

**Synthese von  
Capreomycin- und Epicapreomycin-  
haltigen Naturstoff-Bausteinen**



**Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des  
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

**eingereicht im Fachbereich Chemie  
der Georg-August-Universität Göttingen**

vorgelegt von  
**Martin Büschleb**  
aus Leinefelde

Göttingen, im März 2012



Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. Ducho in der Zeit vom November 2008 bis März 2012 angefertigt.

Referent:

Prof. Dr. C. Ducho

Koreferent:

Prof. Dr. U. Diederichsen

Tag der mündlichen Prüfung:

23.4.2012



**MEINER FAMILIE**



## Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. C. Ducho, ganz besonders bedanken sowohl für die Chance bei ihm in den letzten 4.5 Jahren zu arbeiten, als auch für das interessante Thema, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, seine engagierte Betreuung sowie stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Bei Herrn Prof. Dr. U. Diederichsen bedanke ich mich für die Übernahme der Koreferats.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Prof. Dr. Boos, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze, Herrn Dr. Werz sowie Herrn Prof. Dr. H. Laatsch für die Teilnahme in der Prüfungskommission.

Außerdem danke ich Herrn R. Machinek und Herrn Dr. H. Frauendorf und ihren Mitarbeitern für die Messung zahlreicher NMR- und Massenspektren, ohne welche die Erstellung dieser Arbeit überhaupt nicht möglich gewesen wäre. In diesem Zusammenhang danke ich auch Herrn Olaf Senge für die Unterstützung bei HPLC-Messungen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Markus Granitzka für die Messung der Kristallstrukturen, bei Herrn Dr. Karsten Meyenberg für seine Unterstützung bei der Festphasenpeptidsynthese sowie bei Herrn Dr. Rene Sandmann für seine Hilfe während meiner Arbeiten am H-Cube<sup>®</sup>.

Ebenso möchte ich mich bei Stephi, Anke, Boris, Yevgenij, Anne, Anatol und Olli sowie allen Bachelorstudenten für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und ihre Hilfsbereitschaft bedanken. Ruth und Olli danke ich weiterhin für die Bereitstellung der Leucin-Derivate.

Meinen Korrekturlesern Olli, Anatol, Nina und Selda gebührt ein besonderes Dankeschön für ihre Unterstützung.

Vielen Dank auch an die zahlreichen Praktikantinnen und Praktikanten, die mich durch ihre experimentellen Arbeiten im Rahmen ihres Studiums tatkräftig unterstützten und eine sehr angenehme Abwechslung darstellten.

Ganz spezieller Dank gilt in diesem Zusammenhang meinen Bachelorstudenten Frederic und Max, die auf dem Capreomycin-Projekt den Großteil der Arbeit leisteten und jeweils für sehr unterhaltsame und kurzweilige 4 Monate sorgten.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Freunden und meiner Familie, ganz besonders meinen Eltern und Schwestern, für ihre unentwegte Unterstützung und willkommene Ablenkung während der letzten 3 Jahre danken. Ohne euch wäre es nicht so eine schöne Zeit gewesen.



## Abkürzungen und Symbole

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Ala	Alanin
Äq.	Äquivalente
Asp	Aspartat
BAIB	Bis-acetoxy-iodbenzol
b.a.r.E.	basierend auf reisoliertem Edukt
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	Carbonyldiimidazol
cMRSA	in der Gemeinschaft erworbene Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
COMU	1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)-dimethylamino-morpholino-carbenium hexafluorophosphat
$\delta$	chemische Verschiebung (NMR)
d	Dublett
DAP	Diaminopimelinsäure
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCI	Desorption Chemical Ionization
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dubletts
ddd	Dublett von Dubletts von Dubletts
de	Diastereomerenüberschuss
d. h.	das heisst
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIAD-H <sub>2</sub>	Hydrazin-1,2-dicarbonsäurediisopropylester

DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin ("Hünig-Base")
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dimethoxypropan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DPPA	Diphenylphosphorylazid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
dt	Dublett von Triplets
E	Enzym
EARS-net	European antimicrobial resistance surveillance-Network
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EEDQ	<i>N</i> -Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin
EI	Elektronenstossionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
esp	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetramethyl-1,3-phenyldipropionsäure
Epicap	Epicapreomycin
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere
EtOH	Ethanol
EU	Europäische Union
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin
Glu	Glutaminsäure
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
hMRSA	in Krankenhäusern erworbene Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR-MS	hochauflösende Massenspektrometrie

HTS	high throughput screening
IBX	<i>o</i> -Iodbenzoesäure
IC <sub>50</sub>	inhibitorische Konzentration für 50 % Enzymaktivität
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante (NMR)
Kap.	Kapitel
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie
Leu	Leucin
Lysin	Lysin
m	Multiplett
M	Molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MIC	Minimale Inhibitorkonzentration
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
Ms	Methylsulfonyl (Mesyl-)
MS	Massenspektrometrie, Molsieb
MurNAc	<i>N</i> -Acetylmuraminsäure
N	Normal
NBS	<i>N</i> -Brom-succinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nukleare Magnetresonanz
nOe	Kern-Overhauser-Effekt
Nr.	Nummer
OG	Oxoglutarat
Pbf	2,2,4,5,6,7-Pentamethylbenzo-2,3-dihydrofuransulfonyl
PBP	Penicillin-bindende Proteine
Ph	Phenyl
PheAla	Phenylalanin
Pht	Phthaloyl
pK <sub>B</sub>	Basenkonstante
PLP	Pyridoxalphosphat
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl

ppm	Parts Per Million
PrOH	Propanol
<i>p</i> TSOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat
q	Quartett
R	Rest
<i>rac</i>	racemisch
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RNA	Ribonucleinsäure
RP	Umkehrphase
Rt.	Raumtemperatur
s	Singulett
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SG	Schutzgruppe
SMEA	Natriumbis(methoxyethoxy)aluminiumhydrid
Su	Succinimid
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAA	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumazid
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TCA	Trichloressigsäure
Tces	Trichlorethoxysulfonyl
td	Triplett von Dubletts
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy
TES	Triethylsilan
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflyl-)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylethylsilyl
Troc	2,2,2 Trichlorethoxycarbonyl

tt	Triplett von Triplets
UDP	Uridindiphosphat
UMP	Uridinmonophosphat
vgl.	vergleiche
VRE	Vancomycin-resistente <i>Escherichia coli</i>
z. B.	zum Beispiel

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Antibiotika	1
1.2	Antibiotikaresistenzen	1
1.3	Klassifizierung von Antibiotika	3
<b>2</b>	<b>Kenntnisstand</b>	<b>5</b>
2.1	Targets für Antibiotika	5
2.2	Peptidoglycan-Biosynthese	6
2.3	Das Membranprotein MraY	8
2.4	Muraymycine	12
2.5	Capreomycin und Epicapreomycin	17
2.5.1	Racemische Synthesen	17
2.5.2	Stereoselektive Synthesen von Shiba	19
2.5.3	Asymmetrische Capreomycin-Synthese von Williams	20
2.5.4	Asymmetrische Capreomycin-Synthese von Zabriskie	21
2.5.5	Asymmetrische Synthesen der Muraymycin-Bausteine <b>11</b> von Matsuda	22
2.5.6	Biosynthese von Capreomycin	25
2.5.7	Biomimetischer Ansatz	26
2.5.8	Bekannte Synthese von geschütztem $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin <b>57a</b>	28
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>Resultate und Diskussion</b>	<b>32</b>
4.1	Syntheseplanung	32
4.2	Biomimetische Synthese über eine Aza-Michael-Reaktion	32
4.2.1	Synthese über den Guanidiny-substituierten Aldehyd <b>60a</b>	33
4.2.2	Syntheseroute über Cbz-geschütztes $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin <b>71b</b>	35
4.2.3	Synthese von $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin <b>57</b> über den geschützten $\alpha,\beta$ -Didehydroalkohol <b>61c</b>	41
4.2.4	Synthese von racemischem (Epi-)Capreomycin <i>rac</i> - <b>18,19</b> über geschützte <i>Z</i> - $\alpha,\beta$ -Didehydroazide <b>70</b>	44

4.3.	Stereoselektive Synthese der Muraymycin-Bausteine <b>11</b>	60
4.3.1	Stereoselektive Synthese über das geschützte Diol <b>93</b>	60
4.3.2	Stereoselektive Synthese über das geschützte Amin <b>102</b>	67
4.4	Weitere Anwendungen des Pbf-geschützten Epicapreomycinols <b>51r</b>	107
4.4.1	Synthese von Fmoc- und Pbf- geschütztem Epicapreomycin <b>73</b>	107
4.4.2	Versuch der Synthese von Chymostatin <b>74a</b>	109
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	115
<b>6</b>	<b>Ausblick</b>	123
<b>7</b>	<b>Experimententeil</b>	126
7.1	Allgemeine Methoden	126
7.1.1	Allgemeine Arbeitstechniken	126
7.1.2	Lösungsmittel und Reagenzien	126
7.1.3	Chromatographische Methoden	127
7.1.4	Verwendete Geräte	128
7.2	Synthesen	129
7.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	129
7.2.2	Synthese von racemischem (Epi-)capreomycin <i>rac</i> - <b>18,19</b> über Aza-Michael-Addition	135
7.2.3	Stereoselektive Synthese der Muraymycin-Peptidseitenkette <b>72d</b> und <b>72e</b>	194
7.2.4.	Weitere Anwendungen des Pbf-geschützten Epicapreomycinols <b>51r</b>	313
7.2.5.	Synthese diverser Reaktanden und Reagenzien	333
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	343
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	356

# 1 Einleitung

## 1.1 Antibiotika

„Als ich kurz nach Morgendämmerung am 28.9.1928 aufwachte, hatte ich mit Sicherheit nicht die Absicht die ganze Medizin durch die Entdeckung des weltweit ersten Antibiotikums zu revolutionieren, aber ich schätze genau das war es, was ich gemacht habe.“ So wird Alexander Fleming zitiert,<sup>[1]</sup> der zusammen mit Florey und Chain Penicillin zum ersten Breitspektrum-Antibiotikum werden ließ, und dafür erhielten sie 1945 den Nobelpreis für Medizin.<sup>[2,3]</sup>

Antibiotika (*anti-* „anstelle, gegen“ und *bios* „Leben“) bezeichnen Substanzen, die an Menschen und Säugetieren angewendet werden und spezifisch gegen Mikroorganismen wirksam sind.<sup>[4,5]</sup> Die ersten Erfolge dieser Medikamente stellten sich ab den 1940er-Jahren ein, da die durch Infektionen ausgelösten Todesfälle von 20-30 % auf 1 % reduziert werden konnte. In den folgenden 20 Jahren wurden weitere antibakteriell wirkende Medikamente entwickelt, deren modifizierte Versionen noch heute den Großteil des Marktes ausmachen und ca. 25 Milliarden US-\$ Ertrag bringen.<sup>[6]</sup>

Nach 70 Jahren Verordnung von Antibiotika gibt es heutzutage nur noch eine geringe Anzahl neuer Medikamente dieser Art. Der Forschungsschwerpunkt liegt auf der Suche nach Reserveantibiotika, was nur geringe Gewinne erwarten lässt. Gleichzeitig steigen die Ausgaben für Forschung und Entwicklung immer weiter an, sodass nur noch 1/3 der großen Pharmafirmen an der Entwicklung neuer Antibiotika beteiligt sind.<sup>[6]</sup>

## 1.2 Antibiotikaresistenzen

Im Zusammenhang mit Antibiotika ist in den letzten Jahren immer wieder von Patienten zu lesen, die wegen einfacher Verletzungen oder vorzunehmender Eingriffe ins Krankenhaus gingen und kurze Zeit später erhebliche Infektionen zu beklagen hatten.<sup>[7]</sup> Dies sind Fälle von nosokomialen Infektionen, von denen eine halbe bis eine Million Deutscher jedes Jahr betroffen sind.<sup>[7]</sup> Dafür verantwortlich sind MRSA (gegen das Standardantibiotikum Methicillin resistente Staphylococcus aureus), die synonym auch als multiresistente (gegen mindestens drei Antibiotika-resistente) Erreger bezeichnet werden. Neben den in Krankenhäusern erworbenen, sogenannten hMRSA, gibt es auch cMRSA (community MRSA oder in der Gemeinschaft erworbene MRSA), die beim Sport, in der Sauna oder sogar durch Geschirr- oder Spielzeugaustausch übertragen werden können.<sup>[7]</sup>



Schon ein Jahr nach Einführung eines neuen Antibiotikums entwickeln die ersten Bakterien Resistenzen und können diese auch mit anderen Keimen austauschen. Mit der ersten Dosis beginnen Bakterien der Darmflora einen Mechanismus zu entwickeln (erworbene Resistenz), um von dem eingesetzten Medikament nicht geschädigt zu werden.

Zu diesen Mechanismen zählen:<sup>[8]</sup> 1. Die Inaktivierung der Antibiotika durch modifizierte Enzyme (z. B. zerstören  $\beta$ -Lactamasen die entsprechenden  $\beta$ -Lactame oder Chloramphenicol® wird durch chemische Modifikationen unwirksam gemacht).

2. Die Veränderung des Angriffspunktes (Targets) durch Methylierung der ribosomalen RNA führt zur Resistenz gegenüber Erythromycin und Clindamycin®.

3. Produktion neuer, unempfindlicher Targets, z. B. bei der Folatreduktase mit der Resistenz gegen Trimethoprim.

4. Die Erniedrigung der intrazellulären Konzentration des Antibiotikums durch Verstärkung der äußeren Membran (Mutation von Porinen) oder Entwicklung von Pumpen, die z. B. Tetracycline wieder aus der Zelle transportiert.

Mit längerer Behandlungszeit werden diese Resistenzen verstärkt, da der Selektionsdruck am Ende die am besten angepassten und damit resistenten Bakterien hervorbringt, wenn diese nicht durch Immunreaktion getötet werden. Da ein Teil des Medikaments ausgeschieden wird und ins Abwasser gelangt, werden auch von den dort ansässigen Bakterien Resistenzen aufgebaut, welches wiederum resistenten Keimen ermöglicht, u. a. über das Abwasser ins Grundwasser und zum Menschen zurück zu gelangen. Gleiches gilt auch für die in der Tierhaltung eingesetzten Antibiotika, was die Ausbreitung der resistenten Bakterien ebenfalls verstärkt.

In der alltäglichen Praxis besteht das Problem, dass Ärzte sowie Patienten aufgrund der unumstrittenen Wirkung und dem schnellen Genesungswunsch ohne intensive bakteriologische Tests, welche mindestens zwei Tage dauern, auf Antibiotika bestehen. Untersuchungen zeigten z. B. die Verordnung von Antibiotika in bis zu 80 % der Erkältungsfälle, obwohl diese in der Regel von Viren verursacht werden.<sup>[9-11]</sup> Deshalb ist die Entwicklung von Schnelltests nötig. Andere Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert-Koch-Instituts umfassen "die Erfassung des Problems durch Diagnostik und Bewertung der Befunde, die strikte Umsetzung etablierter Hygienemaßnahmen sowie die "Sanierung" von noch nicht erkrankten MRSA-Trägern", d. h. Beseitigung der resistenten Keime von der Körperoberfläche.<sup>[12]</sup>

Außerdem wird seit 1998 die Entwicklung der Antibiotikaresistenzen in Europa durch die EU mittels des EARS-Net (European antimicrobial resistance surveillance-Network) überwacht.<sup>[13]</sup>

Auch die Bundesregierung liefert mit der 2008 in Kraft getretenen DART (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie) ihren Beitrag zur Eindämmung von antimikrobiellen Resistenzen.<sup>[14]</sup>

Die Zusammenstellung dieser Strategien ist nötig geworden, da auch häufig eingesetzte Antibiotika, wie Fluorchinolone, unwirksam gegen MRSA sind; Die Behandlungsmöglichkeiten sind zur Vorbeugung gegen weitere Resistenzbildungen stark eingeschränkt. Besonders stark gefährdet sind die Patienten der Intensivstationen, die durch multiresistente Erreger häufig Lungenentzündungen, Wundinfektionen und Blutvergiftungen zu verzeichnen haben. Detaillierte Untersuchungen der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe haben ergeben, dass durch MRSA der Krankenhausaufenthalt um durchschnittlich fünf bis zwölf Tage verlängert wird. Dabei entstehen Mehrkosten von 6000 bis 12000 €/Patient.<sup>[15]</sup>

Neben den Multiresistenzen existieren Kreuzresistenzen, welche die Unempfindlichkeit von Bakterien gegenüber zwei oder mehr Antibiotika mit ähnlichem Wirkmechanismus bedeuten.

In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass 70 % der Bakterien, die in deutschen Krankenhäusern Infektionen verursachen, gegen mindestens ein Antibiotikum resistent sind und dass die Häufigkeit der MRSA von 1999 bis 2004 kontinuierlich bis auf 20 % angestiegen ist, seitdem aber konstant ist.<sup>[16]</sup> Die Resistenzrate gegenüber Fluorchinolon-resistenten *Escherichia coli* stieg von 4 auf 29 % (1999-2006).<sup>[16]</sup> In Südeuropa und England ist ein noch höherer Anteil in einer Untersuchung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft festgestellt worden, während nur in den Niederlanden und in Skandinavien eine deutlich niedrigere Rate von kleiner als 2 % ermittelt wurde, offensichtlich aufgrund der konsequenten Umsetzung der genannten Präventionsstrategien.<sup>[12]</sup>

### 1.3 Klassifizierung von Antibiotika

Antibiotika können u. a. aufgrund ihrer Wirkungsweise wie folgt eingeteilt werden:

- bakteriostatische (Bakterien werden an der Vermehrung gehindert)
- bakterizide (Bakterien werden zwar getötet, sind aber weiterhin physisch vorhanden)
- bakterolytische (Bakterien werden getötet und deren Zellwand aufgelöst) Medikamente.

Des Weiteren werden Antibiotika nach ihrer Herkunft eingeteilt, da sie entweder auf Naturstoffen oder synthetischen Produkten basieren.<sup>[17]</sup> Erstere wurden in der "Goldenen Ära" (ca. 1940-1960) von Mikrobiologen entwickelt und beinhalten  $\beta$ -Lactame (bakterizid; Rocephin®, Augmentin®), Aminoglycoside (bakterizid; Gentamicin®), Polyketide (bakteriostatisch; Tetracyclin), Makrolide (bakteriostatisch; Zithromax®, Biaxin®) sowie Glycopeptide (bakterizid; Vancomycin®, Teicoplanin®). Wegen der komplexen Strukturen werden die meisten dieser Antibiotika durch

Fermentation gewonnen und nicht totalsynthetisch produziert.<sup>[17]</sup>

Die ersten synthetischen Antibiotika waren die Sulfonamide (Sulphamethoxazol®, Trimethoprim®). Zu dieser Gruppe gehören außerdem die Fluorchinolone (Ciprofloxacin®, Levaquin®) und die Oxazolidinone (Zyvox®), welche seit 2000 in klinischer Benutzung sind und neben den zyklischen Lipopeptiden (seit 2005 in Verwendung) die einzigen neuartigen Antibiotika darstellen.<sup>[17]</sup>

Eine weitere Möglichkeit zur Einteilung der Antibiotika richtet sich nach dem Behandlungsansatz. So werden die Breitspektrum- und Schmalspektrum-Antibiotika unterschieden. Erstere werden gegen eine Vielzahl von Krankheitserregern eingesetzt und bieten somit die Möglichkeit, Symptome ohne Kenntnis der Ursache zu behandeln. Die Schmalspektrum-Antibiotika haben zwar einen kleineren Markt, bieten hingegen einen effektiveren Einsatz gegen bestimmte Krankheitserreger. Die stärkere Nutzung dieser Medikamente würde die Nachfrage nach Breitspektrum-Antibiotika reduzieren, somit würden die pathogenen Bakterien und Pilze weniger schnell universelle Resistenzen bilden, und die "Lebensdauer" neuer Antibiotika würde erhöht werden. Allerdings sind hohe Entwicklungskosten nötig, so dass heute oft Kombinationstherapien verwendet werden. So werden z. B. Sulphamethoxazol und Trimethoprim (Co-Trimoxazol®) zur Behandlung von Harntraktinfektionen verwendet oder eine Kombination von Amoxicillin und Clavulanat (Augmentin® - meist verkauftes Antibiotikum 2001) zur Behandlung von Infektionen eingesetzt, die durch  $\beta$ -Lactamase-Produzenten ausgelöst werden.<sup>[17]</sup>

Somit hat sich die Situation seit Flemings Penicillin-Entdeckung drastisch verändert und die zunehmende Gefahr durch multiresistente Bakterien macht die Erforschung neuer Antibiotika und vor allem neuer Wirkmechanismen zu einem wichtigen Ziel.

## 2 Kenntnisstand

### 2.1 Targets für Antibiotika

Im Wesentlichen existieren vier verschiedene Targets, die von antibakteriell wirkenden Medikamenten adressiert werden: Dies sind die Zellwand-Biosynthese, die Proteinbiosynthese, die DNA-Replikation und der Folsäure-Metabolismus.

Der Ablauf der genannten Prozesse sowie die möglichen Angriffsorte verschiedener Antibiotika sind in Abb. 1 zusammengestellt.

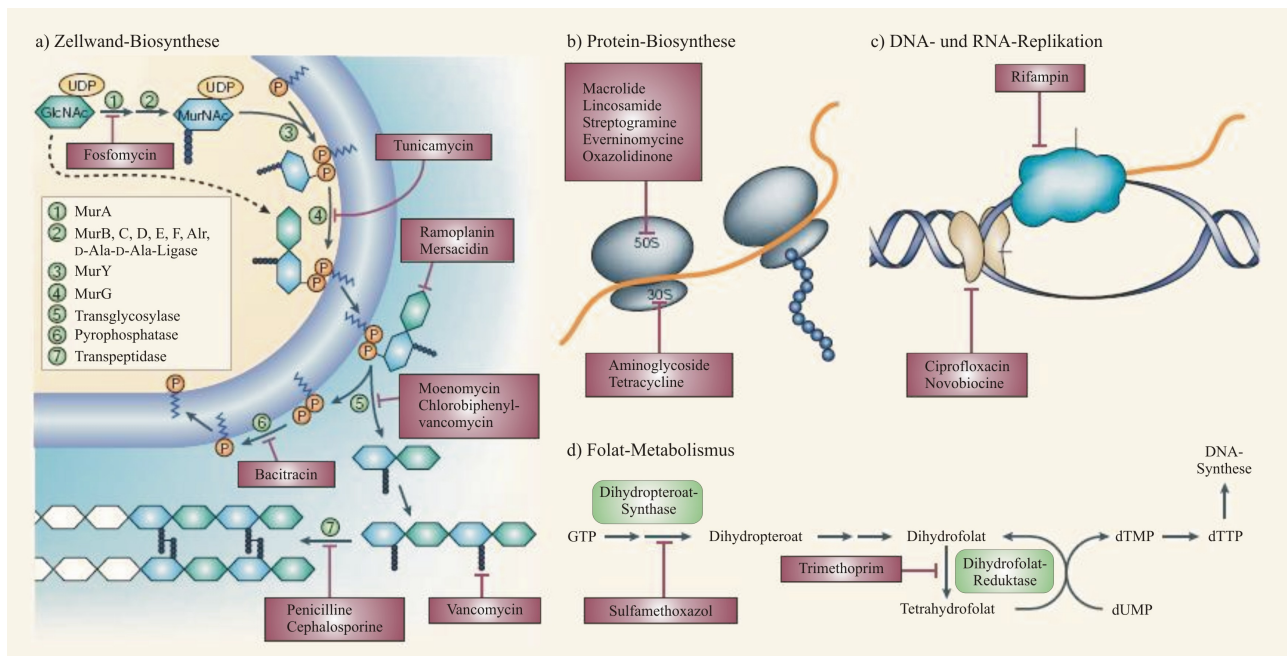


Abb. 1 Antibiotika und ihre Targets (aus Lit. 17)

Die Zellwandbiosynthese **a**, insbesondere die Peptidoglycan-Biosynthese, ist ein vielversprechendes Ziel für Antibiotika, da keine vergleichbare Zellwand im menschlichen Organismus vorhanden ist, sodass eine selektive Toxizität erreicht werden kann. Bislang inhibieren die bekanntesten Medikamente, wie Vancomycin und Penicillin, die an den späten Schritten dieses Prozesses beteiligten Enzyme (Quervernetzung von Peptidoglycanen); allerdings stellen auch andere Enzyme sehr vielversprechende Ziele dar (vgl. Kapitel 2.2).

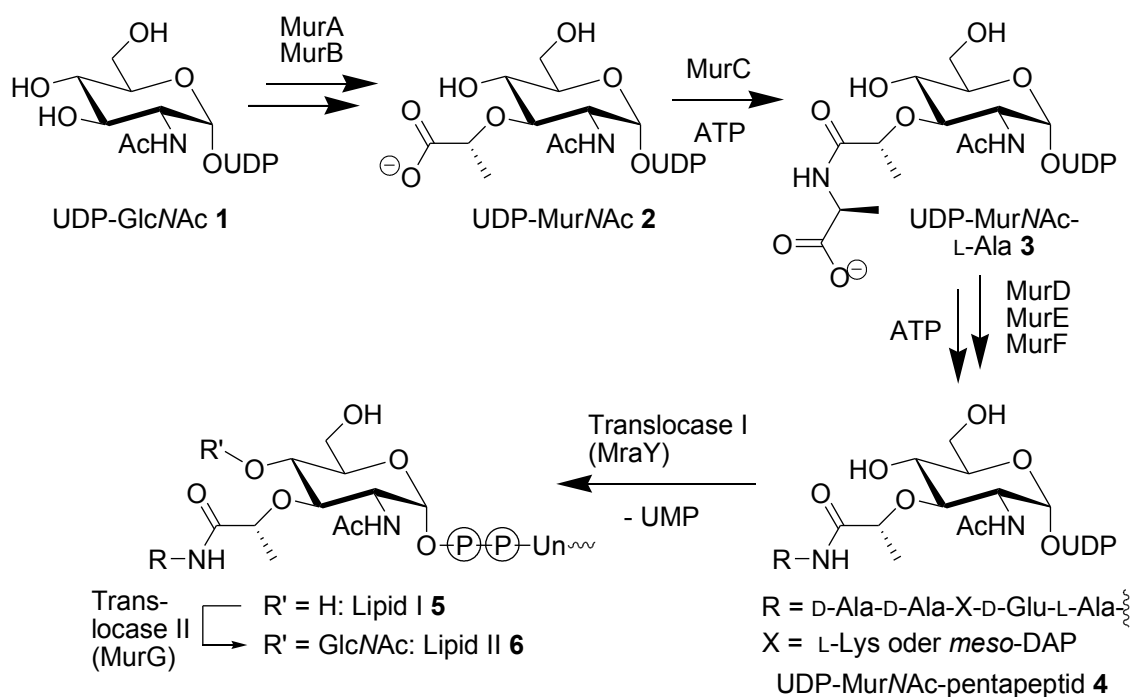
In der Proteinbiosynthese **b** können verschiedene Schritte blockiert werden, wobei die meisten Antibiotika (Makrolide, Aminoglycoside und Tetracycline) an die ribosomale RNA binden und so die Proteinbildung verhindern. Die Unterschiede zwischen den Antibiotika liegen in den konkreten

Wirkorten (verschiedene Epitope der 50S- und 30S-Untereinheiten).

Bei der DNA- und RNA-Replikation **c** binden die Antibiotika selektiv an die bakteriellen Enzyme DNA-Gyrase bzw. RNA-Polymerase und verhindern so die „Entwindung“ der DNA bzw. die Transkription. Der Folsäure-Metabolismus **d** ist essentiell für die Thymin- und DNA-Synthese und Target der Sulfonamide.

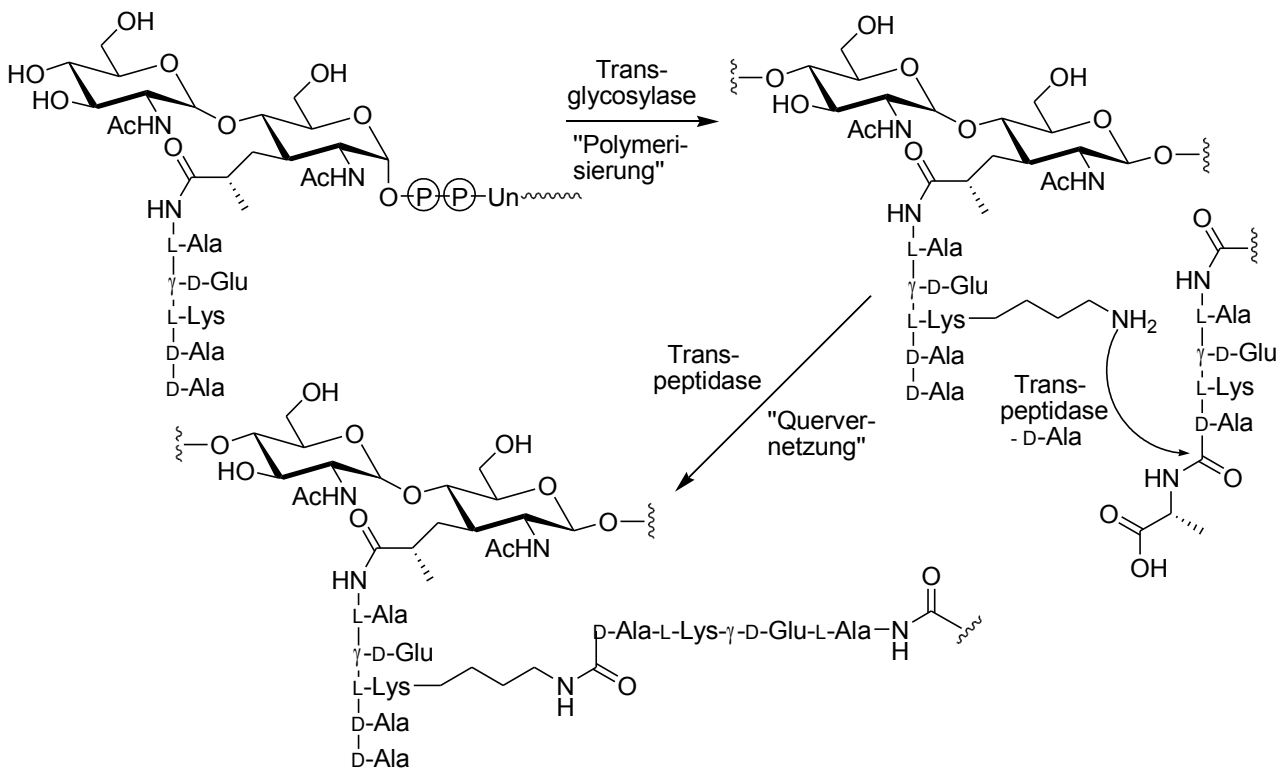
## 2.2 Peptidoglycan-Biosynthese

Trotz verschiedener Typen bakterieller Spezies ist in jeder Art ein alternierend aus  $\beta$ -1,4-verknüpften *N*-Acetylglucosamin- (GlcNAc) und *N*-Acetylmuraminsäure- (MurNAc) Zuckereinheiten aufgebautes Peptidoglycan zu finden (vielschichtiges Peptidoglycan als alleinige Zellwand in gram-positiven Bakterien). Zusätzlich gibt es außerhalb einer einschichtigen Peptidoglycanschicht eine äußere Zellmembran und eine hoch viskose Lipopolysaccharidschicht in gram-negativen Bakterien sowie in Mycobakterien eine Mycolsäureschicht. Diese sind effektive Barrieren gegen eine schnelle Penetration durch lipophile Antibiotika, die somit teilweise unwirksam gegen diese Bakterienarten sind.<sup>[18]</sup> H. C. Gram entwickelte zur Unterscheidung der Bakterien einen Farbttest mit Gentianaviolett, wobei das Ergebnis nach Waschen mit Ethanol zur Kategorisierung in grampositive und -negative Bakterien führte.<sup>[19]</sup>



**Abb. 2** Intrazellulärer Abschnitt der bakteriellen Peptidoglycan-Biosynthese

Der Ablauf der bakteriellen Peptidoglycan-Biosynthese soll im weiteren Verlauf näher erläutert werden. Zunächst ist in der Abb. 2 der intrazelluläre Abschnitt dieses Biosyntheseweges dargestellt. Ausgangspunkt ist das aktivierte Monosaccharid UDP-GlcNAc **1**, an das zunächst durch MurA eine Enolpyruvyl-Gruppe an der 3-Hydroxy-Funktion addiert wird, gefolgt von einer MurB-katalysierten Reduktion zur Lactylseitenkette unter Bildung von UDP-MurNAc **2**. Dort werden nacheinander die Aminosäuren L-Alanin (UDP-MurNAc-L-Ala **3**), D-Glutaminsäure und *meso*-Diaminopimelinsäure (DAP) oder L-Lysin durch die Aminosäureligasen MurC-E sowie das D-Alanin-D-Alanin-Dipeptid durch MurF angefügt, wodurch das UDP-MurNAc-pentapeptid **4** gebildet wird. Dieses wird anschließend durch Translocase I (MraY) an einen Undecaprenylphosphat-Lipidcarrier gebunden und bildet so Lipid I **5**. Nunmehr wird eine weitere GlcNAc-Einheit durch Translocase II (MurG) an das Lipid I gebunden. Dabei entsteht Lipid II **6**, welches auf die externe Membranseite transportiert wird, wobei der Transportmechanismus an sich und eventuell daran beteiligte Proteine bis heute noch nicht bekannt sind.



**Abb. 3** Extrazellulärer Abschnitt der bakteriellen Peptidoglycan-Biosynthese

Durch Transglycosylierung wird das Peptidoglycan aus GlcNAc-MurNAc-pentapeptid-Heterodimeren mit Hilfe von Enzymen der Familie der Penicillin-bindenden Proteine (PBP) polymerisiert.<sup>[20]</sup> Dabei wird die  $\alpha$ -Diphosphat-Undecaprenylgruppe durch die 4-Hydroxygruppe

eines GlcNAc-Restes substituiert, wobei die Konfiguration am anomeren Zentrum invertiert wird. Im letzten Schritt werden die resultierenden Biopolymere durch die Bildung von Peptidbindungen zwischen den Seitenketten-Aminogruppen von *meso*-DAP oder L-Lysin und den Carbonylgruppen von D-Alanin einer anderen Peptidseitenkette zum Peptidoglycan durch PBP quervernetzt<sup>[20]</sup> (Abb. 3). Dadurch ergibt sich die feste Struktur der Zellwand, die dem Turgordruck standhält und die Zelle somit vor Lyse sowie äußeren mechanischen Beschädigungen schützt.

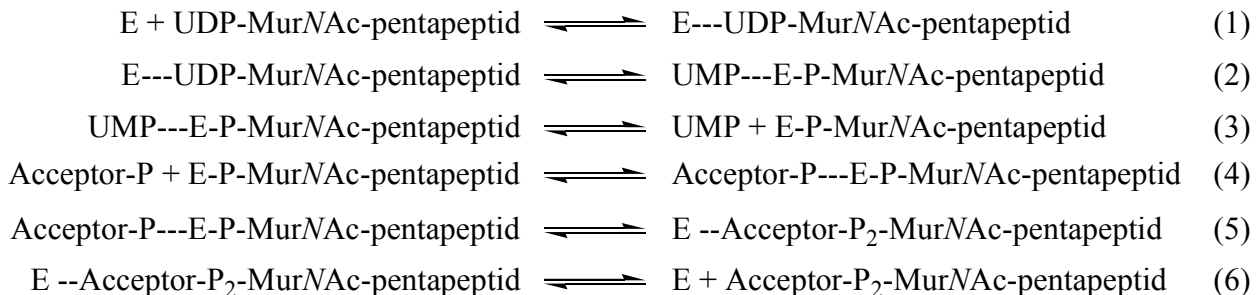
## 2.3 Das Membranprotein *MraY*

Bis heute ist die Translocase I oder *MraY* als "drug target" wenig erforscht worden, vor allem aufgrund der schwierig durchzuführenden Expression und Reinigung dieses Membranproteins, welche Mengin-Lecreux *et al.* erstmals 2004 gelungen war, sowie der intrinsischen Probleme bei der Entwicklung von Inhibitoren membranständiger Enzyme.<sup>[21]</sup> Kürzlich konnten Bernhard *et al.* *MraY* aus *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* zellfrei exprimieren, wobei gute Aktivitäten gefunden wurden. Für das aus *E. coli* isolierte *MraY* mussten allerdings noch Lipide zugesetzt werden, da das Enzym in Lösung nicht so stabil und robust war, wie das analoge Enzym aus *Bacillus subtilis*, von dem Mengen von bis zu 1.2 mg/L erhalten werden konnten.<sup>[22]</sup>

Die Konsequenz ist, dass noch kein kommerziell entwickelter *MraY*-Inhibitor als Antibiotikum auf dem Markt ist. Daraus folgt ein vielversprechendes Ziel für die Suche nach neuen antibakteriell wirkenden Medikamenten,<sup>[23,24]</sup> denn das Vorkommen von *MraY* ist zwar einerseits auf Bakterien limitiert, andererseits ist die fehlerfreie Funktion von *MraY* die Voraussetzung für die Entwicklung und das Überleben aller bakteriellen Organismen, was zu den entscheidenden Vorteilen der Translocase I als "drug target" zählt.<sup>[25,26]</sup>

Zuerst wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen der Mechanismus zur Bildung von Lipid I in *Escherichia coli*,<sup>[27]</sup> *Micrococcus luteus*<sup>[28]</sup> und *Staphylococcus aureus* untersucht.<sup>[29]</sup> Anfang der 1970er Jahre konnte hierfür ein erstes Modell postuliert werden, wobei zwei entscheidende Teilreaktionen entdeckt wurden: Die erwartete Reaktion des Undecaprenylphosphat-Lipidcarriers mit dem UDP-MurNAc-pentapeptid, wobei  $Mg^{2+}$  benötigt wird, ist reversibel und die Gleichgewichtskonstante beträgt 0.25. Zum anderen wurde durch Versuche mit Tritium-markiertem UMP eine Austauschreaktion des UMP-Restes des Eduktes UDP-MurNAc-pentapeptid bei Abwesenheit des Lipidcarriers beobachtet. In dem folgenden von Neuhaus *et al.* vorgeschlagenen Mechanismus sind die Reaktionen 1-3 für diese Austauschreaktion und die Reaktionen 1-6 für die vollständige Umsetzung zum Lipid II verantwortlich (Abb. 4).<sup>[28,30]</sup> Da die kombinierten Geschwindigkeitskonstanten für 1-3 größer als für 1-6 sind, bewirkt eine partielle Inhibierung der

Reaktionen 1-3 keine Hinderung der Umsetzung (1-6). Dieses Modell wurde durch weitere Versuche bestätigt.<sup>[31]</sup>



**Abb. 4** Teilschritte der *MraY*-vermittelten Reaktion

Ikeda *et al.* entdeckten 1991,<sup>[32]</sup> dass in *E. coli* die Translocase I das Produkt des Gens *mraY* ist. Neben dessen Klonierung und Sequenzierung<sup>[33]</sup> konnte außerdem die Abhängigkeit vom  $P_{mra}$ -Promoter gezeigt werden.<sup>[34,35]</sup>

Bezogen auf die Struktur des Enzyms Translocase I war schon früh bekannt, dass eine lipidische Mikroumgebung für die Aktivität essentiell ist,<sup>[27,29,36]</sup> und dass hydrophobe und hydrophile Domänen alternierend in der Aminosäuresequenz des Enzyms auftreten.<sup>[32]</sup> Die Topologie konnte schließlich von Mengin-Lecreulx *et al.* 1999 in einem Modell zusammengefasst werden.<sup>[37]</sup> Dabei wurde für das Membranprotein zunächst ein zweidimensionales Modell angegeben, welches beispielsweise für *MraY* aus *S. aureus* aus zehn Transmembranhelices sowie fünf cytoplasmischen und sechs periplasmischen Domänen inklusive der C- und N-Termini besteht. Für das katalytisch aktive Zentrum des ersten Membran-assoziierten Schritts in der Peptidoglycansynthese sind aber nur die cytoplasmischen Domänen entscheidend (Abb. 5).

Diese Domänen sind sowohl am katalytischen Prozess als auch an der Substraterkennung beteiligt. Dabei wird vermutet, dass die Domänen II-IV von **A** und **B** für die Wechselwirkung mit den Phosphatresten des Undecaprenyl-Lipidcarriers oder UDP-MurNAc-pentapeptides beteiligt sind (Katalyse). Die Domänen I und V von **B** sind an den Wechselwirkungen mit den Aminosäuren des Glycopeptids beteiligt (Substraterkennung). Außerdem wurde durch Vergleich mit verwandten Enzymen die fünfte cytoplasmische Domäne als Zuckererkennungsdomäne identifiziert, die spezifisch auf das UDP-N-Acetyl-D-Hexosamin reagiert.<sup>[38]</sup>

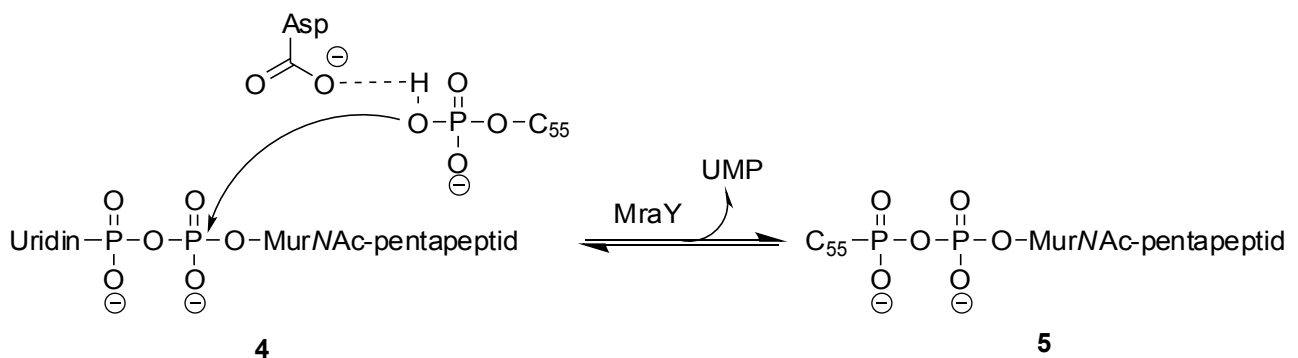
Lloyd *et al.* konnten 2004 eine Struktur des kovalenten Intermediats bestehend aus Phospho-MurNAc-pentapeptid und den nucleophilen Resten des Membranproteins Translocase I postulieren.<sup>[39]</sup>





Dabei werden die Aspartatreste Asp-115 und Asp-116 durch den  $Mg^{2+}$ -Co-Faktor chelatisiert, der wiederum an die Pyrophosphatbrücke des MurNAc-pentapeptides bindet, und Asp-267 wirkt als katalytisches Nucleophil zur Abspaltung von UMP.

Bouhss *et al.* entdeckten 2008 nach weiteren Untersuchungen mit ortsspezifischer Mutagenese mit dem bis zur Homogenität gereinigten *MraY*-Protein, dass nur ein Aspartat-Rest essentiell für die Aktivität war, da nach Mutationen der zwei anderen Aspartat-Reste immer noch eine signifikante Aktivität festzustellen war. Daraus wurde ein direkter Angriffs-Mechanismus abgeleitet, wobei der unabdingbare Aspartat-Rest 98 in der zweiten cytoplasmischen Domäne das Undecaprenylphosphat deprotoniert, welches simultan das  $\beta$ -Phosphat des MurNAc-pentapeptides **4** angreift (Abb. 7).<sup>[40]</sup>



**Abb. 7** Postulierter *MraY*-katalysierter Einschnitt-Mechanismus zur Bildung von Lipid I **5**

Zur Untersuchung und Charakterisierung neuartiger *MraY*-Inhibitoren sind Assays erforderlich, wobei nur wenige den Maßstäben des high throughput screening (HTS) genügen.<sup>[41-45]</sup> Diese sind allerdings für das Translocase I-Enzym mit gewissen Nachteilen behaftet: So wurden auch zusätzliche Aktivitäten, wie MurG, Transglycolase und Transpeptidase mitgemessen, oder die Assays sind auf Zellpräparationen angewiesen, was Auswirkungen auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse hat. Außerdem werden vor allem radioaktive Substrate verwendet; erst Blanot *et al.* entwickelten 2004 einen auf Fluoreszenzdetektion basierten HTS-Assay ausschließlich für *MraY* (bestätigt durch  $IC_{50}$ -Bestimmung für verschiedene bekannte natürliche und synthetische Translocase I-Inhibitoren), der sehr viel aussagekräftiger ist als seine zellbasierten Vorgänger.<sup>[46]</sup> Außer den erwähnten Multienzym-Assays sind bisher nur wenige ausschließlich auf MurG ausgelegte Assays bekannt.<sup>[47-49]</sup> Bezüglich der Inhibitoren wurden vor allem die Prenyl-Ketten variiert, und zwei Arbeitsgruppen kamen zu dem Ergebnis, dass nicht die der Natur am nächsten kommenden Substrate die höchste Aktivität zeigten, sondern solche mit ca. halb so langen Ketten ( $C_{35}$  statt  $C_{55}$ ). Außerdem wurden die besten Reaktionsbedingungen ermittelt und folgende interessante Aspekte entdeckt: So sind 35 % DMSO nötig, um Löslichkeitsprobleme zu umgehen,

und auch MurG katalysiert die entsprechende Rückreaktion (von Lipid II zu Lipid I), allerdings in weniger starkem Ausmaß als *MraY*. 2005 konnten de Sousa *et al.* einen kombinierten *MraY*- und *MurG*-Assay etablieren, der das Screening neuer Antibiotika ermöglicht. Allerdings mussten Membranen von *E. coli* verwendet werden, da diese keine PBP-Proteine beinhalten, denn die direkte Weiterreaktion von Lipid II zum Peptidoglycan ist ein bekanntes Problem bei der Verwendung von anderen Membranen.<sup>[50]</sup>

Der Forschungsschwerpunkt liegt im Moment aber vor allem bei *MraY*, vor allem im Bereich der HTS-geeigneten Assays und der Ermittlung der Proteinstruktur.

## 2.4 Muraymycine

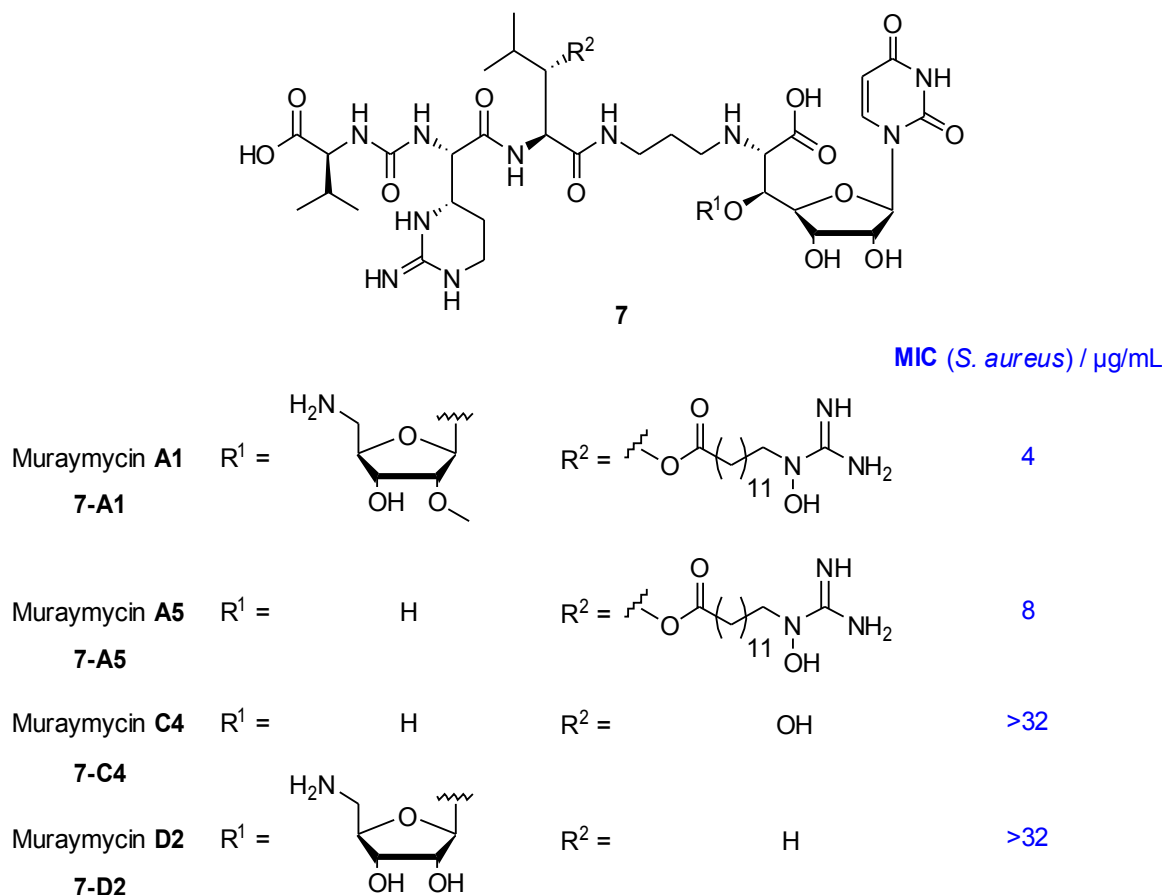
Als *MraY*-Inhibitoren sind folgende nichtklinische Antibiotika bekannt: das Protein E, die Caprazamycine, Liposidomycine, Capuramycine, Fettsäure-Nucleosid-Inhibitoren (z. B. Tunicamycine) und Peptid-Nucleosid-Inhibitoren (z. B. Mureidomycine).<sup>[51,52]</sup> Außerdem spielen die Muraymycine in der aktuellen Forschung eine wichtige Rolle, welche im weiteren Verlauf im Mittelpunkt stehen sollen. Abgesehen vom Protein E ist all diesen *MraY*-Inhibitoren gemeinsam, dass sie strukturell dem Substrat UDP-MurNAc-pentapeptid **4** entfernt ähnlich sind, sodass ein kompetitiver Mechanismus nahe liegt.

McDonald *et al.* berichteten 2002 erstmals über die aus *Streptomyces* spp. LL-AA896 gewonnene Muraymycin-Familie.<sup>[53]</sup> Dabei wurden 19 Komponenten chromatographisch getrennt, die sich in der Aminoribose R<sup>1</sup> und der Lipidkette R<sup>2</sup> unterscheiden. Die wichtigsten Vertreter von **7** mit entsprechenden Aktivitäten sind in Abb. 8 zusammengestellt. Diese Naturstoffe bestehen aus dem 5'-Aminosäure-modifizierten Nucleosid Uridin, das an einen weiteren Zucker (Aminoribose) und einen Aminopropyl linker gebunden ist. An letzteren ist eine peptidische Einheit aus lipidiertem Hydroxyleucin sowie aus Epicapreomycinidin, Harnstoff und Valin geknüpft.

Die bemerkenswerte nicht-proteinogene Aminosäure Epicapreomycinidin kommt in allen 19 isolierten Derivaten vor. Für die Aktivität wurde dem Fettsäurerest und dem Aminozucker eine entscheidende Bedeutung zugewiesen. Insgesamt wurde festgestellt, dass alle getesteten Komponenten Inhibitoren von *MraY* sind und die Lipid II-Bildung verhindern. Dabei wurden Staphylococci, Enterococci und gram-negative Bakterien untersucht (z. B. MIC = 0.027 µg/ml, minimale Inhibitorkonzentration von Muraymycin **A1** gegenüber einem mutierten *E. coli* Stamm, vergleichbar mit Liposidomycin und Mureidomycin A).

Lin *et al.* entwickelten semisynthetische Derivate dieser Antibiotika und testeten diese auf ihre antibakterielle Aktivität.<sup>[54]</sup> Im Mittelpunkt stand dabei die Einführung lipophiler Gruppen an der

primären Aminofunktion der Aminoribose und an der sekundären Aminogruppe der Aminopropyleinheit.



**Abb. 8** Struktur einiger Muraymycine 7

Dabei wurde festgestellt, dass disubstituierte Derivate keine Aktivität (jeweils gegen verschiedene Bakterienstämme) zeigten, im Gegensatz zu Muraymycin-Derivaten, die ausschließlich an der sekundären Aminogruppe substituiert wurden. Die Aktivitäten waren dabei von der Lipophilie der eingeführten Gruppe abhängig. Daraus wurde gefolgert, dass die Fettsäure für die Penetration der Membran essentiell ist, da sich das aktive Zentrum von MraY im Cytoplasma befindet. Außerdem wurde für das primäre Amin der Aminoribose ein ähnlicher Mechanismus wie bei den Mureidomycinen, vermutet d. h. das Amin bindet in der aktiven Tasche von MraY an den  $\text{Mg}^{2+}$ -Co-Faktor.

