 (t, 3H, <sup>3</sup> $J_{H\zeta, H\epsilon} =$ 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 172.23<sup>R</sup>; 172.14 (CO-Ala); 170.02; 169.90 (CO-Hept); 156.07 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 135.38 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 128.72 (C<sub>m</sub>-Ph); 128.58 (C<sub>p</sub>-Ph); 128.45 (C<sub>o</sub>-Ph); 80.30; 80.01 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 72.89 ( $\alpha$ C-Hept); 67.12 (CH<sub>2</sub>-Bn); 54.43; 53.26<sup>R</sup> ( $\alpha$ C-Ala); 31.34 ( $\beta$ C-Hept); 31.12 ( $\delta$ C-Hept); 30.22; 30.15 (N-CH<sub>3</sub>); 28.46 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 24.80; 24.61 ( $\gamma$ C-Hept); 22.46 ( $\epsilon$ C-Hept); 15.34; 14.74 ( $\beta$ C-Ala); 14.03 (CH<sub>3</sub>-Hept).

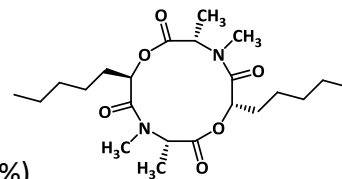
### Synthese der zwölfgliedrigen cyclischen Depsipeptide (92a-c)

300 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) (*S*)-Bromheptansäurebenzylester (**88**) in 2 mL absol. DMF werden zu einer Lösung von 370 mg (1.10 mmol, 1.1 Äquiv.) Boc-*N*-Me-Ala-OCs in 5 mL absol. DMF getropft. Durch die sehr basischen Bedingungen bilden sich zwei epimere Produkte (**89(R)+(S)**), die zusammen isoliert (355 mg, 842  $\mu$ mol, 84%) und sofort entsprechend der Vorschrift zur Synthese von Boc-*N*-Me-Ala-(*N*)-L-Hept-*N*-Me-Ala-(*R*)-(O)Hept-OBn (**94b**) deblockiert und gekuppelt werden. Hierfür verwendet man 192 mg (505  $\mu$ mol, 0.5 Äquiv.) HATU, 69.0 mg (507  $\mu$ mol, 0.5 Äquiv.) HOAt und 220  $\mu$ L (1.26 mmol, 1.3 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA). Es wird ein Gemisch aus vier Produkten (**91[(R)+(S)]<sup>2</sup>**) (183 mg, 288  $\mu$ mol, 68%) isoliert, das wie zuvor deblockiert und entsprechend der Vorschrift von **17** cyclisiert wird. Hierzu werden 219 mg (577  $\mu$ mol, 0.6 Äquiv.) HATU und 100  $\mu$ L (577  $\mu$ mol, 0.6 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA), sowie insgesamt 250 mL absol. DMF benötigt. Nach zweitägigem Rühren wird im Hochvakuum eingeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die Isolierung der drei Produkte erfolgt

durch mehrmalige flashchromatographische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1).

**Hauptprodukt:**

**Cyclo-[N-methyl-L-alanyl-O-(R)-2-oxyheptanoyl-N-methyl-L-alanyl-(S)-2-oxyheptanoyl] (92a)**



Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 59.7 mg (140  $\mu$ mol, 41%)

$R_f$  = 0.53 (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS (m/z): 427.33 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 427.28); 875.63 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 875.54).

$[\alpha]_D^{20}$  = -30.8; c = 0.99 (CHCl<sub>3</sub>)

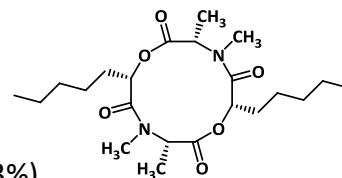
C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (426.55).

**<sup>1</sup>H-NMR [NOESY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ a</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ b</sub> = 5.3 Hz,  $\alpha$ H-Hept); 5.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ a</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ b</sub> = 5.6 Hz,  $\alpha$ H-Hept); 4.86 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$  = 7.3 Hz,  $\alpha$ H-Ala); 4.11 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$  = 7.2 Hz,  $\alpha$ H-Ala); 3.04 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.77 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.10-2.00 (m, 1H,  $\beta$ Ha-Hept); 1.94-1.85 (m, 1H,  $\beta$ Ha-Hept); 1.83-1.75 (m, 1H,  $\beta$ Hb-Hept); 1.74-1.64 (m, 1H,  $\beta$ Hb-Hept); 1.53 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$  = 7.3 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 1.49 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$  = 7.2 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 1.33-1.23 (m, 12H,  $\gamma$ H<sub>2</sub><sup>-</sup>,  $\delta$ H<sub>2</sub><sup>-</sup>,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.87 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\zeta$ ,H $\epsilon$  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-Hept); 0.85 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H $\zeta$ ,H $\epsilon$  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).</sub></sub></sub></sub></sub></sub>

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.70; 171.44 (CO-Amid); 169.90; 167.81 (CO-Ester); 78.56; 73.41 ( $\alpha$ C-Hept); 54.88; 53.80 ( $\alpha$ C-Ala); 31.72; 31.19 ( $\delta$ C-Hept); 31.05; 30.87 ( $\beta$ C-Hept); 30.33; 29.71 (N-CH<sub>3</sub>); 25.74; 24.96 ( $\gamma$ C-Hept); 22.55; 22.43 ( $\epsilon$ C-Hept); 16.41; 16.16 (CH<sub>3</sub>-Ala); 14.03; 14.00 (CH<sub>3</sub>-Hept).

**Nebenprodukt I:**

**Cyclo-[N-methyl-L-alanyl-O-(S)-2-oxyheptanoyl-N-methyl-L-alanyl-(S)-2-oxyheptanoyl-] (92b)**



Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 28.1 mg (65.9  $\mu$ mol, 23%)

$R_f$  = 0.58 (Cyclohexan/Essigester 1:1)

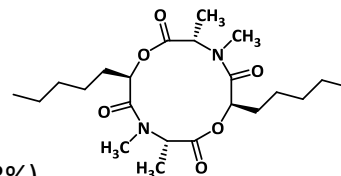
ESI-MS (m/z): 427.32 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 427.28); 875.63 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 875.54).

$[\alpha]_D^{20}$  = -100.1; c = 0.95 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (426.55).

**<sup>1</sup>H-NMR [NOESY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.19 (t\*, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$ b</sub> = 6.7 Hz,  $\alpha$ H-Hept); 4.34 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H $\alpha$ ,H $\beta$  = 7.2 Hz,  $\alpha$ H-Ala); 2.90 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>); 2.09-2.00 (m, 2H,  $\beta$ Ha-Hept); 1.90-1.81 (m, 2H,  $\beta$ Hb-Hept); 1.53 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H $\beta$ ,H $\alpha$  = 7.2 Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 1.34-1.25 (m, 12H,  $\gamma$ H<sub>2</sub><sup>-</sup>,  $\delta$ H<sub>2</sub><sup>-</sup>,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.86 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H $\zeta$ ,H $\epsilon$  = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).</sub></sub></sub>

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.25 (CO-Amid); 168.30 (CO-Ester); 73.45 ( $\alpha$ C-Hept); 54.73 ( $\alpha$ C-Ala); 31.58 ( $\delta$ C-Hept); 30.36 ( $\beta$ C-Hept); 29.90 (N-CH<sub>3</sub>); 25.10 ( $\gamma$ C-Hept); 22.55 ( $\epsilon$ C-Hept); 16.52 (CH<sub>3</sub>-Ala); 14.03 (CH<sub>3</sub>-Hept).

Nebenprodukt II:**Cyclo-[*N*-methyl-L-alanyl-*O*-(*R*)-2-oxyheptanoyl-*N*-methyl-L-alanyl-(*R*)-2-oxyheptanoyl-] (92c)**

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 16.4 mg (38.4  $\mu\text{mol}$ , 13%)

$R_f = 0.39$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS ( $m/z$ ): 427.32 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 427.28); 875.63 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 875.54).

$[\alpha]_D^{20} = -21.0$ ;  $c = 0.96$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$  (426.55).

**$^1\text{H-NMR}$  [NOESY]** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.16 (dd, 2H,  $^3J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta\alpha} = 8.9$  Hz,  $^3J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta\beta} = 5.9$  Hz,  $\alpha\text{H-Hept}$ ); 4.88 (q, 2H,  $^3J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta} = 7.2$  Hz,  $\alpha\text{H-Ala}$ ); 2.98 (s, 6H, N- $\text{CH}_3$ ); 1.92-1.76 (m, 4H,  $\beta\text{H}_2\text{-Hept}$ ); 1.48 (d, 6H,  $^3J_{\text{H}\beta,\text{H}\alpha} = 7.2$  Hz,  $\beta\text{H}_3\text{-Ala}$ ); 1.48-1.30 (m, 12H,  $\gamma\text{H}_2\text{-}$ ,  $\delta\text{H}_2\text{-}$ ,  $\epsilon\text{H}_2\text{-Hept}$ ); 0.89 (t, 6H,  $^3J_{\text{H}\zeta,\text{H}\epsilon} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC]** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.63 (CO-Amid); 169.30 (CO-Ester); 78.37 ( $\alpha\text{C-Hept}$ ); 53.62 ( $\alpha\text{C-Ala}$ ); 31.99 ( $\delta\text{C-Hept}$ ); 31.31 ( $\beta\text{C-Hept}$ ); 29.65 (N- $\text{CH}_3$ ); 25.53 ( $\gamma\text{C-Hept}$ ); 22.52 ( $\epsilon\text{C-Hept}$ ); 16.09 ( $\text{CH}_3\text{-Ala}$ ); 14.07 ( $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ).

### 5.13 Experimente zu Kapitel 3.3.6

#### Homo-Kupplung von Boc-*N*-Me-Ala-(*N*)Hept-OBn (86)

In einem Schlenkkolben werden 360 mg (856  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äquiv.) Boc-*N*-Me-Ala-(*N*)Hept-OBn (**86**) in 20 mL Essigester gelöst und mit ca. 35 mg Palladium auf Kohle (Massenanteil: 10% Pd) versetzt. Nach dreimaligem Evakuieren und Fluten mit Argon wird erneut dreimal evakuiert und jeweils mit Wasserstoff geflutet und unter Wasserstoff eine Stunde gerührt. Der Wasserstoff wird im Vakuum entfernt, und der Kolben mit Argon geflutet. Die festen Bestandteile filtrierte man über Hyflo<sup>®</sup> ab und wäscht dieses mehrmals mit Essigester nach. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum entfernt, sodass die freie Säure erhalten wird, die man direkt roh weiterverwendet.

Parallel hierzu behandelt man 300 mg (713  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) Boc-*N*-Me-Ala-(*N*)Hept-OBn (**86**) mit 1.5 mL einer wasserfreien 4N HCl-Lsg. in Dioxan für eine Stunde. Es werden 5 mL absol. Toluol zugegeben, und der Ansatz wird im Vakuum vollständig eingeeengt. Nach zweimaliger Kodestillation mit absol. Toluol wird das deblockierte Amin im Hochvakuum getrocknet.

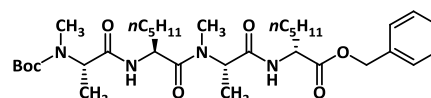
Unter Argon werden zu einer Lösung aus den beiden frisch hergestellten Rohprodukten, 325 mg (855  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äquiv.) HATU und 117 mg (860  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äquiv.) HOAt in 4 mL absol. DMF bei 0 °C 370  $\mu\text{L}$  (2.19 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) getropft. Diese Mischung lässt man 2 Stunden bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. rühren. Nach Verdünnen mit 50 mL Diethylether wird mit 10%iger Zitronensäurelösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase befreit man vom Lösungsmittel und



reinigt den Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1), wobei zwei Produkte erhalten werden.

Hauptprodukt:

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-alanyl-L-2-aminoheptanoyl-*N*-methyl-L-alanyl-D-2-aminoheptansäurebenzylester (93b)**



(Boc-*N*-Me-Ala-(*N*)-L-Hept-*N*-Me-Ala-(*N*)-D-Hept-OBn)

Farbloses Öl;

Ausbeute: 131 mg (207 μmol, 29%)

$R_f = 0.26$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)

Analytische HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1) auf (100% MeCN) in 30 min:  $R_t = 29.2$  min.

ESI-MS ( $m/z$ ): 633.43 ([ $M+H$ ]<sup>+</sup>, ber.: 633.42); 655.41 ([ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, ber.: 655.40), 671.39 ([ $M+K$ ]<sup>+</sup>, ber.: 671.38), 1287.85 ([ $2M+Na$ ]<sup>+</sup>, ber.: 1287.82).

$[\alpha]_D^{20} = -81.5$ ;  $c = 0.99$  (CHCl<sub>3</sub>)

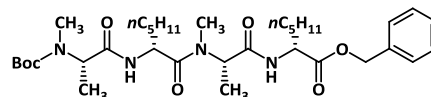
C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (632.83).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.28 (m, 5H, Ph-Bn); 7.05 (s<sub>b</sub>, 1H, NH); 6.71 (s<sub>b</sub>, 1H, NH); 5.32 (q, 1H, <sup>3</sup> $J_{H\alpha,H\beta} = 7.0$  Hz,  $\alpha$ H-Ala); 5.18 (d, 1H, <sup>2</sup> $J = 12.2$  Hz, CH<sub>2a</sub>-Bn); 5.06 (d, 1H, <sup>2</sup> $J = 12.2$  Hz, CH<sub>2b</sub>-Bn); 4.88-4.68 (m, 1H,  $\alpha$ H-Hept); 4.68-4.54 (m, 1H,  $\alpha$ H-Ala); 4.53 (dt\*, 1H, <sup>3</sup> $J_{H\alpha,H\beta\alpha} = 3J_{H\alpha,NH} = 8.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H\alpha,H\beta\beta} = 5.3$  Hz,  $\alpha$ H-Hept); 2.91 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.73 (s<sub>b</sub>, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.90-1.80 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-Hept); 1.76-1.64 (m, 2H,  $\beta$ H<sub>a</sub>-,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Hept); 1.63-1.52 (m, 1H,  $\beta$ H<sub>b</sub>-Hept); 1.48 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-Boc); 1.31 (d, 3H, <sup>3</sup> $J_{H\beta,H\alpha} = 7.1$  Hz,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala); 1.35-1.16 (m, 15H,  $\beta$ H<sub>3</sub>-Ala, je 2x  $\gamma$ H<sub>2</sub>-,  $\delta$ H<sub>2</sub>-,  $\epsilon$ H<sub>2</sub>-Hept); 0.87 (t, 3H, <sup>3</sup> $J_{H\zeta,H\epsilon} = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>-Hept); 0.83 (t, 3H, <sup>3</sup> $J_{H\zeta,H\epsilon} = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>-Hept).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 173.09; 172.53; 172.49; 170.96 (2x CO-Hept, 2x CO-Ala); 135.74 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 128.63 (C<sub>m</sub>-Ph); 128.45 (C<sub>o</sub>-Ph); 128.42 (C<sub>p</sub>-Ph); 80.84 (C<sub>q</sub>-Boc); 66.94 (CH<sub>2</sub>-Bn); 53.55; 52.63; 52.15; 50.07 (je 2x  $\alpha$ C-Ala,  $\alpha$ C-Hept); 31.79; 31.60 (2x N-CH<sub>3</sub>); 31.59; 31.37 (2x  $\delta$ C-Hept); 30.82; 29.93 (2x  $\beta$ C-Hept); 28.47 (CH<sub>3</sub>-Boc); 25.52; 25.10 (2x  $\gamma$ C-Hept); 22.53; 22.51 (2x  $\epsilon$ C-Hept); 14.08; 14.05; 13.52 (2x  $\beta$ C-Hept,  $\beta$ C-Ala).

Nebenprodukt:

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-alanyl-D-2-aminoheptanoyl-*N*-methyl-L-alanyl-D-2-aminoheptansäurebenzylester (93a)**



(Boc-*N*-Me-Ala-D-(*N*)Hept-*N*-Me-Ala-D-(*N*)Hept-OBn)

Farbloses Öl;

Ausbeute: 125 mg (198 μmol, 28%)

$R_f = 0.13$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)

Analytische HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1) auf (100% MeCN) in 30 min:  $R_t = 28.6$  min.

ESI-MS ( $m/z$ ): 633.44 ([ $M+H$ ]<sup>+</sup>, ber.: 633.42); 655.42 ([ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, ber.: 655.40), 671.39 ([ $M+K$ ]<sup>+</sup>, ber.: 671.38), 1287.85 ([ $2M+Na$ ]<sup>+</sup>, ber.: 1287.82).

$[\alpha]_D^{20} = -98.3$ ;  $c = 0.99$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (632.83).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.86; 6.39<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub><sup>R</sup> = 7.9 Hz, NH); 7.37-7.27 (m, 5H, Ph-Bn); 7.12; 6.75<sup>R</sup> (s<sub>b</sub>, 1H, NH); 5.47-5.32; 4.92-4.83<sup>R</sup> (m, 1H, αH-Hept); 5.23 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = 7.2 Hz, αH-Ala); 5.18<sup>R</sup>; 5.16 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, CH<sub>2a</sub>-Bn); 5.06; 5.05<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 12.2 Hz, CH<sub>2b</sub>-Bn); 4.77-4.59 (m, 1H, αH-Ala); 4.59-4.41 (m, 1H, αH-Hept); 2.99; 2.92; 2.90<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.79; 2.74; 2.73<sup>R</sup> (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.88-1.67 (m, 2H, 2x βH<sub>a</sub>-Hept); 1.67-1.42 (m, 2H, 2x βH<sub>b</sub>-Hept); 1.48<sup>R</sup>; 1.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-Boc); 1.37; 1.31<sup>R</sup> (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub><sup>R</sup> = 7.0 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala); 1.35-1.14 (m, 15H, βH<sub>3</sub>-Ala, je 2x γH<sub>2</sub><sup>-</sup>, δH<sub>2</sub><sup>-</sup>, εH<sub>2</sub><sup>-</sup>-Hept); 0.89-0.80 (m, 6H, 2x CH<sub>3</sub>-Hept).

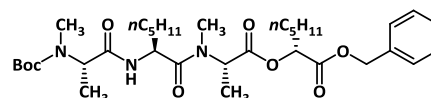
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.13; 172.65; 172.12; 172.07; 171.95; 171.70; 171.23; 170.72; 169.78 (2x CO-Hept, 2x CO-Ala); 135.72; 135.50<sup>R</sup> (C<sub>ipso</sub>-Ph); 128.70; 128.66; 128.60; 128.57; 128.43; 128.40; 128.39; 128.36 (C<sub>o,m,p</sub>-Ph); 80.87 (C<sub>q</sub>-Boc); 67.07<sup>R</sup>; 66.84 (CH<sub>2</sub>-Bn); 55.37; 53.55; 53.15; 52.72; 52.26; 52.05; 51.91; 51.75; 50.62; 50.13; 49.31; 49.08 (je 2x αC-Ala, αC-Hept); 32.67; 32.28; 31.99; 31.68; 31.60; 31.58; 31.55; 31.47; 31.38; 31.05; 30.83; 30.30; 30.01 (je 2x N-CH<sub>3</sub>, δC-Hept, βC-Hept); 28.85; 28.47<sup>R</sup> (CH<sub>3</sub>-Boc); 25.72; 25.67; 25.58; 25.40; 25.13; 24.95 (2x γC-Hept); 22.59; 22.54; 22.48; 22.45 (2x εC-Hept); 14.96; 14.14; 14.11; 14.07; 14.03; 13.64; 13.48; 12.87 (je 2x βC-Hept, βC-Ala).

### Kupplung von Boc-*N*-Me-Ala-(*N*)Hept-OBn (**86**) mit Boc-*N*-Me-Ala-(*O*)Hept-OBn (**90**)

Zu 240 mg (571 μmol, 1.2 Äquiv.) Boc-*N*-Me-Ala-(*N*)Hept-OBn (**86**) gelöst in 20 mL Essigester werden ca. 30 mg Palladium auf Kohle (Massenanteil: 10% Pd) gegeben. Es wird dreimal evakuiert und mit Argon geflutet, bevor erneut dreimal evakuiert und jeweils mit Wasserstoff geflutet und unter Wasserstoff eine Stunde gerührt wird. Den Wasserstoff entfernt man im Vakuum und flutet den Kolben mit Argon. Man filtriert den Ansatz über Hyflo<sup>®</sup> und wäscht dieses mehrmals mit Essigester nach. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum entfernt, sodass die freie Säure erhalten wird, die man direkt roh weiterverwendet.

Parallel hierzu behandelt man 200 mg (474 μmol, 1.0 Äquiv.) Boc-*N*-Me-Ala-(*O*)Hept-OBn (**90**) mit 1.0 mL wasserfreier 4N HCl in Diethylether für eine Stunde. Es werden 5 mL absol. Toluol zugegeben, und der Ansatz im Vakuum vollständig eingeeengt. Nach zweimaliger Kodestillation mit absol. Toluol wird das deblockierte Amin im Hochvakuum getrocknet.

Die beiden frisch hergestellten Rohprodukte, 217 mg (571 μmol, 1.2 Äquiv.) HATU und 78 mg (573 μmol, 1.2 Äquiv.) HOAt werden in 3 mL absol. DMF gelöst. Bei 0 °C werden 245 μL (1.44 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) zugetropft. Diese Mischung lässt man 2 Stunden bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. rühren. Nach Verdünnen mit 50 mL Diethylether wird mit 10%iger Zitronensäure-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase befreit man im Vakuum vom Lösungsmittel und reinigt den Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 8:1), wobei zwei Produkte erhalten werden.

Hauptprodukt:***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-alanyl-L-2-aminoheptanoyl-*N*-methyl-L-alanyl-(*R*)-2-oxyheptansäurebenzylester (94b)**(Boc-*N*-Me-Ala-L-(*N*)Hept-*N*-Me-Ala-(*R*)-(O)Hept-OBn)

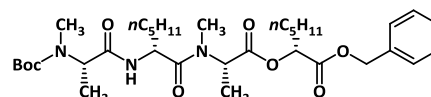
Farbloses Öl;

Ausbeute: 116 mg (183 μmol, 39%)

 $R_f = 0.35$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)Analytische HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1) auf (100% MeCN) in 30 min:  $R_t = 31.6$  min.ESI-MS (m/z): 656.40 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 656.39); 672.37 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 672.36). $[\alpha]_D^{20} = -34.0$ ; c = 0.99 (CHCl<sub>3</sub>)C<sub>34</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (633.82).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.39-7.29 (m, 5H, Ph-Bn); 6.81<sup>R</sup>; 6.76 (d<sub>b</sub>, 1H, <sup>3</sup>J<sup>R</sup><sub>NH,Hα</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NH,Hα</sub> = 7.9 Hz, NH); 5.23 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub> = 7.9 Hz, αH-Ala); 5.20<sup>R</sup>; 5.19 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 12.1 Hz, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, CH<sub>2a</sub>-Bn); 5.11; 5.10<sup>R</sup> (d, 1H, <sup>2</sup>J = <sup>2</sup>J<sup>R</sup> = 12.2 Hz, CH<sub>2b</sub>-Bn); 5.07-5.00 (m, 1H, αH-Hept); 4.91 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβa</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,NH</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβb</sub> = 4.6 Hz, αH-Hept); 4.87-4.77 (m, 1H, αH-Ala); 2.97<sup>R</sup>; 2.82 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.78; 2.73<sup>R</sup> (s<sub>b</sub>, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.85-1.77 (m, 2H, 2x βH<sub>a</sub>-Hept); 1.76-1.61; 1.57-1.41 (m, 2H, 2x βH<sub>b</sub>-Hept); 1.47; 1.46<sup>R</sup> (s, 9H, CH<sub>3</sub>-Boc); 1.37 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>Hβ,Hα</sub> = 7.3 Hz, βH<sub>3</sub>-Ala); 1.35-1.16 (m, 15H, je 2x γH<sub>2</sub><sup>-</sup>, δH<sub>2</sub><sup>-</sup>, εH<sub>2</sub>-Hept, βH<sub>3</sub>-Ala); 0.87-0.82 (m, 6H, 2x CH<sub>3</sub>-Hept).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.46; 171.20; 170.61; 169.84; 169.41 (2x CO-Hept, 2x CO-Ala); 135.30; 135.16 (C<sub>ipso</sub>-Ph); 128.77; 128.75; 128.73; 128.71; 128.63; 128.50 (C<sub>o,m,p</sub>-Ph); 80.72; 80.65<sup>R</sup> (C<sub>q</sub>-Boc); 73.54; 73.12<sup>R</sup> (αC-Hept); 67.30; 67.18<sup>R</sup> (CH<sub>2</sub>-Bn); 55.05; 52.72; 49.20; 49.05 (2x αC-Ala, αC-Hept); 32.88; 31.78; 31.72; 31.64; 31.32; 31.26; 30.98; 30.94; 30.18; 29.97; 29.62 (je 2x δC<sup>-</sup>, βC-Hept, N-CH<sub>3</sub>); 28.45 (CH<sub>3</sub>-Boc); 25.00; 24.85; 24.80; 24.67 (2x γC-Hept); 22.61; 22.56; 22.45; 22.40 (2x εC-Hept); 15.94; 14.46; 14.13; 14.09; 14.03 (je 2x βC-Ala, CH<sub>3</sub>-Hept).

Nebenprodukt:***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-alanyl-D-2-aminoheptanoyl-*N*-methyl-L-alanyl-(*R*)-2-oxyheptansäurebenzylester (94a)**(Boc-*N*-Me-Ala-D-(*N*)Hept-*N*-Me-Ala-(*R*)-(O)Hept-OBn)

Farbloses Öl;

Ausbeute: 80 mg (126 μmol, 27%)

 $R_f = 0.26$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)Analytische HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1) auf (100% MeCN) in 30 min:  $R_t = 31.6$  min.ESI-MS (m/z): 656.40 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 656.39); 672.37 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 672.36). $[\alpha]_D^{20} = -67.0$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)C<sub>34</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (633.82).

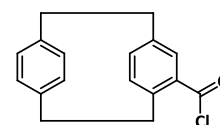
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.39-7.29 (m, 5H, Ph-Bn); 6.79 ( $s_b$ , 1H, NH); 5.45 (q, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta} = 7.2$  Hz,  $\alpha\text{H-Ala}$ ); 5.20 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $\text{CH}_{2a}\text{-Bn}$ ); 5.10 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $\text{CH}_{2b}\text{-Bn}$ ); 5.03 (dd, 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = 7.5$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 5.0$  Hz,  $\alpha\text{H-Hept}$ ); 4.88 ( $dt^*$ , 1H,  $^3J_{H\alpha,H\beta a} = ^3J_{H\alpha,NH} = 8.3$  Hz,  $^3J_{H\alpha,H\beta b} = 4.4$  Hz,  $\alpha\text{H-Hept}$ ); 4.79-4.48 (m, 1H,  $\alpha\text{H-Ala}$ ); 2.94 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 2.78 ( $s_b$ , 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 1.85-1.69 (m, 2H, 2x  $\beta\text{H}_a\text{-Hept}$ ); 1.56-1.39 (m, 2H, 2x  $\beta\text{H}_b\text{-Hept}$ ); 1.48 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-Boc}$ ); 1.35 (d, 3H,  $^3J_{H\beta,H\alpha} = 7.2$  Hz,  $\beta\text{H}_3\text{-Ala}$ ); 1.32 ( $d_b$ , 3H,  $^3J_{H\beta,H\alpha} = 7.1$  Hz,  $\beta\text{H}_3\text{-Ala}$ ); 1.35-1.16 (m, 12H, je 2x  $\gamma\text{H}_2^-$ ,  $\delta\text{H}_2^-$ ,  $\epsilon\text{H}_2^-$ -Hept); 0.85 (t, 3H,  $^3J_{H\zeta,H\epsilon} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ); 0.84 (t, 3H,  $^3J_{H\zeta,H\epsilon} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-Hept}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 172.13; 171.30; 171.17; 169.89 (2x CO-Hept, 2x CO-Ala); 135.21 ( $C_{ipso}\text{-Ph}$ ); 128.76 ( $C_m\text{-Ph}$ ); 128.70 ( $C_p\text{-Ph}$ ); 128.51 ( $C_o\text{-Ph}$ ); 73.05 ( $\alpha\text{C-Hept}$ ); 67.25 ( $\text{CH}_2\text{-Bn}$ ); 51.59; 49.06 ( $\alpha\text{C-Ala}$ ,  $\alpha\text{C-Hept}$ ); 32.83 (N- $\text{CH}_3$ ); 31.73; 31.34 (2x  $\delta\text{C-Hept}$ ); 31.13; 30.95 (2x  $\beta\text{C-Hept}$ ); 30.00 (N- $\text{CH}_3$ ); 28.47 ( $\text{CH}_3\text{-Boc}$ ); 24.98; 24.75 (2x  $\gamma\text{C-Hept}$ ); 22.60; 22.46 (2x  $\epsilon\text{C-Hept}$ ); 14.13; 14.03; 13.95 (2x  $\beta\text{C-Hept}$ ,  $\beta\text{C-Ala}$ ).

## 5.14 Experimente zu Kapitel 3.4.1

**(rac)-[2.2]Paracyclophan-4-carbonylchlorid (97)**<sup>123,187,188</sup>

((COCl)Phan)



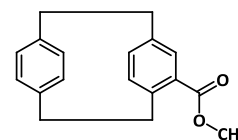
5.9 g (44 mmol, 1.8 Äquiv.) im Hochvakuum getrocknetes Aluminiumchlorid werden unter Argon in 75 mL absol. Dichlormethan suspendiert und auf  $-8$  °C gekühlt. Man spritzt 3.8 mL (44 mmol, 1.8 Äquiv.) Oxalsäuredichlorid zu und gibt im Argongegenstrom 5.0 g (24 mmol, 1.0 Äquiv.) [2.2]Paracyclophan (**95**) portionsweise dazu. Die rote Mischung wird 45 Minuten gerührt und dann auf 100 g Eis gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit kaltem Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (**96**) nimmt man in 100 mL Chlorbenzol auf und erhitzt die Lösung für 48 Stunden unter Rückfluss. Die flüchtige Komponente entfernt man unter vermindertem Druck. Eine kleine Probe des Rohproduktes reinigt man durch rasche Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1) für analytische Zwecke.

Brauner Feststoff; Ausbeute: 4.9 g (18 mmol, 75%); Lit.<sup>187</sup>: quant.  
 $R_f = 0.69$  (Cyclohexan/Essigester 4:1); Schmp.: 98 °C; Lit.<sup>187</sup>: 100 °C  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}$  (270.75).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.41 (d, 1H,  $^4J_{H5,H7} = 1.9$  Hz, H5); 6.77 (dd, 1H,  $^3J_{H7,H8} = 7.7$  Hz,  $^4J_{H7,H5} = 2.0$  Hz, H7); 6.60-6.47 (m, 5H, H8, H12, H13, H15, H16); 3.91 (ddd, 1H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J_{H2s,H1s} = 9.4$  Hz,  $^3J_{H2s,H1a} = 2.0$  Hz, H2s); 3.30-2.95 (m, 6H, H1a,s, H9a,s, H10a,s); 2.91 (ddd, 1H,  $^2J = 13.0$  Hz,  $^3J_{H2a,H1a} = 10.2$  Hz,  $^3J_{H2a,H1s} = 2.0$  Hz, H2a).

**(rac)-[2.2]Paracyclophan-4-methylcarboxylat (98)**<sup>122,123,231</sup>

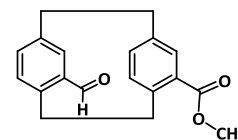
((COMe)Phan)



3.5 g (13 mmol, 1.0 Äquiv.) (COCl)Phan (**97**) werden unter Argon in 80 mL absol. Methanol und 20 mL absol. Dichlormethan gelöst. Es wird drei Tage unter Rückfluss gerührt, und die flüchtigen Komponenten anschließend im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1)

Schwach gelblicher Feststoff; Ausbeute: 2.7 g (10 mmol, 78%); Lit.<sup>231</sup>: 80%  
 $R_f$  = 0.38 (Cyclohexan/Essigester 10:1); Schmp.: 169 °C; Lit.<sup>231</sup>: 171-172 °C  
 $C_{18}H_{18}O_2$  (266.33).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.14 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H5,H7}$  = 2.0 Hz, H5); 6.66 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H7,H8}$  = 7.8 Hz, <sup>4</sup> $J_{H7,H5}$  = 2.0 Hz, H7); 6.58-6.42 (m, 5H, H8, H12, H13, H15, H16); 4.11-4.07 (m, 1H, H2s); 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.23-2.96 (m, 6H, H1a,s, H9a,s, H10a,s); 2.86 (ddd, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 12.9 Hz, <sup>3</sup> $J_{H2a,H1a}$  = 10.1 Hz, <sup>3</sup> $J_{H2a,H1s}$  = 2.0 Hz, H2a).

**(rac)-15-Formyl-[2.2]paracyclophan-4-methylcarboxylat (rac-100)**<sup>188,123,231</sup>( $\psi$ (CHO,COMe)Phan)

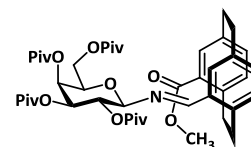
In 150 mL absol. Dichlormethan werden 2.7 g (10 mmol, 1,0 Äquiv.) (COMe)Phan (**98**) unter Argon gelöst und mit einer Kältemischung auf -10 °C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man 4.1 mL (38 mmol, 3.7 Äquiv.) Titan-tetrachlorid innerhalb von 10 Minuten, wobei sich die Mischung dunkelbraun färbt. Nach Zugabe von 3.3 mL (38 mmol, 3.7 Äquiv.)  $\alpha,\alpha$ -Dichlormethylmethylether lässt man langsam auf Raumtemp. erwärmen und rührt 16 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 g Eis gegossen, und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase extrahiert man zweimal mit je 100 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die Reinigung erfolgt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 8:1).

Gelblich kristalliner Feststoff; Ausbeute: 2.0 g (6.9 mmol, 67%); Lit.<sup>188</sup>: 77%  
 $R_f$  = 0.56 (Cyclohexan/Essigester 4:1); Schmp.: 168 °C; Lit.<sup>188</sup>: 169 °C  
 $C_{19}H_{18}O_3$  (294.34).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.93 (s, 1H, CH-Formyl); 7.06-7.04 (m, 2H, H5, H16); 6.72-6.58 (m, 4H, H8, H12, H13, H15); 4.21-4.06 (m, 2H, H1s, H2s); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.26-2.93 (m, 6H, H1a, H2a, H9a,s, H10a,s).

<sup>231</sup> M. Negru, *Imine von Formyl-[2.2]paracyclophanen und ihre Anwendung in der enantioselektiven Katalyse*, Dissertation, Universität Mainz, 2007.

**(R)*N*-(4-Methylcarboxylat-[2.2]paracyclophan-15-yliden)-  
2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (101)**<sup>121,122,123,231</sup>  
(Negru-Carbaldimin)



In 15 mL Benzol werden 420 mg (1.4 mmol, 2.0 Äquiv.)  $\psi$ (CHO,COMe)Phan (**rac-100**) und 360 mg (0.7 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (**70**) gelöst und mit fünf Spatelspitzen ausgeheiztem Natriumsulfat versetzt. Es werden drei Tropfen Essigsäure zugegeben, und man lässt die Reaktionsmischung drei Tage rühren. Die Lösung wird zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit Benzol extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und trocknet sie über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei Raumtemp. entfernt und das gewünschte Diastereomer mittels präparativer HPLC rein gewonnen.

Gelblicher Feststoff; Ausbeute: 90 mg (0.11 mmol, 16%); Lit.<sup>231</sup>: 17%  
 $R_f$  = 0.67 (Cyclohexan/Essigester 10:3); präparative HPLC: (MeCN 100%):  $R_t$  = 39.2 min.

Schmp.: 125 °C; Lit.<sup>231</sup>: 125-127 °C

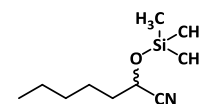
$[\alpha]_D^{25}$  = -137.8;  $c$  = 1.0 (MeCN); Lit.<sup>231</sup>:  $[\alpha]_D^{25}$  = -139.2;  $c$  = 1.0 (MeCN)

C<sub>45</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>11</sub> (791.97).

<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY] (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.34 (s, 1H, N=CH); 7.04 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H5,H7}$  = 1.8 Hz, Phan-H5); 7.03 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H16,H12}$  = 1.9 Hz, Phan-H16); 6.82 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H12,H13}$  = 7.8 Hz, <sup>4</sup> $J_{H12,H16}$  = 1.8 Hz, Phan-H12); 6.71 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{H13,H12}$  = 7.8 Hz, Phan-H13); 6.64 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H7,H8}$  = 7.8 Hz, <sup>4</sup> $J_{H7,H5}$  = 1.8 Hz, Phan-H7); 6.60 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{H8,H7}$  = 7.9 Hz, Phan-H8); 5.47-5.41 (m, 1H, H4); 5.41-5.38 (m, 1H, H2); 5.01-4.98 (m, 1H, H3); 5.02-4.95 (m, 1H, H1); 4.50 (t\*, 1H, <sup>3</sup> $J_{H5,H6}$  = 7.4 Hz, H5); 4.19-4.01 (m, 3H, H6a,b, Phan-H2s); 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.71-3.60 (m, 1H, Phan-H1s); 3.15-2.95 (m, 6H, Phan-H9a,s, -H10a,s, -H2a); 1.21; 1.15; 1.02; 0.88 (4x s, 36H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 176.91; 176.25; 176.19; 175.51 (CO-Piv); 165.97 (COOMe); 159.73 (C=N); 142.02; 141.12; 139.87; 139.79 (Phan-C<sub>q</sub>); 136.61 (Phan-C12); 136.31 (Phan-C13); 136.27 (Phan-C7); 135.03 (Phan-C8); 134.33 (Phan-C<sub>q</sub>); 134.06 (Phan-C16); 130.40 (Phan-C5); 129.17 (Phan-C<sub>q</sub>); 94.35 (C1); 71.17 (C5); 70.87 (C4); 68.80 (C3); 67.25 (C2); 60.77 (C6); 51.48 (OCH<sub>3</sub>); 38.53; 38.53; 38.19; 38.05 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 34.37; (Phan-C2); 34.08; 33.97 (Phan-C9, -C10); 30.36 (Phan-C1); 26.75; 26.68; 26.63 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

**2-(Trimethylsilyloxy)heptannitril (103)**<sup>123,192</sup>



In 20 mL absol. Toluol warden 3.9 g (12 mmol, 1,0 Äquiv.) wasserfreies Zink(II)-iodid suspendiert. Hierzu werden 1.5 mL (12 mmol, 1,0 Äquiv.) Hexanal (**102**) und anschließend 1.8 mL (15 mmol, 1,2 Äquiv.) Trimethylsilylcyanid vorsichtig zugegeben. Die Reaktionsmischung erwärmt sich hierbei stark. Man lässt 16 Stunden bei Raumtemp. rühren und engt im Vakuum ein. Die Reinigung erfolgt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 20:1).

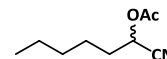
Gelbliches Öl; Ausbeute: 2.0 g (10 mmol, 83%)  
 $R_f$  = 0.86 (Cyclohexan/Essigester 10:1)

C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NOSi (199.37)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.38 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>α</sub>,H<sub>β</sub></sub> = 6.6 Hz, αH); 1.77 (dt, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>β</sub>,H<sub>α</sub></sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>β</sub>,H<sub>γ</sub></sub> = 8.6 Hz, βH<sub>2</sub>); 1.51-1.38 (m, 2H, γH<sub>2</sub>); 1.38-1.23 (m, 4H, δH<sub>2</sub>, εH<sub>2</sub>); 0.89 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>ζ</sub>,H<sub>ε</sub></sub> = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.20 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**Chirale GC**-Analyse: (Injektor: 220 °C, Säule: 110 °C, Detektor: 150 °C): R<sub>t1</sub>: 5.93min, R<sub>t2</sub>: 6.35 min.

**O-Acetyl-2-hydroxyhepanitril (104)**<sup>194,232,195</sup>



1.0 g (5 mmol, 1.0 Äquiv.) **2**-(Trimethylsilyloxy)heptannitril (**103**) werden in 5 mL Acetonitril gelöst und mit 1.0 mL (11 mmol, 2.1 Äquiv.) Essigsäureanhydrid sowie 25 mg (51 µmol, 0.01 Äquiv.) Scandium(III)-triflat versetzt. Man lässt eine Stunde bei Raumtemp. rühren und entfernt alle flüchtigen Komponenten im Vakuum. Der Rückstand wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 15:1) gereinigt.

Gelbliches Öl;

Ausbeute: 737 mg (4.4 mmol, 87%)

R<sub>f</sub> = 0.81 (Cyclohexan/Essigester 10:1)

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (169.22)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.30 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>α</sub>,H<sub>β</sub></sub> = 6.8 Hz, αH); 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ac); 1.95-1.83 (m, 2H, βH<sub>2</sub>); 1.53-1.44 (m, 2H, γH<sub>2</sub>); 1.41-1.20 (m, 4H, δH<sub>2</sub>, εH<sub>2</sub>); 0.90 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>ζ</sub>,H<sub>ε</sub></sub> = 5.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

**Chirale GC**-Analyse: (Injektor: 220 °C, Säule: 130 °C, Detektor: 150 °C): R<sub>t1</sub>: 2.89 min, R<sub>t2</sub>: 4.01 min.

### Versuche zur katalytischen Aktivität des Carbaldimins 101

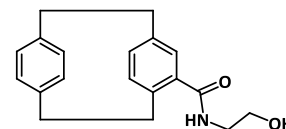
**Methode A:** In einem Schlenkrohr werden unter Argon 66 µL (530 µmol, 2.1 Äquiv.) Trimethylsilylcyanid in 0.5 mL absol. Toluol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 11 µL (271 µmol, 1.07 Äquiv.) absol. Methanol hinzu und rührt eine Stunde bei 0 °C. Parallel dazu werden in einem zweiten Schlenkrohr 20 mg (25 µmol, 0.1 Äquiv.) des *Negru*-Carbaldimins (**101**) unter Argon in 1.5 mL absol. Toluol gelöst und auf -80 °C gekühlt. Man kühlt die Trimethylsilylcyanid-Lösung ebenfalls auf -80 °C und tropft sie dann langsam zur Carbaldimin-Lösung. Dieses Gemisch lässt man 15 Minuten bei -80 °C rühren, bevor eine dritte, auf -80 °C gekühlte Lösung von 31 µL (253 µmol, 1.0 Äquiv.) Hexanal in 0.5 mL absol. Toluol zugetropft wird. Nach zweitägigem Rühren bei -80 °C wird kurzzeitig ein Hochvakuum angelegt, um eventuell vorhandene Blausäure zu entfernen. Es wird mit Argon geflutet, und man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmen. Unter Membranpumpenvakuum werden die leicht flüchtigen Komponenten bei 40 °C entfernt. Ein Teil des Rückstands wird in absol. Dichlormethan oder absol. Chloroform aufgenommen, und diese Lösung gaschromatographisch analysiert. Das GC-Spektrum einer solchen Untersuchung ist auf Seite 223 unten abgebildet.

<sup>232</sup> M. Sandberg; L. K. Sydnese, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 687.

**Methode B:** Es wird zunächst exakt nach Methode A vorgegangen. Sobald sich die Reaktionslösung jedoch auf Raumtemp. erwärmt hat, werden 53  $\mu\text{L}$  (557  $\mu\text{mol}$ , 2.2 Äquiv.) Essigsäureanhydrid und 2 mg (4  $\mu\text{mol}$ , 0.016 Äquiv.) Scandium(III)-triflat zugegeben, und man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Die leicht flüchtigen Komponenten werden anschließend unter Membranpumpenvakuum bei 40 °C entfernt. Von dem Rückstand wird wie zuvor eine Probe für gaschromatographische Untersuchung hergestellt. Das GC-Spektrum einer solchen Analyse ist auf Seite 224 unten abgebildet.

**Methode C:** In einem Schlenkrohr werden 20 mg (25  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äquiv.) des *Negru*-Carbaldimins (**101**) und 31  $\mu\text{L}$  (253  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) Hexanal unter Argon in 1.5 mL absol. Toluol gelöst und auf -80 °C gekühlt. Eine Lösung aus 66  $\mu\text{L}$  (530  $\mu\text{mol}$ , 2.1 Äquiv.) Trimethylsilylcyanid in 0.5 mL absol. Toluol wird ebenfalls auf -80 °C gekühlt und anschließend zur Substratlösung getropft. In 0.5 mL absol. Toluol werden 20  $\mu\text{L}$  (265  $\mu\text{mol}$ , 1.05 Äquiv.) 2,2,2-Trifluorethanol gelöst und auf -80 °C gekühlt. Diese Lösung tropft man langsam zur Substratlösung und rührt zwei Tage bei -80 °C. Die weitere Vorgehensweise ist wie unter Methode A beschrieben. Das GC-Spektrum einer auf diese Art und Weise hergestellten Probe ist auf Seite 225 unten abgebildet.

**(rac)-N-(2-Hydroxyethyl)[2.2]paracyclophan-4-carboxamid (105)**  
((CONH-EtOH)Phan)



In 50 mL absol. Dichlormethan werden 2.0 g (7.4 mmol, 1.0 Äquiv.) des rohen (COCl)Phan (**97**) gelöst und unter Argon mit 885  $\mu\text{L}$  (14.8 mmol, 2.0 Äquiv.) 2-Aminoethanol sowie 2.1 mL (15.1 mmol, 2.1 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Man lässt über Nacht rühren und wäscht die organische Phase mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt an Kieselgel flashchromatographisch (Essigester 100%) gereinigt.

Farbloser Feststoff;

Ausbeute: 1.59 g (5.4 mmol, 73%)

$R_f = 0.31$  (Essigester 100%);

Schmp.: 167 °C

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (295.38).

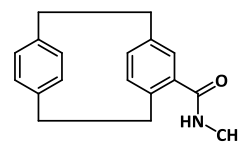
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.69 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}15,\text{H}16} = 8.0$  Hz, H15); 6.66 (d, 1H,  $^4J_{\text{H}5,\text{H}7} = 1.8$  Hz, H5); 6.55 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}7,\text{H}8} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{H}7,\text{H}5} = 1.8$  Hz, H7); 6.51 (m, 2H, H12, H13); 6.45 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}8,\text{H}7} = 7.8$  Hz, H8); 6.39 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}16,\text{H}15} = 8.0$  Hz, H16); 3.72 (t, 2H,  $^3J_{\text{OCH},\text{NCH}} = 5.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>); 3.64 (ddd, 1H,  $^2J = 12.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}2s,\text{H}1s} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}2s,\text{H}1a} = 2.8$  Hz, H2s); 3.49 (dt, 2H,  $^3J_{\text{NCH},\text{OCH}} = 5.1$  Hz,  $^3J_{\text{NCH},\text{NH}} = 3.1$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.18-2.80 (m, 7H, H1a,s, H2a, H9a,s, H10a,s).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.35 (CO); 140.24; 139.80; 139.33; 139.21 (C3, C6, C11, C14); 136.06; 135.24 (C7, C8); 134.76 (C4); 132.66; 132.61; 132.48; 131.79; 131.73 (C5, C12, C13, C15, C16); 61.67 (OCH<sub>2</sub>); 42.34 (NCH<sub>2</sub>); 35.43 (C1); 35.29; 35.11 (C9, C10); 34.86 (C2).



**(rac)-N-Methyl[2.2]paracyclophan-4-carboxamid (109)**

((CON-Me)Phan)



500 mg (1.8 mmol, 1.0 Äquiv.) (COCl)Phan (**97**) werden in 15 mL absol.

Dichlormethan gelöst und mit 370 mg (5.5 mmol, 3.0 Äquiv.) Methylamin-hydrochlorid unter Schutzgasatmosphäre versetzt. Man kühlt auf 0°C und tropft langsam 1.3 mL (9.2 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin hinzu. Nach einer Stunde rührt man ohne weitere Kühlung über Nacht und wäscht die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung. Nach Zugabe einer kleinen Menge an Kieselgel und Einengen im Vakuum wird das Produkt an Kieselgel flashchromatographisch (Cyclohexan/Essigester 3:1) gereinigt.

Beige gelber Feststoff;

Ausbeute: 358 mg (1.4 mmol, 73%)

$R_f = 0.31$  (Cyclohexan/Essigester 2:1);

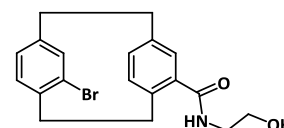
Schmp.: 169 °C

ESI-MS (m/z): 266.16 ( $[M+H]^+$ , ber.: 266.16).

$C_{18}H_{19}NO$  (265.35).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.78 (d, 1H,  $^3J_{H15,H16} = 7.9$  Hz, H15); 6.64 (d, 1H,  $^4J_{H5,H7} = 1.7$  Hz, H5); 6.56 (dd, 1H,  $^3J_{H7,H8} = 7.8$  Hz,  $^4J_{H7,H5} = 1.6$  Hz, H7); 6.55-6.51 (m, 2H, H12, H13); 6.47 (d, 1H,  $^3J_{H8,H7} = 7.8$  Hz, H8); 6.40 (d, 1H,  $^3J_{H16,H15} = 7.9$  Hz, H16); 5.60 ( $s_b$ , 1H, NH); 3.66 (ddd, 1H,  $^2J = 12.7$  Hz,  $^3J_{H2s,H1s} = 10.3$  Hz,  $^3J_{H2s,H1a} = 2.4$  Hz, H2s); 3.25 (ddd, 1H,  $^2J = 12.7$  Hz,  $^3J_{H1s,H2s} = 10.3$  Hz,  $^3J_{H1s,H2a} = 5.6$  Hz, H1s); 3.18-2.92 (m, 5H, H1a, H9a,s, H10a,s); 2.94 (d, 3H,  $^3J_{CH,NH} = 4.8$  Hz, N-CH<sub>3</sub>); 2.87 (ddd, 1H,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J_{H2a,H1a} = 10.4$  Hz,  $^3J_{H2a,H1s} = 5.6$  Hz, H2a).

$^{13}C$ -NMR (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.04 (CO); 140.21; 139.96; 139.22; 139.19 (C3, C6, C11, C14); 136.00; 135.05 (C7, C8); 132.65 (C4); 132.65; 132.63; 123.53; 132.01; 131.61 (C5, C12, C13, C15, C16); 35.51 (C1); 35.35; 35.19 (C9, C10); 34.85 (C2); 26.70 (N-CH<sub>3</sub>).

**(rac)-4-Brom-N-(2-hydroxyethyl)[2.2]paracyclophan-15-Carboxamid (111)**<sup>198,202</sup>( $\psi$ (Br,CONH-EtOH)Phan)

Es wird eine Lösung aus 0.21 mL (4.1 mmol, 1.2 Äquiv.) Brom in 45 mL absol. Dichlormethan hergestellt. 4 mL dieser Lösung gibt man unter Argon zu 22 mg (0.4 mmol, 0.1 Äquiv.) Eisenpulver und rührt eine Stunde unter Lichtausschluss. 1.0 g (3.4 mmol, 1.0 Äquiv.) (CONH-EtOH)Phan (**105**) werden in 65 mL absol. Dichlormethan gelöst und rasch zur Eisenlösung gegeben. Diese Mischung rührt man unter Rückfluss, tropft die restliche Bromlösung innerhalb einer Stunde zu und refluxiert über Nacht. Die Lösung wird mit Dichlormethan verdünnt und mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase engt man im Vakuum ein und reinigt das Produkt flashchromatographisch an Kieselgel (Essigester/Cyclohexan 9:1).