Yamashita *et al.* synthetisierten verkürzte Muraymycin-Derivate durch Aldolreaktion an einem 5'-Uridinaldehyd.<sup>[55]</sup> Epicapreomycinid wurde hierbei durch Arginin ersetzt und der 5'-Aminozucker als auch die Fettsäure weggelassen. Die Aktivitätsuntersuchungen an verschiedenen gram-positiven Bakterien ergab ähnliche *in vivo*-Aktivitäten, eine Bevorzugung der (5'*R*)-Derivate am Uridin sowie

eine Aktivitätsverminderung durch Entschützung der Verbindungen.

Matsuda *et al.* konnten 2010 schließlich die erste Totalsynthese von (-)-Muraymycin D2 und einem seiner Epimere realisieren.<sup>[56,57]</sup>

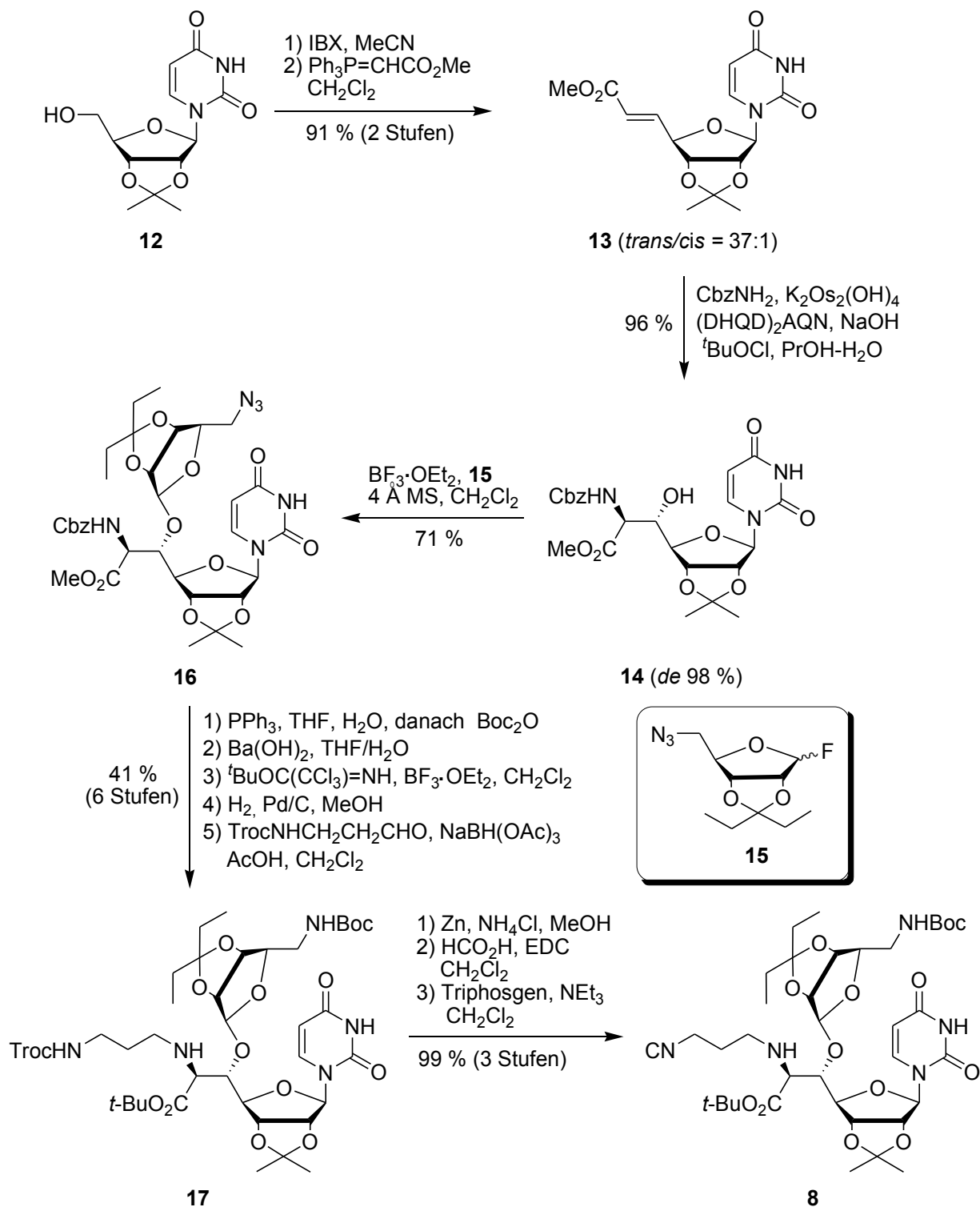


Abb. 9 Synthese des Isonitrilbausteins 8 nach Matsuda *et al.*<sup>[57,58]</sup>

Dabei wurde eine Ugi-4-Komponenten-Reaktion mit dem Aminoribose-Uridinyl-isonitril **8**, Isovaleraldehyd **9**, 2,4-Dimethoxybenzylamin **10** und der freien Säure des Valin-epicapreomycin-harnstoffs **11** (detaillierte Beschreibung siehe Kap. 2.6.) angewendet. Das Isonitril **8** wurde ausgehend vom Acetonid-geschützten Uridin **12** dargestellt (Abb. 9).<sup>[57,58]</sup>

Nach IBX-Oxidation und C2-Verlängerung durch Wittig-Reaktion wurde das in einem *trans/cis* Verhältnis von 37:1 gebildete *trans*-Olefin **13** in exzellenter Ausbeute (96 %) und Diastereoselektivität (*de* 98 %) unter Sharpless-Bedingungen zu **14** aminohydroxyliert. Der primäre Alkohol **14** wurde anschließend  $\beta$ -selektiv ( $\beta/\alpha = 24:1$ ) mit Bortrifluorid und dem Ribosyldonor **15** in guter Ausbeute zum Azid **16** umgesetzt, das nach Umkristallisation das reine  $\beta$ -Anomer **16** in 71 %-iger Ausbeute lieferte. Durch Staudinger-Reduktion mit Triphenylphosphin und direkte Boc-Schützung konnte das *N*-Boc-Aminoribose-Derivat dargestellt werden. Verseifung mit Bariumhydroxid und Veresterung mit *tert*-Butyl-trichloracetimidat, hydrogenolytische Cbz-Spaltung und reduktive Aminierung mit Troc-geschütztem 3-Aminopropionaldehyd lieferte den geschützten Isonitril-Vorläufer **17** in guter Ausbeute von 41 % über sechs Stufen. Troc-Spaltung mit Zink, Formylierung mit Ameisensäure und EDC und finale Umsetzung mit Triphosgen und Triethylamin lieferte den Isonitrilbaustein **8** in 25 % Gesamtausbeute über 13 Stufen.

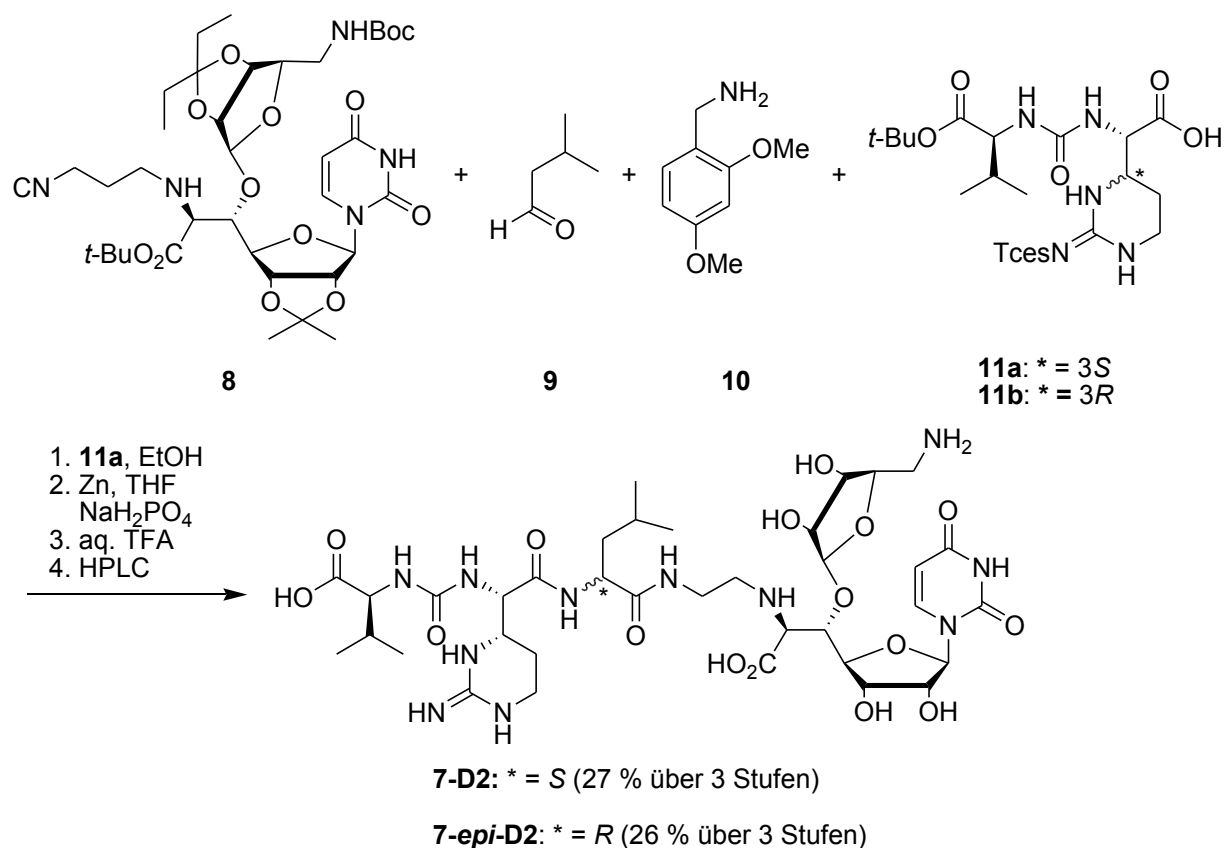


Abb. 10 Synthese von Muraymycin **7-D2** und **7-epi-D2** nach Matsuda *et al.*<sup>[59]</sup>

Die anschließende Ugi-Reaktion lieferte ein 1:1-Diastereomergemisch, das nach globaler Entschützung per HPLC getrennt wurde, sodass die Epimere **7-D2** und **7-*epi*-D2** mit einer Gesamtausbeute von 3.4 % bzw. 3.3 % über 29 Stufen erhalten werden konnten (Abb. 10).

Diese Verbindungen wurden biologisch getestet und lieferten sehr gute Aktivitäten gegen *MraY* aus *Bacillus subtilis* ( $IC_{50} = 0.01 \mu\text{M}$  bzw.  $0.09 \mu\text{M}$ ,<sup>[59]</sup>  $IC_{50}$  ist die mittlere inhibitorische Konzentration, die notwendig ist für eine 50 %-ige Inhibition).<sup>[60]</sup> Aufgrund der fehlenden Lipidkette konnte aber keine antibakterielle Aktivität *in vivo* beobachtet werden. Deshalb synthetisierten Matsuda *et al.* weitere Mimetika, die durch die Verwendung von Aldehyden mit unterschiedlichen Alkylketten gebildet wurden.<sup>[59]</sup> Dabei wurden die besten Ergebnisse für Muraymycine gemessen, die mit einer einfachen C-15-Alkylkette ausgestattet waren (MIC-Werte: 2-4  $\mu\text{g/mL}$ , sowohl gegen MRSA als auch VRE). Die  $IC_{50}$ -Werte waren etwas schlechter als beim Naturstoff **7-D2**, aber immer noch sehr gut ( $0.33 \mu\text{M}$  bzw.  $0.74 \mu\text{M}$ ). Außerdem wurde ein stark verkürztes Muraymycin mit der Alkylkette direkt am Stickstoff des Ribosyl-Uridylglycins synthetisiert. Dabei wurde eine deutlich schlechtere Aktivität gegen *MraY* ( $IC_{50} 5 \mu\text{M}$ ) und die getesteten Bakterien (MIC 32-64  $\mu\text{g/mL}$ ) beobachtet, sodass der Peptideinheit eine wichtige Rolle zukommt. Matsuda *et al.* bauten ihre Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung aus und studierten den Einfluss der Peptideinheit.<sup>[61]</sup> Dazu wurden für den Säurebaustein Valinharnstoff-Derivate mit Epicapreomycin, seinem Epimer Capreomycin, Arginin und Ornithin verwendet. Außerdem wurde zur Ermittlung der Funktion von Valin nur Epicapreomycin in der Ugi-4-Komponenten-Reaktion verwendet. Auswertung der MIC-Werte ergab, dass alle Mimetika eine ähnliche gute Aktivität zeigten (1-8  $\mu\text{g/mL}$ , sowohl gegen MRSA als auch VRE). Des Weiteren wurde festgestellt, dass das neu gebildete Stereozentrum am Leucin keinen Einfluss auf die Aktivität hatte. Ebenso spielte das Epicapreomycin eine untergeordnete Rolle, da die Verwendung von Arginin und Capreomycin sogar bessere Werte als der Naturstoff lieferte (MIC 1-4  $\mu\text{g/mL}$ ). Die Verwendung von Ornithin inkl. Valinharnstoff und dem Epicapreomycin ohne Valinharnstoff lieferte etwas geringere Aktivitäten, wobei immer noch sehr potente Antibiotika vorlagen. Um den Einfluss des Valin-Harnstoff-Motivs zu untersuchen wurden Ornithin, Arginin und Methionin als terminale Aminosäure erprobt, was vergleichbar gute MIC-Werte von 4-8  $\mu\text{g/mL}$  ergab. Daraus folgt, dass aus medizinischer Sicht der C-Terminus, sprich das L-Valin, nicht notwendig und das L-Epicapreomycin nicht bedeutend ist. Das Vorhandensein eines Dipeptids ist für eine gute bakterielle Aktivität aber essentiell, da dieses Motiv wahrscheinlich von der cytoplasmischen Domäne V erkannt wird. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Bindungsmodell des untersuchten Muraymycin-Mimetikums mit *MraY* postuliert (Abb. 11).

Somit bleibt festzuhalten, dass Muraymycine sehr gute Inhibitoren für *MraY* sind. Allerdings steht





Epicapreomycin ((2*S*,3*S*)-Capreomycin) **19** wurde zuerst in mikrobiell produzierten Peptiden gefunden, wie Chymostatin oder Elastatinal,<sup>[65,66]</sup> welche als Protease-Inhibitoren bekannt sind. Des Weiteren ist diese Aminosäure ein wichtiger Bestandteil der Muraymycine (s. Kapitel 2.4). Daher ist die Darstellung von Epicapreomycin ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Totalsynthese der Muraymycine.

Nachdem Herr *et al.* 1962 die chemische Struktur des Capreomycins bestimmen konnten<sup>[67]</sup> und Johnson *et al.* eine erste Annahme über die Stereochemie trafen,<sup>[68]</sup> wurde die absolute Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse von Tuberactinomycin O bestätigt.<sup>[63]</sup>

Die erste Synthese von racemischem Capreomycin bzw. Epicapreomycin gelang ebenfalls Johnson *et al.* (Abb. 13).<sup>[69]</sup>

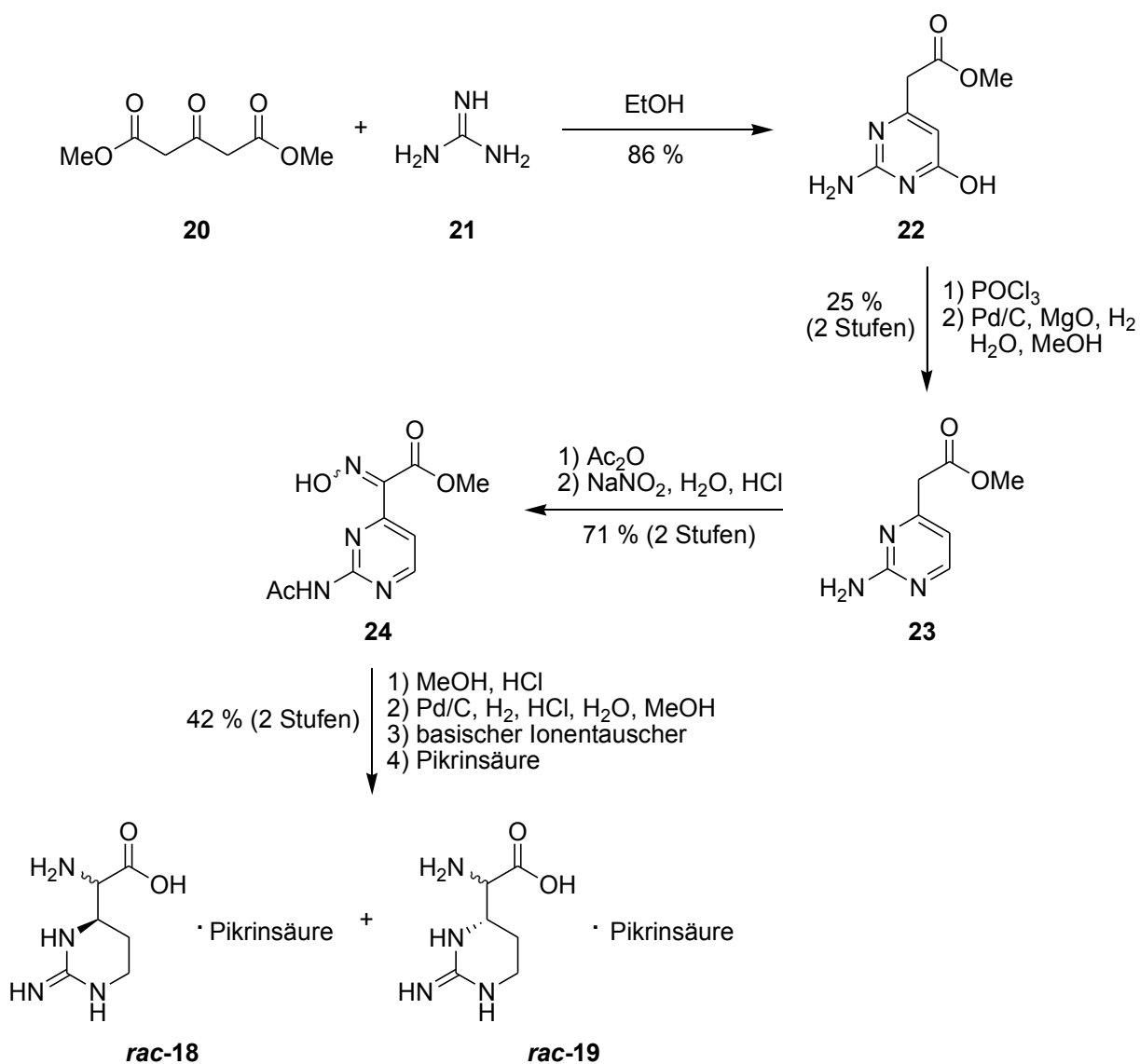


Abb. 13 Synthese von racemischem DL-(Epi)-Capreomycin *rac*-18 und *rac*-19 nach Johnson *et al.*

Als Ausgangsmaterialien dienten 3-Oxoglutaräuredimethylester **20** und Guanidin **21**, die im ersten Schritt zum Hydroxypyrimidin **22** kondensiert wurden, welches anschließend in zwei Stufen zum Pyrimidin **23** reduziert wurde. Nach Acetylschätzung des Guanidins wurde im Schlüsselschritt das Oxim **24** mit Natriumnitrit dargestellt. Durch Hydrogenolyse wurde ein Gemisch von diastereomeren Enantiomerenpaaren gebildet, welches durch Überführung in die Pikrate nach fraktionierender Kristallisation DL-Capreomycinidin *rac*-**18** und DL-Epicapreomycinidin *rac*-**19** mit einer Gesamtausbeute von 6.4 % über 7 Stufen lieferte.

Yamashita *et al.* gelang 2004 eine Optimierung dieser Synthese, wobei das racemische DL-Capreomycinidin *rac*-**18** in 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 10 % dargestellt wurde.<sup>[70]</sup>

### 2.5.2 Stereoselektive Synthesen von Shiba

Einen anderen Ansatz verfolgten Shiba *et al.* für die stereoselektive Totalsynthese von Capreomycinidin **18** und Epicapreomycinidin **19**. Dabei wurden zwei unterschiedliche Möglichkeiten zur Trennung der Stereoisomere angewendet.

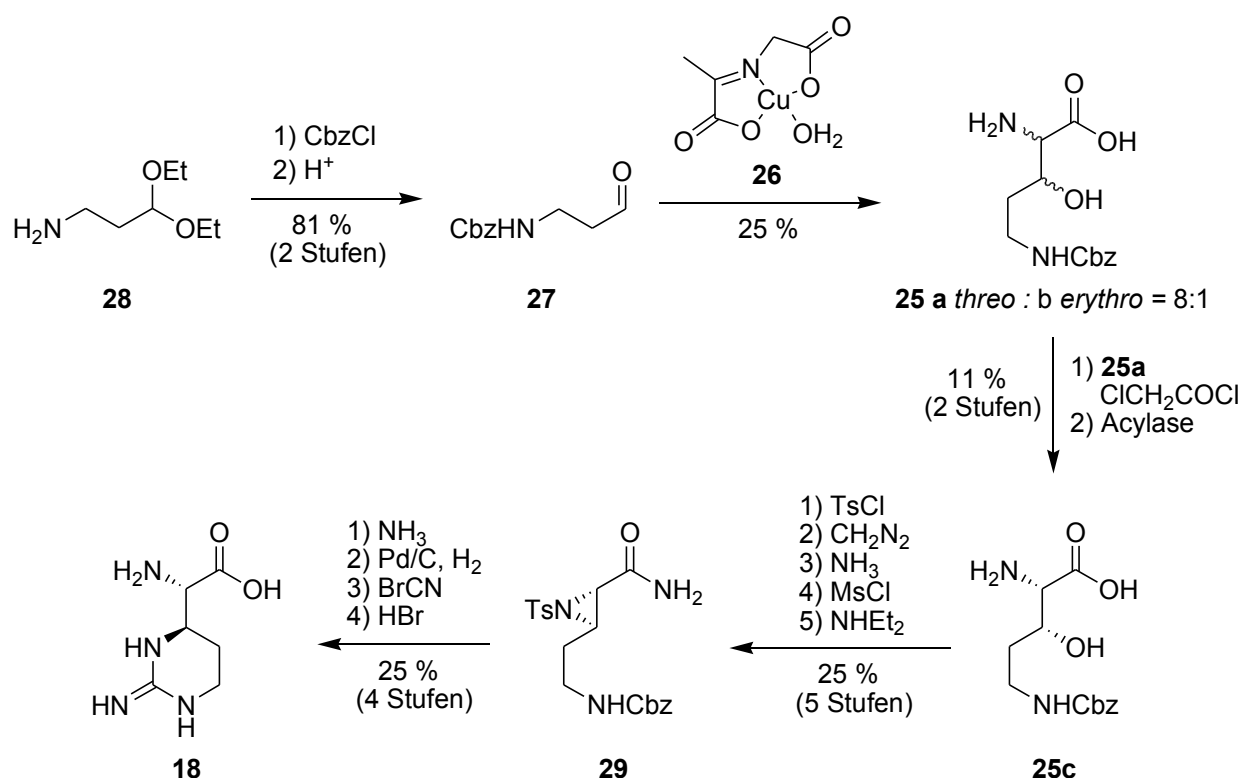


Abb. 14 Darstellung von L-Capreomycinidin **18** nach Shiba *et al.*

Eine enzymatische Variante wurde vorgestellt (Abb. 14),<sup>[71]</sup> in welcher das racemische  $\beta$ -Hydroxyornithin-Derivat **25** fraktionierend kristallisiert, chloracetyliert und mit Acylase

behandelt wurde. **25** konnte durch Aldolreaktion des Glycin-Kupferkomplexes **26** mit Cbz-geschütztem 3-Aminopropionaldehyd **27** dargestellt werden, welcher wiederum nach Cbz-Schützung und saurer Acetalspaltung von 3,3-Diethoxypropan-1-amin **28** erhalten wurde. Das dia- und enantiomerenreine (2*S*,3*R*)- $\beta$ -Hydroxyornithin **25c** wurde anschließend als Tosylat und Säureamid geschützt. Mesylierung des Alkohols und Behandlung mit Diethylamin lieferten das Aziridin **29**, welches mit Ammoniak geöffnet und mit Bromcyan guanidinyliert wurde. So konnte zum ersten Mal enantiomerenreines (2*S*,3*R*)-Capreomycin **18** in einer Gesamtausbeute von 0.14 % über 14 Stufen dargestellt werden.<sup>[71]</sup>

Die analoge Reaktionssequenz wurde ebenfalls angewendet, um Epicapreomycin **19** aus **25b** darzustellen.<sup>[72]</sup> Einzig die Enantiomerentrennung wurde leicht modifiziert. So wurde der Bis(glycinato)-Kupfer(II)-Komplex zur Darstellung von **25** verwendet. Dabei wurde ein *threo*:*erythro*-Verhältnis von 1:1 an **25** erhalten, welches aber nicht durch fraktionierende Kristallisation getrennt wurde, sondern direkt weiter umgesetzt wurde (entsprechend Abb. 14). *Shiba et al.* konnten in der enzymatischen Reaktion sowohl enantio- als auch diastereomerenrein das *erythro*-Isomer des  $\beta$ -Hydroxy-L-ornithins mit (2*S*,3*S*)-Konfiguration isolieren, da das *threo*-Isomer deutlich langsamer deacetyliert wurde. Entsprechend Abb. 14 konnte analog (Guanidinylierung mit *O*-Methyl-*N*-Nitroisoharnstoff statt Bromcyan) ausgehend von **28** zum ersten Mal Epicapreomycin **19** mit einer Gesamtausbeute von 0.4 % über 14 Stufen dargestellt werden. *Shiba et al.* modifizierten diese Synthese 1978 und verwendeten 3-Phthalimidopropionaldehyd als Ausgangsmaterial,<sup>[73]</sup> welcher in einer diastereoselektiven Aldolreaktion zu *N*- $\delta$ -Phthaloyl- $\beta$ -hydroxyornithin umgesetzt wurde. Dieses 8:1-Gemisch von *threo*- zu *erythro*-Isomer konnte durch fraktionierende Kristallisation aus Wasser getrennt werden. Nachteile dieser Totalsynthesen sind die relativ hohe Stufenzahl (15) sowie die geringe Gesamtausbeute von maximal 1.0 %.<sup>[73]</sup>

### 2.5.3 Asymmetrische Capreomycin-Synthese von Williams

Williams und DeMong entwickelten eine asymmetrische Synthese für Capreomycin **18**<sup>[74]</sup> (Abb. 15). Als Edukte wurden TBDMS-geschützter 3-Hydroxy-propionaldehyd **29** verwendet, welcher zum *N*-Benzyl-Imin **30** umgesetzt wurde. Anschließende Mannich-Reaktion mit dem chiralen Oxazinon **31** lieferte **32** als Diastereomeren-Gemisch im Verhältnis 3.3:1.0. In der nachfolgenden Guanidinylierung mit dem zweifach Boc-geschützten Isothioharnstoff **33a** war nur das Hauptdiastereomer reaktiv. Hexahydropyrimidin **34** wurde schließlich unter Mitsunobu-Bedingungen aus dem primären Alkohol **35** dargestellt.

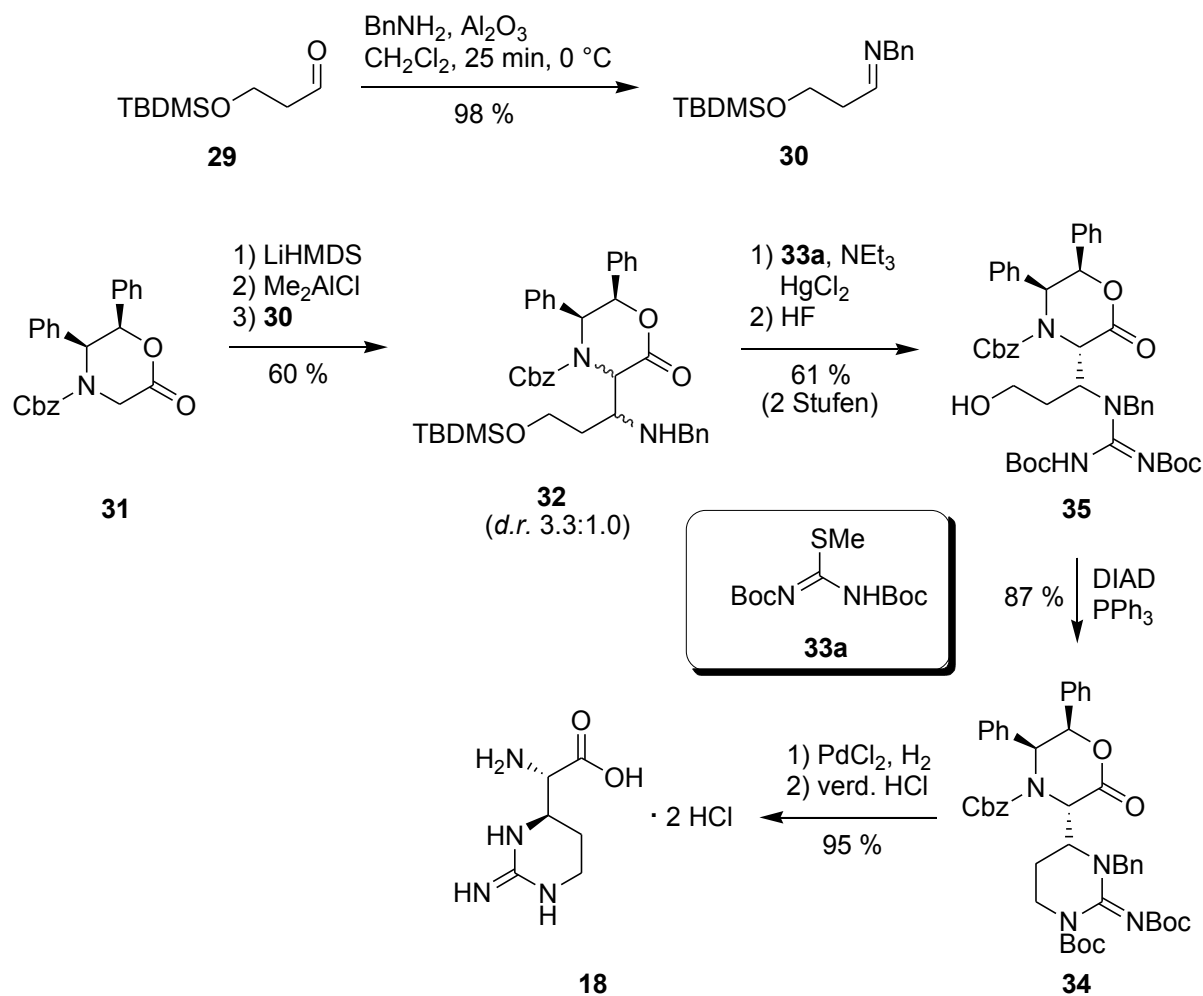


Abb. 15 Synthese von L-Capreomycin **18** nach Williams *et al.*

Insgesamt konnte Capreomycin **18** mit 28 % Gesamtausbeute über 6 Stufen synthetisiert werden. Dies stellte die erste enantiomerenreine Totalsynthese dieses wichtigen Fragments vieler natürlich vorkommender Antibiotika mit akzeptabler Ausbeute dar, allerdings kann aufgrund der intrinsischen Diastereoselektivität auf diese Weise Epicapreomycin **19** nicht dargestellt werden. Zur Steigerung der Diastereoselektivität wurden verschiedene Enolatmotive getestet, die durch sterisch anspruchsvollere Schutzgruppen die Diastereoselektivität verbesserten, aber eine Guanidinylierung verhinderten, so dass keine weitere Optimierung erzielt wurde.<sup>[75]</sup>

#### 2.5.4 Asymmetrische Capreomycin-Synthese von Zabriskie

Bei der Biosynthese von Streptothricin wurde Capreomycin **18** als Intermediat postuliert,<sup>[76]</sup> woraufhin Zabriskie *et al.* die Totalsynthese eines <sup>13</sup>C-markierten Derivats vorstellten. Ausgehend von Garner-Aldehyd **36** wurde in einer Grignard-Reaktion der Allylalkohol **37** mit einem

Diastereomerenverhältnis von 2:1 erhalten.<sup>[77]</sup> Zur Darstellung von Capreomycin **18** wurde die Synthese mit dem unterschüssigen Diastereomer weitergeführt. Trennung der Diastereomere war auf der Stufe der Silylether **38** und noch effektiver auf der Stufe der primären Alkohole **39** möglich.

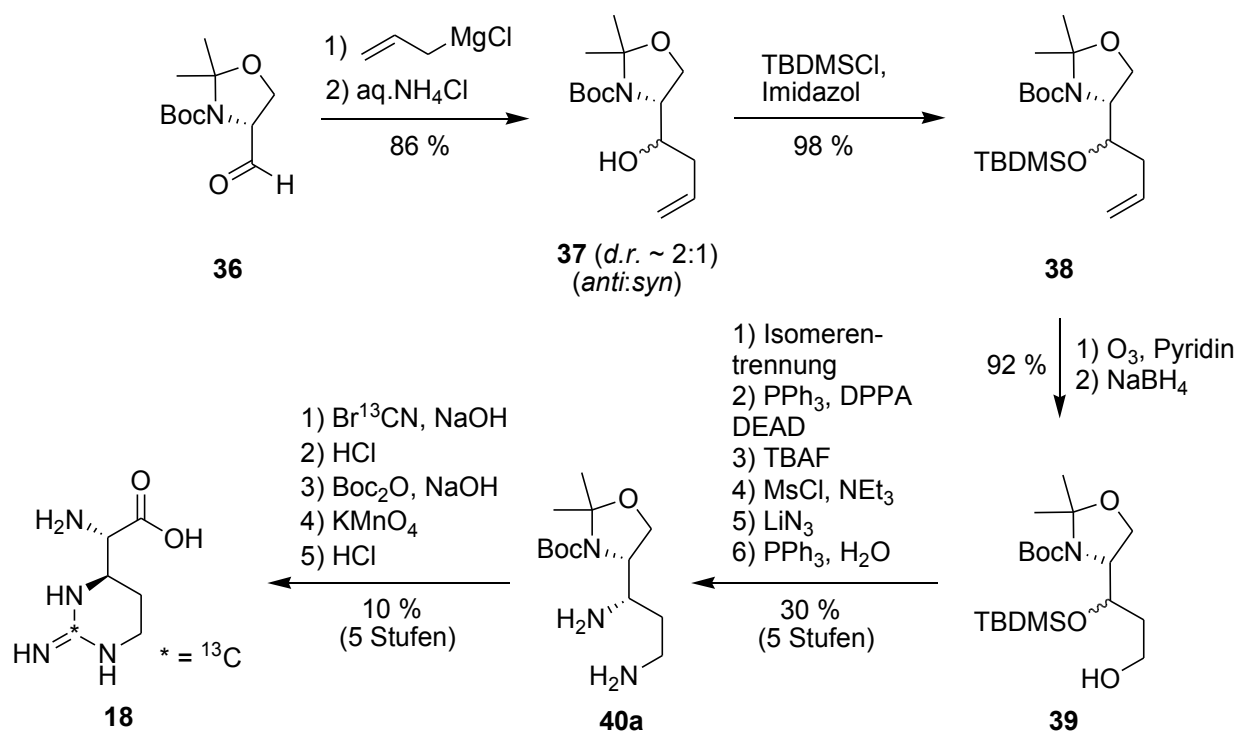


Abb. 16 Darstellung von L-Capreomycin **18** nach Zabriskie *et al.*

Diazidbildung und Staudinger-Reduktion führten zum Oxazolidinpropandiamin **40a** als entscheidendem Zwischenprodukt, welches mit [<sup>13</sup>C]-Bromcyan guanidinyliert wurde und in vier weiteren Stufen Capreomycin **18** (Gesamtausbeute 2.3 % über 13 Stufen) lieferte (Abb. 16).

### 2.5.5 Asymmetrische Synthesen der Muraymycin-Bausteine **11** von Matsuda

Im Rahmen der Totalsynthese von Muraymycin D2 konnten Matsuda *et al.* einen weiteren synthetischen Zugang sowohl zu den Aminosäuren Capreomycin **18** und Epicapreomycin **19** schaffen als auch die Harnstoffdipeptide mit **18** bzw. **19** und L-Valin als Bausteine für die Muraymycine synthetisiert werden.<sup>[78]</sup>

Entscheidender Schritt dieser Synthese war die Rhodium-katalysierte Nitren-C-H-Insertion des Sulfamats **41** (Katalysator: Rh<sub>2</sub>esp<sub>2</sub>; esp =  $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -Tetramethyl-1,3-phenyldipropionsäure), welches nach Optimierung aus D-Tyrosin **42** in sechs Stufen in 42 % Ausbeute dargestellt werden konnte (Abb. 17).<sup>[57,78]</sup> Aufgrund anfänglicher Probleme mit der Regio- und Diastereoselektivität<sup>[57]</sup> wurde

schließlich Phthaloyl als Stickstoffschutzgruppe gewählt und die Säure als Phenylring maskiert. Dies ermöglichte die C-H-Insertion an benzylicher Position. Somit konnte das gewünschte Dioxo-Oxathiazinan **43** in sehr guter Ausbeute als einziges Produkt erhalten werden. Anschließende Boc-Schutzung des freien Stickstoffs, simultane Ringöffnung, Desulfonierung und Substitution mit Cyanid lieferte das geschützte Nitril **44** in 82 %-iger Ausbeute. Nach Umschutzung des späteren  $\beta$ -Stickstoffs auf Trifluoracetyl und Hydrierung der Cyano-Gruppe konnte das primäre Amin **45** erhalten werden. Dieses wurde mit dem Tces-geschützten Isothioharnstoff **46** guanidinyliert und durch Umsetzung mit Diisopropylethylamin und Quecksilberbromid in 58 %-iger Ausbeute zu **47** zyklisiert. Oxidation des Methylphenols zur Säure mit Ruthenium(III)-chlorid und Natriumperiodat lieferte Boc- und Tces-geschütztes Epicapreomycinid **19a** über 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 8.2 %.

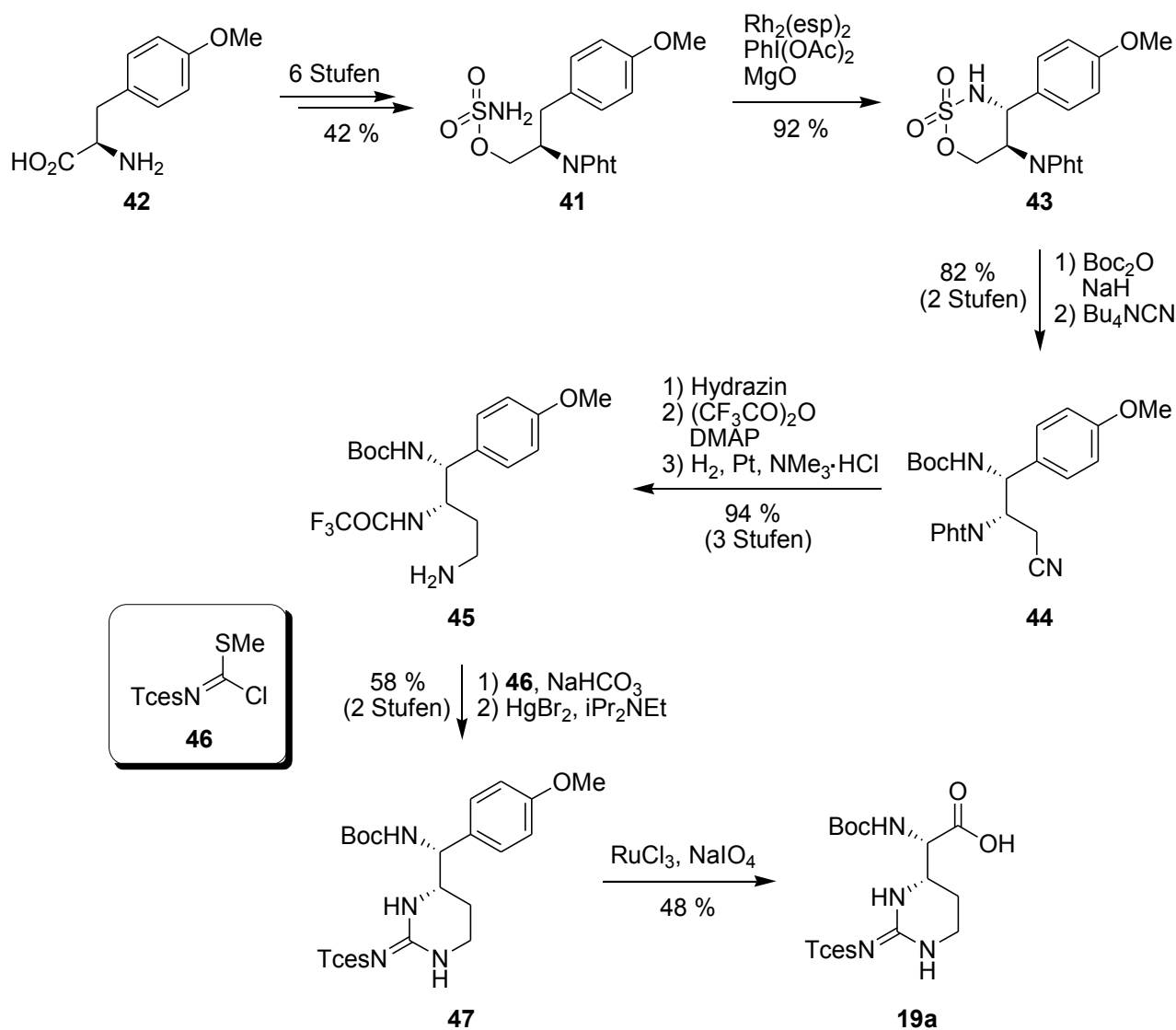


Abb. 17 Optimierte Synthese von geschütztem Epicapreomycinid **19a** nach Matsuda *et al.*

Zur Synthese des Muraymycin-Bausteins wurde die ursprüngliche Route ausgehend von geschütztem Ornithin **48** verwendet (Abb. 18),<sup>[57]</sup> welches nach drei Stufen mit 66 %-iger Ausbeute das Sulfamat **49** lieferte. Durch das freie Proton am  $\alpha$ -Stickstoff konnte eine Wasserstoffbrückenbindung gebildet werden, sodass das gewünschte Oxathiazinan **50** nach der Nitren-C-H-Insertion mit  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ , BAIB und Magnesiumoxid mit 47 % Ausbeute und in einem 1:2-Unterschub erhalten wurde.

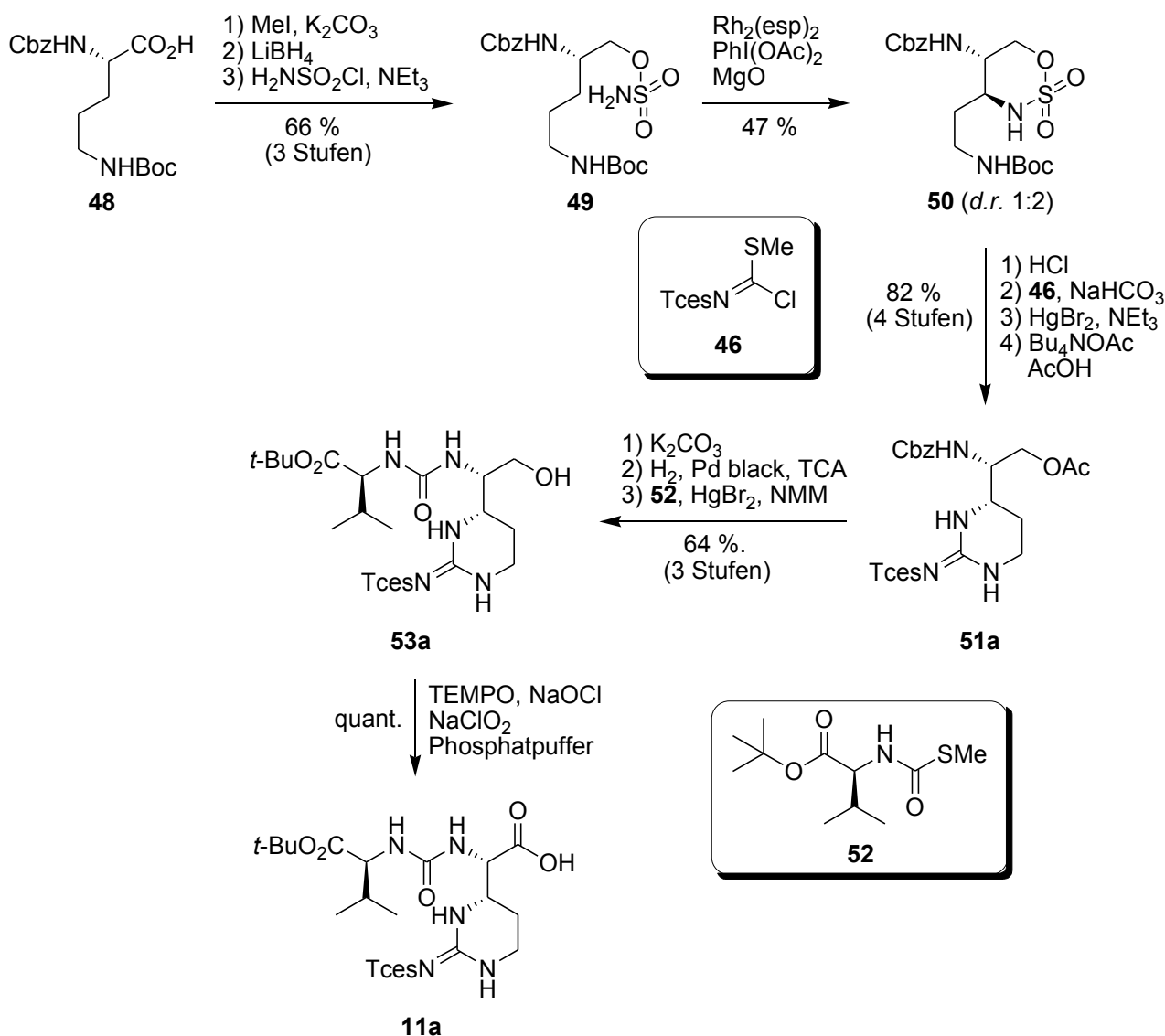


Abb. 18 Synthese des Epicapreomycin-Bausteins **11a** nach Matsuda *et al.*

Anschließend wurde nach saurer Boc-Entschützung, Guanidinylierung mit **46** und Zyklisierung mit Quecksilberbromid sowie Diisopropylethylamin und Desulfonierung mit Tetrabutylammoniumacetat das geschützte Epicapreomycinol **51a** in einer Ausbeute von 82 % erhalten. Basische und hydrogenolytische Entschützung mit Trichloressigsäure (TCA) als Additiv

zum Schutz der Tces-Gruppe, sowie Umsetzung mit dem als Thiocarbamat geschützten Valin **52**, Quecksilberbromid und *N*-Methylmorpholin (NMM) führte zum Valin-Harnstoff-Epicapreomycinol **53a**. Finale Oxidation unter TEMPO-Pinnick-Bedingungen lieferte den Epicapreomycin-Baustein **11a** über 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5.5 %. Eine analoge Syntheseroute für das überschüssige Oxathiazinan-Diastereomer **50** lieferte den Capreomycin-Baustein **11b** mit einer Gesamtausbeute von 5.0 % in 14 Stufen durch eine zusätzliche Silyletherschätzung und Entschätzung des primären Alkohols für die Hydrogenolyse und Harnstoffsynthese.

### 2.5.6 Biosynthese von Capreomycin

Bei der Untersuchung der Biosynthese von verschiedenen Glycopeptidantibiotika wie Tuberactinomycin, Viomycin und dem schon erwähnten Streptothricin ist die biosynthetische Bildung von *L*-Capreomycin **18** in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Diese konnte bei der Erforschung der Biosynthese von Viomycin in *Streptomyces vinaceus* aufgeklärt werden (Abb. 19).

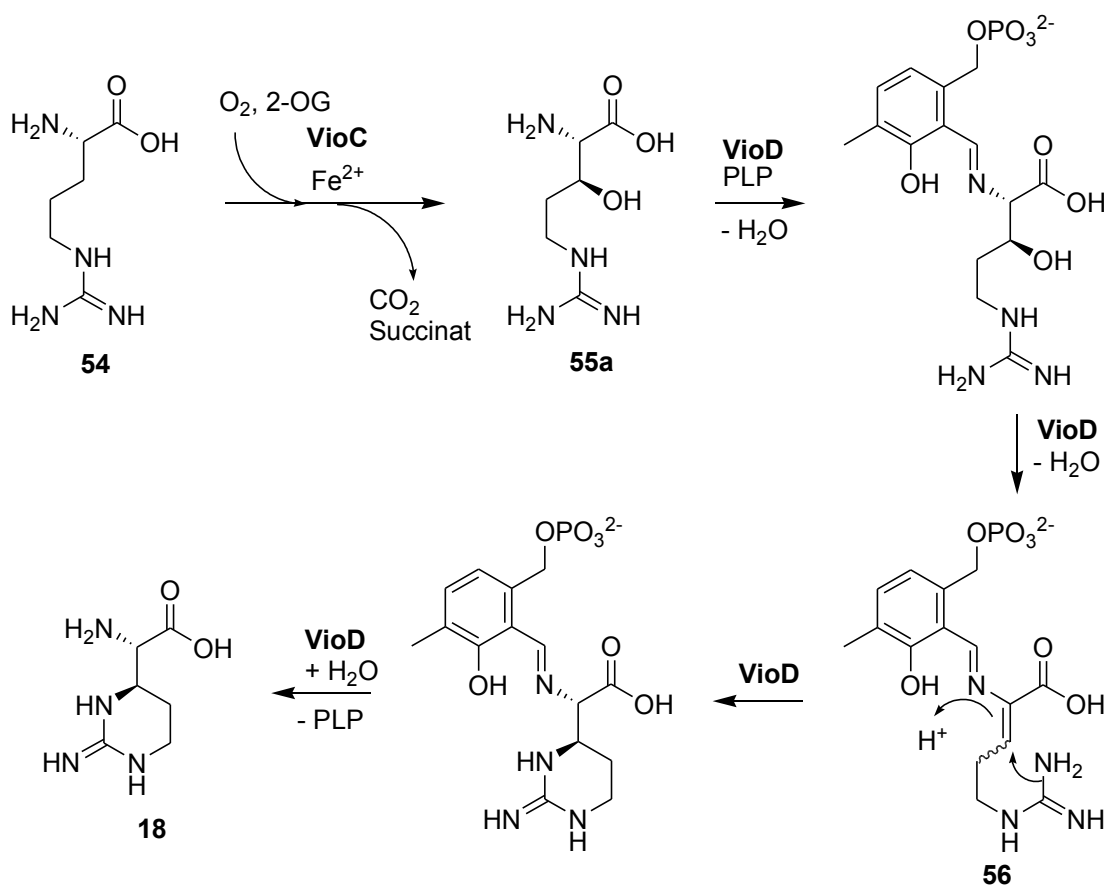


Abb. 19 Biosynthese von (2*S*,3*R*)-Capreomycin **18**

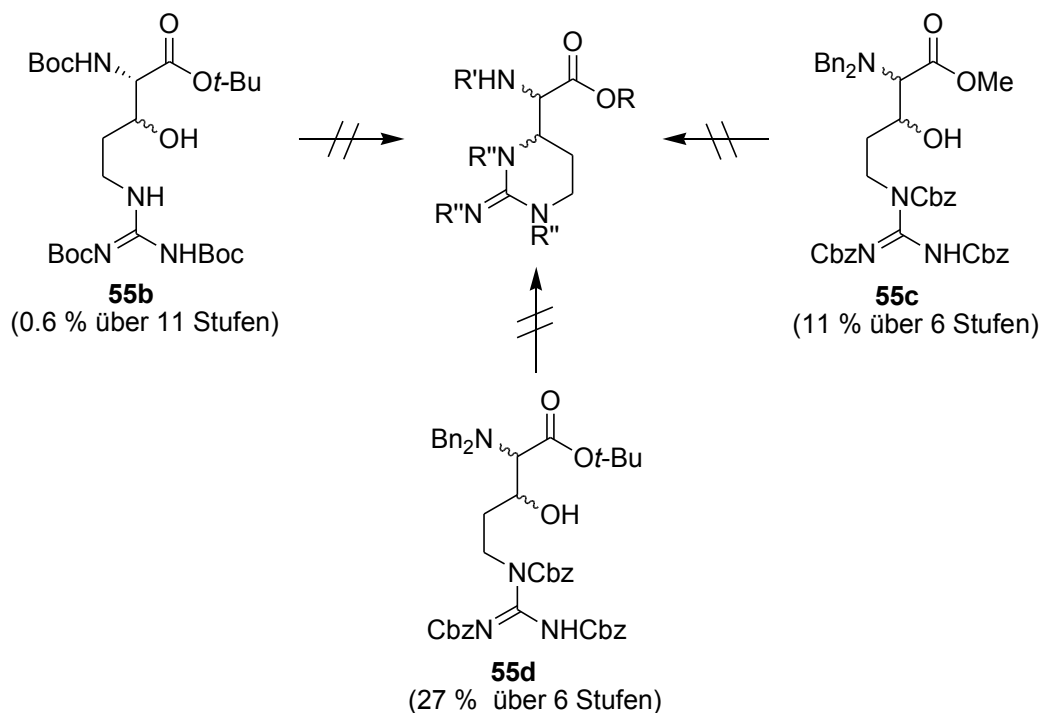


Im ersten Schritt wird L-Arginin **54** stereospezifisch zu (3*S*)-Hydroxy-L-Arginin **55a** durch eine Nicht-Häm-2-Oxoglutarat-(2-OG)-abhängige Eisen-Oxygenase (VioC) umgesetzt.<sup>[79,80]</sup> Für die weiteren Reaktionen war schon länger bekannt,<sup>[81]</sup> dass ein Wasserstoff-Atom von C-2 sowie ein Wasserstoff-Atom von C-3 abgespalten werden, womit entweder die Oxidation zum  $\beta$ -Ketoarginin oder die Eliminierung zum  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **56** als Zwischenstufe postuliert werden konnte. *Zabriskie et al.* gelang 2004 die Bestätigung letzterer Variante.<sup>[80,82]</sup> Dabei wurde entdeckt, dass im zweiten Schritt der Capreomycin-Biosynthese (3*S*)-Hydroxy-L-Arginin **55a** durch eine Pyridoxalphosphat-(PLP)-abhängige Aminotransferase (VioD) direkt zum Zielmolekül **18** umgesetzt wird. Dies ist das erste Beispiel für ein PLP-abhängiges Enzym, welches eine intramolekulare Michael-Typ-Konjugat-Addition nach vorheriger Eliminierung durchführt.<sup>[80,82]</sup> Bislang ist aber noch nicht bekannt, ob der PLP-Cofaktor kovalent über Lysylimin an VioD gebunden ist und welche Konfiguration (*E/Z*) am  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin/PLP-Addukt **56** vorliegt, da die Endkonfiguration aus beiden Stereoisomeren erhalten werden könnte. Kürzlich wurde der Biosynthese-Gencluster der Muraymycine aus *Streptomyces* sp. NRRL 30471 von Cheng *et al.* aufgeklärt und dabei wurden die funktionell gekoppelten Gene *mur16* und *mur15* als verantwortlich für die Biosynthese von Epicapreomycin identifiziert. Ersteres katalysiert analog zu VioC die  $\beta$ -Hydroxylierung zur Bildung von (3*S*)-Hydroxy-L-Arginin **55a**. Da kein zu VioD verwandtes Enzym identifiziert wurde, wird vermutet, dass *mur15* für den Ringschluss verantwortlich ist, allerdings besteht über die enzymatisch katalysierte Epimerisierung sowie den genauen Mechanismus weiterhin Unklarheit.<sup>[83]</sup>

### 2.5.7 Biomimetischer Ansatz

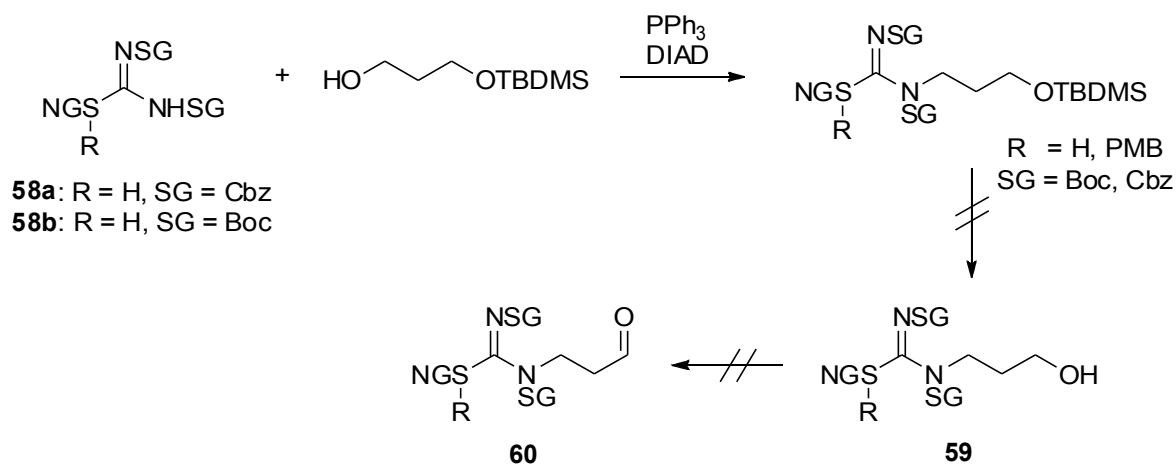
Entsprechend der vorgestellten Biosynthese von Capreomycin **18** wurde in meiner Diplomarbeit ein biomimetischer Ansatz zur Darstellung von **18** und Epicapreomycin **19** verfolgt.<sup>[84]</sup>

Dieser sah vor, geschützte  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **57** und geschützte  $\beta$ -Hydroxyarginine **55** als Vorläufer zu synthetisieren, um im Anschluss biomimetische Zyklisierungsstudien durchzuführen. Insgesamt konnten drei geschützte  $\beta$ -Hydroxyarginine **55** synthetisiert werden (Abb. 20). Zum einen wurde zur Darstellung von **55b** eine bekannte Syntheseroute mit einer 1,3-dipolaren Cycloaddition als Schlüsselschritt (0.6 % über 11 Stufen) verwendet.<sup>[85]</sup> Alternativ wurde eine verkürzte Synthese zu **55c** und **55d** mit einer racemischen Aldolreaktion als Schlüsselschritt entwickelt (11 % bzw. 27 % über 6 Stufen). Eine biomimetische Zyklisierung in Form einer Mitsunobu-Reaktion war jedoch nicht erfolgreich, da die Eliminierung gegenüber der Substitution bevorzugt war.



**Abb. 20** Biomimetische Zyklisierungsversuche verschiedener geschützter  $\beta$ -Hydroxyarginine **55**

Zur Darstellung von geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroargininen **57** wurden zwei Syntheserouten erprobt: Die erste zeichnete sich durch eine frühe Einführung der Guanidingruppe aus (Abb. 21), wobei Tris-Cbz-Guanidin **58a** gegenüber Tris-Boc-Guanidin **58b** geeigneter war. Nach Alkylierung unter Mitsunobu-Bedingungen scheiterte aber diese Syntheseroute an Schutzgruppenwanderungen bzw. -abspaltungen bei der Silylentschützung zum Guanidin-substituierten Alkohol **59** und der Instabilität der entsprechenden Aldehyde **60**.



**Abb. 21** Versuche zur Synthese von geschützten Guanidiny-substituierten Aldehyden **60**

Daraufhin wurde eine zweite Syntheseroute erprobt (Abb. 22), bei der das Guanidin erst spät eingeführt wurde und als Vorläufer einen geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroalkohol **61a** nutzen sollte. Dieser wurde nach Silylentschützung aus dem Wittig-Horner-Produkt **62a** erhalten. Als Edukte wurden 3-OTBDMS-Hydroxypropanal **29** (nach Silylschützung und Swern-Oxidation aus 1,3-Propandiol **63**) sowie Glycinphosphonat **64a** (nach Ammoniaksubstitution, Boc-Schützung, Bromierung sowie Michaelis-Arbusov-Reaktion aus *tert*-Butylbromacetat **65**) verwendet.

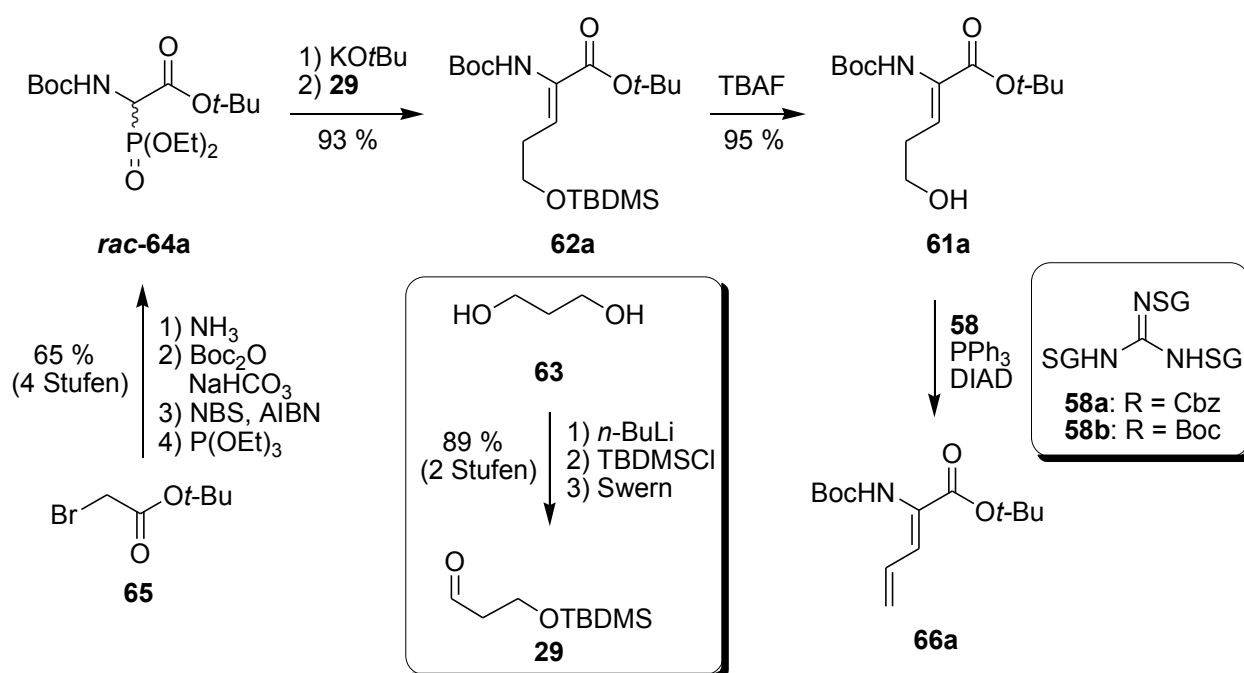


Abb. 22 Synthese des unerwünschten Nebenproduktes **66** aus dem geschützten Alkohol **61a**

Die Guanidinylierung von **61a** mit den Tris-Carbamate-geschützten Guanidinen **58** unter Mitsunobu-Bedingungen gelang jedoch nicht, da die Eliminierung zum Dien **66a** bevorzugt war.

### 2.5.8 Bekannte Synthese von geschütztem $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57a**

Bisher ist nur eine Route zur Darstellung von geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroargininen **57** bekannt (Abb. 23). Diese stammt von Shin *et al.*, welche 2000 das geschützte  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57a** zur Totalsynthese von  $\alpha,\beta$ -Didehydrokyotorphin einsetzten.<sup>[86]</sup>

Dabei wurde von 2-Oxoglutarinsäure **67** ausgegangen, welche zunächst als zweifacher Methylester geschützt, mit Benzylcarbamate kondensiert und anschließend mit Chymotrypsin A selektiv an der  $\gamma$ -Position zur  $\alpha,\beta$ -Didehydroglutaminsäure **68** entschützt wurde.<sup>[87,88]</sup> Anschließend wurde mit Natriumborhydrid und Bortrifluorid zum  $\alpha,\beta$ -Didehydroalkohol **61b** reduziert, welcher

anschließend zum Mesylat **69a** bzw. Tosylat **69b** aktiviert wurde. Substitution mit Natriumazid und 15-Krone-5-Ether lieferte das geschützte  $\alpha,\beta$ -Didehydroazid **70a** je nach Abgangsgruppe in mäßiger bis sehr guter Ausbeute. Bei der anschließenden Staudinger Reduktion wurde zunächst mit Triphenylphosphan das entsprechende Phosphazen gebildet, welches nach Hydrolyse das geschützte  $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71a** lieferte, das als leicht instabil beschrieben wurde.

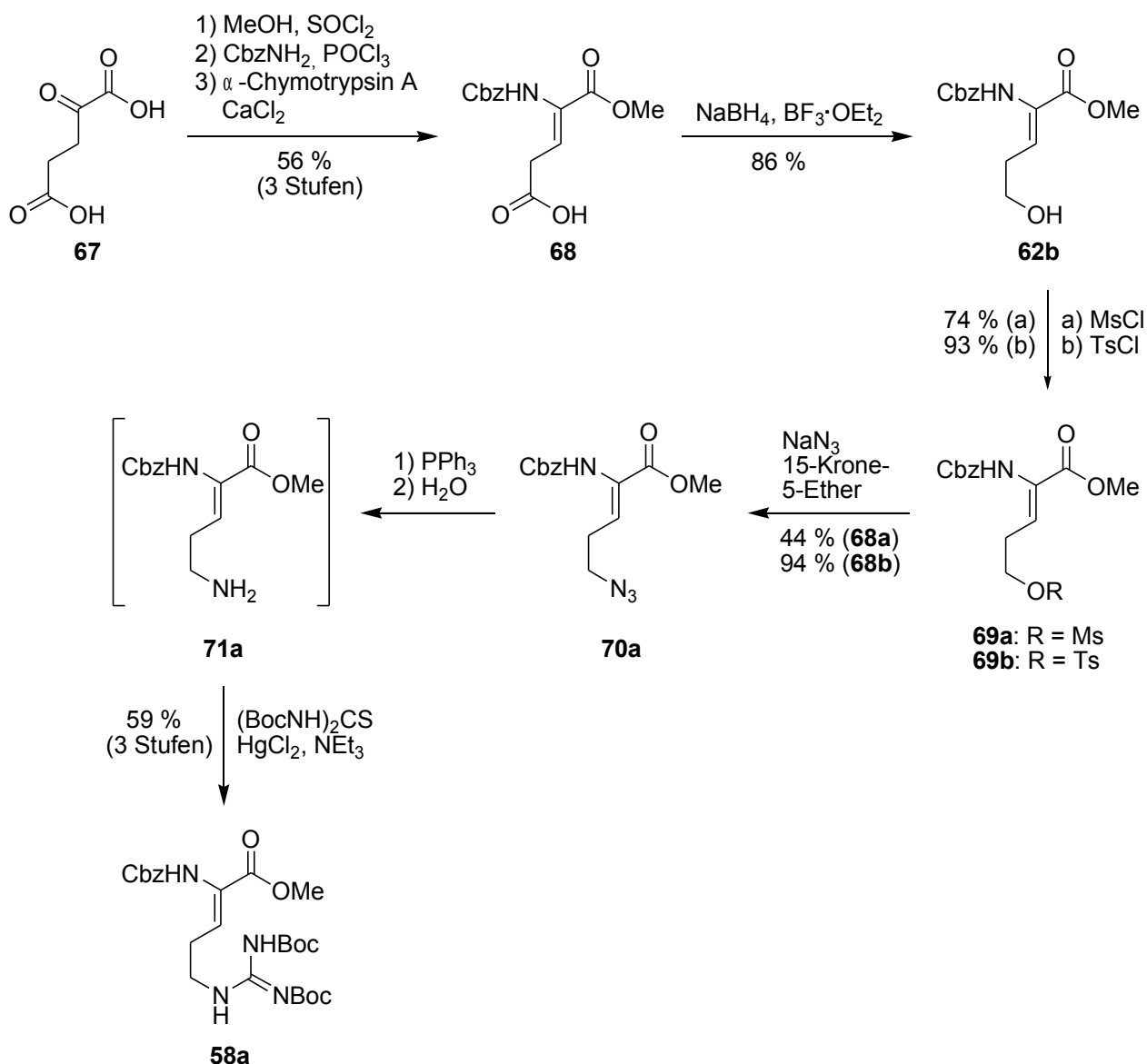


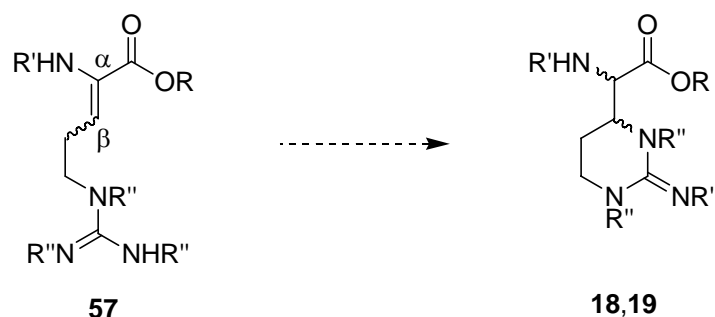
Abb. 23 Synthese von geschütztem  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57a** nach Shin *et al.*

Direkte Guanidinylierung von **71a** mit Bis-Boc-Thioharnstoff, Triethylamin und Quecksilber-(II)-chlorid lieferte das geschützte  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57a** in 9.3 % (Mesylat) bzw. 25 % (Tosylat) Ausbeute über 9 Stufen.

### 3 Aufgabenstellung

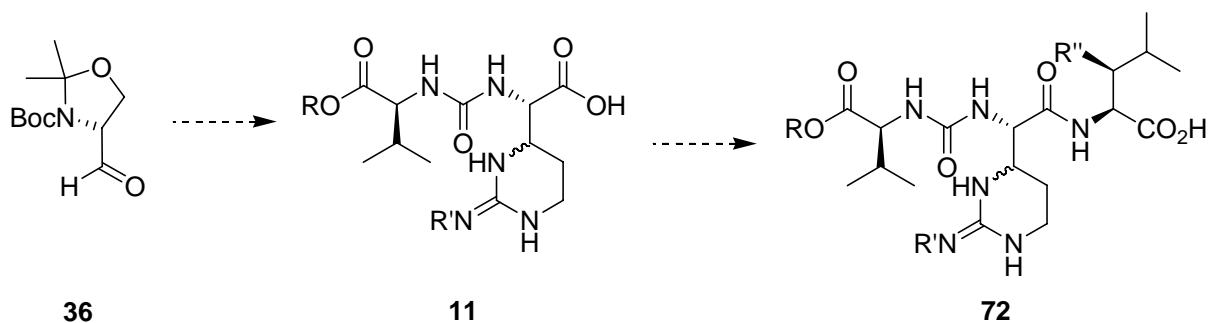
#### Synthese von Capreomycin- und Epicapreomycin-haltigen Naturstoff-Bausteinen

Ziel der vorliegenden Arbeit war zum einen die auf meiner Diplomarbeit aufbauende Untersuchung eines biomimetischen Ansatzes zur Synthese von (Epi-)Capreomycin **18,19**. Dazu sollten zunächst geeignete  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin-Vorläufer **57** dargestellt werden, um eine mögliche biomimetische Zyklisierung zu untersuchen. Für den Ringschluss zu **18,19** sollte die Eleganz des entsprechenden Schrittes in der Biosynthese von **18** Vorbild sein (Abb. 24).



**Abb. 24** Biomimetischer Ringschluss der  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin-Vorläufer **57** zu **18,19**.

Zum anderen sollte basierend auf einem ex-chiral-pool-Ansatz eine stereokontrollierte Synthese der geschützten Valin-Epicapreomycin- und Valin-Capreomycin-Harnstoffe **11** etabliert werden, wobei die Konfiguration des Stereozentrums in  $\alpha$ -Position durch die Verwendung des *R*-konfigurierten Garner-Aldehyds **36** vorgegeben werden sollte. Zusätzlich sollte ausgehend von diesen Bausteinen **11** eine Modellreaktion mit einem geeigneten Leucin-Derivat zur Synthese der natürlichen und der epimeren Peptidseitenkette der Muraymycine **72** erarbeitet werden (Abb. 25).

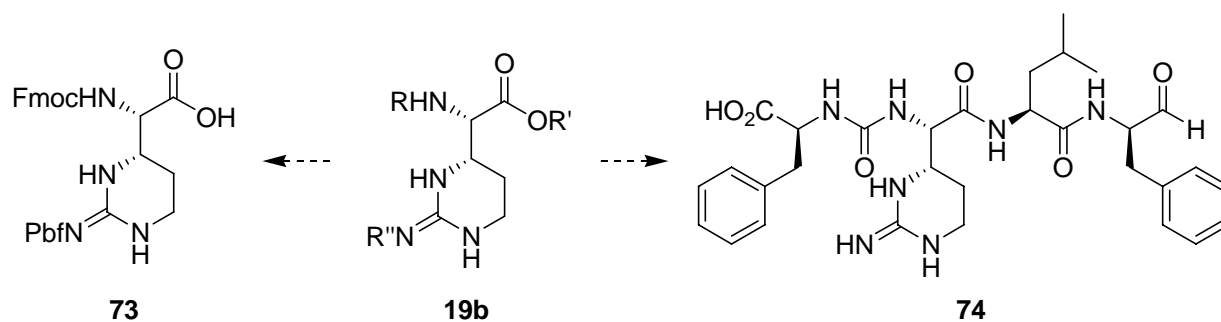


**Abb. 25** Stereokontrollierte Synthese der Peptidseitenkette **72**

Eine effiziente Synthese der natürlichen und der epimeren Peptidseitenkette **72** ist für eine Totalsynthese der Muraymycin-Antibiotika und entsprechender Analoga von entscheidender Bedeutung und könnte einen wichtigen Beitrag zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen leisten.

Die erfolgreiche Synthese von Epicapreomycin **19** könnte außerdem den Weg für weitere synthetische Anwendungen ebnen. So könnte diese nicht-proteinogene Aminosäure zum Beispiel Fmoc- und Pbf-geschützt (**73**) als Baustein in der Festphasenpeptidsynthese eingesetzt werden. Durch den Einbau von Epicapreomycin **19** in antitumor-aktive RGD-Peptide könnten konformationell eingeschränkte Analoga auf ihr Bindungsverhalten hin untersucht werden.

Nach dem Vorbild der Synthese der Muraymycin-Peptidseitenkette **11** könnte außerdem eine Totalsynthese von Chymostatin **74** erarbeitet werden (Abb. 26).



**Abb. 26** Weitere Zielverbindungen aufbauend auf einer Synthese von geschütztem Epicapreomycin **19b**

## 4 Resultate und Diskussion

### 4.1 Syntheseplanung

Für die Synthese der Zielverbindungen wurden zwei verschiedene Synthesestrategien erprobt (Abb. 27): Ein biomimetischer Ansatz, der ausgehend von geschütztem  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57** in einer Aza-Michael-Typ-Konjugat-Addition alle vier möglichen Stereoisomere der Capreomycidine liefern sollte (Weg a) sowie ein ex-chiral-pool-Ansatz zur stereokontrollierten Synthese von geschütztem Capreomycinidin **18b** und Epicapreomycinidin **19b** ausgehend von Garners Aldehyd **36** (Weg b).

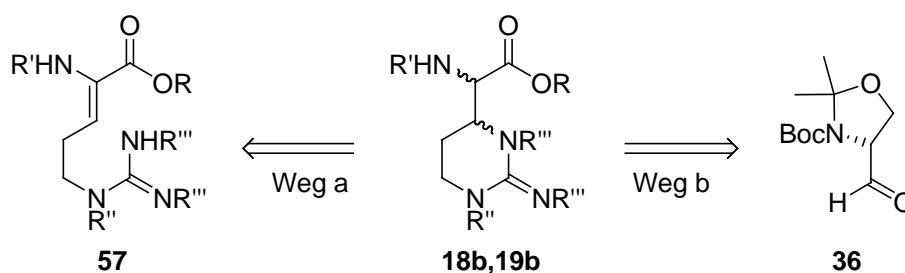


Abb. 27 Biomimetischer (a) und ex-chiral-pool-Ansatz (b) zur Synthese von (Epi-)Capreomycinidin **18b,19b**.

### 4.2 Biomimetische Synthese über eine Aza-Michael-Addition

Zur Darstellung aller vier möglichen Stereoisomere des Capreomycinidins **18** und Epicapreomycinidins **19**, z. B. für Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Capreomycinidin-haltigen Naturstoffen sollte nach biosynthetischem Vorbild geschütztes  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57** als Vorstufe für Zyklisierungsstudien dargestellt werden. Dazu sollte das in der Abbildung 28 gezeigte Retrosyntheschema Anwendung finden, welches bereits in meiner Diplomarbeit verfolgt wurde.<sup>[84]</sup>

Die Zielverbindungen **18** und **19** sollten durch eine Michael-Typ-Konjugat-Addition aus geschütztem  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57** erhalten werden, welches wiederum in einer Wittig-Horner-Reaktion aus dem Phosphonat *rac*-**64** und einem Guanidiny-substituierten Aldehyd **60** zugänglich sein sollte. Diese Syntheseroute zeichnet sich besonders durch die frühe Einführung der Guanidin-Gruppe aus, die in einer Mitsunobu-Guanidinylierungs-Reaktion und anschließender Funktionalisierung den Aldehyd **60** liefern sollte. Für letzteres sollten alternative Methoden zur Alkohol-Oxidation erprobt werden, denn diese stellte sich in früheren Arbeiten als ineffektiv





Ausgegangen wurde jeweils von Tris-Cbz-Guanidin **58a** aufgrund der leichteren Reinigung im Vergleich zu Tris-Boc-guanidin. Nach dem Protokoll von Goodman *et al.* wurde zunächst Tris-Cbz-Guanidin **58a** in sehr guten Ausbeuten mit 3,3-Diethoxypropanol **77** bzw. 3-Hydroxybuten **78** zu dem entsprechenden Acetal **75** bzw. Olefin **76** alkyliert.<sup>[90]</sup> Anschließende Ozonolyse des Olefins **76** lieferte den verunreinigten Aldehyd **60a**. Dieser konnte auch durch saure Acetalentschützung dargestellt werden, allerdings nur mit Essigsäure in Wasser (Tab. 1, Nr. 2) und nicht mit Salzsäure in Tetrahydrofuran trotz Zugabe von 15 Äquivalenten Säure (Nr. 1).

Nr.	Edukt	Reagenz	Isolierte Menge/maximale Menge / %
1	<b>75</b>	HCl/THF	-
2	<b>75</b>	AcOH / H <sub>2</sub> O	63 <sup>[a,c]</sup>
3	<b>75</b>	AcOH / H <sub>2</sub> O	28 <sup>[b,c]</sup>
4	<b>76</b>	O <sub>3</sub> , DMS	100 <sup>[c]</sup>

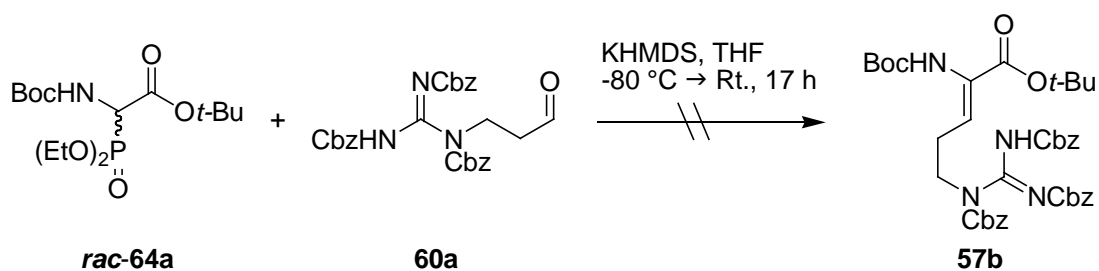
[a] wässrige Aufarbeitung, [b] Aufarbeitung durch Säulenchromatographie lieferte Tris-Cbz-Guanidin **58a** als einziges Produkt, [c] noch verunreinigt.

**Tab. 1** Darstellung des Guanidiny-substituierten Aldehyds **60a**

In beiden Fällen konnte der Aldehyd **60a** nicht sauber erhalten werden und auch eine Säulenchromatographie (Nr. 3) lieferte lediglich Tris-Cbz-Guanidin **58a**, weshalb der Aldehyd **60a** direkt weiter umgesetzt wurde. Bezogen auf die verunreinigte Produktmenge stellte sich die ozonolytische Spaltung deshalb als beste Alternative heraus (Nr. 4).

#### 4.2.1.2 Versuch der Synthese des geschützten $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57b**

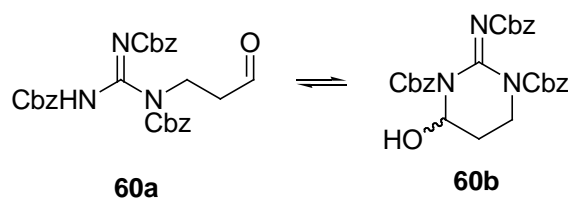
Für die Wittig-Horner-Reaktion wurde das geschützte Glyciny-Phosphonat *rac*-**64a** verwendet (Kap. 2.5.7).<sup>[84]</sup> Als Base wurde KHMDS eingesetzt.



**Abb. 30** Versuch der Synthese des geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57b**

Weder der Guanidinyli-substituierte Aldehyd **60a** aus der sauren Entschützung (Tab. 1, Nr. 2) noch aus der Ozonolyse (Nr. 4) lieferte das gewünschte geschützte  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57b** (Abb. 30). Stattdessen wurde im ersten Fall eine 2 : 1-Mischung des Aldehyds **60a** und des Phosphonats **rac-64a** isoliert. Bei der Reaktion mit dem Aldehyd **60a** aus der Ozonolyse konnte allerdings nur das verunreinigte Phosphonat **rac-64a** reisolieren werden.

Die Ursache für den nicht vorhandenen Umsatz könnte der Aldehyd **60a** selbst sein. Das Guanidin-Proton könnte das deprotonierte Phosphonat reprotoniert haben, und somit konnte der nucleophile Angriff nicht mehr stattfinden. Außerdem könnte das Gleichgewicht des Aldehyds **60a** mit seinem Halbaminal **60b** eine Rolle spielen (Abb. 31), welches abhängig von der Gleichgewichtslage die Reaktion stark verlangsamen würde. Auch könnten die Verunreinigungen des Aldehyds **60a** einen Einfluss gehabt haben, wobei eine Reinigung des Aldehyds nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.



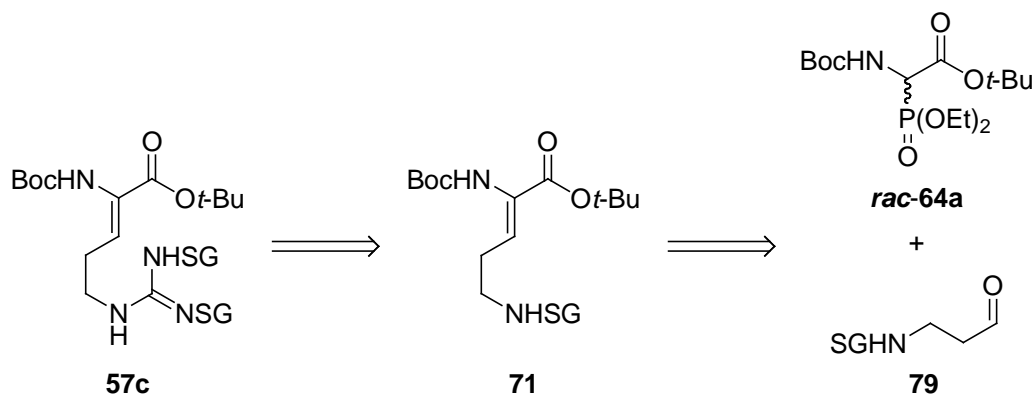
**Abb. 31** Postuliertes Gleichgewicht des Guanidinyli-substituierten Aldehyds **60a**

Somit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass der Guanidinyli-substituierte Aldehyd **60a** dargestellt, aber nicht gereinigt werden konnte. Eine erfolgreiche Wittig-Horner-Reaktion konnte aber vermutlich aufgrund der Natur des Aldehyds **60a** nicht realisiert werden. Wie bereits erwähnt war die Darstellung und die Reinigung von **60a** schwierig, sodass diese Syntheseroute mit einer frühen Einführung der Guanidin-Gruppe nicht weiter verfolgt wurde.

#### 4.2.2 Syntheseroute über Cbz-geschütztes $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71b**

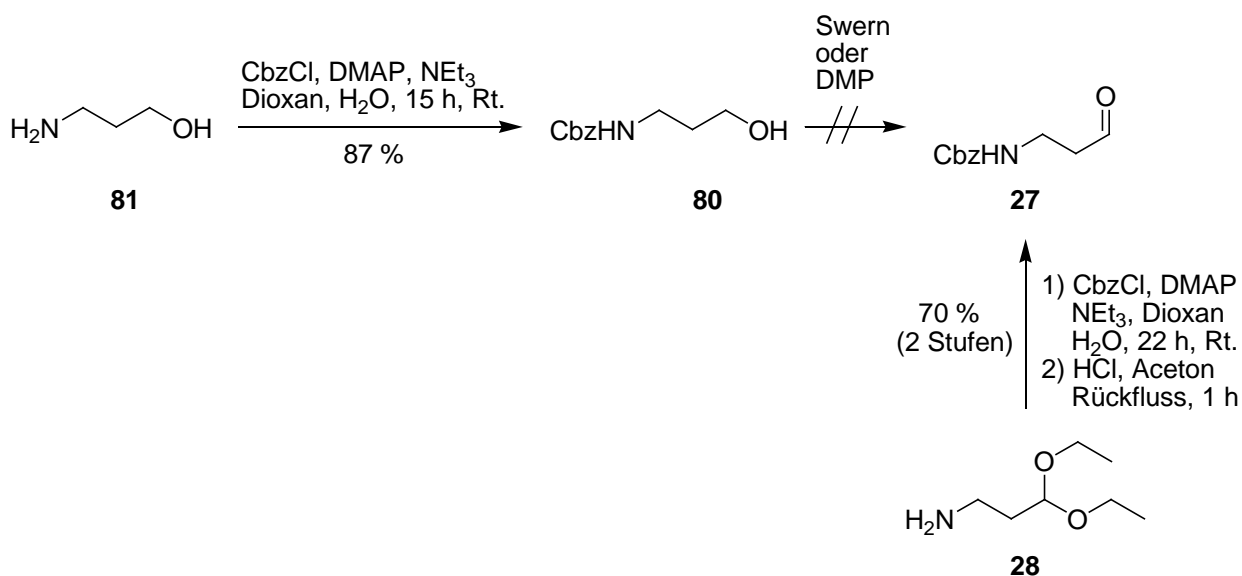
##### 4.2.2.1 Synthese von einfach Boc-geschütztem $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57c** über geschütztes $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71b**

Diese Ergebnisse führten zu einer Umstellung der Syntheseroute insofern, dass zunächst die Wittig-Horner-Reaktion mit einem einfacheren Aldehyd **79** zur Darstellung eines geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroornithins **71** durchgeführt werden sollte, welches nach Entschützung und anschließender Guanidinylierung das geschützte  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57** liefern sollte (Abb. 32).



**Abb. 32** Geplante Synthese des geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57c** über das geschützte Ornithin **71**

Als Schutzgruppe SG wurde die Cbz-Gruppe gewählt, um Orthogonalität zur Boc-Gruppe und zum *tert*-Butylester zu gewährleisten und da Shin *et al.* die selektive Spaltung dieser Schutzgruppe bei der Darstellung von  $\alpha,\beta$ -Didehydrokytorphin bereits gezeigt hatten.<sup>[86]</sup> Somit musste zunächst der Cbz-Aminopropionaldehyd **27** dargestellt werden. Dazu wurde in ersten Versuchen die Oxidation des entsprechenden Alkohols **80** erprobt (Abb. 33).

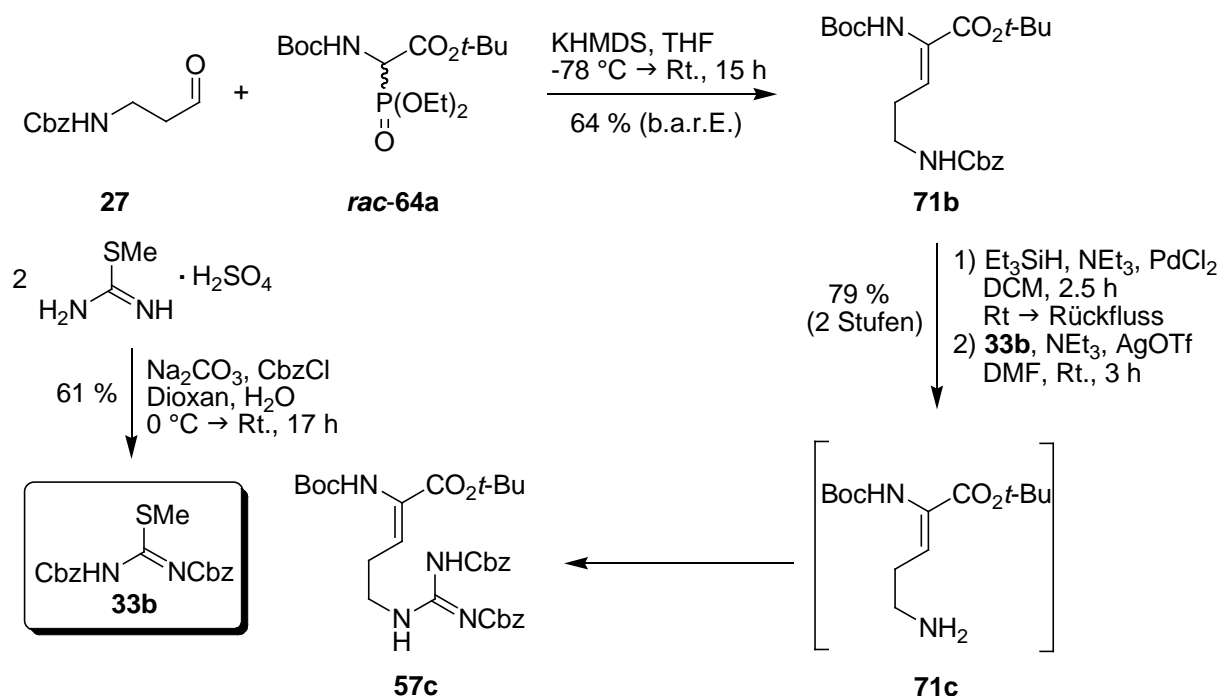


**Abb. 33** Synthese des Cbz-geschützten Aldehyds **27**

Nach Cbz-Schützung von 3-Aminopropanol **81** in sehr guter Ausbeute führten allerdings sowohl Swern- als auch Dess-Martin-Oxidation lediglich zu einem stark verunreinigten Aldehyd **27**, obwohl diese Oxidation bereits mehrmals in der Literatur beschrieben worden war.<sup>[91,92]</sup> Deshalb wurde die saure Acetalspaltung nach Shiba *et al.* verwendet.<sup>[71]</sup> Dazu wurde 1-Amino-3,3-Diethoxypropan **28** in guter Ausbeute zum einfach Cbz-geschützten Acetal **82** umgesetzt und anschließend

sauer zum Cbz-geschützten Aminopropionaldehyd **27** umgesetzt (Abb. 33).

Die nachfolgende Wittig-Horner-Reaktion mit dem bereits beschriebenen Glycinphosphonat *rac*-**64a** lieferte in 50 % Ausbeute (aus  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum berechnet, 64 % auf das reisolierte Edukt bezogen – b.a.r.E.) ein Gemisch aus dem Phosphonat *rac*-**64a** und dem geschützten  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71b** (Abb. 34). Dabei wurde nur ein Produkt isoliert, welches bei den Reaktionsbedingungen  $Z$ -konfiguriert sein sollte gemäß den Arbeiten von Schmidt *et al.*.<sup>[93,94]</sup>

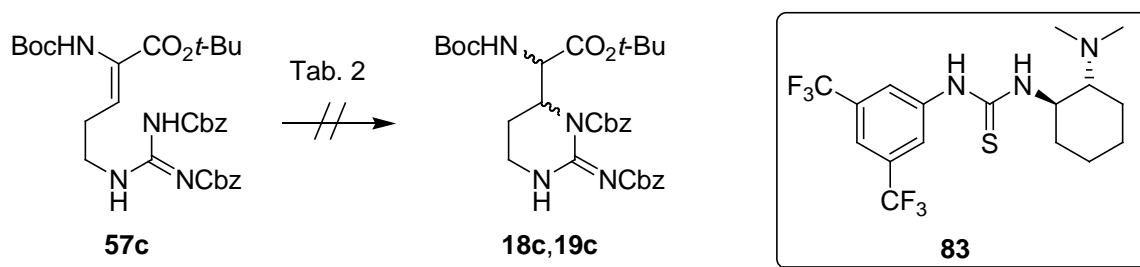


**Abb. 34** Synthese des einfach Boc-geschützten  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57c**

Das geschützte Didehydroornithin **71b** wurde nach Shin *et al.* mit Palladiumchlorid, Triethylamin und Triethylsilan zum Didehydroornithin **71c** entschützt und direkt weiter umgesetzt.<sup>[86]</sup> Die Guanidinylierung mit dem zweifach Cbz-geschützten Thioharnstoff **33b**, welcher zuvor in einer wässrigen Cbz-Schätzung aus dem entsprechenden Thioharnstoff nach Kristallisation dargestellt werden konnte,<sup>[95]</sup> wurde aber durch Verwendung von Silbertriflat anstelle von Quecksilberchlorid modifiziert und ergab das geschützte  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57c** in guter Ausbeute von 79 % über 2 Stufen (Abb. 34).

#### 4.2.2.2 Versuch der Synthese von geschütztem racemischem (Epi-)Capreomycin *rac*-18c,19c

Das einfach Boc-geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57c** konnte neben den in meiner Diplomarbeit dargestellten geschützten  $\beta$ -Hydroxyargininen **55** als mögliches Substrat für einen biomimetischen Ringschluss verwendet werden. Versuche für die erste biomimetische Aza-Michael-Addition wurden durchgeführt (Abb. 35).



**Abb. 35** Versuch der Synthese von geschütztem (Epi-)Capreomycin **18c,19c** ausgehend von **57c**

Als Aktivierungsreagenzien wurden verschiedene Basen erprobt. Zuerst wurde Kaliumcarbonat in Acetonitril verwendet nach dem Vorbild von Maia *et al.*, die verschiedene *S*-, *C*- und *N*-Nucleophile vor allem mit geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroalaninen in einer Michael-Addition umsetzten.<sup>[96]</sup> Allerdings wurde nach zwei Tagen Reaktionszeit kein Umsatz beobachtet (Tab. 2, Nr. 1). Ausgehend von der Vermutung, dass Kaliumcarbonat eine zu schwache Base sei, wurden anschließend stärkere Basen getestet. Allerdings konnte sowohl mit Natriumhydrid, Kaliumhexamethyldisilazan und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (Nr. 2-4) nur das geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57c** reisoliert werden.

Nr.	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Umsatz / %
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	Rt.	3 d	0
2	NaH	THF	0 °C → Rt.	15 h	0
3	KHMDS	THF	-78 °C → Rt.	20 h	0
4	DBU	THF	Rt.	4 d	0
5	FeCl <sub>3</sub>	DCM	Rt.	3 d	0
6	<b>83</b>	Toluol	Rt.	2 d	0

**Tab. 2** Versuch der Synthese von **18c,19c** aus **57c**

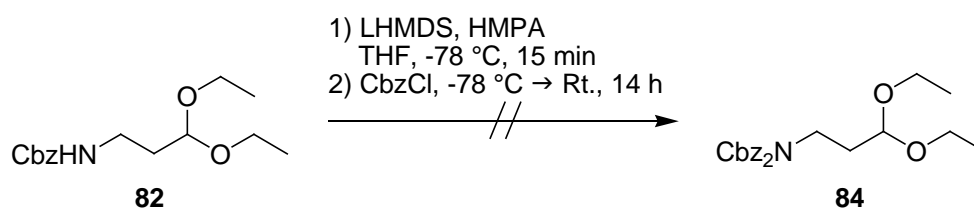
Daher wurde Eisen(III)-chlorid für eine Lewis-saure Aktivierung erprobt, wie *Pleixats et al.* dies bereits erfolgreich für Aza-Michael-Additionen von sekundären Aminen, Imidazol und Pyrazol mit geschütztem Didehydroalanin gezeigt hatten.<sup>[97]</sup> Angewendet auf **57c** konnte erneut nur das Edukt reisoliert werden (Nr. 5). Des Weiteren wurde der chirale Thioharnstoff **83** erprobt, den Takemoto *et al.* für enantioselektive Michael-Additionen von aktivierten Methylenverbindungen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imiden verwendeten.<sup>[98]</sup> Erneut konnte kein Umsatz festgestellt werden (Nr. 6).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine erfolgreiche Synthese eines geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57c** realisiert werden konnte. Ausgehend von Glycin und 1-Amino-3,3-Diethoxypropan **28** konnte in 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 23 % das einfach Boc-geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57c** dargestellt werden. Allerdings stellte sich dieser Vorläufer als ungeeignet für eine biomimetische Michael-Typ-Konjugat-Addition als Ringschlussreaktion unter Verwendung von sowohl basischer, saurer als auch bifunktionaler Aktivierung dar. Intensivere Studien, z. B. durch Verwendung höherer Temperaturen und weiterer Reagenzien, wurden nicht durchgeführt, da parallel vielversprechendere Zyklisierungsvorläufer dargestellt und untersucht wurden.

Als Ursachen für das Ausbleiben der Reaktion wurde neben der sterischen Hinderung und der geringen Nucleophilie des zweifach Cbz-geschützten Guanidin-Restes auch die nur schwach aktivierte Doppelbindung vermutet.

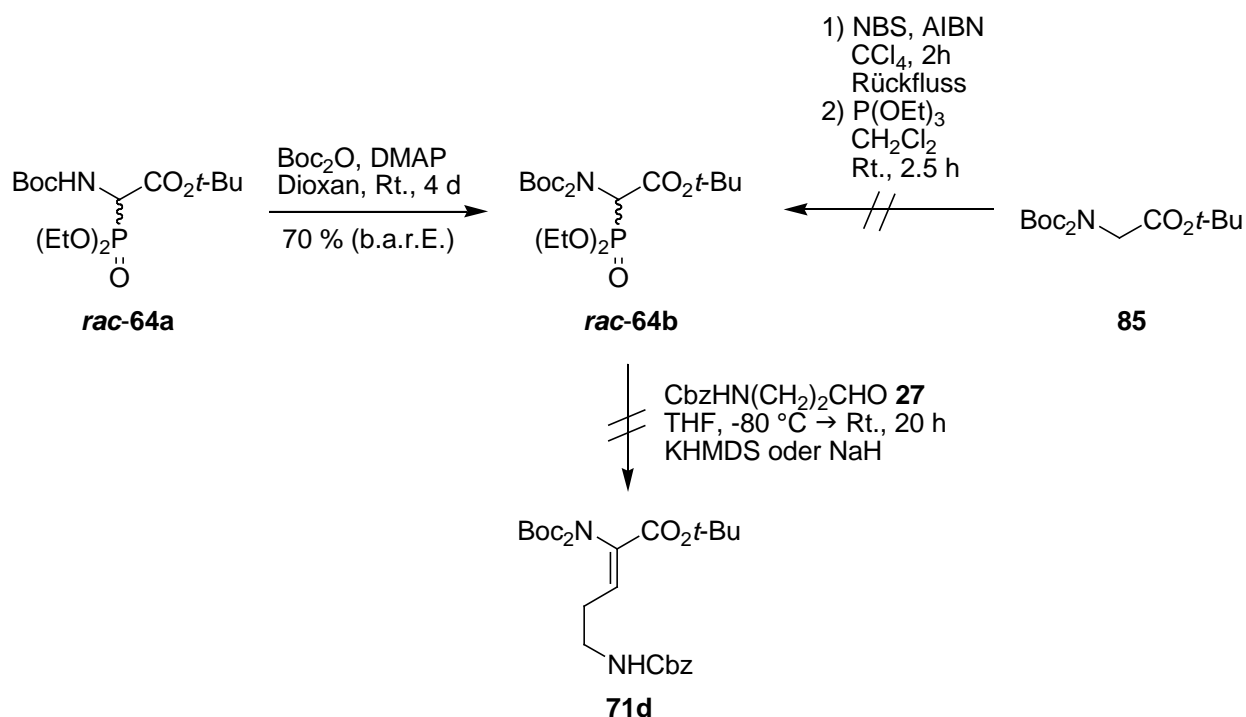
#### 4.2.2.3 Versuch der Synthese von zweifach Boc-geschütztem *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71d**

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde versucht, die Doppelbindung unter Verwendung einer zweiten Boc-Schutzgruppe für die Aminfunktion stärker zu aktivieren. Für die Syntheseroute über ein geschütztes *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **57** resultierte das Problem der Selektivität, da sowohl die  $\alpha$ - als auch die  $\delta$ -Aminfunktion ein freies Proton besitzen. Daher wurde versucht, das einfach Cbz-geschützte Acetal **82** mit einer zweiten Cbz-Schutzgruppe zu versehen. Diese Reaktion ist literaturbekannt, wobei Martin *et al.* Lithiumhexamethyldisilazan als Base in THF/HMPA verwendeten.<sup>[99]</sup>



**Abb. 36** Versuch der Synthese von zweifach Cbz-geschütztem 1-Amino-3,3-diethoxypropan **84**

Im vorliegenden Fall, für die zweite Cbz-Schätzung des Acetals **82**, konnte allerdings lediglich das Edukt reisoliert werden (Abb. 36). Somit musste die zweite Boc-Gruppe vor der Wittig-Horner-Reaktion in einem entsprechenden Phosphonat eingeführt werden. Dazu wurde eine Michaelis-Arbusov-Reaktion von zweifach Boc-geschütztem Glycin **85** erprobt (Abb. 37), welches ebenfalls aus meiner Diplomarbeit bereits bekannt war.<sup>[84]</sup> Auch hier konnte lediglich das verunreinigte Edukt reisoliert werden. Neben dem höheren sterischen Anspruch sollte auch die Acidität der  $\alpha$ -Protonen größer sein als im Fall des einfach Boc-geschützten Glycins, was wiederum den Ablauf dieser Reaktion hemmen könnte. Deshalb wurde das Phosphonat *rac*-**64a** mit Di-*tert*-butyldicarbonat und 4-(Dimethylamino)-pyridin als Base in Dioxan umgesetzt, wobei das gewünschte Produkt *rac*-**64b** trotz zweimaliger Umsetzung nur zu 28 % sauber erhalten werden konnte und 30 % als 1:1-Mischung von *rac*-**64a** und *rac*-**64b** erhalten werden konnten (Abb. 37).



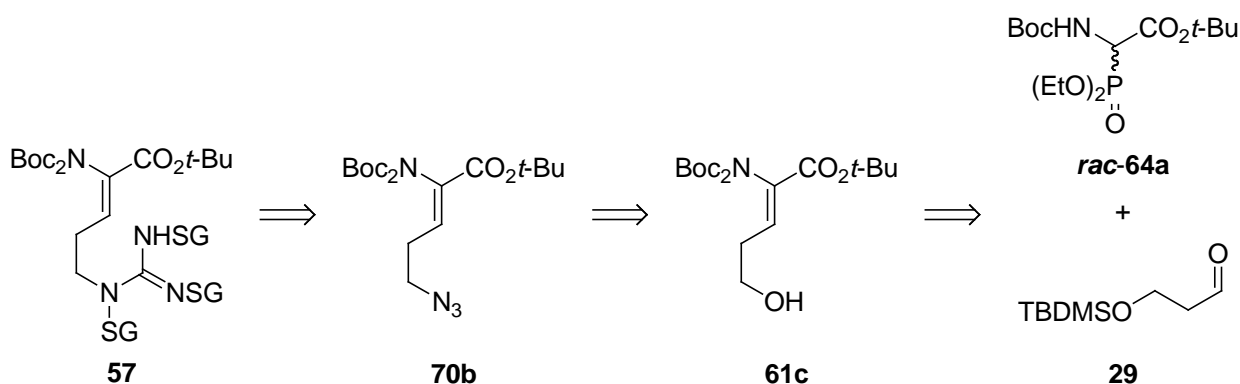
**Abb. 37** Versuch der Synthese von zweifach Boc-geschütztem Didehydroornithin **71d**.

Das zweifach Boc-geschützte Phosphonat *rac*-**64b** wurde in der nachfolgenden Wittig-Horner-Reaktion mit dem einfach Cbz-geschützten Aldehyd **27** umgesetzt (Abb. 37). Allerdings konnte weder mit dem sterisch anspruchsvollen Kaliumhexamethyldisilazan noch mit dem wesentlich kleineren Natriumhydrid ein Umsatz beobachtet und einzig das verunreinigte zweifach Boc-geschützte Phosphonat *rac*-**64b** reisoliert werden. Hauptursache war vermutlich die sterisch stark gehinderte  $\alpha$ -Position und ebenso der hohe sterische Anspruch des Reagenzes.