Schwach gelblicher Feststoff;

Ausbeute: 714 mg (1.9 mmol, 56%)

$R_f = 0.25$  (Essigester 100%);

Schmp.: 218-221 °C;

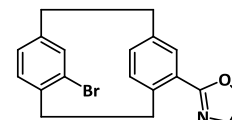
ESI-MS (m/z): 396.07 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 396.06); 769.15 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 769.12).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> (374.27).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.10 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H16,H12</sub> = 1.3 Hz, H16); 6.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H12,H13</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H12,H16</sub> = 1.7 Hz, H12); 6.63-6.57 (m, 3H, H5, H7, H13); 6.55 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H8,H7</sub> = 7.7 Hz, H8); 6.42 (s<sub>b</sub>, 1H, NH); 4.03 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1s,H2s</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1s,H2a</sub> = 6.1 Hz, H1s); 3.87 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>OCH,NCH</sub> = 4.9 Hz, OCH<sub>2</sub>); 3.67-3.55 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.57 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2s,H1s</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2s,H1a</sub> = 2.4 Hz, H2s); 3.17 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1a,H2a</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1a,H2s</sub> = 2.2 Hz, H1a); 3.13-2.95 (m, 4H, H9a,s, H10a,s); 2.89 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2a,H1a</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2a,H1s</sub> = 6.1 Hz, H2a); 2.27 (s<sub>b</sub>, 1H, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 167.18 (CO); 140.34; 138.43; 137.96; 137.77 (C3, C6, C11, C14); 135.22; 135.05; 134.40; 133.96 (C5, C8, C12, C13); 133.50 (C15); 130.24; 129.67 (C7, C16); 125.66 (C4); 60.35 (OCH<sub>2</sub>); 42.00 (NCH<sub>2</sub>); 35.24; 33.92; 33.47; 31.20 (C1, C2, C9, C10).

**(rac)-4-Brom-15-(2-oxazolin-2-yl)[2.2]Paracyclophan (112)**<sup>198,202</sup>  
(ψ(Br,Oxa)Phan)



**Methode A:** Zu einer Lösung aus 45 mg (120 μmol, 1.0 Äquiv.) ψ(Br,CONH-EtOH)Phan (**111**) in 5.5 mL absol. Acetonitril werden 72 μL (519 μmol, 4.3 Äquiv.) Triethylamin, 111 mg (423 μmol, 3.5 Äquiv.) Triphenylphosphin suspendiert in 1 mL absol. Acetonitril und 108 μL (1.1 mmol, 9.2 Äquiv.) Tetrachlorkohlenstoff unter einer Argonatmosphäre gegeben. Diese Suspension rührt man bei Raumtemp. über Nacht und gibt anschließend nochmals die gleichen Mengen an Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff sowie 1 mL absol. Dichlormethan zu. Nach sechs Stunden werden die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Flashchromatographisch (Essigester/Cyclohexan 5:2) wird ein Gemisch aus zwei Produkten isoliert, bei denen es sich um das gewünschte cyclische Produkt und das offenkettige Chlorid handelt. Dieses Gemisch wird in 3 mL Acetonitril aufgenommen und mit 5 Tropfen einer 3N NaOH-Lsg. versetzt. Nach fünf Stunden lässt sich dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz zum cyclischen Produkt nachweisen. Nach Einengen im Vakuum und Filtration über eine dünne Kieselgelschicht (Essigester 100%) wird das Produkt rein gewonnen.

Schwach brauner Feststoff;

Ausbeute: 31 mg (87 μmol, 73%)

**Methode B:** 650 mg (1.74 mmol, 1.0 Äquiv.) ψ(Br,CONH-EtOH)Phan (**111**) werden in 25 mL absol. Dichlormethan gelöst, mit 722 μL (5.2 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin und 5 mg (41 μmol, 0.02 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Langsam tropft man unter Argon 0.2 mL (2.6 mmol, 1.5 Äquiv.) Methansulfonylchlorid zu und rührt eine Stunde, bevor man auf Raumtemp. aufwärmen lässt. Nachdem sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisen lässt, gibt man weitere 1.2 mL (8.7 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin zu und rührt zwei Tage bei Raumtemperatur. Nach

Verdünnen mit Dichlormethan wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie NaCl-Lsg. gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Essigester/Cyclohexan 5:2) gereinigt.

Schwach brauner Feststoff;

Ausbeute: 470 mg (1.3 mmol, 76%)

$R_f = 0.57$  (Essigester 100%);

Schmp.: 191-194 °C

ESI-MS (m/z): 356.07 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 356.07).

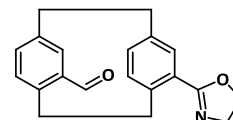
C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrNO (356.26).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.25 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H16,H12</sub> = 1.6 Hz, H16); 6.66 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H5,H7</sub> = 0.9 Hz, H5); 6.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H12,H13</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H12,H16</sub> = 1.9 Hz, H12); 6.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H13,H12</sub> = 7.8 Hz, H13); 6.55 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H8,H7</sub> = 7.9 Hz, H8); 6.53 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H7,H8</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H7,H5</sub> = 1.4 Hz, H7); 4.49 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1s,H2s</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1s,H2a</sub> = 4.1 Hz, H1s); 4.44-4.33 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 4.08 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NCHa,OCHb</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NCHa,OCHa</sub> = 2.7 Hz, NCH<sub>a</sub>); 4.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NCHb,OCHba</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NCHb,OCHb</sub> = 3.5 Hz, NCH<sub>b</sub>); 3.55 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2s,H1s</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2s,H1a</sub> = 3.6 Hz, H2s); 3.12-2.90 (m, 6H, H1a, H2a, H9a,s, H10a,s).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 164.67 (OCN); 141.84; 140.84; 139.22; 138.84 (C3, C6, C11, C14); 136.10; 136.05; 135.21; 135.05; 133.19; 131.79 (C5, C7, C8, C12, C13, C16); 126.77; 126.31 (C4, C15); 66.57 (OCH<sub>2</sub>); 55.25 (NCH<sub>2</sub>); 35.33; 35.03; 34.66; 33.63 (C1, C2, C9, C10).

**(rac)-4-Formyl-15-(2-oxazolin-2-yl)[2.2]paracyclophan (113)**<sup>202</sup>

(ψ(CHO,Oxa)Phan)



In einem Schlenkkolben werden 500 mg (1.40 mmol, 1.0 Äquiv.) ψ(Br,Oxa)Phan (**112**) in 50 mL absol. THF auf -78 °C gekühlt. Es werden 965 µL (1.54 mmol, 1.1 Äquiv.) einer frischen 1.6N *n*-Butyllithium-Lösung in THF zugespritzt. Die Suspension lässt man eine Stunde rühren, wobei sie sich gelb färbt. Nach Zugabe von 142 µL (1.85 mmol, 1.2 Äquiv.) DMF wird 20 Minuten gerührt, bevor die Mischung mit ca. 1 mL wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. versetzt wird. Man lässt das Gemisch auftauen. Es wird im Vakuum eingeeengt, mit Chloroform verdünnt und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und NaCl-Lsg. gewaschen. Die Reinigung erfolgt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1).

Farbloser Feststoff;

Ausbeute: 354 mg (1.16 mmol, 82%)

$R_f = 0.33$  (Cyclohexan/Essigester = 1:1);

Schmp.: 165-166 °C

ESI-MS (m/z): 328.15 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 328.13).

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (305.37).

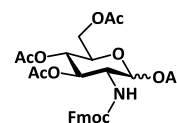
<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.87 (s, 1H, CH-Formyl); 7.06 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H5,H7</sub> = 2.0 Hz, H5); 6.99 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H16,H12</sub> = 1.8 Hz, H16); 6.70 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H7,H8</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H7,H5</sub> = 2.0 Hz, H7); 6.67 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H12,H13</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H12,H16</sub> = 1.8 Hz, H12); 6.63 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H13,H12</sub> = 7.8 Hz, H13); 6.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H8,H7</sub> = 7.8 Hz, H8); 4.37-4.28 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 4.28-4.21 (m, 1H, H1s); 4.16-4.09 (m, 1H, H2s); 4.06 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NCHa,OCHb</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>NCHa,OCHa</sub> = 1.3 Hz, NCH<sub>a</sub>); 4.04 (dd, 1H,

$^3J_{NCHb,OCHa} = 9.7$  Hz,  $^3J_{NCHb,OCHb} = 2.6$  Hz, NCH<sub>b</sub>); 3.18-3.06 (m, 4H, H9a,s, H10a,s); 3.06-3.00 (m, 1H, H2a); 3.00-2.94 (m, 1H, H1a).

**$^{13}C$ -NMR [HSQC, HMBC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 190.97 (CO); 164.25 (OCN); 143.65 (C3); 140.84 (C14); 140.18 (C4); 139.49 (C11); 138.02 (C7); 136.40 (C6); 136.03 (C8); 135.89 (C13); 134.88 (C5); 134.61 (C12); 133.79 (C16); 128.70 (C15); 66.92 (OCH<sub>2</sub>); 55.08 (NCH<sub>2</sub>); 35.02; 34.92; 34.77 (C1, C9, C10); 31.38 (C2).

## 5.15 Experimente zu Kapitel 3.4.2

**1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-(fluoren-9-ylmethyl-oxycarbonylamino)- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranose (117 $\alpha,\beta$ )**<sup>233,234</sup>  
( $\alpha,\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Fmoc-GlcN-OAc)



5.0 g (23.3 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha,\beta$ -D-Glucosamin-hydrochlorid (**115**) werden in einem Aceton/Wasser-Gemisch (je 60 mL) gelöst und mit 8.4 g (25.0 mmol, 1.1 Äquiv.) Fluoren-9-ylmethyl-succinimidyl-carbonat (Fmoc-OSu) sowie 4.9 g (58.1 mmol, 2.5 Äquiv.) NaHCO<sub>3</sub> versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Im Vakuum werden die Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 80 mL Dichlormethan aufgeschlämmt. Die Mischung wird auf 0 °C abgekühlt und 20 mL (0.25 mol, 11 Äquiv.) Pyridin werden zugegeben. Anschließend werden langsam unter Gasentwicklung 12 mL (0.13 mol, 5.6 Äquiv.) Essigsäureanhydrid zugetropft. Die klare Lösung wird über Nacht gerührt und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die organische zunächst mit 2N HCl und dann mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 3:1) gereinigt. Es wird ein Anomerengemisch im Verhältnis  $\alpha:\beta = 2.5:1.0$  erhalten. Zur Charakterisierung werden die Anomere mittels präparativer HPLC getrennt.

Ausbeute des Anomerengemischs: 10.7 g (18.8 mmol, 81%)

ESI-MS (m/z): 592.22 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 592.18); 1161.47 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1161.37).

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>11</sub> (569.19).

**$\alpha$ -Anomer:** Farbloses Pulver; Schmp.: 200.5 °C

$R_f = 0.43$  (Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analytische HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1) auf (100 % MeCN) in 30 min:  $R_t = 13.8$  min.

$[\alpha]_D^{25} = +69.7$ ; c = 0.99 (CHCl<sub>3</sub>)

**$^1H$ -NMR [ $^1H$ -COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.76 (d, 2H,  $^3J_{H5,H6} = ^3J_{H4,H3} = 7.5$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.55 (d, 1H,  $^3J_{H8,H7} = 7.5$  Hz, H8-Fmoc); 7.51 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 7.5$  Hz, H1-Fmoc); 7.40 (t\*, 2H,  $^3J_{H6,H7} = ^3J_{H6,H5} = ^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 7.4$  Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.31 (t\*, 2H,  $^3J_{H7,H8} = ^3J_{H7,H6} =$

<sup>233</sup> L. Ban; M. Mrksich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 3396.

<sup>234</sup> H. He; L.-P. Bai; Z.-H. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 1582.

$^3J_{H2,H3} = ^3J_{H2,H1} = 7.4$  Hz, H7-, H2-Fmoc); 6.19 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 3.6$  Hz, H1); 5.28-5.17 (m, 2H, H3, H4); 4.93 (d, 1H,  $^3J_{NH,H2} = 9.4$  Hz, NH); 4.45 (dd, 1H,  $^2J = 10.5$  Hz,  $^3J_{CH2a,CH} = 7.2$  Hz, CH<sub>2a</sub>-Fmoc); 4.36 (dd, 1H,  $^2J = 10.7$  Hz,  $^3J_{CH2b,CH} = 6.8$  Hz, CH<sub>2b</sub>-Fmoc); 4.27 (dd, 1H,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J_{H6a,H5} = 4.0$  Hz, H6a); 4.23-4.17 (m, 2H, H2, CH-Fmoc); 4.06 (dd, 1H,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J_{H6b,H5} = 2.3$  Hz, H6b); 4.00 (ddd, 1H,  $^3J_{H5,H4} = 9.8$  Hz,  $^3J_{H5,H6a} = 3.8$  Hz,  $^3J_{H5,H6b} = 2.4$  Hz, H5); 2.20; 2.09; 2.06; 2.00 (4xs, 12H, CH<sub>3</sub>-Ac).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.52; 170.83; 169.31; 168.80 (CO-Ac); 155.68 (CO-Fmoc); 143.74; 143.66 (C8a-Fmoc, C1a-Fmoc); 141.43 (C5a-, C4a-Fmoc); 127.93 (C6-, C3-Fmoc); 127.21 (C7-, C2-Fmoc); 125.08; 124.95 (C8-, C1-Fmoc); 120.18; 120.14 (C5-, C4-Fmoc); 90.89 (C1); 70.60 (C3); 69.81 (C5); 67.68 (C4); 67.30 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 61.64 (C6); 53.04 (C2); 47.13 (CH-Fmoc); 21.08; 20.83; 20.82; 20.70 (CH<sub>3</sub>-Ac).

### **$\beta$ -Anomer:** Farbloser amorpher Feststoff

$R_f = 0.43$  (Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analytische HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1) auf (100% MeCN) in 30 min:  $R_t = 14.7$  min.

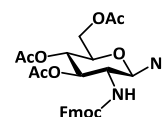
$[\alpha]_D^{25} = +13.3$ ;  $c = 0.90$  (CHCl<sub>3</sub>)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.76 (d, 2H,  $^3J_{H5,H6} = ^3J_{H4,H3} = 7.5$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.53 (d<sub>b</sub>, 2H,  $^3J_{H8,H7} = ^3J_{H1,H2} = 7.1$  Hz, H8-, H1-Fmoc); 7.40 (t\*, 2H,  $^3J_{H6,H7} = ^3J_{H6,H5} = ^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 7.4$  Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.31 (t\*, 2H,  $^3J_{H7,H8} = ^3J_{H7,H6} = ^3J_{H2,H3} = ^3J_{H2,H1} = 7.3$  Hz, H7-, H2-Fmoc); 5.74 (d<sub>b</sub>, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 8.5$  Hz, H1); 5.22 (t\*, 1H,  $^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 9.6$  Hz, H3); 5.13 (t\*, 1H,  $^3J_{H4,H5} = ^3J_{H4,H3} = 9.4$  Hz, H4); 4.96 (d, 1H,  $^3J_{NH,H2} = 9.2$  Hz, NH); 4.36 (d<sub>b</sub>, 2H,  $^3J_{CH2,CH} = 6.7$  Hz, CH<sub>2</sub>-Fmoc); 4.29 (dd, 1H,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J_{H6a,H5} = 4.6$  Hz, H6a); 4.21 (t<sub>b</sub>, 1H,  $^3J_{CH,CH2} = 6.5$  Hz, CH-Fmoc); 4.12 (d<sub>b</sub>, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, H6b); 3.95 (q\*, 1H,  $^3J_{H2,H3} = ^3J_{H2,H1} = ^3J_{H2,NH} = 9.4$  Hz, H2); 3.81 (d<sub>b</sub>, 1H,  $^3J_{H5,H6b} = 6.9$  Hz, H5); 2.09; 2.07; 2.04; 2.01 (4x s, 12H, CH<sub>3</sub>-Ac).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 170.82; 169.51 (4x CO-Ac); 155.79 (CO-Fmoc); 143.76; 143.73 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.43 (C5a-, C4a-Fmoc); 127.95 (C6-, C3-Fmoc); 127.26 (C7-, C2-Fmoc); 125.07; 125.06 (C8-, C1-Fmoc); 120.21 (C5-, C4-Fmoc); 92.65 (C1); 72.98 (C3); 72.39 (C5); 67.97 (C4); 67.41 (CH<sub>2</sub>-Fmoc); 61.75 (C6); 55.13 (C2); 47.07 (CH-Fmoc); 21.03; 20.88; 20.78; 20.74 (CH<sub>3</sub>-Ac).

### **3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2-(fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)- $\beta$ -D-glucopyranosylazid (118)**

( $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Fmoc-GlcN-N<sub>3</sub>)



**Methode A:** Zu einer Suspension von 100 mg (440  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äquiv.) Silberperchlorat in 50 mL Dichlormethan wird unter Rühren und Lichtausschluss eine Lösung von 51  $\mu\text{L}$  (440  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äquiv.) Zinn(IV)chlorid in 4.5 mL Toluol getropft und anschließend eine Stunde gerührt. Hierzu werden 5.0 g (8.8 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha,\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Fmoc-GlcN-OAc (**117 $\alpha,\beta$** ) in 50 mL Dichlormethan und 1.74 mL (13.2 mmol, 1.5 Äquiv.) Trimethylsilylazid in 10 mL Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionskontrolle mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse zeigt nach einem

Tag den Verbrauch des  $\beta$ -Edukts und nach weiteren 7 Tagen den Verbrauch des  $\alpha$ -Edukts. Die Mischung wird mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gequench, die Phasen separiert, und die organische Phase im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel (2:1 CH/EE) gereinigt.

Farbloser kristalliner Feststoff; Ausbeute: 3.82 g (7.8 mmol, 79 %)

**Methode B:** 4.0 g (12.1 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-GlcN-N<sub>3</sub> (**125**) werden mit 4.1 g (12.1 mmol, 1.0 Äquiv.) Fluoren-9-ylmethyl-succinimidyl-carbonat (Fmoc-OSu) und 2.0 g (23.8 mmol, 1.97 Äquiv.)  $\text{NaHCO}_3$  in 400 mL eines Wasser/Aceton-Gemisches (1:1) suspendiert. Nachdem die Mischung zwei Tage bei Raumtemp. gerührt wurde, liegt noch immer eine Suspension vor, wobei auf der DC-Platte kein Startmaterial mehr zu erkennen ist. Das Aceton wird im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit 200 mL Essigester extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 2:1) gereinigt.

Farbloser kristalliner Feststoff; Ausbeute: 5.56 g (10.1 mmol, 83 %)

$R_f = 0.39$  (Cyclohexan/Essigester = 1:1); Schmp.: 165 °C (u. Z.)

ESI-MS (m/z): 575.22 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 552.19).

$[\alpha]_D^{25} = -6.1^\circ$ ; c = 1.0 ( $\text{CHCl}_3$ )

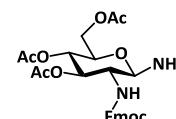
$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_9$  (552.19).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.76 (d, 2H,  $^3J_{\text{H5,H6}} = ^3J_{\text{H4,H3}} = 7.6$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.56 (d, 1H,  $^3J_{\text{H8,H7}} = 7.2$  Hz, H8-Fmoc); 7.54 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1,H2}} = 7.0$  Hz, H1-Fmoc); 7.40 (t\*, 2H,  $^3J_{\text{H6,H7}} = ^3J_{\text{H6,H5}} = ^3J_{\text{H3,H4}} = ^3J_{\text{H3,H2}} = 7.3$  Hz, H6-, H3-Fmoc); 7.32 (t\*, 2H,  $^3J_{\text{H7,H8}} = ^3J_{\text{H7,H6}} = ^3J_{\text{H2,H3}} = ^3J_{\text{H2,H1}} = 7.0$  Hz, H7-, H2-Fmoc); 5.27 (t\*, 1H,  $^3J_{\text{H3,H4}} = ^3J_{\text{H3,H2}} = 9.7$  Hz, H3); 5.09 (t\*, 1H,  $^3J_{\text{H4,H5}} = ^3J_{\text{H4,H3}} = 9.4$  Hz, H4); 5.01 (sb, 1H, NH); 4.79 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1,H2}} = 8.9$  Hz, H1); 4.42 (d, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ -Fmoc); 4.30-4.15 (m, 3H, H6a, H6b, CH-Fmoc); 3.78 (d, 1H,  $^3J_{\text{H5,H6b}} = 6.1$  Hz, H5); 3.60 (dd\*, 1H,  $^3J_{\text{H2,H3}} = ^3J_{\text{H2,H1}} = ^3J_{\text{H2,NH}} = 9.5$  Hz, H2); 2.11; 2.03; 2.00 (3x s, 9H,  $\text{CH}_3$ -Ac).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.81; 169.47 (3x CO-Ac); 155.74 (CO-Fmoc); 143.84; 143.69 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.42 (C5a-, C4a-Fmoc); 127.93 (C6-, C3-Fmoc); 127.23 (C7-, C2-Fmoc); 125.11; 125.03 (C8-, C1-Fmoc); 120.14 (C5-, C4-Fmoc); 88.78 (C1); 74.08 (C3); 71.92 (C5); 68.20 ( $\text{CH}_2$ -Fmoc); 67.27 (C4); 61.94 (C6); 55.89 (C2); 47.16 (CH-Fmoc); 20.87; 20.74; 20.72 ( $\text{CH}_3$ -Ac).

### 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-(fluoren-9-ylmethoxycarbonyl-amino)- $\beta$ -D-glucopyranosylamin (**119**)

( $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Fmoc-GlcN-NH<sub>2</sub>)



2.0 g (3.6 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Fmoc-GlcN-N<sub>3</sub> (**118**) werden in 75 mL absol. Dichlormethan gelöst und mit 5.0 g (32.4 mmol, 9.0 Äquiv.) D,L-Dithiothreitol sowie 1.5 mL (9.0 mmol, 2.5 Äquiv.) *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIPEA) unter Argonatmosphäre versetzt. Man

lässt 36 Stunden rühren, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Essigester/Cyclohexan 3:2).

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 1.54 g (2.9 mmol, 81%)

$R_f = 0.22$  (Essigester/Cyclohexan 3:1)

ESI-MS (m/z): 527.20 ( $[M+H]^+$ , ber.: 527.20); 549.17 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 549.18); 1053.38 ( $[2M+H]^+$ , ber.: 1053.40); 1075.36 ( $[2M+Na]^+$ , ber.: 1075.38).

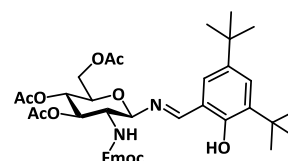
$C_{27}H_{30}N_2O_9$  (526.54).

**$^1H$ -NMR [ $^1H^1H$ -COSY]** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.75 (d, 2H,  $^3J_{H5,H6} = ^3J_{H4,H3} = 7.5$  Hz, H5-, H4-Fmoc); 7.57 (d, 1H,  $^3J_{H8,H7} = 7.5$  Hz, H8-Fmoc); 7.54 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 7.8$  Hz, H1-Fmoc); 7.39 (t\*, 2H,  $^3J_{H6,H7} = ^3J_{H6,H5} = ^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 7.4$  Hz, H6-Fmoc, H3-Fmoc); 7.30 (t\*, 2H,  $^3J_{H7,H8} = ^3J_{H7,H6} = ^3J_{H2,H3} = ^3J_{H2,H1} = 7.3$  Hz, H7-, H2-Fmoc); 5.17-5.01 (m, 2H, H4, H3); 4.46-4.31 (m, 2H,  $CH_2$ -Fmoc); 4.23-4.19 (m, 2H, H6a, CH-Fmoc); 4.14-4.08 (m, 2H, H6b, H1); 3.64 (s<sub>b</sub>, 2H, H5, H2); 2.09; 2.02; 2.00 (3x s, 9H,  $CH_3$ -Ac).

**$^{13}C$ -NMR [HSQC]** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 171.33; 170.88; 169.56 (CO-Ac); 156.67 (CO-Fmoc); 143.92; 143.75 (C8a-, C1a-Fmoc); 141.39 (C5a-, C4a-Fmoc); 127.85 (C6-, C3-Fmoc); 127.17 (C7-, C2-Fmoc); 125.20; 125.06 (C8-, C1-Fmoc); 120.12; 120.11 (C5-, C4-Fmoc); 86.52 (C1); 73.18 (C3); 72.83 (C5); 68.73 (C4); 67.14 ( $CH_2$ -Fmoc); 62.53 (C6); 57.04 (C2); 47.15 (CH-Fmoc); 20.91; 20.82; 20.75 ( $CH_3$ -Ac).

**3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1-*N*-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidenamino)-1,2-dideoxy-2-(fluoren-9-yl-methoxy-carbonylamino)- $\beta$ -D-glucopyranose (120)**

( $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Fmoc-GlcN-*N*-Imin)



In 15 mL 2-Propanol werden 1.50 g (2.85 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Fmoc-GlcN-NH<sub>2</sub> (**119**) gelöst und mit 1.00 g (4.27 mmol, 1.5 Äquiv.) 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd versetzt. Nach Zugabe von fünf Spatelspitzen ausgeheiztem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird ein Tropfen Essigsäure hinzugefügt und drei Tage gerührt. Im Vakuum werden alle flüchtigen Komponenten entfernt, und der Rückstand in Essigester aufgeschlämmt. Man wäscht rasch mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigt das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1).

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 1.50 g (2.02 mmol, 71%)

$R_f = 0.51$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

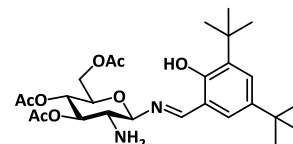
ESI-MS (m/z): 743.32 ( $[M+H]^+$ , ber.: 743.35); 765.33 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 765.34).

$[\alpha]_D^{20} = -50.2$ ;  $c = 0.97$  ( $CHCl_3$ )

$C_{42}H_{50}N_2O_{10}$  (742.85).

**3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-amino-1-*N*-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidenamino)-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (121)**

( $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-GlcN-*N*-Imin)



In 50 mL absol. Acetonitril werden 1.5 g (2.0 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Fmoc-GlcN-*N*-Imin (**120**) gelöst und 5 mL (50.5 mmol, 25.3 Äquiv.) Piperidin zugetropft. Nach 30 Minuten ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr erkennbar. Im Vakuum entfernt man die flüchtigen Komponenten und reinigt das primäre Amin flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:1).

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 864 mg (1.7 mmol, 82%)

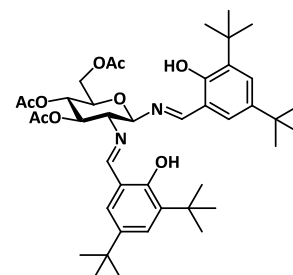
$R_f$  = 0.25 (Cyclohexan/Essigester 1:1)

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (520.62).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 12.80 (s, 1H, HO-Ph); 8.49 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{N=CH,H1}$  = 0.9 Hz, N=CH); 7.34 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H4,H6}$  = 2.4 Hz, H4-Ph); 7.06 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H6,H4}$  = 2.4 Hz, H6-Ph); 5.02-4.99 (m, 2H, H3, H4); 4.44 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H1,H2}$  = 8.7 Hz, <sup>4</sup> $J_{H1,N=CH}$  = 0.9 Hz, H1); 4.24 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 12.3 Hz, <sup>3</sup> $J_{H6a,H5}$  = 4.9 Hz, H6a); 4.08 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 12.2 Hz, <sup>3</sup> $J_{H6b,H5}$  = 2.1 Hz, H6b); 3.79-3.73 (m, 1H, H5); 2.91-2.85 (m, 1H, H2); 2.00; 1.99; 1.95 (3x s, 9H, CH<sub>3</sub>-Ac); 1.33; 1.21 (2x s, 18H, CH<sub>3</sub>-*t*Bu).

**3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,2-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidenamino)-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (122)**

( $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-2-Imino-GlcN-*N*-Imin)



**Methode A:** In einem Schlenkcolben werden in 30 mL frisch destilliertem Essigester 2.0 g (6.06 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Ac<sub>3</sub>-GlcN-N<sub>3</sub>

(**125**) gelöst, mit einer Spatelspitze Platin(IV)oxid versetzt und das Reaktionsgefäß dreimal rasch evakuiert und wieder mit Argon geflutet. Es wird erneut evakuiert, eine Wasserstoffatmosphäre angelegt und stark gerührt. Dünnschichtchromatographisch verfolgt man den Verlauf der Reduktion, wobei sich nach zwei Stunden kein Edukt mehr nachweisen lässt. Nach Evakuieren und Fluten mit Argon wird der Katalysator über eine kurze Säule mit fest verdichtetem Hyflo® abfiltriert, und diese mehrmals mit Essigester gewaschen. Das Filtrat befreit man im Vakuum vom Lösungsmittel, wobei das Wasserbad bei Raumtemp. gehalten wird. Der Rückstand wird zügig in 20 mL 2-Propanol aufgenommen, mit 3.55 g (15.1 mmol, 2.5 Äquiv.) 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd sowie fünf großen Spatelspitzen ausgeheiztem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Hinzu kommen zwei Tropfen Essigsäure bevor zwei Tage gerührt wird. Im Vakuum entfernt man das Lösungsmittel bei Raumtemperatur, schlämmt den Rückstand in Essigester auf und wäscht mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Das Lösungsmittel wird, wie zuvor beschrieben, entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 3.03 g (4.12 mmol, 68%)



**Methode B:** 500 mg (960  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.)  $\beta\text{-Ac}_3\text{-GlcN-N-Imin}$  (**121**) werden in 10 mL 2-Propanol gelöst und mit 338 mg (1.44 mmol, 1.5 Äquiv.) 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd versetzt. Nach Zugabe von zwei großen Spatelspitzen ausgeheiztem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird ein Tropfen Essigsäure in 2.0 mL 2-Propanol getropft und 1.0 mL dieser Lösung zum Ansatz gegeben. Man lässt zwei Tage bei Raumtemp. rühren und verfährt anschließend wie unter Methode A beschrieben.

Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 475 mg (643  $\mu\text{mol}$ , 67%)

$R_f = 0.57$  (Cyclohexan/Essigester = 2:1)

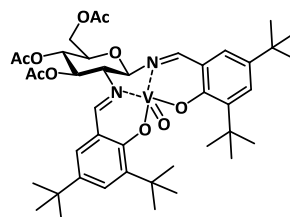
ESI-MS ( $m/z$ ): 737.47 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 737.44).

$\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_9$  (736.93).

**$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ]** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 12.78; 12.73 (2x s, 2H, HO-Ar); 8.50 (d, 1H,  $^4J_{\text{N}=\text{CH-Ar1},\text{H1}} = 1.0$  Hz, N=CH-Ar1); 8.29 (s, 1H, N=CH-Ar2); 7.39 (d, 1H,  $^4J_{\text{H4-Ar},\text{H6-Ar}} = 2.4$  Hz, H4-Ar); 7.37 (d, 1H,  $^4J_{\text{H4-Ar},\text{H6-Ar}} = 2.4$  Hz, H4-Ar); 7.06 (d, 1H,  $^4J_{\text{H6-Ar},\text{H4-Ar}} = 2.4$  Hz, H6-Ar); 7.02 (d, 1H,  $^4J_{\text{H6-Ar},\text{H4-Ar}} = 2.4$  Hz, H6-Ar); 5.56 (t\*, 1H,  $^3J_{\text{H3},\text{H4}} = ^3J_{\text{H3},\text{H2}} = 9.6$  Hz, H3); 5.20 (t\*, 1H,  $^3J_{\text{H4},\text{H5}} = ^3J_{\text{H4},\text{H3}} = 9.7$  Hz, H4); 4.99 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H1},\text{H2}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{H1},\text{N}=\text{CH}} = 0.9$  Hz, H1); 4.41 (dd, 1H,  $^2J = 12.3$  Hz,  $^3J_{\text{H6a},\text{H5}} = 4.8$  Hz, H6a); 4.25 (dd, 1H,  $^2J = 12.3$  Hz,  $^3J_{\text{H6b},\text{H5}} = 2.1$  Hz, H6b); 4.02 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H5},\text{H4}} = 10.1$  Hz,  $^3J_{\text{H5},\text{H6a}} = 4.8$  Hz,  $^3J_{\text{H5},\text{H6b}} = 2.2$  Hz, H5); 3.43 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H2},\text{H3}} = 9.6$  Hz,  $^3J_{\text{H2},\text{H1}} = 8.8$  Hz, H2); 2.14; 2.07; 1.95 (3x s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ); 1.42; 1.36; 1.26; 1.25 (4x s, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{-}^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC]** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.94 (CO-Ac); 170.55 (N=CH); 170.06; 169.94 (CO-Ac); 167.39 (N=CH); 158.19 (2x C2-Ar); 140.59; 140.52 (C3-Ar); 136.93 (2x C5-Ar); 128.40; 128.20 (C4-Ar); 127.19; 126.64 (C6-Ar); 117.58; 117.36 (C1-Ar); 93.23 (C1); 74.22 (C3); 74.17 (C2); 73.67 (C5); 68.72 (C4); 62.45 (C6); 35.17; 35.14 ( $\text{C}_q\text{-}^t\text{Bu}$ ); 34.22 (2x  $\text{C}_q\text{-}^t\text{Bu}$ ); 31.51 (6x  $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ); 29.54 (3x  $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ); 29.49 (3x  $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ); 21.00; 20.87; 20.82 ( $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ).

**3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,2-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicylidenamino)-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranose-vanadium(IV)-oxid (**123**)**  
( $\beta\text{-GlcN-V(IV)}$ -Komplex)



**Methode A:** Eine Lösung von 25.0 mg (33.9  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.)  $\beta\text{-Ac}_3\text{-}$

2-Imino-GlcN-*N*-Imin (**122**) in 0.5 mL absol. THF wird unter einer Argonatmosphäre rasch zu einer heißen Lösung von 11.2 mg (40.7  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äquiv.) Vanadylsulfat-Hydrat in 1.0 mL absol. Ethanol gegeben. Unter Argon wird das Reaktionsgemisch drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird im Vakuum eingengt und der grüne Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt.

Intensiv grüner amorpher Feststoff;

Ausbeute: 14 mg (17.4  $\mu\text{mol}$ , 52%)

**Methode B:** 205 mg (746  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äquiv.) Vanadylsulfat-Hydrat werden bei 70 °C in 15 mL absol. Ethanol gelöst. Unter Argon gibt man rasch eine Lösung von 500 mg (678  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.)  $\beta\text{-Ac}_3\text{-2-Imino-GlcN-N-Imin}$  (**122**) in 1.5 mL Pyridin hinzu und rührt unter Schutzgas fünf Minuten unter Rückfluss. Man lässt auf Raumtemp. abkühlen und engt im Vakuum ein.

Den grünen Rückstand reinigt man flashchromatographisch zunächst an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) und dann an neutralem Aluminiumoxid (Cyclohexan/Essigester 4:1).

Intensiv grüner amorpher Feststoff;

Ausbeute: 381 mg (475  $\mu\text{mol}$ , 70%)

$R_f = 0.41$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS ( $m/z$ ): 802.37 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 802.36); 1603.70 ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ , ber.: 1603.71); 2405.07 ( $[\text{3M}+\text{H}]^+$ , ber.: 2405.07).

HR-ESI-MS ( $m/z$ ): 802.3614 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 802.3609).

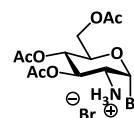
$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{V}$  (801.86).

IR:  $\tilde{\nu} = 2956; 1746; 1613; 1534; 1412; 1387; 1363; 1311; 1248; 1176; 1041; 979$ .

## 5.16 Experimente zu Kapitel 3.4.3

### 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-amino-2-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-bromid-hydrobromid (**124**)<sup>205,235</sup>

( $\alpha$ -Ac<sub>3</sub>-GlcN-Br · HBr)



Im HV getrocknete 5.0 g (23.3 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha,\beta$ -D-Glucosamin-hydrochlorid (**115**) werden unter einer Argonatmosphäre langsam mit 8.6 mL (115.9 mmol, 5.0 Äquiv.) Acetylbromid versetzt und die Suspension 72 Stunden gerührt. Die viskose Mischung wird im Vakuum und unter Verwendung einer zwischengeschalteten, mit flüssigem Stickstoff gekühlten Kühlfalle von überschüssigem Acetylbromid befreit. Nach Trocknung im HV wird das gewünschte Produkt quantitativ und rein gewonnen.

Schwach brauner Feststoff;

Ausbeute: 10.4 g (23.3 mmol, quant.)

$R_f = 0.00$  (Cyclohexan/Essigester = 1:1);

Schmp.: 150 °C (u. Z.); Lit.<sup>235</sup>: 154-155 °C

$[\alpha]_D^{25} = +148$ ;  $c = 0.50$  (Aceton);

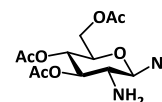
Lit.<sup>235</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +150$  °;  $c = 0.50$  (Aceton)

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_7$  (446.95).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.64 (d<sub>b</sub>, 3H,  $^3J_{\text{NH},\text{H}2} = 4.20$  Hz, -NH<sub>3</sub>); 7.07 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}1,\text{H}2} = 3.67$  Hz, H1); 5.47 (t\*, 1H,  $^3J_{\text{H}3,\text{H}4} = ^3J_{\text{H}3,\text{H}2} = 9.81$  Hz, H3); 5.22 (t\*, 1H,  $^3J_{\text{H}4,\text{H}5} = ^3J_{\text{H}4,\text{H}3} = 9.59$  Hz, H4); 4.35-4.25 (m, 2H, H6a, H2); 4.13 (d, 1H,  $^2J = 10.95$  Hz, H6b); 3.95-3.89 (m, 1H, H5); 2.23; 2.09; 2.05 (3x s, 9H, CH<sub>3</sub>-Ac).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 171.68; 170.58; 169.29 (CO-Ac); 85.39 (C1); 72.95 (C3); 70.02 (C5); 66.72 (C4); 60.84 (C6); 54.43 (C2); 21.92; 20.79; 20.60 (CH<sub>3</sub>-Ac).

<sup>235</sup> E. L. May; E. Mosettig, *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 890.

**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- $\beta$ -D-glucofuranosylazid (125)**<sup>208</sup> $(\beta\text{-Ac}_3\text{-GlcN-N}_3)$ 

**Methode A:** 8.0 g (17.9 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha\text{-Ac}_3\text{-GlcN-Br} \cdot \text{HBr}$  (**124**) werden in 200 mL Chloroform gelöst und mit 750 mg (1.9 mmol, 0.1 Äquiv.) Aliquat 336 versetzt. Sofort wird eine Lösung von 2.6 g (39.4 mmol, 2.2 Äquiv.) Natriumazid in 200 mL Wasser zugegeben. Das zweiphasige Gemisch wird über Nacht stark gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die organische zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3\text{-Lsg.}$  gewaschen. Im Vakuum wird das Lösungsmittel entfernt, und der Rückstand aus ca. 50 mL heißem Ethanol umkristallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge und erneute Kristallisation kann weiteres Produkt gewonnen werden.

Farblose feine Kristalle;

Ausbeute: 4.3 g (13 mmol, 72 %)

**Methode B:** Aus 0.5 g (7.7 mmol, 3.1 Äquiv.) Natriumazid und 1.25 g Silbernitrat wird eine wässrige Silberazid-Suspension hergestellt (**Achtung:** Explosionsgefahr!). Das Wasser wird abdekantiert und das Salz nacheinander mit Ethanol, Diethylether und Chloroform mazeriert. Das von Chloroform feuchte Silberazid wird zu einer Lösung aus 1.13 g (2.5 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha\text{-Ac}_3\text{-GlcN-Br} \cdot \text{HBr}$  (**124**) in 10 mL Chloroform gegeben, und die Mischung vorsichtig 35 min unter Rückfluss erhitzt. Es wird warm abgesaugt und das entstandene Silberbromid mit Chloroform gewaschen. Aus dem Filtrat wird das Produkt nach Entfernung des Lösungsmittels und Umkristallisation (s. Methode A) erhalten.

Farblose feine Kristalle;

Ausbeute: 726 mg (2.3 mmol, 87 %); Lit.<sup>208</sup>: 66 % $R_f = 0.22$  (Cyclohexan/Essigester = 1:3); Schmp.: 121 °C; Lit.<sup>208</sup>: 123 °CESI-MS (m/z): 353.11 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 353.11); 683.22 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 368.22). $[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$ ; c = 0.87 ( $\text{CHCl}_3$ )Lit.<sup>208</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$ ; c = 1.0 ( $\text{CHCl}_3$ ) $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7$  (330.12).

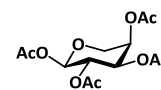
**$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ]** (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.96 ( $t^*$ , 1H,  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = ^3J_{\text{H}_3,\text{H}_2} = 9.7$  Hz, H3); 4.79 ( $t^*$ , 1H,  $^3J_{\text{H}_4,\text{H}_5} = ^3J_{\text{H}_4,\text{H}_3} = 9.8$  Hz, H4); 4.78 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8.9$  Hz, H1); 4.16 (dd, 1H,  $^2J = 12.4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_6\text{a},\text{H}_5} = 5.1$  Hz, H6a); 4.03 (dd, 1H,  $^2J = 12.4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_6\text{b},\text{H}_5} = 2.2$  Hz H6b); 3.94 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_4} = 10.1$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_6\text{a}} = 5.0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_6\text{b}} = 2.3$  Hz, H5); 2.59 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2,\text{H}_3} = 9.8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2,\text{H}_1} = 9.1$  Hz, H2); 2.01; 1.99; 1.96 (3x s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ); 1.76 ( $s_b$ , 2H,  $\text{NH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC]** (100.6 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.06; 170.01; 169.37 (CO-Ac); 90.75 (C1); 74.79 (C3); 72.68 (C5); 68.32 (C4); 61.86 (C6); 55.84 (C2); 20.63; 20.51; 20.40 ( $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ).

### 5.17 Experimente zu Kapitel 3.4.4

#### 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-arabinopyranose (**128**)<sup>123,211</sup>

( $\alpha$ -Ac<sub>3</sub>-Ara-OAc)



25.0 g (0.30 mol, 1.8 Äquiv.) wasserfreies Natriumacetat werden zu 160 mL (1.69 mol, 10.1 Äquiv.) Essigsäureanhydrid gegeben und auf 100 °C erhitzt. Nach Entfernen der Heizquelle werden 25 g (0.17 mol, 1.0 Äquiv.) D-Arabinose (**127**) zügig unter starkem Rühren hinzugefügt. Es wird 40 Minuten gerührt, mit 800 mL eines Eis-Wasser/Aceton-Gemischs (14:1) verdünnt und drei Tage stark gerührt, wobei sich farblose Kristalle bilden. Vor dem Filtrieren wird vier Stunden bei 0 °C gerührt. Die Kristalle werden mit wenig einer eiskalten Wasser/Aceton-Mischung (14:1) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt ist identisch mit einer vorhandenen Vergleichssubstanz.<sup>123</sup>

Farblose Kristalle; Ausbeute: 18.3 g (57 mmol, 34%); Lit.<sup>211</sup>: 34%

$R_f$  = 0.23 (Petrolether/Essigester 2:1); Schmp.: 92 °C; Lit.<sup>211</sup>: Schmp.: 92 °C

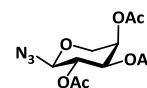
$[\alpha]_D^{20}$  = -42.3;  $c$  = 0.99 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub> (318.28).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.65 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{H1,H2}$  = 7.0 Hz, H1); 5.31-5.26 (m, 2H, H2, H4); 5.10 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H3,H2}$  = 9.1 Hz, <sup>3</sup> $J_{H3,H4}$  = 3.4 Hz, H3); 4.04 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 13.0 Hz, <sup>3</sup> $J_{H5a,H4}$  = 3.6 Hz, H5a); 3.77 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 13.1 Hz, <sup>3</sup> $J_{H5b,H4}$  = 1.9 Hz, H5b); 2.14; 2.11; 2.06; 2.04 (4x s, 12H, CH<sub>3</sub>-Ac).

#### 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-arabinopyranosylazid (**129**)<sup>123,211</sup>

( $\alpha$ -Ac<sub>3</sub>-Ara-N<sub>3</sub>)



Zu 15.0 g (47 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -Ac<sub>3</sub>-Ara-OAc (**128**) in 200 mL absol. Dichlormethan werden unter einer Argonatmosphäre 6.8 mL (52 mmol, 1.1 Äquiv.) Trimethylsilylazid und 440  $\mu$ L (3.8 mmol, 0.08 Äquiv.) Zinntetrachlorid mit einer Spritze zugegeben. Nach zwölf Stunden werden erneut 1.2 mL (9.4 mmol, 0.2 Äquiv.) Trimethylsilylazid und 83  $\mu$ L (0.7 mmol, 0.015 Äquiv.) Zinntetrachlorid hinzugefügt. Man lässt vier Stunden rühren und beendet die Reaktion durch Zugabe von 100 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. unter starker CO<sub>2</sub>-Entwicklung. Die Phasen werden separiert, und die wässrige zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und trocknet im Hochvakuum. Das Produkt ist identisch mit einer vorhandenen Vergleichssubstanz.<sup>123</sup>

Farblose Kristalle; Ausbeute: 13.9 g (46 mmol, 98%); Lit.<sup>211</sup>: 99%

$R_f$  = 0.42 (Petrolether/Essigester 2:1); Schmp.: 85 °C; Lit.<sup>211</sup>: Schmp.: 82 °C

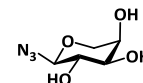
$[\alpha]_D^{25}$  = +16.1;  $c$  = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>172</sup>:  $[\alpha]_D^{20}$  = +16.2;  $c$  = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (301.25).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.30-5.28 (m, 1H, H4); 5.15 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2,\text{H}_3} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2,\text{H}_1} = 7.9$  Hz, H2); 5.04 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_2} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 3.4$  Hz, H3); 4.58 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8.0$  Hz, H1); 4.10 (dd, 1H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{a},\text{H}_4} = 2.8$  Hz, H5a); 3.47 (dd, 1H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{b},\text{H}_4} = 1.5$  Hz, H5b); 2.15; 2.09; 2.02 (3x s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ).

**$\alpha\text{-D-Arabinopyranosylazid (130)}$** <sup>123,211</sup>

( $\alpha\text{-Ara-N}_3$ )



13.0 g (43.2 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha\text{-Ac}_3\text{-Ara-N}_3$  (**129**) werden in 150 mL absol. Methanol gelöst und unter einer Argonatmosphäre mit ca. 40 mg (1.7 mmol, 0.04 Äquiv.) elementarem Natrium versetzt. Es wird zwei Tage bei Raumtemp. gerührt und durch Zugabe von Amberlyst® 15 ein pH-Wert von 7 eingestellt. Man filtriert über Hyflo®, wäscht dieses mehrmals mit Methanol und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, bevor der Rückstand im Hochvakuum getrocknet wird. Das Produkt ist identisch mit einer vorhandenen Vergleichssubstanz.<sup>123</sup>

Farbloser hygroskopischer Feststoff; Ausbeute: 7.6 g (43.2 mmol, quant.); Lit.<sup>211</sup>: quant.

$R_f = 0.50$  (Chloroform/Methanol 3:1); Schmp.: 101 °C; Lit.<sup>172</sup>: 93 °C

$[\alpha]_D^{25} = -20.8$ ; c = 1.0 ( $\text{H}_2\text{O}$ );

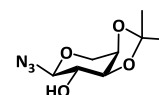
Lit.<sup>172</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -21.2$ ; c = 1.0 ( $\text{H}_2\text{O}$ )

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$  (175.14).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.40-4.33 (m, 1H, H1); 3.92 (dd, 1H,  $^2J = 12.6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{a},\text{H}_4} = 2.3$  Hz, H5a); 3.82-3.80 (m, 1H, H4); 3.64 (dd, 1H,  $^2J = 12.6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{b},\text{H}_4} = 1.4$  Hz, H5b); 3.53-3.45 (m, 2H, H2, H3).

**3,4-O-Isopropyliden- $\alpha\text{-D-arabinopyranosylazid (131)}$** <sup>117</sup>

( $\alpha\text{-3,4-Isoprop-Ara-N}_3$ )



Eine Lösung aus 6.5 g (37 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha\text{-Ara-N}_3$  (**130**) und 285 mg (1.5 mmol, 0.04 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 57 mL (465 mmol, 12.5 Äquiv.) 2,2-Dimethoxypropan wird 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Mischung wird in 200 mL einer ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gegossen, und die wässrige Lösung mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck von den flüchtigen Komponenten befreit. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an einer dünnen Kieselgelschicht (Cyclohexan/Essigester 2:1) gereinigt.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 7.3 g (34 mmol, 91%)

$R_f = 0.37$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

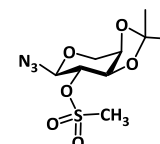
$[\alpha]_D^{20} = -3.3$ ; c = 2.0 ( $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>117</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +2.9$ ; c = 2.0 ( $\text{CHCl}_3$ )

C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (215.21).	Ber.:	C 44.65%	H 6.09%	N 19.53%
	Gef.:	C 44.33%	H 5.70%	N 20.52%

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 8.5 Hz, H1); 4.25-4.21 (m, 2H, H4, H5a); 4.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 5.7 Hz, H3); 3.85 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5b,H4</sub> = 3.7 Hz, H5b); 3.50 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,OH</sub> = 3.3 Hz, H2); 3.30 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>OH,H2</sub> = 3.6 Hz, OH); 1.52; 1.35 (2x s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 110.43 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 90.04 (C1); 78.12 (C3); 73.02 (C2); 72.92 (C4); 64.82 (C5); 27.93; 25.95 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**3,4-O-Isopropyliden-2-O-methansulfonyl-α-D-arabinopyranosylazid (132)**<sup>117</sup>  
(α-3,4-Isoprop-2-Mesyl-Ara-N<sub>3</sub>)



In 60 mL absol. Dichlormethan werden 7.0 g (33 mmol, 1.0 Äquiv.) α-3,4-Isoprop-Ara-N<sub>3</sub> (**131**) gelöst und die Lösung unter Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Man versetzt mit einer kleinen Spatelspitze 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) gelöst in wenig absol. Dichlormethan sowie mit 13.6 mL (98 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin. Hierzu wird eine Lösung von 6.3 mL (81 mmol, 2.5 Äquiv.) Methansulfonsäurechlorid in 10 mL absol. Dichlormethan langsam zugetropft. Die Mischung wird eine Stunde bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man verdünnt mit Dichlormethan und wäscht mit kaltem Wasser. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1) gereinigt.

Farblose Nadeln;

Ausbeute: 8.60 g (29 mmol, 90%)

R<sub>f</sub> = 0.39 (Cyclohexan/Essigester 1:1);

Schmp.: 138.5 °C

ESI-MS (m/z): 316.08 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 316.06).

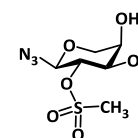
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20.3; c = 1.1 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (293.30).

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 8.6 Hz, H1); 4.42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 7.4 Hz, H2); 4.34-4.29 (m, 2H, H4, H5a); 4.24 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 5.5 Hz, H3); 3.90 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5b,H4</sub> = 2.8 Hz, H5b); 3.18 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>); 1.58; 1.37 (2x s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 111.22 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 87.25 (C1); 81.12 (C2); 76.33 (C3); 73.55 (C4); 64.94 (C5); 39.41 (S-CH<sub>3</sub>); 27.79; 26.17 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**2-O-Methansulfonyl-α-D-arabinopyranosylazid (133)**  
(α-2-Mesyl-Ara-N<sub>3</sub>)



8.2 g (28 mmol) α-3,4-Isoprop-2-Mesyl-Ara-N<sub>3</sub> (**132**) werden in 50 mL 90%iger wässriger Trifluoressigsäure gelöst und bei Raumtemp. gerührt. Dünnschichtchromatographisch zeigt sich nach 30 Minuten vollständiger Umsatz. Die Lösung wird mit 100 mL Toluol verdünnt, im

Vakuum eingengt, und der Rückstand zweimal mit Toluol kodestilliert. Nach Trocknung im Hochvakuum liegt das Produkt rein vor.

Gelbliches viskoses Öl;

Ausbeute: 7.1 g (28 mmol, quant.)

$R_f = 0.07$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS (m/z): 276.02 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 276.03); 529.06 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 529.06).

$[\alpha]_D^{20} = +11.8$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>);  $[\alpha]_D^{20} = +16.3$ ; c = 2.0 (MeOH).

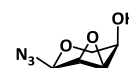
C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (253.23).

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.64 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 8.5 Hz, H1); 4.50 (t\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 8.8 Hz, H2); 4.14 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5a,H4</sub> = 2.1 Hz, H5a); 4.08 (s<sub>b</sub>, 1H, H4); 3.83 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 3.5 Hz, H3); 3.65 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5b,H4</sub> = 1.2 Hz, H5b); 3.80; 3.50 (2x s<sub>b</sub>, 2H, OH); 3.21 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 88.01 (C1); 80.38 (C2); 71.56 (C3); 68.67 (C4); 68.04 (C5); 38.96 (S-CH<sub>3</sub>).

### 2,3-Anhydro-α-D-ribopyranosylazid (**134**)

(α-2,3-Anhydro-Rib-N<sub>3</sub>)



6.9 g (27 mmol, 1.0 Äquiv.) α-2-Mesyl-Ara-N<sub>3</sub> (**133**) werden in 75 mL absol. Methanol gelöst und mit 54 mL (54 mmol, 2.0 Äquiv.) einer 1N Natriummethanolat-Lsg. in Methanol versetzt. Nach 75 Minuten lässt sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgeschlämmt und auf Kieselgel aufgezogen. Man reinigt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1).

Farblose Kristalle;

Ausbeute: 3.9 g (25 mmol, 91%)

$R_f = 0.24$  (Cyclohexan/Essigester 1:1);

Schmp.: 62 °C

$[\alpha]_D^{20} = +259.5$ ; c = 0.97 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (157.13).

Ber.: C 38.22% H 4.49% N 26.74%

Gef.: C 38.13% H 4.40% N 26.99%

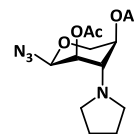
**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.26 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 2.6 Hz, H1); 4.06 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5a</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5b</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 2.1 Hz, H4); 3.62 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5a,H4</sub> = 8.0 Hz, H5a); 3.57 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5b,H4</sub> = 5.7 Hz, H5b); 3.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 4.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 2.4 Hz, H3); 3.47 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 4.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 2.7 Hz, H2); 2.76 (s<sub>b</sub>, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 83.21 (C1); 63.77 (C4); 62.86 (C5); 54.71 (C2); 53.76 (C3).

## 5.18 Experimente zu Kapitel 3.4.5

### 2,4-Di-O-acetyl-3-desoxy-3-pyrrolidinyl- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (135)

( $\alpha$ -Ac<sub>2</sub>-3-Pyr-Xyl-N<sub>3</sub>)



100 mg (636  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2,3-Anhydro-Rib-N<sub>3</sub> (**134**) werden in einem Mikrowellenröhrchen in 2.0 mL (24.4 mmol, 38.3 Äquiv.) Pyrrolidin gelöst und im Mikrowellengerät (CEM Discover) unter gleichzeitiger starker Kühlung mittels Druckluft (*Cooled microwave heating*) erhitzt:

Leistung: 150 W      Temperatur: 65 °C      max. eingestellter Druck: 10 bar      Zeit: 90 min

Der Ansatz wird in einen Kolben überführt, im Vakuum eingeeengt und mit 2.0 mL Pyridin sowie 1.0 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Nach drei Stunden verdünnt man mit 10 mL Toluol und entfernt alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt.

Farbloses Öl;      Ausbeute: 170 mg (544  $\mu$ mol, 86%)

$R_f = 0.68$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS (m/z): 313.15 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 313.15); 625.29 ([2M+H]<sup>+</sup>, ber.: 625.29).

$[\alpha]_D^{20} = +108.1$ ; c = 0.94 (CHCl<sub>3</sub>)

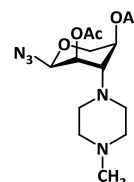
C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (312.32).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.26 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 3.3 Hz, H1); 4.98 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 3.3 Hz, H2); 4.99-4.93 (m, 1H, H4); 3.88 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5a,H4</sub> = 4.5 Hz, H5a); 3.75 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5b,H4</sub> = 7.8 Hz, H5b); 3.08 (t\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 8.0 Hz, H3); 2.72-2.63 (m, 4H, 2x NCH<sub>2</sub>); 2.07; 2.02 (2x s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ac); 1.67-1.60 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR [DEPT] (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 169.84 (2x CO-Ac); 86.24 (C1); 68.72 (C2); 66.83 (C4); 62.88 (C5); 59.43 (C3); 49.39 (2x NCH<sub>2</sub>); 23.98 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 21.03; 20.92 (CH<sub>3</sub>-Ac).

### 2,4-Di-O-acetyl-3-desoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (136)

( $\alpha$ -Ac<sub>2</sub>-3-[4-Me-Pip]-Xyl-N<sub>3</sub>)



In einem Mikrowellenröhrchen werden 40 mg (255  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2,3-Anhydro-Rib-N<sub>3</sub> (**134**) in 1.5 mL (13.5 mmol, 53 Äquiv.) N-Methylpiperazin gelöst und im Mikrowellengerät (CEM Discover) unter gleichzeitiger starker Kühlung mittels Druckluft (*Cooled microwave heating*) erhitzt:

Leistung: 150 W      Temperatur: 65 °C      max. eingestellter Druck: 10 bar      Zeit: 60 min

Die Lösung wird zu einer Mischung aus 8.0 mL (99 mmol, 389 Äquiv.) Pyridin und 4.0 mL (42 mmol, 166 Äquiv.) Essigsäureanhydrid getropft, und man lässt über Nacht bei Raumtemp.



rühren. Alle flüchtigen Komponenten werden im Hochvakuum entfernt, der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen und flashchromatographisch an Kieselgel (Essigester/Methanol 12:1) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff; Ausbeute: 73 mg (214  $\mu\text{mol}$ , 84% über zwei Stufen)

$R_f = 0.13$  (Essigester/Methanol 10:1)

ESI-MS (m/z): 342.20 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 342.18).

$[\alpha]_D^{20} = +141.4$ ; c = 1.0 ( $\text{CHCl}_3$ )

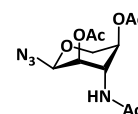
$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$  (341.17).

**$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ]** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.38 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1,H2}} = 4.2$  Hz, H1); 4.90 (dt\*, 1H,  $^3J_{\text{H4,H3}} = ^3J_{\text{H4,H5a}} = 10.6$  Hz,  $^3J_{\text{H4,H5b}} = 5.7$  Hz, H4); 4.86 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H2,H3}} = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{H2,H1}} = 4.2$  Hz, H2); 3.76 (dd, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{H5b,H4}} = 5.7$  Hz, H5b); 3.61 (t\*, 1H,  $^2J = ^3J_{\text{H5a,H4}} = 10.8$  Hz, H5a); 2.91 (t\*, 1H,  $^3J_{\text{H3,H4}} = ^3J_{\text{H3,H2}} = 10.7$  Hz, H3); 2.73-2.62 (m, 4H,  $\text{CHN}(\text{CH}_2)_2$ ); 2.50-2.27 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 2.24 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 2.08; 2.02 (2x s, 6H,  $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC]** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 169.76; 169.68 (CO-Ac); 87.19 (C1); 68.16 (C2); 66.05 (C4); 62.76 (C3); 61.35 (C5); 55.32 ( $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 48.39 ( $\text{CHN}(\text{CH}_2)_2$ ); 45.09 (N- $\text{CH}_3$ ); 21.01; 20.98 ( $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ).

### 3-Acetamido-2,4-di-O-acetyl-3-desoxy- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (137)

( $\alpha\text{-Ac}_2\text{-3-N-Ac-Xyl-N}_3$ )



In einem Mikrowellenröhrchen werden 40 mg (255  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2,3-Anhydro-Rib- $\text{N}_3$  (**134**) in 2.5 mL (33.5 mmol, 131 Äquiv.) einer 25%igen wässrigen Ammoniak-Lsg. gelöst und im Mikrowellengerät (CEM Discover) unter gleichzeitiger starker Kühlung mittels Druckluft (*Cooled microwave heating*) erhitzt:

Leistung: 150 W      Temperatur: 60 °C      max. eingestellter Druck: 10 bar      Zeit: 20 min

Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen und zu einer Mischung aus 8.0 mL (99 mmol, 389 Äquiv.) Pyridin und 4.0 mL (42 mmol, 166 Äquiv.) Essigsäureanhydrid getropft. Nach Rühren über Nacht werden alle flüchtigen Komponenten im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:2) gereinigt.

Farbloser amorpher Feststoff      Ausbeute: 54 mg (178mmol, 70% über zwei Stufen)

$R_f = 0.13$  (Cyclohexan/Essigester 1:2)

ESI-MS (m/z): 323.07 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 323.10); 623.19 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 323.20).

$[\alpha]_D^{20} = +167.8$ ; c = 0.46 ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$  (300.27).

**$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ]** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.44 ( $d_b$ , 1H,  $^3J_{\text{NH,H3}} = 9.7$  Hz, NH); 5.41 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1,H2}} = 4.0$  Hz, H1); 4.88 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H4,H5a}} = 10.2$  Hz,  $^3J_{\text{H4,H3}} = 10.0$  Hz,  $^3J_{\text{H4,H5b}} = 6.5$  Hz, H4);

4.86 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 10.8$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 4.1$  Hz, H2); 4.51 (q\*, 1H,  $^3J_{H3,H2} = ^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,NH} = 10.3$  Hz, H3); 3.88-3.80 (m, 2H, H5a,b); 2.11; 2.05; 1.92 (3x s, 9H, CH<sub>3</sub>-Ac).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.90; 170.81; 170.47 (CO-Ac); 86.77 (C1); 70.35 (C2); 68.70 (C4); 61.30 (C5); 50.19 (C3); 23.43; 20.88; 20.81 (CH<sub>3</sub>-Ac).

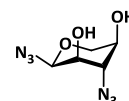
### Epoxidöffnung von 2,3-Anhydro-α-D-ribopyranosylazid

100 mg (636 μmol, 1.0 Äquiv.) α-2,3-Anhydro-Rib-N<sub>3</sub> (**134**) werden in 1.5 mL (11.4 mmol, 17.9 Äquiv.) Trimethylsilylazid gelöst. Man rührt fünf Minuten bei Raumtemperatur, spritzt dann 0.1 mL (789 μmol, 1.2 Äquiv.) Bortrifluorid-Diethyletherat zu und lässt zwei Tage rühren. Die Reaktionskontrolle sowie die wässrige Aufarbeitung sind identisch mit den vorherigen Epoxidöffnungen. Es lassen sich zwei Produkte im DC nachweisen, die im Verhältnis 1.00:0.81 vorliegen, wie eine <sup>1</sup>H-NMR-Analyse der Rohmischung zeigt. Die Produkte lassen sich flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 1:1 auf 1:2) trennen.

#### Hauptprodukt:

#### 3-Azido-3-desoxy-α-D-xylopyranosylazid (**138a**)

(α-3-N<sub>3</sub>-Xyl-N<sub>3</sub>)



Farbloser amorpher Feststoff;

Ausbeute: 57 mg (285 μmol, 45%)

$R_f = 0.61$  (Cyclohexan/Essigester 1:2)

ESI-MS (m/z): nicht aktiv.

$[\alpha]_D^{20} = +231.2$ ; c = 1.0 (MeOH)

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (200.16).

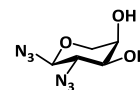
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 5.30 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 4.1$  Hz, H1); 3.69 (dd, 1H,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 5.4$  Hz, H5a); 3.61-3.54 (m, 1H, H3); 3.50 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 10.0$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 4.0$  Hz, H2); 3.38 (t\*, 1H,  $^2J = ^3J_{H5a,H4} = 9.5$  Hz, H5b); 3.48-3.41 (m, 1H, H4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 91.25 (C1); 71.83 (C2); 69.60; 68.24 (C3, C4); 64.77 (C5).

#### Nebenprodukt:

#### 2-Azido-2-desoxy-α-D-arabinopyranosylazid (**138b**)

(α-2-N<sub>3</sub>-Ara-N<sub>3</sub>)



Farbloses Öl;

Ausbeute: 46 mg (230 mmol, 36%)

$R_f = 0.26$  (Cyclohexan/Essigester 1:2)

ESI-MS (m/z): nicht aktiv.

$[\alpha]_D^{20} = -10.3$ ; c = 0.89 (MeOH)

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (200.16).

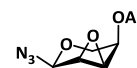
**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 4.47 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 8.8$  Hz, H1); 3.96 (dd, 1H,  $^2J = 12.7$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 2.1$  Hz, H5a); 3.80-3.79 (m, 1H, H4); 3.65 (dd, 1H,  $^2J = 12.7$  Hz,  $^3J_{H5b,H4}$

= 1.2 Hz, H5b); 3.52 (dd, 1H,  $^3J_{H3,H2} = 9.9$  Hz,  $^3J_{H3,H4} = 3.3$  Hz, H3); 3.41 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 9.9$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 8.9$  Hz, H2).

$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC] (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 90.88 (C1); 73.30 (C3); 69.91 (C5); 69.43 (C4); 65.26 (C2).

#### 4-O-Acetyl-2,3-anhydro- $\alpha$ -D-ribofuranosylazid (139)

( $\alpha$ -Ac-2,3-Anhydro-Rib- $\text{N}_3$ )



300 mg (1.91 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2,3-Anhydro-Rib- $\text{N}_3$  (**134**) werden unter Argon in 3 mL absol. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 5 mL (61.9 mmol, 32 Äquiv.) Pyridin sowie 2.5 mL (26.4 mmol, 14 Äquiv.) Essigsäureanhydrid zugegeben, zunächst eine Stunde bei 0 °C und dann über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 5 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. wird eine Stunde stark gerührt, mit Dichlormethan verdünnt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand über eine dünne Kieselgelschicht (Cyclohexan/Essigester 4:1) gereinigt.

Farbloses Öl;

Ausbeute: 380 mg (1.91 mmol, quant.)

$R_f = 0.76$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +353.5$ ;  $c = 0.98$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$  (199.16).

Ber.: C 42.21% H 4.55% N 21.10%

Gef.: C 42.03% H 4.67% N 20.68%

$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ] (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.36 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 3.0$  Hz, H1); 5.12 (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = 9.4$  Hz,  $^3J_{H4,H5b} = 5.7$  Hz,  $^3J_{H4,H3} = 1.8$  Hz, H4); 3.74 (dd, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 9.4$  Hz, H5a); 3.62 (ddd, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 5.7$  Hz,  $^4J_{H5b,H3} = 0.6$  Hz, H5b); 3.52 (ddd, 1H,  $^3J_{H3,H2} = 4.2$  Hz,  $^3J_{H3,H4} = 1.8$  Hz,  $^4J_{H3,H5b} = 0.7$  Hz, H3); 3.47 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 4.2$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 3.0$  Hz, H2); 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ac).

$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC] (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.42 (CO-Ac); 82.99 (C1); 66.17 (C4); 58.63 (C5); 53.96 (C2); 51.10 (C3); 20.84 ( $\text{CH}_3$ -Ac).

#### 2,3-Anhydro-4-O-tert-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylazid (140)

( $\alpha$ -2,3-Anhydro-4-TBDPS-Rib- $\text{N}_3$ )



In 5 mL absol. Dichlormethan werden 200 mg (1.27 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2,3-Anhydro-Rib- $\text{N}_3$  (**134**) gelöst, mit einer Spatelspitze 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) sowie mit 0.5 mL (3.61 mmol, 2.8 Äquiv.) Triethylamin versetzt und auf 0 °C gekühlt. Langsam werden 0.36 mL (1.40 mmol, 1.1 Äquiv.) tert-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft. Nach zwei Stunden zeigt sich dünnschichtchromatographisch nur ein geringer Umsatz, woraufhin erneut 1.0 mL (7.21 mmol, 5.7 Äquiv.) Triethylamin und 0.72 mL (2.80 mmol, 2.2 Äquiv.) tert-Butyldiphenylsilylchlorid zugegeben werden. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Mischung wird mit Dichlormethan verdünnt und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg.

gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt flashchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid (Cyclohexan/Essigester 40:1) gereinigt.

Schwach gelbliches Öl;

Ausbeute: 483 mg (1.22 mmol, 96%)

$R_f = 0.43$  (Cyclohexan/Essigester 10:1)

ESI-MS (m/z): 418.14 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 418.16); 434.12 ( $[M+K]^+$ , ber.: 434.13).

$[\alpha]_D^{20} = +142.1$ ;  $c = 0.99$  (CHCl<sub>3</sub>)

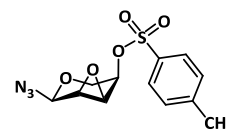
C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si (395.53).

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.76-7.72 (m, 2H, H<sub>2</sub>-Ph); 7.70-7.66 (m, 2H, H<sub>6</sub>-Ph); 7.49-7.39 (m, 6H, H<sub>3</sub>-Ph, H<sub>4</sub>-Ph, 5-Ph); 5.27 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 3.2$  Hz, H<sub>1</sub>); 4.09 (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = 9.9$  Hz,  $^3J_{H4,H5b} = 5.7$  Hz,  $^3J_{H4,H3} = 1.5$  Hz, H<sub>4</sub>); 3.79 (t\*, 1H,  $^2J = ^3J_{H5a,H4} = 10.5$  Hz, H<sub>5a</sub>); 3.42 (ddd, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 5.7$  Hz,  $^4J_{H5b,H3} = 0.9$  Hz, H<sub>5b</sub>); 3.35 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 4.2$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 3.2$  Hz, H<sub>2</sub>); 3.20 (dt\*, 1H,  $^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 4.3$  Hz,  $^4J_{H3,H5b} = 1.2$  Hz, H<sub>3</sub>); 1.09 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 135.81; 135.76 (C<sub>2</sub>-, C<sub>6</sub>-Ph); 133.34; 133.07 (C<sub>1</sub>-Ph); 130.23; 130.15 (C<sub>4</sub>-Ph); 128.01; 127.96 (C<sub>3</sub>-, C<sub>5</sub>-Ph); 83.01 (C<sub>1</sub>); 66.16 (C<sub>4</sub>); 60.85 (C<sub>5</sub>); 54.51 (C<sub>2</sub>); 53.81 (C<sub>3</sub>); 26.87 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 19.25 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 2,3-Anhydro-4-O-(*p*-toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-ribopyranosylazid (**141**)

( $\alpha$ -2,3-Anhydro-4-Tos-Rib-N<sub>3</sub>)



3.0 g (19.1 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2,3-Anhydro-Rib-N<sub>3</sub> (**134**) werden in 75 mL absol. Dichlormethan gelöst, mit 6.6 mL (47.7 mmol, 2.5 Äquiv.) Triethylamin versetzt und auf 0 °C gekühlt. Langsam werden im Argongegenstrom eine Spatelspitze 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) sowie 6.4 g (33.4 mmol, 1.75 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben. Nach einer Stunde bei 0 °C lässt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt 15 Stunden weiter. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit kaltem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand reinigt man flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1).

Farbloses Öl;

Ausbeute: 5.27 g (16.9 mmol, 89%)

$R_f = 0.46$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS (m/z): 334.06 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 334.05).

$[\alpha]_D^{20} = +210.9$ ;  $c = 0.98$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (311.31).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.82 (d, 2H,  $^3J_{H2,H3} = ^3J_{H6,H5} = 8.3$  Hz, H<sub>2</sub>-Ph, H<sub>6</sub>-Ph); 7.37 (d, 2H,  $^3J_{H3,H2} = ^3J_{H5,H6} = 8.0$  Hz, H<sub>3</sub>-Ph, H<sub>5</sub>-Ph); 5.34 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 3.0$  Hz, H<sub>1</sub>); 4.87 (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = 9.9$  Hz,  $^3J_{H4,H5b} = 5.8$  Hz,  $^3J_{H4,H3} = 1.7$  Hz, H<sub>4</sub>); 3.79 (dd, 1H,  $^2J = 10.9$ ,  $^3J_{H5a,H4} = 10.1$  Hz, H<sub>5a</sub>); 3.54 (ddd, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 5.8$  Hz,  $^4J_{H5b,H3} = 0.8$  Hz, H<sub>5b</sub>); 3.48 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} =$

4.1 Hz,  $^3J_{H2,H1} = 3.1$  Hz, H2); 3.41 (dt\*, 1H,  $^3J_{H3,H2} = 4.1$  Hz,  $^3J_{H3,H4} = ^4J_{H3,H5b} = 1.2$  Hz, H3); 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 145.66 (C1-Ph); 133.38 (C4-Ph); 130.23 (C3-, C5-Ph); 127.94 (C2-, C6-Ph); 82.63 (C1); 72.43 (C4); 58.27 (C5); 54.84 (C2); 51.08 (C3); 21.82 (CH<sub>3</sub>-Ph).

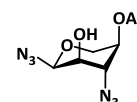
### Epoxidöffnung an 4-O-Acetyl-2,3-anhydro-α-D-ribofuranosylazid (139)

100 mg (502 μmol, 1.0 Äquiv.) α-Ac-2,3-Anhydro-Rib-N<sub>3</sub> (**139**) werden in 1.5 mL (11.4 mmol, 22.7 Äquiv.) Trimethylsilylazid gelöst. Man rührt fünf Minuten und spritzt dann 0.1 mL (789 μmol, 1.6 Äquiv.) Bortrifluorid-Diethyletherat zu. Nach zwei Tagen ist der Umsatz vollständig. Die Reaktionskontrolle sowie die wässrige Aufarbeitung sind identisch mit den vorherigen Epoxidöffnungen. Es lassen sich zwei Produkte im DC nachweisen, die im Verhältnis 1.0:0.2 vorliegen, wie eine <sup>1</sup>H-NMR-Analyse der Rohmischung zeigt. Die Produkte lassen sich flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1 auf 1:1) trennen.

#### Hauptprodukt:

#### 4-O-Acetyl-3-azido-3-desoxy-α-D-xylopyranosylazid (142a)

(α-4-Ac-3-N<sub>3</sub>-Xyl-N<sub>3</sub>)



Farbloses Öl;

Ausbeute: 72 mg (297 μmol, 59%)

$R_f = 0.63$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS (m/z): nicht aktiv.

$[\alpha]_D^{20} = +314.6$ ; c = 0.25 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (242.19).

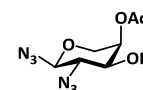
**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.38 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 3.9$  Hz, H1); 4.76 (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = 10.3$  Hz,  $^3J_{H4,H3} = 9.5$  Hz,  $^3J_{H4,H5b} = 5.6$  Hz, H4); 3.91 (dd, 1H,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 5.6$  Hz, H5b); 3.71-3.60 (m, 3H, H2, H3, H5a); 2.30 (d, 1H,  $^3J_{OH,H2} = 7.7$  Hz, OH); 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ac).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 169.91 (CO-Ac); 88.85 (C1); 70.58 (C2); 69.53 (C4); 63.65 (C3); 60.72 (C5); 20.85 (CH<sub>3</sub>-Ac).

#### Nebenprodukt:

#### 4-O-Acetyl-2-azido-2-desoxy-α-D-arabinopyranosylazid (142b)

(α-4-Ac-2-N<sub>3</sub>-Ara-N<sub>3</sub>)



Farbloses Öl;

Ausbeute: 14 mg (57.8 μmol, 12%)

$R_f = 0.36$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS (m/z): nicht aktiv.

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (242.19).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.12-5.10 (m, 1H, H4); 4.48 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 8.7$  Hz, H1); 4.16 (dd, 1H,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 2.0$  Hz, H5a); 3.70 (dd, 1H,  $^3J_{H3,H2} = 9.8$  Hz,  $^3J_{H3,H4} = 3.4$  Hz,

H3); 3.64 (dd, 1H,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 1.3$  Hz, H5b); 3.47 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 9.7$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 9.0$  Hz, H2); 2.38 (s<sub>b</sub>, 1H, OH); 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ac).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 169.97 (CO-Ac); 89.85 (C1); 71.16 (C3); 69.67 (C4); 66.33 (C5); 64.00 (C2); 21.17 (CH<sub>3</sub>-Ac).

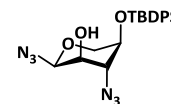
### Epoxidöffnung von 2,3-Anhydro-4-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-ribopyranosylazid (**140**)

250 mg (632  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2,3-Anhydro-4-TBDPS-Rib-N<sub>3</sub> (**140**) werden in 1.0 mL Trimethylsilylazid und 0.5 mL absol. Toluol gelöst. Man rührt fünf Minuten bei Raumtemp. und spritzt dann 160  $\mu$ L (1.26 mmol, 2.0 Äquiv.) Bortrifluorid-Diethyletherat zu. Durch die Entnahme kleiner Proben und deren Hydrolyse mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. lässt sich die Reaktion dünnschichtchromatographisch kontrollieren. Nach zwei Tagen ist der Umsatz vollständig. Es wird mit 100 mL Toluol verdünnt und dreimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die organische Phase trocknet man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Die Reinigung erfolgt flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1). Eine <sup>1</sup>H-NMR-Analyse zeigt, dass es sich um ein Gemisch aus drei Produkten im Verhältnis 0.66:0.19:0.15 handelt, das sich flashchromatographisch nicht weiter an Kieselgel trennen lässt. Die Isolierung der einzelnen Produkte gelingt erst durch präparative HPLC mit einem konstantem Laufmittelverhältnis von Acetonitril/Wasser von 9:1.

#### Hauptprodukt:

#### 3-Azido-4-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-3-desoxy- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (**143a**)

( $\alpha$ -3-N<sub>3</sub>-4-TBDPS-Xyl-N<sub>3</sub>)



Farbloses Öl;

Ausbeute: 152 mg (346  $\mu$ mol, 55%)

$R_f = 0.24$  (Cyclohexan/Essigester 10:1); präparative HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 9:1):  $R_t = 18.7$  min.

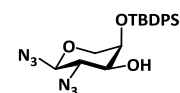
ESI-MS (m/z): 480.20 ([M+H+MeCN]<sup>+</sup>, ber.: 480.22).

$[\alpha]_D^{20} = +130.1$ ; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Si (438.56).

<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.74-7.72 (m, 2H, H2-Ph); 7.70-7.68 (m, 2H, H6-Ph); 7.49-7.40 (m, 6H, H3-, H4-, H5-Ph); 5.18 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 3.9$  Hz, H1); 3.65-3.54 (m, 3H, H3, H4, H5a); 3.47 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 9.2$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 4.0$  Hz, H2); 3.38-3.35 (m, 1H, H5b); 2.45 (s<sub>b</sub>, 1H, OH); 1.10 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 135.94; 135.84 (C2-, C6-Ph); 133.35; 132.44 (C1-Ph); 130.26; 130.23 (C4-Ph); 127.98 (C3-, C5-Ph); 88.69 (C1); 70.60 (C2); 69.84; 67.56 (C3, C4); 64.21 (C5); 26.94 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 19.34 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

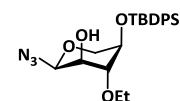
Nebenprodukt I:**2-Azido-4-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-2-desoxy- $\alpha$ -D-arabinopyranosylazid (143b)**( $\alpha$ -2-N<sub>3</sub>-4-TBDPS-Ara-N<sub>3</sub>)

Farbloses Öl;

Ausbeute: 44 g (100  $\mu$ mol, 16%) $R_f$  = 0.22 (Cyclohexan/Essigester 10:1); präparative HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 9:1):  $R_t$  = 16.1 min.ESI-MS (m/z): 480.20 ([M+H+MeCN]<sup>+</sup>, ber.: 480.22). $[\alpha]_D^{20}$  = -23.5; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Si (438.56).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.73 (m, 2H, H<sub>2</sub>-Ph); 7.71-7.68 (m, 2H, H<sub>6</sub>-Ph); 7.48-7.40 (m, 6H, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-, H<sub>5</sub>-Ph); 4.35 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub></sub> = 8.3 Hz, H<sub>1</sub>); 3.96-3.93 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.75 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5a</sub>,H<sub>4</sub></sub> = 2.5 Hz, H<sub>5a</sub>); 3.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub></sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>2</sub>,H<sub>1</sub></sub> = 8.5 Hz, H<sub>2</sub>); 3.50-3.44 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 3.26 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5b</sub>,H<sub>4</sub></sub> = 1.1 Hz, H<sub>5b</sub>); 2.45 (s<sub>b</sub>, 1H, OH); 1.12 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 135.95; 135.93 (C<sub>2</sub>-Ph u. C<sub>6</sub>-Ph); 132.97; 132.28 (C<sub>1</sub>-Ph); 130.45; 130.35 (C<sub>4</sub>-Ph); 128.23; 128.04 (C<sub>3</sub>-Ph u. C<sub>5</sub>-Ph); 89.42 (C<sub>1</sub>); 72.84; 69.74 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>); 67.76 (C<sub>5</sub>); 64.36 (C<sub>2</sub>); 27.10 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 19.60 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Nebenprodukt II:**4-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-3-*O*-ethyl- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (143c)**( $\alpha$ -3-Et-4-TBDPS-Xyl-N<sub>3</sub>)

Farbloses Öl;

Ausbeute: 35 mg (79  $\mu$ mol, 12%) $R_f$  = 0.21 (Cyclohexan/Essigester 10:1); präparative HPLC: (MeCN:H<sub>2</sub>O 9:1):  $R_t$  = 22.2 min.ESI-MS (m/z): 464.22 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 464.20). $[\alpha]_D^{20}$  = +30.1; c = 1.0 (CHCl<sub>3</sub>)C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si (441.60).

<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.73-7.69 (m, 4H, H<sub>2</sub>-Ph, H<sub>6</sub>-Ph); 7.49-7.39 (m, 6H, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-, H<sub>5</sub>-Ph); 4.79 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub></sub> = 1.8 Hz, H<sub>1</sub>); 3.71-3.66 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5a</sub>); 3.59-3.53 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5b</sub>); 3.49 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub> = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.10 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 1.07 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 135.97; 135.89 (C<sub>2</sub>-, C<sub>6</sub>-Ph); 132.96; 132.42 (C<sub>1</sub>-Ph); 130.34 (C<sub>4</sub>-Ph); 128.06; 128.05 (C<sub>3</sub>-, C<sub>5</sub>-Ph); 87.26 (C<sub>1</sub>); 78.13 (C<sub>3</sub>); 70.83; 69.52 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 67.01; 66.96 (C<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 27.03 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 19.26 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 15.55 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

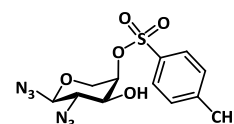
### Epoxidöffnung von 2,3-Anhydro-4-*O*-(*p*-toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-ribopyranosylazid (**141**)

3.0 g (9.64 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2,3-Anhydro-4-Tos-Rib-N<sub>3</sub> (**141**) werden in 8.1 mL Trimethylsilylazid und 2 mL absol. Toluol gelöst. Man rührt fünf Minuten bei Raumtemp. und spritzt dann 2.4 mL Bortrifluoriddiethyltherat zu. Durch die Entnahme kleiner Proben und deren Hydrolyse mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. lässt sich die Reaktion dünnschichtchromatographisch kontrollieren. Nach zwei Tagen ist der Umsatz vollständig, wobei auf der DC drei Verbindungen zu beobachten sind. Es wird mit 100 mL Toluol verdünnt und dreimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die organische Phase trocknet man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Die drei Produkte, die laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse im Verhältnis 1.00:0.71:0.04 vorliegen, lassen sich flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1 auf 4:1) trennen.

#### Hauptprodukt:

#### 2-Azido-2-desoxy-4-*O*-(*p*-toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-arabino-pyranosylazid (**144b**)

( $\alpha$ -2-N<sub>3</sub>-4-Tos-Ara-N<sub>3</sub>)



Farblose Kristalle;

Ausbeute: 2.01 g (5.69 mmol, 59%)

$R_f = 0.20$  (Cyclohexan/Essigester 2:1);

Schmp.: 118 °C

ESI-MS ( $m/z$ ): 377.09 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 377.06); 731.18 ( $[2M+Na]^+$ , ber.: 731.14).

$[\alpha]_D^{20} = -31.0$ ;  $c = 1.4$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (354.34).

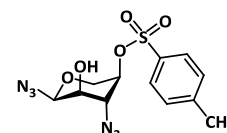
<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.84 (d, 2H, <sup>3</sup> $J_{H2,H3} = ^3J_{H6,H5} = 8.4$  Hz, H2-Ph, H6-Ph); 7.37 (d, 2H, <sup>3</sup> $J_{H3,H2} = ^3J_{H5,H6} = 8.0$  Hz, H3-Ph, H5-Ph); 4.81 (ddd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H4,H3} = 3.3$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H4,H5a} = 2.3$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H4,H5b} = 1.0$  Hz, H4); 4.43 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{H1,H2} = 8.6$  Hz, H1); 4.08 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J = 13.6$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H5a,H4} = 2.3$  Hz, H5a); 3.65 (ddd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H3,H2} = 9.9$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H3,OH} = 6.5$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H3,H4} = 3.4$  Hz, H3); 3.58 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J = 13.6$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H5b,H4} = 1.1$  Hz, H5b); 3.43 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H2,H3} = 10.0$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H2,H1} = 8.6$  Hz, H2); 2.87 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{OH,H3} = 6.7$  Hz, OH); 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 145.76 (C1-Ph); 133.08 (C4-Ph); 130.21 (C3-, C5-Ph); 128.08 (C2-, C6-Ph); 89.62 (C1); 76.54 (C4); 70.63 (C3); 66.15 (C5); 63.48 (C2), 21.85 (CH<sub>3</sub>-Ph).

#### Nebenprodukt I:

#### 3-Azido-3-desoxy-4-*O*-(*p*-toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-xylo-pyranosylazid (**144a**)

( $\alpha$ -3-N<sub>3</sub>-4-Tos-Xyl-N<sub>3</sub>)



Farbloses Öl;

Ausbeute: 1.37 g (9.64 mmol, 40%)

$R_f = 0.35$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS ( $m/z$ ): 377.07 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 377.06); 731.17 ( $[2M+Na]^+$ , ber.: 731.14).

$[\alpha]_D^{20} = +226.6$ ;  $c = 0.92$  (CHCl<sub>3</sub>)



$C_{12}H_{14}N_6O_5S$  (354.34).

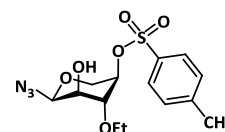
**$^1H$ -NMR [ $^1H$ -COSY]** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.82 (d, 2H,  $^3J_{H2,H3} = ^3J_{H6,H5} = 8.3$  Hz, H2-Ph, H6-Ph); 7.37 (d, 2H,  $^3J_{H3,H2} = ^3J_{H5,H6} = 8.0$  Hz, H3-Ph, H5-Ph); 5.31 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 4.0$  Hz, H1); 4.21 (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = 10.4$  Hz,  $^3J_{H4,H3} = 9.5$  Hz,  $^3J_{H4,H5b} = 5.7$  Hz, H4); 3.93 (dd, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 5.7$  Hz, H5b); 3.80 (t\*, 1H,  $^2J = ^3J_{H5a,H4} = 11.1$  Hz, H5a); 3.57 (t\*, 1H,  $^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 9.5$  Hz, H3); 3.50 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 9.8$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 4.1$  Hz, H2); 2.56 (s<sub>b</sub>, 1H, OH); 2.45 (s, 3H,  $CH_3$ -Ph).

**$^{13}C$ -NMR [HSQC]** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 145.81 (C1-Ph); 132.63 (C4-Ph); 130.09 (C3-, C5-Ph); 128.05 (C2-, C6-Ph); 88.56 (C1); 75.22 (C4); 70.57 (C2); 63.65 (C3); 61.12 (C5); 21.80 ( $CH_3$ -Ph).

### Nebenprodukt II:

#### **3-O-Ethyl-4-O-(*p*-toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (144c)**

( $\alpha$ -3-Et-4-Tos-Xyl-N<sub>3</sub>)



Farbloses Öl;

Ausbeute: 26.5 mg (74  $\mu$ mol, 0.6%)

$R_f = 0.24$  (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS (m/z): 380.11 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 380.09); 737.27 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 737.19).

$[\alpha]_D^{20} = +128.1$ ; c = 0.95 ( $CHCl_3$ )

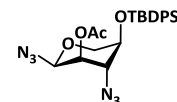
$C_{14}H_{19}N_3O_6S$  (357.38).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.82 (d, 2H,  $^3J_{H2,H3} = ^3J_{H6,H5} = 8.3$  Hz, H2-Ph, H6-Ph); 7.37 (d, 2H,  $^3J_{H3,H2} = ^3J_{H5,H6} = 8.0$  Hz, H3-Ph, H5-Ph); 5.25 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 3.8$  Hz, H1); 4.34 (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = 9.2$  Hz,  $^3J_{H4,H3} = 8.3$  Hz,  $^3J_{H4,H5b} = 5.2$  Hz, H4); 3.90 (dd, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 5.2$  Hz, H5b); 3.81 (dd, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 9.4$  Hz, H5a); 3.58 (m, 3H, H2,  $CH_2$ - $CH_3$ ); 3.45 (t\*, 1H,  $^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 8.2$  Hz, H3); 2.46 (s, 3H,  $CH_3$ -Ph); 1.01 (t, 3H,  $^3J_{CH3,CH2} = 7.0$  Hz,  $CH_2CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR [HSQC, HMBC]** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 145.47 (C1-Ph); 133.42 (C4-Ph); 130.12 (C3-, C5-Ph); 128.08 (C2-, C6-Ph); 88.64 (C1); 78.24 (C3); 76.98 (C4); 71.22 (C2); 68.76 ( $CH_2CH_3$ ); 62.37 (C5); 21.85 ( $CH_3$ -Ph); 15.48 ( $CH_2CH_3$ ).

### **Acetylierung der Reaktionsprodukte der Epoxidöffnung von 2,3-Anhydro-4-O-*tert*-butyldi-phenylsilyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylazid (140)**

Der oben beschriebene Ansatz zur Epoxidöffnung von  $\alpha$ -2,3-Anhydro-4-TBDPS-Rib-N<sub>3</sub> (**140**) wird wiederholt, jedoch das Produktgemisch in 4.0 mL Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 2.0 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Man lässt auf Raumtemp. erwärmen und rührt über Nacht. Es wird im Hochvakuum eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. sowie ges.  $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über  $Na_2SO_4$  wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und die einzelnen Produkte flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Essigester 45:1 auf 20:1) getrennt.

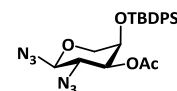
Hauptprodukt:**2-O-Acetyl-3-azido-4-O-tert-butylidiphenylsilyl-3-desoxy- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (145a)** $(\alpha\text{-Ac-3-N}_3\text{-4-TBDPS-Xyl-N}_3)$ 

Farbloses Öl;

Ausbeute: 162 mg (335  $\mu$ mol, 53%) $R_f = 0.15$  (Petrolether/Essigester 20:1)ESI-MS ( $m/z$ ): 481.24 ( $[M+H]^+$ , ber.: 481.20); 503.19 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 503.18); 519.16 ( $[M+K]^+$ , ber.: 519.16). $[\alpha]_D^{20} = +106.7$ ;  $c = 1.0$  ( $\text{CHCl}_3$ ) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$  (480.59).

**$^1\text{H-NMR}$  [ $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ ] (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.72-7.69 (m, 2H, H2-Ph); 7.67-7.64 (m, 2H, H6-Ph); 7.49-7.38 (m, 6H, H3-, H4-, H5-Ph); 5.39 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 4.2$  Hz, H1); 4.54 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 10.4$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 4.2$  Hz, H2); 3.77 (dd, 1H,  $^3J_{H3,H2} = 10.3$  Hz,  $^3J_{H3,H4} = 9.0$  Hz, H3); 3.62 (t\*, 1H,  $^2J = ^3J_{H5a,H4} = 10.0$  Hz, H5a); 3.56 (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = 10.4$  Hz,  $^3J_{H4,H3} = 8.6$  Hz,  $^3J_{H4,H5b} = 4.2$  Hz, H4); 3.36 (dd, 1H,  $^2J = 10.4$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 4.6$  Hz, H5b); 2.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ); 1.08 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [HSQC] (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 170.08 (CO-Ac); 135.97; 135.89 (C2-Ph u. C6-Ph); 133.39; 132.50 (C1-Ph); 130.29; 130.22 (C4-Ph); 128.00; 127.96 (C3-Ph u. C5-Ph); 86.15 (C1); 71.33 (C2); 69.88 (C4); 64.60 (C3); 63.69 (C5); 26.95 ( $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ); 20.87 ( $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ); 19.39 (Si-C( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>).

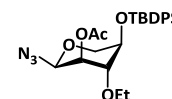
Nebenprodukt I:**3-O-Acetyl-2-azido-4-O-tert-butylidiphenylsilyl-2-desoxy- $\alpha$ -D-arabinopyranosylazid (145b)** $(\alpha\text{-Ac-2-N}_3\text{-4-TBDPS-Ara-N}_3)$ 

Farbloses Öl;

Ausbeute: 37 mg (77.0  $\mu$ mol, 12%) $R_f = 0.13$  (Petrolether/Essigester 20:1)ESI-MS ( $m/z$ ): 503.19 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 503.18); 519.16 ( $[M+K]^+$ , ber.: 519.16). $[\alpha]_D^{20} = -8.1$ ;  $c = 0.98$  ( $\text{CHCl}_3$ ) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$  (480.59).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.70-7.63 (m, 4H, H2-Ph, H6-Ph); 7.46-7.36 (m, 6H, H3-Ph, H4-Ph, 5-Ph); 4.64 (dd, 1H,  $^3J_{H3,H2} = 10.3$  Hz,  $^3J_{H3,H4} = 2.9$  Hz, H3); 4.41 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 8.7$  Hz, H1); 4.04 (t\*, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = ^3J_{H4,H3} = 2.2$  Hz, H4); 3.90 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 10.3$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 8.7$  Hz, H2); 3.73 (dd, 1H,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 2.4$  Hz, H5a); 3.36 (dd, 1H,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 0.6$  Hz, H5b); 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ); 1.12 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  [DEPT] (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 170.08 (CO-Ac); 135.97; 135.90 (C2-, C6-Ph); 133.27; 132.72 (C1-Ph); 130.28; 130.23 (C4-Ph); 128.00; 127.94 (C3-, C5-Ph); 89.73 (C1); 73.86 (C3); 68.43 (C5); 67.88 (C4); 60.97 (C2); 26.92 ( $\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu}$ ); 20.95 ( $\text{CH}_3\text{-Ac}$ ); 19.60 (Si-C( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>).

Nebenprodukt II:**2-O-Acetyl-4-O-tert-butylidiphenylsilyl-3-O-ethyl- $\alpha$ -D-xylopyranosylazid (145c)** $(\alpha\text{-Ac-3-Et-4-TBDPS-Xyl-N}_3)$ 

Farbloses Öl

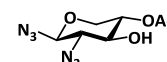
Ausbeute: 33 mg (68.2  $\mu$ mol, 11%) $R_f = 0.21$  (Petrolether/Essigester 20:1)ESI-MS ( $m/z$ ): 506.21 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 506.21); 522.19 ( $[M+K]^+$ , ber.: 522.18). $[\alpha]_D^{20} = +120.3$ ;  $c = 1.0$  ( $CHCl_3$ ) $C_{25}H_{33}N_3O_5Si$  (483.63).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.73 (m, 2H, H2-Ph); 7.70-7.68 (m, 2H, H6-Ph); 7.47-7.37 (m, 6H, H3-, H4-, H5-Ph); 5.32 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 4.1$  Hz, H1); 4.65 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 9.3$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 4.1$  Hz, H2); 3.84-3.68 (m, 3H, H4,  $CH_2CH_3$ ); 3.60 (t\*, 1H,  $^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 8.8$  Hz, H3); 3.53 (dd, 1H,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 10.0$  Hz, H5a); 3.23 (dd, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 5.3$  Hz, H5b); 2.13 (s, 3H,  $CH_3$ -Ac); 1.14 (t, 3H,  $^3J_{CH_3,CH_2} = 7.0$  Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.08 (s, 9H,  $CH_3$ - $^t$ Bu).

**$^{13}C$ -NMR [DEPT]** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.30 (CO-Ac); 136.03; 135.92 (C2-, C6-Ph); 134.03; 132.95 (C1-Ph); 130.17; 130.02 (C4-Ph); 127.95; 127.82 (C3-, C5-Ph); 86.84 (C1); 79.25 (C3); 72.41 (C2); 70.96 (C4); 68.96 ( $CH_2CH_3$ ); 64.35 (C5); 27.03 ( $CH_3$ - $^t$ Bu); 20.99 ( $CH_3$ -Ac); 19.35 (Si-C( $CH_3$ ) $_3$ ); 15.69 ( $CH_2CH_3$ ).

**5.19 Experimente zu Kapitel 3.4.6****Inversion von Position 4 von 2-Azido-2-desoxy-4-O-(*p*-toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-arabinopyranosylazid (144b)**

1.6 g (5.14 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2-N $_3$ -4-Tos-Ara-N $_3$  (**144b**) werden in 150 mL Toluol gelöst und mit 1.2 g (4.54 mmol, 0.9 Äquiv.) 18-Krone-6 und 3.5 g (18.2 mmol, 3.5 Äquiv.) Cäsiumacetat versetzt. Man erhitzt zwei Tage auf 70 °C. Da sich dünnschichtchromatographisch noch Startmaterial nachweisen lässt, wird einen weiteren Tag auf 85 °C erwärmt, um die Reaktion zu vervollständigen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt, wobei zwei Produkte im Verhältnis 1.0:0.6 erhalten werden.

Hauptprodukt:**4-O-Acetyl-2-azido-2-desoxy- $\beta$ -L-xylopyranosylazid (146a)** $(\beta\text{-4-Ac-2-N}_3\text{-Xyl-N}_3)$ 

Farblose Flüssigkeit;

Ausbeute: 183 mg (756  $\mu$ mol, 15%) $R_f = 0.40$  (Cyclohexan/Essigester 1:1)ESI-MS ( $m/z$ ): nicht ESI-aktiv. $[\alpha]_D^{20} = +38.3$ ;  $c = 0.99$  ( $CHCl_3$ )

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (242.19).

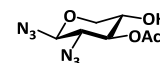
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.82 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5a</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5b</sub> = 5.4 Hz, H4); 4.49 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 8.8 Hz, H1); 4.13 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5b,H4</sub> = 5.4 Hz, H5b); 3.60 (t\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 9.4 Hz, H3); 3.30 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5a,H4</sub> = 10.1 Hz, H5a); 3.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 9.0 Hz, H2); 3.16 (s<sub>b</sub>, 1H, OH); 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ac).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.96 (CO-Ac); 89.70 (C1); 73.38 (C3); 70.98 (C4); 65.82 (C2); 64.65 (C5); 20.90 (CH<sub>3</sub>-Ac).

Nebenprodukt:

### 3-O-Acetyl-2-azido-2-desoxy-β-L-xylopyranosylazid (146b)

(β-3-Ac-2-N<sub>3</sub>-Xyl-N<sub>3</sub>)



Farblose Flüssigkeit;

Ausbeute: 113 mg (467 μmol, 9%)

R<sub>f</sub> = 0.31 (Cyclohexan/Essigester 1:1)

ESI-MS (m/z): nicht ESI-aktiv.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +52.8; c = 0.98 (CHCl<sub>3</sub>)

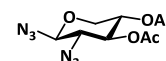
C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (242.19).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.79 (t\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 9.5 Hz, H3); 4.55 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1,H2</sub> = 8.8 Hz, H1); 4.09 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5a,H4</sub> = 5.5 Hz, H5a); 3.75 (dt\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5b</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5a</sub> = 5.5 Hz, H4); 3.35 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5b,H4</sub> = 10.4 Hz, H5b); 3.29 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 9.0 Hz, H2); 3.03 (s<sub>b</sub>, 1H, OH); 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ac).

<sup>13</sup>C-NMR [HSQC] (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.90 (CO-Ac); 89.69 (C1); 76.48 (C3); 68.63 (C4); 67.64 (C5); 63.36 (C2); 21.00 (CH<sub>3</sub>-Ac).

### 3,4-Di-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-β-L-xylopyranosylazid (147)

(β-Ac<sub>2</sub>-2-N<sub>3</sub>-Xyl-N<sub>3</sub>)



**Methode A:** In 100 mL DMSO werden 1.5 g (3.79 mmol, 1.0 Äquiv.) α-Ac-2-N<sub>3</sub>-4-Tos-Ara-N<sub>3</sub> (**148**) gelöst und mit 6.0 g (31.3 mmol, 8.25 Äquiv.) Cäsiumacetat versetzt. Diese Lösung erhitzt man auf 60 °C, rührt drei Tage und dann weitere zwei Tage bei 70 °C. Nach dem Abkühlen werden 150 mL Wasser und 150 mL Diethylether zugegeben und kurz stark gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden für Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand reinigt man flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 6:1).

Farbloser Feststoff;

Ausbeute: 270 mg (947 μmol, 25%)

**Methode B:** Eine Lösung aus 150 mg (619 μmol, 0.65 Äquiv.) β-4-Ac-2-N<sub>3</sub>-Xyl-N<sub>3</sub> (**146a**) und 80 mg (330 μmol, 0.35 Äquiv.) β-3-Ac-2-N<sub>3</sub>-Xyl-N<sub>3</sub> (**146b**) in 2.0 mL absol. Dichlormethan wird mit 4.0 mL (49.6 mmol, 52.3 Äquiv.) Pyridin versetzt und bei 0 °C 2.0 mL (21.2 mmol, 22.3 Äquiv.) Essigsäureanhydrid zugetropft. Es wird eine Stunde bei 0 °C und vier Stunden bei

Raumtemp. gerührt. Die flüchtigen Komponenten werden im Hochvakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 6:1) gereinigt.