### 4.2.3 Synthese von $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57** über den geschützten $\alpha,\beta$ -Didehydroalkohol **61c**

In meiner Diplomarbeit wurde bereits eine alternative Syntheseroute erprobt, welche zunächst die Doppelbindung aufbaut und anschließend die Guanidin-Gruppe einführt. In einem ersten Versuch war eine Mitsunobu-Reaktion zur Guanidinylierung allerdings nicht erfolgreich, da die Eliminierung zum konjugierten Dien **66a** beobachtet wurde (Kap. 2.5.7).

Diese Synthese sollte an zwei Stellen modifiziert werden. Zum einen sollte die Aminofunktion mit einer zweiten Boc-Gruppe geschützt werden, um so die Doppelbindung zu aktivieren und damit die spätere Michael-Typ-Konjugat-Addition zu erleichtern. Zum anderen sollte der primäre Alkohol **61c** aktiviert werden und mit Azid-Ionen in **70b** überführt werden, welches nach Reduktion zum primären Amin guanidinyliert werden und damit einen Vorläufer **57** für die Aza-Michael-Addition liefern sollte (Abb. 38).



**Abb. 38** Modifizierte Retrosynthese des geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57** über den Alkohol **61c**

Diese modifizierte Reaktionssequenz (Abb. 39) begann mit Studien zu Wittig-Horner-Reaktionen des bekannten 3-O-TBDMS-Propionaldehyds **29** mit dem Phosphonat *rac*-**64a** und Kalium-*tert*-butanolat als Base, wobei in guter Ausbeute die geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroaminosäure **62a** gebildet werden konnte (78 %). Allerdings war die Selektivität für Wittig-Horner-Reaktionen diesen Typs mäßig (*Z/E*-**62a** = 9:2), wobei die Isomere säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten. Die Konfiguration der Doppelbindung wurde durch Vergleich mit Literaturwerten überprüft und bestätigte das erwartete Ergebnis der *Z*-Komponente als Hauptisomer.<sup>[100]</sup> Zur Erprobung der weiteren Reaktionsschritte wurde das Diastereomeregemisch **62b** weiter verwendet und zunächst mit 4-Dimethylaminopyridin und Di-*tert*-Butyldicarbonat in Acetonitril nach einer Vorschrift von Maia *et al.* die zweite Boc-Gruppe eingeführt.<sup>[101]</sup> Zur vollständigen Umsetzung mussten die Originalbedingungen von 4 h Rückfluss zu 20 h bei Raumtemperatur modifiziert



werden. Die anschließende Desilylierung lieferte im ersten Versuch mit TBAF nur eine moderate Ausbeute des geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroalkohols **61c** von 55 %. Verwendung des HF•Pyridin-Komplexes ergab hingegen eine sehr gute Ausbeute von 96 %. Die *Z/E*-Mischung der primären Alkohole **61c** wurde jeweils in quantitativer Ausbeute zum Tosylat **69c** bzw. Mesylat **69d** umgesetzt und ohne weitere Reinigung in den Substitutionsreaktionen eingesetzt. Das Isomerenverhältnis von *Z/E* = 9:2 blieb über alle Stufen unverändert, und auch die Anreicherung eines Isomers war nicht möglich.

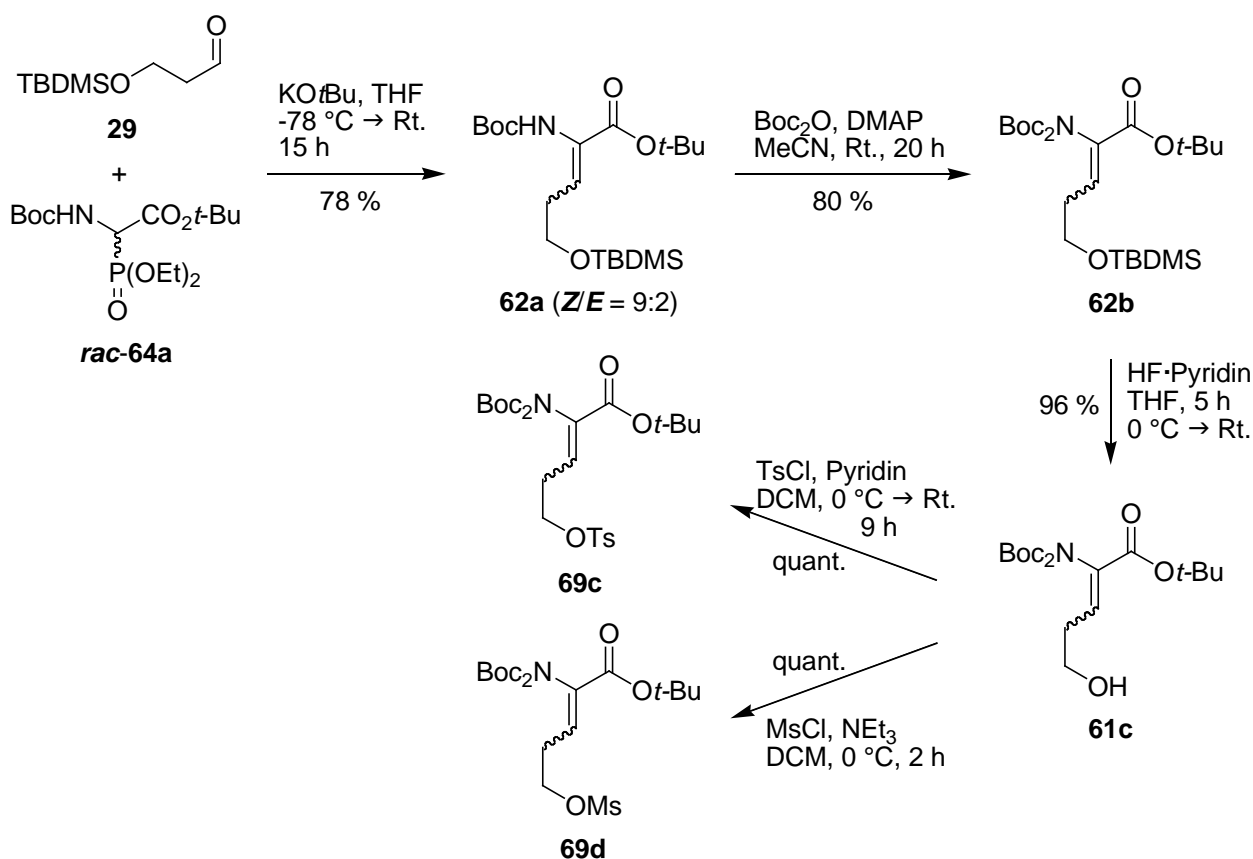
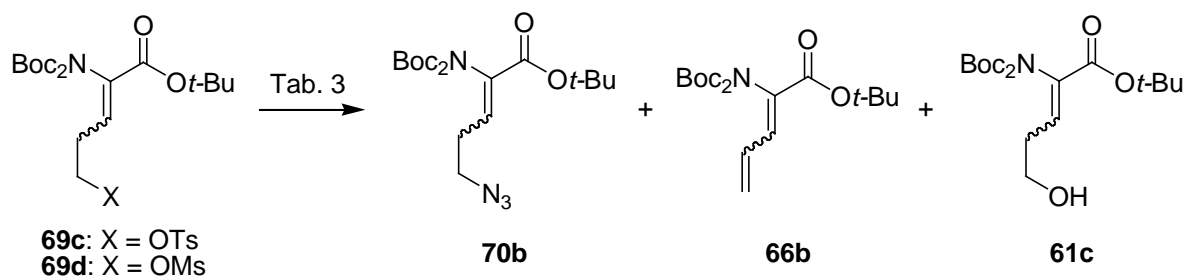


Abb. 39 Synthese der Substitutionsvorläufer **69c** und **69d**

Die Guanidin-Gruppe sollte aus einem Azid **70b** aufgebaut werden (Abb. 40). Deshalb wurde zunächst Tetrabutylammoniumazid (TBAA) als Reagenz genutzt, da dieses eine höhere Nucleophilie als Natriumazid aufweisen sollte. Allerdings konnte das gewünschte Azid **70b** weder aus dem Tosylat **69c** noch dem Mesylat **69d** sauber erhalten werden, da das unerwünschte Dien **66b** als Nebenprodukt nicht entfernt werden konnte (Tab. 3). Im Einzelnen betrachtet konnte mit dem Mesylat **69d** eine saubere und bessere Umsetzung erzielt werden (Nr. 1) als mit dem Tosylat **69c**, d.h. weder Edukt oder Alkohol **61c** noch weitere Zersetzungsprodukte wurden beobachtet.



**Abb. 40** Synthese des Azids **70b** aus den aktivierten Alkoholen **69c** und **69d**

Allerdings wurde das unerwünschte Dien **66b** in einem 4:3-Überschuss zum gewünschten Azid **70b** erhalten. Das gleiche Experiment mit dem Tosylat **69c** als Startmaterial ergab nach längerer Reaktionszeit zusätzlich zum Dien/Azid-Gemisch noch den Alkohol **61c**, welcher aus der Hydrolyse des Edukts resultierte (Nr. 2). Daraus folgt, dass das Mesylat **69d** unter diesen Reaktionsbedingungen das zu bevorzugende Substrat darstellt, sowohl im Bezug auf den Umsatz als auch auf die Produktselektivität.

Nr.	Edukt	Reagenz	Temperatur / °C	Zeit / h	70b / %	66b / %	61c / %	69 / %
1	<b>69d</b>	TBAA	25	4.5	35 <sup>[a]</sup>	52 <sup>[a]</sup>	-	-
2	<b>69c</b>	TBAA	25	8	15 <sup>[a]</sup>	24 <sup>[a]</sup>	38	-
3	<b>69c</b>	NaN <sub>3</sub>	25	4	-	-	81	19 <sup>[b]</sup>
4	<b>69c</b>	NaN <sub>3</sub>	25 → 50 → 80	1, 7, 21	36 <sup>[a]</sup>	58 <sup>[a]</sup>	-	-

[a] berechnet aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, [b] verunreinigt mit Zersetzungsprodukten des Tosylats.

**Tab. 3** Synthese des geschützten Azids **70b** aus den aktivierten Alkoholen **69c** und **69d**

Für die weiteren Versuche wurde dennoch das Tosylat **69c** eingesetzt, aufgrund des noch vorhandenen Materials und wegen der nur minimal schlechteren Selektivität zu Gunsten des Azids **70b**. Als Alternative zum Tetra-*n*-Butylammoniumazid wurde Natriumazid in Kombination mit einem Kronenether verwendet, welcher die Ionenseparation erleichtern und damit die Nucleophilie erhöhen sollte (Reaktionsbedingungen von Shin *et al.*).<sup>[86]</sup> Der erste Versuch ergab allerdings nach 4 h bei Raumtemperatur lediglich das Edukt sowie den Alkohol **61c** (Nr. 3). Längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen resultierten in einem guten Umsatz, aber erneut konnte nur das Produktgemisch aus Dien **66b** und Azid **70b** wiederum im Verhältnis von 3:4 erhalten werden (Nr. 4). Daraus folgt, dass weder das Reagenz oder das aktivierte Substrat noch die Temperatur oder Reaktionszeit einen signifikanten Einfluss auf die Produktselektivität hatten. Die nicht gegebene Trennbarkeit des Produktgemisches sowie die geringe Selektivität zugunsten des

erwünschten Azids **70b** führten dazu, dass diese Syntheseroute über den Alkohol **61c** verworfen wurde.

#### 4.2.4 Synthese von racemischem (Epi-)Capreomycinin *rac*-18,19 über geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazide **70**

##### 4.2.4.1 Synthese des einfach Boc-geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazids **Z-70c**

Als Alternative zur Substitution des geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroalkohols **61** sollte das Azid bereits auf der Stufe der Wittig-Horner-Reaktion eingeführt werden. Dazu sollte 3-Azidopropionaldehyd **86** verwendet werden. Dieser konnte nach dem Protokoll von Marks *et al.* in einer Michael-Addition von Stickstoffwasserstoffsäure (gebildet aus Natriumazid und Essigsäure) an Acrolein dargestellt werden.<sup>[102]</sup> Das Rohprodukt war noch verunreinigt und aufgrund der beobachteten Instabilität wurde ein Überschuss von **86** direkt mit dem Boc-geschützten Glycinphosphonat *rac*-**64a** umgesetzt (Abb. 41).

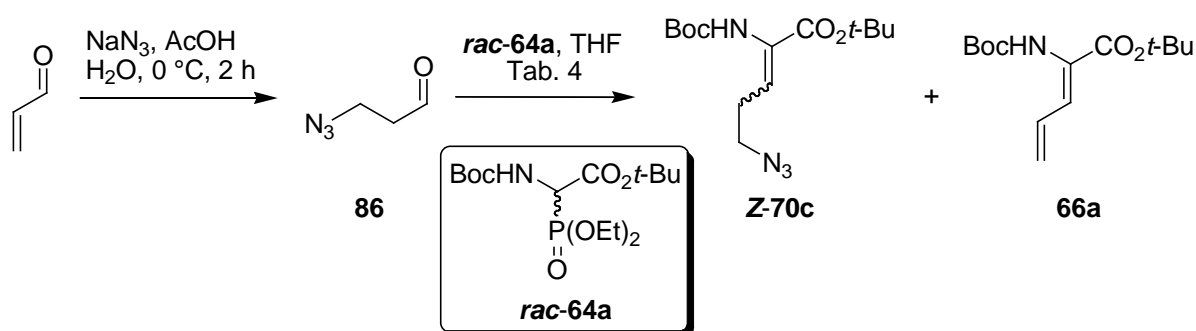


Abb. 41 Synthese des geschützten Didehydroazids **Z-70c** aus dem Azidopropionaldehyd **86**

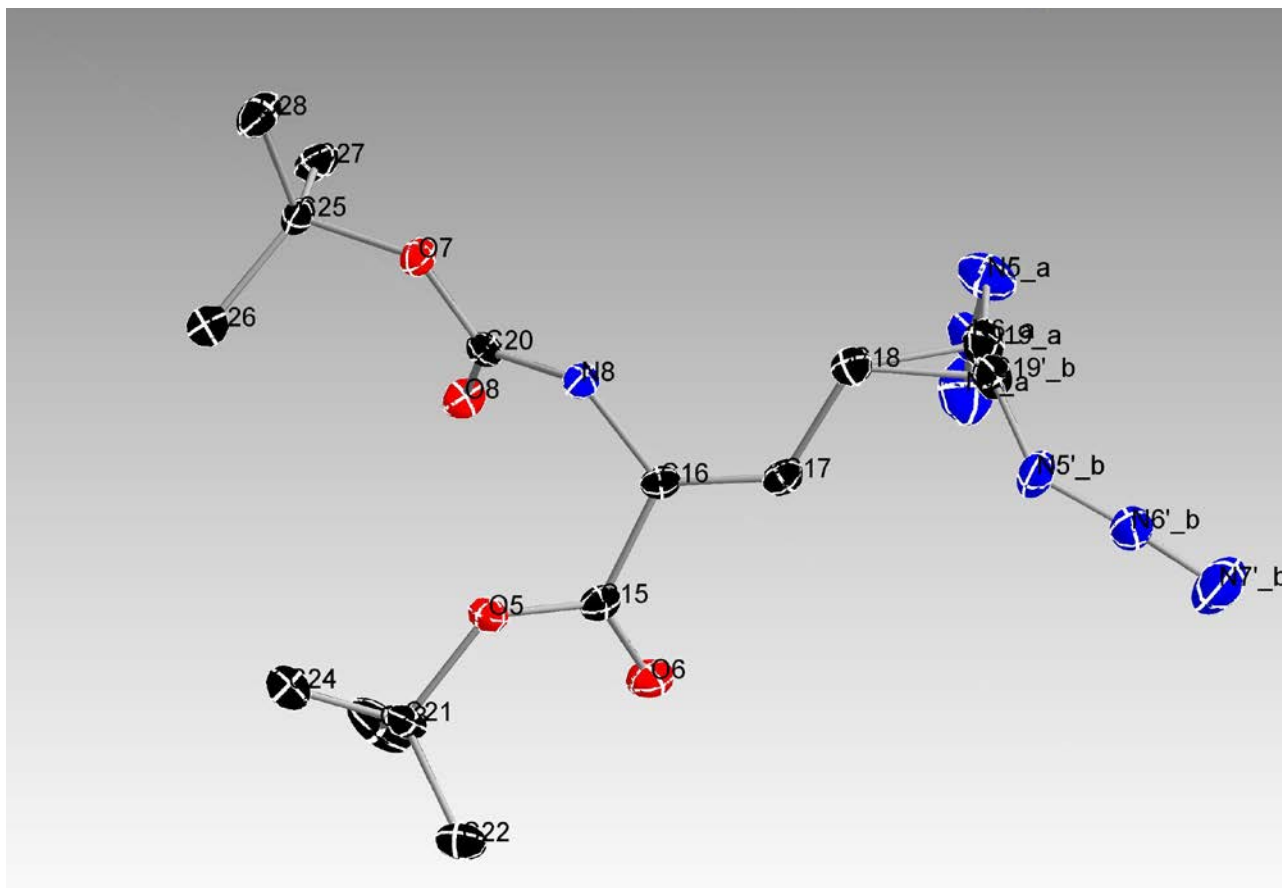
Die Wittig-Horner-Reaktion wurde dem Protokoll zur Synthese der bereits dargestellten geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroaminosäuren **62a** und **71b** folgend durchgeführt, wobei zunächst etwa zwei Äquivalente verunreinigter Aldehyd **86** eingesetzt wurden, um die Wirkung verschiedener Basen zu erproben (Tab. 4). Der Wechsel von Kaliumhexamethyldisilazan zu Kalium-*tert*-butanolat ergab allerdings keine signifikante Verbesserung der Ausbeute (Nr. 1 und 2). Die Ausbeute konnte aber durch die Verwendung von mehr Azidopropionaldehyd **86** auf 67 % und sogar 77 % gesteigert werden, wobei allerdings eher die Qualität des Aldehyds entscheidender sein sollte als die Quantität (Nr. 3 und 5). Eine deutlichere Steigerung der Aldehyd-Äquivalente auf 10.5 hatte dann keinen weiteren positiven Effekt mehr, sodass 2.0 Äquivalente eine gute Richtgröße darstellten (Nr. 4).

Nr.	Base	Äquivalente 86	Z-70c / %	E-70c / %	66a / %
1	KHMDS	2.0	56	-	-
2	KO <sup>t</sup> Bu	2.0	52	-	-
3	KO <sup>t</sup> Bu	3.0	67	-	-
4	KO <sup>t</sup> Bu	10.5	41	2 <sup>[a]</sup>	-
5	KO <sup>t</sup> Bu	2.2	77	4 <sup>[a]</sup>	-
6	NaH	1.5	20 <sup>[b]</sup>	-	8 <sup>[b]</sup>

[a] verunreinigt, [b] berechnet aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum.

**Tab. 4** Wittig-Horner-Reaktion zur Darstellung des geschützten Azids **70c**

Zum Abschluss wurden Natriumhydrid als Base und eine Reaktionsführung bei 0 °C erprobt. Allerdings scheinen diese Reaktionsbedingungen zu harsch, sodass das gewünschte geschützte Didehydroazid **70c** nur in sehr geringer Ausbeute von 20 % isoliert werden konnte, da dieses wahrscheinlich aufgrund der zu basischen Reaktionsbedingungen zum unerwünschten Dien **66a** weiter reagierte.



**Abb. 42** Röntgenstrukturanalyse des geschützten Z- $\alpha,\beta$ -Didehydroazids **Z-70c**

Wie bereits in Kap. 4.2.2.1 und 4.2.3 für die geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroaminosäuren **62a** und **71b** erwähnt, wurden als Hauptprodukte jeweils die *Z*-Isomere isoliert. Dazu wurden die von Mazurkiewicz *et al.* ermittelten empirischen Kriterien zur Bestimmung der Konfiguration von *N*-Acyl- $\alpha,\beta$ -didehydroaminosäureestern angewendet,<sup>[100]</sup> indem die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Haupt- und Nebenprodukte **Z-70c** und **E-70c** in CDCl<sub>3</sub> verglichen wurden. Die Auswertung ergab:  $\delta^{\text{H-3}}(\text{Z}) < \delta^{\text{H-3}}(\text{E})$  sowie  $\delta^{\text{NH}}(\text{Z}) < \delta^{\text{NH}}(\text{E})$ , was mit den Vorgaben von Mazurkiewicz übereinstimmte. Somit konnte die *Z*-Konfiguration des Hauptproduktes zweifelsfrei verifiziert werden. Außerdem konnte das Hauptprodukt **Z-70c** durch langsames Entfernen von Diethylether kristallisiert werden und eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte die *Z*-Konfiguration ebenso (Abb. 42).

Da nur sehr geringe Mengen des geschützten *E*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazids **E-70c** isoliert werden konnten, wurde eine Isomerisierungsreaktion untersucht. Dazu wurde **Z-70c** in THF gelöst, mit einer starken Base wie Kaliumhexamethyldisilazan oder Natriumhydrid versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Allerdings konnte in beiden Fällen lediglich das unerwünschte Dien **66a** isoliert werden. Wie bereits bei der Wittig-Horner-Reaktion Nr. 6 in Tab. 4 beobachtet, bestätigten auch diese Isomerisierungsversuche, dass zu starke basische Bedingungen die Bildung des Diens **66a** als Eliminierungsprodukt begünstigten (Abb. 43).

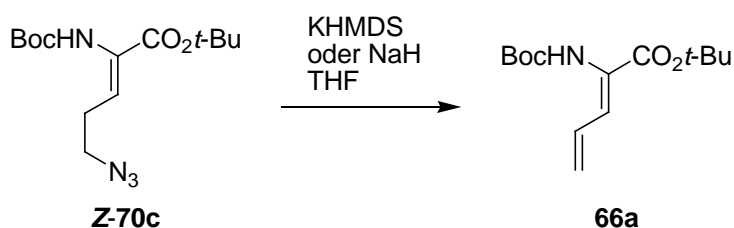
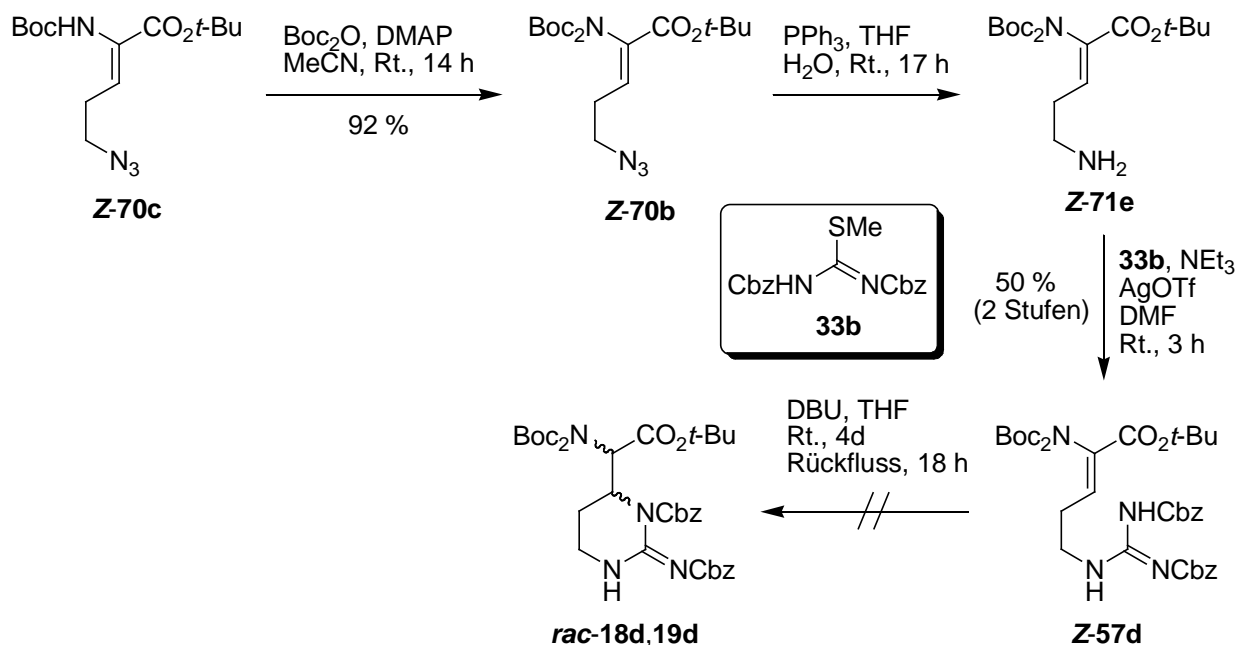


Abb. 43 Basischer Isomerisierungsversuch des geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazids **Z-70c**

#### 4.2.4.2 Versuch der Synthese von zweifach Boc-geschütztem (Epi-)Capreomycinin 18,19

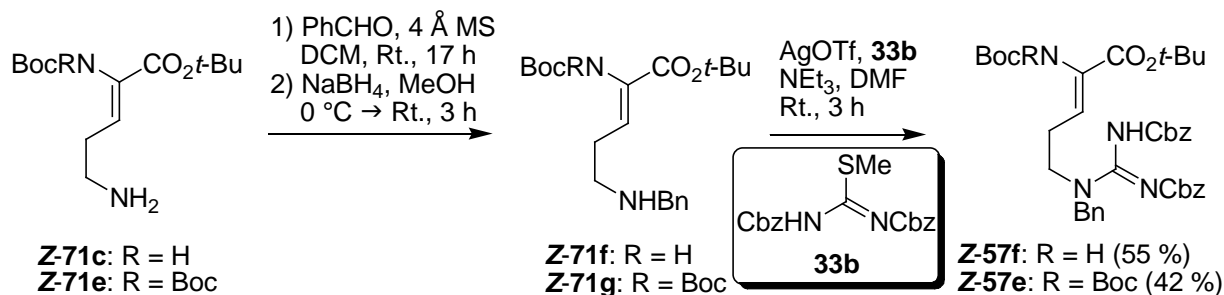
Das geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazid **Z-70c** wurde anschließend mit DMAP und Boc<sub>2</sub>O in sehr guter Ausbeute zu **Z-70b** umgesetzt. Staudinger-Reduktion mit Triphenylphosphin und Wasser nach dem Protokoll von Diederich *et al.* lieferte das verunreinigte zweifach Boc-geschützte Didehydroornithin **Z-71e**, wobei die Aufarbeitung modifiziert wurde.<sup>[103]</sup> Das Waschen des Rohproduktes mit 1 N Salzsäure führte zu Produktgemischen von einfach Boc- (**Z-71c**) und zweifach Boc-geschütztem *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **Z-71e**. Durch die Verwendung von 10 % Essigsäure in Wasser konnte diese unerwünschte Schutzgruppenabspaltung vollständig verhindert werden. Geringe Mengen Triphenylphosphinoxid konnten nicht vollständig entfernt werden; da

diese die nachfolgende Guanidinylierung nicht beeinflussen sollten, wurde das zweifach Boc-geschützte  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **Z-71e** als Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung direkt umgesetzt. So konnte das zweifach Boc- und zweifach Cbz-geschützte  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **Z-57d** in guter Ausbeute von 50 % über zwei Stufen erhalten werden (Abb. 44).



**Abb. 44** Versuch der Synthese von zweifach Boc-geschütztem racemischem (Epi-)Capreomycinidin **rac-18d,19d**

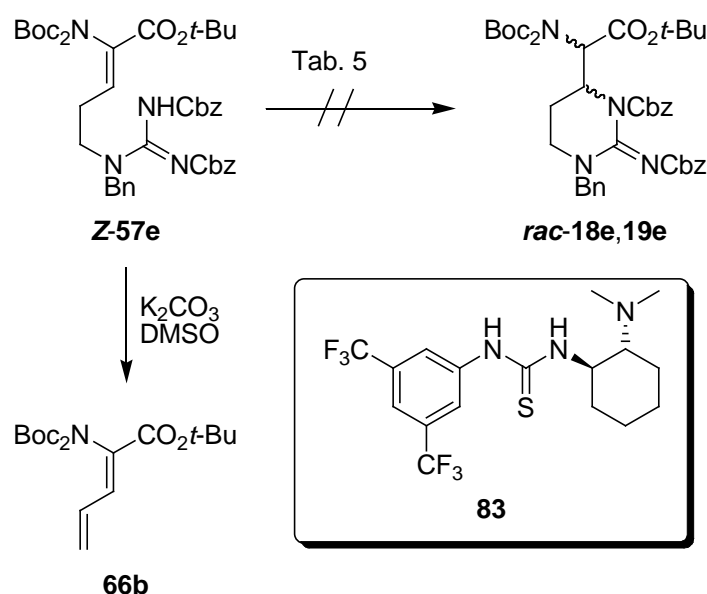
Die Aza-Michael-Addition mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en erbrachte allerdings weder bei Raumtemperatur noch nach Erhitzen eine Umsetzung zum gewünschten Produkt. Dieses Ergebnis führte zu der Vermutung, dass die Guanidineinheit weiter modifiziert werden müsste, um einen Ringschluss zu ermöglichen. In den bisher diskutierten Fällen wurde jeweils ein zweifach Cbz-geschütztes  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **Z-57** verwendet, welches jeweils noch zwei acide Protonen aufwies. Deshalb sollte der  $\delta$ -Stickstoff für eine selektive Deprotonierung des terminalen Stickstoffprotons in einer basisch durchgeführten Aza-Michael-Reaktion geschützt werden. Als Schutzgruppe wurde die Benzyl-Gruppe verwendet, da diese orthogonal zu den Boc-Schutzgruppen und zum *tert*-Butylester sowie simultan zu den Cbz-Schutzgruppen am Guanidin spaltbar sein sollte. Die Einführung erfolgte über eine reduktive Aminierung der geschützten  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroornithine **Z-71c** und **Z-71e** mit Benzaldehyd sowie Natriumborhydrid und lieferte die benzylierten  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroornithine **Z-71f** bzw. **Z-71g** über zwei Stufen (Abb. 45). Guanidinylierungen lieferten die vollständig geschützten  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **Z-57e** und **Z-57f** in guten Ausbeuten von 55 % und 42 % über drei Stufen.



**Abb. 45** Synthese der Benzyl-geschützten Z- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **Z-57e** und **Z-57f**

Das einfach Boc-geschützte Z- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **Z-57f** wurde hierbei über das geschützte Azid **70c** dargestellt, allerdings war der Ringschlussvorläufer **Z-57f** noch leicht verunreinigt.

In weiterer Folge wurde intensiv die Aza-Michael-Reaktion des vollständig, d.h. zweifach Boc- sowie einfach Benzyl- und zweifach Cbz-geschützten Z- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **Z-57e** studiert (Abb. 46), denn die Doppelbindung war verhältnismäßig stark aktiviert und es gab nur ein acides Proton am Guanidin.



**Abb. 46** Versuch der Synthese des vollständig geschützten racemischen (Epi-)Capreomycidins **rac-18e,19e**

Zunächst wurde eine Aktivierung durch Lewis-Säuren erprobt (Tab. 5, Nr. 1,2). Allerdings konnte kein Umsatz beobachtet werden, weder mit Eisen(III)-chlorid noch mit dem entsprechenden Hydrat. Im zweiten Fall wurde zudem 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en im Überschuss zugesetzt, was die Bildung des gewünschten Produktes auch nicht begünstigte. Daraufhin wurde der Fokus auf eine basische Aktivierung gelegt und mit Kalium-*tert*-butanolat bei verschiedenen Temperaturen und

Reaktionszeiten unterschiedliche Zugabemethoden untersucht (Nr. 3-6). Auch hier konnte kein Umsatz beobachtet werden. Natriumhydrid als weitere stark basische Aktivierung veränderte die Ergebnislage ebenso wenig wie basisches Aluminiumoxid als mildere Variante (Nr. 7 und 8). Lediglich mit Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid konnte ein Umsatz beobachtet werden (Nr. 9), aber nur das unerwünschte Eliminierungsprodukt **66b** konnte in 40 % Ausbeute isoliert werden. Da die basische Aktivierung somit nicht zielführend war, wurden weitere Lewis-Säuren untersucht. Weder Zinntetrachlorid (Nr. 10), verschiedene Alkylaluminiumchloride (Nr. 11 und 12) noch Ytterbiumtriflat (Nr. 13) ermöglichten eine Umsetzung zum geschützten racemischen (Epi-)Capreomycin *rac-18e,19*. Deshalb wurde als letzter Versuch die bifunktionelle Aktivierung mittels des chiralen Takemoto-Katalysators **83** untersucht (Nr. 14). Allerdings konnte auch hier keine Umsetzung detektiert werden.

Nr.	Reagenz (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur / °C	Zeit	Umsatz / %
1	FeCl <sub>3</sub> (0.13)	DCM	Rt.	20 h	0
2	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (0.13) DBU (2.0)	DCM	Rt.	3 d 2 d	0
3	KO <sup>t</sup> Bu (3.8) <sup>[a]</sup>	THF	-70 → Rt. Rückfluss	18 h 3 d <sup>[b]</sup>	0
4	KO <sup>t</sup> Bu (4.0) <sup>[c]</sup>	THF	-70 → Rt.	20 h	0
5	KO <sup>t</sup> Bu (4.0) <sup>[c]</sup>	DMF	-70 → Rt.	20 h	0
6	KO <sup>t</sup> Bu (1.2 + 0.6) <sup>[c]</sup>	THF	-70 → Rt.	1 d + 2 d	0
7	NaH (1.5) <sup>[c]</sup>	THF	0 → Rt.	21 h	0
8	basisches Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (6.0)	MeCN	Rt.	20 h	0
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (6.0)	DMSO	Rt.	2 d <sup>[d]</sup>	0
10	SnCl <sub>4</sub> (0.1)	DCM	Rt.	21 h	0
11	Me <sub>2</sub> AlCl (0.1)	DCM	Rt.	1 d	0
12	EtAlCl <sub>2</sub> (0.1)	DCM	Rt.	3 d	0
13	YbOTf <sub>3</sub> (0.1)	DCM	Rt.	3 d	0
14	<b>83</b> (0.1)	Toluol	Rt. → Rückfluss	3 d + 1 d	0

[a] Base vorgelegt, [b] Zersetzungsprodukte, [c] Base zugegeben, [d] **66b** wurde isoliert.

**Tab. 5** Versuch der Synthese von geschütztem racemischen (Epi-)Capreomycin *rac-18e,19e* aus **Z-57e**

Diese Ergebnisse wurden auf drei verschiedene Ursachen zurückgeführt. Zum ersten ist die Doppelbindung trotz der zwei Boc-Schutzgruppen im Vergleich zu anderen Michael-Systemen (z. B.  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone) aufgrund der Aminofunktionalität immer noch desaktiviert.



Zweitens spielen auch die sterischen Verhältnisse eine entscheidene Rolle. Die Doppelbindung ist mit dem *tert*-Butylester und der zweifach Boc-geschützten Aminofunktion sterisch stark abgeschirmt. Auch das Guanidin-Nucleophil mit der Benzyl- und den zwei Cbz-Schutzgruppen weist einen großen sterischen Anspruch auf. Drittens und am schwersten sollte aber die geringe Nucleophilie der Guanidineinheit vor allem aufgrund der zwei Carbamat-Schutzgruppen ins Gewicht fallen.

#### 4.2.4.3 Synthese von racemischem (Epi-)Capreomycin *rac*-18,19

Auf der Basis der bis hierhin gesammelten Ergebnisse sollte eine Guanidin-schutzgruppenfreie Synthese eines  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57** durchgeführt werden. Eine selektive Cbz-Entschützung des zweifach Cbz-geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **Z-57d** mit Palladiumdichlorid, Triethylamin und Triethylsilan (siehe Cbz-Entschützung zum geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **Z-71c**, Kap. 4.2.2.1) konnte aber nicht erfolgreich realisiert werden (Abb. 47).

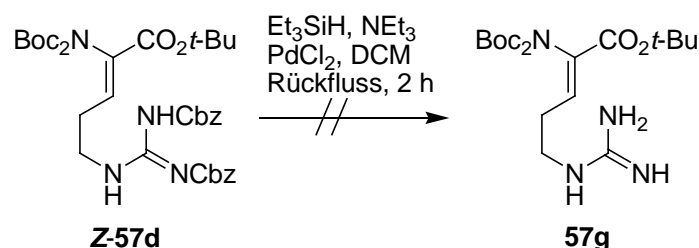
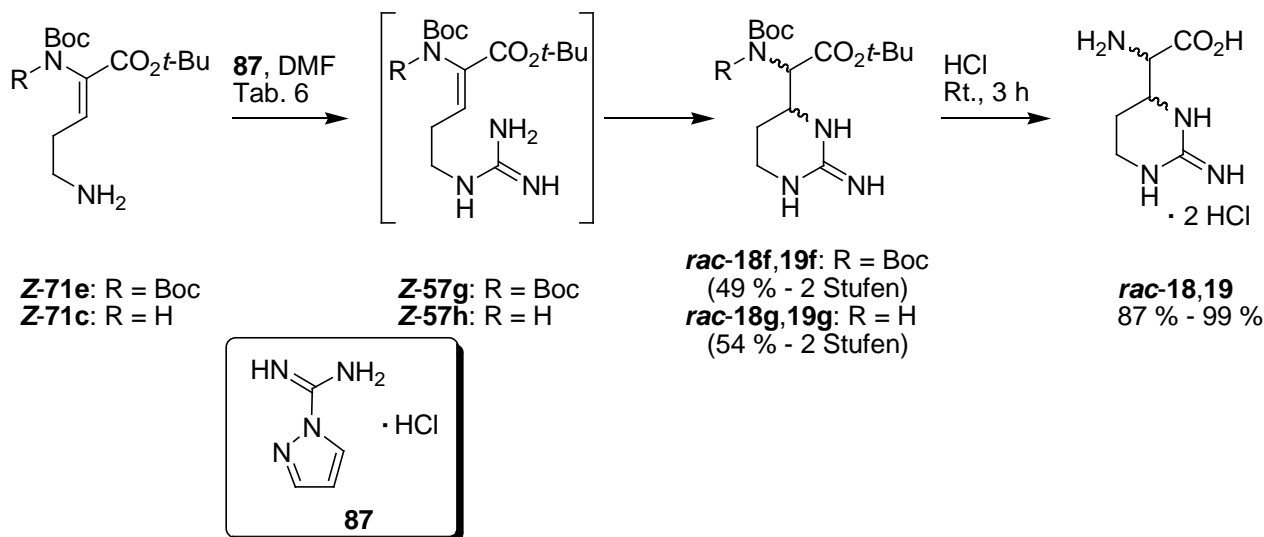


Abb. 47 Versuch der Synthese des geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57g**

Lediglich Mischungen von **57g** und einfach Cbz-geschützten sowie einfach Boc-geschützten Derivaten konnten erhalten werden. Diese Ergebnisse wurden ausschließlich auf Massenspektren gestützt, da die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Triethylamin- und Triethylsilan-Signalen überlagert wurden. Daraufhin wurde das zweifach Boc-geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71e** mit dem von Bernatowicz *et al.* verwendeten 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-monohydrochlorid **87** als Guanidinylierungsreagenz umgesetzt (Abb. 48).<sup>[104]</sup> Dabei konnte überraschenderweise zunächst nicht nur das geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57g** isoliert werden, sondern auch direkt das geschützte racemische (Epi-)Capreomycin *rac*-18f,19f im Verhältnis von 1:1. Eine Verlängerung der Reaktionszeit von zwei auf vier Tage ermöglichte eine vollständige Umsetzung mit einer moderaten Ausbeute von 49 % über zwei Stufen und mit einer Diastereoselektivität von 1.8:1.0 (Tab. 6, Nr. 1).



**Abb. 48** Synthese von racemischem (Epi-)Capreomycin **rac-18,19** aus **Z-71e** und **Z-71c**

Allerdings stellte dies die einzige Reaktion mit einer signifikanten Selektivität (wurde jeweils aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der geschützten racemischen (Epi-)Capreomycidine **rac-18f,19f** bzw. **rac-18g,19g** bestimmt) dar, ohne dass ermittelt werden konnte, welches diastereomere Enantiomerenpaar im Überschuss gebildet wurde.

Somit konnte zum ersten Mal ein Ringschluss zum geschützten racemischen (Epi-)Capreomycin **rac-18f,19f** nach biomimetischem Ansatz in einer Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Addition beobachtet werden. Als Domino-Reaktion wird ein Prozess von zwei oder mehr Bindungsaufbauenden chemischen Reaktionen unter denselben Bedingungen verstanden, wobei die folgende Transformation an der zuvor gebildeten Funktionalität stattfindet.<sup>[105]</sup> Im vorliegenden Fall wird zunächst das geschützte Z- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57** gebildet, welches anschließend durch den intramolekularen Angriff der gebildeten Guanidineinheit zum geschützten (Epi-)Capreomycin **rac-18,19** zyklisiert.

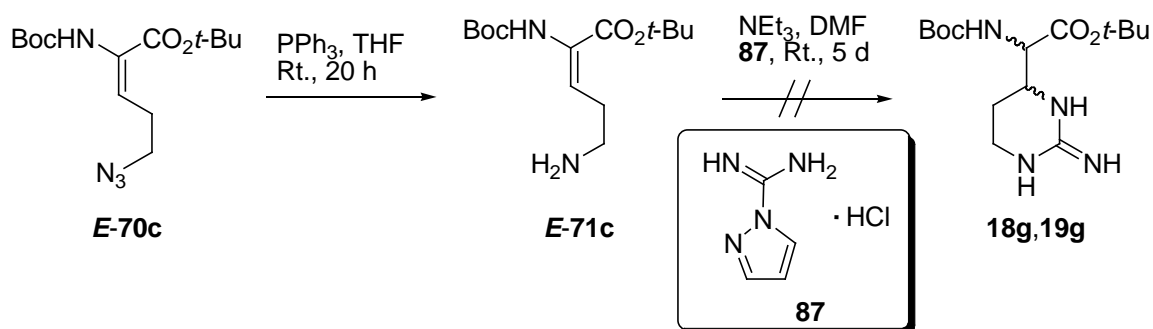
Nr.	Substrat	Base (Äq.)	Temperatur / °C	Zeit / h	Produkt / %	Selektivität
1	<b>(Z)-71e</b>	NEt <sub>3</sub> (2.0)	Rt.	93	<b>rac-18f,19f</b> / 49	1.8 : 1.0
2	<b>(Z)-71c</b>	NEt <sub>3</sub> (2.0)	Rt. → 70	20 + 7	<b>rac-18g,19g</b> / 54	1.0 : 1.0
3	<b>(Z)-71c</b>	Sparteïn (3.0)	Rt.	24	<b>57h</b> <sup>[a]</sup> / Spuren	-
4	<b>(Z)-71c</b>	Chinin (3.0)	Rt. → 60	24 + 21	Zersetzung	-

[a] verunreinigt.

**Tab. 6** Domino-Guanidinylierung-Aza-Michael-Reaktion zu **rac-18f,19f** bzw. **rac-18g,19g**

Saure Entschützung mit 6 M Salzsäure bei Raumtemperatur in 3 h lieferte in 87 %-iger Ausbeute racemisches (Epi-)Capreomycinidin **rac-18,19**. Dieses konnte in derselben Synthesesequenz auch ausgehend von einfach Boc-geschütztem *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **Z-71c** erhalten werden. Dafür musste aber bei der Domino-Reaktion nach 20 h bei Raumtemperatur auch 7 h bei 70 °C gerührt werden. Die geringere Aktivität der Doppelbindung könnte dafür verantwortlich gewesen sein. Dennoch wurde racemisches (Epi-)Capreomycinidin **rac-18,19** in guter Ausbeute von 54 % über 3 Stufen mit einer Selektivität von 1:1 erhalten (Abb. 48, Tab. 6, Nr. 2). Zur Verbesserung der Diastereoselektivität wurden die chiralen Basen (-)-Chinin und (-)-Sparteïn erprobt. Im letzteren Fall wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, und lediglich geringe Mengen des verunreinigten geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginins **57h** konnten isoliert werden (Nr. 3). Daher wurde mit Chinin zusätzlich für 21 h auf 60 °C erhitzt, aber auch dies führte nicht zum gewünschten Produkt (Nr. 4). Die Vermutung liegt nahe, dass entweder der Basizität oder dem sterischen Anspruch der Base eine entscheidende Bedeutung bei dieser Domino-Sequenz zuteilwird. Das würde bedeuten, dass die Aza-Michael-Reaktion die langsamere Reaktion im Vergleich zur Guanidinylierung ist. Dies lässt sich bestätigen, da die geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **Z-57g** bzw. **Z-57h** partiell isoliert werden konnten. Ein Blick auf die  $pK_B$ -Werte liefert ein wichtiges Indiz, denn demnach ist Triethylamin (3.25) stärker basisch als Sparteïn (4.54) und Chinin (4.3).<sup>[106-108]</sup> Zusammen mit der deutlich stärkeren sterischen Hinderung der Stickstoffatome in den Alkaloiden lässt sich die beobachtete Reaktivität erklären.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob diese Synthesesequenz auf das einfach Boc-geschützte *E*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazid **E-70c** übertragbar ist. Während die Reduktion zum geschützten *E*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **E-71c** in verunreinigter Form realisiert werden konnte, war nach 5 d weder ein  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **57** noch ein Ringschlussprodukt **18g,19g** zu identifizieren (Abb. 49).



**Abb. 49** Versuch der Synthese von (Epi-)Capreomycinidin **18g,19g** aus dem *E*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazid **E-70c**

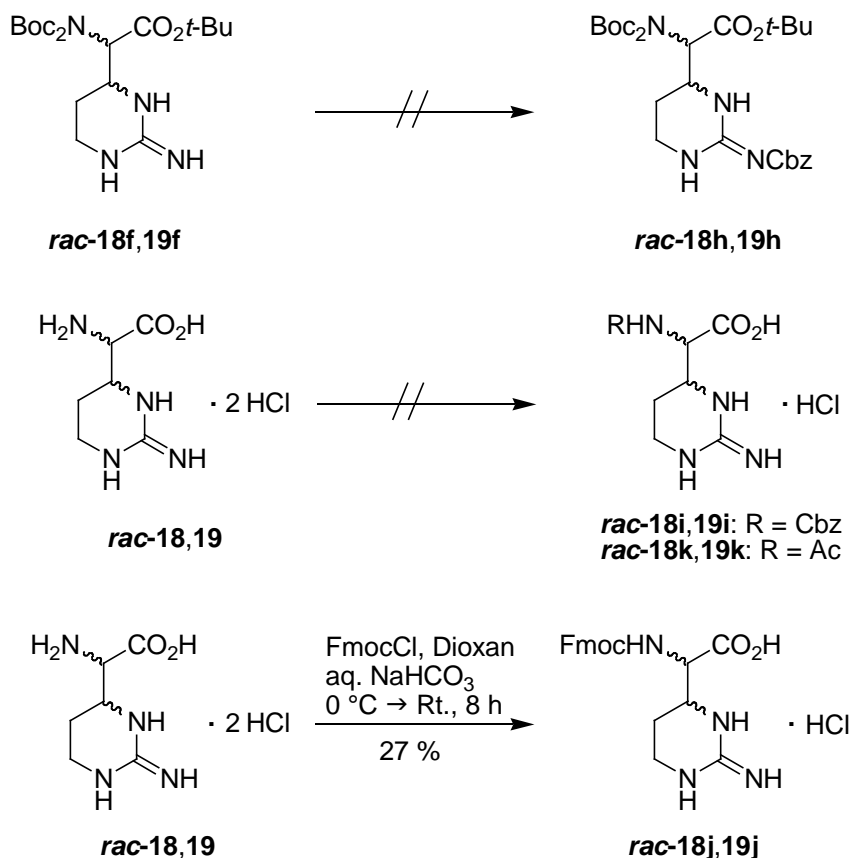
#### 4.2.4.4 Versuch der Derivatisierung von racemischem (Epi-)Capreomycin *rac-18f,19f* und *rac-18,19*

Die Trennung der diastereomeren Enantiomenreimpaare sollte mittels HPLC erfolgen, allerdings musste dafür zunächst ein Chromophor installiert werden. Die Wahl fiel dabei auf eine Cbz-Schutzgruppe, da diese orthogonal zur Boc-Schutzgruppe und zum *tert*-Butylester sowie relativ leicht abspaltbar sein sollte.

Zunächst wurde versucht, das zweifach Boc-geschützte racemische (Epi-)Capreomycin *rac-18f,19f* am freien Guanidin zu schützen. Dazu wurden bei Raumtemperatur Cbz-Chlorid und Iod in Methanol nach der Vorschrift von *Adapa et al.* verwendet, wobei auf diese Weise sekundäre Alkyl- und Arylamine geschützt wurden.<sup>[109]</sup> Allerdings konnten lediglich 25 % des Substrats isoliert werden. Danach wurde eine Aktivierung mit 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) in Dichlormethan und Pyridin erprobt. Dabei konnte die Bildung von *rac-18h,19h* nicht beobachtet werden. Zuletzt wurde mit Natriumhydrid bei 0 °C deprotoniert und anschließend mit Cbz-Chlorid umgesetzt, was aber nur zur Bildung eines nicht näher identifizierten Nebenproduktes führte. Da das zweifach Boc-geschützte (Epi-)Capreomycin *rac-18f,19f* sich nicht als geeignetes Substrat erwies, wurde die racemische ungeschützte Aminosäure *rac-18,19* verwendet. Dazu wurde die Vorschrift von *Williams et al.* verwendet, die mit wässriger Natriumhydroxidlösung und Cbz-Chlorid diastereomerenreines Cbz-geschütztes Capreomycinhydrochlorid generierten.<sup>[75]</sup> Allerdings konnten anstatt von *rac-18i,19i* nach RP-Säulenchromatographie lediglich Zersetzungsprodukte isoliert werden (Abb. 50).

Daraufhin wurde eine Fmoc-Schätzung mit Fmoc-Chlorid in Dioxan und wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung erprobt,<sup>[110]</sup> welche Fmoc-geschütztes racemisches (Epi-)Capreomycin *rac-18j,19j* in 27 % Ausbeute lieferte (Abb. 50). Analytische HPLC-Methoden erbrachten keine geeigneten Bedingungen zur Trennung der diastereomeren Enantiomenreimpaare.

Eine Möglichkeit der Racematspaltung ist die Verwendung von Enzymen, welche *Shiba et al.* bereits Ende der 1970er Jahre bei ihren Synthesen von Capreomycin und Epicapreomycin verwendet hatten.<sup>[71-73]</sup> Entsprechend Shibas Protokoll sollte eine Acylase-katalysierte Acetylspaltung durchgeführt werden, wobei zunächst die *N*-Acetylaminosäure dargestellt werden sollte. Standardbedingungen mit DMAP und Essigsäureanhydrid in *N,N*-Dimethylformamid und Pyridin lieferten aber anstelle des racemischen Acetyl-geschützten (Epi-)Capreomycins *rac-18k,19k* (Abb. 50) nur ein nicht näher identifiziertes Produkt.<sup>[111]</sup>



**Abb. 50** Versuch der Synthese der geschützten racemischen (Epi-)Capreomycin-Derivate *rac-18h,19h* – *rac-18k,19k* zur Isomerentrennung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Derivatisierung von ungeschütztem racemischem (Epi-)Capreomycin *rac-18,19* nicht realisiert werden konnte, wahrscheinlich aufgrund der polaren Natur des Moleküls mit einer Amin-, einer Säure- und einer Guanidinfunktion. Die einzige Schützung, die erfolgreich war, gelang nur in sehr mäßiger Ausbeute von 27 % und führte nicht zu einem chromatographisch trennbaren Isomerengemisch.