Farbloser Feststoff; Ausbeute: 224 mg (788  $\mu$ mol, 83%)

$R_f = 0.32$  (Cyclohexan/Essigester 4:1); Schmp.: 75.8 °C

$[\alpha]_D^{20} = +52.0$ ;  $c = 0.95$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (284.23). Ber.: C 38.03% H 4.26% N 29.57%

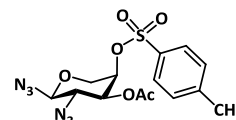
Gef.: C 38.24% H 4.24% N 28.58%

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.04 (t\*, 1H,  $^3J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 9.6$  Hz, H3); 4.94 (ddd, 1H,  $^3J_{H4,H5a} = ^3J_{H4,H3} = 9.9$  Hz,  $^3J_{H4,H5b} = 5.4$  Hz, H4); 4.57 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 8.7$  Hz, H1); 4.15 (dd, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J_{H5b,H4} = 5.4$  Hz, H5b); 3.38 (dd, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 10.1$  Hz, H5a); 3.35 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 9.7$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 8.8$  Hz, H2); 2.10; 2.02 (2x s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ac).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 169.96; 169.89 (CO-Ac); 89.74 (C1); 72.28 (C3); 68.56 (C4); 64.73 (C5); 63.53 (C2); 20.82; 20.76 (CH<sub>3</sub>-Ac).

### 3-O-Acetyl-2-azido-2-desoxy-4-O-(*p*-toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-arabinopyranosylazid (148)

( $\alpha$ -Ac-2-N<sub>3</sub>-4-Tos-Ara-N<sub>3</sub>)



Zu einer Lösung aus 1.80 g (5.08 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\alpha$ -2-N<sub>3</sub>-4-Tos-Ara-N<sub>3</sub> (**144b**) in 10.0 mL absol. Dichlormethan gibt man bei 0 °C 2.46 mL (30.5 mmol, 6.0 Äquiv.) Pyridin sowie 1.44 mL (15.2 mmol, 3.0 Äquiv.) Essigsäureanhydrid. Es wird über Nacht gerührt, und der Ansatz im Hochvakuum eingengt. Der Rückstand wird flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 6:1) gereinigt.

Farblose Kristalle; Ausbeute: 1.94 g (4.90 mmol, 96%)

$R_f = 0.65$  (Cyclohexan/Essigester 1:1); Schmp.: 122.0 °C

ESI-MS (m/z): 419.08 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 419.07).

$[\alpha]_D^{20} = -28.3$ ;  $c = 0.99$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (396.09). Ber.: C 42.42% H 4.07% N 21.20% S 8.09%

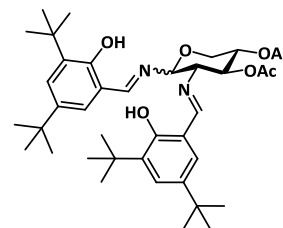
Gef.: C 41.70% H 4.12% N 25.60% S 8.14%

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.79 (d, 2H,  $^3J_{H2,H3} = ^3J_{H6,H5} = 8.3$  Hz, H2-Ph, H6-Ph); 7.37 (d, 2H,  $^3J_{H3,H2} = ^3J_{H5,H6} = 8.3$  Hz, H3-Ph, H5-Ph); 4.84 (m, 1H, H4); 4.67 (dd, 1H,  $^3J_{H3,H2} = 10.6$  Hz,  $^3J_{H3,H4} = 3.3$  Hz, H3); 4.46 (d, 1H,  $^3J_{H1,H2} = 8.8$  Hz, H1); 3.96 (dd, 1H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J_{H5a,H4} = 2.1$  Hz, H5a); 3.64 (dd, 1H,  $^3J_{H2,H3} = 10.6$  Hz,  $^3J_{H2,H1} = 8.9$  Hz, H2); 3.60 (d, 1H,  $^2J = 13.6$  Hz, H5b); 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph); 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ac).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 170.20 (CO-Ac); 145.57 (C1-Ph); 133.41 (C4-Ph); 130.21 (C3-, C5-Ph); 128.02 (C2-, C6-Ph); 89.70 (C1); 73.74 (C4); 71.07 (C3); 66.25 (C5); 60.21 (C2); 21.80 (CH<sub>3</sub>-Ph); 20.70 (CH<sub>3</sub>-Ac).

**3,4-Di-O-acetyl-1,2-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzylidenamino)-1,2-dideoxy- $\alpha,\beta$ -L-xylopyranose (150)**

( $\alpha,\beta$ -Ac<sub>2</sub>-2-*N*-Imino-Xyl-*N*-Imin)



In 20 mL frisch destilliertem Essigester werden 450 mg (1.58 mmol, 1.0 Äquiv.)  $\beta$ -Ac<sub>2</sub>-2-*N*<sub>3</sub>-Xyl-*N*<sub>3</sub> (**147**) gelöst, mit einer kleinen Spatelspitze Platin(IV)oxid versetzt und der Schlenkkolben dreimal rasch evakuiert und wieder mit Argon geflutet. Es wird erneut evakuiert, mit Wasserstoff geflutet und stark gerührt. Dünnschichtchromatographisch verfolgt man den Verlauf der Reduktion, wobei sich nach drei Stunden kein Edukt mehr nachweisen lässt. Nach Evakuieren und Fluten mit Argon wird der Katalysator über eine kurze Säule mit fest verdichtetem Hyflo® abfiltriert und diese mehrmals mit Essigester gewaschen. Das Filtrat befreit man im Vakuum vom Lösungsmittel, wobei das Wasserbad bei Raumtemp. gehalten wird. Der Rückstand wird zügig in 10 mL 2-Propanol aufgenommen, mit 927 mg (3.96 mmol, 2.5 Äquiv.) 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzaldehyd sowie zwei großen Spatelspitzen ausgeheiztem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Hinzu kommt ein Tropfen Essigsäure bevor zwei Tage bei Raumtemp. gerührt wird. Im Vakuum entfernt man das Lösungsmittel bei Raumtemperatur, schlämmt den Rückstand in Essigester auf und wäscht mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Das Lösungsmittel wird, wie zuvor beschrieben, entfernt und das Rohprodukt zunächst flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1) vorgereinigt. Die Trennung des Anomerengemischs erfolgt an neutralem Aluminiumoxid (Cyclohexan/Essigester 10:1).

**$\beta$ -Anomer (150b):** Gelblicher amorpher Feststoff;

Ausbeute: 621 mg (934  $\mu$ mol, 59% über 2 Stufen)

$R_f$  = 0.65 (Cyclohexan/Essigester 2:1);  $R_f$  [auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>] = 0.59 (Cyclohexan/Essigester 5:1)

HR-ESI-MS ( $m/z$ ): 665.4188 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 665.4166).

$[\alpha]_D^{20} = +153.7$ ;  $c = 1.0$  (CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (664.87).

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 12.87 (s, 1H, OH); 12.86 (s, 1H, OH); 8.56 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{NCH,H1} = 0.9$  Hz, N=CH-Ph1); 8.35 (s, 1H, N=CH-Ph2); 7.43 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H4,H6} = 2.4$  Hz, H4-Ph2); 7.41 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H4,H6} = 2.4$  Hz, H4-Ph1); 7.10 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H6,H4} = 2.4$  Hz, H6-Ph1); 7.07 (d, 1H, <sup>4</sup> $J_{H6,H4} = 2.4$  Hz, H6-Ph2); 5.58 (t\*, 1H, <sup>3</sup> $J_{H3,H4} = ^3J_{H3,H2} = 9.3$  Hz, H3); 5.16 (dt\*, 1H, <sup>3</sup> $J_{H4,H5a} = ^3J_{H4,H3} = 9.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H4,H5b} = 5.4$  Hz, H4); 4.98 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H1,H2} = 8.1$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H1,NCH} = 0.9$  Hz, H1); 4.35 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J = 11.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H5b,H4} = 5.4$  Hz, H5b); 3.70 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J = 11.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H5a,H4} = 10.2$  Hz, H5a); 3.41 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{H2,H3} = 9.1$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H2,H1} = 8.4$  Hz, H2); 2.11; 2.01 (2x s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ac); 1.47; 1.39; 1.30; 1.29 (4x s, 36H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC, HMBC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 170.31; 170.25 (CO-Ac, N=CH-Ph2); 169.78 (CO-Ac); 166.95 (N=CH-Ph1); 158.17 (2x C2-Ph); 140.50 (C3-Ph1); 140.40 (C3-Ph2); 136.90 (C5-Ph1); 136.87 (C5-Ph2); 128.22 (C4-Ph1); 128.05 (C4-Ph2); 127.11 (C6-Ph1); 126.58

(C6-Ph2); 117.59 (C1-Ph2); 117.40 (C1-Ph1); 93.29 (C1); 73.55 (C2); 73.40 (C3); 69.20 (C4); 64.84 (C5); 35.14 ; 35.12; 34.18 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 31.50; 29.53; 29.47 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 20.92; 20.85 (CH<sub>3</sub>-Ac).

**α-Anomer (150a):** Gelblicher amorpher Feststoff;

Ausbeute: 105 mg (158 μmol, 10% über 2 Stufen)

$R_f$  = 0.65 (Cyclohexan/Essigester 2:1)

$R_f$  [auf ALOX] = 0.51 (Cyclohexan/Essigester 5:1)

HR-ESI-MS (m/z): 665.4188 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 665.4166).

$[\alpha]_D^{20}$  = +39.3; c = 0.99 (CHCl<sub>3</sub>)

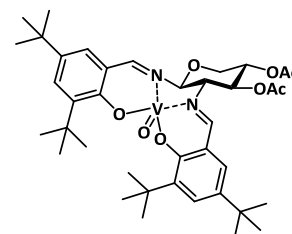
C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (664.87).

**<sup>1</sup>H-NMR [<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY]** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 13.33 (s, 1H, OH); 12.98 (s, 1H, OH); 8.55 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>NCH,H1</sub> = 1.6 Hz, N=CH-Ph1); 8.37 (s, 1H, N=CH-Ph2); 7.37 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 2.4 Hz, H4-Ph2); 7.35 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 2.4 Hz, H4-Ph1); 7.08 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 2.4 Hz, H6-Ph1); 7.03 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 2.4 Hz, H6-Ph2); 5.36 (m, 1H, H1); 5.25 (t\*, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H3,H2</sub> = 4.1 Hz, H3); 4.95 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H3</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5a</sub> = 3.0 Hz, H4); 4.34 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5a,H4</sub> = 2.8 Hz, H5a); 4.20 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5b,H4</sub> = 2.8 Hz, H5b); 3.78 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2,H3</sub> = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2,H1</sub> = 2.9 Hz, H2); 2.21; 2.16 (2x s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ac); 1.43; 1.38; 1.25 (3x s, 36H, CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR [HSQC]** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.74 (N=CH); 169.43 (CO-Ac); 169.23 (CO-Ac); 165.98 (N=CH); 158.21; 157.93 (C2-Ph); 140.40; 140.13 (C3-Ph); 136.73; 136.64 (C5-Ph); 127.82 (C4-Ph2); 127.74 (C4-Ph1); 127.18 (C2-Ph1); 126.60 (C2-Ph2); 117.73; 117.68 (C1-Ph); 87.90 (C1); 70.90 (C3); 68.44 (C2); 67.64 (C4); 65.56 (C5); 35.11; 35.10; 34.19; 34.16 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Bu); 31.51; 29.54; 29.52 (CH<sub>3</sub>-<sup>t</sup>Bu); 21.15; 21.11 (CH<sub>3</sub>-Ac).

**3,4-Di-O-acetyl-1,2-N,N'-bis-(3,5-di-tert-butylsalicylidenamino)-1,2-didesoxy-β-L-xylopyranose-vanadium(IV)-oxid (151)**

(β-Xyl-V(IV)-Komplex)



Zu einer heißen Lösung von 100 mg (364 μmol, 1.1 Äquiv.)

Vanadylsulfat-Hydrat in 7.5 mL absol. Ethanol werden rasch unter

einer Argonatmosphäre 215 mg (324 μmol, 1.0 Äquiv.) β-Ac<sub>2</sub>-2-N-Imino-Xyl-N-Imin (**150b**) gelöst in 0.8 mL Pyridin gegeben. Das Reaktionsgemisch rührt man fünf Minuten unter Rückfluss, wobei sich ein grüner Niederschlag bildet. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt, und der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt.

Intensiv grüner amorpher Feststoff;

Ausbeute: 170 mg (232 μmol, 72%)

$R_f$  = 0.47 (Cyclohexan/Essigester 2:1)

ESI-MS (m/z): 730.36 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 730.34); 752.33 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 752.32); 1481.67 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 1481.65); 2211.01 ([3M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 2210.99).

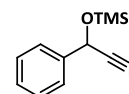
HR-ESI-MS (m/z): 730.3410 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 730.3398).

C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>V (729.80).

IR:  $\tilde{\nu}$  = 2956; 1756; 1611; 1535; 1413; 1363; 1272; 1253; 1232; 1176; 1062; 988 cm<sup>-1</sup>.

## 5.20 Experimente zu Kapitel 3.4.7

### *rac*-2-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)-acetonitril<sup>192</sup> (153)



In 10 mL absol. Toluol werden 200  $\mu\text{L}$  (1.97 mmol, 1.0 Äquiv.) Benzaldehyd gelöst und mit 629 mg (1.97 mmol, 1.0 Äquiv.) Zinkiodid versetzt. Langsam tropft man unter Argon 222  $\mu\text{L}$  (1.77 mmol, 0.9 Äquiv.) Trimethylsilylcyanid hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird für zwei Stunden auf 60 °C erhitzt und nach dem Abkühlen im Vakuum eingeengt. Den orangenen Rückstand reinigt man flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1).

Schwach gelbes Öl;  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOSi}$  (205.33).

Ausbeute: 302 mg (1.47 mmol, 83%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.51-7.40 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar-Ph}}$ ); 5.52 (s, 1H, CH); 0.25 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-TMS}$ ).

### Enantioselektive Synthesen mit dem Glucose-Komplex

**Methode A:** In einem 5-mL-Birnenkolben löst man 1.0 mg (1.25  $\mu\text{mol}$ ,  $10^{-3}$  Äquiv.)  $\beta$ -GlcN-V(IV)-Komplex (**123**, nach Methode A), welcher lediglich an Kieselgel gereinigt wurde, in 1.5 mL absol. Dichlormethan und versetzt die Lösung mit 127  $\mu\text{L}$  (1.25 mmol, 1.0 Äquiv.) Benzaldehyd. Nach Zugabe von 343  $\mu\text{L}$  (2.74  $\mu\text{mol}$ , 2.2 Äquiv.) Trimethylsilylcyanid lässt man 24 Stunden unter Argonatmosphäre rühren. Im Vakuum wird bei Raumtemp. eingeengt und der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1) gereinigt.

Schwach gelbes Öl;

Ausbeute: 19 mg (92.5  $\mu\text{mol}$ , 7%)

$[\alpha]_D^{20} = -15.1$ ;  $c = 1.00$  ( $\text{CHCl}_3$ )

**Methode B:** In einem 2 mL Schraubdeckelgläschen mit Septum im Deckel werden 10 mg (12.5  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äquiv.)  $\beta$ -GlcN-V(IV)-Komplex (**123**, nach Methode B), welcher an Kieselgel und neutralem Aluminiumoxid gereinigt wurde, abgewogen. Über eine Kanüle wird das Schraubdeckelgläschen dreimal evakuiert und wieder mit Argon geflutet. Es werden 0.8 mL absol. Lösungsmittel zugegeben. Nachdem sich der Komplex gelöst hat, spritzt man 25  $\mu\text{L}$  (246  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) Benzaldehyd hinzu und wartet drei Minuten. 62  $\mu\text{L}$  (492  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äquiv.) Trimethylsilylcyanid werden zugegeben und bei der unten angegebenen Temperatur für die entsprechende Zeit gerührt. Das Reaktionsgemisch überführt man in einen Rundkolben und engt im Vakuum bei Raumtemp. ein, bis ein grüner, hoch viskoser Rückstand zurückbleibt. Diesen reinigt man flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 20:1 auf 10:1).



Nr.	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute	Drehwert (CHCl <sub>3</sub> )
1	Dichlormethan	Raumtemp.	41 h	40.6 mg; 80%	-19.2; c = 1.00
2	THF	Raumtemp.	47 h	16.6 mg; 33%	-13.8; c = 1.00
3	Toluol	Raumtemp.	43 h	44.4 mg; 88%	-4.7; c = 0.98
4	Dimethoxyethan	Raumtemp.	39 h	21.3 mg; 42%	-8.4; c = 0.99
5	Chloroform	Raumtemp.	42 h	45.2 mg; 89%	-18.2; c = 1.00
6	Dichlormethan	-20 °C	42 h	14.8 mg; 29%	-28.2; c = 0.98
7	Dichlormethan	-40 °C	114 h	11.7 mg; 23%	-23.4; c = 0.97

**Methode C:** In einem Schlenkrohr werden 10 mg (12.5 µmol, 0.05 Äquiv.) β-GlcN-V(IV)-Komplex (**123**, nach Methode B), welcher über Kieselgel sowie neutralem Aluminiumoxid gereinigt wurde, abgewogen. Das Schlenkrohr wird für zehn Minuten an ein Hochvakuum angeschlossen und dann mit Argon geflutet. Über das Septum gibt man 0.8 mL absol. Dichlormethan und 25 µL (246 µmol, 1.00 Äquiv.) Benzaldehyd hinzu und kühlt die Lösung auf -20 °C. Nach fünfminütigem Rühren wird die grüne Lösung mit 62 µL (492 µmol, 2.00 Äquiv.) Trimethylsilylcyanid versetzt. Man rührt fünf Tage bei -20 °C und entfernt die flüchtigen Komponenten im Vakuum bei Raumtemperatur. Der Rückstand wird wie unter Methode B beschrieben gereinigt.

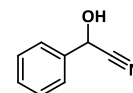
Nr.	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute	Drehwert (CHCl <sub>3</sub> )
8	Dichlormethan	-20 °C	120 h	35.7 mg; 71%	-29.3; c = 0.27

### Enantioselektive Synthese mit dem Xylose-Komplex

Es wird nach Methode C bei der Verwendung des Glucose-Katalysators (**123**) gearbeitet. Eingesetzt werden 10 mg (13.7 µmol, 0.05 Äquiv.) β-Xyl-V(IV)-Komplex (**151**), 28 µL (274 µmol, 1.00 Äquiv.) Benzaldehyd und 69 µL (548 µmol, 2.00 Äquiv.) Trimethylsilylcyanid. Man lässt fünf Tage bei -20 °C rühren und reinigt wie oben angegeben.

Nr.	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute	Drehwert (CHCl <sub>3</sub> )
9	Dichlormethan	-20 °C	120 h	41.0 mg; 73%	+25.4; c = 1.00

### 2-Hydroxy-2-phenylacetonitril (**154**)



Die aus den Additionen von Trimethylsilylcyanid an Benzaldehyd erhaltenen Produkte werden in 5 mL Essigester gelöst und mit 5 mL 2N HCl versetzt. Das zweiphasige Gemisch wird für eine Stunde stark gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die organische im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigt man flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1 auf 2:1), wobei das Produkt als farbloses Öl gewonnen wird.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wird eine kleine Menge der reinen Produkte abgewogen, in deuteriertem Chloroform gelöst und im NMR-Röhrchen mit 1.1 Äquiv. (S)-Mandelsäure sowie 1.1 Äquiv. 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) versetzt. Teilweise ist starkes Schütteln des NMR-Röhrchens nötig, bis alles gelöst ist.

Nr.	(S) : (R)	ee-Wert	Ausbeute	Drehwert (CHCl <sub>3</sub> )
1	6.15 : 1.00	72	19.5 mg; 74%	-32.2; c = 1.00
2	2.37 : 1.00	41	8.2 mg; 76%	-16.4; c = 0.70
3	1.49 : 1.00	20	24.7 mg; 86%	-8.2; c = 1.00
4	1.82 : 1.00	29	5.8 mg; 43%	-9.1; c = 0.48
5	5.04 : 1.00	67	27.0 mg; 92%	-30.7; c = 1.00
6	13.17 : 1.00	86	6.6 mg; 69%	-41.3; c = 0.51
7	13.87 : 1.00	87	4.8 mg; 63%	-35.2; c = 0.24
8	17.35 : 1.00	89	18.7 mg; 81%	-48.8; c = 0.17
9	1.00 : 21.60	91	20.5 mg; 77%	+38.6; c = 0.53

## 6 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> <http://www.zeit.de/wissen/weltbevoelkerung-menschen-siebenmilliardste>, (09.02.2013).
- <sup>2</sup> Infoblatt Weltbevölkerung: *Entwicklung und Projektionen*, Deutsche Stiftung Weltbevölkerung, August 2011.
- <sup>3</sup> <http://www.tradingeconomics.com/world/arable-land-hectares-per-person-wb-data.html>, (09.02.2013).
- <sup>4</sup> E.-C. Oerke, *J. Agric. Sci.*, **2006**, *144*, 31.
- <sup>5</sup> B. Fugmann; F. Lieb; H. Moeschler; K. Naumann; U. Wachendorff, *Chem. unserer Zeit*, **1991**, *25*, 317.
- <sup>6</sup> <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/183085/umfrage/umsatz-auf-dem-weltpflanzenschutzmarkt-seit-2007/>, (09.02.2013).
- <sup>7</sup> <http://www.ceresana.com/de/marktstudien/chemikalien/pflanzenschutzmittel/>, (09.02.2013).
- <sup>8</sup> M. Leroch; C. Plesken; R. W. S. Weber; F. Kauff; G. Scalliet; M. Hahn, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2013**, *79*, 159.
- <sup>9</sup> A. Hübenthal, *Nachr. Chem.*, **2005**, *53*, 735.
- <sup>10</sup> O. F. Hüter, *Phytochem. Rev.*, **2011**, *10*, 185.
- <sup>11</sup> S. Horii; Y. Kameda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, *0*, 747.
- <sup>12</sup> T. Iwasa; H. Yamamoto; M. Shibata, *J. Antibiot (Tokyo)*, **1970**, *23*, 595.
- <sup>13</sup> H. Li; H. Su; S. B. Kim; Y. K. Chang; S. K. Hong; Y.-G. Seo; C.-J. Kim, *J. Biosci. Bioeng.*, **2012**, *113*, 224.
- <sup>14</sup> S. Ogawa; N. Chida; T. Suami, *Chem. Lett.*, **1980**, *9*, 139.
- <sup>15</sup> M. Beckmann; K. J. Haack, *Chem. unserer Zeit*, **2003**, *37*, 88.
- <sup>16</sup> <http://www.natroba.com>, (13.02.2013).
- <sup>17</sup> D. T. Vo; W. H. Hsu; E. A. Abu-Basha; R. J. Martin, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **2012**, *33*, 315.
- <sup>18</sup> E. Bayer; K. H. Gugel; K. Hägele; H. Hagenmaier; S. Jessipow; W. A. König; H. Zähler, *Helv. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 224.
- <sup>19</sup> T. Kunitaka, *Scientific Reports of Meiji Seika Kaisha*, **2003**, *42*, 44.
- <sup>20</sup> T. Anke; F. Oberwinkler; W. Steglich; G. Schramm, *J. Antibiot.*, **1977**, *30*, 806.
- <sup>21</sup> T. Anke; G. Schramm; B. Schwalge; B. Steffan; W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1616.
- <sup>22</sup> K. Beautement; J. M. Clough; P. J. de Fraine; C. R. A. Godfrey, *Pestic. Sci.*, **1991**, *31*, 499.
- <sup>23</sup> <http://www.syngenta.com/global/corporate/en/products-and-innovation/product-brands/crop-protection/fungicides/Pages/amistar.aspx>, (14.02.2013).
- <sup>24</sup> <http://www.agropages.com/BuyersGuide/category/Strobilurin-Fungicide-Insight.html>, (14.02.2013).
- <sup>25</sup> E. Fischer, *Chem. Z.*, **1902**, *26*, 939.
- <sup>26</sup> Brockhaus Enzyklopädie, 19. Auflage, F. A. Brockhaus Mannheim, **1989**, *10. Band*, 546.
- <sup>27</sup> N.-H. Tan; J. Zhou, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 840.
- <sup>28</sup> M. Welker; H. von Döhren, *FEMS Microbiol. Rev.*, **2006**, *30*, 530.
- <sup>29</sup> H. Anke; L. Antelo, *Physiology and Genetics, The Mycota XV*, 1<sup>st</sup> Edition, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2009**, 273.
- <sup>30</sup> L. S. Costanzo, *Physiology*, 4<sup>th</sup> ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, **2010**.
- <sup>31</sup> J. S. Davies, *J. Peptide Sci.*, **2003**, *9*, 471.
- <sup>32</sup> N. Sewald; H.-D. Jakubke, *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2002**.
- <sup>33</sup> M. A. Marahiel; T. Stachelhaus; H. D. Mootz, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2651.
- <sup>34</sup> Eine präzisere Klassifizierung findet sich bei Tan et al., siehe hierzu Referenz 27.
- <sup>35</sup> E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1913**, *46*, 3253.
- <sup>36</sup> K. A. Nonappa; M. Lahtinen; E. Kolehmainen, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 1203.
- <sup>37</sup> M. Mitova; S. Popov; S. De Rosa, *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 1178.
- <sup>38</sup> J. Zheng; Z. Xu; Y. Wang; K. Hong; P. Liu; W. Zhu, *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 1133.
- <sup>39</sup> K. A. Carpenter; G. Weltrowska; B. C. Wikes; R. Schmidt; P. W. Schiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8450.

- 40 A.-Q. Lin; L. Du; Y.-C. Fang; F.-Z. Wang; T.-J. Zhu; Q.-Q. Gu; W.-M. Zhu, *Chem. Nat. Compd.*, **2009**, *45*, 677.
- 41 I. Pérez-Victoria; J. Martín; V. González-Menéndez; N. de Pedro; N. El Aouad; F. J. Ortiz-López; J. Tormo; G. Platas; F. Vicente; G. F. Bills; O. Genilloud; M. A. Goetz; F. Reyes, *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75*, 1210.
- 42 Y. Terui; C. Yi-wen; L. Jun-ying; T. Ando; T. Fukunaga; T. Aoki; Y. Toda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 6321.
- 43 T. Hirose; T. Sunazuka; S. Ōmura, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **2012**, *86*, 85.
- 44 Z. Ji; S. Wei; L. Fan; W. Wu, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *50*, 296.
- 45 R. Dahiya, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2008**, *341*, 502.
- 46 K. M. Witherup; M. J. Bogusky; P. S. Anderson; H. Ramjit; R. W. Ransom; T. Wood; M. Sardana, *J. Nat. Prod.*, **1994**, *57*, 1619.
- 47 S.-X. Li; F. Wang; X.-H. Deng; S.-W. Liang, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2010**, *12*, 331.
- 48 H. Oh; T. Kim; G.-S. Oh; H.-O. Pae; K.-H. Hong; K.-Y. Chai; T.-O. Kwon; H.-T. Chung; H.-S. Lee, *Planta Med.*, **2002**, *68*, 345.
- 49 T. Kagamizono; E. Nishino; K. Matsumoto; A. Kawashima; M. Kishimoto; N. Sakai; B.-M. Hef; Z.-X. Chenf; T. Adachi; S. Morimoto; K. Hanada, *J. Antibiot.*, **1995**, *48*, 1407.
- 50 Y. Feng; J. Lu; M. Behl; A. Lendlein, *Macromol. Biosci.*, **2010**, *10*, 1008.
- 51 H. A. James, *MTP International Review of Science*, **1973**, *6*, 213.
- 52 E. Gäumann; S. Roth; L. Ettliger; P. A. Plattner; U. Nager, *Exper.*, **1947**, *3*, 202.
- 53 L. A. Blais; J. W. ApSimon; B. A. Blackwell; R. Greenhalgh; J. D. Miller, *Can. J. Chem.*, **1992**, *5*, 1281.
- 54 A. Suzuki; M. Kanaoka; A. Isogai; S. Murakoshi; M. Ichinoe; S. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *25*, 2167.
- 55 G. N. Belofsky; P. R. Jensen; W. Fenical, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2913.
- 56 U. Matern; L. Oberer; R. A. Falchetto; M. Erhard; W. A. König; M. Herdman; J. Weckesser, *Phytochem.*, **2001**, *58*, 1087.
- 57 H. Brockmann; G. Schmidt-Kastner, *Chem. Ber.*, **1955**, *88*, 57.
- 58 M. M. Shemyakin; N. A. Aldanova; E. I. Vinogradova; M. Y. Feigina, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, *28*, 1921.
- 59 T. R. Forester; W. Smith; J. H. R. Clarke, *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 14418.
- 60 T. Funck; F. Eggers; E. Grell, *Chimia*, **1972**, *26*, 632.
- 61 M. Yamazaki; Y. Horie; K. Bae; Y. Maebayashi; Y. Jisai; H. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 2122.
- 62 K. Nakao; Y. Hamada; T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, *37*, 930.
- 63 P. J. Aucamp; C. W. Holzapfel, *J. S. Afr. Chem. Inst.*, **1969**, *22*, 535.
- 64 R. Kobayashi; Y. Samejima; S. Nakajima; K.-I. Kawai; S.-I. Udagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 1347.
- 65 P. W. Dalsgaard; T. O. Larsen; K. Frydenvang; C. Christophersen, *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 878.
- 66 P. Lewer; P. R. Graupner; D. R. Hahn; L. L. Karr; D. O. Duebelbeis; J. M. Lira; P. B. Anzeveno; S. C. Fields; J. R. Gilbert; C. Pearce, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1506.
- 67 Y. Zhang; S. Liu; H. Liu; X. Liu; Y. Che, *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 1364.
- 68 P. W. Dalsgaard; T. O. Larsen; C. Christophersen, *J. Antibiot.*, **2005**, *58*, 141.
- 69 J. C. Frisvad; T. O. Larsen; P. W. Dalsgaard; K. A. Seifert; G. Louis-Seize; E. K. Lyhne; B. B. Jarvis; J. C. Fettinger; D. P. Overy, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **2006**, *56*, 1427.
- 70 G. Schmeda-Hirschmann; E. Hormazabal; J. A. Rodriguez; C. Theoduloz, *Z. Naturforsch.*, **2008**, *63c*, 383.
- 71 Y.-G. Zhang; X.-K. Xia; W.-P. Yuan; X. Liu; M.-S. Zhang; X.-M. Meng; X.-J. Wang; C.-H. Liu, *Z. Kristallogr. NCS*, **2010**, *225*, 236.
- 72 S. Monma; T. Sunazuka; K. Nagai; T. Arai; K. Shiomi; R. Matsui; S. Ōmura, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5601.
- 73 K. Shiomi; R. Matsui; A. Kakei; Y. Yamaguchi; R. Masuma; H. Hatano; N. Arai; M. Isozaki; H. Tanaka; S. Kobayashi; A. Turberg; S. Ōmura, *J. Antibiot.*, **2012**, *63*, 77.
- 74 T. Ohshiro; D. Matsuda; T. Kazuhiro; R. Uchida; K. Nonaka; R. Masuma; H. Tomoda, *J. Antibiot.*, **2012**, *65*, 255.
- 75 R. Coronado; J. Morrisette; M. Sukhareva; D. M. Vaughan, *Am. J. Cell Physiol.*, **1994**, *266*, C1485.
- 76 E. F. Rogers; F. R. Koniuszy; J. Shavel Jr.; K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3086.

- 77 P. S. McPherson; K. P. Campbell, *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 13765.
- 78 M. Schmitt; A. Turberg; M. Londershausen; A. Dorn, *Pestic. Sci.*, **1996**, 48, 375.
- 79 B. B. Pepper; L. A. Carruth, *J. Econ. Entomol.*, **1945**, 28, 59.
- 80 A. L. Waterhouse; I. N. Pessah; A. O. Francini; J. E. Casida, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 710.
- 81 D. Cordova; E. A. Benner; M. D. Sacher; J. J. Rauh; J. S. Sopa; G. P. Lahm; T. P. Selby; T. M. Stevenson; L. Flexner; S. Gutteridge; D. F. Rhoades; L. Wu; R. M. Smith; Y. Tao, *Pestic. Biochem. Physiol.*, **2006**, 84, 196.
- 82 D. A. Evans; M. M. Morrissey; R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4346.
- 83 S. Cases; S. Novak; Y.-W. Zheng; H. M. Myers; S. R. Lear; E. Sande; C. B. Welch; A. J. Lusic; T. A. Spencer; B. R. Krause; S. K. Erickson; R. V. Farese Jr., *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273, 26755.
- 84 P.-S. Juo, *Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology*, 2<sup>nd</sup> Edition, CRC Press LLC, Boca Raton, 2002, 1008.
- 85 D. R. Sliskovic; J. A. Picard; B. R. Krause, *Prog. Med. Chem.*, **2002**, 39, 121.
- 86 L. Pasteur, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.*, **1848**, 26, 535.
- 87 H. B. Kagan; K. Gopalaiah, *New J. Chem.*, **2011**, 35, 1933.
- 88 J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1874**, 22, 337.
- 89 J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.*, **1874**, 9, 445.
- 90 Lord Kelvin, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London, **1904**, 619.
- 91 J. H. van't Hoff, *Die Lagerung der Atome im Raume*, 2. Aufl., F. Vieweg und Sohn, Braunschweig, **1894**, 30.
- 92 I. Ugi; C. Steinbrückner, *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 267.
- 93 H. Kunz; W. Sager; D. Schanzenbach; M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 7, 649.
- 94 E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, 27, 3189.
- 95 B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573.
- 96 H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 634, 9.
- 97 L. Rosenthaler, *Biochem. Z.*, **1908**, 14, 238.
- 98 M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 8648.
- 99 Y. Gnas; F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, 12, 1899.
- 100 L. M. Geary; P. G. Hultin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 131.
- 101 K. Brak; E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 534.
- 102 M. Müller, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 3161.
- 103 S. E. Milner; A. R. Maguire, *ARKIVOC*, **2012**, i, 321.
- 104 H. U. Blaser; E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**.
- 105 M. Elliott; N. F. Janes, *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, 7, 473.
- 106 F.-X. Chen; X. Feng, *Curr. Org. Synth.*, **2006**, 3, 77.
- 107 J.-I. Oku; S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 229.
- 108 A. Mori; Y. Ikeda; K. Kinoshita; S. Inoue, *Chem. Lett.*, **1989**, 18, 2119.
- 109 D. E. Fuerst; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8964.
- 110 S. J. Zuend; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 15872.
- 111 Y. N. Belokon; M. North; T. Parsons, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1617.
- 112 Y. N. Belokon; B. Green; N. S. Ikonnikov; M. North; T. Parsons; V. I. Tararov, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 771.
- 113 Y. N. Belokon; P. Carta; A. V. Gutnov; V. Maleev; M. A. Moskalenko; L. V. Yashkina; N. S. Ikonnikov; N. V. Voskoboiev; V. N. Khrustalev; M. North, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 3301.
- 114 M. S. Sigman; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901.
- 115 A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.*, **1850**, 75, 27.
- 116 C. Becker; C. Hoben; H. Kunz, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 417.
- 117 C. Hoben, *Neue Katalysatoren für die asymmetrische Strecker-Reaktion auf Kohlenhydratbasis – Struktur-Wirkungsbeziehungen und Strukturoptimierung*, Dissertation, Universität Mainz, **2006**.

- <sup>118</sup> M. S. Sigman; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5315.
- <sup>119</sup> L. Krause, *Glucosederivate als Liganden von Katalysatoren für die asymmetrische Synthese von Aminosäuren*, Dissertation, Universität Mainz, **2003**.
- <sup>120</sup> S. Knauer; B. Kranke; L. Krause; H. Kunz, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *18*, 1739.
- <sup>121</sup> M. Negru; D. Schollmeyer; H. Kunz, *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 9500.
- <sup>122</sup> S. Heitmüller, *Enantioselektive Organokatalyse in Epoxidierungen und Cyanhydrinbildungen*, Dissertation, Universität Mainz, **2011**.
- <sup>123</sup> T. Mathieu, *Stereoselektive Synthese von zyklischen Depsipeptiden*, Diplomarbeit, Universität Mainz, **2008**.
- <sup>124</sup> J. F. Burnett; R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, **1951**, *49*, 273.
- <sup>125</sup> C.-D. Chang; J. Meienhofer, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1978**, *11*, 246.
- <sup>126</sup> D. A. Wellings; E. Atherton, *Methods Enzymol.*, **1997**, *289*, 44.
- <sup>127</sup> W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 1663.
- <sup>128</sup> C. F. Winans; H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 306.
- <sup>129</sup> L. A. Carpino; A. El-Faham; F. Albericio, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2279.
- <sup>130</sup> L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4397.
- <sup>131</sup> L. A. Carpino; A. El-Faham; C. A. Minor; F. Albericio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 201.
- <sup>132</sup> P. Li; J. C. Xu, *J. Peptide Res.*, **2001**, *58*, 129.
- <sup>133</sup> L. A. Carpino; G. Y. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5748.
- <sup>134</sup> M. W. Pennington; B. M. Dunn, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 35, *Peptide Synthesis Protocols*, Humana Press, Totowa, New Jersey, **1994**.
- <sup>135</sup> N. Sewald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4661.
- <sup>136</sup> M. Rothe; J. Mazánek, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 439.
- <sup>137</sup> A. Trzeciak; W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4557.
- <sup>138</sup> M. Ginisty; C. Gravier-Pelletier; Y. Le Merrer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 142.
- <sup>139</sup> Y. Umezawa; S. Tsuboyama; H. Takahashi; J. Uzawa; M. Nishio, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 2021.
- <sup>140</sup> K. D. Kopple; M. Ohnishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 962.
- <sup>141</sup> M. Hesse; H. Meier; B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 8. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2012**.
- <sup>142</sup> D. R. Burfield; R. H. Smithers; A. S. C. Tan, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 629.
- <sup>143</sup> M. A. Blanchette; W. Choy; J. T. Davis; A. P. Essensfeld; S. Masamune; W. R. Roush; T. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2183.
- <sup>144</sup> C. Hanay, *Optimierung von Kupplungsverfahren für die Peptidsegmentkondensation*, Dissertation, Humboldt-Universität Berlin, **1998**.
- <sup>145</sup> J. Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides. International Series of Monographs on Chemistry*, 23, Oxford Science Publications Clarendon Press, Oxford, **1991**.
- <sup>146</sup> H.-D. Jakubke, *Peptide: Chemie und Biologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.
- <sup>147</sup> N. L. Benoiton; F. M. F. Chen, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 384.
- <sup>148</sup> W. M. Latimer; W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, *42*, 1419.
- <sup>149</sup> H. I. Abdulla; M. F. El-Bermani, *Spectrochim. Acta A*, **2001**, *57*, 5659.
- <sup>150</sup> N. Akai; K. Ohno; M. Aida, *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, *413*, 306.
- <sup>151</sup> H. W. Pauls, J. Ramnauth; P. Sampson; A. Toro, *Acrylamide Derivatives as Fab I Inhibitors*, WO2008009122, **2008**.
- <sup>152</sup> J. C. Sheehan; P. Cruickshank; G. Boshart, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 2525.
- <sup>153</sup> J. C. Sheehan; J. Preston; P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2492.
- <sup>154</sup> W. König; R. Geiger, *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 788.
- <sup>155</sup> L. C. Chan; B. G. Cox, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8863.
- <sup>156</sup> T. Wieland; H. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.*, **1951**, *572*, 190.
- <sup>157</sup> Y. Kiso; H. Yajima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 942.

- <sup>158</sup> J. Coste; E. Frérot; P. Jouin, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1967.
- <sup>159</sup> J. Coste; E. Frérot; P. Jouin, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2437.
- <sup>160</sup> M. Bergmann; L. Zervas, *Chem. Ber.*, **1932**, 65, 1192.
- <sup>161</sup> A. J. Pearson; W. R. Roush, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, 1<sup>st</sup> Edt., Wiley, New York, **1999**.
- <sup>162</sup> A. Mekhalfia; R. Mutter; W. Heal; B. Chen, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5617.
- <sup>163</sup> Y. Han; L. Cai, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5423.
- <sup>164</sup> A. Vilsmeier; A. Haack, *Chem. Ber.*, **1927**, 60, 119.
- <sup>165</sup> M. D. Scott; H. Spedding, *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1603.
- <sup>166</sup> W. Lubisch; E. Beckenbach; S. Bopp; H.-P. Hofmann; A. Kartal; C. Kästel; T. Lindner; M. Metz-Garrecht; J. Reeb; F. Regner; M. Vierling; A. Möller, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2404.
- <sup>167</sup> J. Pandey; M. Mishra; S. S. Bisht; A. Sharma; R. P. Tripathi, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 695.
- <sup>168</sup> H. Kunz; W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 651.
- <sup>169</sup> H. Kunz; W. Pfrengle; W. Sager, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4109.
- <sup>170</sup> F. Berhal; S. Tardy; J. Pérard-Viret; J. Royer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 437.
- <sup>171</sup> H. Kunz; W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1987**, 26, 557.
- <sup>172</sup> W. Sager, *Stereokontrolle durch Kohlenhydrate in Synthesen von Glycosiden und  $\alpha$ -Aminonitrilen*, Dissertation, Universität Mainz, **1987**.
- <sup>173</sup> S. Marcaccini; T. Torroba, *Nat. Protoc.*, **2007**, 2, 632.
- <sup>174</sup> W. Pfrengle, *Diastereoselektive C-C-Verknüpfungen mit Kohlenhydraten als chiralen Auxiliaren*, Dissertation, Universität Mainz, **1988**.
- <sup>175</sup> J. Martinez; J. C. Tolle; M. Bodanszky, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3596.
- <sup>176</sup> M. Brenner; W. Huber, *Helv. Chim. Acta*, **1953**, 36, 1109.
- <sup>177</sup> J. E. Baldwin; A. C. Spivey; C. J. Schofield; J. B. Sweeney, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6309.
- <sup>178</sup> Analog zu: O. Garcia; E. Nicola; F. Albericio, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5319.
- <sup>179</sup> S.-C. J. Fu; S. M. Birnbaum; J. P. Greenstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6054.
- <sup>180</sup> H.-G. Lerchen; H. Kunz, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5257.
- <sup>181</sup> H.-G. Lerchen, *Die Synthese und das selektive Komplezierungsverhalten von stereoisomeren enniatinanalogen Cyclodepsipeptiden*, Dissertation, Universität Mainz, **1987**.
- <sup>182</sup> J. E. Baldwin; M. Otsuka; P. M. Wallace, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3097.
- <sup>183</sup> D. Guieysse; C. Salagnad; P. Monsan; M. Remaud-Simeon, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 317.
- <sup>184</sup> B. F. Gisin, *Helv. Chim. Acta*, **1973**, 56, 1476.
- <sup>185</sup> H. Kunz; H.-J. Lasowski, *Angew. Chem.*, **1986**, 98, 170.
- <sup>186</sup> A. Bundi; K. Wütherich, *Biopolymers*, **1979**, 18, 285.
- <sup>187</sup> M. Psiorz; R. Schmid, *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 1825.
- <sup>188</sup> H. Zitt; I. Dix; H. Hopf; P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2298.
- <sup>189</sup> C. Friedel; J. M. Crafts, *Compt. Rend.*, **1877**, 84, 1450.
- <sup>190</sup> A. Rieche; H. Gross; E. Hoft, *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 88.
- <sup>191</sup> H. J. Reich; D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3505.
- <sup>192</sup> H. Härle; J. C. Jochims, *Chem. Ber.*, **1986**, 119, 1400.
- <sup>193</sup> A. Bruylants, *B. Soc. Chim. Belg.*, **1932**, 41, 334.
- <sup>194</sup> S. Norsikian; I. Holmes; F. Lagasse; H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5715.
- <sup>195</sup> H. Ohta; S. Hiraga; K. Miyamoto; G.-I. Tsuchihashi, *Agric. Biol. Chem.*, **1988**, 52, 3023.
- <sup>196</sup> M. J. Petersson; I. D. Jenkins; W. A. Loughlin, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 739.
- <sup>197</sup> S. Trudeau; J. P. Morken, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11470.
- <sup>198</sup> A. Marchand; A. Maxwell; B. Mootoo; A. Pelter; A. Reid, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7331.
- <sup>199</sup> R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14, 801.
- <sup>200</sup> H. Vorbrüggen; K. Krolikiewicz, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 9353.

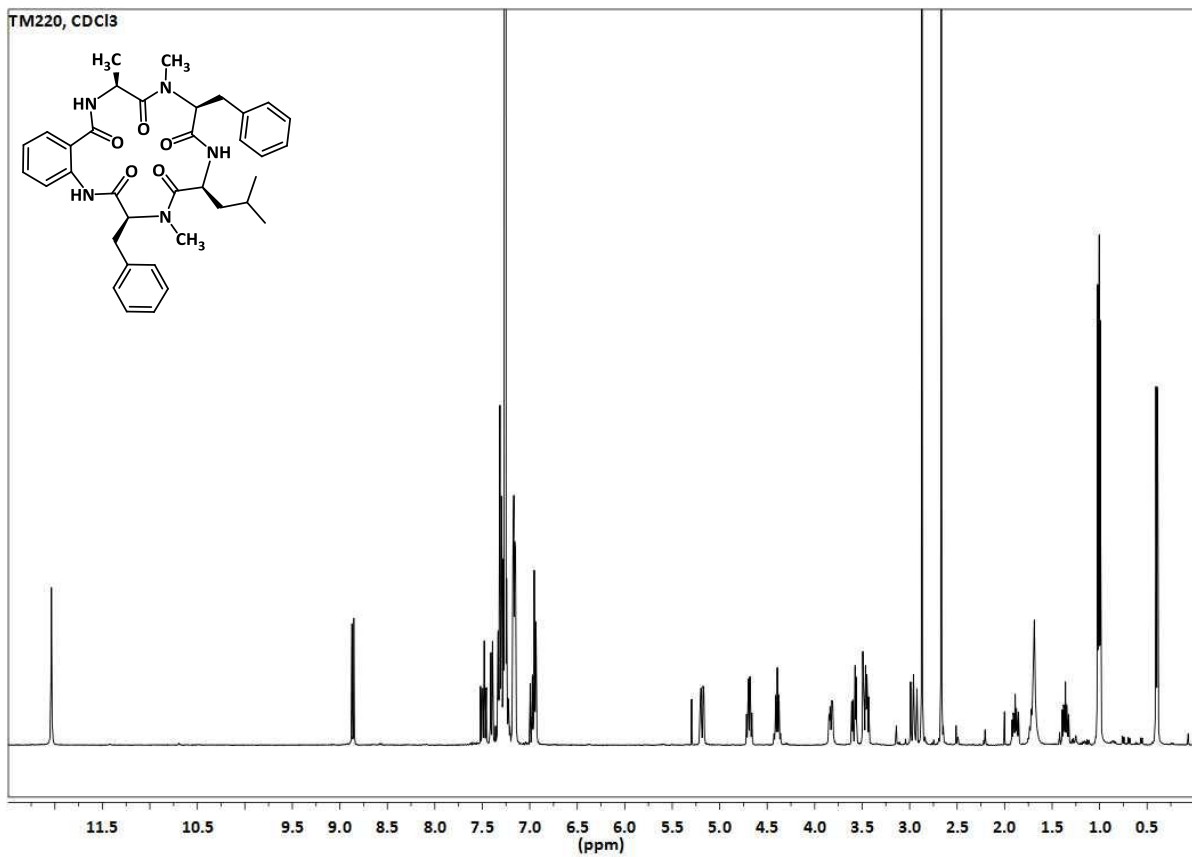
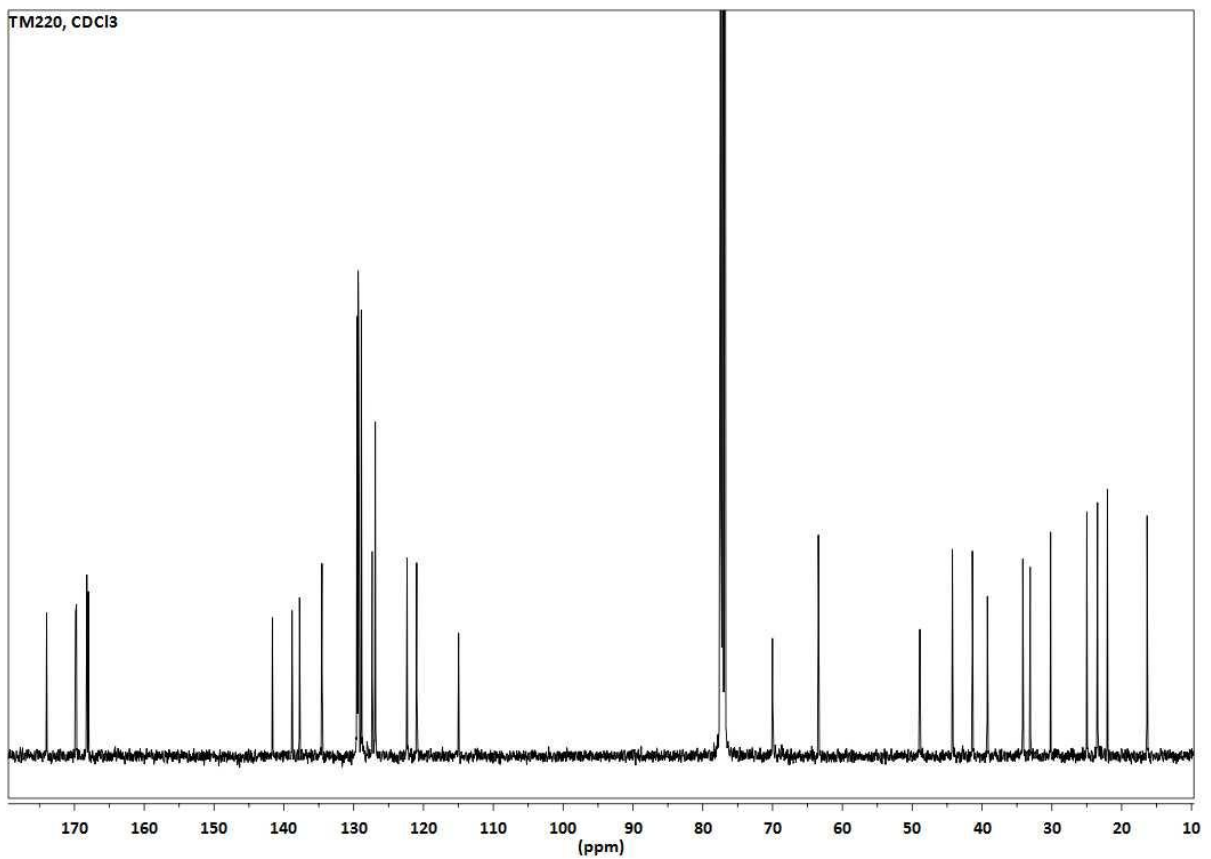
- <sup>201</sup> R. I. Robinson; R. Fryatt; C. Wilson; S. Woodward, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4483.
- <sup>202</sup> X.-W. Wu; T.-Z. Zhang; K. Yuan; X.-L. Hou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2357.
- <sup>203</sup> K. Matsubara; T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1994**, 247.
- <sup>204</sup> E. Meinjohannis; M. Meldal; T. Jensen; O. Werdelin; L. Galli-Stampino; S. Mouritsen; K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, *6*, 871.
- <sup>205</sup> J. C. Irvine; D. McNicoll; A. Hynd, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1911**, *99*, 250.
- <sup>206</sup> V. G. S. Box, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1157.
- <sup>207</sup> V. G. S. Box, *Heterocycles*, **1998**, *48*, 2389.
- <sup>208</sup> A. Bertho; A. Révész, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, *581*, 161.
- <sup>209</sup> H. Kunz; H. Waldmann; J. März, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 45.
- <sup>210</sup> V. Voorhees; Roger Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1922**, *44*, 1397.
- <sup>211</sup> B. Kranke, *Kohlenhydrat-Auxiliare in der asymmetrischen Synthese chiraler Stickstoffheterocyclen und Alkaloide*, Dissertation, Universität Mainz, **2005**.
- <sup>212</sup> G. Zemlén; A. Kunz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1923**, *56*, 1705.
- <sup>213</sup> M. Kawasaki; F. Matsuda; S. Terashima, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5695.
- <sup>214</sup> V. Popsavin; G. Benedeković; M. Popsavin; B. Srećo; D. Djoković, *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 1866.
- <sup>215</sup> A. Fürst; P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, **1949**, *32*, 275.
- <sup>216</sup> G. Janairo; W. Kowollik; W. Voelter, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 165.
- <sup>217</sup> J. W. Blunt; J. M. Coxon; C.-E. Lim; H. A. Schuyt, *Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 97.
- <sup>218</sup> S. Takahashi; H. Kuzuhara, *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *17*, 117.
- <sup>219</sup> L. S. Moon; R. S. Jolly; Y. Kasetti; P. V. Bharatam, *Chem. Commun.*, **2009**, 1067.
- <sup>220</sup> D. D. Perrin; E. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- <sup>221</sup> W. C. Still; M. Kahn; A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.
- <sup>222</sup> J. Escalante; P. Flores; J. M. Priego, *Heterocycles*, **2004**, *63*, 2019.
- <sup>223</sup> B. Liebermann; W. Ihn; E. Baumann; D. Tresselt, *Phytochem.*, **1988**, *27*, 357.
- <sup>224</sup> G. Brooks; N. A. Morrice; A. Aitken; F. J. Evans, *Phytochem.*, **1988**, *27*, 1523.
- <sup>225</sup> B. Jones, *J. Chem. Soc.*, **1935**, *0*, 1835.
- <sup>226</sup> M. Decker, *Diastereoselektive Strecker-Synthese von Aminonitrilen mit Glycosylaminen*, Diplomarbeit, Universität Mainz, **1984**.
- <sup>227</sup> R. E. Thompson; R. J. Payne; K. A. Jolliffe, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5110.
- <sup>228</sup> L. D. Arnold; J. C. G. Drover; J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4649.
- <sup>229</sup> S. M. Birnbaum; S.-C. J. Fu; J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.*, **1953**, *203*, 333.
- <sup>230</sup> E. Brenna; F. G. Gatti; A. Manfredi; D. Monti; F. Parmeggiani, *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 262.
- <sup>231</sup> M. Negru, *Imine von Formyl-[2.2]paracyclophanen und ihre Anwendung in der enantioselektiven Katalyse*, Dissertation, Universität Mainz, **2007**.
- <sup>232</sup> M. Sandberg; L. K. Sydnes, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 687.
- <sup>233</sup> L. Ban; M. Mrksich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3396.
- <sup>234</sup> H. He; L.-P. Bai; Z.-H. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 1582.
- <sup>235</sup> E. L. May; E. Mosettig, *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 890.



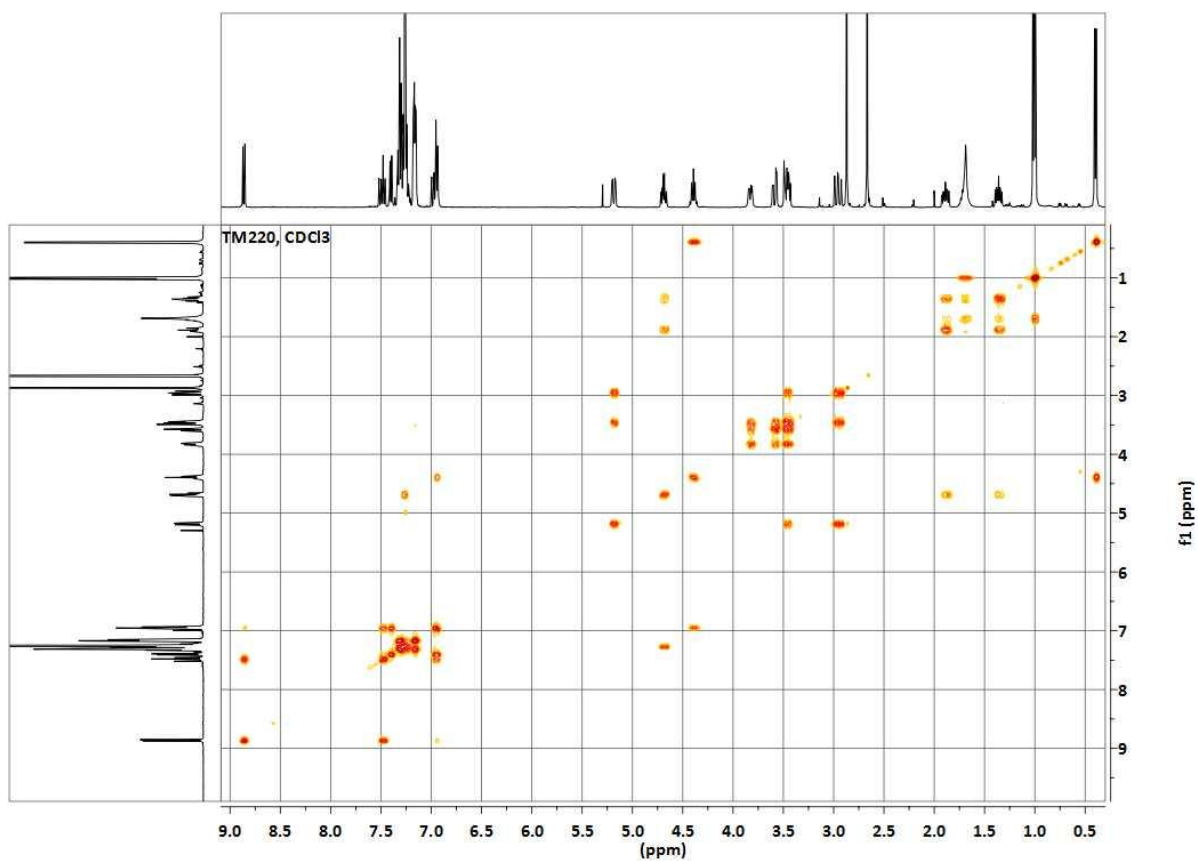
## 7 Spektrenanhang

Auf den folgenden Seiten befinden sich Spektren zu ausgewählten Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden.

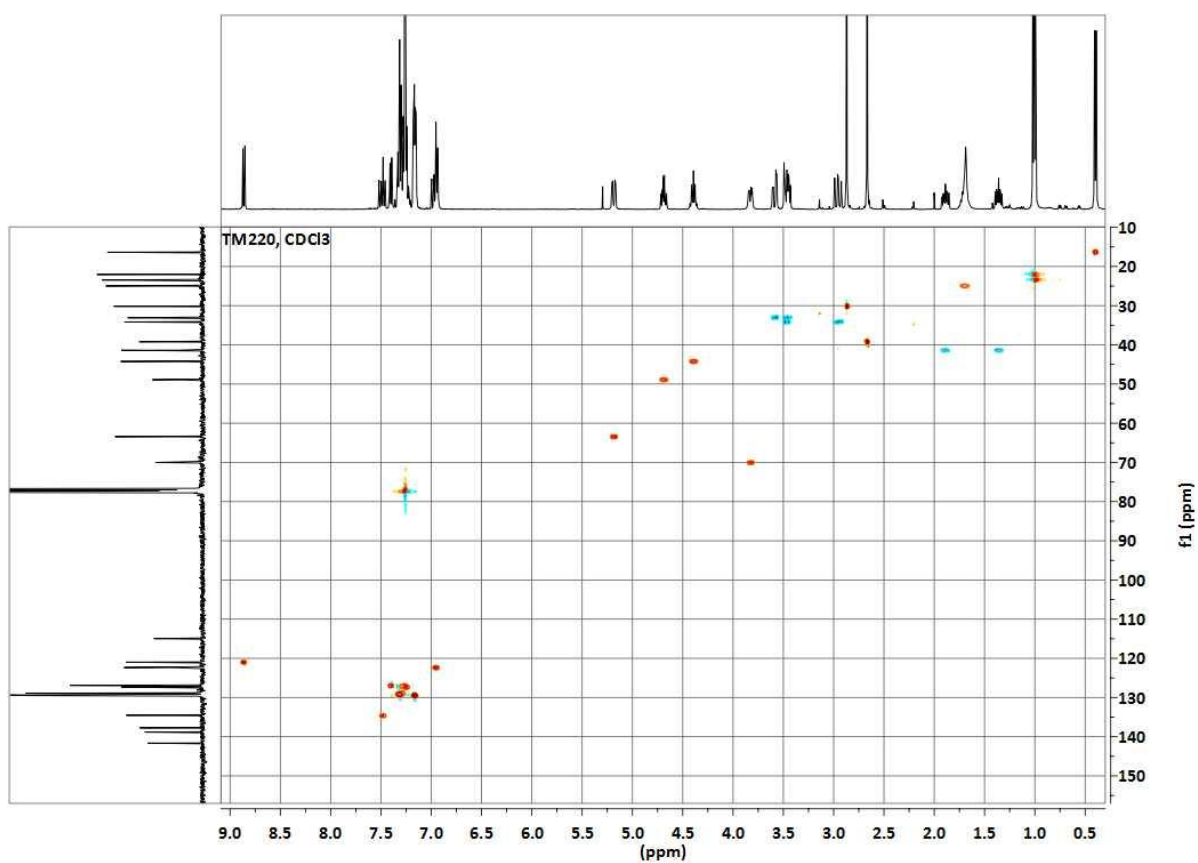
Cycloaspeptid E ( <b>17</b> ) . . . . .	208
(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- 6-Benzyl-3- <i>iso</i> -butyl-1-methylpiperazin-2,5-dion ( <b>13</b> ). . . . .	210
<i>N</i> -Formyl- <i>N</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-( <i>R</i> )-pentylglycin- <i>N'</i> - <i>tert</i> -butylamid ( <b>71</b> ). . . . .	212
( <i>rac</i> )-4-Formyl-15-(2-oxazolin-2-yl)[2.2]paracyclophan ( <b>113</b> ) . . . . .	214
3,4,6-Tri- <i>O</i> -acetyl-1,2- <i>N,N'</i> -bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxy-benzylidenamino)-1,2-didesoxy- $\beta$ -D-glucopyranose ( <b>122</b> ). . . . .	216
2,3-Anhydro- $\alpha$ -D-ribosepyranosylazid ( <b>134</b> ) . . . . .	218
3,4-Di- <i>O</i> -acetyl-1,2- <i>N,N'</i> -bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxy-benzylidenamino)-1,2-didesoxy- $\beta$ -L-xylopyranose ( <b>150b</b> ) . . . . .	220
3,4,6-Tri- <i>O</i> -acetyl-1,2- <i>N,N'</i> -bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicylidenamino)-1,2-didesoxy- $\beta$ -D-glucopyranose-vanadium(IV)-oxid ( <b>123</b> ). . . . .	222
3,4-Di- <i>O</i> -acetyl-1,2- <i>N,N'</i> -bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicylidenamino)-1,2-didesoxy- $\beta$ -L-xylopyranose-vanadium(IV)-oxid ( <b>151</b> ). . . . .	222
GC-Spektren zu den Katalyseversuchen aus Kapitel 3.4.1 . . . . .	223
<sup>1</sup> H-NMR-Spektren zu den enantioselektiven Katalysen aus Kapitel 3.4.7. . . . .	226

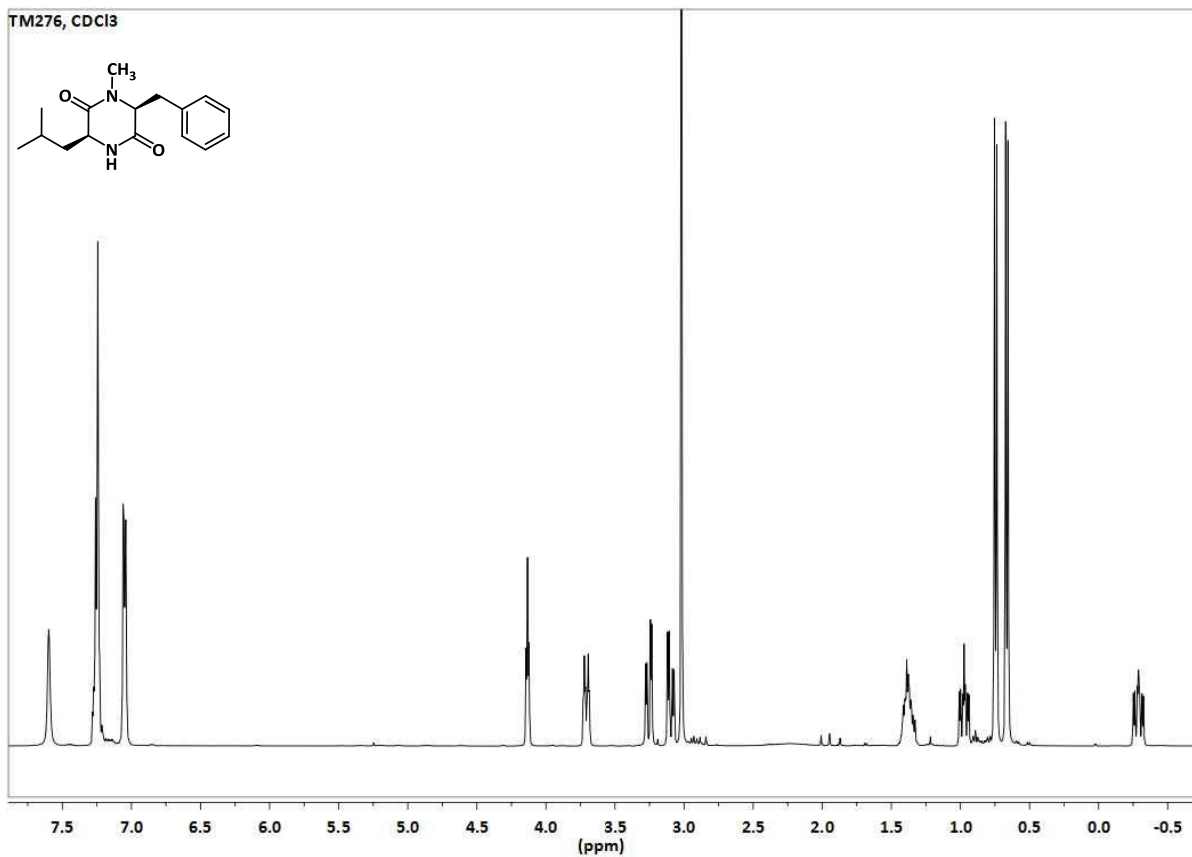
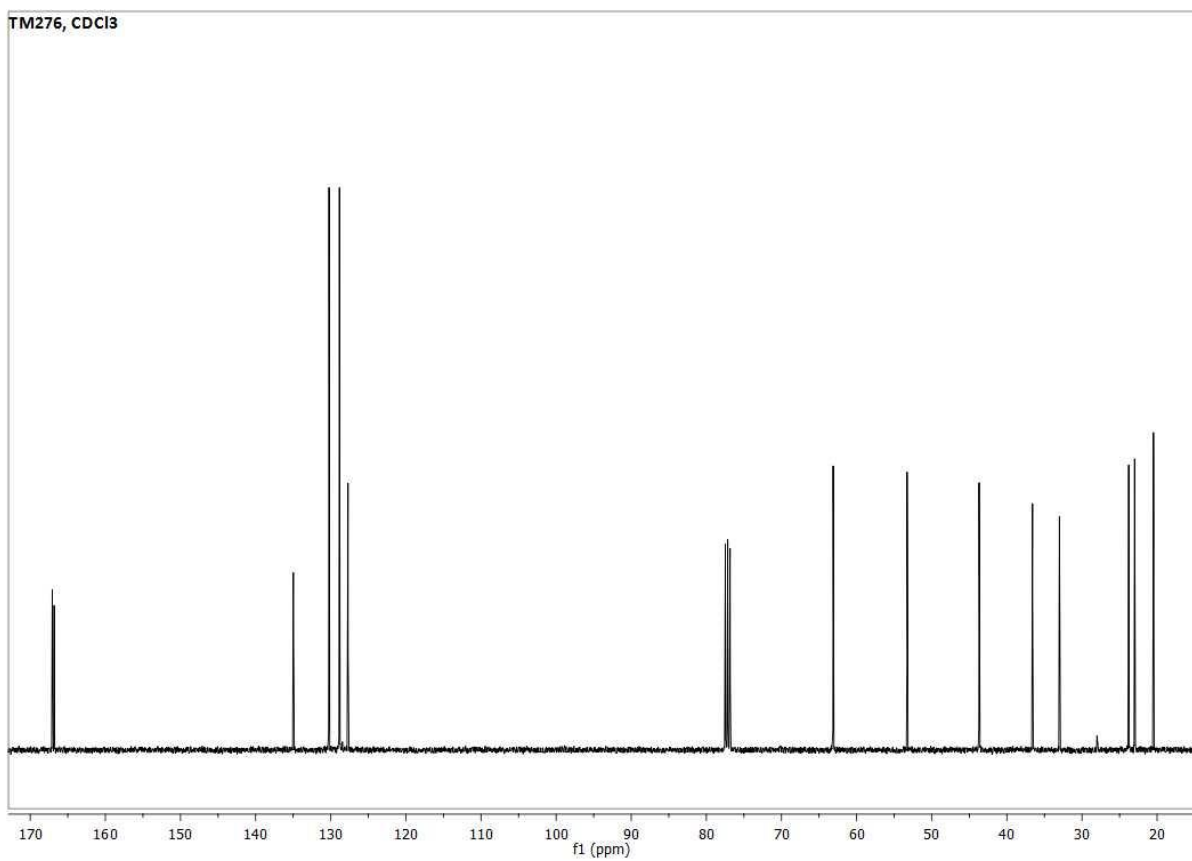
**Cycloaspeptid E (17)** $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

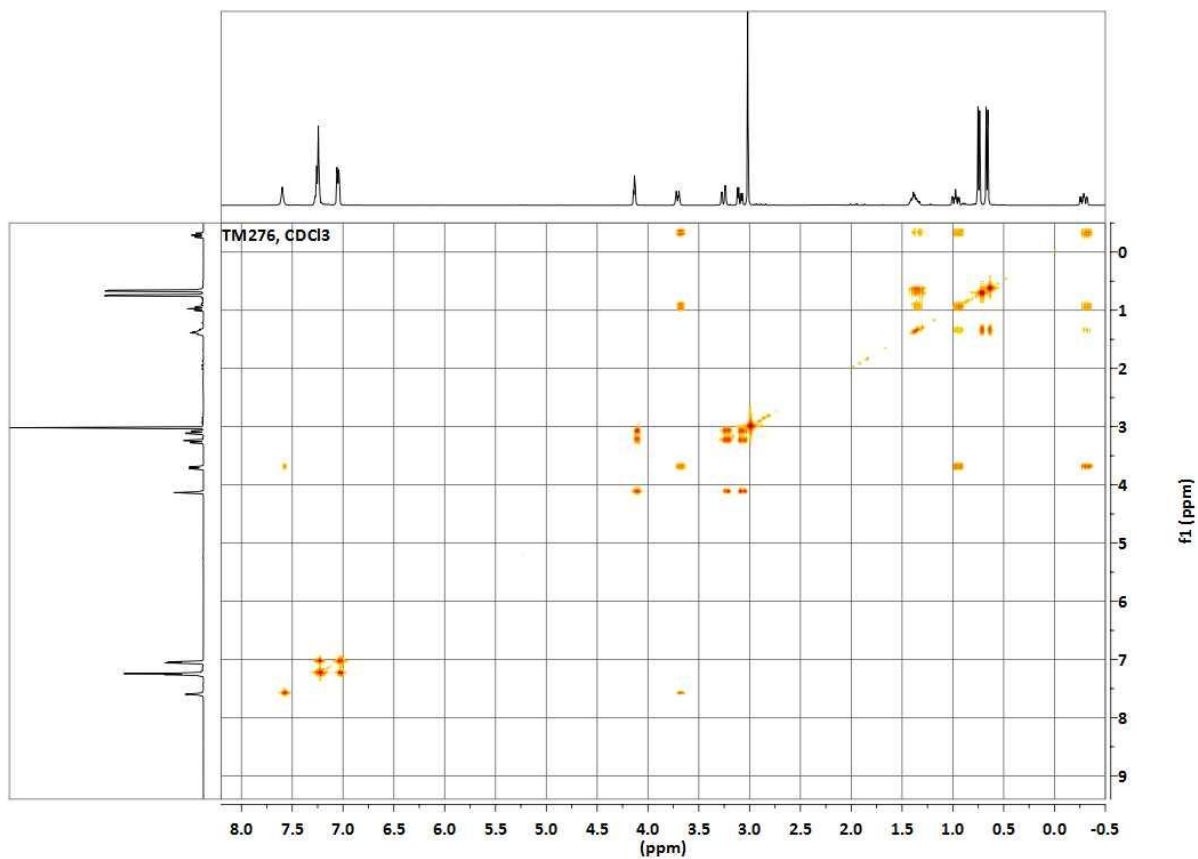


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

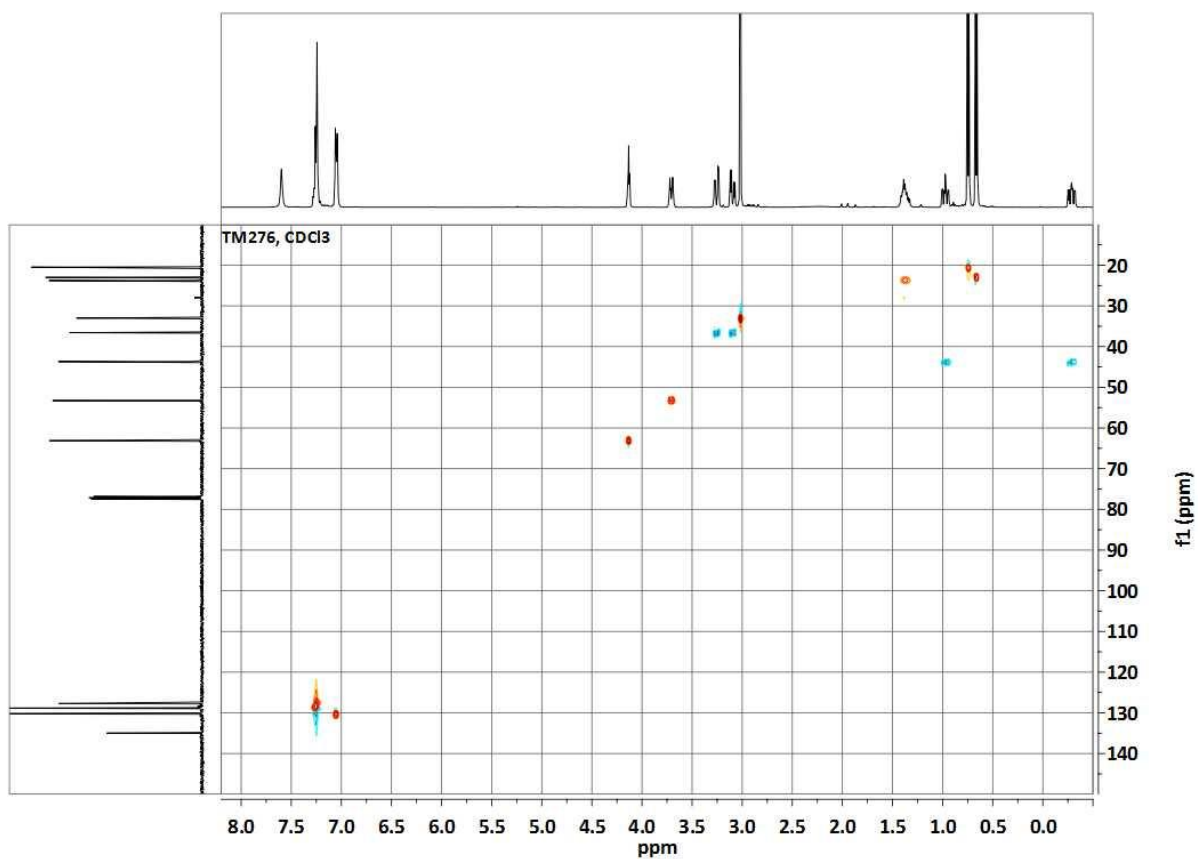


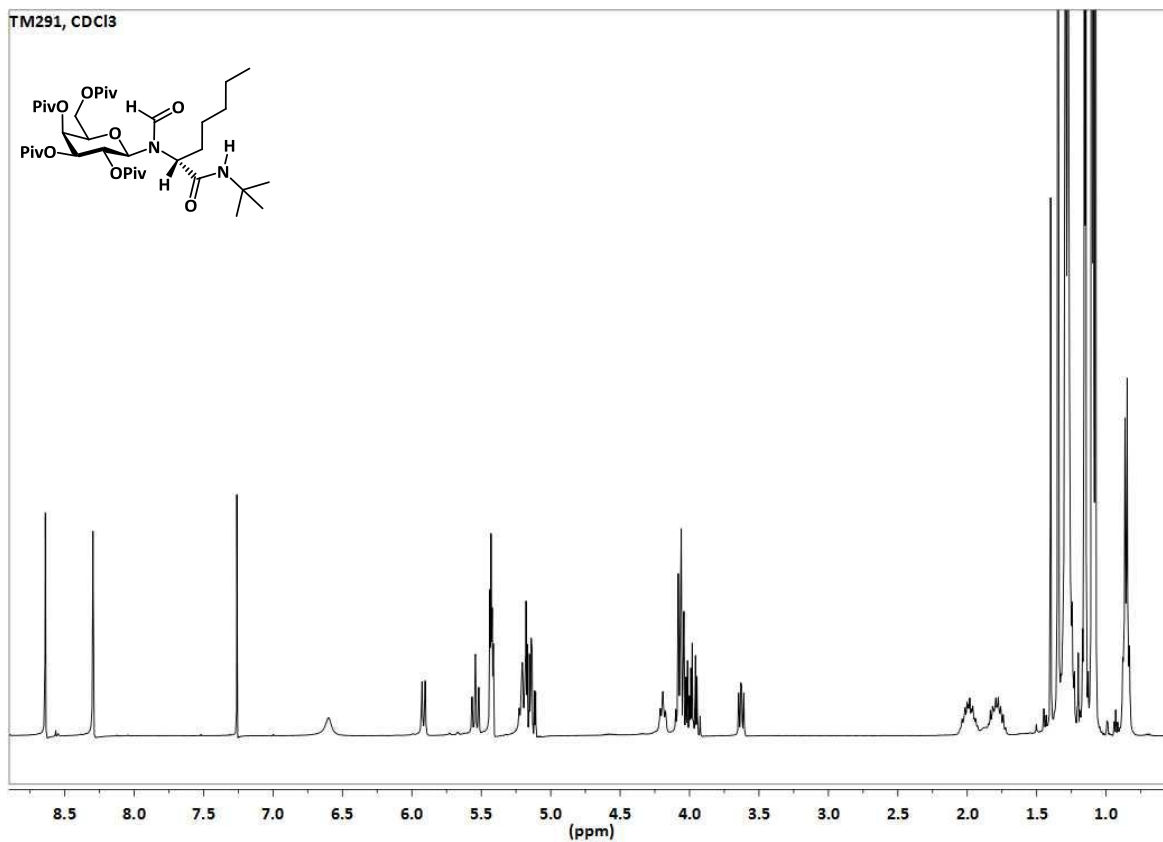
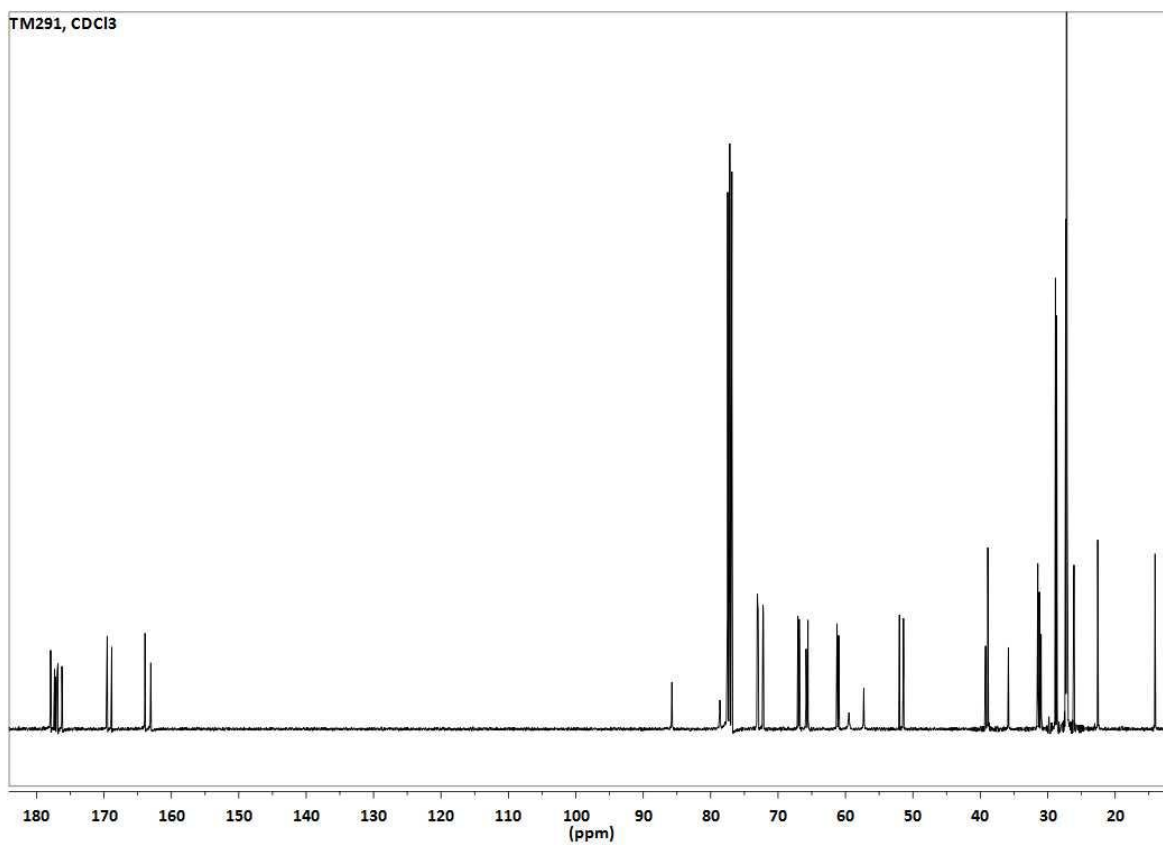
**(3*S*,6*S*)- 6-Benzyl-3-*iso*-butyl-1-methylpiperazin-2,5-dion (13)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

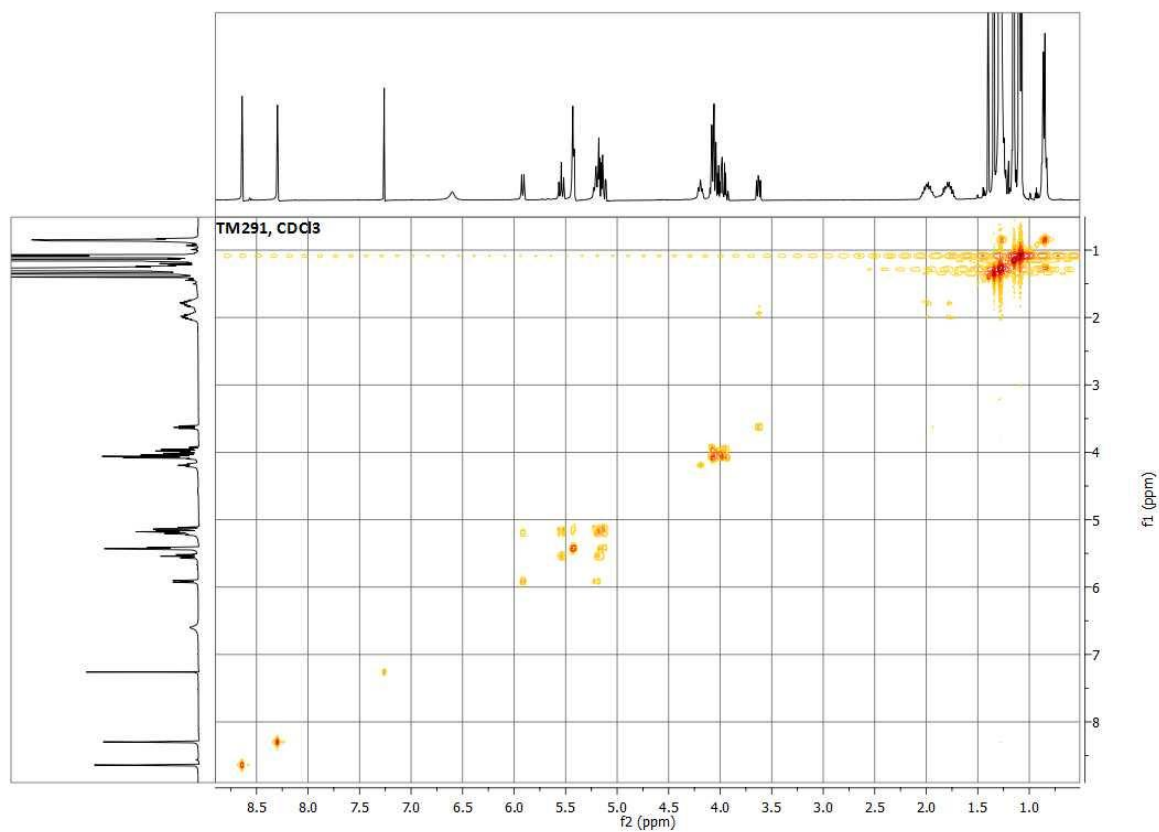


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

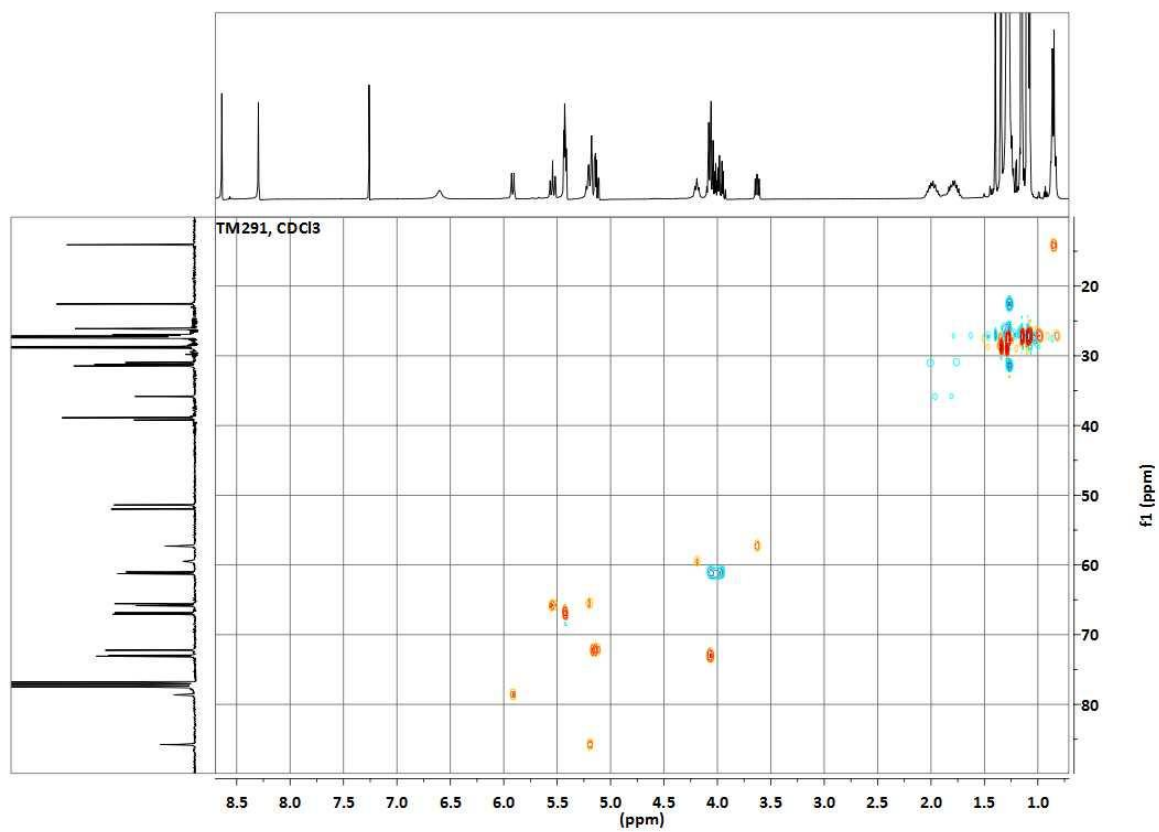


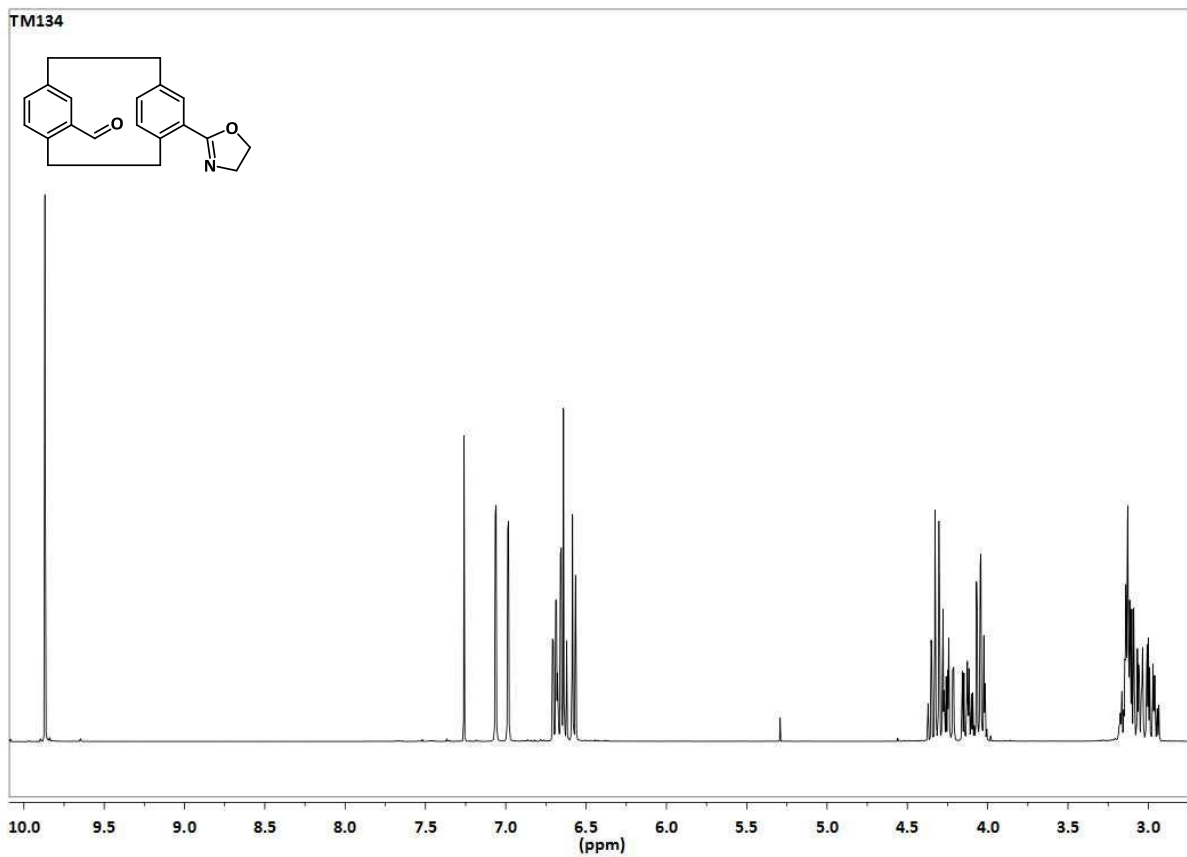
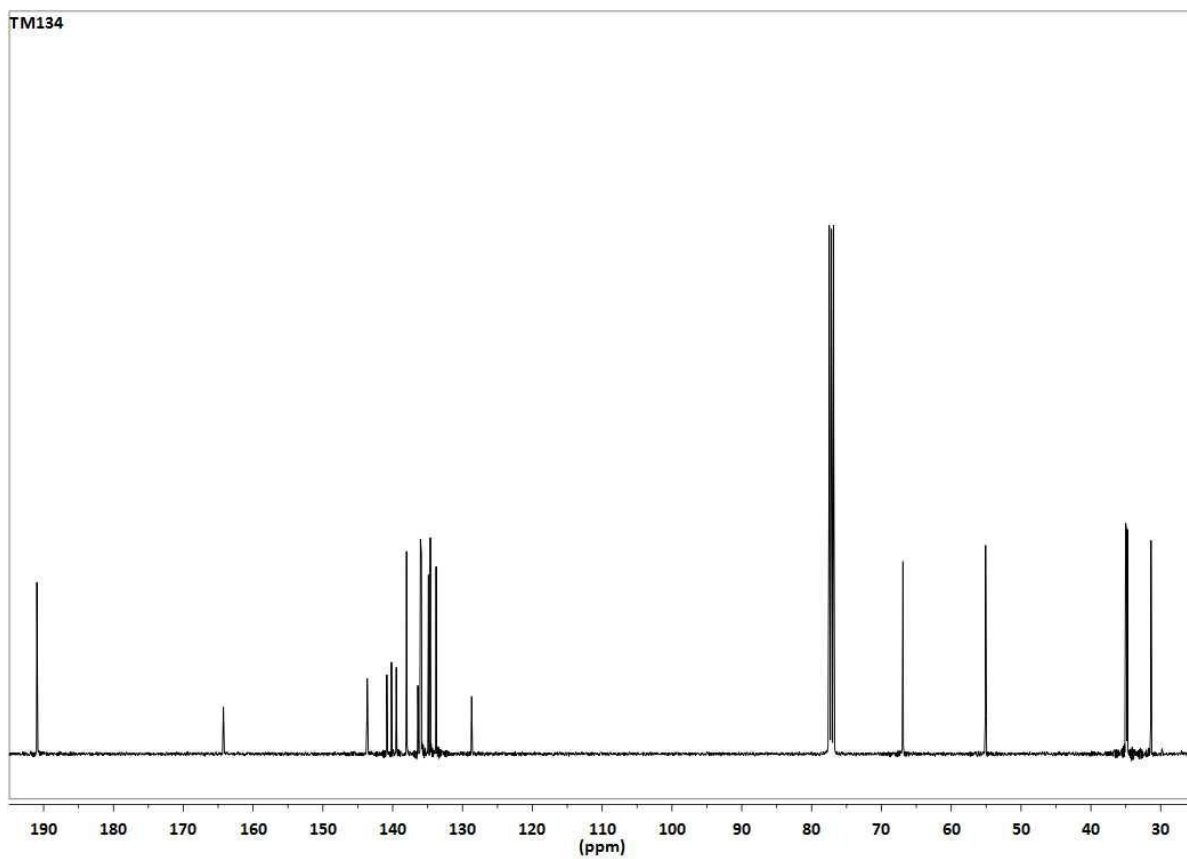
***N*-Formyl-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-(*R*)-pentylglycin-*N'*-*tert*-butylamid (71)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



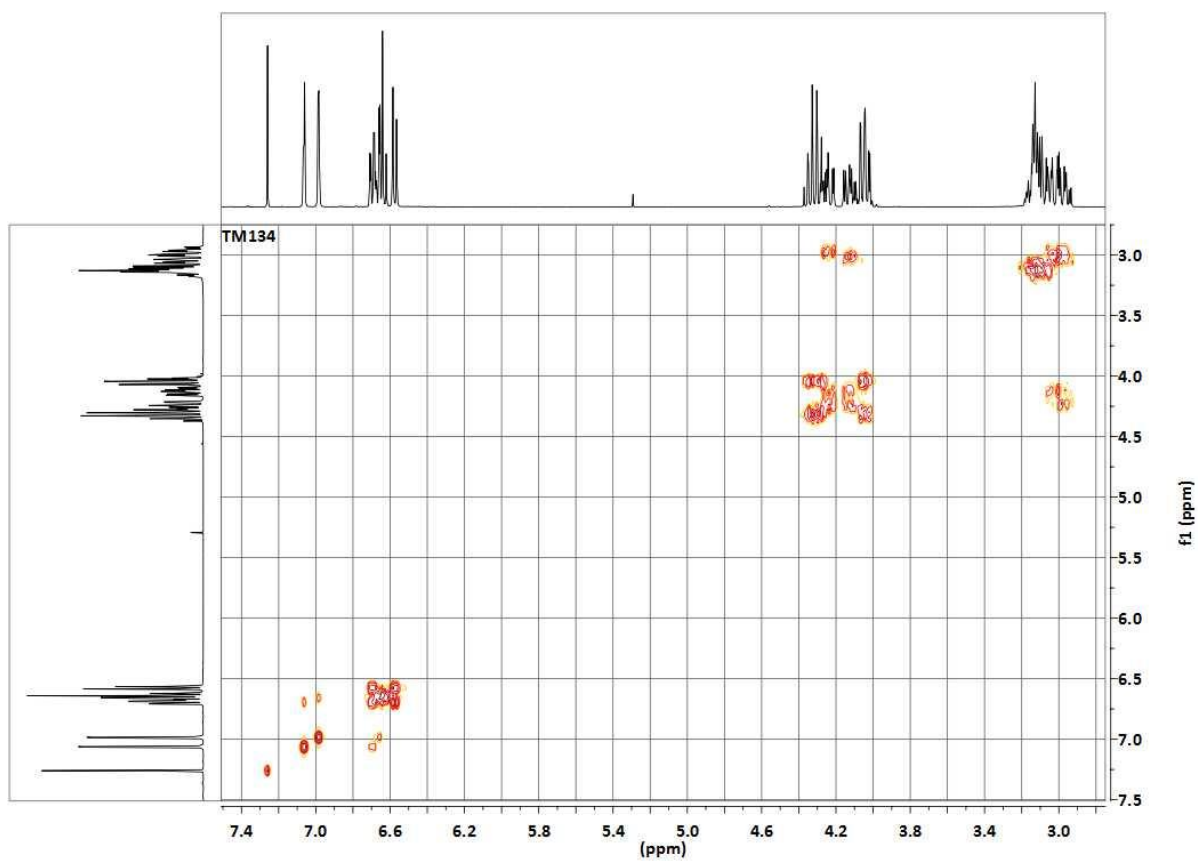
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



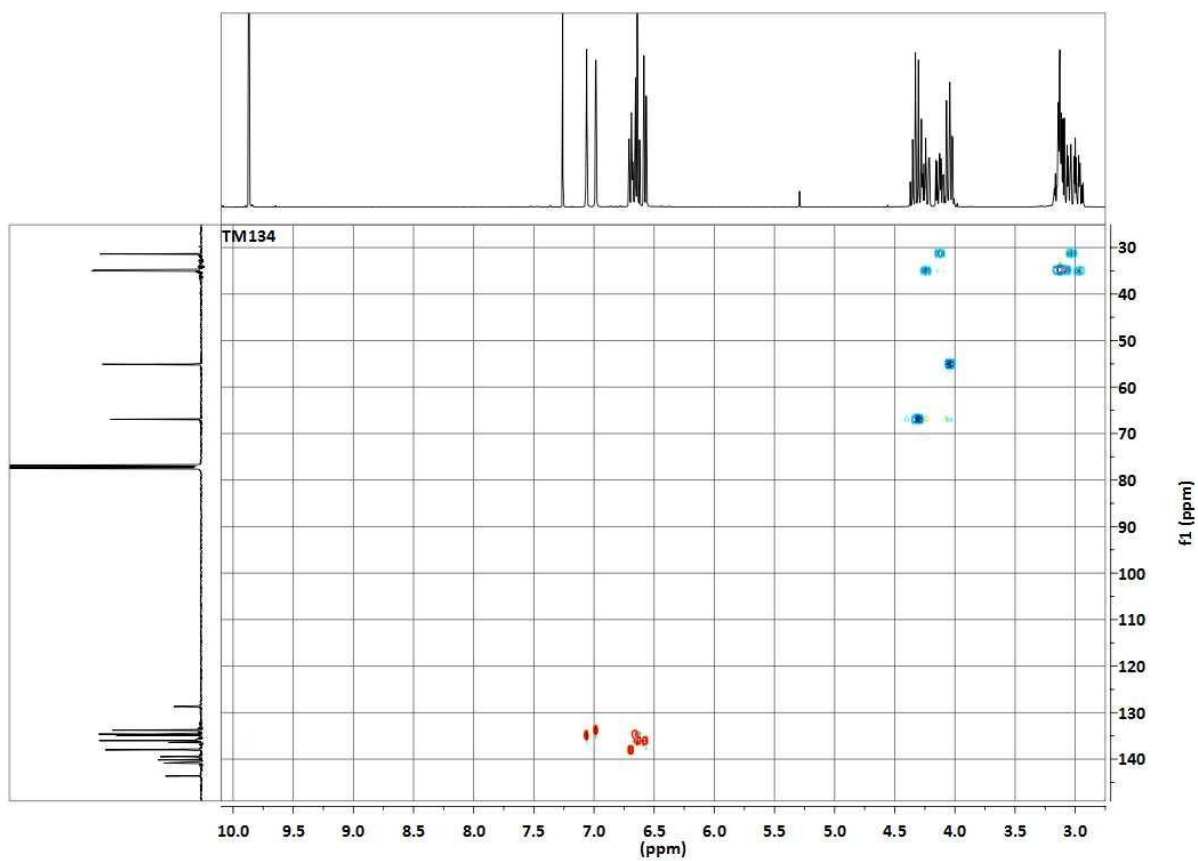
**(rac)-4-Formyl-15-(2-oxazolin-2-yl)[2.2]paracyclophan (113)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