#### 4.2.4.5 Synthese von Cbz- und Acetyl-geschütztem racemischem (Epi-)Capreomycin *rac-18l,19l* und *rac-18j,19j*

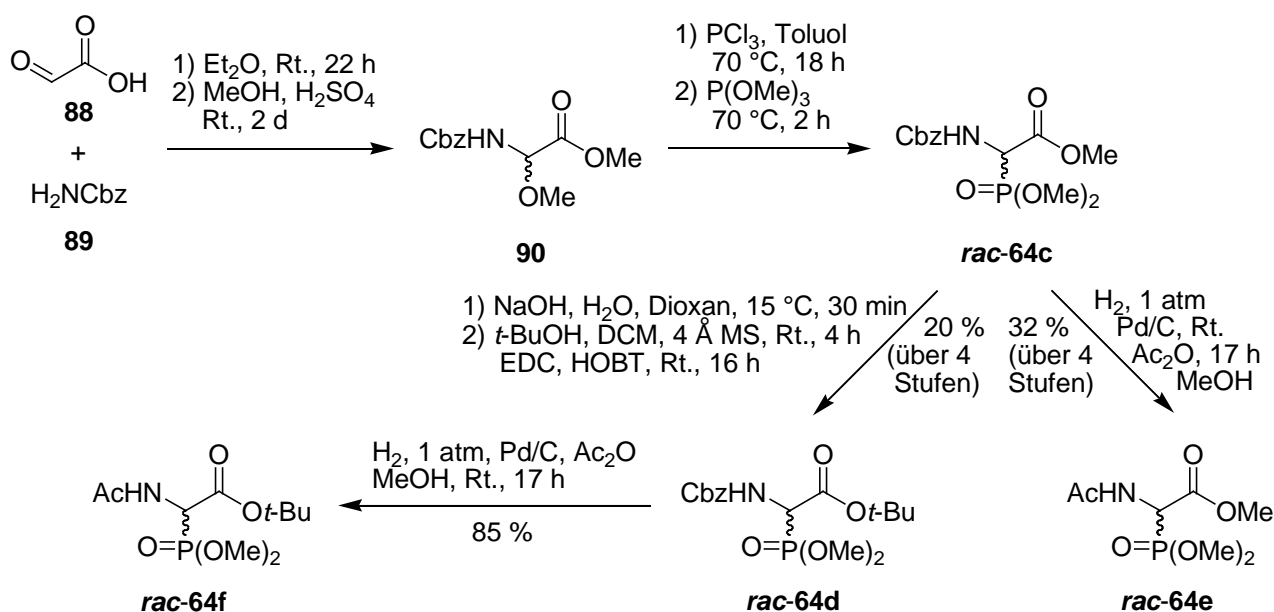
##### 4.2.4.5.1 Synthese von Cbz- und Acetyl-geschützten Glycinphosphonaten *rac-64c-f*

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben war eine späte Einführung der Cbz- oder Acetyl-Schutzgruppe für die HPLC-Trennung bzw. Acylase-Racematspaltung nicht möglich, sodass eine Einführung zu Beginn der Synthese erprobt werden sollte. Somit waren Cbz- oder Acetyl-geschützte Glycinphosphonate darzustellen, welche in der etablierten Syntheseroute mit Azidopropionaldehyd **86** in Wittig-Horner-Reaktionen zum entsprechenden Azid umgesetzt werden

sollten. Anschließende Staudinger-Reduktion und Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Reaktion sollten Cbz- oder Acetyl-geschütztes racemisches (Epi-)Capreomycinidin **rac-18i,19i** oder **rac-18k,19k** liefern (vgl. Abb. 50 aus Kap. 4.2.4.4).

Die Phosphonate wurden nach der Vorschrift von Schmidt *et al.* aus Glyoxalsäure **88** dargestellt.<sup>[93]</sup> Dazu wurde **88** zunächst mit Benzylcarbammat **89** zum Methoxyglycin umgesetzt und anschließend mit konzentrierter Schwefelsäure in Methanol in den Methylester **90** überführt. Aktivierung mit Phosphor(III)-chlorid und Substitution mit Trimethylphosphit lieferte den Methylester des Cbz-geschützten Glycinphosphonats **rac-64c**, welches als Ausgangsmaterial für verschiedene Derivate diente (Abb. 51). So wurde zum einen der Austausch der Cbz- durch die Acetyl-Gruppe angestrebt (für die Acylase-katalysierte Acetyl-Spaltung) und eine Überführung des Methyl- in den *tert*-Butylester, da dieser milder und orthogonal zur Acetyl-Schutzgruppe spaltbar sein sollte.

Die Cbz-Strategie erforderte abschließend die Verseifung des Methylesters mit Natriumhydroxid in Dioxan und Wasser sowie die Synthese des *tert*-Butylesters unter Verwendung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) in Dichlormethan und *tert*-Butanol. Das Cbz-Glycinphosphonat **rac-64d** konnte so in 20 % über vier Stufen erhalten werden (Abb. 51). Die Ausbeute konnte auch durch die Verwendung von *N*-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ) als Aktivator nicht verbessert werden (15 %).



**Abb. 51** Synthese der Cbz- und Acetyl-geschützten Glycinphosphonate **rac-64c-f**

Die Acetyl-Strategie erforderte zunächst die Umschätzung von der Cbz- auf die Acetyl-Gruppe, was durch Eintopfhydrogenolyse in Gegenwart von Essigsäureanhydrid in 32 % über 4 Stufen realisiert

werden konnte und den Methylester des Acetyl-geschützten Glycinphosphonats **rac-64e** lieferte (Abb. 51). Der entsprechende *tert*-Butylester **rac-64f** wurde ebenfalls mittels Eintopfhydrogenolyse in sehr guter Ausbeute von 85 % ausgehend von **rac-64d** dargestellt (Abb. 51).

#### 4.2.4.5.2 Synthese der Cbz- und Acetyl-geschützten racemischen (Epi-)Capreomycidine **rac-18l,19l** und **rac-18k,19k**

Die Acetyl-geschützten Phosphonate **rac-64e** und **rac-64f** wurden mit Azidopropionaldehyd **86** und Kalium-*tert*-butanolat als Base in Wittig-Horner-Reaktionen zu den entsprechenden geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroaziden **Z-70d** und **Z-70e** in moderaten Ausbeuten von 50-60 % umgesetzt (Abb. 52). Anschließende Staudinger-Reduktion lieferte die jeweiligen geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithine, welche als Rohprodukte in der folgenden Guanidinylierung direkt weiter verwendet wurden. Nach 2 d bei Raumtemperatur im Fall des Methylesters bzw. 8 d bei Raumtemperatur und 1 d bei 100 °C für den *tert*-Butylester konnten aber nur die entsprechenden verunreinigten Acetyl-geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **Z-57i** und **Z-57j** isoliert werden (Abb. 52). Da für die Synthese des *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin-*tert*-butylesters **Z-57j** bereits für 1 d auf 100 °C erhitzt wurde, ohne detektierbaren Umsatz zum Zyklisierungsprodukt zu erreichen, wurden keine weiteren Versuche unternommen, die *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **Z-57i** und **Z-57j** weiter umzusetzen. Daraus folgt, dass eine Acetyl-Schutzgruppe am primären Amin die Doppelbindung für eine Aza-Michael-Reaktion nicht stark genug aktiviert.

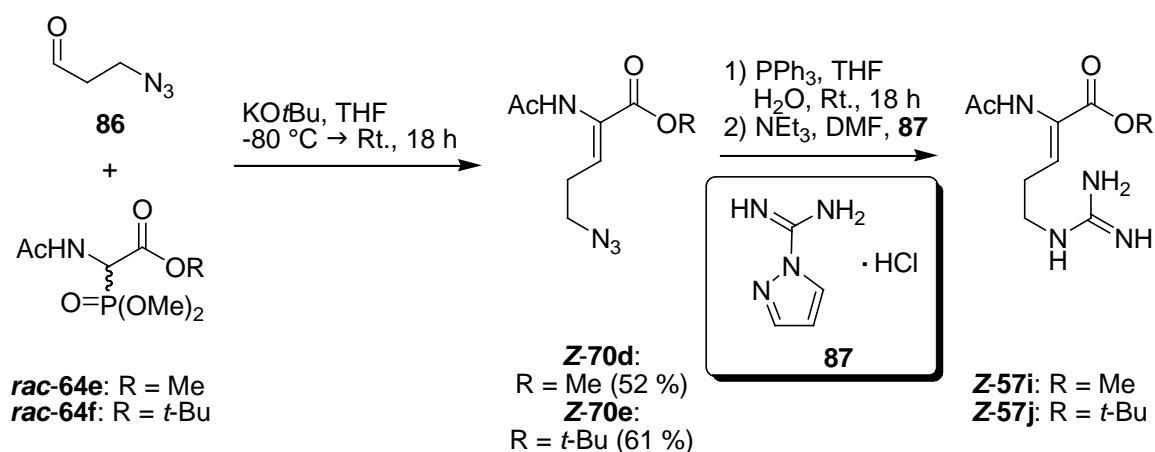


Abb. 52 Synthese der Acetyl-geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **Z-57i** und **Z-57j**

Analog wurde aus dem Cbz-geschützten Glycinphosphonat **rac-64d** und Azidopropionaldehyd **86** das entsprechende *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazid **Z-70f** in 81 % (aus  $^1\text{H-NMR}$  berechnet, da mit Azidopropionaldehyd verunreinigt) erhalten und in 3 % das *E*-Isomer isoliert (Abb. 54). Die von Mazurkiewicz *et al.* ermittelten Kriterien zur Bestimmung der Konfiguration von *N*-Acyl-didehydroaminosäureestern (siehe Kap. 4.2.4.1) wiesen auch in diesem Fall das Hauptprodukt als *Z*-Isomer aus.<sup>[99]</sup> Nachfolgende Staudinger-Reduktion lieferte im Fall des geschützten *E*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazids **E-70f** als Produkt nur das Lactam **91**, welches aus dem nucleophilen Angriff des primärenamins an den *tert*-Butylester hervorgeht (Abb. 53). Ein solches Lactam wurde bis hierhin nicht beobachtet, was auf eine den Ringschluß bevorzugenden Geometrie durch die *E*-Konfiguration der Doppelbindung zurückzuführen sein muss.

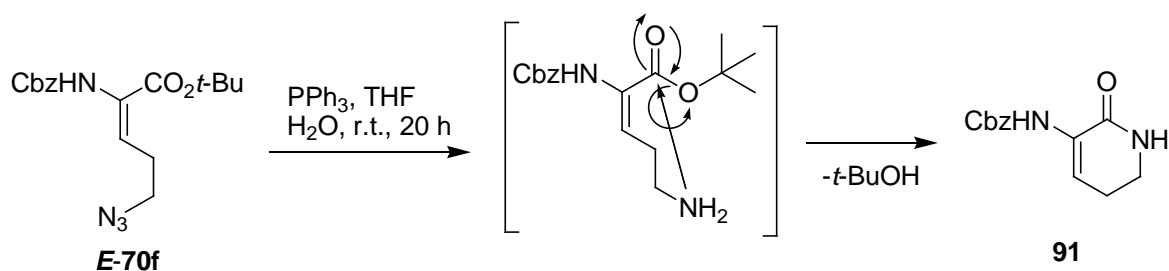


Abb. 53 Unerwünschte Nebenreaktion bei der Staudinger-Reduktion von **E-70f**

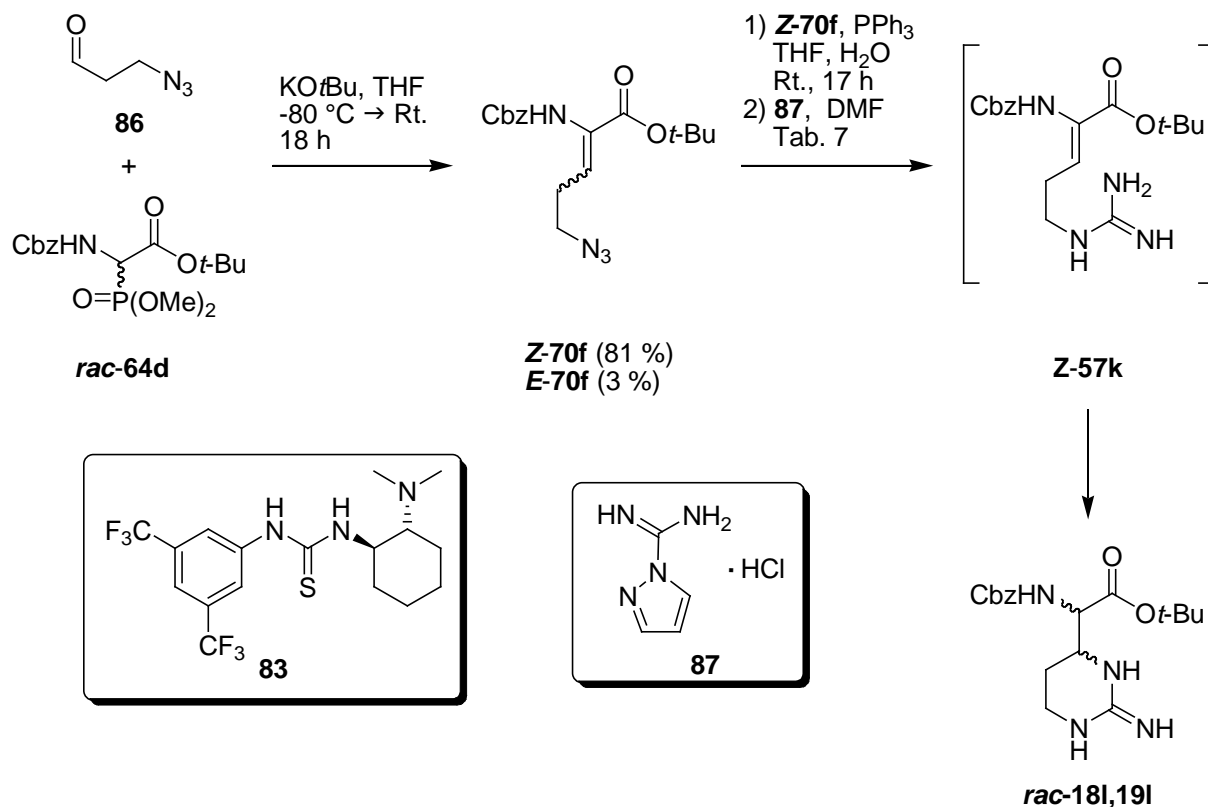
Das *Z*-konfigurierte Cbz-geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazid **Z-70f** konnte, wie bereits bei den Boc-geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroaziden **Z-70b** und **Z-70c**, in einer Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Reaktion mit Triethylamin und 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-monohydrochlorid **87** als Guanidinylierungsreagenz bei 80 °C zum Cbz-geschützten racemischen (Epi-)Capreomycin **rac-181,191** in 62 % Ausbeute mit einer Selektivität von 51:49 umgesetzt werden (Abb. 54, Tab. 7, Nr. 1). Wie bereits bei der zuvor durchgeführten Domino-Reaktion angestrebt sollte auch hier versucht werden, Diastereoselektivität zu erreichen.

Nr.	Äq. <b>87</b>	Base (Äq.)	Äq. <b>83</b>	Temperatur / °C	Zeit	Produkt / %	Selektivität
1	2.0	NEt <sub>3</sub> (2.0)	-	Rt. → 80	6 d	<b>rac-181,191</b> / 50	53 : 47
2	2.0	NEt <sub>3</sub> (2.0)	0.1 + 0.2	Rt. → 100 → 90	3 d	<b>rac-181,191</b> / 75 <sup>[a]</sup>	51 : 49
3	1.0	-	1.2	80	18 h	<b>Z-57k</b> <sup>[a]</sup>	-
4	1.0 <sup>[b]</sup>	NaH (1.0) <sup>[b]</sup>	0.2	0 → 80	18 h	<b>rac-181,191</b> / 30	51 : 49

[a] verunreinigt, [b] als Lösung in DMF mit NaH behandelt und zugetropft.

Tab. 7 Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Reaktion zu **rac-181,191**





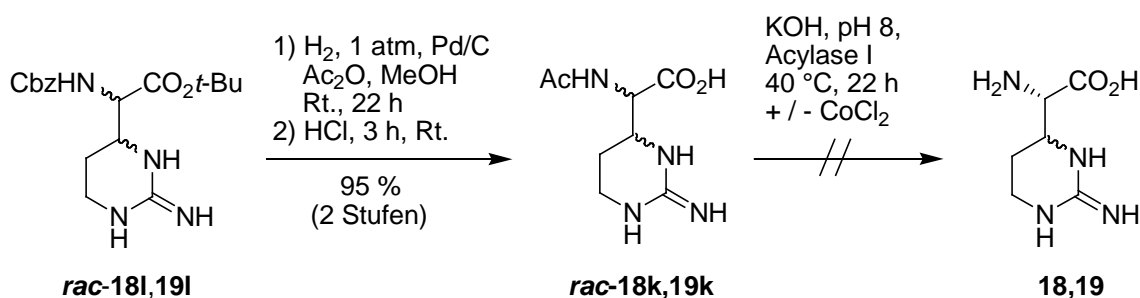
**Abb. 54** Synthese von Cbz-geschütztem racemischem (Epi-)Capreomycin **rac-181,191**

Dazu wurde der in Kap. 4.2.2.2 vorgestellte von Takemoto *et al.* entwickelte bifunktionelle chirale Thioharnstoff-Katalysator **83** eingesetzt. Zunächst wurde **83** nur als Additiv mit insgesamt 30 mol-% verwendet, wobei keine Selektivitätsverbesserung zu beobachten war (Nr. 2). In einem nachfolgenden Versuch wurde der Katalysator **83** äquimolar ohne Triethylamin eingesetzt, um gleichzeitig als Base zu fungieren (Nr. 3). Dabei konnte aber nur das verunreinigte Cbz-geschützte  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **Z-57k** isoliert werden. Wie bereits zuvor festgestellt reicht die Basizität des primären Amins aus, um das Arginin zu bilden, aber für die Aza-Michael-Reaktion wird eine Basenstärke benötigt, die der Takemoto-Katalysator **83** nicht aufweist. Schließlich sollte das Guanidinylierungsreagenz **87** nicht als Hydrochlorid eingesetzt werden, sondern zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert werden (Nr. 4). Dabei konnte das Cbz-geschützte racemische (Epi-)Capreomycin **rac-181,191** in schlechterer Ausbeute von 30 % erhalten werden, aber die Selektivität blieb bei 51:49. Dies ist wahrscheinlich auf einen minimalen Überschuss Natriumhydrid in der Lösung des Guanidinylierungsreagenzes zurück zu führen. Die potentielle Aktivierung der Doppelbindung durch **83** scheint keinen positiven Einfluss auf die Ausbeute zu haben.

Das Cbz-geschützte racemische (Epi-)Capreomycin **rac-181,191** wurde wie bereits die analoge

Fmoc-geschützte Verbindung **rac-18j,19j** mittels analytischer HPLC auf Trennbarkeit der Diastereomere hin untersucht, allerdings blieb dieser Versuch erneut erfolglos.

Somit blieb nur noch die Acylase-katalysierte Acetyl-Spaltung zur zumindest partiellen Trennung des Isomerengemisches. Dazu wurde das Cbz-geschützte racemische (Epi-)Capreomycinidin **rac-18l,19l** in einer Eintopfhydrogenolyse in Gegenwart von Essigsäureanhydrid (siehe Kap. 4.2.4.5.1) umgeschützt, wobei das gewünschte Produkt **rac-18m,19m** verunreinigt erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt und mit 6 M Salzsäure entschützt. Lyophilisierung lieferte racemisches Acetyl-(Epi-)Capreomycinidin **rac-18k,19k** in sehr guter Ausbeute von 95 % über 2 Stufen (Abb. 55). Für die Acylase-katalysierte Acetyl-Spaltung wurden Bedingungen von Whitesides *et al.* gewählt,<sup>[112]</sup> die bereits für eine Vielzahl von racemischen *N*-Acetylamino-säuren verwendet wurden, wobei generell nur die L-Aminosäure deacetyliert wurde. Das Rohprodukt wurde in Wasser gelöst und mit Kaliumhydroxidlösung ein pH-Wert von 8 eingestellt. Anschließend wurde die Acylase in Phosphatpuffer zugegeben und die Reaktion per DC verfolgt. Allerdings konnte auch nach 22 h kein Umsatz beobachtet werden. Auch die Zugabe von Cobalt(II)-chlorid führte zu keinem Umsatz.



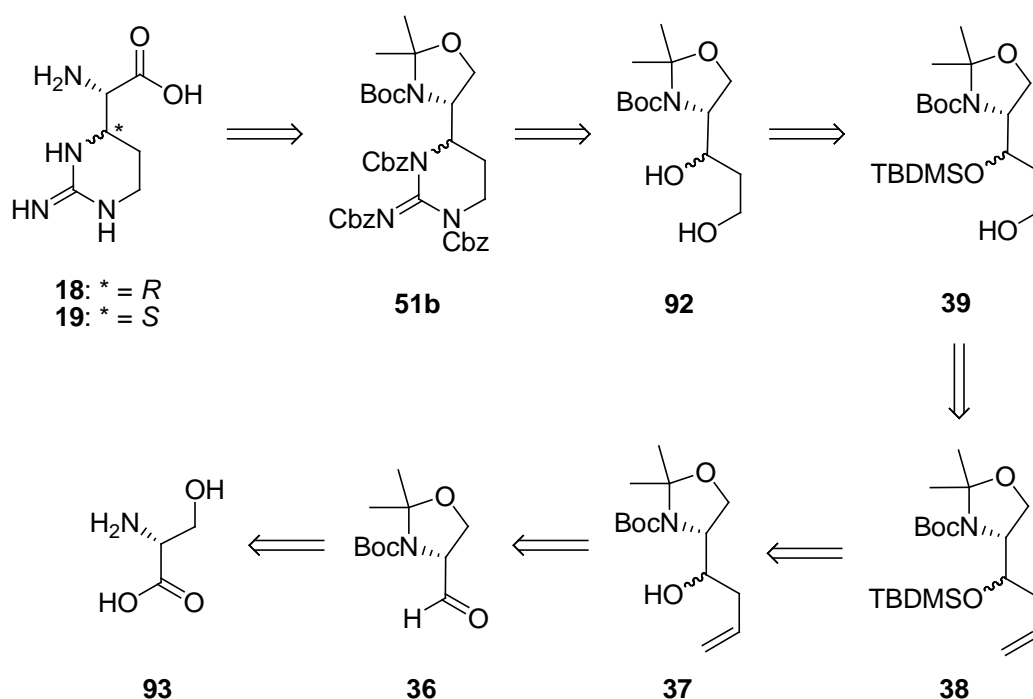
**Abb. 55** Synthese von **rac-18k,19k** und Versuch der Acylase-katalysierten Acetyl-Spaltung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass verschiedene vollständig geschützte  $Z$ - $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **57d-g** in 7-9 Stufen mit Ausbeuten von 8 bis 18 % synthetisiert wurden, die aber aufgrund ihrer geringen Nucleophilie keine geeigneten Vorläufer für eine biomimetische Zyklisierung darstellten. Die Syntheseroute ohne Guanidin-Schutzgruppe war hingegen erfolgreicher, was zur Etablierung einer biomimetischen Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Reaktion führte. Die Isomere der Ringschlussprodukte konnten allerdings nicht getrennt werden. Eine Diastereomerentrennung über die Pikrate ist aber bereits beschrieben worden.<sup>[69]</sup>

### 4.3 Stereoselektive Synthese der Muraymycin-Bausteine 11

#### 4.3.1 Stereoselektive Synthese über das geschützte Diol 93

Zum stereoselektiven Aufbau von Capreomycinidin **18** und Epicapreomycinidin **19** sollte eine ex-chiral-Pool-Synthese durchgeführt werden (Abb. 56). Dabei sollten die Zielverbindungen durch Entschützung und Oxidation aus dem entsprechenden geschützten (Epi-)capreomycinidinol **51b** synthetisiert werden. In der Schlüsselreaktion sollte **51b** durch Guanidinylierung des geschützten Diols **92** erhalten werden, welches nach Silylentschützung aus dem bekannten geschützten Diol **39** zugänglich sein sollte.



**Abb. 56** Geplante Synthese von (Epi-)capreomycinidin **18,19** über Diol **92** ausgehend vom Garner-Aldehyd **36**

Entsprechend der Synthese von Zabriskie *et al.* sollte **39** durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung und vorherige TBDMS-Schützung (**38**) des Allylierungsproduktes **37** darstellbar sein, wobei eine Diastereomerentrennung auf beiden Stufen möglich sein sollte. Dabei sollte **37** durch *Grignard*-Addition an den Garner-Aldehyd **36**, welcher ausgehend von D-Serin **93** darstellbar ist, zugänglich sein.<sup>[77]</sup> Zabriskies Syntheseroute sollte zur Darstellung von Epicapreomycinidin **19** verwendet, in Bezug auf den Ringschluss verbessert und die angenommene stereochemische Zuordnung bestätigt werden.

4.3.1.1 Synthese der silylierten Vorläufer **38**

Der Garner-Aldehyd **36** ist ein wichtiges ex-chiral-pool-Reagenz und hat vielfältige Anwendung gefunden aufgrund seiner einfachen Darstellung, die auch auf den großen Maßstab gut übertragbar ist. Des Weiteren zeichnet sich **36** durch seine chemische und Konfigurationsstabilität, eine hohe Stereoselektivität bei Additionsreaktionen sowie seine einfache und selektive Schutzgruppenabspaltung aus.<sup>[113]</sup> Garner *et al.* stellten ausgehend von D- oder L-Serin in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 61 % bzw. 65 % den Aldehyd **36** dar.<sup>[114,115]</sup> Nach vollständiger Schützung als Methylester, *N*-Boc-Carbamat und Oxazolidin zu Verbindung **94** wurde der Methylester durch DIBAL-H-Reduktion zum Aldehyd **36** reduziert. Roush *et al.* haben diese Route überprüft und festgestellt,<sup>[116]</sup> dass die DIBAL-Reduktion nur zu einer schwer trennbaren Mischung von **36**, dem entsprechenden Alkohol **95** und reisolierem Ester **94** führte. Daher wurde eine zweistufige Synthese von **36** über eine Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion zu Alkohol **95** und anschließende Swern-Oxidation etabliert.<sup>[113]</sup>

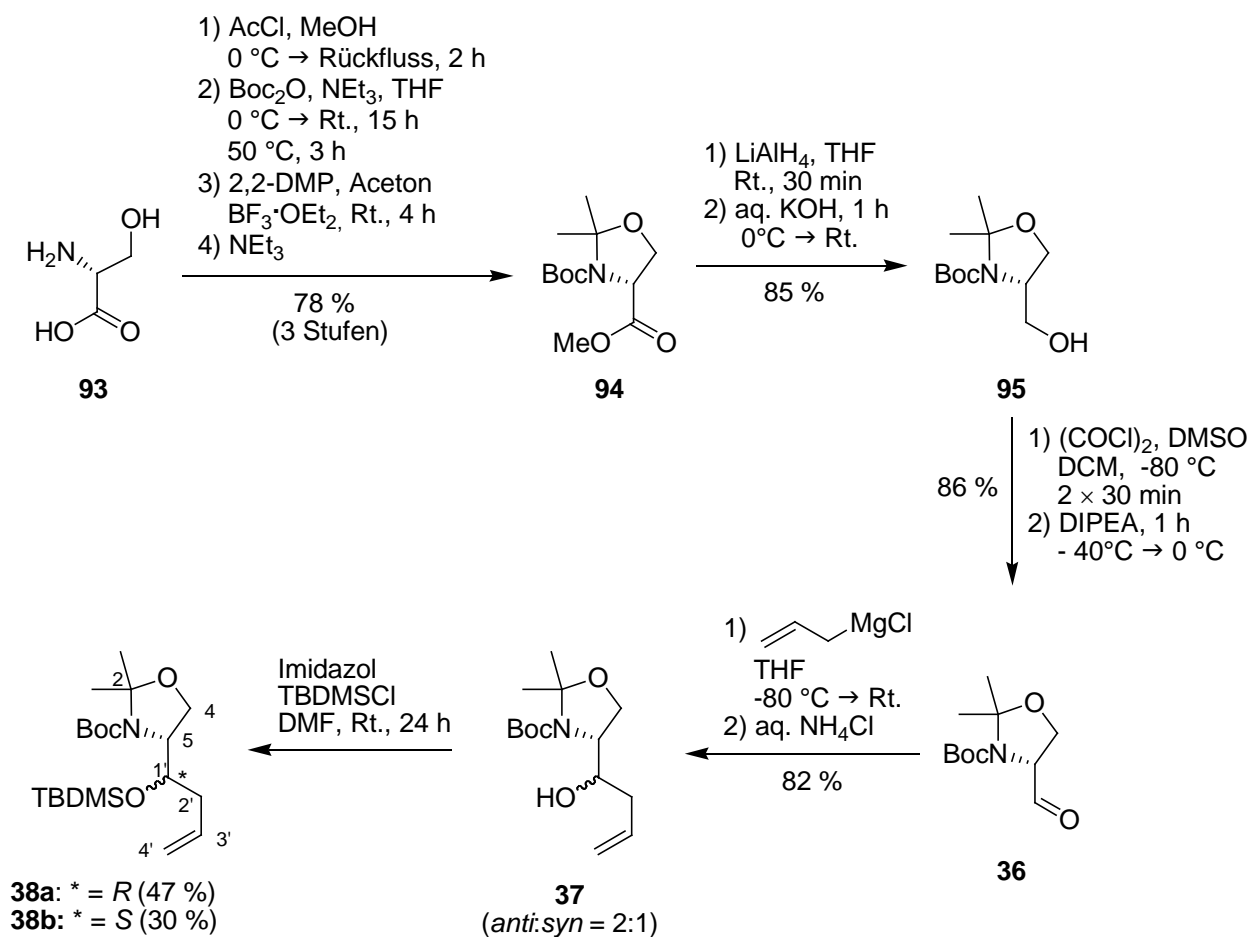


Abb. 57 Synthese der diastereomerenreinen silylierten Vorläufer **38a** und **38b** aus dem Garner-Aldehyd **36**

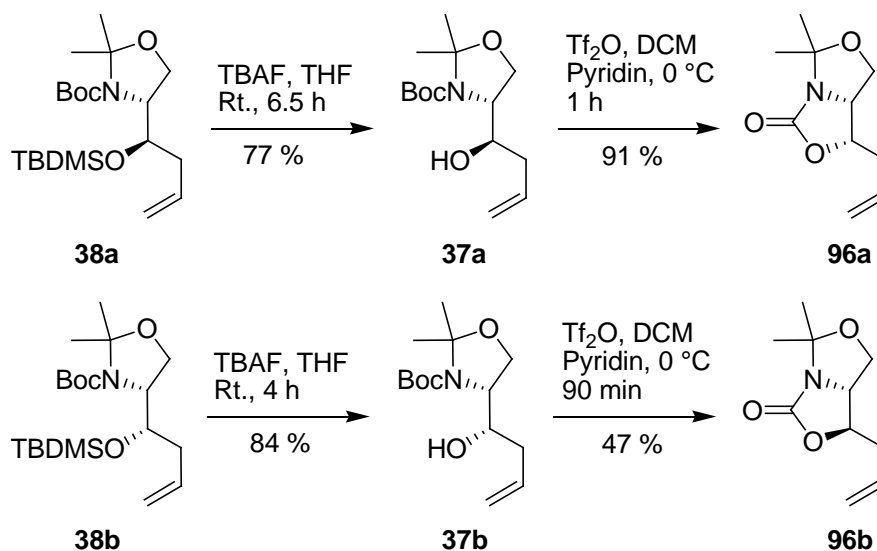
In der vorliegenden Arbeit konnte auf diese Weise mit einer Gesamtausbeute von 71 % über 5 Stufen der (*R*)-konfigurierte Garner-Aldehyd **36** dargestellt werden (Abb. 57). Alternative selektive Reduktionen zu **36** mit DIBAL-H oder SMEA (Natriumbis-(methoxyethoxy)aluminiumhydrid) konnten nicht erfolgreich durchgeführt werden und lieferten jeweils Mischungen von **36** und **95**.<sup>[117]</sup> Entsprechend dem Protokoll von Zabriskie wurde **36** mit Allylmagnesiumchlorid mit einer Diastereoselektivität von 2:1 zu Gunsten von (*4R,1'R*)-**37** allyliert, welches dem Vorläufer von Epicapreomycin **19** entspricht. Die Ausbeute konnte von 52 % (3.3 Äquivalente Grignard-Reagenz) auf 82 % (2.2 Äq.) verbessert werden. Nachfolgende TBDMS-Schützung mit Imidazol und TBDMS-Chlorid lieferte die silylierten Vorläufer **38a** und **38b**, welche mittels Säulenchromatographie getrennt werden konnten. Die Ausbeuten konnten durch Variation der zugegebenen Menge Silylierungsreagenz von 43 % **38a** bzw. 19 % **38b** (1.4 Äq.) auf 47 % **38a** und 30 % **38b** (2.5 Äq.) erhöht werden.

#### 4.3.1.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der silylierten Vorläufer **38**

Zabriskie *et al.* entschützten **38** mit TBAF und synthetisierten die entsprechenden Mosher-Ester für beide Diastereomere. Analyse der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren dieser Verbindungen sowie ein Vergleich der diastereomerenreinen Alkohole **37** mit Literaturdaten führten zu der Annahme, dass das Hauptdiastereomer **38a** die Konfiguration (*4R,1'R*) besitzt und damit ein Vorläufer von Epicapreomycin **19** wäre.<sup>[77]</sup>

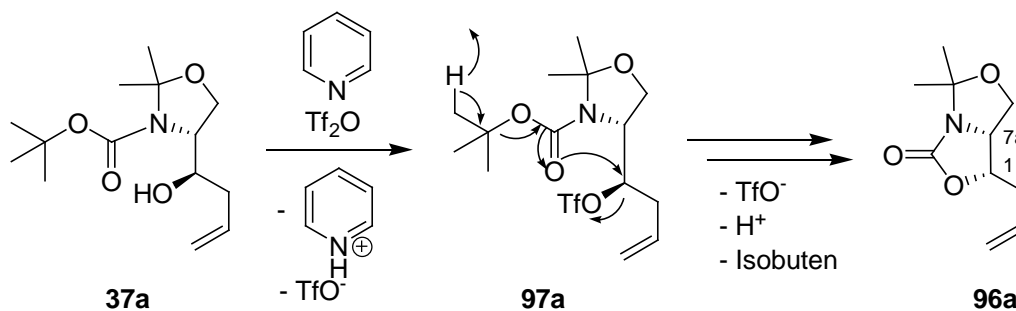
In der vorliegenden Arbeit sollte diese Annahme überprüft werden. Dazu sollten Verbindungen dargestellt werden, die 1D-nOe-Experimente (Kern-Overhauser-Verstärkungsspektroskopie) ermöglichen sollten. In einem solchen Experiment wird die NMR-Probe mit der Resonanzfrequenz des zu untersuchenden Protons angeregt. Bei der Relaxation wird Spinpolarisation auf die Nachbarkerne übertragen, die sich innerhalb von 5 Å befinden. Dies führt zu einer Verstärkung der Intensität der benachbarten Kerne von bis zu 50 % und ermöglicht die Struktur- und Konformationsaufklärung organischer Verbindungen (nOe: Kern-Overhauser-Effekt).<sup>[118]</sup> Das entscheidende Kriterium dabei ist, dass die zu untersuchenden Protonen chemisch hinreichend verschieden sind, um eine Simultananregung bei zu ähnlichen chemischen Verschiebungen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zu vermeiden.

Im vorliegenden Fall wurden deshalb die diastereomerenreinen silylierten Vorläufer **38a** und **38b** zunächst zu den entsprechenden Alkoholen **37a** und **37b** entschützt und anschließend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Dichlormethan und Pyridin umgesetzt (Abb. 58).<sup>[119]</sup>



**Abb. 58** Synthese der Oxazolidinone **96a** und **96b** aus den Silylethern **38** für nOe-Experimente

Dabei wurden die von Herdewijn *et al.* beschriebenen bizyklischen Oxazolone **96a** und **96b** gebildet.<sup>[120]</sup> Der Mechanismus zur Darstellung von **96** beginnt mit der Aktivierung der Hydroxylgruppe als Triflat **97** (Abb. 59).



**Abb. 59** Mechanismus zur Bildung des Oxazolidinons **96a**

Unter Spaltung der *O*-*tert*-Butyl-Bindung und Abspaltung von Isobuten (E1-Eliminierung) greift der Carbonyl-Sauerstoff der Boc-Gruppe nucleophil am C-1' unter Inversion der Konfiguration und Abspaltung von Triflat an und liefert das Oxazolidinon **96**. Triebkraft dieser Reaktion ist die Bildung von Isobuten und der Ringschluss zum stabilen 5-gliedrigen Oxazolidinon. Diese Verbindungen wurden für die bereits erwähnten 1D-nOe-Experimente herangezogen, da sich die Protonen H-1 und H-7a um 0.4 ppm unterschieden. Für das Hauptdiastereomer **96a** konnte dabei eine größere Verstärkung für das benachbarte Proton detektiert werden als bei **96b** und somit eine *cis*-Anordnung im Oxazolidinon **96a** bzw. eine (4*R*,1'*R*)-Konfiguration für **38a** ermittelt werden (Abb. 60).<sup>[119]</sup>

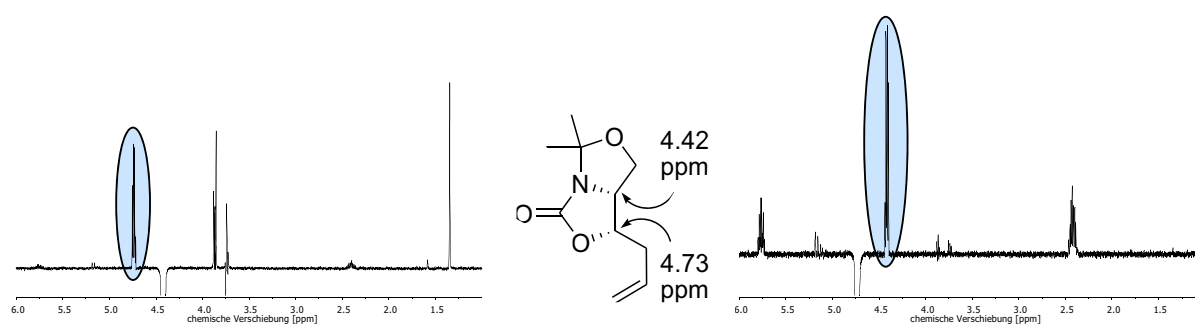


Abb. 60 1D-nOe-Experimente von Oxazolidinon **96a**

Analog wurde für **96b** keine signifikante Verstärkung festgestellt und daher wurde das *trans*-Oxazolidinon **96b** bzw. die (4*R*,1'*S*)-Konfiguration für **38b** ermittelt (Abb. 61).<sup>[119]</sup>

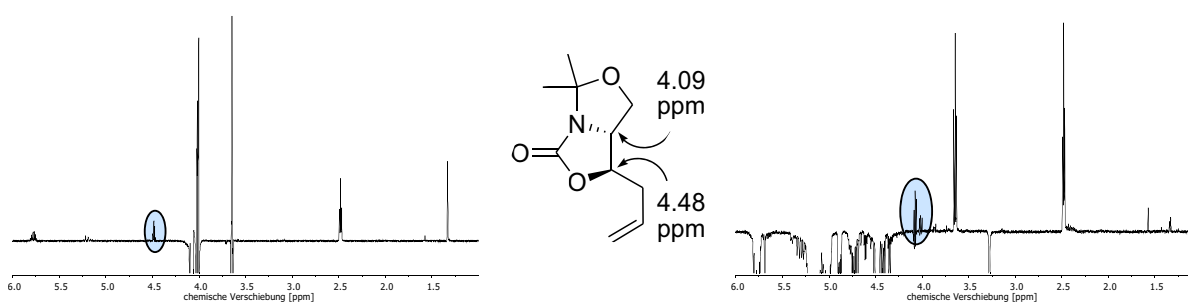
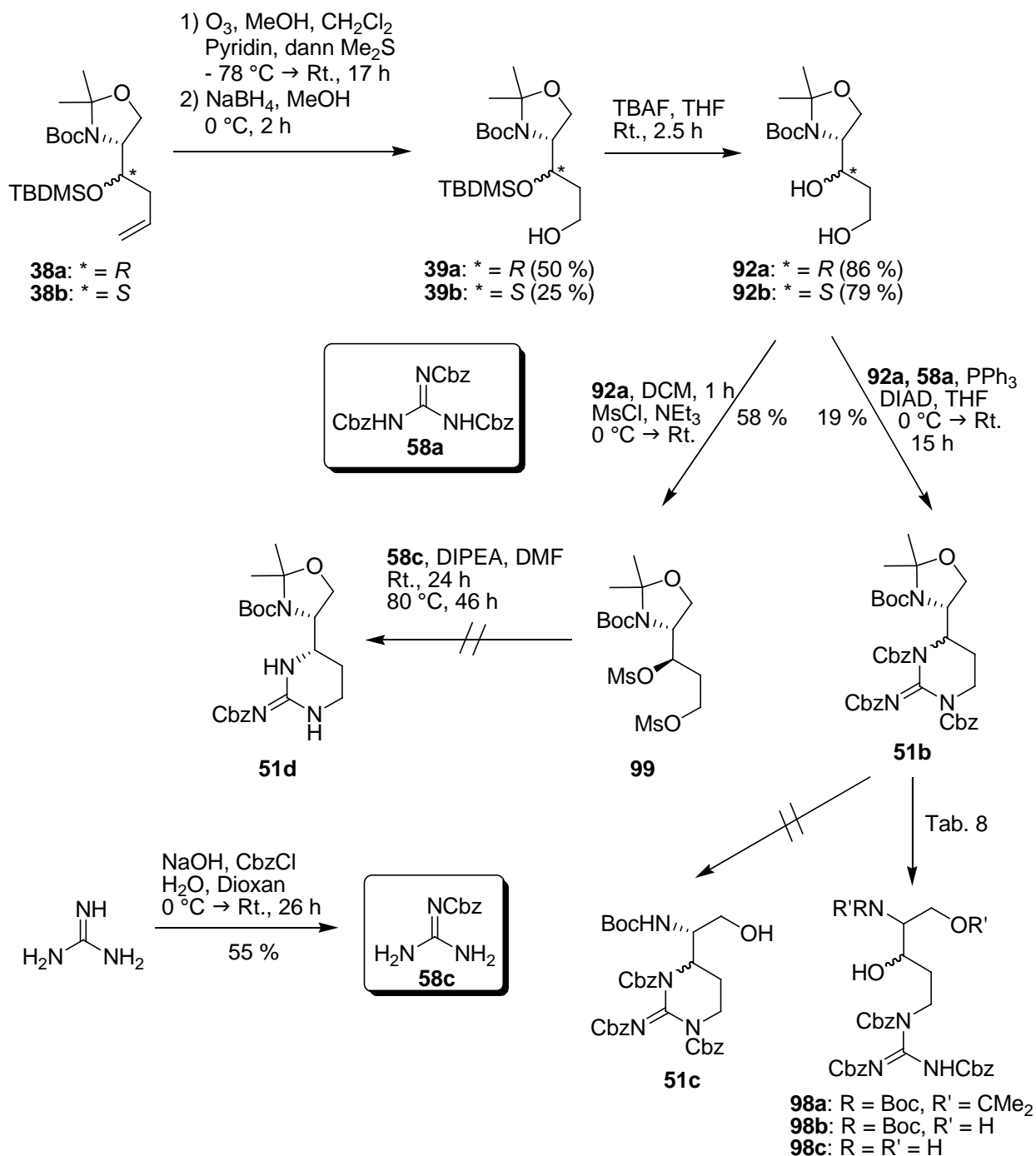


Abb. 61 1D-nOe-Experimente von Oxazolidinon **96b**

Damit konnte die von Zabriskie angenommene Konfiguration der Grignard-Produkte **37** bestätigt werden, und **37a** resultierte aus der nach dem Felkin-Anh-Modell vorhergesagten Addition und lieferte den Vorläufer von Epicapreomycin **19**.<sup>[77]</sup>

#### 4.3.1.3 Versuch der Synthese von geschütztem Epicapreomycinol **51c** und **51d**

Für die weitere Synthese wurde das Diastereomengemisch der silylierten Vorläufer **38** in einer Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung eingesetzt (Abb. 62). Anschließend konnten die Alkohole **39a** und **39b** durch Säulenchromatographie getrennt und in guten Ausbeuten von 50 % und 25 % erhalten werden. Desilylierung mit TBAF lieferte die geschützten Diole **92a** und **92b** in ebenfalls guten Ausbeuten von 86 % bzw. 79 %, die in einem Schritt mit Tris-Cbz-Guanidin **58a** unter Mitsunobu-Bedingungen zum zyklischen Guanidin **51b** umgesetzt werden sollten.



**Abb. 62** Versuche zur Synthese der geschütztem Epicapreomycinole **51c** und **51d**

Durch den Einsatz von je 3 Äquivalenten Triphenylphosphin, DIAD und **58a** war die Reinigung zu Anfang sehr schwierig. Die Aufnahme des Rohproduktes in Methanol bewirkte aber das Ausfallen von **58a**, sodass das geschützte Epicapreomycinol **51b** sauber erhalten werden konnte. Die Ausbeute war mit 19 % mäßig und ein Diastereomergemisch im Verhältnis von 1:1 lag vor. Dies könnte auf die sterisch stark gehinderte Position des sekundären Alkohols zurückzuführen sein. Im



Laufe der Mitsunobu-Reaktion soll der Alkohol sowohl das Betain aus Triphenylphosphin und DIAD angreifen als auch vom Tris-Cbz-Guanidin **58a** angegriffen werden, welches jeweils sterisch anspruchsvolle Moleküle sind. Daher könnte sowohl die Aktivierung als auch der nucleophile Angriff stark eingeschränkt sein, was starke Auswirkungen auf die Ausbeute hätte. Die beobachtete Epimerisierung könnte aus einer doppelten Inversion durch Angriff der Boc-Gruppe auf den aktivierten Alkohol hervorgehen. Die biomimetischen Zyklisierungen der geschützten  $\beta$ -Hydroxyarginine **55** durch Mitsunobu-Reaktion konnten ebenfalls, vermutlich aufgrund der sterisch anspruchsvollen sekundären Position, nicht realisiert werden.<sup>[84]</sup>

Zur Vervollständigung der Synthese wurde die selektive Acetonidentschätzung zu **51c** untersucht. Die Umsetzung von **51b** mit Essigsäure in Wasser ergab nach 3 d bei Raumtemperatur ein Produktgemisch,<sup>[119]</sup> welches mittels LC-MS untersucht wurde. Dabei fielen u. a. die Peaks mit einem Masse-Ladungs-Verhältnis von 718 und 678 auf, welche dem Edukt + Wasser (**98a**) und Produkt + Wasser (**98b**) entsprechen würden (Tab. 8, Nr. 1). Solche Substanzen könnten durch einen nucleophilen Angriff an der sekundären Position entstehen, wobei Tris-Cbz-Guanidin als Abgangsgruppe wirken und  $\beta$ -Hydroxyargininole **98** resultieren würden. Die Umsetzung des zyklischen Guanidins **51b** mit verdünnter Salzsäure in Methanol lieferte nach 3 h bei Raumtemperatur ebenfalls ein Produktgemisch, wobei vor allem das Edukt **51b** und Tris-Cbz-geschütztes  $\beta$ -Hydroxyargininol **98c** (R=R'=R''=H) identifiziert werden konnten (Nr. 2). Zuletzt wurde Trifluoressigsäure in Dichlormethan als Reagenz untersucht. Dabei konnten nach 2.5 h bei 0 °C aber lediglich Zersetzungsprodukte festgestellt werden (Nr. 3).

Nr.	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit / h	Temperatur/ °C	Produkte
1	Essigsäure	Wasser	57	Rt.	<b>98a, 98b</b>
2	1 M Salzsäure	Methanol	3	Rt.	<b>51b, 98c</b>
3	Trifluoressigsäure	Dichlormethan	2.5	0	Zersetzung

**Tab. 8** Versuche zur sauren Entschätzung des zyklischen Guanidins **51b**

Daraus folgt, dass das gewünschte Boc-geschützte Epicapreomycinol **51c** nicht erhalten werden konnte und stattdessen eine Ringöffnung unter Bildung eines  $\beta$ -Hydroxyargininols **98** stattfand. Zur Vermeidung dieser unerwünschten Nebenreaktion bei der sauren Acetonidentschätzung und für eine stereoselektive Zyklisierungsreaktion wurde eine alternative Synthesesequenz erprobt. Dabei sollte das Diol **92a** zunächst aktiviert werden und anschließend mit einfach Cbz-geschütztem Guanidin **58c** umgesetzt werden. **58c** konnte zuvor in einer wässrigen Schätzung mit langsamer Zugabe von Cbz-Chlorid aus Guanidin in 55 %-iger Ausbeute dargestellt werden (Abb. 62).<sup>[121]</sup> Das Diol **92a**

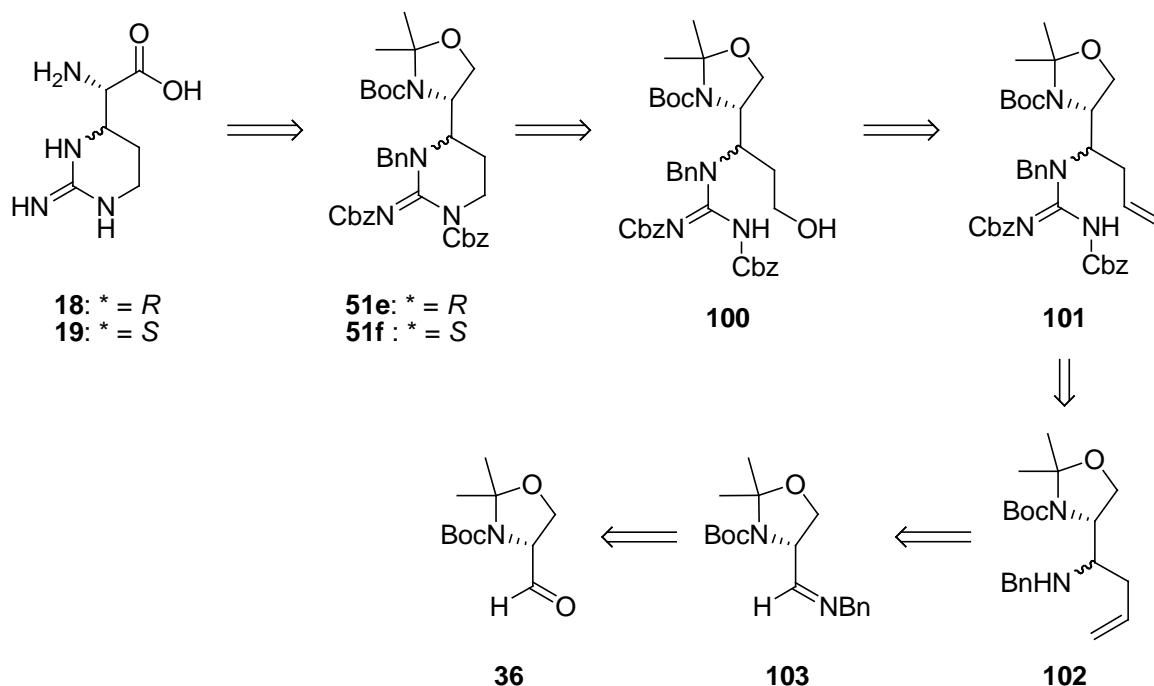
konnte mit einer Ausbeute von 58 % zum Bis-Mesylat **99** umgesetzt werden.<sup>[122]</sup> Die Umsetzung von **99** mit dem Guanidin **58c** und DIPEA führte trotz Erhitzen auf bis zu 130 °C für 24 h lediglich zur Reisolierung von verunreinigtem Edukt. Die Wiederholung dieser Reaktion bei 80 °C für 2 d lieferte nicht das gewünschte Epicapreomycinol **51d**, sondern führte nur zur Isolierung von Zersetzungsprodukten.

Somit lässt sich zusammenfassen, dass die Syntheseroute von Zabriskie *et al.* die Synthese des Diols **92** als Zyklisierungsvorläufer ermöglichte, wobei die absolute Konfiguration durch 1D-nOe-Experimente bestätigt werden konnte. Eine Zyklisierung zum geschützten Epicapreomycinol **51b** konnte aber nur unter Mitsunobu-Bedingungen in mäßiger Ausbeute und unter Epimerisierung realisiert werden. Die anschließende saure Acetonid-Entschützung konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Unter den verwendeten Bedingungen konnten nur verschieden geschützte  $\beta$ -Hydroxyargininole **98** detektiert werden.

### 4.3.2 Stereoselektive Synthese über das geschützte Amin **102**

Die in Kap. 4.3.1 vorgestellte Strategie einer ex-chiral-Pool-Synthese ausgehend vom Garner-Aldehyd **36** zum geschützten Epicapreomycinol **51b** sollte aufgrund des schwierig zu realisierenden Ringschlusses der geschützten  $\beta$ -Hydroxyarginine **55** und des geschützten Diols **92a** modifiziert werden, um eine stereokontrollierte Zyklisierung zu ermöglichen.