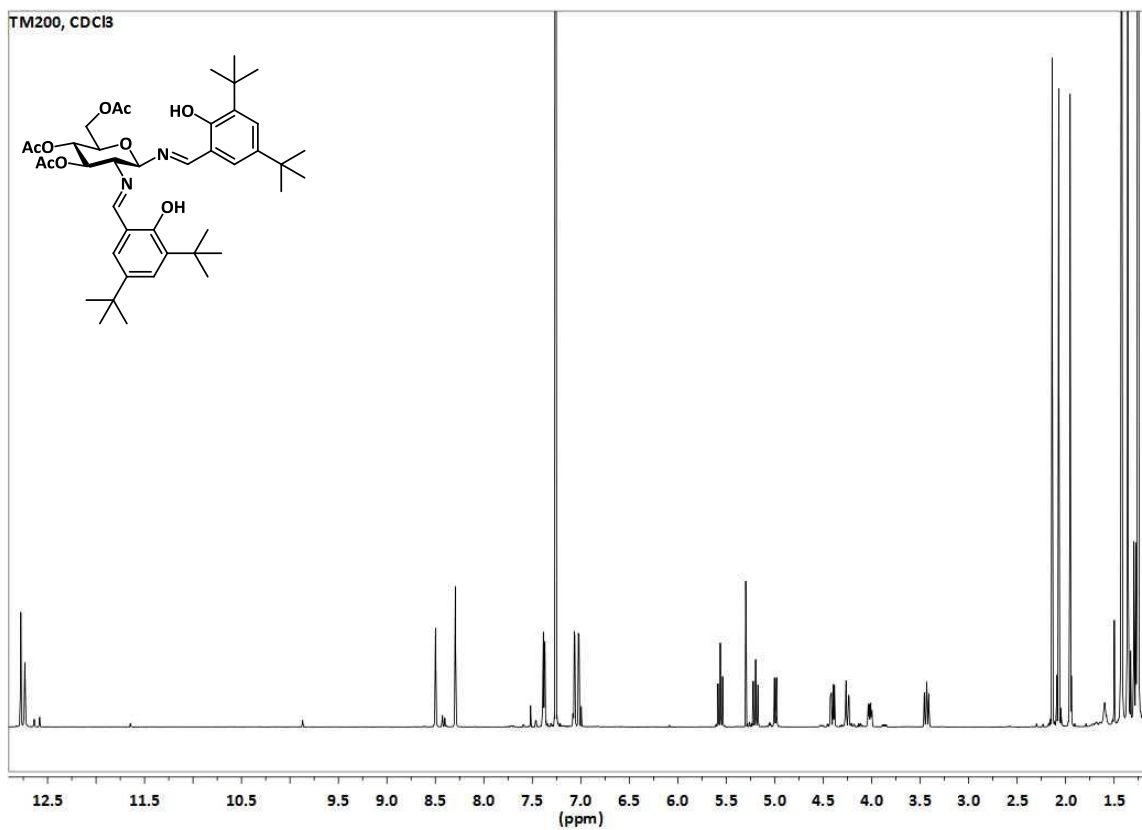
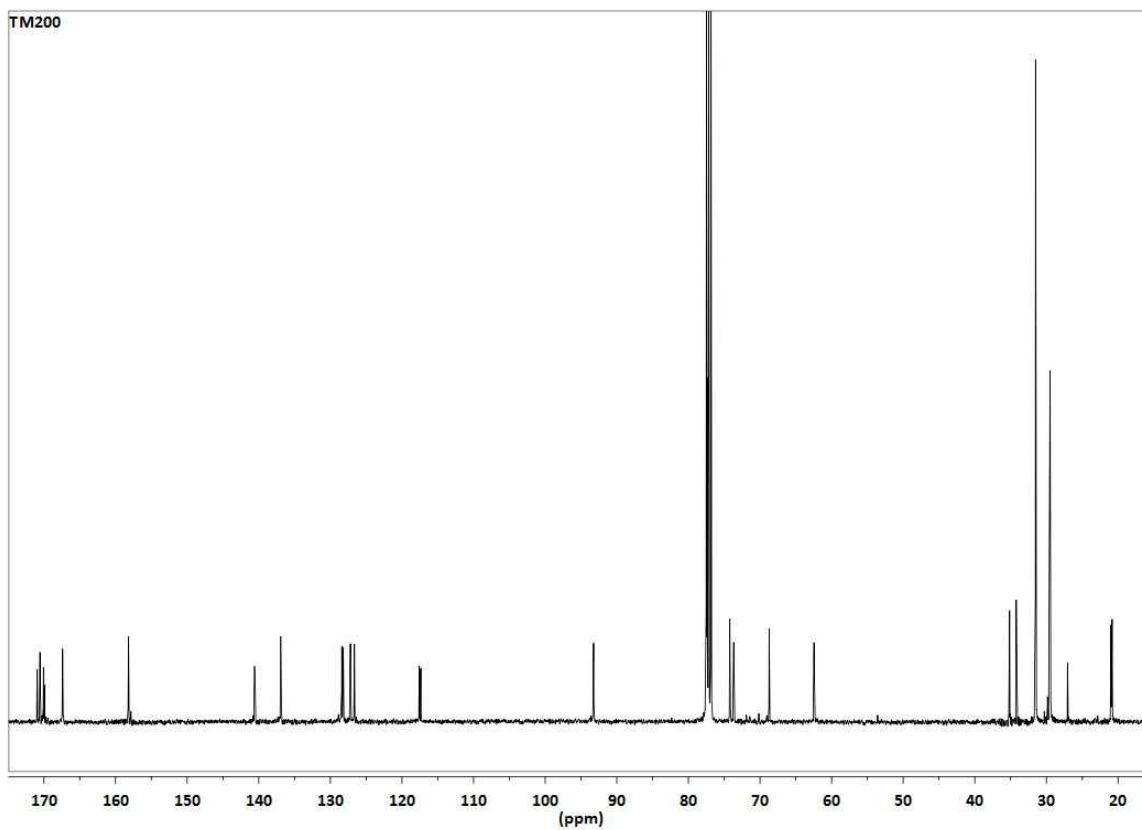


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

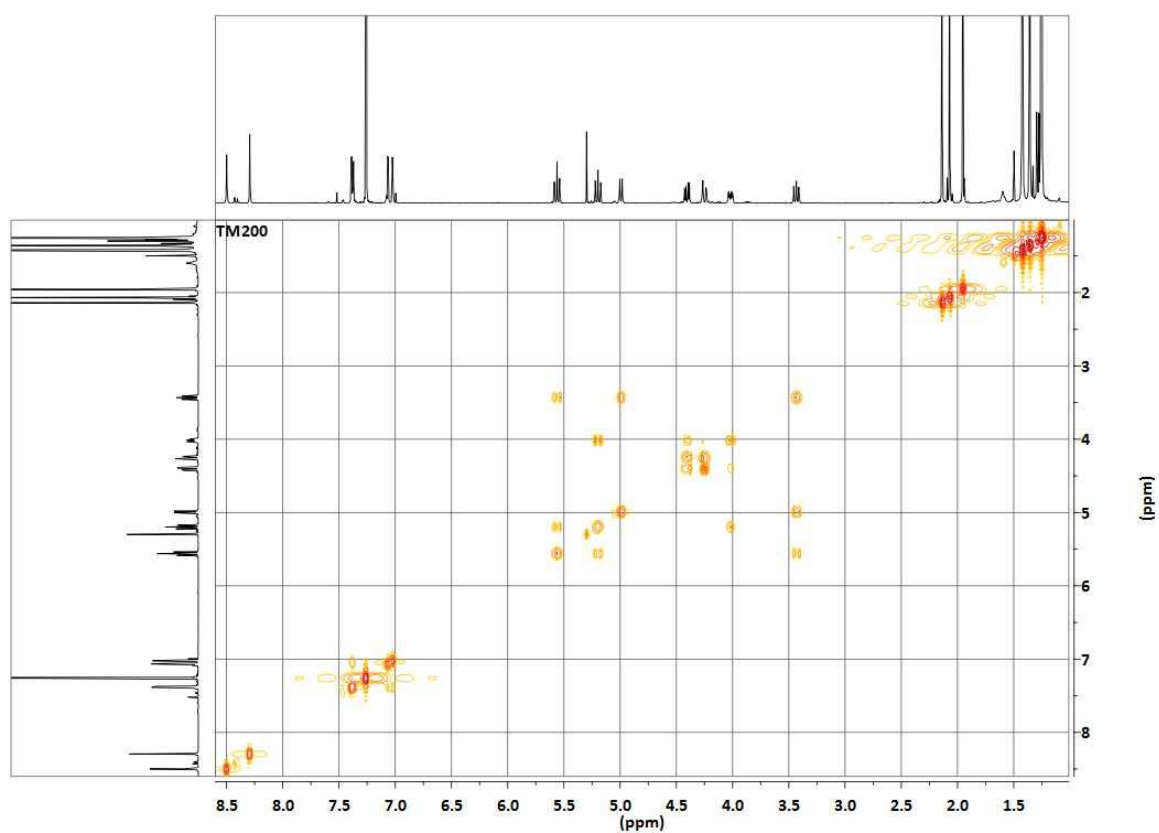


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

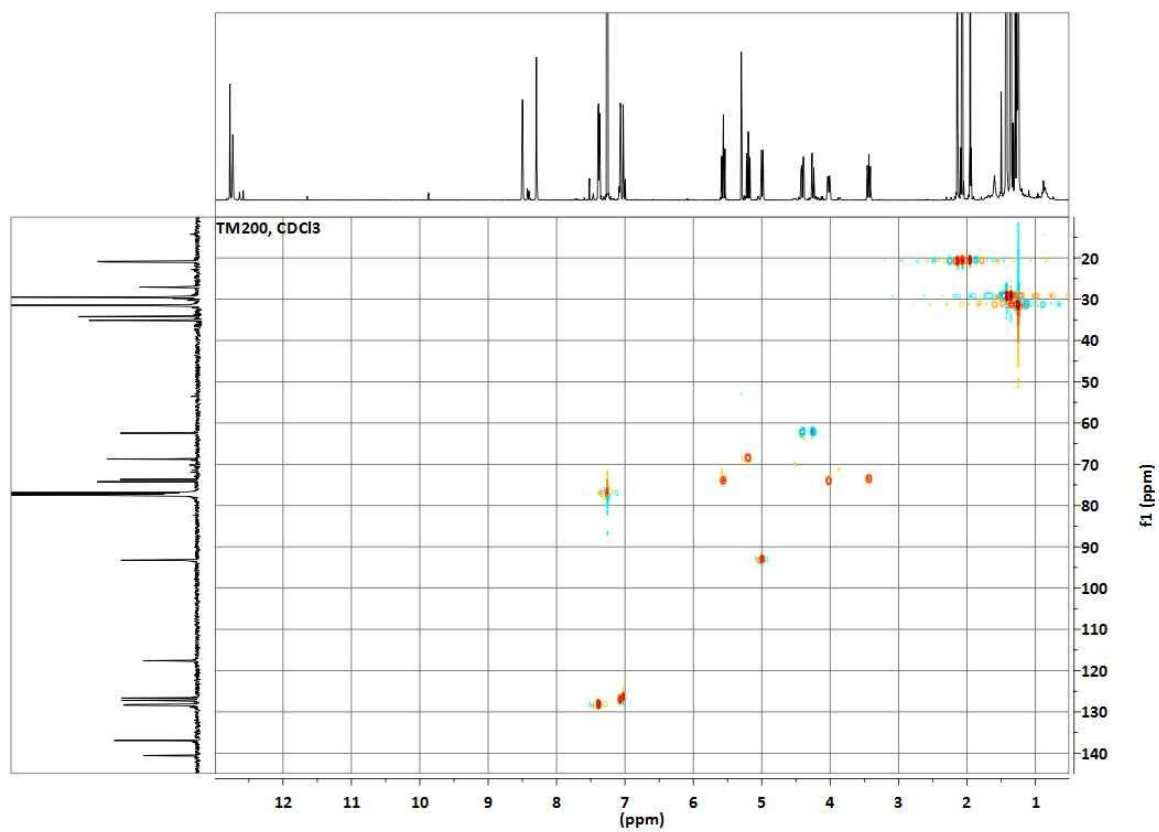


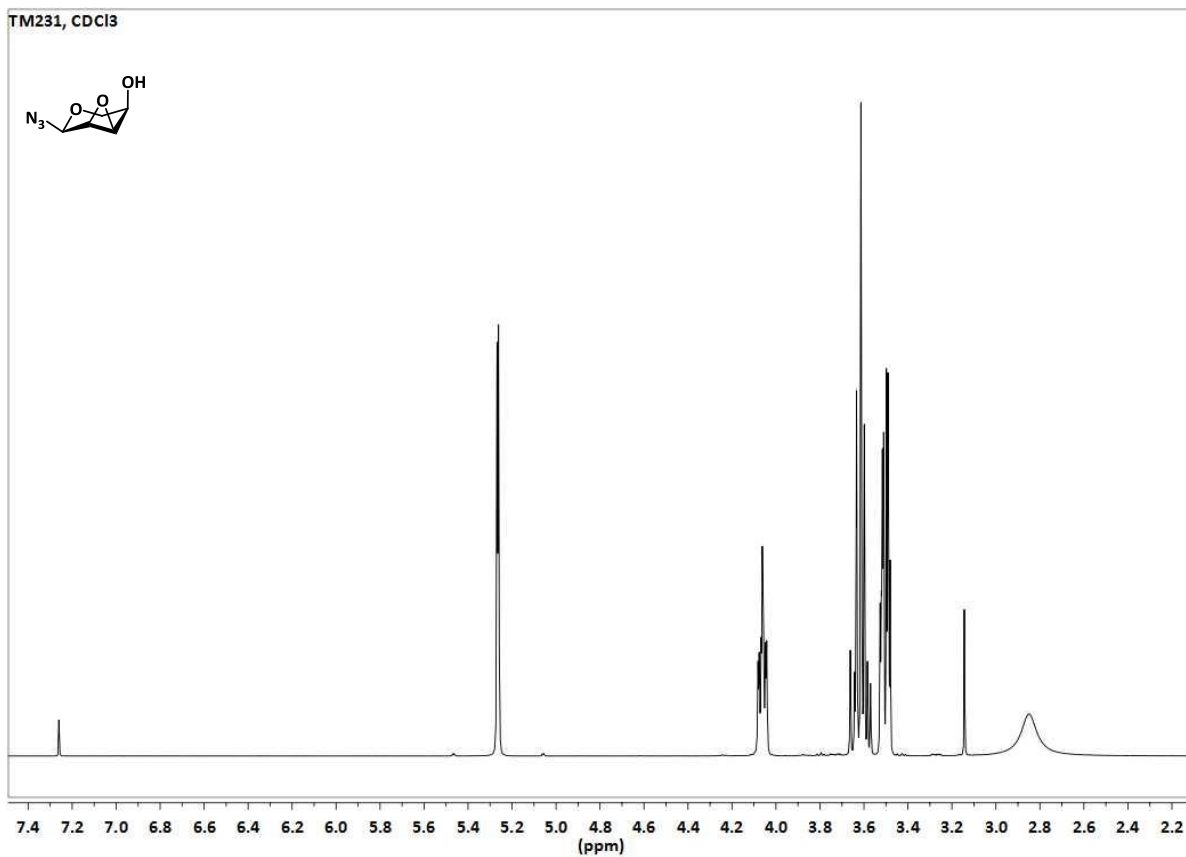
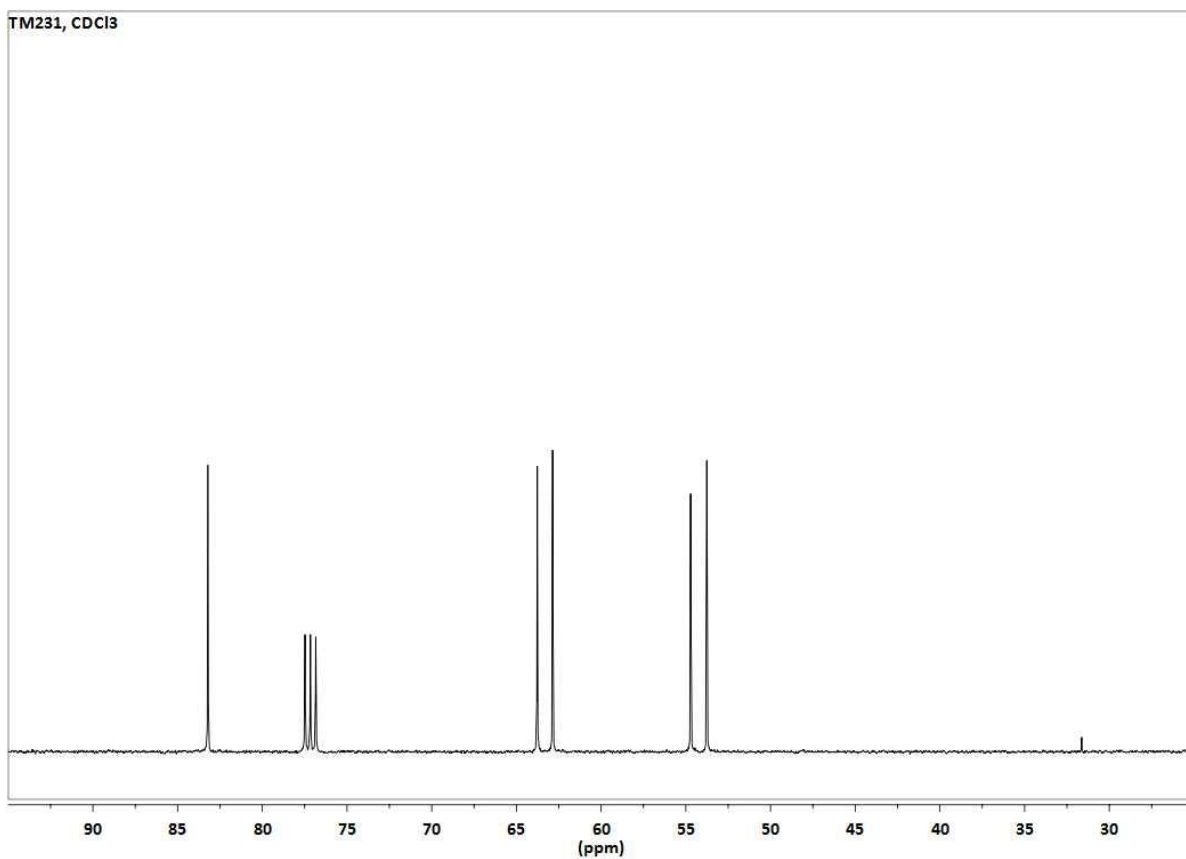
**3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,2-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzylidenamino)-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (122)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

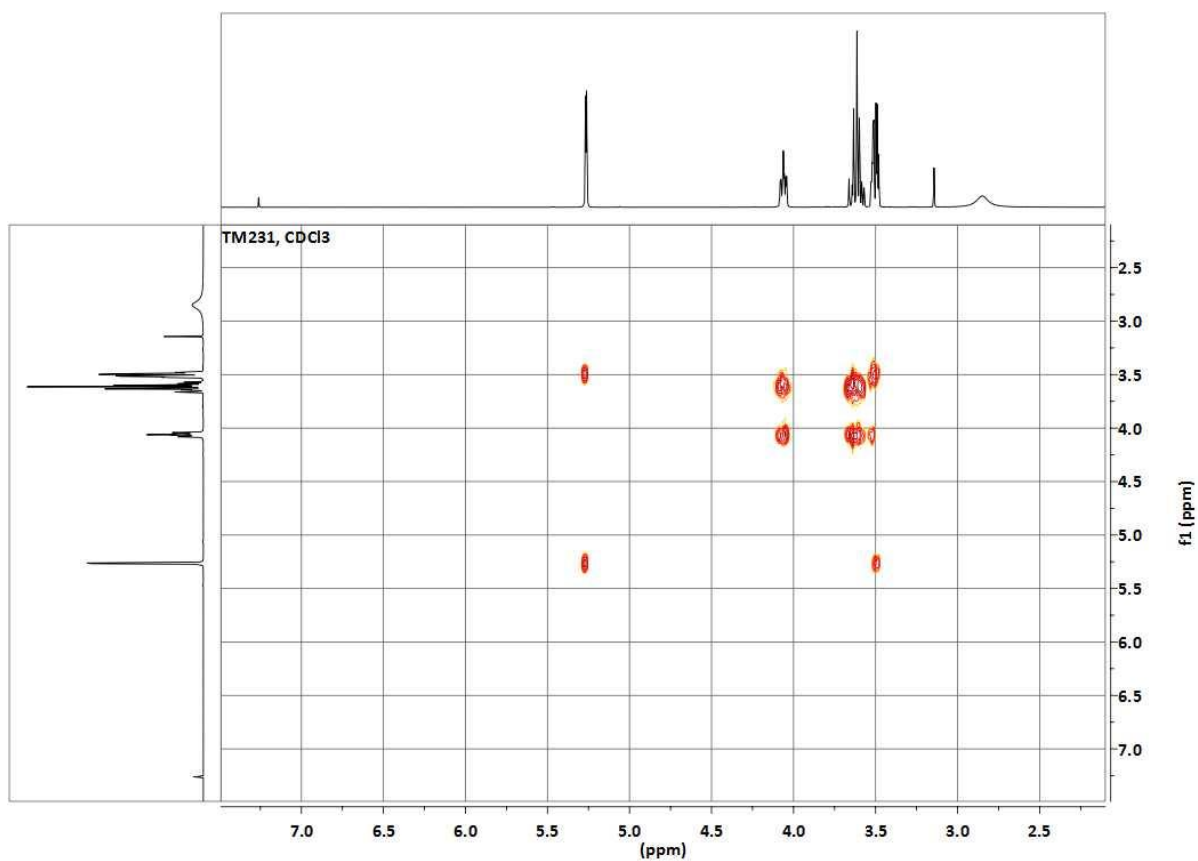


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

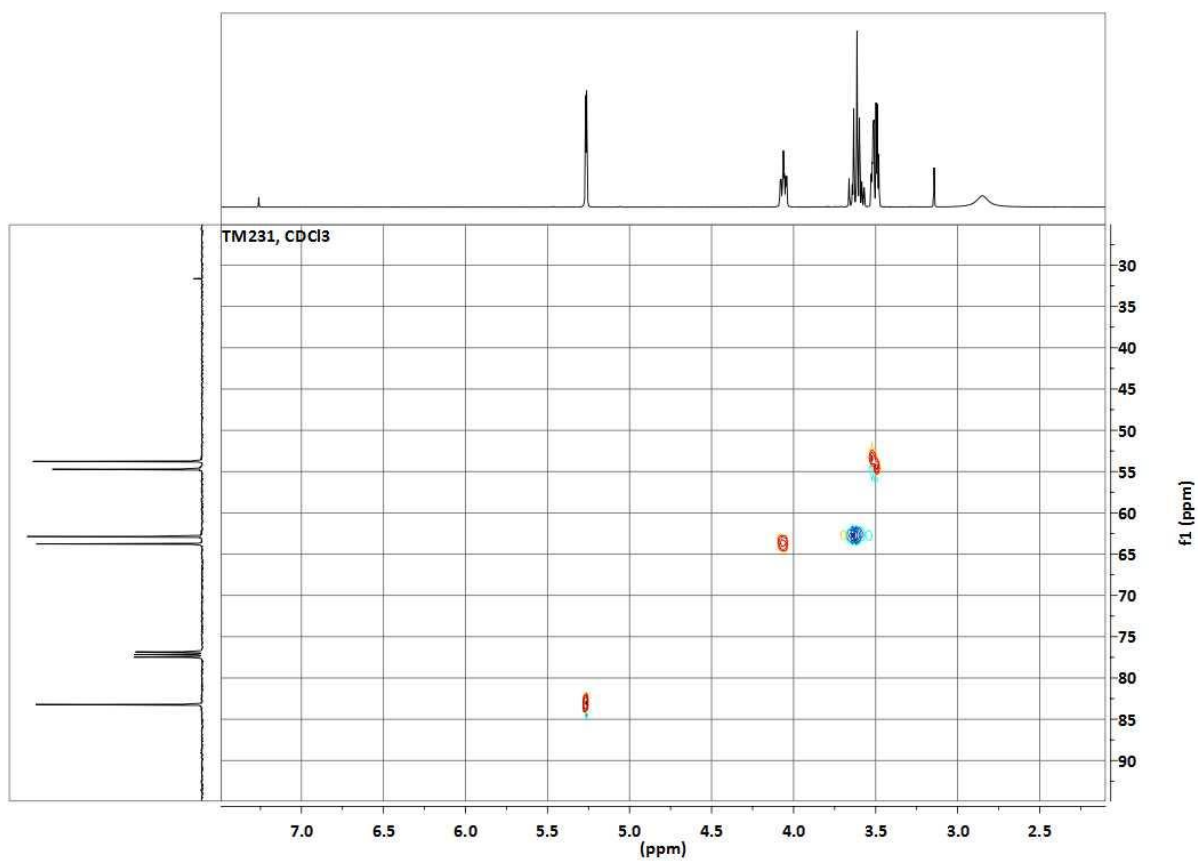


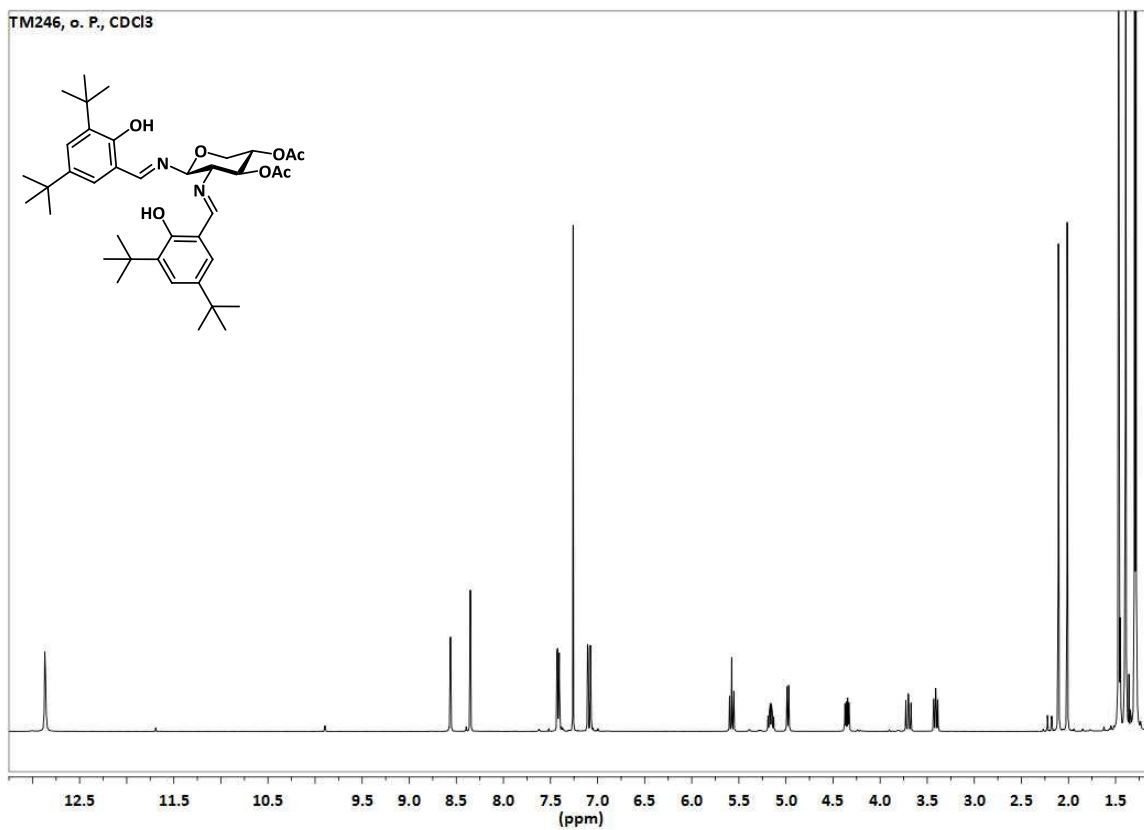
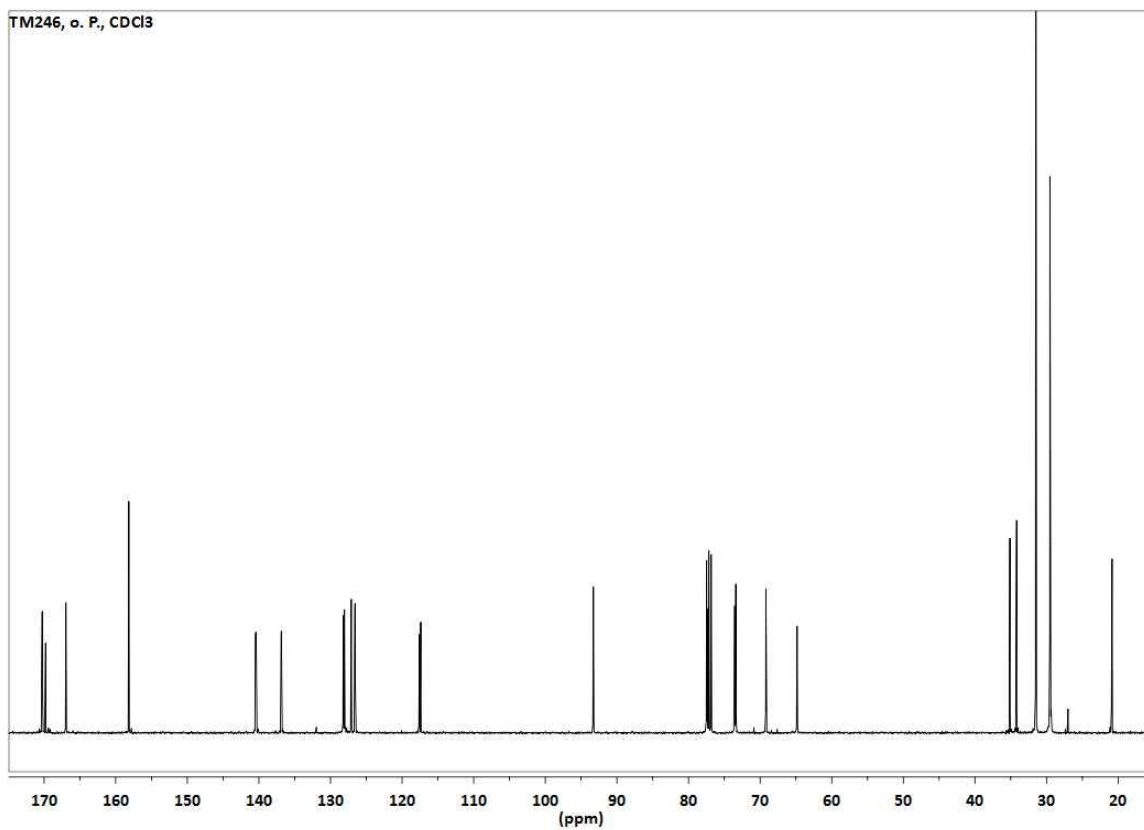
**2,3-Anhydro- $\alpha$ -D-ribofuranosylazid (134)** $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

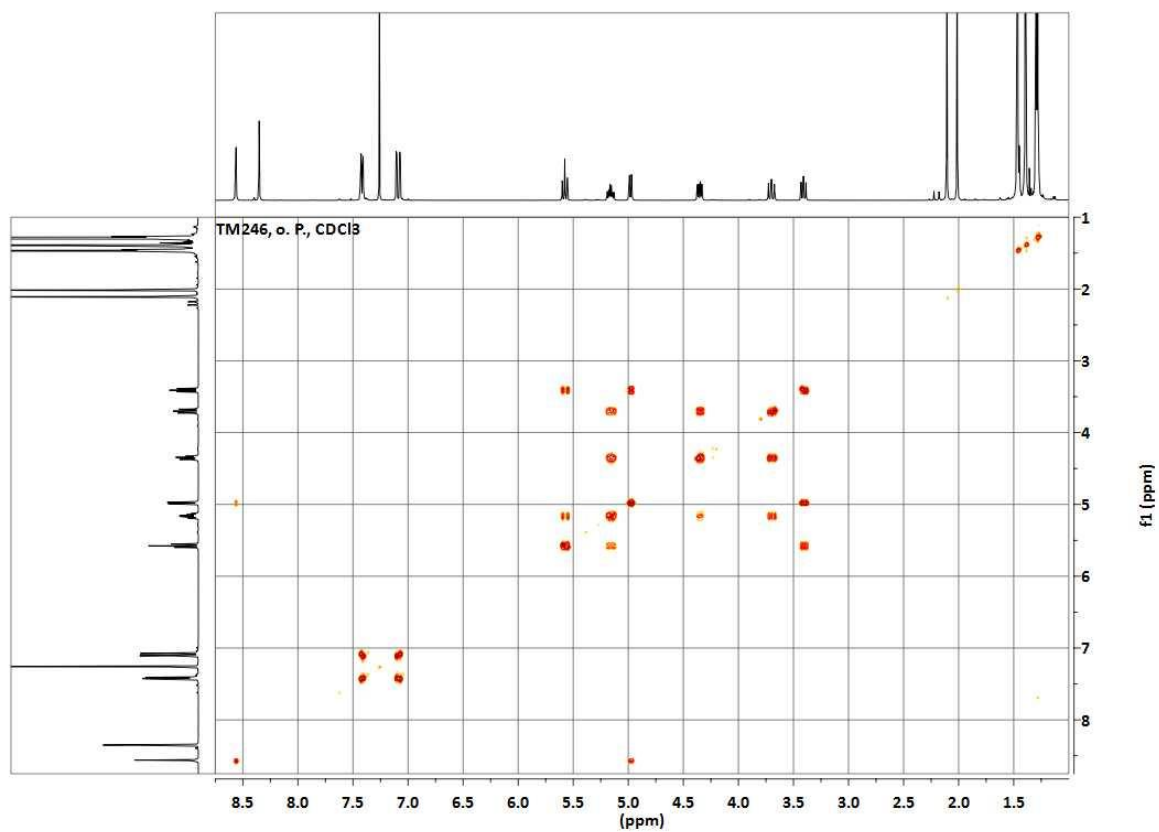


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

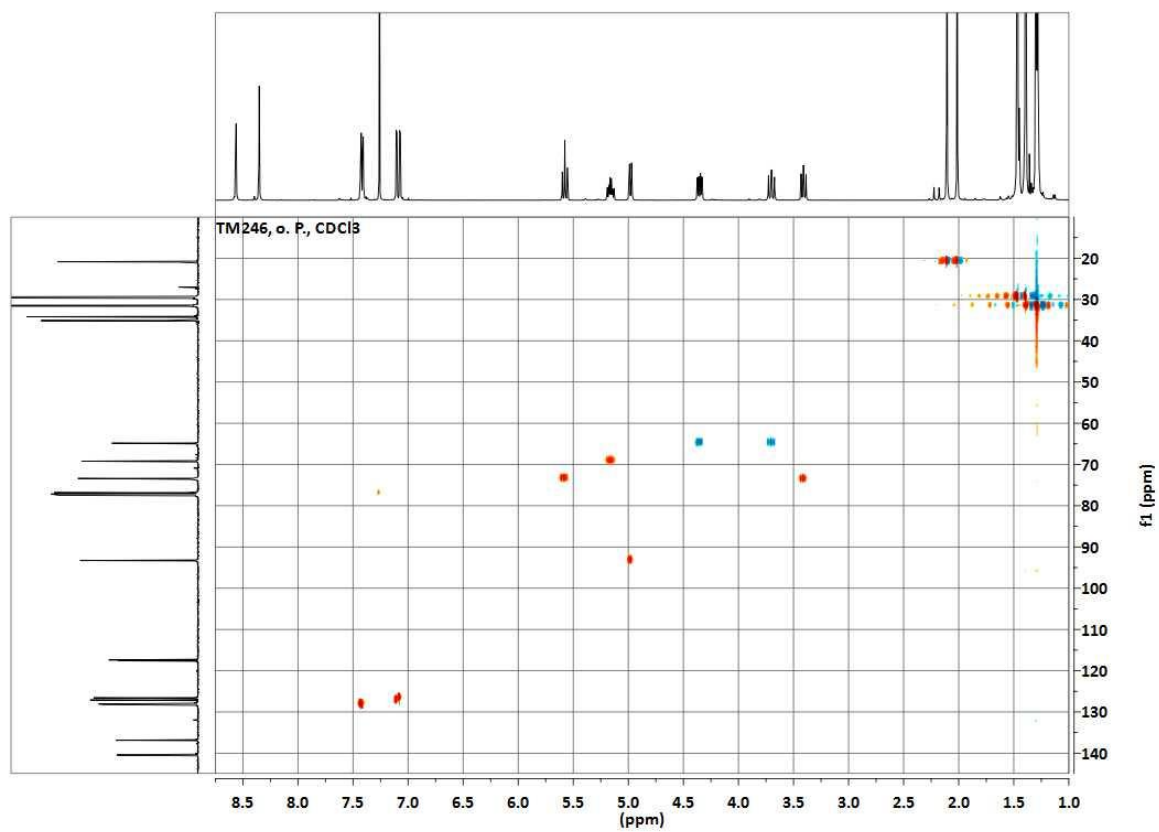


**3,4-Di-O-acetyl-1,2-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzylidenamino)-1,2-dideoxy- $\beta$ -L-xylopyranose (150b)** $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

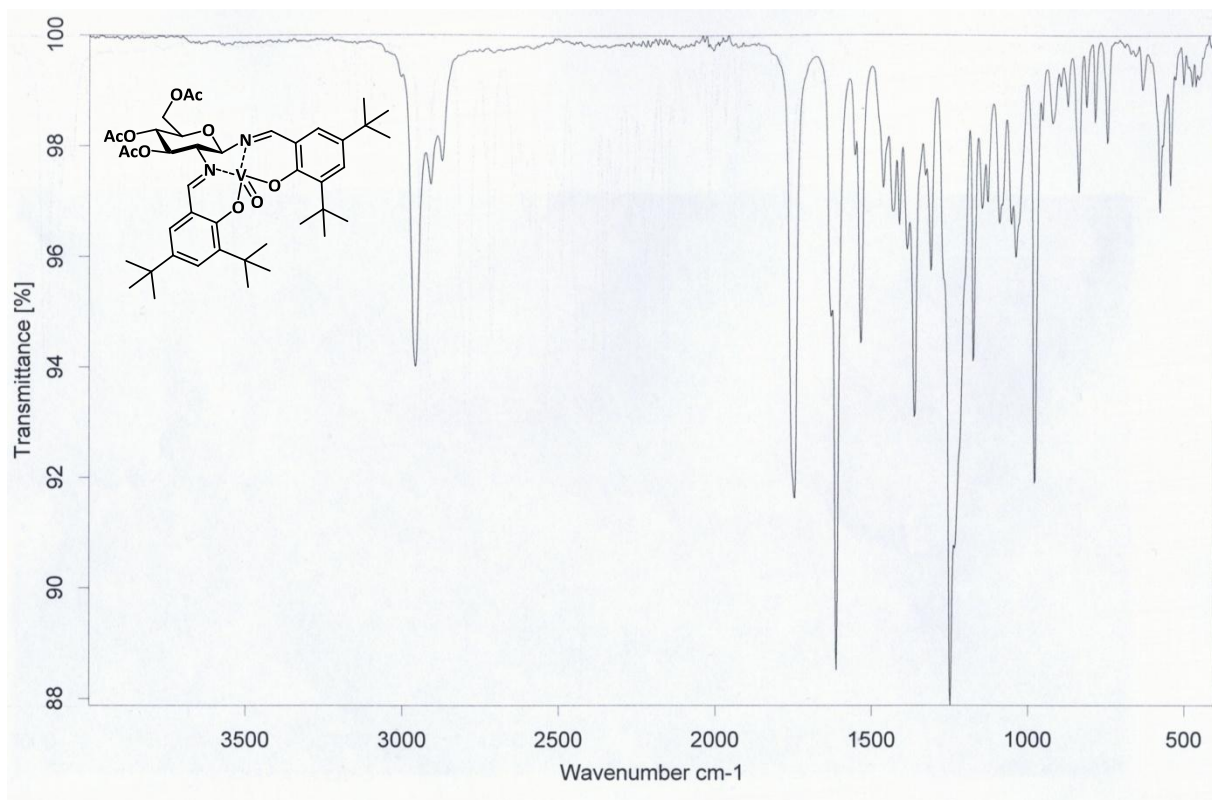


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



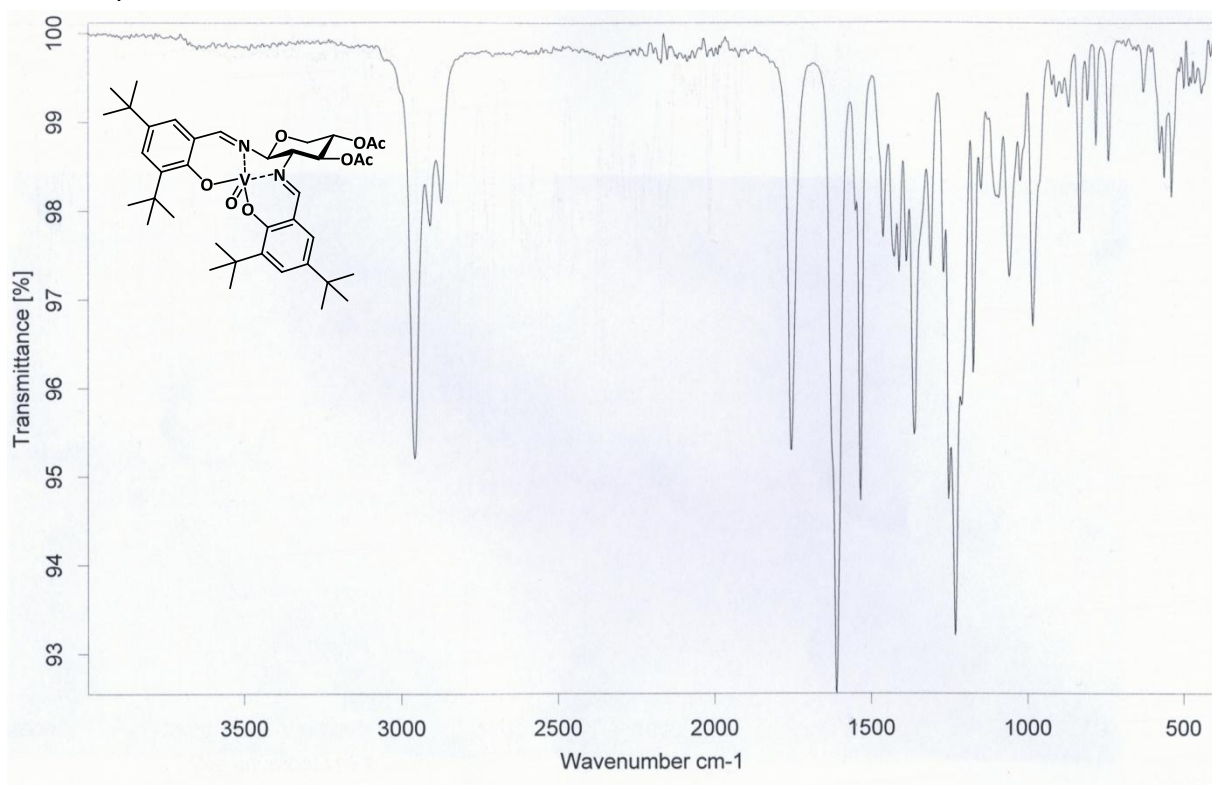
**3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,2-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicylidenamino)-  
1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranose-vanadium(IV)-oxid (123)**

IR-ATR-Spektrum:



**3,4-Di-*O*-acetyl-1,2-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicylidenamino)-  
1,2-dideoxy- $\beta$ -L-xylopyranose-vanadium(IV)-oxid (151)**

IR-ATR-Spektrum:

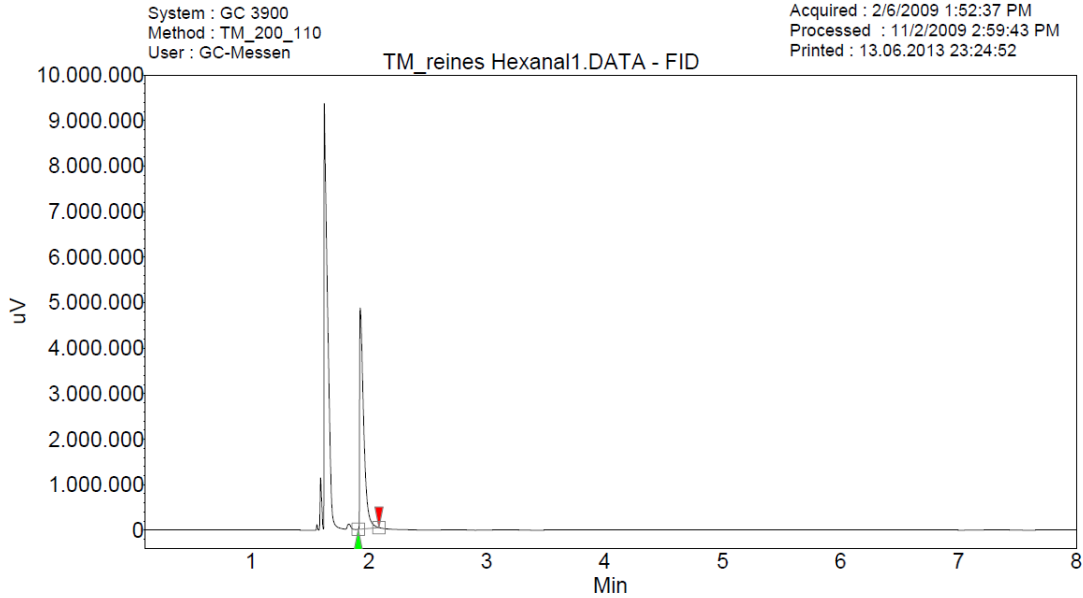
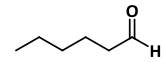




GC-Spektren zu den Katalysen aus Kapitel 3.4.1:

**Hexanal (102)**

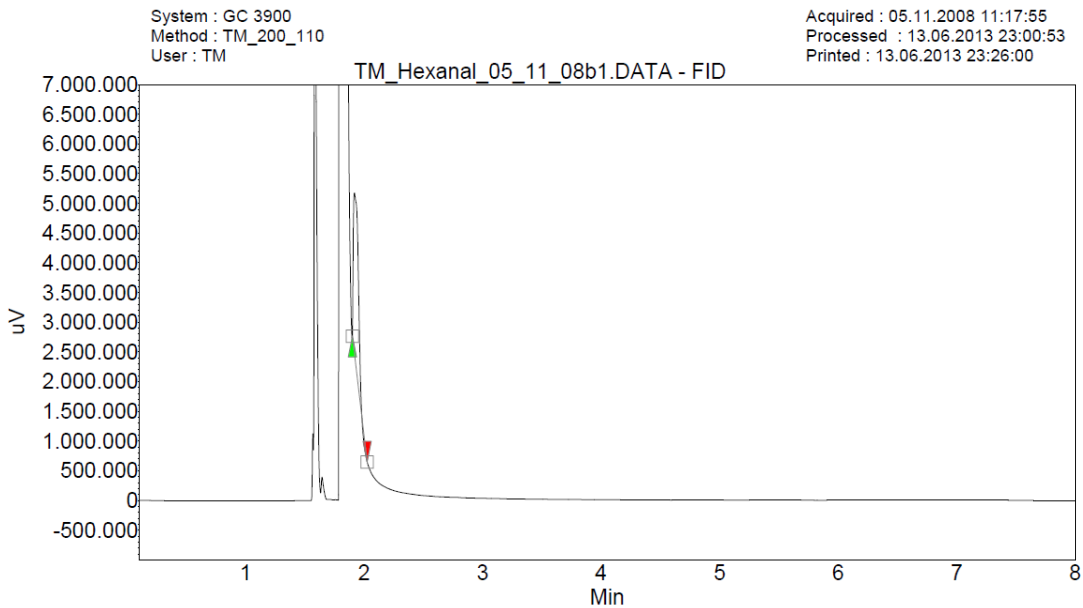
Chirale GC-Analyse (Injektor:220 °C, Säule: 110 °C, Detektor: 150 °C)



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [uV]	Area [uV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.91	1.93	2.09	0.00	100.00	4855720.9	190642.1	100.000
Total						100.00	4855720.9	190642.1	100.000

**Probe nach Reaktion in Anwesenheit des *Negru*-Carbaldimins<sup>121</sup>**

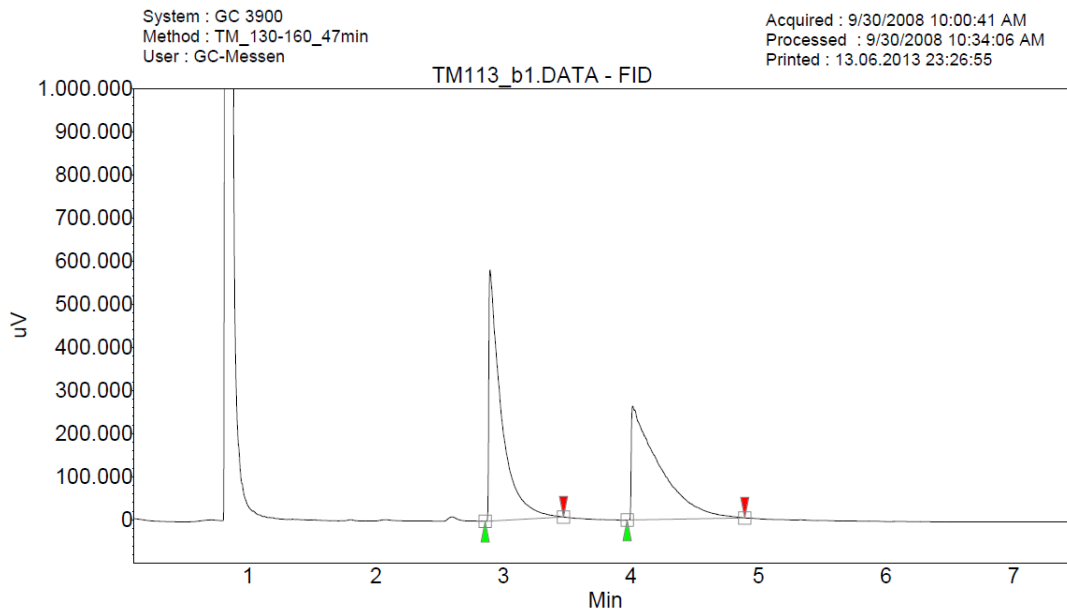
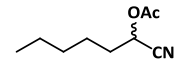
Chirale GC-Analyse (Injektor:220 °C, Säule: 110 °C, Detektor: 150 °C)



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [uV]	Area [uV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.90	1.94	2.03	0.00	100.00	2788027.7	133909.4	100.000
Total						100.00	2788027.7	133909.4	100.000