Hierzu war vorgesehen, die Zielverbindungen **18** und **19** nach saurer Entschützung und Oxidation aus dem geschützten Epicapreomycinol **51e** bzw. **51f** darzustellen (Abb. 63), welches unter Mitsunobu-Bedingungen aus dem primären Guanidinyl-substituierten Alkohol **100** erhalten werden sollte. Dieser sollte aus dem entsprechenden Olefin **101** nach Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung synthetisiert werden. Die Guanidgruppe sollte aus dem geschützten sekundären Amin **102** generiert werden, welches durch Allylierung des Imins **103** dargestellt werden sollte. Das Imin **103** wiederum sollte aus dem Garner-Aldehyd **36** zugänglich sein. Als Schutzgruppen für die Guanidin-Einheit waren, als orthogonales System zum Aminoalkohol, die hydrogenolytisch spaltbaren Cbz- und Benzyl-Schutzgruppen vorgesehen. Diese Syntheseroute wurde nach dem Vorbild von Williams *et al.* entworfen, die ebenfalls die Guanidgruppe aus einem sekundären Amin aufbauten und die Zyklisierung unter Mitsunobu-Bedingungen mit einem primären Alkohol durchführten.<sup>[74]</sup>



**Abb. 63** Geplante Synthese von (Epi-)Capreomycin **18,19** über das Amin **102** aus dem Garner- Aldehyd **36**

#### 4.3.2.1 Synthese der geschützten Amine **102a** und **102b**

Die Umsetzung des Garner-Aldehyds **36** mit Benzylamin und Natriumsulfat als wasserziehendes Mittel in DCM bei 0 °C für 4 h lieferte zunächst nur ein 4:1-Gemisch von **36** und **103** mit moderater Ausbeute,<sup>[123]</sup> sodass Molsieb als Alternative erprobt wurde, welches eine sehr gute Ausbeute des Imins **103** ergab. Dieses war stabil und diente als Vorläufer für die Imino-Grignard-Allylierung zum geschützten Amin **102** (Abb. 64). Nach dem Vorbild der Grignard-Allylierung des Garner-Aldehyds **36** und den Bedingungen von Chattopadhyay *et al.*,<sup>[124]</sup> die Imino-Grignard-Allylierungen bereits erfolgreich durchführten, wurden zunächst 2.2 Äquivalente Grignard-Reagenz und ein Lösungsmittel-Gemisch von Diethylether und THF (9:1) bei -30 °C für 12 h verwendet. Dabei konnte aber nur das unerwünschte Nebenprodukt **104** isoliert werden, welches aus dem zusätzlichen nucleophilen Angriff der Allylgruppe an die Boc-Schutzgruppe unter *tert*-Butanolat-Abspaltung resultierte (Abb. 65, Tab. 9, Nr. 1). In den weiteren Untersuchungen wurde zunächst das Lösungsmittel zu reinem Diethylether verändert und verschiedene Temperaturen untersucht. Erneut wurde **104** als Hauptprodukt gebildet (Nr. 2), Temperaturerwärmung (Nr. 3) von -80 °C oder 0 °C auf Raumtemperatur führten zu geringeren Ausbeuten und im letzteren Fall zur Bildung eines weiteren Nebenproduktes, nämlich vermutlich des zyklischen Harnstoffs **105**, der lediglich durch Massenspektrometrie identifiziert werden konnte.

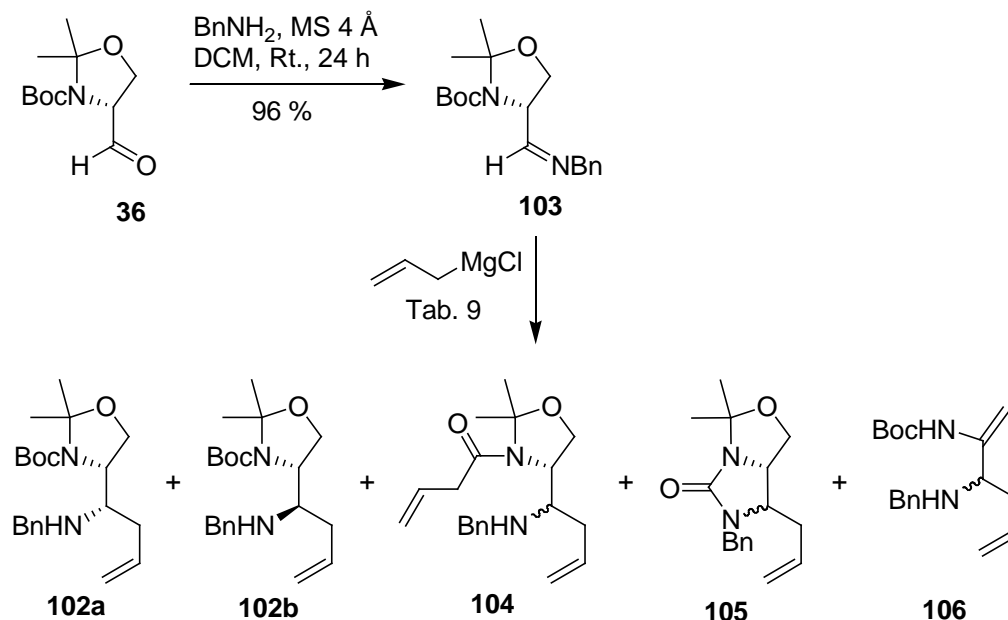


Abb. 64 Imino-Grignard-Reaktion ausgehend vom Imin **103**

Eine Erhöhung der Äquivalente an Allylmagnesiumchlorid (3.3) führte zur stärkeren Bildung von **105** bei gleichbleibend geringer Ausbeute (Nr. 4). Erst die Verwendung von 1.1 Äquivalenten Grignard-Reagenz ermöglichte die Synthese des gewünschten Produktes **102**, jedoch wurden weiterhin die Nebenprodukte in signifikanter Menge gebildet (Nr. 5 und 6). Erwärmen auf Raumtemperatur führte zu höheren Ausbeuten und erneut zur Bildung des Imidazolidinons **105** statt der zweifach allylierten Verbindung **104**. Bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde ein weiteres Nebenprodukt **106** gebildet, welches durch Deprotonierung des aciden H-4 und Acetonabspaltung resultierte (Abb. 65).

Nr.	Äq. Reagenz	Lösungsmittel	Zeit / h	Temperatur / $^{\circ}\text{C}$	Produkte (Ausbeute / %)
1	2.2	Et <sub>2</sub> O/THF 9:1	12	-30	<b>104</b> (48)
2	2.2	Et <sub>2</sub> O	20	-80 $\rightarrow$ Rt.	<b>104</b> (31)
3	2.2	Et <sub>2</sub> O	16	0 $\rightarrow$ Rt.	<b>104</b> (16) + <b>105</b> (13)
4	3.3	Et <sub>2</sub> O	16	0 $\rightarrow$ Rt.	<b>104</b> (16) + <b>105</b> (18)
5	1.1	Et <sub>2</sub> O	21	-30 $\rightarrow$ Rt.	<b>102</b> (40) + <b>106</b> (24) <sup>[a]</sup> + <b>105</b> (12)
6	1.1	Et <sub>2</sub> O	13	-30	<b>102</b> (27) + <b>105</b> (15) + <b>104</b> (14)
7	0.8	Et <sub>2</sub> O	15	-30	<b>104</b> (44)

[a] verunreinigt mit unbekanntem Nebenprodukt ( $m/z = 376$ )

Tab. 9 Imino-Grignard-Reaktion I: Einfluss der Äquivalente an Allylmagnesiumchlorid

Repräsentativ wurde Rohprodukt Nr. 2 mittels LC-MS analysiert und wies neben den bereits bekannten Nebenprodukten **104-106** (12:42:4) zwei weitere nicht näher zu identifizierende Nebenprodukte mit  $m/z = 370$  bzw.  $320$  (28:14) auf. Dabei könnte die Verbindung mit  $m/z = 370$  durch eine weitere Allyladdition an das Carbamat **104** unter Bildung des Hemiaminals **107** resultieren. Die Verringerung der Menge an Grignard-Reagenz auf 0.8 Äquivalente führte zu einer Steigerung der Ausbeute auf 44 % (bezogen auf Imin **103**, Nr. 7). Zur Gewährleistung eines vollständigen Umsatzes wurden die weiteren Optimierungen jedoch mit 1.1 Äquivalenten durchgeführt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die verwendeten Äquivalente Grignard-Reagenz entscheidend für die Produktselektivität waren. Größere Überschüsse bevorzugten die Weiterreaktion des gewünschten Produktes **102** zu diversen Nebenprodukten.

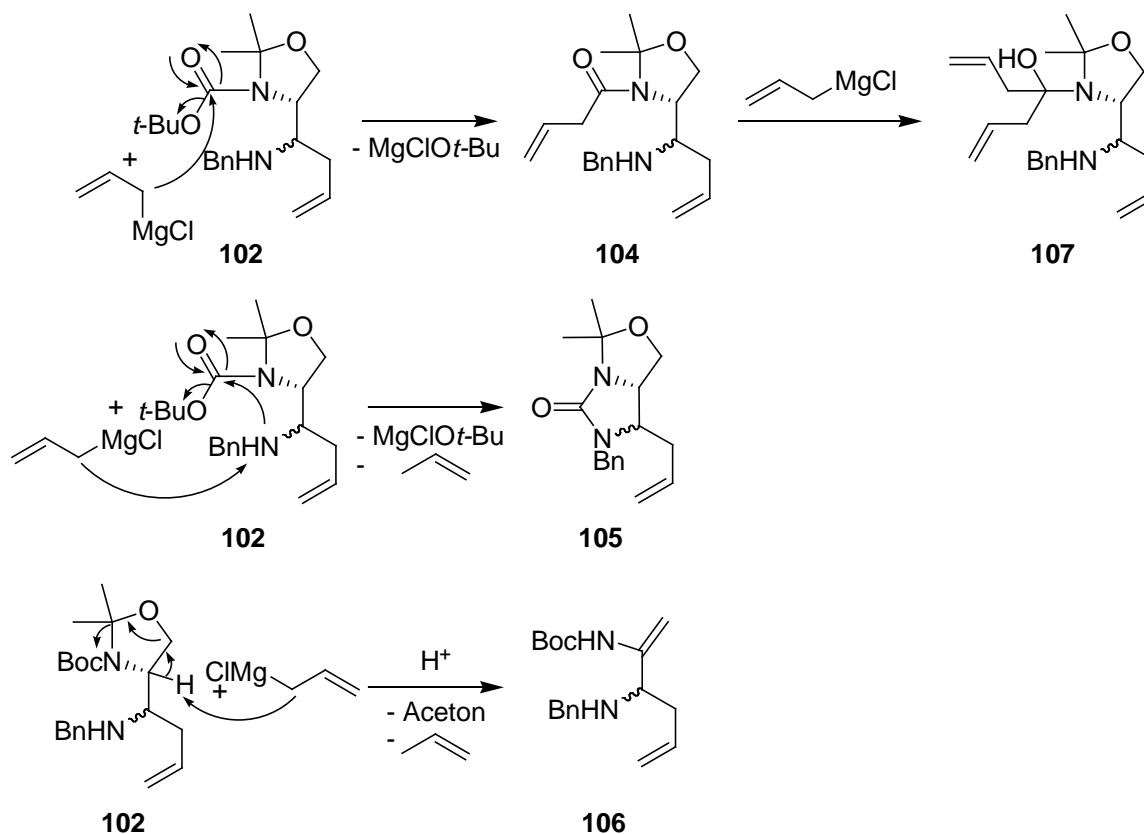


Abb. 65 Vermutete Mechanismen zur Bildung der Nebenprodukte **104-107**

In weiteren Versuchen wurden die Parameter Lösungsmittel, Temperatur und Zeit optimiert (Tab. 10). Ausgehend von Nr. 5 und Nr. 6 wurde der Zusatz von THF zur besseren Löslichkeit untersucht, da nach Zugabe von Diethylether und Kühlen auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  das Ausfallen eines Feststoffes zu beobachten war. Daher wurde für die weiteren Reaktionen immer die Menge THF zugefügt, die

für das Erhalten einer klaren Lösung minimal notwendig war. Die Ausbeute konnte aber nicht signifikant verbessert werden, und das Erwärmen auf Raumtemperatur vor oder nach Zugabe von Ammoniumchloridlösung zum Beenden der Reaktion hatte ebenfalls keinen Einfluss (Nr. 8 und 9). Die Zugabe des Grignard-Reagenzes bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließendes Erwärmen auf Raumtemperatur mit einer Reaktionszeit von 14 h führte zu einer leichten Steigerung der Ausbeute auf 45 %, vermutlich durch die geringere Reaktivität bei tieferer Temperatur (Nr. 10). Zur Verstärkung dieses Effektes wurde bei einer 10-fach verringerten Konzentration gearbeitet (Nr. 11). Wie erwartet konnte die Ausbeute verbessert werden, allerdings nur durch das zusätzliche Auftreten des zweiten Diastereomers. Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Reaktionsführung bei ausschließlich tiefer Temperatur (Nr. 12). Dabei konnte die Ausbeute bei ähnlicher Diastereoselektivität verbessert werden. Das Vergleichsexperiment mit THF als Lösungsmittel lieferte eine etwas schlechtere Ausbeute und Selektivität (Nr. 13). Dennoch wurde zur Vermeidung von Löslichkeitsproblemen für die weiteren Reaktionen weitgehend auf Diethylether verzichtet.

Nr.	Lösungsmittel	Zeit / h	Temperatur / $^{\circ}\text{C}$	Ausbeute / %	102a:102b <sup>[a]</sup>
8	Et <sub>2</sub> O/THF 5:1	16	-30	40	99:1
9	Et <sub>2</sub> O/THF 5:1	16	-30 → Rt.	38	99:1
10	Et <sub>2</sub> O/THF 2:1	14	-78 → Rt.	45	99:1
11	Et <sub>2</sub> O/THF 1:1 <sup>[b]</sup>	15	-78 → Rt.	61	83:17
12	Et <sub>2</sub> O/THF 3:2	15	-70	70	79:21
13	THF	15	-80	66	70:30
14 <sup>[c]</sup>	THF	15	-78	57	60:40
15	Et <sub>2</sub> O/THF 3:1	15	-50	45	99:1
16	THF	0.7	-55 → -40	62	90:10
17	THF	1	-80 → Rt.	41	99:1
18	THF	2	-80 → -7	63	99:1
19	THF	1.5	-80 → -3	65	99:1

[a] Diastereoselektivität bestimmt aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. [b] 25 mL/mmol statt 5 mL/mmol.

[c] 0.2 M Grignard-Lösung statt 2 M, Zugabe über 3.5 h.

**Tab. 10** Imino-Grignard-Reaktion II: Reaktionsoptimierung

Zur Untersuchung des Einflusses der Zutropfgeschwindigkeit wurde sowohl die Konzentration der Grignard-Lösung auf zehnfach verringert (0.2 M) als auch die Zugabedauer von 3 min auf 3.5 h erhöht. Allerdings konnten keine Verbesserungen erzielt werden (Nr. 14). Zur Selektivitätssteigerung wurde der Temperatureinfluss untersucht und Reaktion Nr. 15 bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt,

wobei eine vergleichbar gute Ausbeute und nur ein Diastereomer beobachtet wurde, wie zuvor bei -30 °C (Nr. 8) bzw. der Erwärmung von -78 °C auf Raumtemperatur (Nr. 10). Die bisherigen Reaktionen wurden alle über Nacht durchgeführt (12-21 h Reaktionszeit), sodass zuletzt der Einfluss der Reaktionszeit studiert wurde. Hierzu wurde nach 30 min, 60 min, 90 min, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h sowie 14 h eine Probe aus der Reaktionslösung entnommen, welche mit Ammoniumchloridlösung versetzt wurde. Ein Teil der organischen Phase wurde abgenommen und mittels LC-MS untersucht. Das Ergebnis dieser Studie war für alle entnommenen Proben ein ähnliches Chromatogramm, welches lediglich die Produktbildung zeigte. Daraus folgte, dass die Reaktion bereits nach 30 min beendet war. Zum weiteren Studium des Zeiteinflusses wurde zunächst bei der tiefsten Temperatur, welche eine gute Selektivität erlaubte, das Grignard-Reagenz zugegeben und über 40 min langsam erwärmt (Nr. 16). Das zweite Diastereomer war jedoch zu 10 % noch vorhanden. Längere Reaktionszeiten und eine tiefere Anfangstemperatur führten schließlich zu den optimalsten Reaktionsbedingungen, wobei die Zugabe von Ammoniumchlorid vor dem vollständigen Erwärmen auf Raumtemperatur eine deutlich bessere Ausbeute ermöglichte (Nr. 17).

Als optimale Bedingungen stellten sich 1.1 Äquivalente Grignard-Reagenz heraus, welches bei -80 °C zugegeben wurde, Erwärmen über 1.5 h auf ca. -5 °C und Beenden der Reaktion durch Zugabe von Ammoniumchloridlösung bei dieser Temperatur (Nr. 18 und 19). Die durchgeführten Experimente lassen schlußfolgern, dass das Lösungsmittel keine signifikante Rolle spielte. Die Temperatur hat insofern einen Einfluss, dass bei tiefer Temperatur unter -50 °C bzw. bei kurzen Reaktionszeiten und höheren Temperaturen das zweite Diastereomer noch zu identifizieren war (Nr. 16). Daraus könnte folgen, dass das zweite Diastereomer durch Erwärmen selektiv zu den Nebenprodukten weiterreagierte. Dies könnte auch die benötigte Reaktionszeit von 1.5 h erklären, obwohl LC-MS-Untersuchungen das Ergebnis lieferten, dass die Reaktion bereits nach 30 min abgeschlossen war.

Mit dieser Imino-Grignard-Allylierung sollte auch das andere Diastereomer unter Cram-Chelat-Bedingungen dargestellt werden. Chattopadhyay *et al.* und Hawkins *et al.* konnten bereits die Diastereoselektivität von Imino-Grignard-Reaktionen durch Zugabe von Zinkbromid als Lewis-Säure invertieren.<sup>[124,125]</sup> Daher wurde Zinkbromid als Additiv verwendet und zunächst sowohl zur Vorchelatisierung zum Imin **103** gegeben als auch zum Grignard-Reagenz zur Bildung eines Reformatsky-Reagenzes nach Transmetallierung von MgCl zu ZnBr.

Nr.	Additiv (Äq.)	Zeit / h	Temperatur / °C	Ausbeute / %	102a:102b <sup>[a]</sup>
20 <sup>[b]</sup>	ZnBr <sub>2</sub> (2 × 1.1)	18	0 → Rt.	68	23:77
21	ZnBr <sub>2</sub> (1.1)	14	-78 → Rt.	60	79:21
22	ZnBr <sub>2</sub> (1.1)	3	-78	76	82:18
23	ZnBr <sub>2</sub> (11)	3	0 → Rt.	67	9:91 <sup>[126]</sup>
24	ZnBr <sub>2</sub> (11)	3	0 → 15	34	1:99 <sup>[d,117]</sup>
25	ZnBr <sub>2</sub> (11)	0.5 + 3	Rt. → -78	69 <sup>[c]</sup>	47:53
26	ZnBr <sub>2</sub> (11)	10 min + 3	-78 → -60 → 0	30	52:48
27	ZnBr <sub>2</sub> (5)	3	0	27	1:99 <sup>[e]</sup>

[a] Diastereoselektivität bestimmt aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. [b] Zinkbromid sowohl in der Imin- als auch der Grignard-Lösung (0.66 M). [c] verunreinigt. [d] nach zweifacher Kristallisation aus Wasser/Ethylacetat. [e] nach Chromatographie.

**Tab. 11** Imino-Grignard-Reaktion III: Cram-Chelat-Kontrolle

Die Selektivität konnte zwar invertiert werden, jedoch lediglich in einem Verhältnis von 1:3 (Tab. 11, Nr. 20). Daher wurden die Reaktionszeit und -temperatur als Parameter untersucht. Hier konnte sowohl beim Erwärmen auf Raumtemperatur und langer Reaktionszeit (Nr. 21) bzw. bei kurzer Reaktionszeit und tiefer Temperatur (Nr. 22) mit einer Diastereoselektivität von **102a:102b** = 4:1 keine Inversion der Selektivität beobachtet werden.

Frederic Ting studierte diese Reaktion intensiv im Rahmen einer Bachelorarbeit mit dem Ergebnis,<sup>[126]</sup> dass die verwendeten Äquivalente Zinkbromid der entscheidende Parameter für eine gute Selektivität zugunsten von **102b** sind. Unter optimierten Bedingungen konnte mit 11 Äquivalenten Zinkbromid bei 0 °C und einer Reaktionszeit von 3 Stunden eine Ausbeute von 67 % und eine Diastereoselektivität von 9:91 zu Gunsten von **102b** erhalten werden (Nr. 23). Die Diastereomerenreinheit konnte Maximilian Bremerich in seiner Bachelorarbeit durch Kristallisation aus Ethylacetat/Wasser auf 1:99 optimieren (Nr. 24).<sup>[117]</sup>

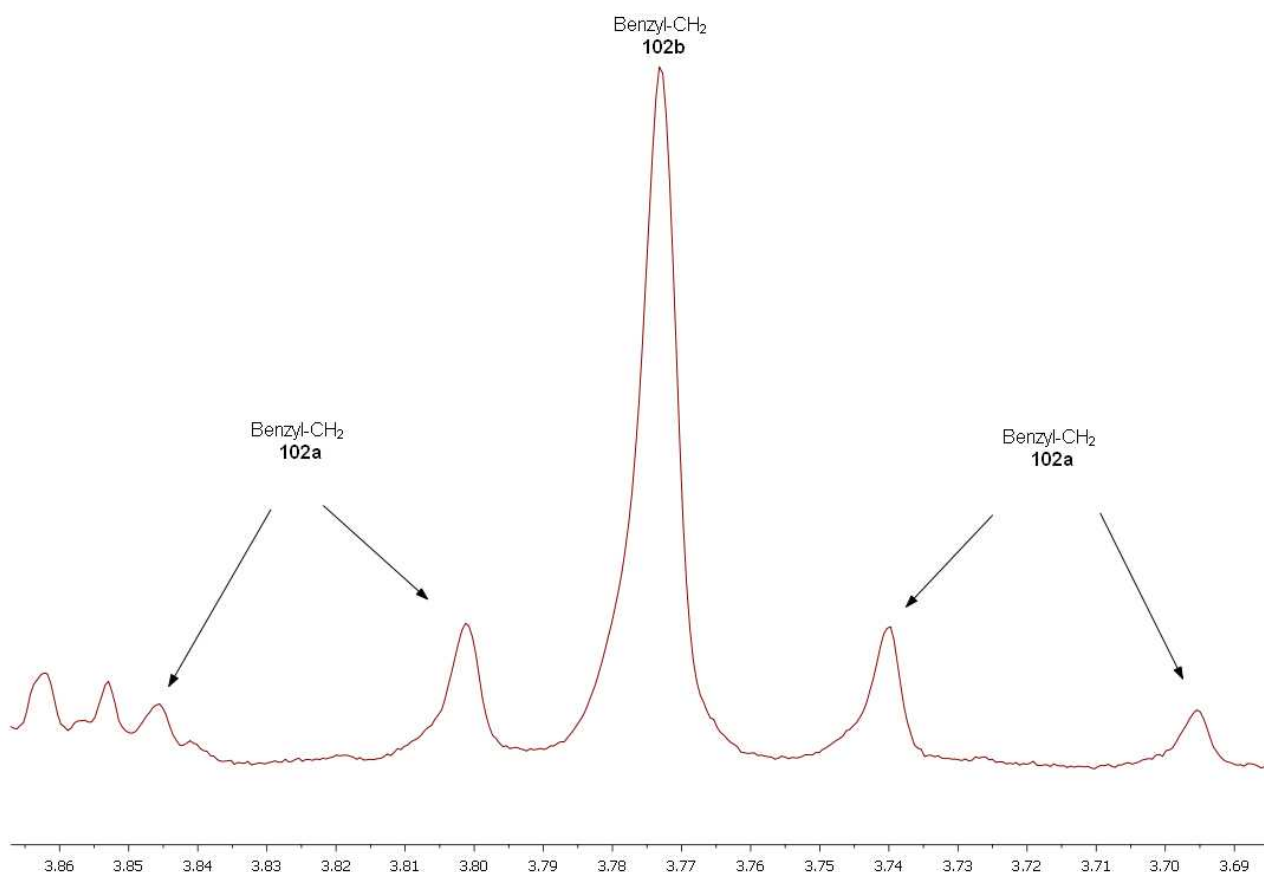
Aufbauend auf diesen Arbeiten wurde zunächst versucht, eine verbesserte Chelatisierung durch Reaktionsführung bei Raumtemperatur zu gewährleisten und anschließend die milden Bedingungen bei tiefen Temperaturen auszunutzen. Allerdings konnte lediglich eine 1:1-Mischung der Diastereomere isoliert werden (Nr. 25). Der Verzicht auf die Vorchelatisierung und Reaktionsführung bei höherer Temperatur lieferte ein ähnliches Ergebnis mit geringerer Ausbeute (Nr. 26). Die Rückkehr zu den Originalbedingungen mit 5 statt 11 Äquivalenten Zinkbromid ermöglichte durch anschließende säulenchromatographische Reinigung die diastereomerenreine Darstellung von **102b** (Nr. 27).

Als Alternative wurde die selektive Darstellung von **102b** durch Verwendung eines



Reformatsky-Reagenzes erprobt. Dazu wurden zunächst Zinkpulver und Allylbromid mit dem Imin **103** über zwei Tage gerührt. Jedoch konnte nur der Garner-Aldehyd **36** in geringer Ausbeute reisoliert werden. Auch die Aktivierung mit Iod und Ultraschall führten zu keinem Umsatz. Dieser Ansatz wurde in der Bachelorarbeit von Maximilian Bremerich intensiviert.<sup>[117]</sup> Dabei führte aber weder Transmetallierung von Allylmagnesiumchlorid mit aktiviertem Zink noch die Insertion von Zink in die Kohlenstoff-Brom-Bindung von Allylbromid zur Darstellung von **102b**.

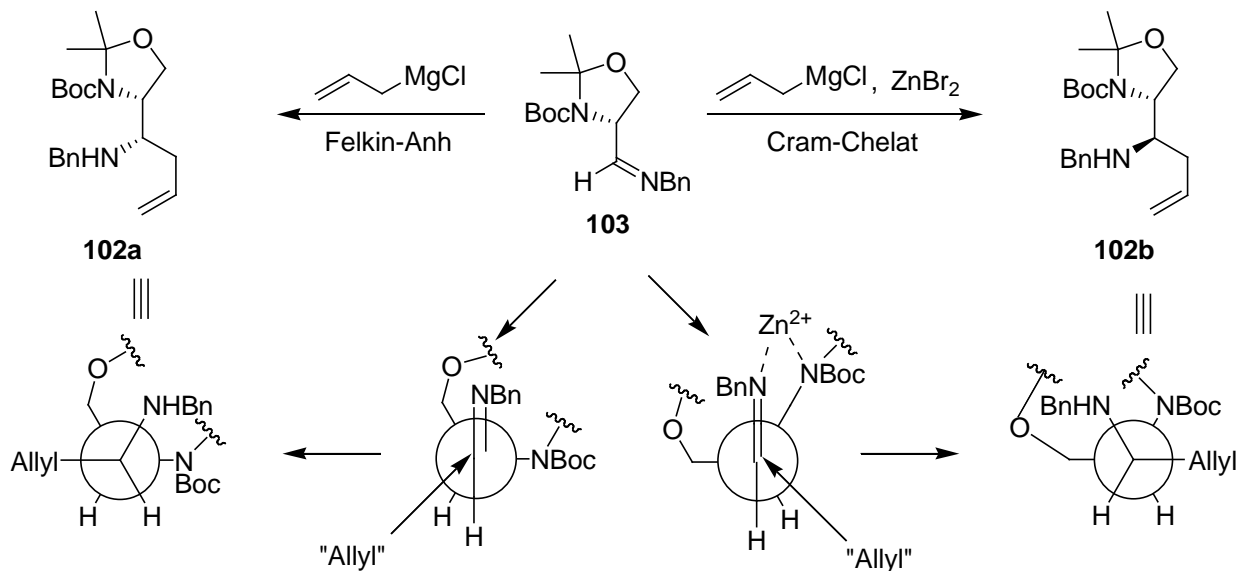
Das Diastereomerenverhältnis wurde für diese Reaktion aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt. Während **102a** für die Methylenprotonen der Benzylgruppe zwei Dubletts zeigte, konnte für **102b** ein Singulett gefunden werden (Abb. 66). Allerdings konnten die Intensitäten der beiden Dubletts nicht addiert werden, da das ins Tieffeld verschobene Dublett mit den Signalen H-4 und H-5 des Oxazolidins überlagerte. Daher wurde die Intensität des Hochfeld-verschobenen Dubletts von **102a** verdoppelt und durch die Intensität des Singulets von **102b** dividiert.<sup>[126]</sup>



**Abb. 66** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eines Diastereomerenmischens von **102a** und **102b**

Zusammenfassend konnte die Imino-Grignard-Allylierung des Imins **103**, welches aus dem Garner-Aldehyd **36** erhalten wurde, unter Felkin-Anh- bzw. Cram-Chelat-Kontrolle zur stereoselektiven

Synthese der diastereomerenreinen geschützten Amine **102a** und **102b** eingesetzt werden. Zur Vorhersage der Konfiguration wurden die entsprechenden Modelle angewendet (Abb. 67) und die daraus resultierende Verbindung **102a** als Felkin-Anh- bzw. **102b** als Cram-Chelat-Produkt identifiziert.

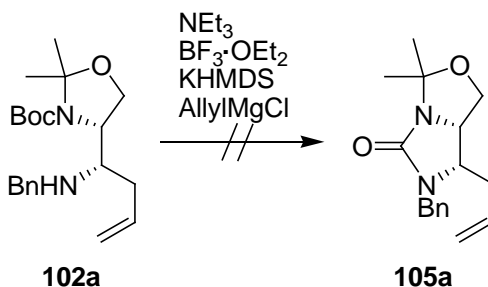


**Abb. 67** Felkin-Anh- bzw. Cram-Chelat-kontrollierte Synthese der Amine **102a** und **102b** aus **103**

#### 4.3.2.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der geschützten Amine **102a** und **102b**

Wie bereits bei der Konfigurationsbestimmung der geschützten Alkohole **37** sollten zu den Oxazolidinonen **96** analoge Imidazolidinone **105** dargestellt werden. Diese sollten zur Durchführung von 1D-nOe-Experimenten eingesetzt werden.

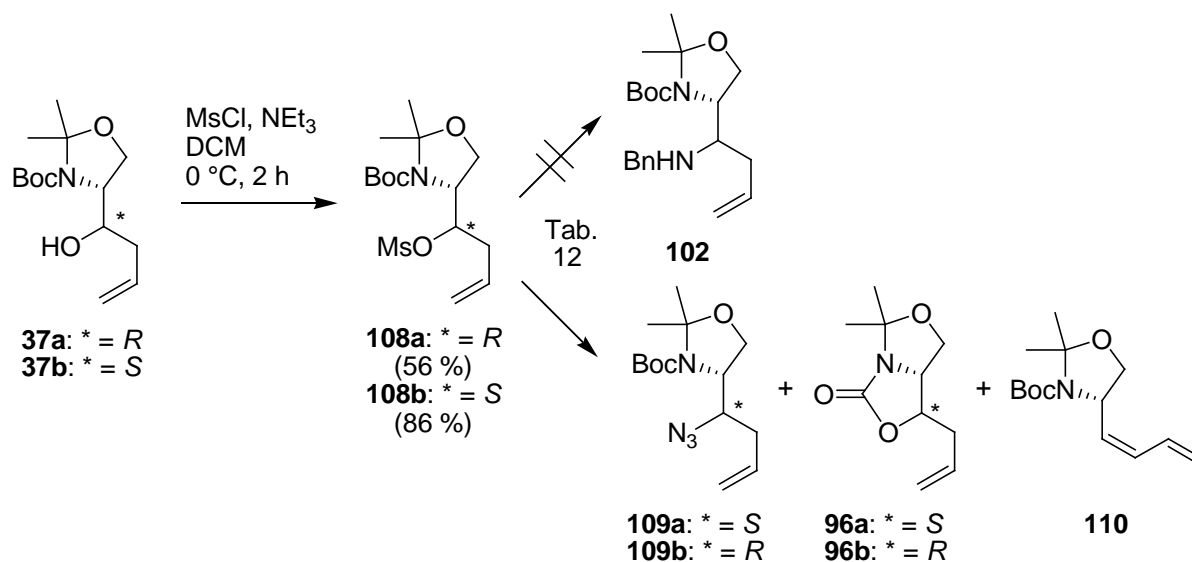
Zunächst wurde eine Aktivierung von **102a** mit Triethylamin untersucht, wobei kein Umsatz beobachtet wurde (Abb. 68).



**Abb. 68** Versuch der Synthese von Imidazolidinon **105a**

Auch Kaliumhexamethyldisilazan als stärkere Base und Bortrifluorid als Lewis-Säure lieferten lediglich das reisolierte Edukt. Da **105** bereits als Nebenprodukt in der Imino-Grignard-Reaktion identifiziert worden war, wurde **102a** erneut mit Allylmagnesiumchlorid umgesetzt, wobei im LC-MS-Chromatogramm das Edukt sowie zwei nicht näher zu identifizierende Nebenprodukte mit  $m/z = 374$  und  $m/z = 400$  detektiert wurden.

Daher sollte die bekannte Konfiguration der Alkohole **37** ausgenutzt werden, um aus diesen die geschützten Amine **102a** und **102b** darzustellen,<sup>[127]</sup> um durch Vergleich der NMR-Spektren eine Zuordnung vornehmen zu können. Dazu wurden die diastereomerenreinen Alkohole **37** zunächst zu den entsprechenden Mesylaten **108a** bzw. **108b** in mäßiger bis guter Ausbeute umgesetzt (Abb. 69). Die Substitution mit Benzylamin in Acetonitril lieferte bei Raumtemperatur keinen Umsatz, und Erhitzen am Rückfluss lieferte das bekannte Oxazolidinon **96a** (Tab. 12, Nr. 1). Mildere Reaktionsbedingungen (50 °C) führten zur Reisolierung des Eduktes **37a** und bereits 2 % Oxazolidinon **96a** (Nr. 2). Bei der Verwendung des Mesylats **108b** in DMF konnte erst ab einer Temperatur von 90 °C ein Umsatz beobachtet werden, allerdings wurde erneut das entsprechende Oxazolidinon **96b** gebildet. Daraus folgt, dass Benzylamin vermutlich eher als Base und nicht als Nucleophil wirkte.



**Abb. 69** Versuch der Synthese der geschützten Amine **102** aus den diastereomerenreinen Alkoholen **37**

Daher wurde Natriumazid als besseres Nucleophil verwendet. Umsetzung bei  $85\text{ }^\circ\text{C}$  in DMF lieferte das gewünschte Produkt **109a** sowie erneut das Oxazolidinon **96a** im Verhältnis von **109a:96a** = 1:5 (Nr. 4). Mildere Bedingungen lieferten erneut nur **37a** und Spuren des Oxazolidinons **96a** (Nr. 5 und 6). Eine weitere Erhöhung der Nucleophilie durch Verwendung von Tetra-*n*-butylammonium-

azid (TBAA) lieferte neben dem gewünschten Azid **109b** auch das unerwünschte Eliminierungsprodukt **110** in einem 1:1-Verhältnis (Nr. 7). Somit konnten die Alkohole **37** nicht als Vorläufer der Amin-Vergleichsverbindungen **102** dienen.

Nr.	Substrat	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit / h	Temperatur / °C	Produkt (Ausbeute / %)
1	<b>108a</b>	NH <sub>2</sub> Bn	MeCN	18 + 11	Rt. → Rückfluss	<b>96a</b> (48)
2	<b>108a</b>	NH <sub>2</sub> Bn	MeCN	2.5	50	<b>108a</b> (79) + <b>96a</b> (2)
3	<b>108b</b>	NH <sub>2</sub> Bn	DMF	18+15+11	Rt. → 50 → 90	<b>108b</b> (60) + <b>96b</b> (35)
4	<b>108a</b>	NaN <sub>3</sub>	DMF	22	85	<b>109a</b> (13) + <b>96a</b> (64)
5	<b>108a</b>	NaN <sub>3</sub>	DMF	16	Rt.	<b>108a</b> (96)
6	<b>108a</b>	NaN <sub>3</sub>	DMF	18	Rt. → 60	<b>108a</b> (96) + <b>96a</b> (4)
7	<b>108b</b>	TBAA <sup>[a]</sup>	DMF	19	Rt. → 50	<b>109b</b> (26) + <b>110</b> (22) <sup>[b]</sup>

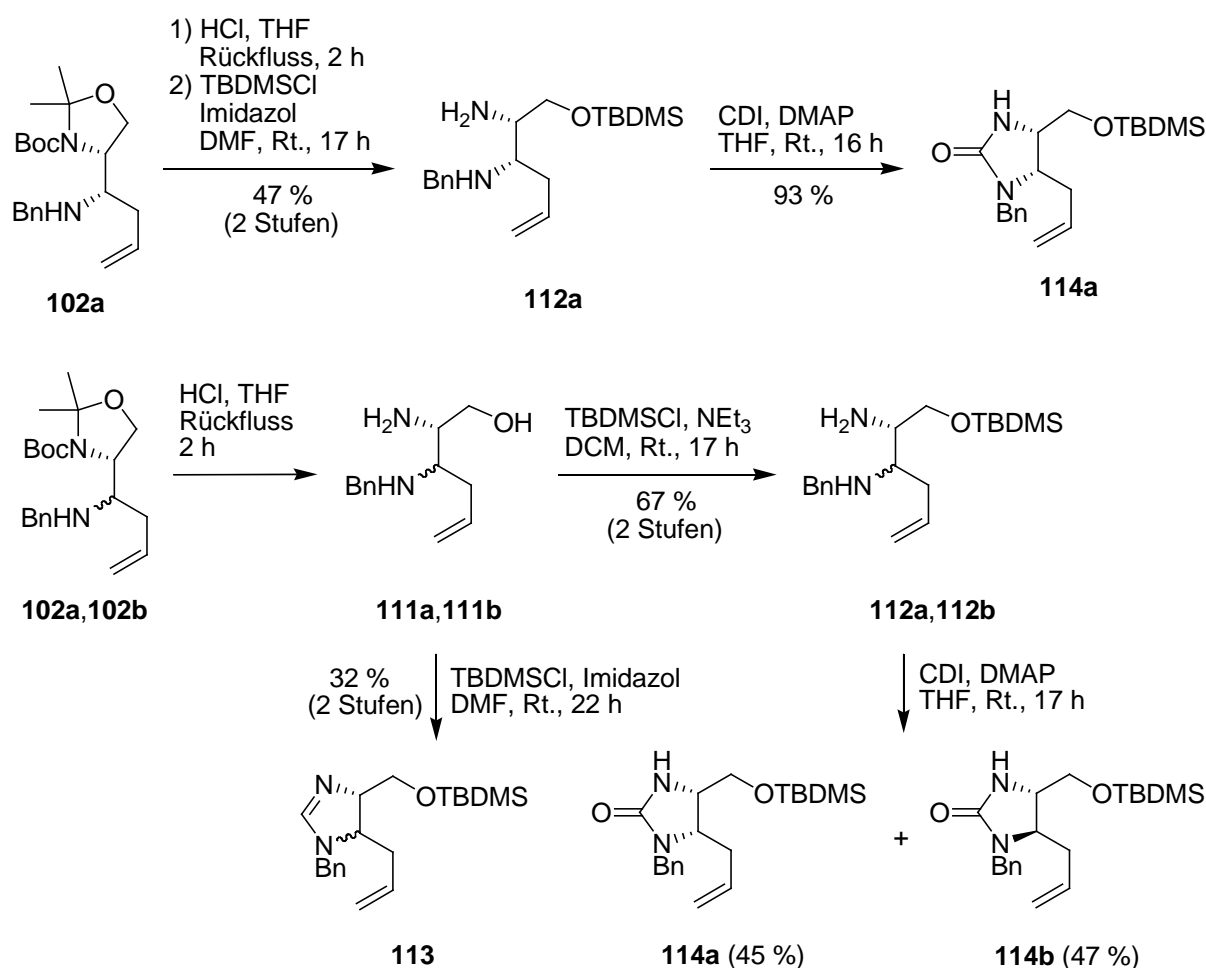
[a] Tetra-*n*-butylammoniumazid. [b] nicht zu trennendes Gemisch. Verhältnis aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt.

**Tab. 12** Reaktionsbedingungen zur Synthese der Vergleichsverbindungen **102** aus den Mesylaten **108**

Offensichtlich war die Nebenreaktion zum Oxazolidinon **96** bei der Verwendung von Benzylamin bzw. Natriumazid bevorzugt. Lediglich die Verwendung von TBAA lieferte das gewünschte Produkt **109** als Hauptprodukt, allerdings als ein nicht zu trennendes Gemisch mit dem unerwünschten Eliminierungsprodukt **110**. Es wurden jedoch keine weiteren Versuche zur Darstellung von **102** unternommen.

Diese Ergebnisse führten zurück zur Synthese von Imidazolidinonen **105**, wobei zunächst der primäre Alkohol umgeschützt werden sollte und anschließend ein Harnstoff aus dem primären  $\alpha$ -Amin und sekundären  $\beta$ -Benzylamin gebildet werden sollte, welcher für 1D-nOe-Experimente herangezogen werden sollte. Hierzu wurden zwei Synthesen durchgeführt. Zum einen wurde das diastereomerenreine Amin **102a** verwendet und zum anderen ein Diastereomeregemisch von **102a** und **102b**, welches im Laufe der Synthese zu trennen sein sollte (Abb. 70). Zunächst wurde mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan die Acetonid- und Boc-Abspaltung untersucht, jedoch konnte nach 4 h bei Raumtemperatur lediglich das Edukt isoliert werden. Daher wurde ein Protokoll von Petrini *et al.* verwendet,<sup>[128]</sup> welche mit 5 Äquivalenten Salzsäure in Tetrahydrofuran am Rückfluss Acetonid- und Boc-geschützte Oxazolidinone entschützten. Die Rohprodukte der Aminoalkohole **111** wurden anschließend als TBDMS-Ether **112** geschützt. Während der diastereomerenreine Silylether **112a** in guter Ausbeute von 47 % über 2 Stufen dargestellt werden konnte, gelang die Synthese der Diastereomerenmischung in *N,N*-Dimethylformamid nicht, da aus dem Diamin **111** und *N,N*-Dimethylformamid vermutlich das unerwünschte Dihydroimidazol **113** als Nebenprodukt

gebildet wurde, welches aufgrund des sehr komplexen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums lediglich anhand des Massenspektrums identifiziert werden konnte. Der Wechsel zu Dichlormethan als Lösungsmittel und Triethylamin als Base für die Silylschätzung lieferte ein nicht trennbares Diastereomerenmisch **112** in guter Ausbeute von 67 % über 2 Stufen.<sup>[129]</sup> Die abschließende Harnstoff-Synthese wurde mit Carbonyldiimidazol und 4-Dimethylaminopyridin in Tetrahydrofuran durchgeführt und ermöglichte die Darstellung des diastereomerenreinen Imidazolidinons **114a** in sehr guter Ausbeute und des Weiteren die Synthese und Trennung eines 1:1-Diastereomerenmisches von **114a** und **114b**.



**Abb. 70** Synthese der geschützten Imidazolidinone **114** für 1D-nOe-Experimente

Für die 1D-nOe-Experimente der Imidazolidinone **114a** und **114b** konnten die Protonen der stereogenen Zentren H-4 und H-5 nicht verwendet werden, da deren chemische Verschiebung zu ähnlich war. Die Methylengruppen der Allyl- und der Silyloxymethylgruppe konnten jedoch alternativ verwendet werden. Für das aus der diastereomerenreinen Route hervorgegangene Imidazolidinon **114a** konnte ein starker nOe-Effekt beobachtet werden (Abb. 71). Dies führte zu der

Annahme einer *cis*-Konfiguration und damit folgte die absolute Konfiguration (4*S*,5*S*).

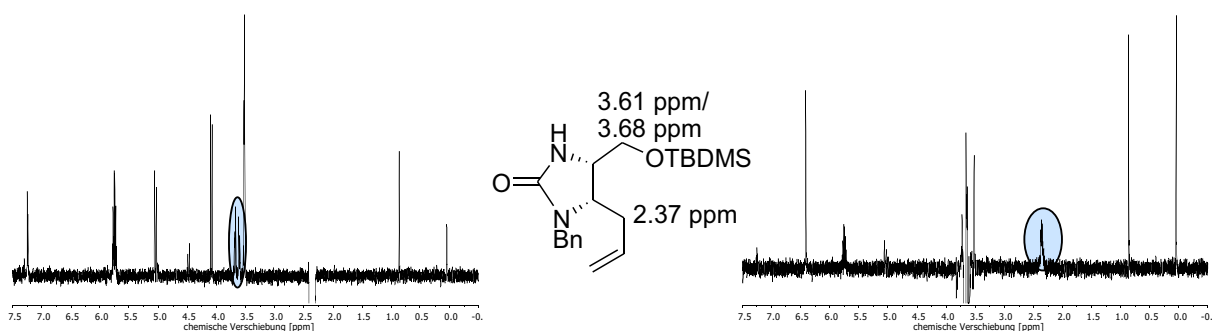


Abb. 71 1D-nOe-Experimente von dem geschütztem Imidazolidinon **114a**

Somit war **102a** ein Vorläufer des Epicapreomycidins **19**. Die analogen nOe-Experimente für das aus dem Diastereomengemisch isolierte geschützte Imidazolidinon **114b** zeigten einen sehr schwachen nOe-Effekt. Entsprechend lag eine *trans*-Konfiguration vor (Abb. 72).

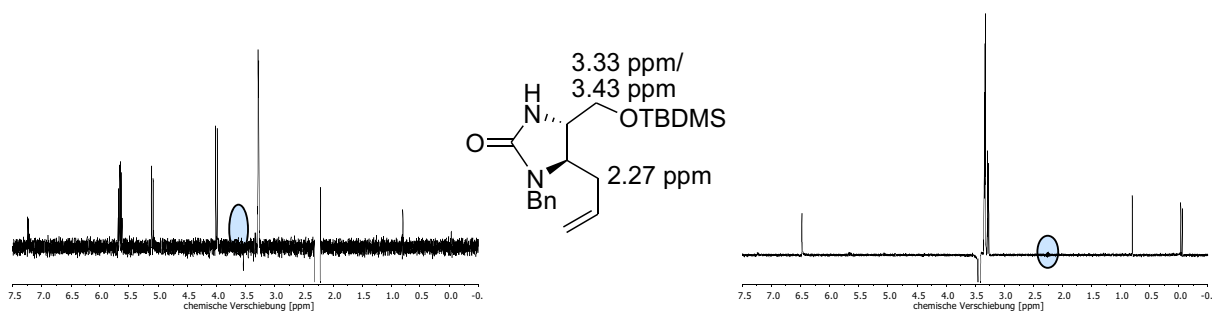


Abb. 72 1D-nOe-Experimente von dem geschütztem Imidazolidinon **114b**

Daraus folgte die absolute Konfiguration (4*S*,5*R*) und somit war **102b** der Vorläufer für das Capreomycin **18**. Dieses Ergebnis konnte durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **102b** bestätigt werden nach Kristallisation durch langsame Entfernen von Diethylether (Abb. 73).<sup>[125]</sup>

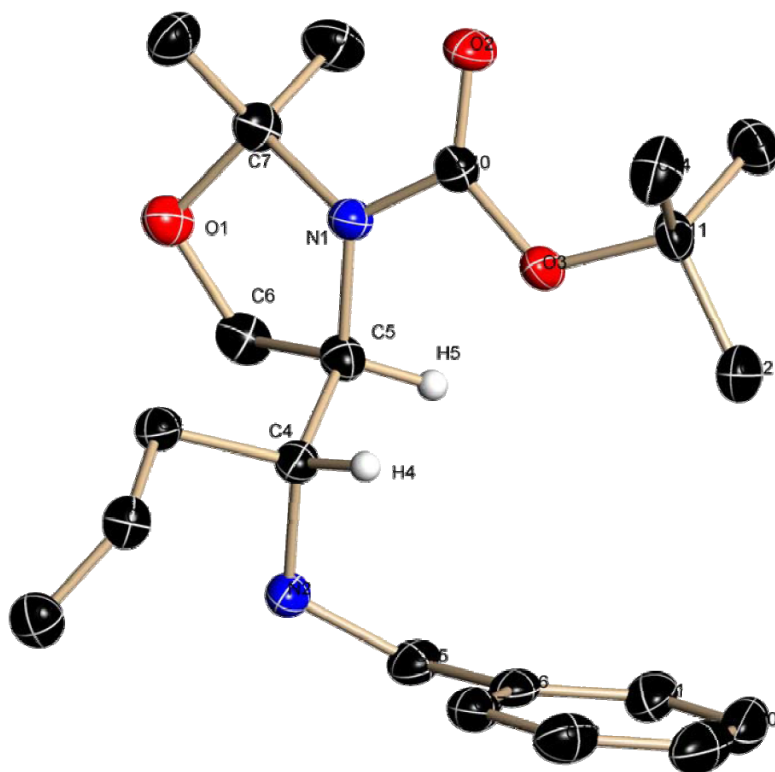


Abb. 73 Röntgenstrukturanalyse von **102b**

#### 4.3.2.3 Syntheseroute über Guanidinyl-substituierte Alkohole **100**

##### 4.3.2.3.1 Synthese von Epicapreomycinidin **19** und Versuch der Synthese von Capreomycinidin **18**

Entsprechend der in Abb. 63 vorgestellten Retrosynthese (Kap. 4.3.2) beruhte diese Synthesestrategie auf der frühen Einführung der Guanidinygruppe auf der Stufe des geschützten sekundären Amins **102**. Daher wurde zunächst die Guanidinylierung mit dem von Goodman *et al.* beschriebenen zweifach Cbz-geschützten Guanidintriflat **115** erprobt.<sup>[90]</sup> Allerdings konnte weder in DCM noch in THF nach mehreren Tagen Reaktionszeit ein Umsatz festgestellt werden. Ein leicht modifiziertes Protokoll der Guanidinylierung von Williams *et al.* mit Silbertriflat anstelle des giftigen Quecksilberbromids und dem zweifach Cbz-geschützten *S*-Methylthioharnstoff **33b** als Guanidinylierungsreagenz lieferte das Guanidinyl-substituierte Olefin **101** in guter Ausbeute für beide Diastereomere (Abb. 74),<sup>[74]</sup> wobei **101b** nicht vollständig gereinigt werden konnte.

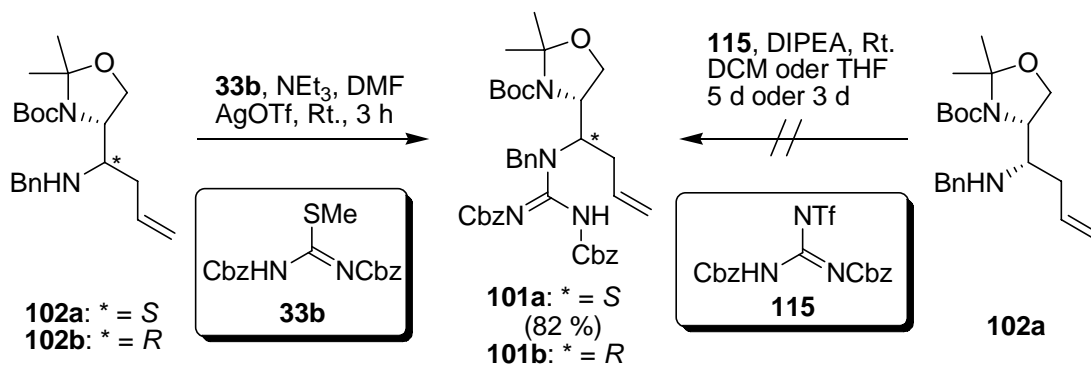


Abb. 74 Guanidinylierung vom geschützten Amin **102** zum geschützten Olefin **101**

Anschließend wurde das geschützte Olefin **101** mittels Ozonolyse und anschließender reduktiver Aufarbeitung zum Guanidinyl-substituierten Alkohol **100** umgesetzt. Die Reduktion benötigte allerdings sehr lange Reaktionszeiten und große Mengen Natriumborhydrid, da der in der Ozonolyse gebildete Aldehyd **116** vermutlich im Gleichgewicht mit seinem Hemiaminal **117** stand, wobei das Gleichgewicht stark auf der Seite von **117** lag (Abb. 75). Des Weiteren konnte für **100** bei Bedarf eine Diastereomerentrennung durch Säulenchromatographie durchgeführt werden.