**O-Acetyl-2-hydroxyhepannitril (104)**

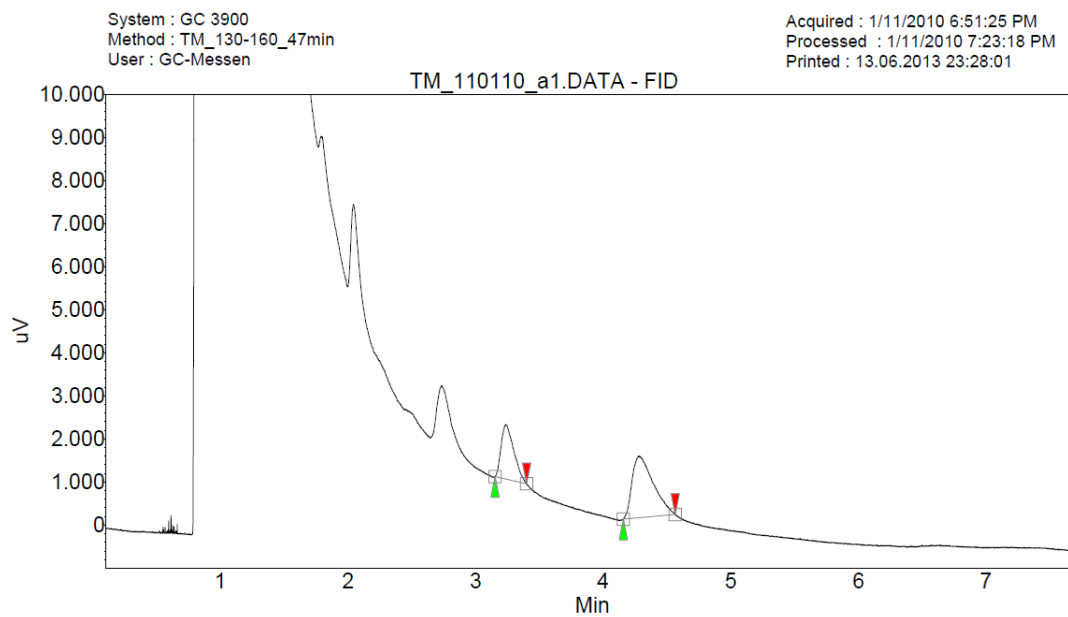
Chirale GC-Analyse (Injektor:220 °C, Säule: 130 °C, Detektor: 150 °C)



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [uV]	Area [uV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	2.86	2.89	3.47	0.00	49.96	581794.0	65896.6	49.958
2	UNKNOWN	3.97	4.01	4.89	0.00	50.04	263315.7	66008.3	50.042
Total						100.00	845109.8	131904.9	100.000

**Probe nach Reaktion in Anwesenheit des *Negru*-Carbaldimins<sup>121</sup> und direkter Acetylierung**

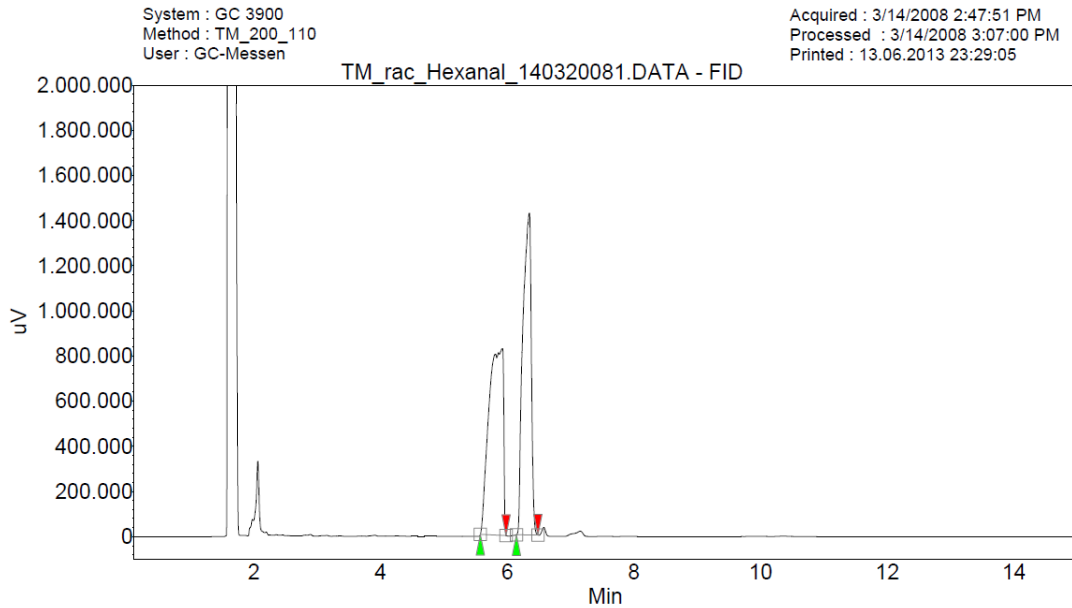
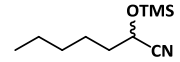
Chirale GC-Analyse (Injektor:220 °C, Säule: 130 °C, Detektor: 150 °C)



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [uV]	Area [uV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	3.15	3.24	3.40	0.00	34.66	1256.2	144.9	34.659
2	UNKNOWN	4.16	4.28	4.56	0.00	65.34	1414.9	273.1	65.341
Total						100.00	2671.1	417.9	100.000

**2-(Trimethylsilyloxy)heptannitril (103)<sup>123</sup>**

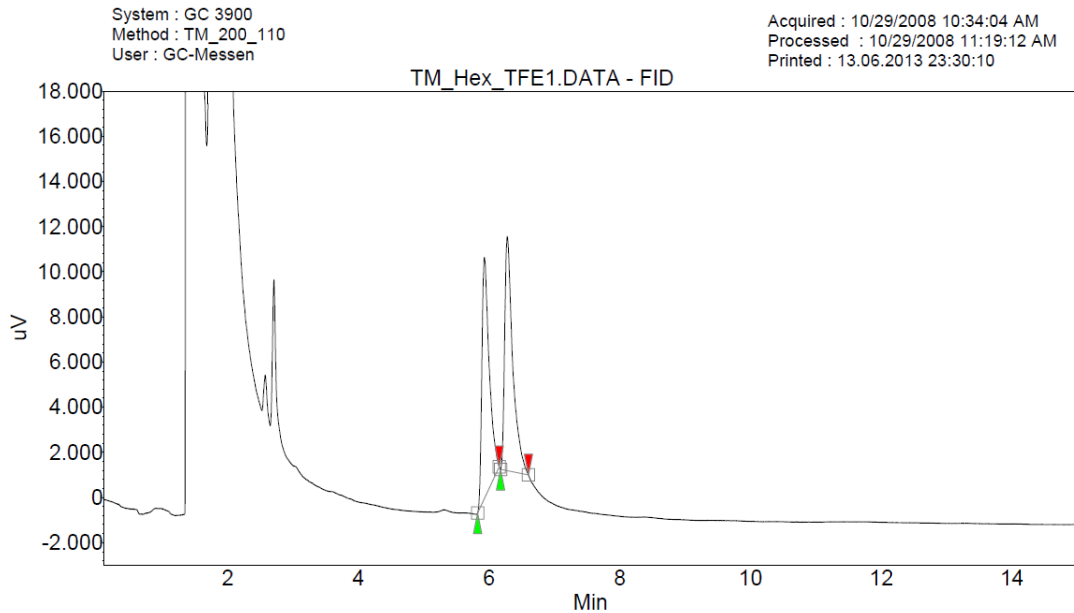
Chirale GC-Analyse (Injektor:220 °C, Säule: 110 °C, Detektor: 150 °C)



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [uV]	Area [uV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	5.57	5.93	5.98	0.00	50.12	827795.3	218430.0	50.117
2	UNKNOWN	6.14	6.35	6.48	0.00	49.88	1425051.7	217410.4	49.883
Total						100.00	2252847.0	435840.4	100.000

**Probe nach Reaktion mit 2,2,2-Trifluorethanol in Anwesenheit des *N*egru-Carbaldimins<sup>121</sup>**

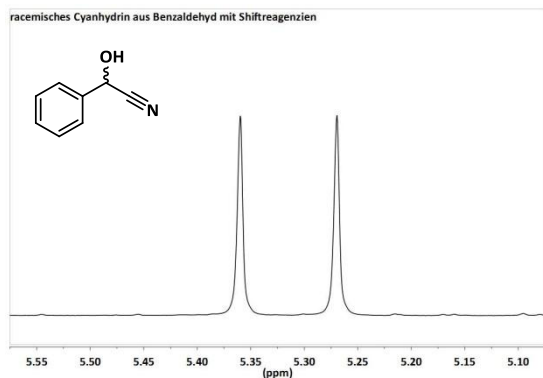
Chirale GC-Analyse (Injektor:220 °C, Säule: 110 °C, Detektor: 150 °C)



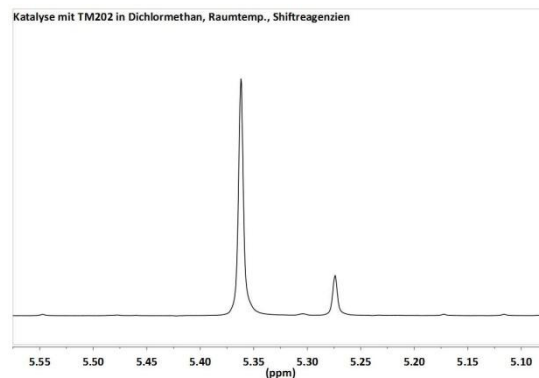
Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [uV]	Area [uV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	5.82	5.92	6.15	0.00	48.31	10691.1	1388.3	48.312
2	UNKNOWN	6.17	6.27	6.60	0.00	51.69	10368.6	1485.3	51.688
Total						100.00	21059.6	2873.5	100.000

$^1\text{H}$ -NMR-Spektren zu den enantioselektiven Katalysen aus Kapitel 3.4.7. Alle Spektren wurden in  $\text{CDCl}_3$  unter Verwendung der Shiftreagenzien (*S*)-Mandelsäure und DMAP aufgenommen.<sup>219</sup> Die Nummerierung der Spektren entspricht derjenigen im experimentellen Teil.

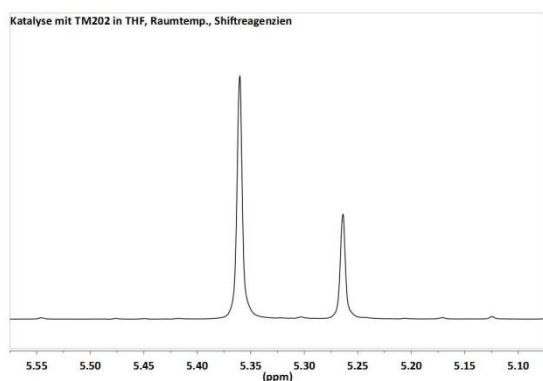
racemisches Mandelsäurenitril:



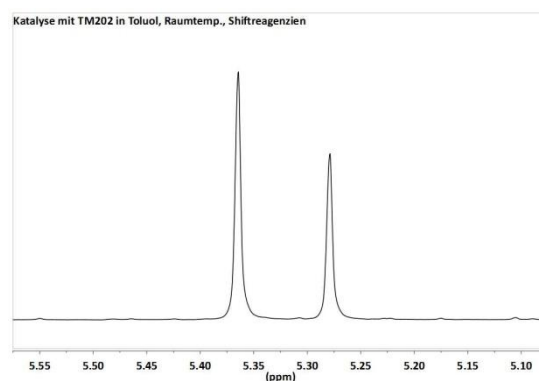
Nr. 1 (72%ee):



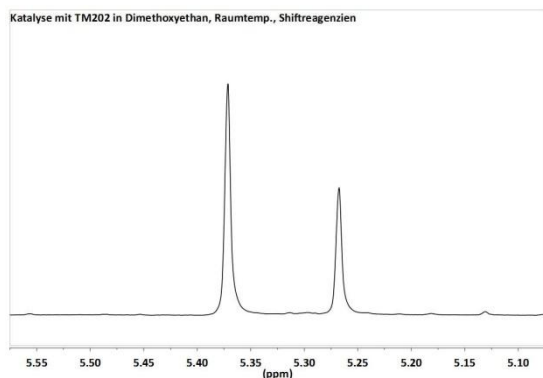
Nr. 2 (41%ee):



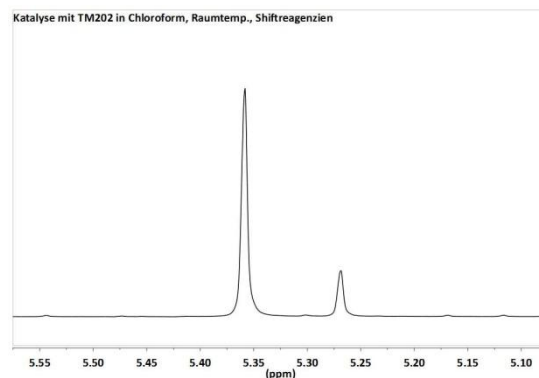
Nr. 3 (20%ee):



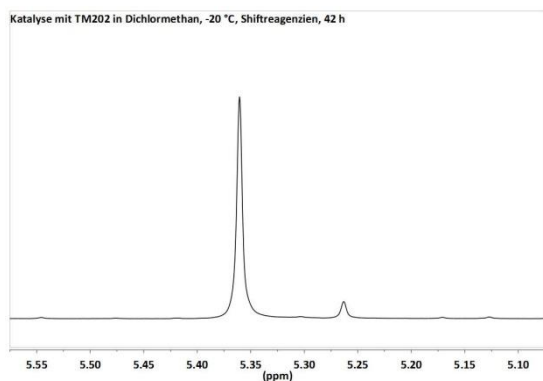
Nr. 4 (29%ee):



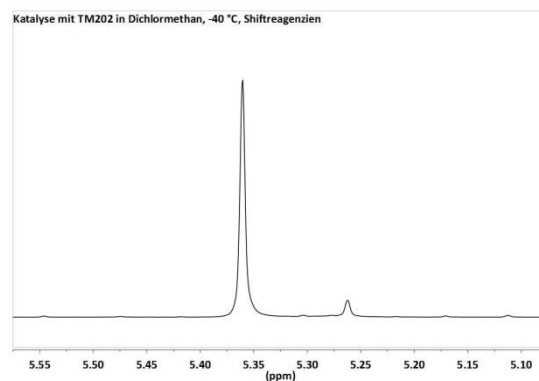
Nr. 5 (67%ee):



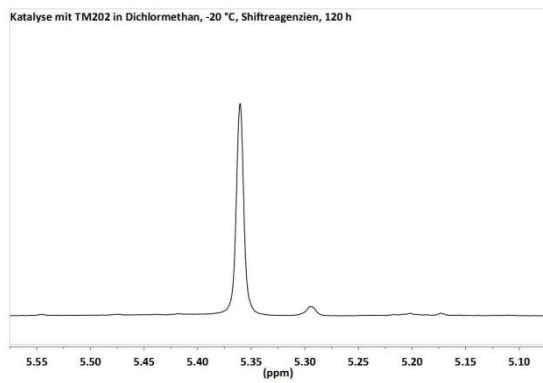
Nr. 6 (86%ee):



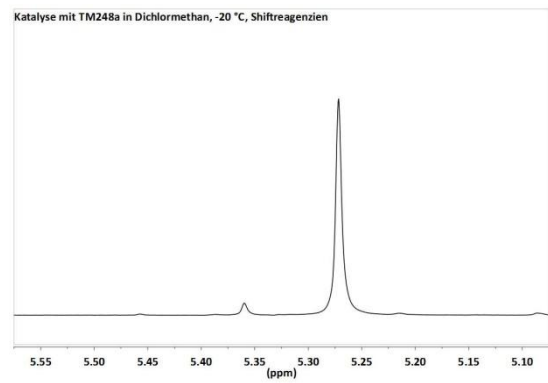
Nr. 7 (87%ee):



Nr. 8 (89%ee):



Nr. 9 (91%ee):





## 8 Kristallstrukturdaten

Auf den nächsten Seiten befinden sich die Kristallstrukturdaten zu folgenden Verbindungen:

Cycloaspeptid E ( <b>17</b> ) . . . . .	230
(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- 6-Benzyl-3- <i>iso</i> -butyl-1-methylpiperazin-2,5-dion ( <b>13</b> ). . . . .	235
<i>N</i> -Formyl- <i>N</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-( <i>R</i> )-pentylglycin- <i>N'</i> - <i>tert</i> -butylamid ( <b>71</b> ) . . . . .	238
<i>N</i> -Formyl- <i>N</i> -(2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloyl- $\alpha$ -D-arabinopyranosyl)-( <i>S</i> )-pentylglycin- <i>N'</i> - <i>tert</i> -butylamid <sup>123</sup> . . . . .	248
2-Azido-2-desoxy-4- <i>O</i> -( <i>p</i> -toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-arabinopyranosylazid ( <b>144b</b> ) . . . . .	257

## Daten der Röntgen-Kristallstruktur-Untersuchung von

**Cycloaspeptid E (17)**

Summenformel	$C_{36}H_{43}N_5O_5, H_2O$
Molgewicht	643.77 $g\text{mol}^{-1}$
Raumgruppe	$P 2_1 2_1 2_1$ (orthorhombisch)
Absorption	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.09 x 0.42 x 0.42 $\text{mm}^3$ farblose hexagonale Platte
Gitterkonstanten	$a = 9.9820(5)\text{\AA}$
(berechnet aus 9954	$b = 15.6472(9)\text{\AA}$
Reflexen mit	$c = 22.768(1)\text{\AA}$
$2.2^\circ < \theta < 21.3^\circ$ )	$V = 3556.1(5)\text{\AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 1376$
Temperatur	$-100^\circ\text{C}$
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.202 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo- $K_\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega, \phi$ scans
Scan – Breite	$0.5^\circ$
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-13 \leq h \leq 13$ $-20 \leq k \leq 20$ $-29 \leq l \leq 29$
Reflexzahl	
gemessen:	82011
unabhängige	8624 ( $R_{\text{int}} = 0.0582$ )
beobachtete	( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 438 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0725 * P)^2 + 2.23 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$ . Wasserstoffatome geometrisch (NH's lokalisiert) eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1763$ ( $R1 = 0.0640$ für beobachtete Reflexe, $0.0982$ für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.016$
Flack Parameter	$x = 0.5(15)$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 * \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	$0.66, -0.31 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$
Bemerkung	Kristall enthält fehlgeordnetes Lösungsmittel Wasser



Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.3886(3)	0.7117(2)	0.3359(1)	0.0463(10)
C2	0.4254(3)	0.7830(2)	0.3701(1)	0.0438(9)
C3	0.4768(3)	0.8566(3)	0.3423(2)	0.058(1)
C4	0.4883(4)	0.8591(3)	0.2818(2)	0.069(1)
C5	0.4523(4)	0.7902(3)	0.2478(2)	0.073(2)
C6	0.4037(4)	0.7171(3)	0.2742(1)	0.065(1)
C7	0.3369(3)	0.6316(2)	0.3632(1)	0.0436(9)
O8	0.3444(3)	0.6188(2)	0.41761(9)	0.0562(8)
N9	0.2788(3)	0.5720(2)	0.3301(1)	0.0456(8)
C10	0.2190(3)	0.4971(2)	0.3585(1)	0.0442(9)
C11	0.1378(5)	0.4467(3)	0.3134(2)	0.070(1)
C12	0.3282(4)	0.4405(2)	0.3840(1)	0.055(1)
O13	0.4222(3)	0.4179(2)	0.3527(1)	0.085(1)
N14	0.3174(3)	0.4098(2)	0.4401(1)	0.0494(8)
C15	0.4171(5)	0.3458(3)	0.4586(2)	0.072(1)
C16	0.2283(3)	0.4418(2)	0.4870(1)	0.0432(9)
C17	0.1281(4)	0.3744(2)	0.5085(1)	0.056(1)
C18	0.0287(4)	0.3480(2)	0.4618(1)	0.053(1)
C19	0.0513(5)	0.2747(2)	0.4280(2)	0.065(1)
C20	-0.0385(6)	0.2498(3)	0.3859(2)	0.079(2)
C21	-0.1514(6)	0.2953(3)	0.3761(2)	0.085(2)
C22	-0.1778(5)	0.3693(3)	0.4092(2)	0.083(2)
C23	-0.0862(4)	0.3948(3)	0.4519(2)	0.064(1)
C24	0.3117(3)	0.4774(2)	0.5381(1)	0.0459(10)
O25	0.2885(3)	0.4573(2)	0.58949(9)	0.0597(8)
N26	0.4075(3)	0.5337(2)	0.5225(1)	0.0452(8)
C27	0.4871(3)	0.5825(2)	0.5648(1)	0.0451(9)
C28	0.6299(4)	0.5463(3)	0.5734(2)	0.065(1)
C29	0.6377(4)	0.4736(3)	0.6147(2)	0.070(1)
C30	0.6097(6)	0.5042(4)	0.6785(2)	0.099(2)
C31	0.7742(4)	0.4302(3)	0.6119(2)	0.089(2)
C32	0.4947(3)	0.6754(2)	0.5440(1)	0.0428(9)
O33	0.6002(2)	0.7067(2)	0.5253(1)	0.0547(8)
N34	0.3811(2)	0.7218(2)	0.5465(1)	0.0364(7)
C35	0.2573(3)	0.6907(2)	0.5749(1)	0.0411(9)
C36	0.3889(3)	0.8146(2)	0.5351(1)	0.0403(9)
C37	0.4342(3)	0.8402(2)	0.4732(1)	0.0410(9)
O38	0.4826(2)	0.9102(1)	0.4640(1)	0.0528(7)
N39	0.4080(2)	0.7800(2)	0.4317(1)	0.0422(7)
C40	0.4725(4)	0.8625(2)	0.5822(2)	0.053(1)

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
C41	0.4280(4)	0.8372(2)	0.6430(2)	0.053(1)
C42	0.5000(4)	0.7762(2)	0.6752(2)	0.059(1)
C43	0.4500(5)	0.7467(3)	0.7279(2)	0.075(2)
C44	0.3317(6)	0.7772(3)	0.7500(2)	0.089(2)
C45	0.2595(6)	0.8386(3)	0.7196(2)	0.083(2)
C46	0.3100(4)	0.8692(3)	0.6656(2)	0.066(1)
O1L	0.1899(7)	0.5880(4)	0.2084(3)	0.090(1)
O2L	0.3085(8)	0.5440(5)	0.1998(3)	0.088(1)

## Anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C1	0.038(1)	0.067(2)	0.034(1)	-0.004(1)	-0.002(1)	0.019(1)
C2	0.030(1)	0.065(2)	0.037(1)	0.001(1)	0.000(1)	0.019(1)
C3	0.045(2)	0.069(2)	0.058(2)	-0.008(2)	0.003(2)	0.029(2)
C4	0.060(2)	0.091(3)	0.055(2)	-0.018(2)	0.002(2)	0.037(2)
C5	0.069(2)	0.109(3)	0.041(2)	-0.022(2)	0.001(2)	0.030(2)
C6	0.064(2)	0.095(3)	0.037(2)	-0.017(2)	-0.001(2)	0.018(2)
C7	0.044(2)	0.059(2)	0.028(1)	0.002(1)	0.001(1)	0.006(1)
O8	0.082(2)	0.060(1)	0.026(1)	-0.015(1)	-0.002(1)	0.0114(9)
N9	0.058(2)	0.053(2)	0.026(1)	0.008(1)	0.004(1)	0.005(1)
C10	0.060(2)	0.044(2)	0.029(1)	0.008(1)	0.006(1)	-0.001(1)
C11	0.105(3)	0.061(2)	0.042(2)	-0.014(2)	-0.005(2)	-0.003(2)
C12	0.073(2)	0.054(2)	0.036(2)	0.021(2)	0.015(2)	0.000(1)
O13	0.105(2)	0.099(2)	0.050(1)	0.054(2)	0.036(1)	0.013(1)
N14	0.067(2)	0.044(1)	0.038(1)	0.022(1)	0.011(1)	0.004(1)
C15	0.090(3)	0.066(2)	0.059(2)	0.042(2)	0.008(2)	0.010(2)
C16	0.056(2)	0.041(2)	0.033(1)	0.008(1)	0.011(1)	0.004(1)
C17	0.080(3)	0.051(2)	0.038(2)	-0.007(2)	0.010(2)	0.004(1)
C18	0.079(2)	0.039(2)	0.040(2)	-0.010(2)	0.015(2)	0.004(1)
C19	0.101(3)	0.042(2)	0.053(2)	-0.009(2)	0.016(2)	0.000(2)
C20	0.121(4)	0.056(2)	0.060(2)	-0.020(3)	0.012(3)	-0.004(2)
C21	0.115(4)	0.086(3)	0.056(2)	-0.046(3)	0.005(3)	-0.004(2)
C22	0.079(3)	0.092(3)	0.077(3)	-0.014(3)	0.008(2)	0.015(3)
C23	0.080(3)	0.057(2)	0.054(2)	-0.008(2)	0.011(2)	0.000(2)
C24	0.055(2)	0.048(2)	0.035(1)	0.013(1)	0.004(1)	0.006(1)
O25	0.069(2)	0.080(2)	0.030(1)	0.001(1)	0.006(1)	0.019(1)
N26	0.059(2)	0.047(1)	0.030(1)	0.006(1)	0.006(1)	0.009(1)
C27	0.044(2)	0.061(2)	0.031(1)	0.009(1)	-0.001(1)	0.012(1)
C28	0.055(2)	0.089(3)	0.052(2)	0.025(2)	0.003(2)	0.021(2)
C29	0.070(2)	0.077(3)	0.062(2)	0.018(2)	0.008(2)	0.022(2)
C30	0.102(4)	0.146(5)	0.048(2)	0.049(4)	0.000(2)	0.024(3)
C31	0.071(3)	0.103(3)	0.093(3)	0.045(3)	0.020(2)	0.051(3)

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C32	0.037(2)	0.062(2)	0.030(1)	0.000(1)	-0.005(1)	0.008(1)
O33	0.029(1)	0.080(2)	0.055(1)	-0.002(1)	0.0025(10)	0.014(1)
N34	0.028(1)	0.047(1)	0.035(1)	-0.006(1)	-0.0024(9)	0.0060(10)
C35	0.031(1)	0.048(2)	0.044(2)	-0.008(1)	0.000(1)	0.008(1)
C36	0.032(1)	0.045(2)	0.044(2)	-0.006(1)	-0.001(1)	0.007(1)
C37	0.027(1)	0.048(2)	0.048(2)	0.002(1)	-0.002(1)	0.011(1)
O38	0.051(1)	0.045(1)	0.062(1)	-0.004(1)	0.007(1)	0.018(1)
N39	0.036(1)	0.053(1)	0.038(1)	-0.004(1)	-0.001(1)	0.017(1)
C40	0.057(2)	0.048(2)	0.054(2)	-0.016(2)	-0.012(2)	0.009(1)
C41	0.064(2)	0.045(2)	0.051(2)	-0.022(2)	-0.011(2)	-0.005(1)
C42	0.075(2)	0.051(2)	0.052(2)	-0.016(2)	-0.014(2)	0.002(2)
C43	0.106(4)	0.065(2)	0.054(2)	-0.011(2)	-0.012(2)	0.005(2)
C44	0.130(4)	0.086(3)	0.050(2)	-0.015(3)	0.004(3)	-0.001(2)
C45	0.100(4)	0.087(3)	0.062(3)	-0.015(3)	0.009(2)	-0.024(2)
C46	0.076(3)	0.063(2)	0.060(2)	-0.010(2)	-0.008(2)	-0.011(2)
O1L	0.100(2)	0.090(2)	0.081(2)	-0.002(2)	-0.007(2)	0.002(2)
O2L	0.094(3)	0.094(3)	0.077(2)	0.006(2)	-0.003(2)	-0.005(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H3	0.50353	0.90452	0.36511	0.069
H4	0.52162	0.90926	0.26346	0.083
H5	0.46092	0.79294	0.20625	0.087
H6	0.37991	0.66951	0.25046	0.078
H9	0.26148	0.57140	0.28789	0.0547
H10	0.15834	0.51636	0.39084	0.053
H11A	0.07259	0.48472	0.29461	0.104
H11B	0.09046	0.39993	0.33312	0.104
H11C	0.19815	0.42319	0.28357	0.104
H15A	0.42157	0.30002	0.42935	0.107
H15B	0.39082	0.32182	0.49669	0.107
H15C	0.50510	0.37307	0.46220	0.107
H16	0.17544	0.49032	0.47021	0.052
H17A	0.17801	0.32330	0.52181	0.068
H17B	0.07862	0.39754	0.54266	0.068
H19	0.12998	0.24182	0.43443	0.078
H20	-0.02132	0.19991	0.36329	0.095
H21	-0.21300	0.27733	0.34678	0.103
H22	-0.25710	0.40143	0.40260	0.099
H23	-0.10304	0.44482	0.47436	0.076
H26	0.40153	0.54258	0.47760	0.0543

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H27	0.43998	0.58130	0.60358	0.054
H28A	0.66491	0.52777	0.53477	0.078
H28B	0.68873	0.59271	0.58792	0.078
H29	0.56766	0.43091	0.60359	0.084
H30A	0.68821	0.53482	0.69354	0.148
H30B	0.59134	0.45463	0.70353	0.148
H30C	0.53200	0.54246	0.67863	0.148
H31A	0.79165	0.41132	0.57154	0.133
H31B	0.77485	0.38061	0.63818	0.133
H31C	0.84376	0.47064	0.62404	0.133
H35A	0.23306	0.63487	0.55856	0.062
H35B	0.18448	0.73144	0.56765	0.062
H35C	0.27203	0.68532	0.61727	0.062
H36	0.29533	0.83651	0.53924	0.048
H39	0.36407	0.72450	0.44056	0.0507
H40A	0.56859	0.84865	0.57709	0.064
H40B	0.46137	0.92491	0.57701	0.064
H42	0.58306	0.75524	0.66071	0.071
H43	0.49837	0.70452	0.74920	0.090
H44	0.29890	0.75608	0.78639	0.106
H45	0.17745	0.85985	0.73489	0.100
H46	0.26233	0.91199	0.64463	0.080
H1L	0.14261	0.63205	0.20482	0.135
H2L	0.21347	0.57077	0.17498	0.135
H3L	0.26344	0.50177	0.18844	0.133
H4L	0.37664	0.54929	0.17841	0.133

Daten der Röntgen-Kristallstruktur-Untersuchung von  
**(3S,6S)- 6-Benzyl-3-iso-butyl-1-methylpiperazin-2,5-dion (13)**

Summenformel	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		
Molgewicht	274.17 g mol <sup>-1</sup>		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)		
Absorption	μ = 0.62 mm <sup>-1</sup>		
Kristallgröße	0.05 x 0.3 x 0.3 mm <sup>3</sup> farblose Platte		
Gitterkonstanten	a = 9.3751(5) Å		
(berechnet aus	b = 9.0107(5) Å	β = 113.877(5)°	
Reflexen mit	c = 10.0053(6) Å		
4.83° < θ < 67.95°)	V = 772.87(8) Å <sup>3</sup>	z = 2	F(000) = 296
Temperatur	-80°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.179 g cm <sup>-3</sup>		

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS2T
Strahlung	Cu-K <sub>α</sub>
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Messbereich	2° ≤ θ ≤ 68°
	-11 ≤ h ≤ 10 -10 ≤ k ≤ 10 -10 ≤ l ≤ 11
Reflexzahl:	
gemessen	6331
unabhängige	2648 (R <sub>int</sub> = 0.0217)
beobachtete	2552 ( F /σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 184 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w = 1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0.1086*P) <sup>2</sup> + 0.03*P] wobei P = (Max(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> , 0) + 2*F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )/3. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt (NH lokalisiert) und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1346 (R1 = 0.0529 für beobachtete Reflexe, 0.0539 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.087
Flack Parameter	x = -0.1(3) Enantiomer bestätigt
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.23, -0.22 eÅ <sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.5443(2)	0.6120(2)	0.4590(2)	0.0426(6)
N2	0.6151(2)	0.4857(2)	0.4166(2)	0.0460(6)
C3	0.6019(2)	0.4543(2)	0.2820(2)	0.0447(7)
C4	0.4936(2)	0.5489(2)	0.1580(2)	0.0467(7)
N5	0.3872(2)	0.6426(2)	0.1952(2)	0.0469(6)
C6	0.4098(2)	0.6811(2)	0.3324(2)	0.0445(6)
C7	0.6645(2)	0.7320(2)	0.5413(2)	0.0440(6)
C8	0.7885(2)	0.6875(2)	0.6900(2)	0.0503(7)
C9	0.9038(3)	0.8156(4)	0.7489(3)	0.079(1)
C10	0.7190(3)	0.6482(4)	0.7986(3)	0.071(1)
O11	0.6697(2)	0.3511(2)	0.2535(2)	0.0604(7)
C12	0.5860(3)	0.6376(2)	0.0863(2)	0.0521(8)
C13	0.7005(2)	0.7474(2)	0.1872(2)	0.0476(7)
C14	0.8554(3)	0.7076(3)	0.2656(3)	0.0586(9)
C15	0.9603(3)	0.8065(4)	0.3612(3)	0.073(1)
C16	0.9128(3)	0.9472(3)	0.3792(3)	0.070(1)
C17	0.7592(3)	0.9892(2)	0.3008(3)	0.064(1)
C18	0.6545(3)	0.8890(2)	0.2068(2)	0.0539(8)
C19	0.2506(3)	0.6992(3)	0.0732(2)	0.0637(8)
O20	0.3225(2)	0.7678(2)	0.3566(2)	0.0584(6)

## Anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	0.0482(9)	0.0425(9)	0.0420(9)	-0.0023(7)	0.0233(8)	-0.0015(7)
N2	0.0537(8)	0.0378(8)	0.0474(8)	0.0049(6)	0.0214(7)	0.0052(6)
C3	0.0519(10)	0.0357(9)	0.052(1)	-0.0043(7)	0.0267(8)	-0.0044(7)
C4	0.056(1)	0.0450(10)	0.0416(9)	-0.0059(8)	0.0221(8)	-0.0088(7)
N5	0.0456(8)	0.0501(9)	0.0416(8)	0.0016(7)	0.0143(6)	-0.0036(7)
C6	0.0429(9)	0.0429(10)	0.0480(9)	-0.0041(8)	0.0188(7)	-0.0070(8)
C7	0.0459(9)	0.0438(10)	0.0424(9)	0.0010(7)	0.0179(8)	0.0022(7)
C8	0.0510(10)	0.052(1)	0.0457(10)	0.0062(9)	0.0168(8)	0.0010(8)
C9	0.061(1)	0.092(2)	0.059(1)	-0.016(1)	0.000(1)	0.004(1)
C10	0.075(1)	0.091(2)	0.046(1)	-0.002(1)	0.022(1)	0.004(1)
O11	0.079(1)	0.0435(8)	0.0694(9)	0.0072(7)	0.0405(8)	-0.0031(7)
C12	0.067(1)	0.051(1)	0.0433(9)	0.0014(9)	0.0281(9)	0.0013(8)
C13	0.061(1)	0.0444(10)	0.0480(9)	0.0004(8)	0.0325(8)	0.0088(8)
C14	0.060(1)	0.051(1)	0.078(1)	0.0005(9)	0.042(1)	-0.001(1)
C15	0.054(1)	0.079(2)	0.092(2)	-0.012(1)	0.036(1)	-0.003(1)
C16	0.076(1)	0.065(1)	0.082(2)	-0.027(1)	0.043(1)	-0.011(1)

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C17	0.099(2)	0.0381(10)	0.070(1)	-0.007(1)	0.049(1)	0.0030(10)
C18	0.073(1)	0.047(1)	0.049(1)	0.0073(9)	0.0314(10)	0.0118(8)
C19	0.055(1)	0.076(1)	0.050(1)	0.008(1)	0.0103(9)	-0.004(1)
O20	0.0487(7)	0.0661(10)	0.0558(8)	0.0089(6)	0.0163(6)	-0.0155(7)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H1	0.50092	0.57323	0.52842	0.0511
H2	0.65657	0.40779	0.48215	0.0552
H4	0.42596	0.47811	0.08167	0.0560
H7A	0.71788	0.76385	0.47869	0.0528
H7B	0.60753	0.81907	0.55522	0.0528
H8	0.84581	0.59905	0.67679	0.0604
H9A	0.97761	0.79299	0.84884	0.118
H9B	0.84694	0.90684	0.74892	0.118
H9C	0.96097	0.82918	0.68658	0.118
H10A	0.80315	0.62954	0.89463	0.107
H10B	0.65445	0.55898	0.76535	0.107
H10C	0.65447	0.73077	0.80595	0.107
H12A	0.64340	0.56678	0.05062	0.0625
H12B	0.51103	0.69167	0.00047	0.0625
H14	0.88977	0.61141	0.25330	0.070
H15	106.555	0.77726	0.41479	0.087
H16	0.98498	101.488	0.44505	0.085
H17	0.72584	108.640	0.31139	0.077
H18	0.54892	0.91794	0.15456	0.0647
H19A	0.28202	0.77977	0.02504	0.096
H19B	0.17486	0.73685	0.10953	0.096
H19C	0.20302	0.61909	0.00293	0.096

Daten der Röntgen-Kristallstruktur-Untersuchung von  
***N*-Formyl-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-  
 (*R*)-pentylglycin-*N'*-*tert*-butylamid (71)**

Summenformel	C <sub>38</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>11</sub>		
Molgewicht	726.5 gmol <sup>-1</sup>		
Raumgruppe	P 1 (triklin)		
Absorption	$\mu = 0.63 \text{ mm}^{-1}$		
Kristallgröße	0.12 x 0.18 x 0.2 mm <sup>3</sup> farbloser Block		
Gitterkonstanten	a = 12.0184(7) Å	$\alpha = 64.736(4)^\circ$	
(berechnet aus	b = 14.9184(8) Å	$\beta = 69.385(4)^\circ$	
48252 Reflexen mit	c = 15.3955(8) Å	$\gamma = 69.725(4)^\circ$	
3.3° < $\theta$ < 66.6°)	V = 2272.8(2) Å <sup>3</sup>	z = 2	F(000) = 792
Temperatur	-80°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.062 gcm <sup>-3</sup>		

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS-2T
Strahlung	Cu-K $\alpha$
Scan – Typ	$\omega$ scans
Scan – Breite	1°
Messbereich	2° ≤ $\theta$ ≤ 67.5° 12 ≤ h ≤ 12 -17 ≤ k ≤ 17 -18 ≤ l ≤ 18
Reflexzahl:	
gemessen	31741
unabhängige	14333 (R <sub>int</sub> = 0.1028)
beobachtete	10003 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren).963 Parameter, verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.255 \cdot P)^2]$ geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.3214 (R1 = 0.1041 für beobachtete Reflexe, 0.1279 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.012
Flack Parameter	x = -0.2(3)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.44, -0.39 eÅ <sup>-3</sup>
Bemerkung	Kristallstruktur enthält zwei unabhängige Moleküle



Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1A	0.0628(4)	0.6588(3)	0.0663(3)	0.058(2)
C2A	0.0154(5)	0.7412(4)	-0.0138(4)	0.055(2)
C3A	0.1062(6)	0.7339(4)	-0.1106(4)	0.054(2)
C4A	0.2269(5)	0.7440(4)	-0.1127(4)	0.051(2)
C5A	0.2749(5)	0.6623(4)	-0.0239(4)	0.051(2)
C6A	0.1766(5)	0.6647(4)	0.0736(4)	0.054(2)
C7A	-0.1100(6)	0.7307(5)	-0.0023(5)	0.064(3)
O8A	-0.1963(4)	0.7601(3)	0.0776(3)	0.069(2)
C9A	-0.2579(6)	0.8574(5)	0.0583(5)	0.070(3)
O10A	-0.2412(6)	0.9196(4)	-0.0255(4)	0.085(3)
C11A	-0.3456(7)	0.8812(6)	0.1486(6)	0.076(3)
C12A	-0.262(1)	0.8915(8)	0.2011(8)	0.104(5)
C13A	-0.414(1)	0.801(1)	0.2121(9)	0.128(7)
C14A	-0.430(1)	0.9903(9)	0.1136(9)	0.117(6)
O15A	0.1167(4)	0.6334(3)	-0.1094(3)	0.060(2)
C16A	0.1338(6)	0.6217(5)	-0.1980(5)	0.066(3)
O17A	0.1464(5)	0.6904(4)	-0.2754(3)	0.078(2)
C18A	0.1457(8)	0.5125(5)	-0.1845(6)	0.080(4)
C19A	0.075(1)	0.4561(8)	-0.0806(9)	0.127(7)
C20A	0.2806(10)	0.4608(7)	-0.198(1)	0.111(6)
C21A	0.095(1)	0.5121(7)	-0.2607(9)	0.106(6)
O22A	0.3216(4)	0.7307(3)	-0.1985(3)	0.055(2)
C23A	0.3238(5)	0.8123(4)	-0.2850(4)	0.057(3)
O24A	0.2484(5)	0.8920(3)	-0.2889(3)	0.075(2)
C25A	0.4308(6)	0.7914(5)	-0.3673(5)	0.065(3)
C26A	0.4660(10)	0.6817(7)	-0.3596(7)	0.106(5)
C27A	0.3933(9)	0.8568(8)	-0.4667(6)	0.100(5)
C28A	0.5316(9)	0.829(1)	-0.3676(8)	0.111(7)
O29A	0.3789(4)	0.6866(3)	-0.0213(3)	0.058(2)
C30A	0.4897(6)	0.6254(5)	-0.0405(5)	0.065(3)
O31A	0.5060(5)	0.5519(4)	-0.0619(6)	0.103(4)
C32A	0.5899(6)	0.6631(5)	-0.0367(5)	0.067(3)
C33A	0.613(1)	0.6028(10)	0.0668(6)	0.113(6)
C34A	0.557(1)	0.7747(8)	-0.056(2)	0.17(1)
C35A	0.705(1)	0.638(1)	-0.1141(10)	0.132(8)
N36A	0.2060(5)	0.5831(4)	0.1627(3)	0.057(2)
C37A	0.2664(6)	0.4902(5)	0.1605(5)	0.068(3)
O38A	0.2913(6)	0.4170(4)	0.2367(4)	0.091(3)
C39A	0.1598(7)	0.5989(5)	0.2588(5)	0.068(3)
C40A	0.2605(7)	0.6198(5)	0.2809(4)	0.071(3)

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
O41A	0.3094(6)	0.6889(4)	0.2243(4)	0.094(3)
N42A	0.2846(6)	0.5571(4)	0.3685(4)	0.074(3)
C43A	0.3723(8)	0.5645(6)	0.4125(5)	0.079(4)
C44A	0.326(1)	0.6608(9)	0.4338(8)	0.111(6)
C45A	0.376(1)	0.4669(9)	0.5104(6)	0.106(5)
C46A	0.501(1)	0.5546(9)	0.3442(7)	0.107(6)
C47A	0.0442(8)	0.6865(6)	0.2614(5)	0.086(4)
C48A	-0.0269(10)	0.6785(9)	0.3674(6)	0.110(5)
C49A	-0.104(1)	0.5987(9)	0.4105(8)	0.124(6)
C50A	-0.173(1)	0.577(1)	0.5171(9)	0.141(8)
C51A	-0.247(1)	0.502(1)	0.548(2)	0.18(1)
O1B	0.0206(4)	0.1406(3)	0.6566(3)	0.057(2)
C2B	-0.0210(6)	0.0570(4)	0.7380(4)	0.057(3)
C3B	-0.0305(6)	0.0685(4)	0.8339(4)	0.058(3)
C4B	0.0980(6)	0.0646(4)	0.8349(4)	0.055(2)
C5B	0.1536(5)	0.1443(4)	0.7437(4)	0.057(3)
C6B	0.1424(5)	0.1443(4)	0.6478(4)	0.056(2)
C7B	-0.1421(6)	0.0570(5)	0.7282(5)	0.063(3)
O8	-0.1246(4)	0.0257(3)	0.6465(3)	0.069(2)
C9B	-0.1102(6)	-0.0752(5)	0.6686(5)	0.066(3)
O10B	-0.1185(6)	-0.1354(4)	0.7525(4)	0.088(3)
C11B	-0.0845(7)	-0.1019(5)	0.5771(5)	0.072(3)
C12B	0.0491(8)	-0.1000(7)	0.5239(6)	0.090(4)
C13B	-0.168(1)	-0.0232(8)	0.5096(7)	0.100(5)
C14B	-0.104(1)	-0.2097(7)	0.6084(7)	0.097(5)
O15B	-0.1095(4)	0.1674(3)	0.8320(3)	0.061(2)
C16B	-0.1783(7)	0.1784(6)	0.9209(6)	0.072(4)
O17B	-0.1746(5)	0.1119(4)	0.9976(4)	0.084(3)
C18B	-0.2528(8)	0.2874(5)	0.9017(6)	0.082(4)
C19B	-0.249(2)	0.346(1)	0.7894(8)	0.17(1)
C20B	-0.210(1)	0.341(1)	0.939(1)	0.124(7)
C21B	-0.386(1)	0.278(1)	0.960(1)	0.117(7)
C19C	-0.314(1)	0.298(1)	1.0026(8)	0.114(5)
C20C	-0.354(1)	0.302(1)	0.853(1)	0.118(6)
C21C	-0.177(1)	0.365(1)	0.832(1)	0.103(5)
O22B	0.0989(4)	0.0849(3)	0.9183(3)	0.061(2)
C23B	0.0981(6)	0.0069(4)	1.0051(4)	0.061(3)
O24B	0.0954(5)	-0.0765(3)	1.0131(3)	0.077(2)
C25B	0.1012(8)	0.0357(5)	1.0877(5)	0.074(4)
C26B	0.223(1)	-0.0314(8)	1.1183(8)	0.106(6)
C27B	0.098(1)	0.1482(7)	1.0556(7)	0.111(6)
C28B	-0.006(1)	0.0061(8)	1.1749(6)	0.103(5)
O29B	0.2825(4)	0.1172(3)	0.7413(3)	0.057(2)

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
C30B	0.3319(7)	0.1867(5)	0.7372(6)	0.073(4)
O31B	0.2766(7)	0.2719(5)	0.7288(9)	0.145(7)
C32B	0.4638(6)	0.1451(5)	0.7478(5)	0.069(3)
C33B	0.5263(8)	0.0504(7)	0.7164(7)	0.090(4)
C34B	0.5302(9)	0.2285(8)	0.6830(9)	0.106(5)
C35B	0.4595(10)	0.118(1)	0.8535(7)	0.115(6)
N36B	0.1671(5)	0.2361(4)	0.5613(3)	0.057(2)
C37B	0.1122(6)	0.3282(5)	0.5687(5)	0.065(3)
O38B	0.1229(6)	0.4098(4)	0.5003(4)	0.086(3)
C39B	0.2285(7)	0.2295(5)	0.4634(5)	0.071(3)
C40B	0.3678(6)	0.1883(5)	0.4520(5)	0.066(3)
O41B	0.4115(5)	0.1138(4)	0.5145(4)	0.087(2)
N42B	0.4354(5)	0.2434(4)	0.3678(4)	0.074(3)
C43B	0.5694(7)	0.2192(7)	0.3322(6)	0.087(4)
C44B	0.6295(9)	0.2172(9)	0.4029(7)	0.107(5)
C45B	0.601(1)	0.3096(10)	0.2334(7)	0.116(6)
C46B	0.611(1)	0.115(1)	0.3190(10)	0.134(7)
C47B	0.1791(9)	0.1670(7)	0.4367(6)	0.089(4)
C48B	0.047(1)	0.2171(8)	0.4182(7)	0.106(5)
C49B	0.039(1)	0.3133(10)	0.3260(8)	0.119(6)
C50B	-0.090(1)	0.357(1)	0.309(1)	0.143(8)
C51B	-0.100(2)	0.447(1)	0.215(1)	0.18(1)

## Anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
O1A	0.053(2)	0.057(2)	0.053(2)	-0.017(2)	-0.014(2)	-0.005(2)
C2A	0.045(3)	0.058(3)	0.060(3)	-0.011(2)	-0.018(2)	-0.016(2)
C3A	0.058(3)	0.046(2)	0.051(3)	-0.010(2)	-0.019(2)	-0.007(2)
C4A	0.052(3)	0.048(2)	0.043(2)	-0.013(2)	-0.010(2)	-0.008(2)
C5A	0.053(3)	0.049(3)	0.047(3)	-0.014(2)	-0.016(2)	-0.007(2)
C6A	0.048(3)	0.056(3)	0.051(3)	-0.019(2)	-0.013(2)	-0.007(2)
C7A	0.062(4)	0.067(3)	0.062(3)	-0.011(3)	-0.021(3)	-0.019(3)
O8A	0.056(2)	0.070(2)	0.062(2)	-0.015(2)	-0.006(2)	-0.013(2)
C9A	0.059(4)	0.074(4)	0.069(4)	-0.022(3)	-0.012(3)	-0.016(3)
O10A	0.098(4)	0.072(3)	0.066(3)	-0.028(3)	-0.006(2)	-0.012(2)
C11A	0.067(4)	0.082(4)	0.074(4)	-0.020(3)	-0.010(3)	-0.026(3)
C12A	0.104(7)	0.111(6)	0.094(6)	-0.005(5)	-0.034(5)	-0.040(5)
C13A	0.118(8)	0.147(9)	0.107(7)	-0.073(7)	0.039(6)	-0.054(7)
C14A	0.098(7)	0.119(7)	0.113(7)	0.004(6)	-0.021(6)	-0.048(6)
O15A	0.067(3)	0.052(2)	0.059(2)	-0.012(2)	-0.017(2)	-0.017(2)
C16A	0.063(4)	0.070(4)	0.068(4)	-0.009(3)	-0.022(3)	-0.028(3)