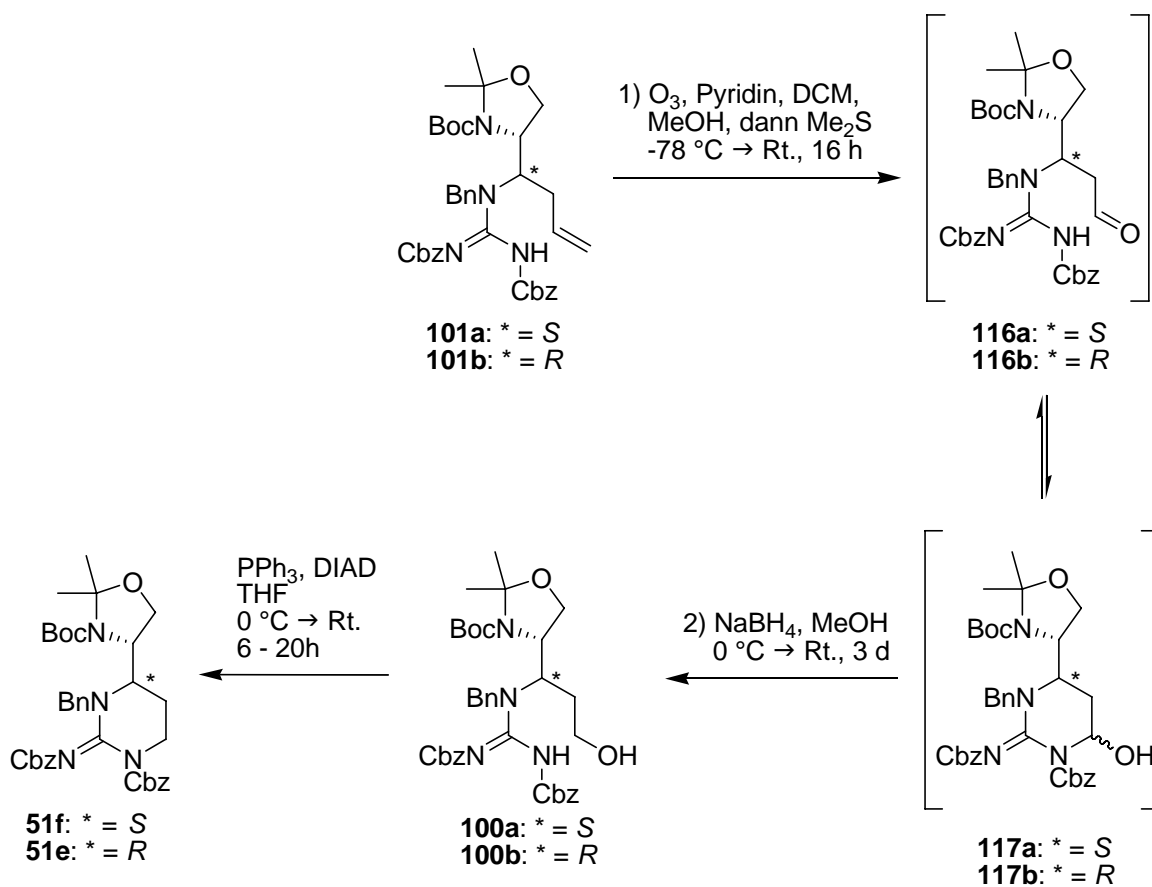


Abb. 75 Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung und Mitsunobu-Reaktion zur Darstellung von **51e** und **51f**



Über die Reinheit der geschützten Guanidiny-substituierten Alkohole **100** konnte nur gemutmaßt werden, da sowohl die Olefine **101** als auch die Alkohole **100** aufgrund von Rotamerenbildung auch bei hohen Messtemperaturen sehr schwierig zu interpretierende NMR-Spektren lieferten. Daher wurde die Ausbeute über mehrere Stufen berechnet. Alternativ zur Ozonolyse wurde eine Periodatspaltung in Gegenwart von Ruthenium(III)-chlorid entsprechend dem Protokoll von Yang *et al.* erprobt.<sup>[130]</sup> Allerdings wurde dabei ein Diastereomergemisch im Verhältnis von **100a:100b** = 1:2 beobachtet, wobei als Ausgangsverbindung das diastereomerenreine Olefin **101b** eingesetzt wurde. Aufgrund der aufgetretenen Epimerisierung wurde diese alternative C=C-Spaltung nicht weiter verfolgt und stattdessen die Ozonolyse verwendet.

Die Zyklisierungen zu dem geschützten Capreomycinidinol **51e** und Epicapreomycinidinol **51f** unter Mitsunobu-Bedingungen gelang aufgrund des eingesetzten primären Alkohols wie erwartet gut (Abb. 75). So konnte **51f** in 82 % Ausbeute erhalten werden, wobei die Ausbeute nur aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum berechnet wurde, da das Zyklisierungsprodukt nicht vom reduzierten Hydrazin-1,2-dicarbonsäurediisopropylester (DIAD-H<sub>2</sub>) abzutrennen war. Für **51e** lag die abgeschätzte Ausbeute bei ungefähr 60 %, allerdings waren auch hier noch weitere kleine Verunreinigungen im Produkt vorhanden. Daher wurden die weiteren Stufen der selektiven Acetonidenschützung und Oxidation nur mit **51f** durchgeführt (Abb. 76).

Für die selektive Entschützung der Acetonidenschutzgruppe wurde zunächst Essigsäure in Wasser erprobt. Dies führte jedoch zu keinem Umsatz (Tab. 13, Nr. 1). Die Verwendung von verdünnter Salzsäure lieferte lediglich das hydroxylierte Ringöffnungsprodukt **98d** (Nr. 2), welches bereits bei der Entschützung des geschützten Epicapreomycinidins **51b** beobachtet wurde (Kap. 4.3.1.3).

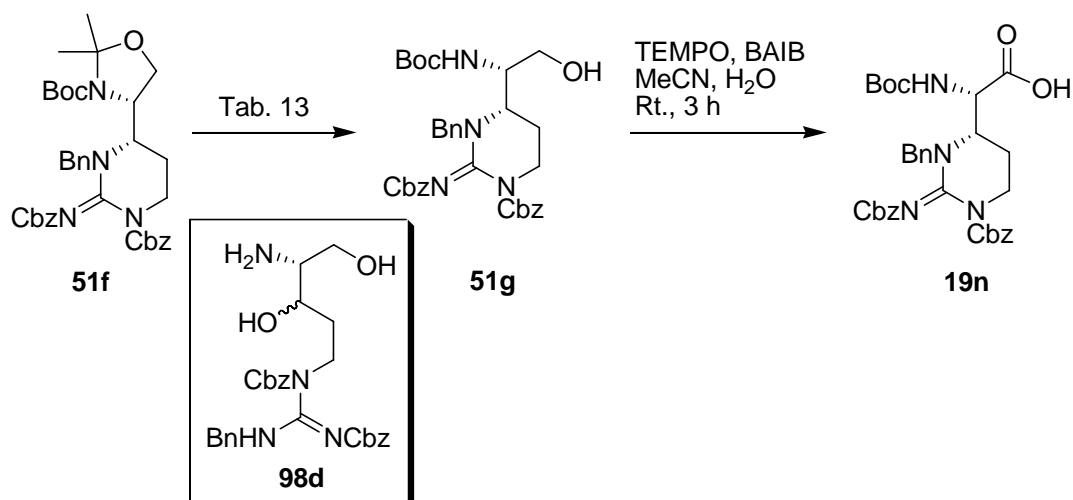


Abb. 76 Nicht reproduzierbare selektive Acetonidenschützung und Oxidation zu **19n**

Durch die Anwendung von wasserfreien Entschützungen, z. B. mit *p*-Toluolsulfonsäure (*p*TSOH) (Nr. 3),<sup>[131]</sup> oder Trifluoressigsäure (Nr. 4),<sup>[132]</sup> konnte das gewünschte Boc-geschützte Epicapreomycidinol **51g** erhalten werden.

Nr.	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur / °C	Zeit	Produkt / %
1	AcOH	H <sub>2</sub> O	Rt.	3 d	<b>51f</b>
2	1 M HCl	H <sub>2</sub> O	Rt.	24 h	<b>98d</b> (89)
3	<i>p</i> TsOH	MeOH	Rt.	5 d	<b>51g</b> (7) <sup>[a]</sup>
4	TFA	DCM/MeOH	0	2.5 h	<b>51g</b> (33) <sup>[a]</sup>

[a] verunreinigt.

**Tab. 13** Selektive Acetonidentschätzung zum Boc-geschützten Epicapreomycidinol **51g**

Jedoch war das Produkt immer noch verunreinigt, die Ausbeuten im moderaten Rahmen und Reproduzierbarkeit nicht gegeben, sodass die Strategie über eine selektive Acetonidentschätzung aufgegeben werden musste. Das Material wurde dennoch zur Erprobung der TEMPO/BAIB-Oxidation genutzt und so konnte verunreinigtes geschütztes Epicapreomycidin **19n** in geringer Ausbeute von abgeschätzten 30 % erhalten werden.<sup>[119]</sup>

Daher wurde eine simultane saure Entschätzung von Acetonid- und Boc-Schutzgruppen unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, um die unerwünschte Alkoholbildung unter Ringöffnung zu vermeiden (Abb.77). Die Verwendung von Trifluoressigsäure (TFA) lieferte dabei eine Ausbeute von 30 % über 3 Stufen<sup>[133]</sup> und tolerierte als Aufarbeitung sowohl eine einfache Phasentrennung unter Generierung des Hydrochlorids (Tab. 14, Nr. 1) als auch die Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat unter Bildung des freien Aminoalkohols **51h** (Nr. 2). Allerdings mussten auf größerer Skala nochmals 10 Äquivalente TFA zugegeben werden, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten. Im Anschluss wurde Acetylchlorid (AcCl) in Methanol erprobt.<sup>[134]</sup> Extraktive Aufarbeitung lieferte das gewünschte Produkt **51h** in sehr guter Ausbeute von 51 % über drei Stufen (Nr. 3). Die Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute (Nr. 4). Zur Vermeidung von zu starken basischen Bedingungen vor dem Hintergrund der potentiellen Nebenproduktbildung wurde in der weiteren Folge die Aufarbeitung aus Variante 4 angewendet. Als Variation wurde für 1 h bei 50 °C erhitzt (Nr. 5), allerdings ohne Verbesserung der Ausbeute. Größere Ansätze konnten diese Ergebnisse aber nicht reproduzieren. Längere Reaktionszeiten und Erhitzen unter Rückfluss führten lediglich zur unerwünschten Alkoholbildung (Nr. 6). Mildere Reaktionsbedingungen auf ähnlicher Skala führten zu einer deutlich schlechteren Ausbeute von 17 % (Nr. 7). Auf kleinerer Skala von ca. 1 g Startmaterial konnte die mittlere

Ausbeute von 33 % jedoch reproduziert werden (Nr. 9). Daher wurde die methanolische Salzsäurelösung vor der Reaktion hergestellt (Nr. 8 und 10), um eine zu starke Erhitzung während der Reaktion zu vermeiden.

Nr.	Ansatz / g	51f/DIAD-H <sub>2</sub>	Reagenz (Äq.)	Temperatur / °C	Zeit / h	Produkt / %
1	0.300	73:27	TFA (10)	Rt.	9	<b>51h</b> (28)
2	2.29	71:29	TFA (10+10)	Rt.	17+11	<b>51h</b> (29)
3	0.290	75:25	AcCl (10)	0 → Rt.	0.75	<b>51h</b> (51)
4	0.264	75:25	AcCl (10)	Rt.	2	<b>51h</b> (36)
5	0.288	75:25	AcCl (10)	Rt. → 50	1	<b>51h</b> (34)
6	1.86	75:25	AcCl (10)	Rt. → Rückfluss	48 + 5	<b>98d</b>
7	2.66	75:25	AcCl (10)	Rt.	1	<b>51h</b> (17)
8	0.121	68:32	AcCl (10+10) <sup>[a]</sup>	Rt.	4 + 15	<b>51h</b> (53)
9	0.990	75:25	AcCl (10)	Rt.	3	<b>51h</b> (33)
10	13.9	68:32	AcCl (10) <sup>[a]</sup>	Rt.	19	<b>51h</b> (33)
11	0.176	53:47	AcCl (3+6)	0 → Rt.	4 + 18	<b>51h</b> (22)
12	0.625	53:47	AcCl (8+3)	0 → Rt.	2 + 21	<b>51h</b> (29)
13	0.268	46:54	AcCl (15)	0 → Rt.	22	<b>51h</b> (58)

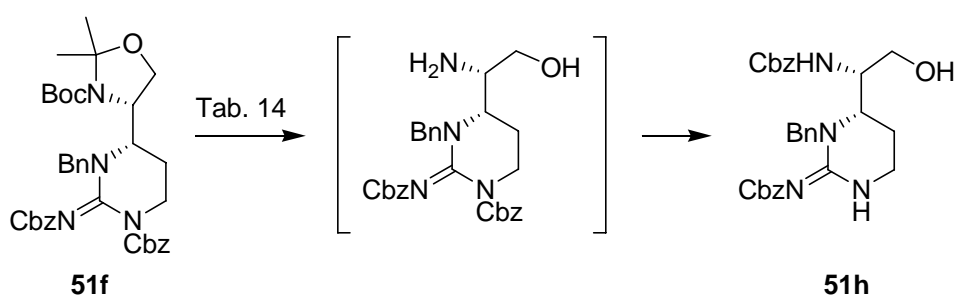
[a] 1 M methanolische HCl (AcCl in MeOH) zugegeben.

**Tab.14** Saure Entschützung zum geschützten Epicapreomycinidinol **51h**

Auf kleiner Skala konnte eine sehr gute Ausbeute erreicht werden, wobei nochmals Reagenz nachgegeben werden musste (Nr. 8). Auf großer Skala konnte unter den modifizierten Bedingungen das gewünschte Produkt **51h** in moderater Ausbeute von 33 % über eine längere Reaktionszeit isoliert werden (Nr. 10). Um noch mildere Bedingungen herzustellen, wurde Acetylchlorid bei 0 °C zugegeben und weniger als 10 Äquivalente verwendet, wobei kein vollständiger Umsatz beobachtet wurde. Nach der Zugabe von zusätzlichem Reagenz konnten etwas schlechtere Ausbeuten von 22 % bzw. 29 % erreicht werden (Nr. 11 und 12). Eine Erhöhung der Äquivalente Acetylchlorid ermöglichte bei niedrigerer Temperatur eine gute Ausbeute von 58 % (Nr. 13). Dies könnte der geringeren Reaktivität durch die niedrigere Temperatur geschuldet sein.

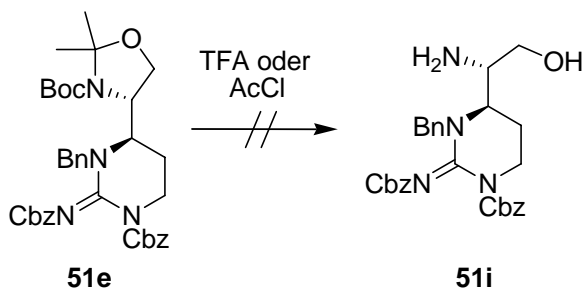
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unabhängig vom Anteil an reduziertem DIAD, der Temperatur, der Reaktionszeit und der Bildung der methanolischen HCl auf kleiner Skala von maximal 290 mg (ca. 0.3 mmol) gute Ausbeuten über 50 % über 3 Stufen erzielt werden konnten. Einschränkend war einzig zu starkes Erhitzen, was die Bildung des unerwünschten geschützten  $\beta$ -Hydroxyarginins **98d** bedingte. Die Interpretation des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Aminoalkohols

**51h** zeigte unerwarteterweise ein Triplett bei  $\delta = 6.89$  ppm und ein Singulett bei  $\delta = 8.05$  ppm mit der Intensität 1 anstatt eines Singulett mit Intensität 2 für das gebildete primäre Amin. Das Massenspektrum lieferte jedoch das erwartete Masse-zu-Ladungsverhältnis, sodass diese Signale nur mit der Wanderung einer Cbz-Gruppe von N-3' nach N-2 während der leicht basischen Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonat zu erklären war (Abb. 77). Diese Schutzgruppenwanderung bei Urethan-geschützten Guanidinen war bereits bekannt,<sup>[90]</sup> erwies sich aber als positiv, da somit keine zusätzliche Schützung der primären Aminofunktion für die nachfolgende Oxidation vonnöten war.



**Abb. 77** Saure Entschützung zum geschützten Epicapreomycinol **51h**

Die saure Entschützung des geschützten Capreomycinols **51e** wurde ähnlich durchgeführt. Allerdings konnte weder nach insgesamt 22 h mit 30 Äquivalenten TFA noch nach 3 h mit 2.5 Äquivalenten Acetylchlorid in Methanol ein Umsatz festgestellt werden. Der Einsatz von 10 Äq. Acetylchlorid über 21 h lieferte das gewünschte Produkt **51i**, allerdings stark verunreinigt und in geringer Ausbeute (Abb. 78),<sup>[126]</sup> sodass der Versuch der Darstellung von Capreomycin **18** auf dieser Stufe beendet wurde.



**Abb. 78** Versuch der sauren Entschützung zum geschützten Capreomycinol **51i**

Zur Darstellung von geschütztem Epicapreomycin **19o** wurde zunächst eine TEMPO/BAIB-Oxidation untersucht (Abb. 79, Tab. 15, Nr. 1 und 2), die in unserer Arbeitsgruppe

bereits erfolgreich eingesetzt worden war.<sup>[119]</sup> Dabei konnte das gewünschte Produkt aber nur in verunreinigter Form und geringer Ausbeute isoliert werden, da vermutlich der unerwünschte Bizyklus **118** als Nebenprodukt gebildet wurde. Dieser geht nach nucleophilem Angriff des aus der Cbz-Wanderung hervorgegangenen freien N-3' an den intermediär gebildeten Aldehyd hervor.

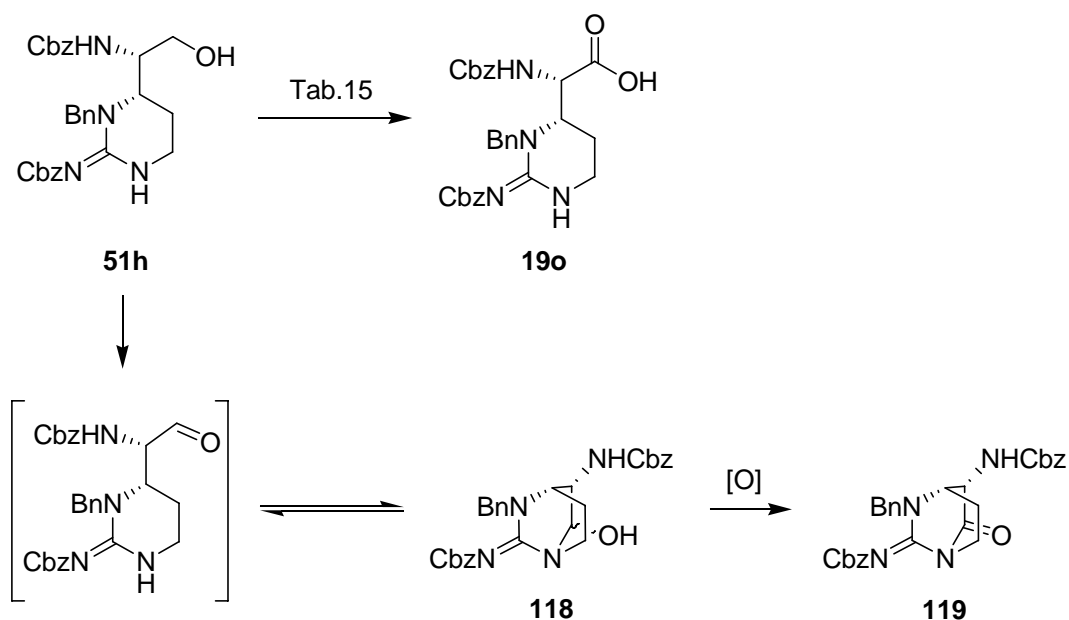


Abb. 79 Oxidation zum geschützten Epicapreomycinidin **19o**

Das Oxidationsprodukt **119** dieses Hemiaminals **118** konnte auch als Nebenprodukt mittels Massenspektrometrie identifiziert werden.

Nr.	Reagenz	Temperatur / °C	Zeit / h	19o / %	118 / %	119 / %
1	TEMPO/BAIB	Rt.	3	37 <sup>[a]</sup>	-	-
2	TEMPO/BAIB	Rt.	4.5	32 <sup>[a]</sup>	43	15
3	RuCl <sub>3</sub> · n H <sub>2</sub> O / NaIO <sub>4</sub>	0 → Rt.	26	-	50 <sup>[b]</sup>	-
4	TEMPO / NaClO / NaClO <sub>2</sub>	35	4.5	31 <sup>[b]</sup>	-	-
5	TEMPO / NaClO / NaClO <sub>2</sub>	40	48	73	-	-
6 <sup>[c]</sup>	TEMPO / NaClO / NaClO <sub>2</sub>	35	96	40	-	-
7	TEMPO / NaClO / NaClO <sub>2</sub>	35	72	66 <sup>[d]</sup>	-	-
8	TEMPO / NaClO / NaClO <sub>2</sub>	35	240	70 <sup>[e]</sup>	-	-

[a] verunreinigt. [b] basierend auf reisoliertem Edukt. [c] 1.2 mmol Ansatz statt 0.2 mmol.

[d] nach extraktiver Reinigung. [e] wässrig gewaschen.

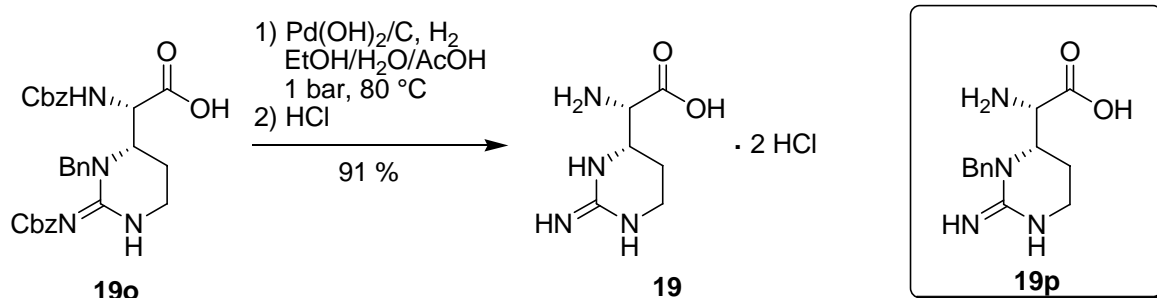
Tab. 15 versuche zur Oxidation zum geschützten Epicapreomycinidin **19o**

Auch eine wiederholte Umsetzung von **118** lieferte nach vier Tagen lediglich 15 % der Säure **19o**.

Alternativ wurde eine Oxidation mit Natriumperiodat und Ruthenium(III)-chlorid erprobt.<sup>[135]</sup> Dabei konnte jedoch kein Umsatz zum geschützten Epicapreomycin **19o** beobachtet werden (Nr. 3). Eine andere häufig verwendete Methode zur Oxidation von  $\alpha$ -Aminoalkoholen zu den entsprechenden Aminosäuren ist eine kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation.<sup>[136]</sup> Dabei konnte nach 4.5 h noch kein vollständiger Umsatz erzielt werden (Nr. 4). Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf zwei Tage ermöglichte jedoch die Synthese von **19o** mit einer Ausbeute von 73 % (Nr. 5). Als Aufarbeitungsmethoden konnten sowohl Extraktion (Nr. 7) als auch wässriges Waschen mit Natriumthiosulfat- und Natriumchlorid-Lösung angewendet werden (Nr. 8). Auf größerer Skala waren vier Tage Reaktionszeit erforderlich, wobei nach jedem Tag TEMPO und Natriumhypochlorit zugegeben wurden (Nr. 6). Daraus lässt sich ableiten, dass sowohl die TEMPO/BAIB- als auch die  $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ -Oxidation zu unreaktiv waren und vor allem Nebenprodukte des Aldehyds bildeten. Kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation lieferte das gewünschte geschützte Epicapreomycin **19o**, welches anschließend hydrogenolytisch entschützt werden sollte.

Bei der Hydrogenolyse konnte weder bei 1 bar noch bei 4 bar mit konzentrierter Salzsäure als Additiv das gewünschte Produkt **19** erhalten werden. Lediglich das noch nicht vollständig entschützte Benzyl-Epicapreomycin **19p** konnte isoliert werden. Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass das Benzyl-geschützte Stickstoffatom durch den Ringschluss sterisch stark abgeschirmt ist, sodass besonders drastische Entschützungsbedingungen notwendig sind. Daher wurde die Hydrogenolyse am *H-Cube*<sup>®</sup> durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass als Katalysatoren Pd/C und Pt/C nicht geeignet waren, da erneut nur das Nebenprodukt **19p** isoliert werden konnte. Die Verwendung von  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  als Katalysator ermöglichte schließlich bei 80 °C und 1 bar die vollständige Entschützung in zwei Durchläufen zum Dihydroacetat von Epicapreomycin **19** in mäßiger Ausbeute. Eine größere Menge (0.16 mmol) konnte in fünf Durchgängen bei 100 °C und 1 bar vollständig entschützt werden, allerdings konnte dieses Ergebnis später nicht reproduziert werden. Nach RP-Chromatographie und Behandeln des Rohproduktes mit verdünnter Salzsäure konnte das Dihydrochlorid von **19** in sehr guter Ausbeute von 91 % isoliert werden (Abb. 80).

Allerdings zeigte das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum dieser Verbindung einen doppelten Signalsatz. Zur Aufklärung, ob ein gemischtes Salz, eine Epimerisierung oder eine Verunreinigung verantwortlich war, wurde **19** mit deuterierter TFA versetzt und mit dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des auf gleiche Weise behandelten racemischen (Epi-)Capreomycidins **18,19** verglichen. Dies brachte jedoch kein eindeutiges Ergebnis, sodass beide Proben zusammengegeben wurden, um die Erhöhung eines oder beider Signalsätze zu beobachten. Dabei konnte keine Verstärkung von Signalen beobachtet werden, sodass eine Verunreinigung am wahrscheinlichsten war.

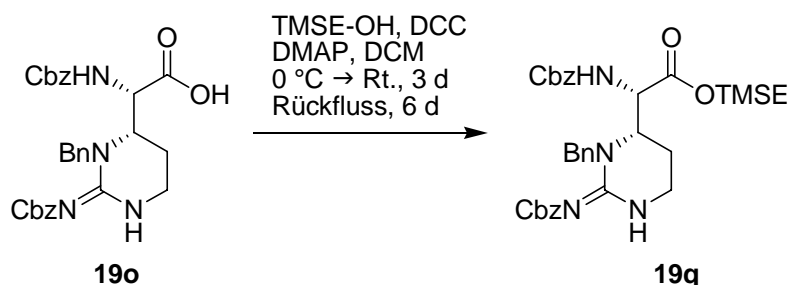


**Abb. 80** Hydrogenolytische Entschützung zum Epicapreomycin **19**

Somit konnte eine stereokontrollierte Synthese von Epicapreomycin **19** mit einer Gesamtausbeute von 20 % über 8 Stufen ausgehend vom Garner-Aldehyd **36** (bzw. 11 % über 13 Stufen ausgehend von D-Serin **93**) entwickelt werden. Allerdings stellten die letzten drei Stufen bestehend aus saurer Entschützung, Oxidation und hydrogenolytischer Entschützung eine starke Einschränkung dar, da die erzielten Ergebnisse sehr schlecht reproduzierbar waren. Des Weiteren konnte diese Syntheseroute nicht auf die Synthese von Capreomycin **18** übertragen werden. Daher wurden Alternativen zur Debenzylierung und alternative Substrate für die saure Entschützung und Oxidation zur Vermeidung der hier beschriebenen Probleme benötigt.

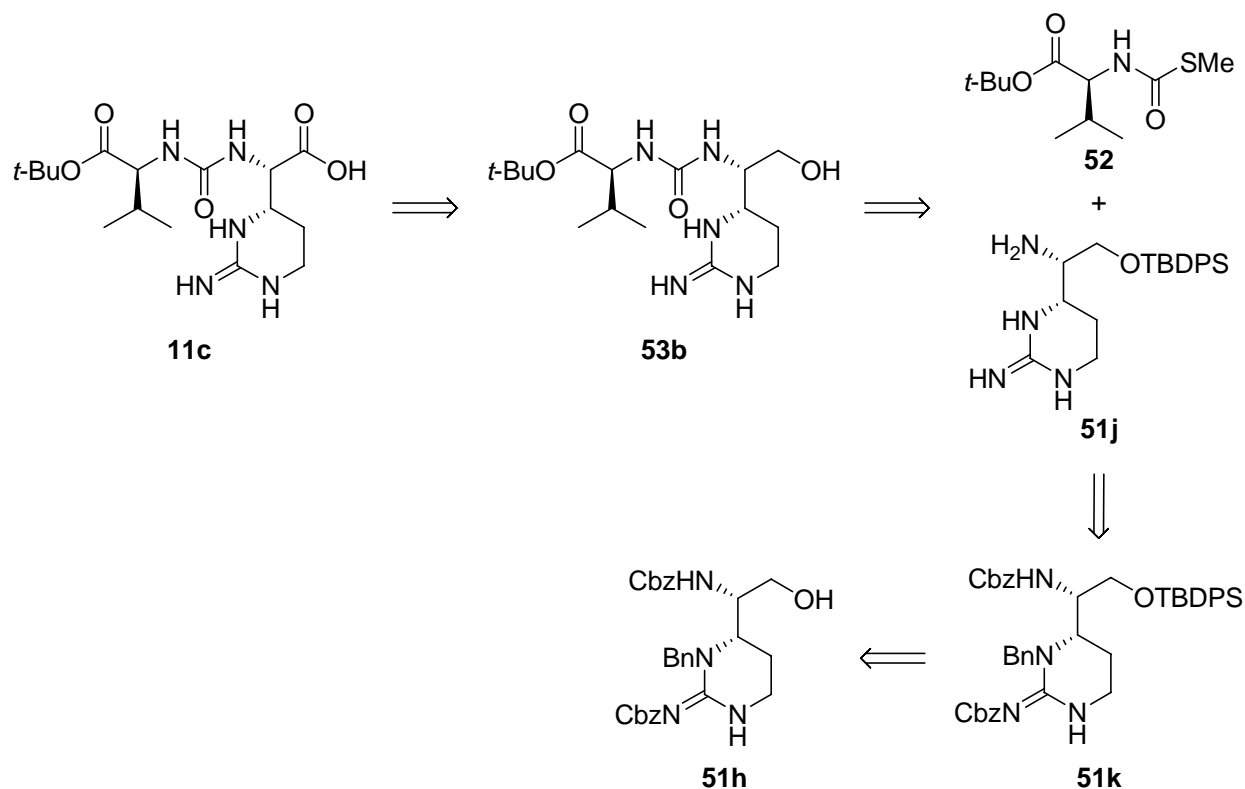
#### 4.3.2.3.2 Versuche zur Synthese des Muraymycin-Bausteins **11c**

Für die Synthese des Muraymycin-Bausteins sollte der Trimethylsilylethyl-Ester (TMSE) des geschützten Epicapreomycidins **19o** dargestellt werden. Allerdings lieferte diese Veresterung mit Trimethylsilylethanol, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-Dimethylaminopyridin den gewünschten Ester **19q** lediglich in verunreinigter Form und geringer Ausbeute (Abb. 81).



**Abb. 81** TMSE-Veresterung des geschützten Epicapreomycidins **19o**

Nach dem Vorbild der Synthese des Epicapreomycin **19** beinhaltenden Muraymycin-Bausteins **11a** von Matsuda *et al.* wurden die hier vorgestellten Epicapreomycin-Synthese umgestellt.<sup>[57]</sup>



**Abb. 82** Retrosynthese des Muraymycin-Bausteins **11c**

Infolge der schwierigen hydrogenolytischen Entschützung und Oxidation sollte der Muraymycin-Baustein **11** nach Oxidation aus dem Valin-Epicapreomycidin-Harnstoff **53b** zugänglich sein (Abb. 82). Dieser sollte nach Silylentschützung und Acylierung aus dem Silylether **51j** und Valinthiocarbamat **52** darstellbar sein, wobei **51j** wiederum durch hydrogenolytische Entschützung aus dem Silylether **51k** und durch Silylschützung aus dem geschützten Epicapreomycidinol **51h** hervorgehen sollte.

Der Silylether **51k** konnte in guter Ausbeute mit Imidazol und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCl) in Dichlormethan aus dem geschützten Epicapreomycidinol **51h** dargestellt werden.<sup>[57]</sup>

Die hydrogenolytische Entschützung unter erhöhtem Druck ergab lediglich eine einfache Cbz-Entschützung und die Verwendung des *H-Cube*<sup>®</sup> unter maximalen Bedingungen (Pd(OH)<sub>2</sub>/C bzw. Pd(black), 100 °C, 1 atm) lieferte den noch Benzyl-geschützten Silylether **51l**. Verschiedene Birch-Reduktionsbedingungen mit Lithium und Di-4-*tert*-butyldiphenyl oder Ammoniak und Lithium lieferten bei geringem Umsatz Gemische von zweifach und einfach Cbz-entschützten Produkten **51l** bzw. **51m** (Abb. 83).<sup>[137,138]</sup>



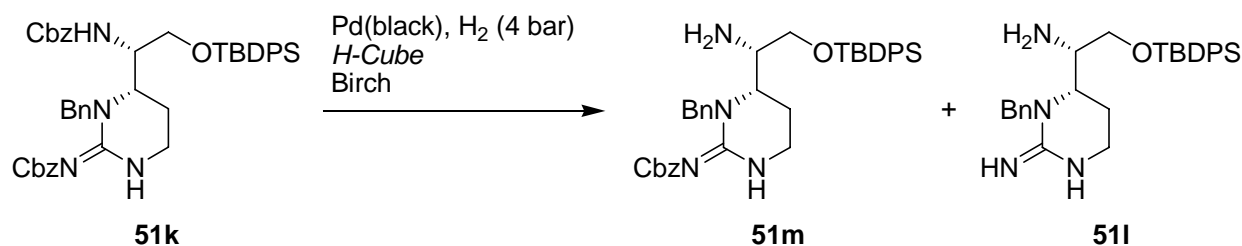


Abb. 83 Versuch der hydrogenolytischen Entschützung von **51k**

Genauere Analysen zum Produktverhältnis wurden nicht durchgeführt, da das gewünschte Produkt **51j** nicht gebildet worden war und die gewählten Reaktionsbedingungen offensichtlich zu schwach waren. Verantwortlich dafür könnte der große sterische Anspruch der TBDPS-Gruppe sein, welche die  $N^3$ -Position noch unzugänglicher machte, sodass die Entschützung des geschützten Epicapreomycinidols **51h** untersucht wurde. Diese gelang am *H-Cube*<sup>®</sup> unter den maximal möglichen Bedingungen sowohl mit  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  als auch  $\text{Pd(black)}$  in guter Ausbeute, wobei für die Umsetzung von 3.2 mmol **51h** insgesamt 70 h nötig waren (Abb. 84).

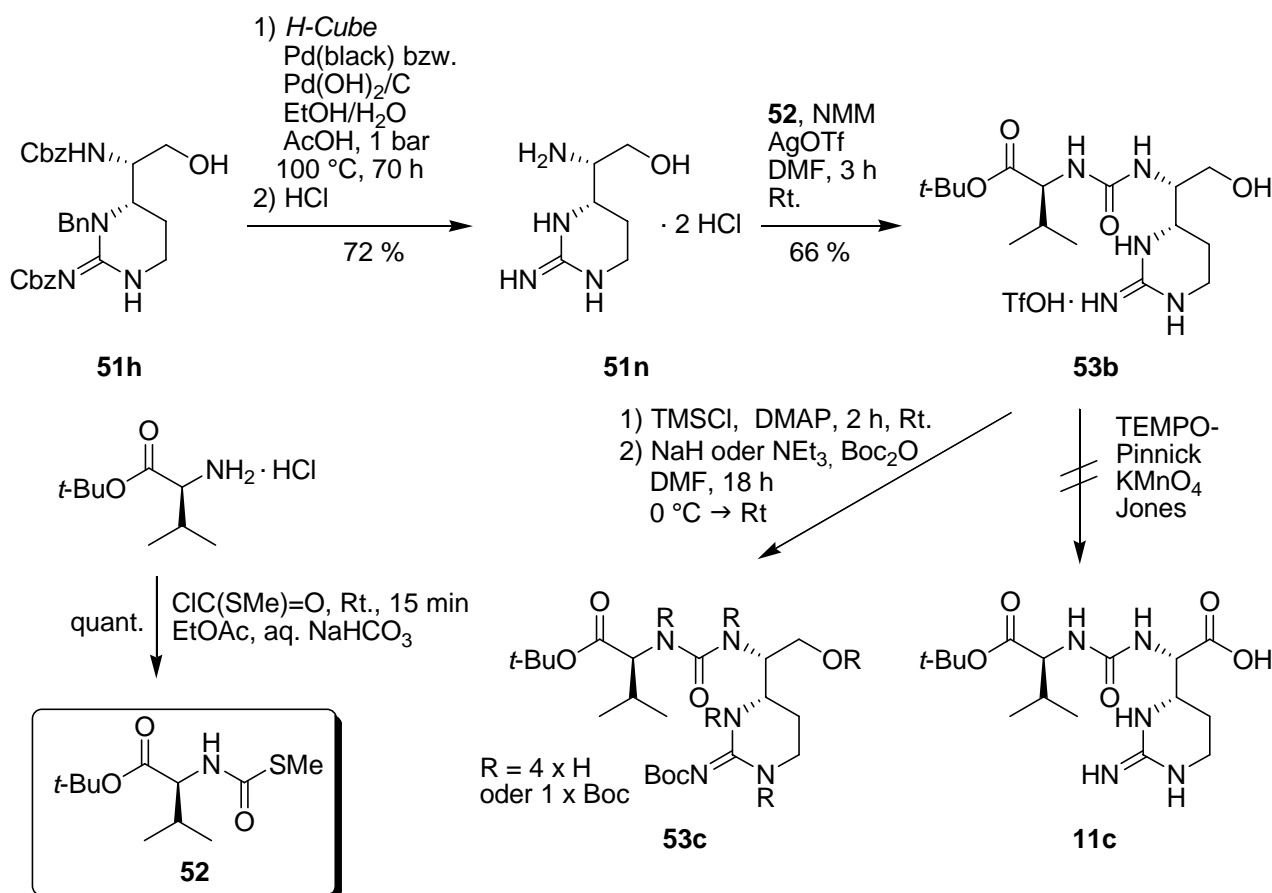


Abb. 84 Versuche zur Synthese des Muraymycin-Bausteins **11c**

Das Dihydrochlorid des Epicapreomycinolins **51n** wurde mit Valinthiocarbamat **52**, *N*-Methylmorpholin und Silbertriflat anstelle von Quecksilberbromid nach dem Protokoll von Matsuda *et al.* in guter Ausbeute von 66 % zum Harnstoff **53b** umgesetzt.<sup>[57]</sup> **52** war zuvor aus Valin-*tert*-butylester-hydrochlorid und Chlorthioameisensäuremethylester in quantitativer Ausbeute dargestellt worden (Abb. 84).<sup>[57]</sup> Für die finale Oxidation zum Muraymycin-Baustein **11c** wurde zunächst eine kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation verwendet,<sup>[136]</sup> welche beim Waschen mit Wasser zum Ausfallen eines Feststoffes führte, der als Hauptprodukt der Reaktion aber nicht dem gewünschten Produkt **11c** entsprach und auch nicht weiter identifiziert werden konnte. Alternativ wurde Kaliumpermanganat verwendet, wobei jedoch kein Umsatz festgestellt werden konnte. Auch eine Jones-Oxidation führte nur zur Bildung eines nicht näher zu identifizierenden Nebenproduktes.<sup>[139]</sup> Für diese fehlgeschlagene Oxidation könnte die ungeschützte Guanidin-Einheit verantwortlich sein, sodass der Harnstoff **53b** zunächst mit einer Boc-Gruppe geschützt werden sollte. Dazu wurde die aus der Nucleosidchemie bekannte transiente Schützung der primären Hydroxyfunktion mit Trimethylsilylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin erprobt.<sup>[140]</sup> Für die anschließende Boc-Schützung wurden sowohl Natriumhydrid als auch Triethylamin als Base verwendet. Allerdings konnten jeweils nur zweifach Boc-geschützte Harnstoffe **53c** isoliert werden. Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass auch der Alkohol oder der Harnstoff geschützt vorlag, wurden keine Versuche zur Oxidation unternommen und die Konzentration auf die Entwicklung einer neuen robusten Synthese gelegt. Dabei sollte eine saure Entschützung und Oxidation auf größerer Skala, eine mildere hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe (möglichst auf einer frühen Stufe der Synthese) sowie die Synthese von (Epi-)Capreomycin **18,19** oder einem (Epi-)Capreomycin-enthaltenden Muraymycin-Baustein **11** ermöglicht werden.

#### 4.3.2.3.3 Versuche zur Synthese von geschütztem Epicapreomycinol 51o nach früher Debenzylierung

Der größte Schwachpunkt der zuvor beschriebenen stereoselektiven Synthese von Epicapreomycin **19** stellte die hydrogenolytische Entschützung dar. Daher wurde die Synthesestrategie über einen geschützten Guanidiny-substituierten Alkohol insofern umgestellt, dass möglichst früh die Debenzylierung des  $\beta$ -Amins durchzuführen sei. Daraus ergibt sich folgende Retrosynthese (Abb. 85): Epicapreomycin **19** sollte durch saure Entschützung und Oxidation aus dem zweifach Cbz-geschützten zyklischen Guanidin **51o** zugänglich sein. Das geschützte Epicapreomycinol **51o** sollte durch Mitsunobu-Ringschluss aus dem Guanidiny-substituierten Alkohol **100c** dargestellt werden, welcher durch Guanidinylierung aus dem Aminoalkohol **120** synthetisiert werden sollte.

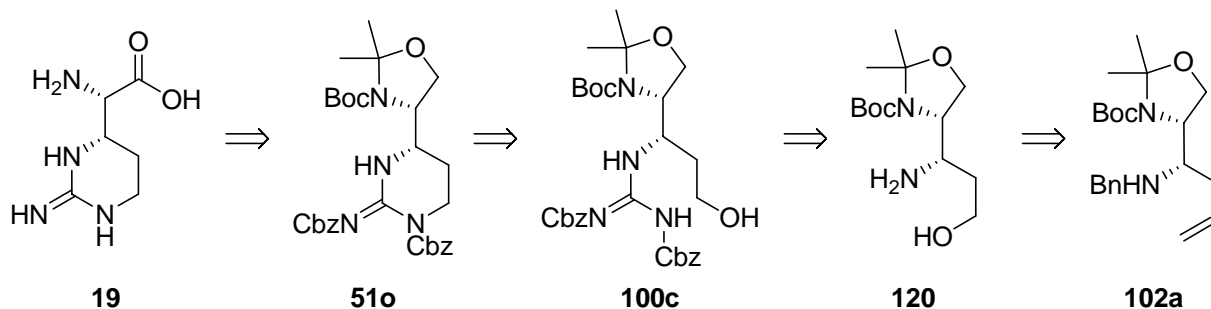


Abb. 85 Retrosynthese über den Guanidinyloxy-substituierten Alkohol **100c**

**120** sollte nach Debenzylierung und Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung aus dem geschützten Amin **102a** erhalten werden. Die Ozonolyse von **102a** führte nur zur Zersetzung, was auf die basische Aminofunktionalität zurückgeführt wurde. Daher wurde **102a** zunächst mit Natriumcarbonat und Cbz-Cl in Dichlormethan und Wasser in sehr guter Ausbeute von 96 % zum vollständig geschützten Olefin **102c** umgesetzt (Abb. 86).<sup>[141]</sup>

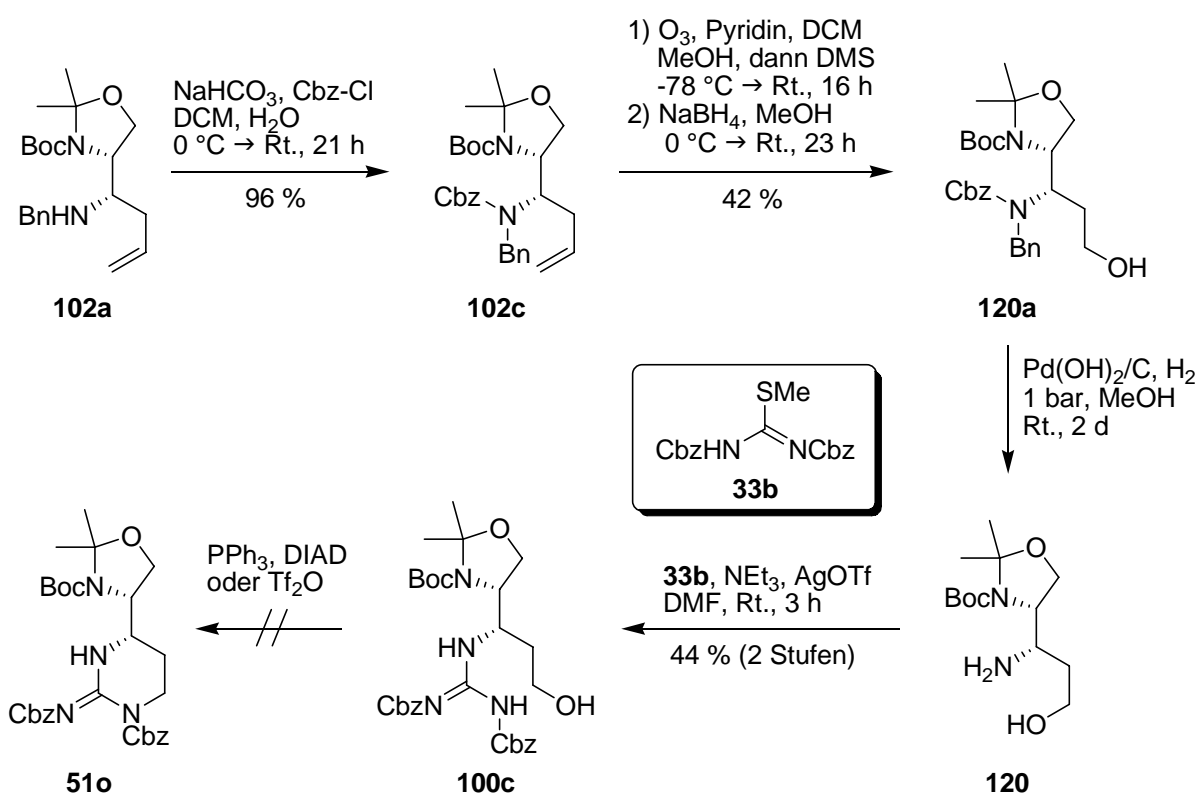


Abb. 86 Versuch der Synthese von geschütztem Epicapreomycidinol **51o** nach früher Debenzylierung

Anschließende Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung lieferte den primären Alkohol **120a** in mäßiger Ausbeute von 42 %, welche durch Verwendung von Ruthenium(III)-chlorid und Natriumperodat auf 60 % verbessert werden konnte. Beide Reaktionen wurden nur einmal

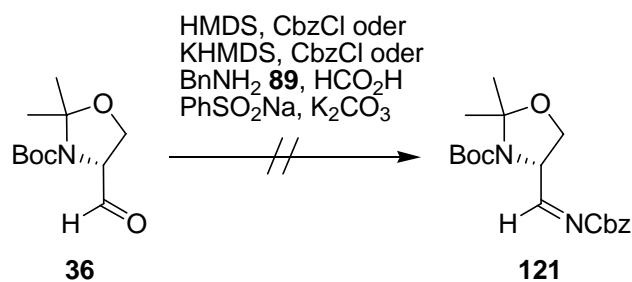
durchgeführt und sind insofern nicht optimiert. Die hydrogenolytische Abspaltung der Cbz- und Benzyl-Schutzgruppen konnte, wie erwartet, bereits bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C als Katalysator durchgeführt werden und lieferte den Aminoalkohol **120**, der ohne Reinigung umgesetzt wurde. Guanidinylierung mit dem zweifach Cbz-geschützten Isothioharnstoff **33b** lieferte in mäßiger Ausbeute (44 %) den Guanidiny-substituierten Alkohol **100c**, wobei diese Reaktion ebenfalls nicht optimiert wurde. Die versuchte Mitsunobu-Ringschlussreaktion lieferte lediglich das reisolierte Edukt **100c**. Die fehlende dritte Schutzgruppe des zweifach geschützten Guanidins scheint die Acidität soweit zu verringern, dass das aus Triphenylphosphin und DIAD gebildete Betain nicht mehr protoniert wurde und daher die weitere Umsetzung zum geschützten Epicapreomycinol **51o** nicht stattgefunden hat. Alternativ wurde der Alkohol **51o** mit Triflatanhydrid aktiviert. Allerdings wurden dabei nur nicht näher zu identifizierende Nebenprodukte gebildet. Ursache könnte sein, dass das intermediär gebildete Trifluormethansulfonsäureanhydrid instabil ist und damit schneller zersetzt wird als eine Substitution zum gewünschten Zyklisierungsprodukt stattfindet, da durch die terminale Cbz-Schutzgruppe das Guanidin nicht ausreichend nucleophil zu sein scheint.

Somit lässt sich festhalten, dass eine einfachere hydrogenolytische Spaltung der *N*-Benzylgruppe auf früher Stufe in der Synthese möglich war. Allerdings konnte die etablierte Synthese von Epicapreomycin **19** über den Guanidiny-substituierten Alkohol **100a** nicht übertragen werden, da keine geeigneten Aktivierungsmöglichkeiten gefunden werden konnten, die eine Substitution durch das zweifach Cbz-geschützte Guanidin ermöglicht hätten.

#### 4.3.2.4 Alternative Syntheseansätze

##### 4.3.2.4.1 Versuche zur Synthese des *N*-Cbz-Imins **121**

Für eine einfachere hydrogenolytische Entschützung sollte statt des Benzyl-Imins **103** das Cbz-Imin **121** dargestellt werden. Urethan-Imine können stereoselektive Mannich-Reaktionen mit Acetaldehyd unter Organokatalyse eingehen.<sup>[142]</sup> Dies hätte die Synthese entscheidend verkürzt. Allerdings konnte ausgehend vom Garner-Aldehyd **36** weder mit Hexamethyldisilazan (HMDS) und Cbz-Cl, LiHMDS und Cbz-Cl,<sup>[143]</sup> noch mit Benzylcarbammat, Natriumbenzolsulfonat und Ameisensäure sowie Kaliumcarbonat ein Umsatz zum Imin **121** beobachtet werden (Abb. 87).<sup>[144]</sup> Das Edukt war vermutlich zu dicht funktionalisiert, sodass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.

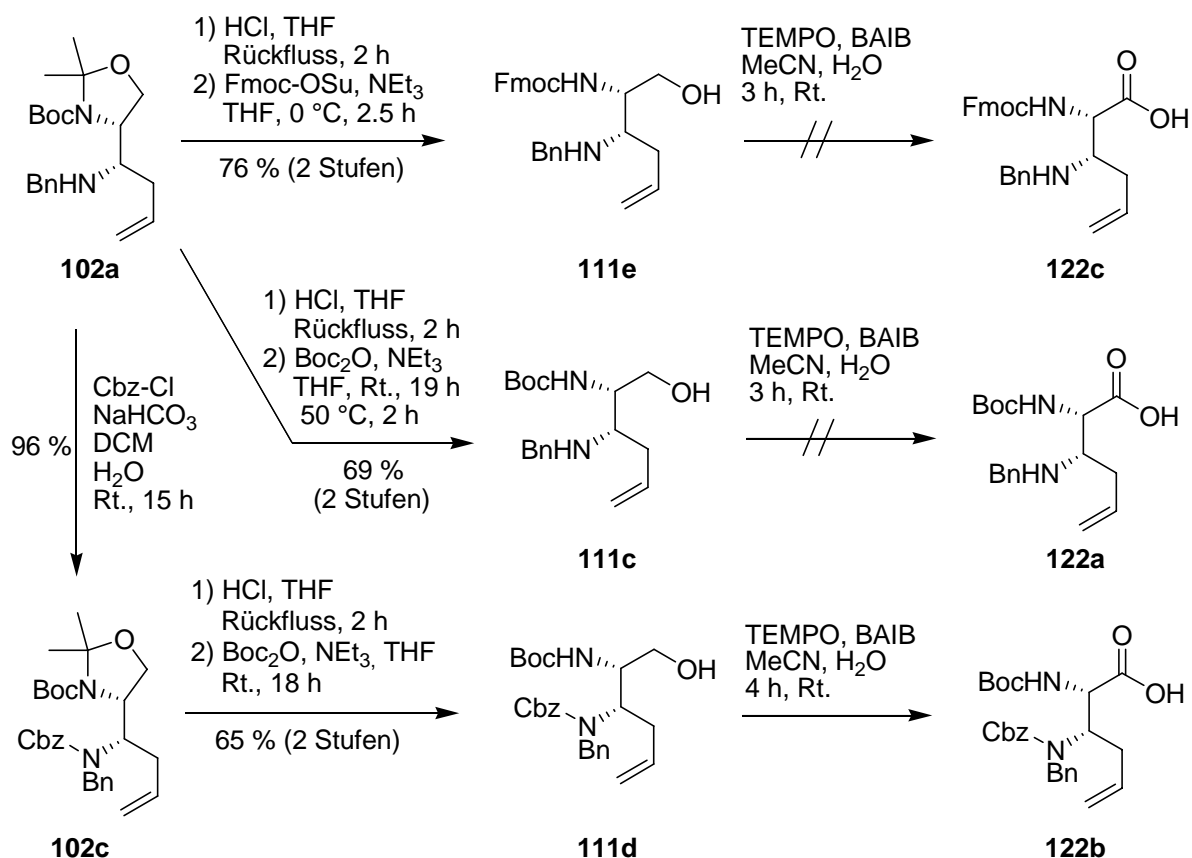


**Abb. 87** Versuche zur Synthese des Cbz-geschützten Imins **121**

#### 4.3.2.4.2 Versuche zur Synthese von geschützten $\alpha,\beta$ -Diaminohex-5-ensäuren **122** aus dem geschützten Amin **102a**

Zur Vermeidung von Problemen bei der sauren Entschützung durch die bereits eingeführte Guanidingruppe, wie z. B. Schutzgruppenwanderungen, sollte das geschützte Amin **102a** zuerst entschützt, oxidiert und verestert werden, bevor die Guanidineinheit eingeführt wurde. Als Schutzgruppe des primärenamins für die Oxidation wurde zunächst die Boc-Schutzgruppe verwendet, da diese bereits im Molekül vorhanden war und durch eine selektive Acetonidenschützung nicht abgespalten werden sollte. Allerdings konnte bei dieser Reaktion weder mit Essigsäure in Wasser noch mit verdünnter Salzsäure in Methanol ein Umsatz beobachtet werden. Daher wurde eine globale saure Entschützung (siehe Kap. 4.3.2.2) und anschließende Boc-Schützung vorgenommen. Dabei konnte durch die Verwendung von Triethylamin als Base anstelle von Natriumhydrogencarbonat die Ausbeute an Boc-geschütztem Alkohol **111c** von 33 % auf 69 % über zwei Stufen gesteigert werden (Abb. 88). Die Oxidation zur Boc-geschützten Aminosäure **122a** unter TEMPO/BAIB-Bedingungen war sowohl nach Extraktion als auch ohne wässrige Aufarbeitung nicht erfolgreich, da lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet wurden.