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
O17A	0.098(4)	0.077(3)	0.051(2)	-0.017(2)	-0.024(2)	-0.013(2)
C18A	0.086(5)	0.068(4)	0.092(5)	-0.014(3)	-0.026(4)	-0.035(4)
C19A	0.17(1)	0.084(5)	0.129(8)	-0.060(6)	-0.013(8)	-0.037(6)
C20A	0.094(6)	0.090(5)	0.174(10)	0.004(5)	-0.062(7)	-0.064(6)
C21A	0.117(7)	0.095(5)	0.143(8)	-0.018(5)	-0.049(6)	-0.065(6)
O22A	0.051(2)	0.052(2)	0.050(2)	-0.008(2)	-0.014(2)	-0.008(2)
C23A	0.048(3)	0.060(3)	0.052(3)	-0.016(3)	-0.007(2)	-0.012(2)
O24A	0.081(3)	0.054(2)	0.060(2)	-0.011(2)	-0.001(2)	-0.008(2)
C25A	0.057(4)	0.073(4)	0.061(3)	-0.015(3)	-0.011(3)	-0.022(3)
C26A	0.101(7)	0.087(5)	0.085(5)	-0.007(4)	0.013(4)	-0.029(4)
C27A	0.092(6)	0.133(7)	0.058(4)	-0.007(5)	-0.021(4)	-0.030(4)
C28A	0.068(5)	0.19(1)	0.102(6)	-0.048(6)	-0.001(4)	-0.076(7)
O29A	0.053(2)	0.060(2)	0.058(2)	-0.019(2)	-0.014(2)	-0.013(2)
C30A	0.060(4)	0.053(3)	0.077(4)	-0.008(3)	-0.028(3)	-0.012(3)
O31A	0.070(3)	0.076(3)	0.169(6)	-0.005(2)	-0.033(3)	-0.056(4)
C32A	0.058(4)	0.064(3)	0.078(4)	-0.015(3)	-0.028(3)	-0.014(3)
C33A	0.116(8)	0.158(9)	0.071(5)	-0.082(7)	-0.043(5)	0.010(5)
C34A	0.128(10)	0.084(6)	0.35(2)	-0.012(6)	-0.15(1)	-0.065(9)
C35A	0.100(8)	0.20(1)	0.126(8)	-0.085(8)	0.019(6)	-0.082(9)
N36A	0.054(3)	0.061(3)	0.050(2)	-0.014(2)	-0.019(2)	-0.007(2)
C37A	0.063(4)	0.063(3)	0.063(4)	-0.014(3)	-0.016(3)	-0.007(3)
O38A	0.103(4)	0.066(3)	0.066(3)	-0.004(2)	-0.028(3)	0.006(2)
C39A	0.075(4)	0.064(3)	0.061(3)	-0.016(3)	-0.022(3)	-0.015(3)
C40A	0.090(5)	0.064(3)	0.048(3)	-0.029(3)	-0.010(3)	-0.007(3)
O41A	0.122(5)	0.090(3)	0.067(3)	-0.055(3)	-0.032(3)	0.008(2)
N42A	0.103(5)	0.072(3)	0.046(3)	-0.035(3)	-0.023(3)	-0.003(2)
C43A	0.090(5)	0.104(5)	0.056(3)	-0.054(4)	-0.021(3)	-0.010(3)
C44A	0.140(9)	0.125(7)	0.093(6)	-0.048(7)	-0.037(6)	-0.039(5)
C45A	0.118(7)	0.130(7)	0.069(4)	-0.041(6)	-0.041(5)	-0.009(5)
C46A	0.100(7)	0.139(8)	0.092(6)	-0.055(6)	-0.031(5)	-0.022(5)
C47A	0.097(6)	0.081(4)	0.062(4)	-0.002(4)	-0.020(4)	-0.022(3)
C48A	0.098(7)	0.138(8)	0.066(4)	-0.005(6)	-0.018(4)	-0.029(5)
C49A	0.100(7)	0.124(7)	0.084(6)	-0.006(6)	-0.018(5)	0.004(5)
C50A	0.093(7)	0.19(1)	0.097(7)	-0.015(8)	-0.011(6)	-0.030(8)
C51A	0.092(9)	0.18(1)	0.19(2)	-0.045(9)	0.006(9)	-0.02(1)
O1B	0.047(2)	0.062(2)	0.054(2)	-0.017(2)	-0.018(2)	-0.006(2)
C2B	0.052(3)	0.056(3)	0.058(3)	-0.012(2)	-0.015(2)	-0.015(2)
C3B	0.060(4)	0.047(3)	0.053(3)	-0.011(2)	-0.012(2)	-0.009(2)
C4B	0.057(3)	0.050(3)	0.055(3)	-0.011(2)	-0.017(2)	-0.013(2)
C5B	0.048(3)	0.056(3)	0.056(3)	-0.010(2)	-0.016(2)	-0.010(2)
C6B	0.045(3)	0.054(3)	0.056(3)	-0.016(2)	-0.014(2)	-0.003(2)
C7B	0.052(3)	0.066(3)	0.062(3)	-0.017(3)	-0.015(3)	-0.012(3)
O8	0.071(3)	0.077(3)	0.060(2)	-0.024(2)	-0.022(2)	-0.013(2)

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C9B	0.057(4)	0.068(3)	0.068(4)	-0.015(3)	-0.020(3)	-0.015(3)
O10B	0.114(4)	0.072(3)	0.061(3)	-0.016(3)	-0.026(3)	-0.009(2)
C11B	0.076(4)	0.073(4)	0.064(3)	-0.022(3)	-0.016(3)	-0.018(3)
C12B	0.082(5)	0.099(5)	0.083(5)	-0.017(4)	-0.022(4)	-0.029(4)
C13B	0.107(7)	0.110(6)	0.077(5)	-0.004(5)	-0.043(4)	-0.026(4)
C14B	0.114(7)	0.096(5)	0.094(5)	-0.032(5)	-0.037(5)	-0.030(4)
O15B	0.057(2)	0.057(2)	0.056(2)	-0.009(2)	-0.013(2)	-0.014(2)
C16B	0.064(4)	0.079(4)	0.080(4)	-0.012(3)	-0.016(3)	-0.039(4)
O17B	0.097(4)	0.074(3)	0.058(3)	-0.016(2)	-0.009(2)	-0.013(2)
C18B	0.085(5)	0.065(4)	0.087(5)	-0.006(3)	-0.017(4)	-0.031(3)
C19B	0.17(2)	0.17(1)	0.17(1)	-0.033(6)	-0.042(6)	-0.056(7)
C20B	0.125(10)	0.118(9)	0.129(9)	-0.028(5)	-0.029(5)	-0.044(5)
C21B	0.112(9)	0.115(9)	0.123(9)	-0.025(5)	-0.033(5)	-0.038(5)
C19C	0.118(7)	0.113(6)	0.109(6)	-0.015(4)	-0.026(4)	-0.047(5)
C20C	0.114(7)	0.112(6)	0.127(7)	-0.017(4)	-0.035(5)	-0.043(5)
C21C	0.102(6)	0.091(5)	0.111(6)	-0.028(4)	-0.019(4)	-0.032(4)
O22B	0.069(3)	0.056(2)	0.057(2)	-0.019(2)	-0.023(2)	-0.011(2)
C23B	0.071(4)	0.054(3)	0.052(3)	-0.016(3)	-0.027(3)	-0.002(2)
O24B	0.114(4)	0.053(2)	0.065(2)	-0.023(2)	-0.039(2)	-0.004(2)
C25B	0.095(5)	0.070(4)	0.065(3)	-0.029(3)	-0.025(3)	-0.017(3)
C26B	0.120(8)	0.107(6)	0.097(6)	-0.018(5)	-0.051(5)	-0.029(5)
C27B	0.18(1)	0.085(5)	0.078(5)	-0.047(6)	-0.038(6)	-0.023(4)
C28B	0.123(8)	0.122(7)	0.070(4)	-0.050(6)	0.001(4)	-0.041(5)
O29B	0.052(2)	0.053(2)	0.061(2)	-0.011(2)	-0.022(2)	-0.009(2)
C30B	0.071(4)	0.060(4)	0.089(4)	-0.011(3)	-0.030(3)	-0.022(3)
O31B	0.091(5)	0.084(4)	0.31(1)	0.010(3)	-0.089(6)	-0.102(6)
C32B	0.062(4)	0.077(4)	0.072(4)	-0.011(3)	-0.033(3)	-0.020(3)
C33B	0.063(4)	0.100(5)	0.096(5)	-0.004(4)	-0.033(4)	-0.026(4)
C34B	0.073(5)	0.110(6)	0.126(7)	-0.027(5)	-0.030(5)	-0.023(5)
C35B	0.083(6)	0.175(10)	0.089(6)	-0.026(6)	-0.044(5)	-0.031(6)
N36B	0.055(3)	0.056(2)	0.051(2)	-0.018(2)	-0.014(2)	-0.003(2)
C37B	0.064(4)	0.058(3)	0.062(3)	-0.017(3)	-0.020(3)	-0.004(3)
O38B	0.102(4)	0.063(2)	0.066(3)	-0.022(2)	-0.024(2)	0.005(2)
C39B	0.066(4)	0.075(4)	0.062(3)	-0.017(3)	-0.021(3)	-0.009(3)
C40B	0.064(4)	0.067(3)	0.055(3)	-0.017(3)	-0.015(3)	-0.009(3)
O41B	0.073(3)	0.082(3)	0.065(3)	-0.017(2)	-0.023(2)	0.014(2)
N42B	0.063(3)	0.075(3)	0.055(3)	-0.010(3)	-0.008(2)	-0.006(2)
C43B	0.066(4)	0.093(5)	0.066(4)	-0.011(4)	-0.004(3)	-0.009(3)
C44B	0.076(5)	0.132(7)	0.078(5)	-0.025(5)	-0.025(4)	0.002(5)
C45B	0.093(6)	0.150(9)	0.070(5)	-0.046(6)	0.002(4)	-0.008(5)
C46B	0.103(8)	0.149(9)	0.125(8)	0.020(7)	-0.017(6)	-0.072(8)
C47B	0.099(6)	0.098(5)	0.073(4)	-0.034(4)	-0.027(4)	-0.020(4)
C48B	0.119(8)	0.117(7)	0.080(5)	-0.057(6)	-0.039(5)	0.002(5)

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C49B	0.113(8)	0.146(8)	0.092(6)	-0.048(7)	-0.053(6)	0.000(6)
C50B	0.103(8)	0.16(1)	0.144(10)	-0.062(8)	-0.058(7)	0.010(8)
C51B	0.16(1)	0.17(1)	0.19(2)	-0.04(1)	-0.10(1)	0.02(1)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2A	0.00804	0.80757	-0.00843	0.066
H3A	0.07517	0.78805	-0.16866	0.065
H4A	0.21687	0.81274	-0.11117	0.061
H5A	0.29799	0.59338	-0.02937	0.062
H6A	0.16384	0.73119	0.08108	0.064
H7A	-0.13683	0.77387	-0.06435	0.077
H7B	-0.10613	0.65901	0.00995	0.077
H12A	-0.20166	0.82721	0.21936	0.156
H12B	-0.31292	0.90717	0.26079	0.156
H12C	-0.22062	0.94641	0.15596	0.156
H13A	-0.46974	0.80229	0.17766	0.19
H13B	-0.46108	0.81282	0.27414	0.19
H13C	-0.35643	0.73414	0.22644	0.19
H14A	-0.37964	103.868	0.06657	0.175
H14B	-0.47691	101.147	0.17089	0.175
H14C	-0.48640	0.98887	0.08136	0.175
H19A	0.09144	0.38393	-0.07148	0.19
H19B	-0.01293	0.48622	-0.07392	0.19
H19C	0.10107	0.46229	-0.03026	0.19
H20A	0.29312	0.39279	-0.19940	0.167
H20B	0.30941	0.45469	-0.14333	0.167
H20C	0.32656	0.50150	-0.26082	0.167
H21A	0.14267	0.54443	-0.32705	0.160
H21B	0.00960	0.54999	-0.25343	0.160
H21C	0.10041	0.44171	-0.25147	0.160
H26A	0.50444	0.63942	-0.30392	0.159
H26B	0.52381	0.67444	-0.42100	0.159
H26C	0.39284	0.65964	-0.34879	0.159
H27A	0.32633	0.83502	-0.46853	0.150
H27B	0.46348	0.84805	-0.52169	0.150
H27C	0.36646	0.92874	-0.47268	0.150
H28A	0.51974	0.83052	-0.30178	0.167
H28B	0.53035	0.89820	-0.41644	0.167
H28C	0.61049	0.78375	-0.38477	0.167
H33A	0.64662	0.53056	0.07451	0.170
H33B	0.53652	0.61062	0.11671	0.170

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H33C	0.67217	0.62858	0.07527	0.170
H34A	0.62853	0.79626	-0.06291	0.26
H34B	0.49118	0.78993	-0.00144	0.26
H34C	0.52905	0.81126	-0.11788	0.26
H35A	0.68205	0.65263	-0.17477	0.20
H35B	0.74501	0.56621	-0.08874	0.20
H35C	0.76032	0.68045	-0.12846	0.20
H37A	0.29143	0.47875	0.09957	0.082
H39A	0.13865	0.53467	0.31135	0.081
H42A	0.24568	0.50765	0.40287	0.089
H44A	0.36343	0.71384	0.37847	0.167
H44B	0.34585	0.64997	0.49441	0.167
H44C	0.23672	0.68205	0.44262	0.167
H45A	0.29219	0.46319	0.54958	0.160
H45B	0.42132	0.47191	0.54935	0.160
H45C	0.41615	0.40549	0.49280	0.160
H46A	0.52114	0.49477	0.32521	0.160
H46B	0.55979	0.54668	0.37881	0.160
H46C	0.50303	0.61586	0.28471	0.160
H47A	0.06822	0.75259	0.22668	0.103
H47B	-0.00910	0.68450	0.22604	0.103
H48A	-0.08111	0.74567	0.36825	0.132
H48B	0.03075	0.65864	0.40871	0.132
H49A	-0.16386	0.62192	0.37000	0.149
H49B	-0.04931	0.53404	0.40287	0.149
H50A	-0.11451	0.54968	0.55920	0.170
H50B	-0.22763	0.64072	0.52644	0.170
H51A	-0.30065	0.52576	0.50371	0.27
H51B	-0.29667	0.49363	0.61611	0.27
H51C	-0.19252	0.43579	0.54634	0.27
H2B	0.03918	-0.00794	0.73389	0.069
H3B	-0.06450	0.01310	0.89243	0.069
H4B	0.15124	-0.00445	0.83705	0.066
H5B	0.11508	0.21340	0.74925	0.068
H6B	0.20116	0.08285	0.63364	0.067
H7C	-0.18267	0.00992	0.79025	0.075
H7D	-0.19605	0.12624	0.71740	0.075
H12D	0.05984	-0.03065	0.50121	0.134
H12E	0.07182	-0.12148	0.46681	0.134
H12F	0.10129	-0.14650	0.56946	0.134
H13D	-0.14955	0.04369	0.48555	0.151
H13E	-0.25346	-0.01934	0.54681	0.151
H13F	-0.15428	-0.04337	0.45322	0.151

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H14D	-0.07039	-0.23260	0.55144	0.145
H14E	-0.19195	-0.20753	0.63228	0.145
H14F	-0.06300	-0.25709	0.66137	0.145
H19D	-0.27850	0.30885	0.76537	0.25
H19E	-0.16528	0.35041	0.75227	0.25
H19F	-0.30201	0.41437	0.78012	0.25
H20D	-0.25845	0.41101	0.92569	0.19
H20E	-0.12359	0.34124	0.90517	0.19
H20F	-0.21749	0.30608	101.009	0.19
H21D	-0.41456	0.24248	0.93423	0.18
H21E	-0.43971	0.34663	0.95207	0.18
H21F	-0.38863	0.24022	103.032	0.18
H19G	-0.36122	0.24521	104.342	0.171
H19H	-0.36912	0.36518	0.99499	0.171
H19I	-0.25183	0.28868	103.479	0.171
H20G	-0.40444	0.25318	0.89704	0.177
H20H	-0.31636	0.29183	0.78973	0.177
H20I	-0.40506	0.37175	0.84274	0.177
H21G	-0.22944	0.43374	0.82214	0.154
H21H	-0.14147	0.35432	0.76832	0.154
H21I	-0.11162	0.35660	0.86069	0.154
H26D	0.24053	-0.00524	115.950	0.159
H26E	0.29002	-0.02927	105.885	0.159
H26F	0.21527	-0.10194	115.586	0.159
H27D	0.11295	0.16032	110.783	0.166
H27E	0.01784	0.18938	104.354	0.166
H27F	0.16158	0.16712	0.99465	0.166
H28D	-0.00590	-0.06473	119.027	0.155
H28E	-0.08264	0.05087	115.784	0.155
H28F	0.00219	0.01326	123.269	0.155
H33D	0.61509	0.03775	0.70448	0.135
H33E	0.50559	0.06233	0.65558	0.135
H33F	0.49788	-0.00894	0.76908	0.135
H34D	0.48707	0.28947	0.70090	0.159
H34E	0.53356	0.24417	0.61359	0.159
H34F	0.61351	0.20621	0.69209	0.159
H35D	0.41542	0.17716	0.87384	0.173
H35E	0.54298	0.09566	0.86222	0.173
H35F	0.41736	0.06213	0.89426	0.173
H37B	0.06122	0.33106	0.63115	0.078
H39B	0.21493	0.30038	0.41432	0.085
H42B	0.39514	0.29975	0.33037	0.089
H44D	0.60582	0.28489	0.40803	0.160



Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H44E	0.71842	0.19812	0.37897	0.160
H44F	0.60378	0.16733	0.46807	0.160
H45D	0.55911	0.31610	0.18606	0.175
H45E	0.68956	0.29597	0.20531	0.175
H45F	0.57434	0.37313	0.24732	0.175
H46D	0.59651	0.06146	0.38388	0.20
H46E	0.69796	0.10261	0.28633	0.20
H46F	0.56394	0.11493	0.27819	0.20
H47C	0.17806	0.10016	0.49082	0.107
H47D	0.23561	0.15422	0.37630	0.107
H48C	0.01791	0.16635	0.41209	0.127
H48D	-0.00787	0.23456	0.47677	0.127
H49C	0.06494	0.36561	0.33298	0.143
H49D	0.09612	0.29693	0.26737	0.143
H50C	-0.11812	0.30261	0.30748	0.171
H50D	-0.14593	0.37739	0.36602	0.171
H51D	-0.06959	0.50063	0.21503	0.27
H51E	-0.18507	0.47390	0.21070	0.27
H51F	-0.05008	0.42634	0.15796	0.27

Daten der Röntgen-Kristallstruktur-Untersuchung von  
***N*-Formyl-*N*-(2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-arabinopyranosyl)-  
 (S)-pentylglycin-*N'*-*tert*-butylamid<sup>123</sup>**

Summenformel	C <sub>32</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>		
Molgewicht	612.79 g mol <sup>-1</sup>		
Absorption	$\mu = 0.628 \text{ mm}^{-1}$		
Kristallgröße	0.1 x 0.51 x 0.65 mm <sup>3</sup> farblose Platte		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)		
Gitterkonstanten	a = 14.548(3) Å		
(berechnet aus	b = 12.634(2) Å	$\beta = 94.057(9)^\circ$	
25 Reflexen mit	c = 20.842(4) Å		
20° < $\theta$ < 27°)	V = 3821.0(12) Å <sup>3</sup>	z = 4	F(000) = 1336
Temperatur	-80°C		
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.065 \text{ g cm}^{-3}$		

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo Cad4
Strahlung	Cu-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\theta$ -scans
Scan – Breite	0.9°+0.14*tan( $\theta$ )
Meßbereich	2° ≤ $\theta$ < 70°
	-17 ≤ h ≤ 17   -15 ≤ k ≤ 0   0 ≤ l ≤ 25
Reflexzahl:	
gemessen	15678 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	14527 (R <sub>int</sub> = 0.0814)
beobachtete	11423 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankungen mit kubischen Spline korrigiert
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 868 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0968 * P)^2 + 1.97 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.2168 (R1=0.0814 für beobachtete Reflexe, 0.1019 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.053
Flack Parameter	x = 0.0(2)
Maxi. Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.35, -0.24 eÅ <sup>-3</sup>
Bemerkung:	Struktur enthält zwei unabhängige Moleküle, die sich aber nur leicht voneinander unterscheiden

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1A	0.1929(2)	0.1248(2)	0.4615(1)	0.0530(10)
C2A	0.1738(4)	0.0521(3)	0.5119(2)	0.060(2)
C3A	0.0927(4)	0.0907(3)	0.5466(2)	0.057(2)
C4A	0.0119(3)	0.1068(3)	0.4998(2)	0.050(1)
C5A	0.0344(3)	0.1782(3)	0.4447(2)	0.044(1)
C6A	0.1193(3)	0.1305(3)	0.4147(2)	0.045(1)
O7A	0.1161(3)	0.1920(2)	0.5744(1)	0.063(1)
C8A	0.1332(6)	0.2039(4)	0.6351(3)	0.090(3)
O9A	0.1716(8)	0.1269(8)	0.6642(5)	0.098(2)
O9C	0.1015(7)	0.1328(7)	0.6718(4)	0.089(2)
C10A	0.1483(5)	0.3144(5)	0.6555(3)	0.089(1)
C11A	0.242(2)	0.325(2)	0.673(1)	0.156(5)
C12A	0.099(1)	0.319(1)	0.7250(7)	0.106(3)
C11C	0.239(1)	0.349(1)	0.6174(9)	0.124(3)
C12D	0.178(2)	0.330(2)	0.7229(9)	0.144(4)
C13A	0.0857(7)	0.3895(5)	0.6210(4)	0.130(4)
O14A	-0.0628(2)	0.1558(2)	0.5308(2)	0.061(1)
C15A	-0.1303(4)	0.0949(4)	0.5498(2)	0.061(2)
O16A	-0.1322(3)	0.0015(3)	0.5391(2)	0.103(2)
C17A	-0.1968(4)	0.1533(5)	0.5876(3)	0.074(2)
C18A	-0.2068(6)	0.2658(6)	0.5680(4)	0.120(3)
C19A	-0.2893(6)	0.0994(9)	0.5782(6)	0.161(5)
C20A	-0.1622(7)	0.1420(8)	0.6575(3)	0.134(4)
O21A	-0.0415(2)	0.1780(2)	0.3978(1)	0.0473(9)
C22A	-0.0920(3)	0.2680(3)	0.3898(2)	0.056(1)
O23A	-0.0746(3)	0.3459(3)	0.4204(2)	0.088(2)
C24A	-0.1725(3)	0.2510(4)	0.3413(3)	0.064(2)
C25A	-0.1418(5)	0.1950(6)	0.2823(3)	0.089(2)
C26A	-0.2132(5)	0.3579(5)	0.3219(4)	0.108(3)
C27A	-0.2442(4)	0.1818(7)	0.3730(4)	0.105(3)
N28A	0.1499(2)	0.1901(3)	0.3607(1)	0.044(1)
C29A	0.1473(3)	0.2954(3)	0.3575(2)	0.052(1)
O30A	0.1738(3)	0.3481(3)	0.3137(2)	0.075(1)
C31A	0.1927(3)	0.1311(3)	0.3086(2)	0.049(1)
C32A	0.2651(3)	0.0532(4)	0.3342(2)	0.063(2)
C33A	0.3534(4)	0.1048(6)	0.3626(3)	0.091(3)
C34A	0.4126(7)	0.0047(9)	0.3955(6)	0.088(2)
C35A	0.5091(9)	0.045(1)	0.4164(7)	0.116(3)
C36A	0.570(1)	-0.044(2)	0.442(1)	0.186(5)
C34C	0.4277(10)	0.056(1)	0.3967(8)	0.082(3)

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
C35C	0.513(2)	0.121(3)	0.416(1)	0.163(6)
C36C	0.494(3)	0.197(4)	0.461(2)	0.28(1)
C37A	0.1190(3)	0.0736(3)	0.2656(2)	0.050(1)
O38A	0.0550(3)	0.0289(3)	0.2874(2)	0.078(1)
N39A	0.1360(3)	0.0754(3)	0.2037(2)	0.055(1)
C40A	0.0816(4)	0.0190(5)	0.1520(2)	0.070(2)
C41A	0.1256(7)	0.0470(8)	0.0903(3)	0.134(4)
C42A	-0.0192(5)	0.0566(6)	0.1501(4)	0.111(3)
C43A	0.0864(4)	-0.0979(5)	0.1628(3)	0.089(2)
O1B	0.5067(2)	0.4050(2)	0.1417(1)	0.0453(8)
C2B	0.5667(3)	0.4800(3)	0.1135(2)	0.049(1)
C3B	0.5858(3)	0.4482(3)	0.0467(2)	0.048(1)
C4B	0.4973(3)	0.4313(3)	0.0066(2)	0.045(1)
C5B	0.4339(3)	0.3552(3)	0.0397(2)	0.038(1)
C6B	0.4207(3)	0.3991(3)	0.1068(2)	0.039(1)
O7B	0.6335(2)	0.3478(2)	0.0497(2)	0.0540(9)
C8B	0.7183(3)	0.3414(3)	0.0316(2)	0.045(1)
O9B	0.763(1)	0.419(1)	0.0334(7)	0.080(5)
O9D	0.750(1)	0.411(1)	-0.0002(6)	0.088(5)
C10B	0.7533(3)	0.2299(3)	0.0337(2)	0.050(1)
C11B	0.7601(5)	0.1964(5)	0.1053(3)	0.096(3)
C12B	0.8474(4)	0.2249(5)	0.0073(3)	0.081(2)
C13B	0.6867(4)	0.1580(4)	-0.0030(3)	0.080(2)
O14B	0.5126(2)	0.3874(2)	-0.0550(1)	0.0543(10)
C15B	0.5066(3)	0.4525(4)	-0.1061(2)	0.053(1)
O16B	0.4886(3)	0.5444(3)	-0.1012(2)	0.078(1)
C17B	0.5293(4)	0.3963(4)	-0.1668(2)	0.072(2)
C18B	0.6347(5)	0.3962(5)	-0.1681(3)	0.096(3)
C19B	0.4875(6)	0.4598(7)	-0.2235(3)	0.117(3)
C20B	0.4953(6)	0.2824(5)	-0.1681(3)	0.112(3)
O21B	0.3475(2)	0.3507(2)	0.0035(1)	0.0447(8)
C22B	0.3265(3)	0.2629(3)	-0.0305(2)	0.051(1)
O23B	0.3764(2)	0.1878(2)	-0.0309(2)	0.073(1)
C24B	0.2345(3)	0.2727(4)	-0.0686(2)	0.064(2)
C25B	0.2371(6)	0.3710(5)	-0.1102(3)	0.108(3)
C26B	0.2194(4)	0.1768(5)	-0.1125(3)	0.089(2)
C27B	0.1618(5)	0.283(1)	-0.0221(4)	0.172(6)
N28B	0.3598(2)	0.3364(2)	0.1441(1)	0.0384(9)
C29B	0.3635(3)	0.2311(3)	0.1457(2)	0.051(1)
O30B	0.3169(3)	0.1748(3)	0.1779(2)	0.075(1)
C31B	0.2993(3)	0.3909(3)	0.1872(2)	0.049(1)
C32B	0.3523(3)	0.4717(5)	0.2302(2)	0.069(2)
C33B	0.4183(4)	0.4264(7)	0.2805(3)	0.106(3)

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
C34B	0.4805(10)	0.529(1)	0.3061(7)	0.097(3)
C35B	0.531(2)	0.477(2)	0.3681(10)	0.154(4)
C34D	0.485(1)	0.485(2)	0.3216(10)	0.110(4)
C35D	0.546(8)	0.466(4)	0.385(4)	0.70(3)
C36B	0.583(2)	0.582(2)	0.390(1)	0.379(8)
C37B	0.2171(3)	0.4415(3)	0.1502(2)	0.050(1)
O38B	0.2248(2)	0.4855(3)	0.0993(2)	0.075(1)
N39B	0.1396(2)	0.4373(3)	0.1809(2)	0.058(1)
C40B	0.0517(3)	0.4902(4)	0.1595(3)	0.066(2)
C41B	0.0667(4)	0.6091(4)	0.1603(3)	0.085(2)
C42B	-0.0159(4)	0.4604(6)	0.2088(4)	0.112(3)
C43B	0.0183(4)	0.4492(7)	0.0939(4)	0.113(3)

## Anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
O1A	0.065(2)	0.048(2)	0.048(2)	0.002(1)	0.020(1)	0.001(1)
C2A	0.084(3)	0.044(2)	0.053(2)	0.011(2)	0.020(2)	0.009(2)
C3A	0.096(3)	0.033(2)	0.046(2)	-0.002(2)	0.033(2)	0.003(2)
C4A	0.070(3)	0.034(2)	0.048(2)	-0.007(2)	0.029(2)	-0.004(2)
C5A	0.060(2)	0.033(2)	0.042(2)	0.000(2)	0.026(2)	-0.004(2)
C6A	0.062(2)	0.034(2)	0.041(2)	-0.003(2)	0.021(2)	-0.006(2)
O7A	0.108(3)	0.044(2)	0.040(2)	-0.010(2)	0.024(2)	-0.002(1)
C8A	0.168(7)	0.043(3)	0.059(3)	0.010(3)	-0.003(4)	0.009(2)
O9A	0.101(3)	0.095(3)	0.096(3)	0.001(2)	0.002(2)	0.001(2)
O9C	0.097(3)	0.087(3)	0.083(3)	-0.001(2)	0.008(2)	0.002(2)
C10A	0.095(2)	0.087(2)	0.084(2)	0.003(2)	-0.002(2)	-0.006(2)
C11A	0.156(8)	0.155(8)	0.157(8)	0.000(2)	0.012(2)	0.000(2)
C12A	0.107(5)	0.106(5)	0.104(5)	0.002(2)	0.009(2)	-0.001(2)
C11C	0.124(5)	0.122(5)	0.125(5)	-0.001(2)	0.007(2)	-0.001(2)
C12D	0.146(6)	0.144(6)	0.142(6)	-0.001(2)	0.008(2)	-0.001(2)
C13A	0.223(10)	0.052(3)	0.111(5)	0.030(5)	-0.021(6)	-0.014(3)
O14A	0.081(2)	0.046(2)	0.063(2)	-0.006(1)	0.051(2)	-0.002(1)
C15A	0.077(3)	0.061(3)	0.050(2)	-0.010(2)	0.029(2)	0.012(2)
O16A	0.112(3)	0.063(2)	0.142(4)	-0.029(2)	0.076(3)	-0.008(2)
C17A	0.080(3)	0.080(3)	0.069(3)	0.002(3)	0.048(3)	0.019(3)
C18A	0.142(6)	0.096(5)	0.136(6)	0.041(4)	0.102(5)	0.026(4)
C19A	0.098(6)	0.172(9)	0.22(1)	-0.022(6)	0.082(7)	-0.029(8)
C20A	0.173(8)	0.166(9)	0.069(4)	0.037(7)	0.049(5)	-0.002(5)
O21A	0.053(2)	0.040(1)	0.052(2)	0.000(1)	0.019(1)	-0.004(1)
C22A	0.061(3)	0.038(2)	0.074(3)	0.005(2)	0.029(2)	0.004(2)
O23A	0.094(3)	0.043(2)	0.125(3)	0.009(2)	0.001(2)	-0.018(2)

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C24A	0.062(3)	0.059(3)	0.073(3)	0.008(2)	0.015(2)	0.002(2)
C25A	0.105(5)	0.102(5)	0.060(3)	0.017(4)	0.011(3)	0.005(3)
C26A	0.097(5)	0.072(4)	0.153(7)	0.025(4)	-0.008(5)	-0.002(4)
C27A	0.071(4)	0.137(6)	0.110(5)	-0.032(4)	0.023(3)	-0.004(5)
N28A	0.058(2)	0.041(2)	0.037(2)	-0.008(1)	0.023(1)	-0.005(1)
C29A	0.061(3)	0.044(2)	0.053(2)	-0.002(2)	0.029(2)	0.006(2)
O30A	0.099(3)	0.057(2)	0.076(2)	0.000(2)	0.050(2)	0.018(2)
C31A	0.057(2)	0.051(2)	0.042(2)	-0.009(2)	0.027(2)	-0.007(2)
C32A	0.060(3)	0.075(3)	0.057(3)	0.010(2)	0.024(2)	-0.013(2)
C33A	0.060(3)	0.150(6)	0.067(3)	-0.004(4)	0.020(3)	-0.018(4)
C34A	0.086(4)	0.091(4)	0.088(4)	-0.001(2)	0.007(2)	-0.001(2)
C35A	0.114(4)	0.117(4)	0.116(4)	0.000(2)	0.007(2)	0.000(2)
C36A	0.185(8)	0.186(8)	0.186(8)	0.001(2)	0.012(2)	-0.001(2)
C34C	0.081(5)	0.083(5)	0.082(5)	-0.001(2)	0.006(2)	-0.001(2)
C35C	0.16(1)	0.16(1)	0.16(1)	0.001(2)	0.011(2)	0.000(2)
C36C	0.27(2)	0.28(2)	0.28(2)	0.000(2)	0.019(3)	0.000(2)
C37A	0.054(2)	0.050(2)	0.049(2)	-0.006(2)	0.018(2)	-0.012(2)
O38A	0.075(2)	0.091(2)	0.072(2)	-0.042(2)	0.040(2)	-0.027(2)
N39A	0.064(2)	0.053(2)	0.050(2)	-0.011(2)	0.019(2)	-0.011(2)
C40A	0.068(3)	0.080(3)	0.059(3)	0.009(3)	-0.006(2)	-0.029(3)
C41A	0.188(9)	0.165(8)	0.048(3)	-0.023(7)	0.015(4)	-0.022(4)
C42A	0.106(5)	0.099(5)	0.120(5)	0.032(4)	-0.041(4)	-0.046(4)
C43A	0.093(4)	0.070(3)	0.104(4)	0.002(3)	0.006(3)	-0.042(3)
O1B	0.045(1)	0.045(1)	0.047(1)	0.000(1)	0.012(1)	0.005(1)
C2B	0.047(2)	0.035(2)	0.066(3)	-0.006(2)	0.020(2)	-0.002(2)
C3B	0.049(2)	0.024(2)	0.073(3)	0.001(2)	0.026(2)	0.004(2)
C4B	0.059(2)	0.026(2)	0.052(2)	0.008(2)	0.027(2)	0.005(2)
C5B	0.041(2)	0.029(2)	0.045(2)	0.006(1)	0.014(2)	0.004(1)
C6B	0.047(2)	0.030(2)	0.041(2)	0.007(1)	0.016(2)	0.005(1)
O7B	0.044(1)	0.032(1)	0.091(2)	0.002(1)	0.035(1)	0.010(1)
C8B	0.043(2)	0.044(2)	0.049(2)	0.001(2)	0.017(2)	-0.003(2)
O9B	0.050(4)	0.028(4)	0.17(1)	-0.015(3)	0.031(9)	-0.025(8)
O9D	0.094(10)	0.054(6)	0.126(10)	0.000(6)	0.085(9)	0.009(7)
C10B	0.039(2)	0.045(2)	0.067(3)	0.006(2)	0.009(2)	-0.006(2)
C11B	0.110(5)	0.080(4)	0.100(4)	0.043(4)	0.026(4)	0.021(3)
C12B	0.057(3)	0.071(3)	0.118(5)	0.011(2)	0.034(3)	-0.014(3)
C13B	0.068(3)	0.045(3)	0.129(5)	0.003(2)	0.006(3)	-0.030(3)
O14B	0.082(2)	0.036(1)	0.050(2)	0.004(1)	0.038(1)	0.003(1)
C15B	0.061(3)	0.052(3)	0.050(2)	-0.013(2)	0.028(2)	0.003(2)
O16B	0.124(3)	0.048(2)	0.065(2)	0.008(2)	0.034(2)	0.017(2)
C17B	0.094(4)	0.079(3)	0.049(3)	-0.030(3)	0.038(3)	-0.005(2)
C18B	0.115(5)	0.086(4)	0.097(4)	-0.015(4)	0.071(4)	-0.015(3)
C19B	0.166(7)	0.133(7)	0.054(3)	-0.012(6)	0.030(4)	-0.001(4)

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C20B	0.177(7)	0.079(4)	0.090(4)	-0.056(4)	0.075(5)	-0.037(3)
O21B	0.046(1)	0.042(1)	0.047(1)	0.009(1)	0.011(1)	0.000(1)
C22B	0.058(2)	0.030(2)	0.066(3)	0.003(2)	0.015(2)	0.008(2)
O23B	0.074(2)	0.038(2)	0.103(3)	0.004(2)	-0.016(2)	-0.010(2)
C24B	0.064(3)	0.066(3)	0.062(3)	0.002(2)	-0.001(2)	-0.003(2)
C25B	0.150(7)	0.065(4)	0.098(5)	0.017(4)	-0.068(5)	-0.005(3)
C26B	0.073(4)	0.062(3)	0.126(5)	-0.006(3)	-0.036(3)	0.005(3)
C27B	0.058(4)	0.36(2)	0.098(5)	0.008(7)	0.007(4)	-0.020(8)
N28B	0.039(2)	0.035(2)	0.045(2)	0.005(1)	0.020(1)	0.007(1)
C29B	0.054(2)	0.045(2)	0.056(2)	0.000(2)	0.024(2)	0.006(2)
O30B	0.099(3)	0.049(2)	0.083(2)	-0.015(2)	0.053(2)	0.006(2)
C31B	0.059(2)	0.050(2)	0.041(2)	0.010(2)	0.026(2)	0.008(2)
C32B	0.068(3)	0.088(4)	0.054(3)	0.002(3)	0.031(2)	-0.021(2)
C33B	0.072(4)	0.188(8)	0.059(3)	0.012(4)	0.014(3)	-0.008(4)
C34B	0.097(4)	0.098(4)	0.095(4)	0.002(2)	0.008(2)	-0.001(2)
C35B	0.153(7)	0.156(7)	0.153(7)	-0.001(2)	0.011(2)	0.000(2)
C34D	0.111(6)	0.111(6)	0.109(6)	0.002(2)	0.008(2)	-0.001(2)
C35D	0.70(6)	0.70(6)	0.70(6)	0.000(2)	0.049(5)	0.000(2)
C36B	0.38(1)	0.38(1)	0.38(1)	0.000(2)	0.027(2)	-0.001(2)
C37B	0.054(2)	0.038(2)	0.060(2)	0.008(2)	0.027(2)	0.010(2)
O38B	0.062(2)	0.099(3)	0.067(2)	0.032(2)	0.031(2)	0.038(2)
N39B	0.054(2)	0.050(2)	0.075(2)	0.014(2)	0.036(2)	0.019(2)
C40B	0.048(2)	0.063(3)	0.089(4)	0.010(2)	0.027(2)	0.010(3)
C41B	0.077(4)	0.064(3)	0.116(5)	0.026(3)	0.030(3)	0.016(3)
C42B	0.055(3)	0.131(6)	0.158(7)	0.024(4)	0.061(4)	0.048(5)
C43B	0.059(3)	0.124(6)	0.152(7)	0.020(4)	-0.011(4)	-0.024(5)

Endkoordinaten und iostrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2A	0.22858	0.04575	0.54261	0.072
H2B	0.15999	-0.01872	0.49327	0.072
H3A	0.07752	0.03920	0.58071	0.068
H4A	-0.00906	0.03658	0.48208	0.059
H5A	0.04784	0.25171	0.46053	0.053
H6A	0.10354	0.05711	0.39972	0.054
H11A	0.26509	0.26055	0.69429	0.234
H11B	0.25192	0.38559	0.70181	0.234
H11C	0.27519	0.33694	0.63394	0.234
H12A	0.03164	0.31137	0.71683	0.159
H12B	0.11254	0.38650	0.74630	0.159
H12C	0.12206	0.26069	0.75274	0.159

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H11D	0.22572	0.33982	0.57098	0.185
H11E	0.29182	0.30523	0.63202	0.185
H11F	0.25353	0.42387	0.62644	0.185
H12D	0.21999	0.27332	0.73743	0.216
H12E	0.12359	0.32904	0.74851	0.216
H12F	0.20885	0.39855	0.72829	0.216
H13A	0.08632	0.37748	0.57463	0.196
H13B	0.10584	0.46201	0.63114	0.196
H13C	0.02301	0.37926	0.63436	0.196
H18A	-0.22830	0.26970	0.52240	0.180
H18B	-0.14713	0.30151	0.57468	0.180
H18C	-0.25168	0.30052	0.59393	0.180
H19A	-0.28352	0.02577	0.59267	0.241
H19B	-0.31052	0.10111	0.53254	0.241
H19C	-0.33381	0.13641	0.60333	0.241
H20A	-0.15379	0.06688	0.66798	0.201
H20B	-0.20728	0.17284	0.68492	0.201
H20C	-0.10324	0.17908	0.66487	0.201
H25A	-0.19455	0.18639	0.25083	0.133
H25B	-0.11675	0.12532	0.29456	0.133
H25C	-0.09409	0.23717	0.26328	0.133
H26A	-0.26485	0.34799	0.28973	0.163
H26B	-0.16581	0.40166	0.30373	0.163
H26C	-0.23505	0.39321	0.35986	0.163
H27A	-0.29743	0.16999	0.34236	0.158
H27B	-0.26426	0.21789	0.41122	0.158
H27C	-0.21635	0.11357	0.38559	0.158
H29A	0.12274	0.33214	0.39214	0.062
H31A	0.22337	0.18388	0.28141	0.059
H32A	0.28041	0.00542	0.29888	0.076
H32B	0.23887	0.00925	0.36782	0.076
H33A	0.33708	0.15898	0.39368	0.110
H33B	0.38431	0.14030	0.32809	0.110
H34A	0.38205	-0.02250	0.43311	0.106
H34B	0.41633	-0.05341	0.36394	0.106
H35A	0.53681	0.07822	0.37923	0.139
H35B	0.50492	0.09990	0.45010	0.139
H36A	0.63087	-0.01683	0.45619	0.278
H36B	0.57565	-0.09732	0.40833	0.278
H36C	0.54208	-0.07736	0.47880	0.278
H34C	0.44732	-0.00421	0.37040	0.099
H34D	0.40474	0.02552	0.43634	0.099
H35C	0.56244	0.07402	0.43504	0.195



Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H35D	0.53597	0.15569	0.37788	0.195
H36D	0.54946	0.23920	0.47154	0.41
H36E	0.47414	0.16278	0.49943	0.41
H36F	0.44479	0.24322	0.44230	0.41
H39A	0.18327	0.11314	0.19279	0.066
H41A	0.12133	0.12354	0.08311	0.200
H41B	0.09340	0.00981	0.05407	0.200
H41C	0.19055	0.02568	0.09392	0.200
H42A	-0.04478	0.04057	0.19129	0.166
H42B	-0.05538	0.02012	0.11535	0.166
H42C	-0.02176	0.13317	0.14254	0.166
H43A	0.05681	-0.11561	0.20217	0.133
H43B	0.15105	-0.12024	0.16704	0.133
H43C	0.05453	-0.13437	0.12613	0.133
H2C	0.62550	0.48465	0.14030	0.059
H2D	0.53758	0.55087	0.11250	0.059
H3B	0.62412	0.50318	0.02662	0.057
H4B	0.46525	0.50095	0.00028	0.053
H5B	0.46228	0.28312	0.04306	0.045
H6B	0.39485	0.47230	0.10216	0.046
H11G	0.80317	0.24331	0.12985	0.144
H11H	0.78234	0.12328	0.10904	0.144
H11I	0.69917	0.20138	0.12228	0.144
H12G	0.84496	0.25910	-0.03504	0.121
H12H	0.86587	0.15078	0.00304	0.121
H12I	0.89234	0.26162	0.03662	0.121
H13D	0.62722	0.15998	0.01632	0.121
H13E	0.71074	0.08547	-0.00135	0.121
H13F	0.67862	0.18138	-0.04783	0.121
H18D	0.66187	0.35824	-0.13036	0.144
H18E	0.65726	0.46931	-0.16737	0.144
H18F	0.65218	0.36103	-0.20731	0.144
H19D	0.51665	0.52977	-0.22391	0.175
H19E	0.42119	0.46808	-0.21963	0.175
H19F	0.49788	0.42264	-0.26366	0.175
H20D	0.51282	0.24777	-0.20755	0.168
H20E	0.42805	0.28155	-0.16709	0.168
H20F	0.52309	0.24437	-0.13062	0.168
H25D	0.24657	0.43346	-0.08268	0.162
H25E	0.17854	0.37784	-0.13619	0.162
H25F	0.28769	0.36512	-0.13862	0.162
H26D	0.27058	0.17090	-0.14046	0.133
H26E	0.16145	0.18528	-0.13902	0.133

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H26F	0.21637	0.11267	-0.08634	0.133
H27D	0.15935	0.21766	0.00325	0.258
H27E	0.10200	0.29478	-0.04558	0.258
H27F	0.17636	0.34274	0.00678	0.258
H29B	0.40582	0.19732	0.11964	0.061
H31B	0.27484	0.33607	0.21611	0.059
H32C	0.38666	0.51895	0.20247	0.083
H32D	0.30720	0.51581	0.25148	0.083
H33C	0.45745	0.37158	0.26220	0.127
H33D	0.38547	0.39489	0.31583	0.127
H34E	0.52438	0.55144	0.27455	0.116
H34F	0.44159	0.58977	0.31703	0.116
H35E	0.48823	0.45226	0.39945	0.185
H35F	0.57415	0.41989	0.35773	0.185
H34G	0.45125	0.55039	0.33106	0.132
H34H	0.53100	0.50700	0.29135	0.132
H35G	0.59488	0.41311	0.38009	0.84
H35H	0.50873	0.44608	0.42138	0.84
H36G	0.62990	0.56574	0.42470	0.57
H36H	0.53838	0.63234	0.40586	0.57
H36I	0.61212	0.61288	0.35364	0.57
H39B	0.14085	0.40005	0.21660	0.070
H41D	0.08640	0.63195	0.20409	0.127
H41E	0.00905	0.64487	0.14610	0.127
H41F	0.11440	0.62734	0.13125	0.127
H42D	0.00857	0.48282	0.25162	0.169
H42E	-0.02497	0.38354	0.20839	0.169
H42F	-0.07503	0.49565	0.19802	0.169
H43D	0.06540	0.46224	0.06349	0.169
H43E	-0.03875	0.48578	0.07918	0.169
H43F	0.00653	0.37299	0.09649	0.169

## Daten der Röntgen-Kristallstruktur-Untersuchung von

**2-Azido-2-desoxy-4-O-(p-toluolsulfonyl)- $\alpha$ -D-arabinopyranosylazid (144b)**

Summenformel	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S		
Molgewicht	354.35 g mol <sup>-1</sup>		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)		
Absorption	$\mu = 0.24 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit SADABS		
Transmission	T <sub>min</sub> = 0.5846, T <sub>max</sub> = 0.7456		
Kristallgröße	0.05 x 0.35 x 0.60 mm <sup>3</sup> farblose Platte		
Gitterkonstanten	a = 8.988(2) Å		
(berechnet aus 7175	b = 6.990(1) Å	$\beta = 99.115(6)^\circ$	
Reflexen mit	c = 13.064(4) Å		
2.3° < $\theta$ < 27.8°)	V = 810.4(5) Å <sup>3</sup>	z = 2	F(000) = 368
Temperatur	-100°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.452 g cm <sup>-3</sup>		

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega, \phi$ scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	2° ≤ $\theta$ ≤ 28°
	-11 ≤ h ≤ 11 -9 ≤ k ≤ 9 -17 ≤ l ≤ 17
Reflexzahl:	
gemessen	14390
unabhängige	3885 (R <sub>int</sub> = 0.0313)
beobachtete	3573 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 218 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0583*P)^2+0.11*P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.0934 (R1 = 0.0350 für beobachtete Reflexe, 0.0402 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.047
Flack Parameter	x = 0.05(6)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.39, -0.27 eÅ <sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1	0.1405(1)	0.2194(2)	0.2817(1)	0.0286(4)
C2	0.1014(2)	0.3969(3)	0.2313(1)	0.0269(5)
C3	0.1655(2)	0.5643(2)	0.2997(1)	0.0229(5)
C4	0.1077(2)	0.5559(2)	0.4037(1)	0.0217(5)
C5	0.1365(2)	0.3580(2)	0.4523(1)	0.0221(5)
C6	0.0776(2)	0.2020(3)	0.3758(1)	0.0279(5)
N7	0.1742(2)	0.4026(3)	0.1384(1)	0.0356(5)
N8	0.1127(2)	0.2974(3)	0.0669(1)	0.0418(6)
N9	0.0685(3)	0.2099(4)	-0.0031(2)	0.0712(10)
N10	0.1124(2)	0.7498(3)	0.2492(1)	0.0330(4)
N11	0.1966(2)	0.8163(3)	0.1944(1)	0.0407(6)
N12	0.2653(3)	0.8922(4)	0.1413(2)	0.0641(9)
O13	0.1660(1)	0.7048(2)	0.4716(1)	0.0276(4)
O14	0.3014(1)	0.3374(2)	0.47984(9)	0.0256(4)
S15	0.36810(4)	0.24965(6)	0.58915(3)	0.0283(1)
O16	0.5223(2)	0.2115(2)	0.5796(1)	0.0410(5)
O17	0.2730(2)	0.0971(2)	0.6136(1)	0.0396(5)
C18	0.3630(2)	0.4362(3)	0.6778(1)	0.0269(5)
C19	0.4634(2)	0.5890(3)	0.6772(2)	0.0377(6)
C20	0.4616(3)	0.7345(4)	0.7475(2)	0.0457(7)
C21	0.3648(3)	0.7331(4)	0.8207(2)	0.0461(7)
C22	0.2663(3)	0.5799(4)	0.8204(2)	0.0475(8)
C23	0.2632(2)	0.4309(3)	0.7491(2)	0.0364(6)
C24	0.3676(4)	0.8967(6)	0.8972(3)	0.077(1)

## Anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
O1	0.0333(6)	0.0217(7)	0.0322(6)	-0.0011(5)	0.0101(5)	-0.0037(5)
C2	0.0248(8)	0.0264(9)	0.0297(9)	-0.0004(7)	0.0044(7)	-0.0015(7)
C3	0.0180(7)	0.0229(8)	0.0284(8)	0.0016(6)	0.0056(6)	0.0007(7)
C4	0.0140(7)	0.0227(8)	0.0293(8)	0.0017(6)	0.0060(6)	-0.0018(7)
C5	0.0123(7)	0.0244(8)	0.0302(8)	-0.0007(6)	0.0052(6)	-0.0009(7)
C6	0.0282(8)	0.0239(9)	0.0326(9)	-0.0067(6)	0.0084(7)	-0.0018(7)
N7	0.0419(9)	0.0363(9)	0.0298(8)	-0.0029(8)	0.0096(7)	-0.0046(7)
N8	0.052(1)	0.043(1)	0.0294(9)	0.0037(8)	0.0035(7)	-0.0037(7)
N9	0.087(2)	0.081(2)	0.042(1)	-0.002(2)	-0.001(1)	-0.026(1)
N10	0.0354(8)	0.0272(7)	0.0369(8)	0.0093(8)	0.0076(6)	0.0018(8)
N11	0.056(1)	0.0279(8)	0.0383(9)	0.0028(8)	0.0074(8)	-0.0010(7)
N12	0.094(2)	0.048(1)	0.058(1)	-0.013(1)	0.038(1)	0.008(1)

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
O13	0.0224(6)	0.0252(7)	0.0365(7)	-0.0005(5)	0.0081(5)	-0.0082(5)
O14	0.0157(5)	0.0307(6)	0.0312(6)	0.0025(5)	0.0065(4)	0.0012(5)
S15	0.0182(2)	0.0295(2)	0.0370(2)	0.0058(2)	0.0039(1)	0.0050(2)
O16	0.0228(6)	0.053(1)	0.0469(8)	0.0156(6)	0.0042(5)	0.0020(7)
O17	0.0349(8)	0.0284(7)	0.0542(9)	-0.0002(6)	0.0030(7)	0.0112(7)
C18	0.0177(7)	0.0346(10)	0.0286(9)	0.0018(7)	0.0042(6)	0.0048(7)
C19	0.0290(10)	0.046(1)	0.040(1)	-0.0106(9)	0.0108(8)	-0.0008(9)
C20	0.043(1)	0.044(1)	0.049(1)	-0.010(1)	0.0041(9)	-0.003(1)
C21	0.047(1)	0.052(1)	0.038(1)	0.008(1)	0.0020(9)	-0.007(1)
C22	0.043(1)	0.064(2)	0.040(1)	0.009(1)	0.0206(10)	0.004(1)
C23	0.0277(9)	0.043(1)	0.041(1)	0.0010(8)	0.0118(8)	0.0083(9)
C24	0.089(2)	0.079(2)	0.063(2)	0.008(2)	0.009(2)	-0.026(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2	-0.01042	0.40881	0.21221	0.0323
H3	0.27806	0.55936	0.31135	0.0275
H4	-0.00408	0.57361	0.38865	0.0261
H5	0.08800	0.34769	0.51593	0.0265
H6A	0.10382	0.07530	0.40743	0.0334
H6B	-0.03363	0.21060	0.35957	0.0334
H13	0.25776	0.71073	0.47408	0.0415
H19	0.53184	0.59192	0.62878	0.0453
H20	0.52855	0.83929	0.74611	0.0548
H22	0.19954	0.57655	0.86994	0.0569
H23	0.19436	0.32783	0.74917	0.0437
H24A	0.47089	0.91609	0.93290	0.115
H24B	0.30203	0.86605	0.94813	0.115
H24C	0.33171	101.380	0.86000	0.115