Da die Oxidation mit einer ähnlichen Verbindung (OBn statt NHBn) erfolgreich durchgeführt werden konnte,<sup>[119]</sup> wurde das sekundäre Amin **102a** zusätzlich mit einer Cbz-Schutzgruppe versehen (Kap. 4.3.2.3.3). Da die Acetonid-Schutzgruppe des vollständig geschützten Olefins **102c** unter verschiedenen Bedingungen (Essigsäure, *p*TSOH, 1 M HCl) erneut nicht selektiv entfernt werden konnte, wurde durch globale Entschützung mit 5 M Salzsäure in THF unter Rückfluss und Boc-Schützung mit Boc<sub>2</sub>O und Triethylamin der gewünschte primäre Alkohol **111d** in guter Ausbeute (65 % über 2 Stufen) erhalten. Die anschließende TEMPO/BAIB-Oxidation lieferte die entsprechende Aminosäure **122b** nur in verunreinigter Form und sehr geringer Ausbeute (Abb. 88).



**Abb. 88** Versuche zur Synthese der geschützten  $\alpha,\beta$ -Diaminohexensäuren **122**

Daher wurde dieselbe Sequenz mit der für die später durchzuführende Peptidkupplung geeigneten Fmoc-Schutzgruppe durchgeführt. Dabei konnte der Fmoc-geschützte Alkohol **111e** nach saurer Entschützung und Fmoc-Schützung mit Triethylamin und Fmoc-succinimid in THF in guter Ausbeute von 82 % dargestellt werden (Abb. 88).<sup>[145]</sup> Allerdings lieferte auch hier die TEMPO/BAIB-Oxidation nur Zersetzungsprodukte und ermöglichte nicht die Darstellung der Fmoc-geschützten Aminosäure **122c** (Abb. 88).

Damit lässt sich zusammenfassen, dass die Strategie, ausgehend vom geschützten Amin **102a** zunächst sauer zu entschützen und anschließend zu oxidieren (analog einer bekannten Synthese von einem sehr ähnlichen Substrat) mit der TEMPO/BAIB-Oxidation nicht erfolgreich zu realisieren war. Dafür schien vor allem die basische Aminofunktionalität verantwortlich zu sein, denn nach Schützung konnte das gewünschte Produkt isoliert werden, allerdings verunreinigt und in einer geringen Menge.

4.3.2.5 Synthese von Muraymycin-Bausteinen über das freie Diamin **40**

Ausgehend von der erfolgreichen Debenzylierung zum Aminoalkohol **120** (Kap. 4.3.2.3.3) wurde eine modifizierte Synthese der Muraymycin-Bausteine **11** entworfen, die als Schlüsselverbindungen das bereits von Zabriskie *et al.* verwendete geschützte Diamin **40** enthält sowie die von Matsuda *et al.* verwendete Tces-Schutzgruppe (Trichlorethoxysulfonyl) für die Guanidin-Einheit verwendet.<sup>[57]</sup>

Damit ergab sich folgende Retrosynthese (Abb. 89): Der Muraymycin-Baustein **11a** sollte nach Oxidation entsprechend der Synthese von Matsuda *et al.* aus dem Valin-Epicapreomycidinol-Harnstoff **53a** zugänglich sein, welcher nach Acylierung des Tces-geschützten Epicapreomycidinols **51p** mit dem Valinthiocarbamat **52** erhalten werden sollte.

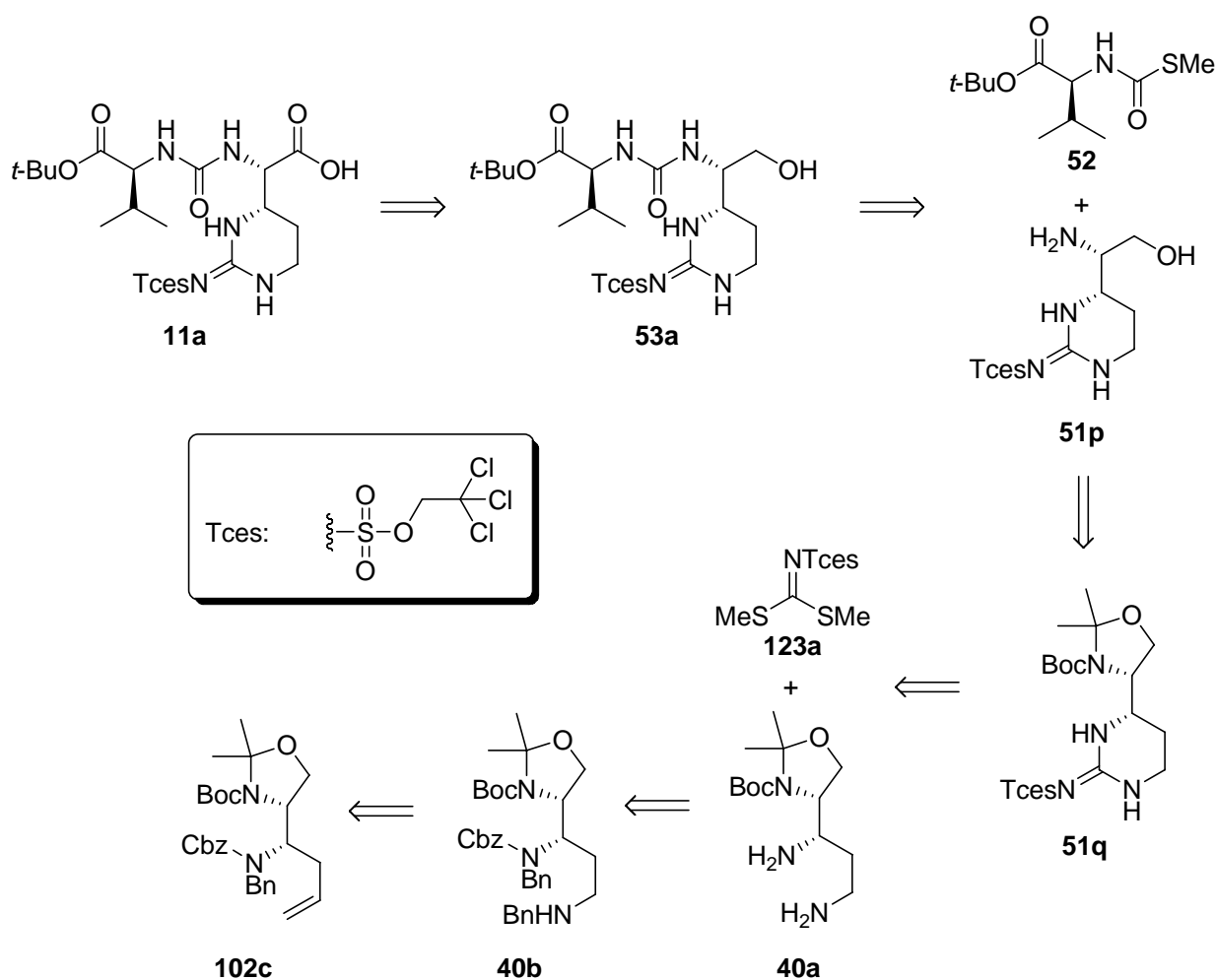


Abb. 89 Retrosynthese des Tces-geschützten Muraymycin-Bausteins **11a**

Durch saure Entschützung sollte **51p** aus dem Ringschlussprodukt **51q** hervorgehen, welches aus dem Tces-geschützten Guanidinylierungsreagenz **123a** und dem freien Diamin **40a** zu

synthetisieren sein sollte. **40a** sollte durch hydrogenolytische Spaltung aus dem geschützten Diamin **40b** zugänglich sein, welches durch Ozonolyse mit reduktiver Aminierung aus dem vollständig geschützten Amin **102c** hervorgehen sollte.

Die Ozonolyse von **102c** wurde unter Standardbedingungen mit Dimethylsulfid als Reduktionsmittel durchgeführt. Die anschließende reduktive Aminierung wurde in zwei Stufen, Iminbildung mit Benzylamin und Molsieb in Dichlormethan sowie Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol, in sehr guter Ausbeute von 97 % durchgeführt. Die Hydrogenolyse wurde zunächst mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C bei Raumtemperatur und 1 bar durchgeführt, wobei allerdings nur das noch Benzyl-geschützte Diamin **40c** isoliert werden konnte. Erneute Umsetzung von **40c** unter den gleichen Bedingungen lieferte aber nur nicht näher zu identifizierende Nebenprodukte. Daher wurde am Rückfluss erhitzt und der Wasserstoff in die Reaktionslösung eingeleitet, wobei ein möglichst geringer Wasserstoffstrom zur Gewährleistung einer langen Kontaktzeit eingestellt wurde. Nach ca. 4-5 h war der erste Wasserstoffballon verbraucht und der Umsatz wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie kontrolliert. Geringe bis mittlere Mengen (maximal 2 g **40b**) konnten auf diese Weise mit maximal zwei Wasserstoffballons vollständig umgesetzt werden. Das Rohprodukt wurde dabei jeweils direkt in der anschließenden Guanidinylierung eingesetzt. Ein größerer Ansatz mit 12 g **40b** wurde durchgeführt, wobei nach insgesamt 16.5 h Erhitzen am Rückfluss lediglich die Bildung des unerwünschten Nebenproduktes **40c** beobachtet wurde, welches aus der Reaktion des primärenamins mit dem Benzylradikal unter Ringschluss und einer Palladium-katalysierten Dehydrierung hervorging (Abb. 90).

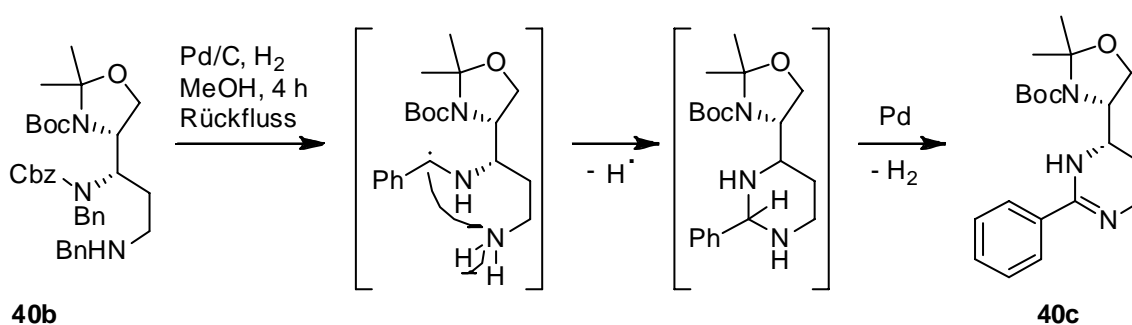


Abb. 90 Bildung des unerwünschten Nebenproduktes **40c** bei der Hydrogenolyse von **40b**

Die erneute Umsetzung des Nebenproduktes führte zu keiner weiteren Reaktion. Daher sollten maximal 2 g des geschützten Diamins **40b** umgesetzt werden, da mit 2.2 g bereits ein 85:15-Verhältnis des gewünschten Produktes **40a** zum Nebenprodukt **40c** festgestellt werden konnte.



Das für die Guanidinylierung benötigte Tces-geschützte Guanidinylierungsreagenz **123a** wurde in zwei Stufen ausgehend von Chlorsulfonylisocyanat **124** und 2,2,2-Trichlorethanol dargestellt. Dabei wurde zunächst das entsprechende Sulfamat **125** gebildet, welches anschließend mit Natriumhydroxid und Kohlenstoffdisulfid sowie Dimethylsulfat zum Sulfamat **123a** in moderater Ausbeute von 40 % über 2 Stufen umgesetzt wurde (Abb. 91).<sup>[146]</sup>

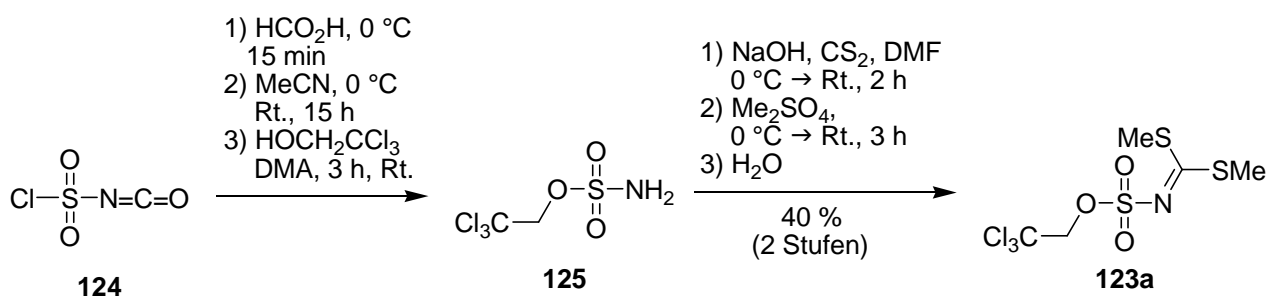


Abb. 91 Synthese des Tces-geschützten Guanidinylierungsreagenzes **123a**

Die Guanidinylierung wurde mit 1.4 Äq. **123a**, 2.8 Äq. Silbertriflat und 6.0 Äq. Triethylamin zunächst in Acetonitril durchgeführt, wobei eine moderate Ausbeute von 44 % an Ringschlussprodukt **51q** erzielt werden konnte. Der Wechsel zu DMF als Lösungsmittel führte zu einer guten Ausbeute von 67 %. Temperaturerhöhung auf 60 °C lieferte eine geringe Verbesserung der Ausbeute auf 71 % (Abb. 93).

Die saure Entschützung von **51q** lieferte sowohl mit 5 M Salzsäure (Tab. 16, Nr. 1) als auch mit Acetylchlorid (Nr. 2) nur Zersetzungsprodukte.

Nr.	Entschützensreagenz (Äq.)	Zeit / h	Lösungsmittel (Acylierung)	53a / %
1	5 M HCl (5 + 10)	3 + 19	_[a]	_[a]
2	AcCl (9 + 7)	5 + 19	_[a]	_[a]
3	TFA (11 + 10) <sup>[b]</sup>	2 + 2	DMF	88 <sup>[c]</sup>
4	TFA (20) <sup>[b]</sup>	10	DMF	36 <sup>[c]</sup>
5	TFA (1.5 + 1.2) <sup>[d]</sup>	2.5 + 0.5	DMF	_[e]
6	TFA (12) <sup>[d,g]</sup>	24	EtOAc	88
7	TFA (12) <sup>[d,f,h]</sup>	15	EtOAc	66

[a] nur Entschützung durchgeführt, die in der Bildung eines unbekanntes Nebenproduktes resultierte.  
 [b] Lösungsmittel entfernt. [c] isolierte verunreinigte Menge/100 %-Ausbeute, [d] Neutralisation mit NaHCO<sub>3</sub> und Filtration über Celite. [e] unbekanntes Nebenprodukt. [f] TFA-Zugabe bei 0 °C.  
 [g] 15 mg Edukt. [h] 228 mg Edukt.

Tab. 16 Saure Entschützung und Acylierung zur Synthese von **53a**

Daher wurde Trifluoressigsäure für die Entschützung von **51q** erprobt. Die Zugabe von  $2 \times 10$  Äq. TFA, eine Gesamtreaktionszeit von 4 h ohne wässrige Aufarbeitung und direkte Umsetzung in der Acylierungsreaktion (siehe Kap. 4.3.2.3.2) lieferte **53a** in verunreinigter Form (Abb. 92, Tab. 16, Nr. 3). Durch eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 10 h und direkte Verwendung von 20 Äq. TFA konnte **53a** in geringerer Menge und verunreinigter Form erhalten werden (Nr. 4). Daher wurden mildere Reaktionsbedingungen (3 h Reaktionszeit und 2.8 Äq. TFA) erprobt sowie das Beenden der Reaktion durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat und Abtrennen der Salze mittels Filtration über Celite. Jedoch konnte dabei nur ein nicht näher zu identifizierendes Nebenprodukt gebildet werden (Nr. 5). Analoge Reaktionsführung mit 12 Äq. TFA und 24 h Reaktionszeit, aber Ethylacetat als Lösungsmittel für die Acylierung ermöglichte die Synthese von **53a** in sehr guter Ausbeute von 88 % auf kleiner Skala (Nr. 6) bzw. 66 % auf größerer Skala (Nr. 7).

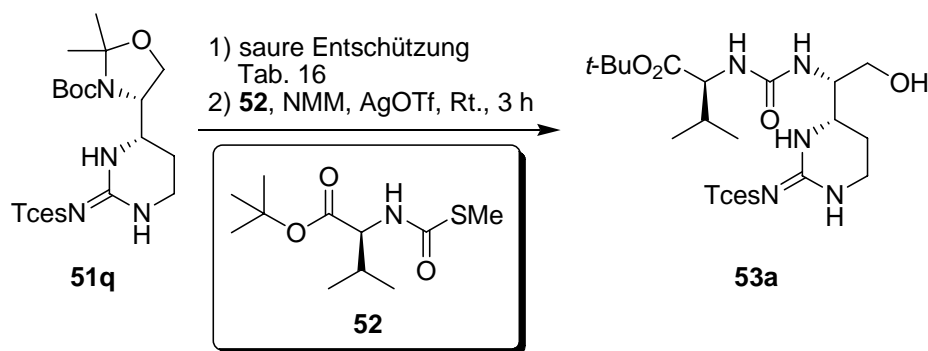
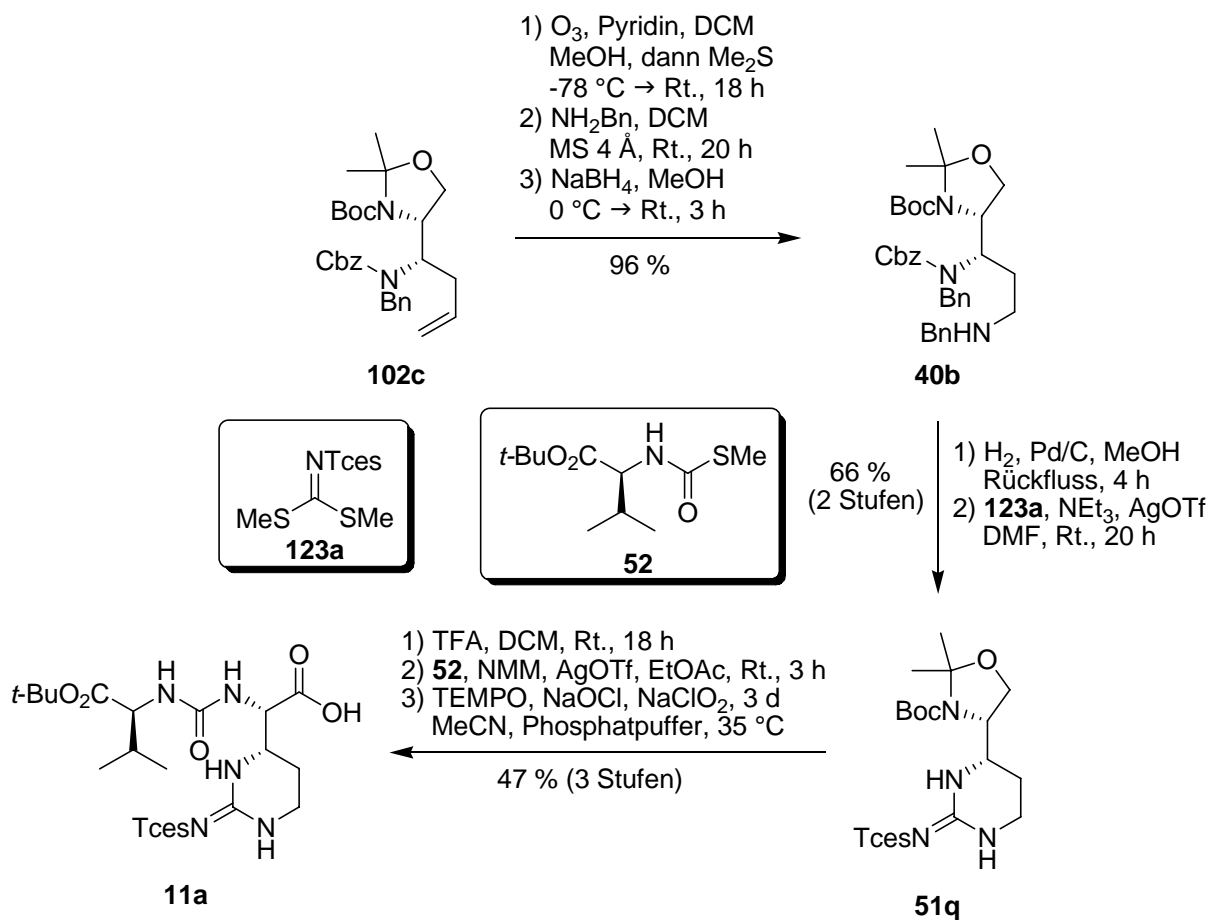


Abb. 92 Saure Entschützung von **51q** und anschließende Acylierung zur Synthese von **53a**

Die abschließende Oxidation konnte nach dem Protokoll von Matsuda *et al.* unter kombinierten TEMPO-Pinnick-Bedingungen in moderater Ausbeute (49 %) durchgeführt werden (Abb. 93).<sup>[57]</sup> Durch die säulenchromatographische Trennung mit 1 % Essigsäure im Laufmittel konnte **11a**, allerdings noch mit Essigsäure verunreinigt, in größeren Mengen erhalten werden.

Die Tces-Schutzgruppe wird mit Zink in Gegenwart von Natriumhydrogenphosphat gespalten und würde für eine Muraymycin-Totalsynthese einen zusätzlichen Entschützungsschritt bedeuten. Daher sollte die oben beschriebene etablierte Synthese des Muraymycin-Bausteins **11a** auf die Pbf-Schutzgruppe (2,2,4,6,7-Pentamethylbenzo-2,3-dihydrofuransulfonyl) übertragen werden. Dies ist eine aus der Peptidfestphasensynthese bekannte Arginin-Schutzgruppe,<sup>[147]</sup> die unter stark sauren Bedingungen (TFA/Wasser = 4:1) spaltbar ist. Daraus folgt eine mögliche Orthogonalität zur Acetonid- und Boc-Schutzgruppe, andererseits könnte die Schutzgruppe in einer globalen sauren Entschützung in Muraymycin-Totalsynthesen abgespalten werden, was einen Syntheseschritt einsparen würde.



**Abb. 93** Synthese des Tces-geschützten Epicapreomycin-haltigen Muraymycin-Bausteins **11a**

Allerdings war zunächst die Synthese eines Pbf-geschützten Guanidinylierungsreagenzes **123b** nötig, welches ausgehend von 2,3,5-Trimethylphenol **126** dargestellt wurde. Zunächst wurde **126** mit Isobutyraldehyd **127** und Schwefelsäure in Toluol am Wasserabscheider in guter Ausbeute von 71 % zum Dihydrobenzofuran **128** kondensiert (Abb. 94).<sup>[148]</sup> Anschließend Chlorsulfonierung lieferte ein Gemisch von Pbf-Cl **129** und **128** im Verhältnis von 6:1.<sup>[149]</sup> Direkte Umsetzung mit Ammoniak lieferte das entsprechende Sulfonamid **130**,<sup>[150]</sup> welches immer noch mit **128** verunreinigt war. Die abschließende Dithioat-Bildung wurde zunächst mit Natriumhydroxid und Kohlenstoffdisulfid sowie Dimethylsulfat (analog zu den Bedingungen zur Synthese des Tces-geschützten Guanidinylierungsreagenz **123a**) erprobt. Dabei konnte jedoch nur ein nicht näher zu identifizierendes Nebenprodukt isoliert werden. Daher wurde das Sulfonamid **130** zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert, anschließend mit Kohlenstoffdisulfid umgesetzt und final mit Methyljodid in guter Ausbeute von 45 % über 3 Stufen zum Dithioat methyliert.<sup>[149]</sup>

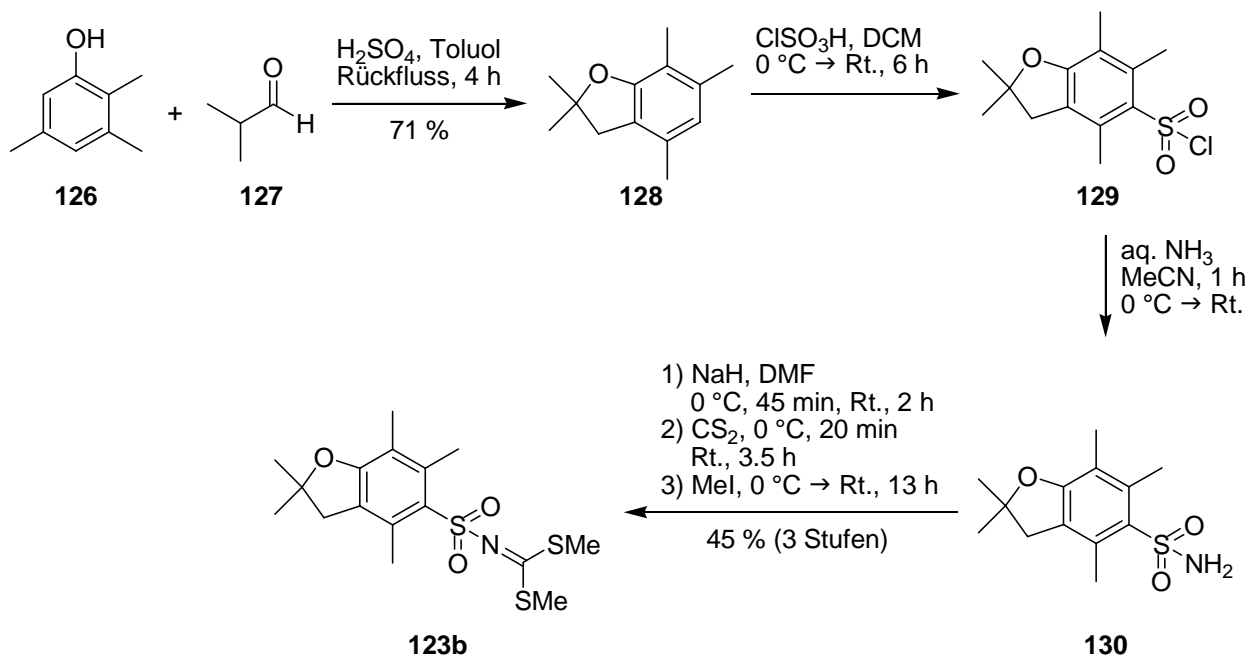
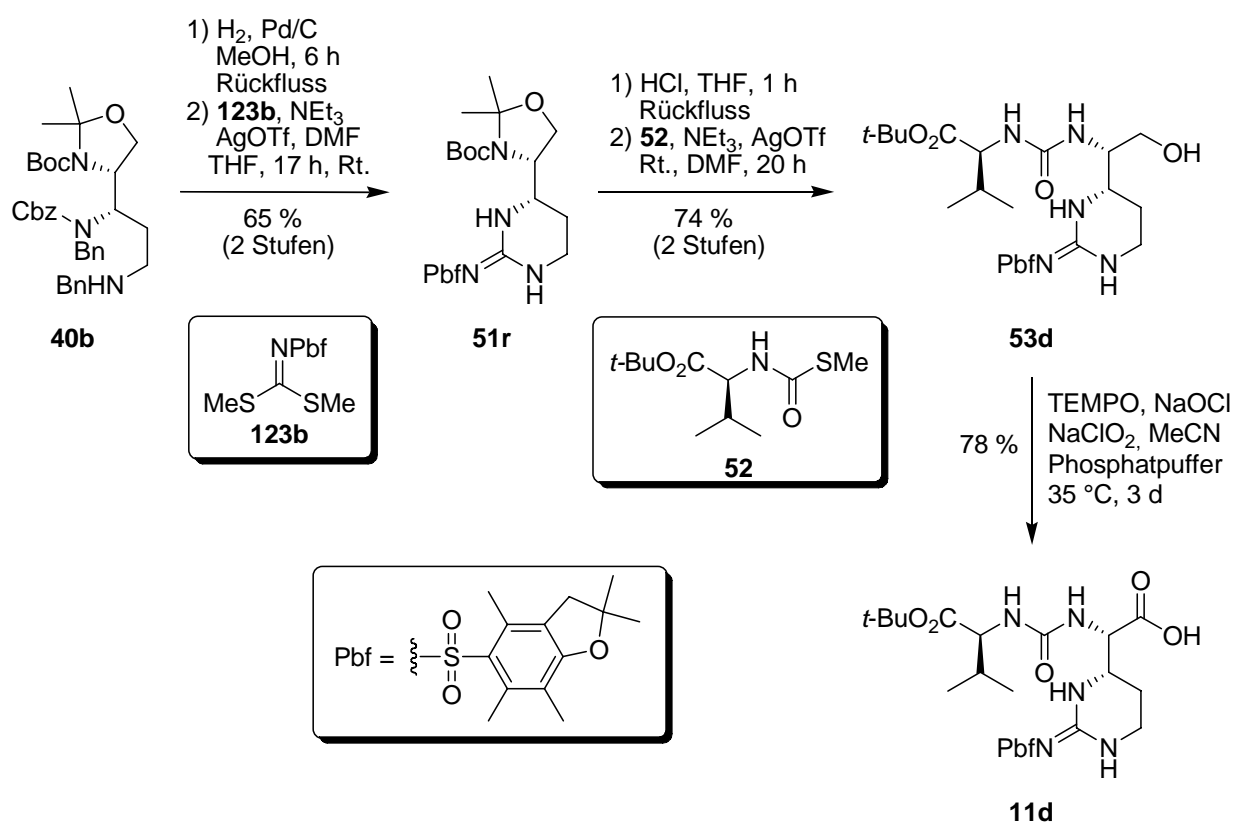


Abb. 94 Synthese des Pbf-geschützten Guanidinylierungsreagenzes **123b**

Dieses Guanidinylierungsreagenz **123b** wurde mit dem freien Diamin **40a**, Triethylamin und Silbertriflat in Ethylacetat in guter Ausbeute von 71 % über 2 Stufen zum Pbf-geschützten Ringschlussprodukt **51r** umgesetzt (Abb. 95). Alternative Verwendung von DMF als Lösungsmittel, 1.1 Äq. **123b** (statt 1.3), 2.5 Äq. Silbertriflat (statt 2.8) und 4.0 Äq. Triethylamin (statt 6.0) konnte die erzielte Ausbeute auf größerer Skala bestätigen (65 % über zwei Stufen). Allerdings muss darauf geachtet werden, dass das freie Diamin **40a** direkt umgesetzt wurde, da die Wiederholung der Guanidinylierung mit dem ca. 1 Woche alten Material, das bereits in der ersten Reaktion in Ethylacetat eingesetzt worden war, lediglich noch eine Ausbeute von 31 % lieferte. Noch spätere Reaktionswiederholungen führten nur noch zu Ausbeuten von maximal 15 %.

Die anschließende saure Entschützung wurde zunächst mit TFA in absolutem Dichlormethan durchgeführt, analog den optimierten Bedingungen zur Synthese des Tces-geschützten Epicapreomycinols **51p**. Dabei konnte jedoch nur das verunreinigte Acylierungsreagenz **52** isoliert werden. Daher wurden geringere Mengen TFA verwendet (2.5 Äq.) und die Zugabe bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt. Zum vollständigen Umsatz mussten vier Mal jeweils 2.5 Äq. über 25 h zugegeben werden, wobei nach der Acylierung mit **52** das gewünschte Produkt **53d** verunreinigt vorlag, aufgrund eines nicht näher zu identifizierenden Nebenproduktes aus der Entschützung. Die saure Entschützung wurde durch Vergleichsexperimente mit 5, 10 und 20 Äq. und Verfolgung per DC detailliert studiert. Dabei konnte nach 24 h für alle Reaktionen nur ein unvollständiger Umsatz und die Bildung des bereits erwähnten Nebenproduktes beobachtet werden. Daher wurden 20 Äq. zu

den bereits vorhandenen 10 der zweiten Reaktion zugefügt. Nach 20 h Reaktionszeit war neben dem gewünschten Produkt **53d** das Nebenprodukt mit  $m/z = 506$  im Massenspektrum zu beobachten, wobei immer noch Edukt **51r** vorhanden war. Durch die Zugabe von 80 Äq. TFA zu den 20 anfänglich vorhandenen resultierte nach 2 h eine Abspaltung der Pbf-Gruppe. Aus diesen Versuchen der TFA-Entschützung folgte, dass ein vollständiger Umsatz nur dann zu gewährleisten war, wenn die Pbf-Schutzgruppe bereits abgespalten wurde. Des Weiteren wurde ein nicht näher zu identifizierendes Nebenprodukt gebildet. Daher wurde die für andere Derivate bereits erfolgreich durchgeführte Entschützung mit 5 M Salzsäure erprobt.

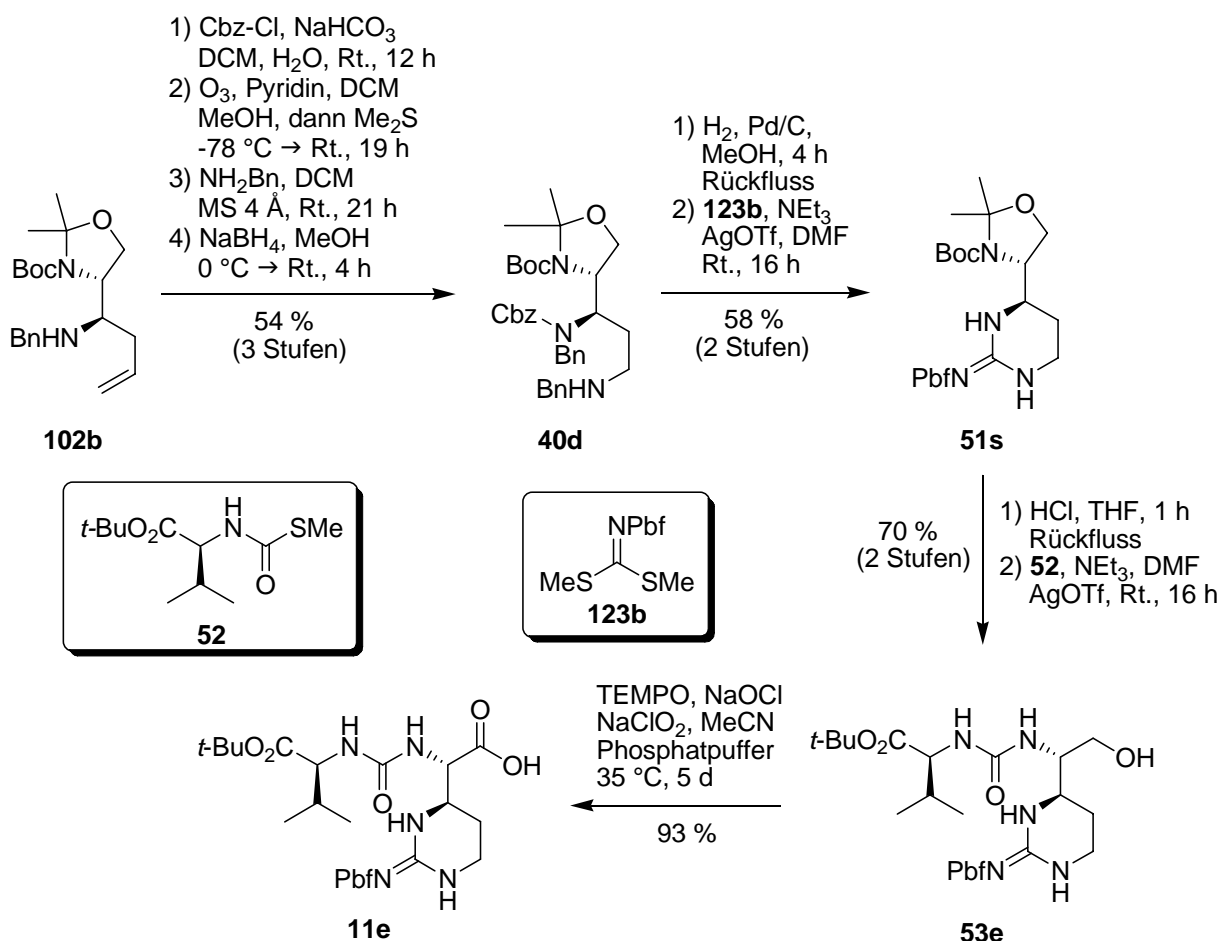


**Abb. 95** Synthese des Pbf-geschützten Epicapreomycin-haltigen Muraymycin-Bausteins **11d**

Während bei Raumtemperatur über Nacht kein Umsatz zu detektieren war und dieses Ergebnis auch durch erneute Reagenzzugabe nicht verbessert werden konnte, gelang eine vollständige Umsetzung nach 1 h Erhitzen unter Rückfluss bereits mit 10 Äq. Salzsäure. Die Reaktionslösung wurde zunächst mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und über Celite filtriert, wobei eine Ausbeute von 60 % des Pbf-geschützten Valin-Epicapreomycinol-Harnstoffs **53d** erzielt werden konnte. Durch Waschen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Extrahieren mit

Ethylacetat konnte die Ausbeute auf 66 % gesteigert werden. Direktes Entfernen des Lösungsmittels und Verwendung von Triethylamin als Base in der Acylierung lieferte den Harnstoff **53d** sogar in 74 %-iger Ausbeute über zwei Stufen (Abb. 95). Die Oxidation zum Muraymycin-Baustein **11d** wurde zunächst mit Trichlorisocyanursäure erprobt,<sup>[151]</sup> allerdings konnten dabei nur Zersetzungsprodukte isoliert werden. Die Oxidation unter den etablierten TEMPO-Pinnick-Bedingungen lieferte das gewünschte Produkt **11d** in guter Ausbeute von 78 % auf einer 1 mmol-Skala.

Diese Syntheseroute konnte auf Basis mit der Bachelorarbeit von Maximilian Bremerich auch auf Capreomycin übertragen werden (Abb. 96).<sup>[117]</sup>



**Abb. 96** Synthese des Pbf-geschützten Capreomycin-haltigen Muraymycin-Bausteins **11e**

Dazu wurde das aus der Cram-Chelat-kontrollierten Imino-Grignard-Allylierung erhaltene geschützte Amin **102b** zunächst Cbz-geschützt, was in sehr guter Ausbeute von 95 % das vollständig geschützte Amin **102d** lieferte. Ozonolyse mit reduktiver Aminierung führte zum geschützten Diamin **40d**. Mittels der Sequenz aus hydrogenolytischer Entschützung unter Rückfluss

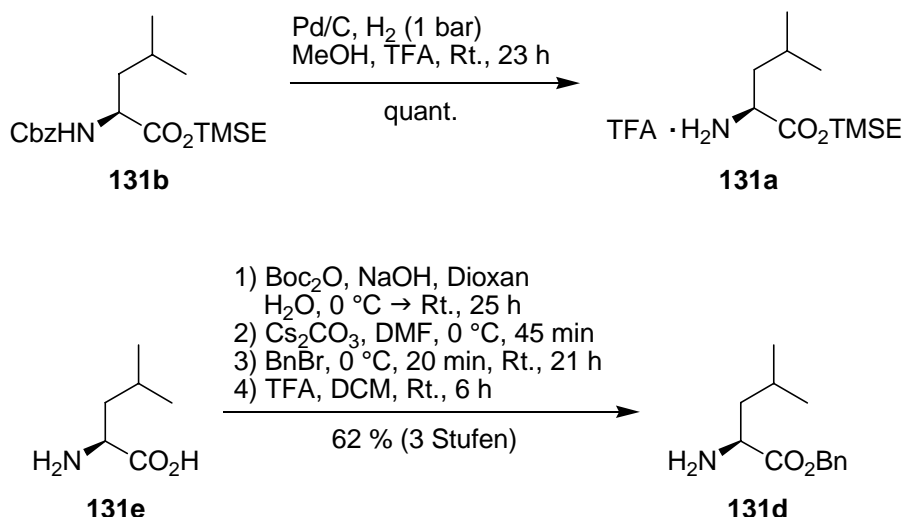
mit Pd/C als Katalysator und Zyklisierung mit dem Pbf-geschützten Guanidinylierungsreagenz **123b** konnte das Pbf-geschützte Ringschlussprodukt **51s** in guter Ausbeute (58 % über 2 Stufen) erhalten werden. Saure Entschützung mit Salzsäure unter Rückfluss und Acylierung mit dem Valinthiocarbamat **52** lieferte den Valin-Capreomycinol-Harnstoff **53e** (70 % über zwei Stufen). Durch abschließende kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation konnte der Capreomycin-haltige Muraymycin-Baustein **11e** in sehr guter Ausbeute von 93 % auf einer 1.5 mmol-Skala erhalten werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Syntheseroute zur Darstellung von geschützten (Epi-)Capreomycin-haltigen Muraymycin-Bausteinen **11a**, **11d** und **11e** etabliert werden konnte, die ausgehend von den geschützten Aminen **102a** bzw. **102b** das von Zabriskie *et al.* bereits verwendete freie Diamin **40a** in einer deutlich kürzeren Synthese als Schlüsselverbindung beinhaltet. Zyklisierung mit dem Tces- oder Pbf-geschützten Guanidinylierungsreagenz **123a** bzw. **123b** und saure Entschützung ermöglichten die Synthese der Valin-Epicapreomycinol-Harnstoffe **53a**, **53d** und **53e** als zweite Schlüsselverbindung, die in einer kombinierten TEMPO-Pinnick-Oxidation zu den Muraymycin-Bausteinen umgesetzt werden konnten.

#### 4.3.2.6. Synthese der Muraymycin-Peptidseitenketten **72**

Die Muraymycin-Bausteine **11a** und **11d** sollten in der weiteren Folge mit einem Leucin-Derivat **131** gekuppelt und zur Peptidseitenkette **72** der Muraymycine entschützt werden.

Zunächst wurde dazu der Tces-geschützte Muraymycin-Baustein **11a** mit Leucin-TMSE-ester-trifluoracetat **131a** (durch Cbz-Entschützung aus dem entsprechenden geschützten Leucin **131b** dargestellt (Abb. 97)),<sup>[152]</sup> unter EDC- (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid) sowie HOBT- (1-Hydroxybenzotriazol) bzw. DMAP-Aktivierung gekuppelt (Abb. 98).<sup>[153]</sup> Durch die nicht vollständig zu entfernende Essigsäure-Verunreinigung wurde als Hauptprodukt jedoch *N*-Acetyl-Leucin-TMSE-ester gebildet und die gewünschte Peptidseitenkette **72a** nur in 39 % (Tab. 17, Nr. 1) bzw. 25 % Ausbeute (Nr. 2) erhalten (berechnet aus den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren). Daher sollte entweder ein Überschuss des Leucins **131** eingesetzt werden oder am besten bei der säulenchromatographischen Reinigung von **11** auf den Zusatz von Essigsäure verzichtet werden.



**Abb. 97** Synthese der Leucinester **131a** und **131d** für die Peptidkupplung

Die weiteren Versuche wurden mit dem Pbf-geschützten Valin-Epicapreomycin-Harnstoff **11d** durchgeführt. Die Peptidkupplung mit (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)-dimethylamino-morpholino-carbenium hexafluorophosphat (COMU)<sup>[154]</sup> und Leucin-TMSE-ester **131a** in DMF lieferte jedoch nur die verunreinigte Peptidseitenkette **72b** (Nr. 3). Der Wechsel zu Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat (PyBOP) als Aktivierungsreagenz lieferte das gewünschte Produkt **72b** in 78 %-iger Ausbeute (Nr. 4).<sup>[154]</sup>

Nr.	131	R	R'	R''	Aktivator	Zeit	Lösungsmittel	Produkt (Ausbeute / %)
1	<b>131a</b>	Tces	H	TMSE	EDC/HOBT	18 h	DCM	<b>72a</b> (39) <sup>[a]</sup>
2	<b>131a</b>	Tces	H	TMSE	EDC/DMAP	2 d	DCM	<b>72a</b> (25)
3	<b>131a</b>	Pbf	H	TMSE	COMU	23 h	DMF	<b>72b</b> (67) <sup>[b]</sup>
4	<b>131a</b>	Pbf	H	TMSE	PyBOP/HOBT	3 d	DMF	<b>72b</b> (78)
5	<b>131c</b>	Pbf	OH	TMSE	EDC/DMAP	24 h	DCM	<b>72c</b> (21)
6	<b>131c</b>	Pbf	OH	TMSE	EDC/HOBT	11 h	DMF	<b>72c</b> (51)
7	<b>131c</b>	Pbf	OH	TMSE	PyBOP/HOBT	1 d	DMF	<b>72c</b> (54) <sup>[b]</sup>
8	<b>131d</b>	Pbf	H	Bn	PyBOP/HOBT	20 h	DMF	<b>72f</b> (77)
9	<b>131f</b>	Pbf	OH	Bn	PyBOP/HOBT	23 h	DMF	<b>72g</b> (88) <sup>[b]</sup>

[a] aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum berechnet aufgrund von Verunreinigung mit *N*-Ac-Leu-OTMSE, [b] verunreinigte Menge/100 %-Menge.

**Tab. 17** Peptidkupplung zu den vollständig geschützten Muraymycin-Peptidseitenketten **72a-c** sowie **72f,g**



Des Weiteren wurde das von Oliver Ries bereitgestellte (2*S*,3*S*) 3-Hydroxyleucin-TMSE-ester-trifluoracetat **131c** gekuppelt. Die Aktivierung mit EDC und DMAP in DCM lieferte die Peptidseitenkette **72c** in mäßiger Ausbeute von 21 % (Nr. 5). Der Wechsel zu DMF als Lösungsmittel und HOBT anstelle von DMAP ermöglichte eine Verbesserung der Ausbeute auf 51 % (Nr. 6). Verwendung von PyBOP lieferte nur das verunreinigte Produkt **72c** in geringen Mengen (Nr. 7).

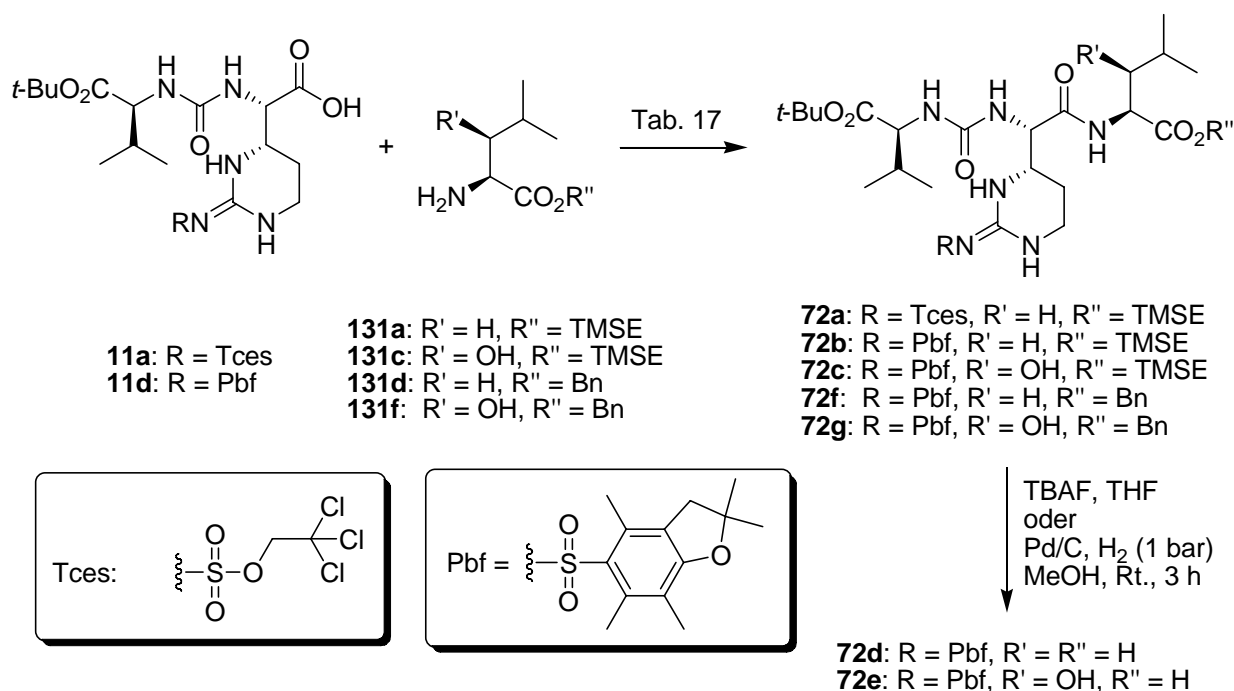


Abb. 98 Synthese der Muraymycin-Peptidseitenketten **72d** und **72e**

Die TMSE-Entschützung des Valin-Harnstoffdipeptids **72b** bzw. **72c** mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) lieferte die Muraymycin-Peptidseitenketten **72d** bzw. **72e** (Abb. 98), die jeweils u. a. mit großen Mengen Tetra-*n*-butylammoniumsalzen und einem weiteren nicht näher zu identifizierenden Nebenprodukt verunreinigt waren, in geringen Mengen. Alternative Entschützung von **72b** mit dem HF-Pyridin-Komplex resultierte nur in der Spaltung des *tert*-Butylesters und Verbleib des TMSE-Esters.

Daher wurde alternativ die Verwendung von Leucinbenzylester **131d** untersucht (Abb. 98), welcher nach Boc-Schützung, Veresterung und Boc-Entschützung in 62 %-iger Ausbeute über drei Stufen aus Leucin **131e** erhalten werden konnte (Abb. 97).<sup>[155]</sup> Die Peptidkupplung mit Muraymycin-Baustein **11d** unter PyBOP-Aktivierung lieferte das gewünschte Produkt **72f** in guter Ausbeute von 77 % (Nr. 8). Hydrogenolytische Esterspaltung lieferte die leicht verunreinigte Muraymycin-Peptidseitenkette **72d**. Analog konnte auch **72e** nach Peptidkupplung mit dem von Oliver Ries

bereitgestellten (2*S*,3*S*) 3-Hydroxyleucinbenzylester-trifluoracetat **131f** dargestellt werden. Zunächst konnte das verunreinigte Valin-Harnstoffdipeptid **72g** in guter Ausbeute erhalten werden (Nr. 9), und hydrogenolytische Spaltung lieferte die ebenfalls leicht verunreinigte Säure **72e**. Beide Muraymycin-Peptidseitenketten wurden trotz Säulenchromatographie verunreinigt erhalten, sodass sich die Umsetzung der verunreinigten Produkte **72d** und **72e** mit einem geeigneten Nucleosidbaustein zum Aufbau von geschützten Muraymycinen und nachfolgende Reinigung anbietet.

## 4.4 Weitere Anwendungen des Pbf-geschützten Epicapreomycinolins **51r**

### 4.4.1 Synthese von Fmoc- und Pbf- geschütztem Epicapreomycinol **73**

Eine wichtige Anwendung zur Generierung von Peptiden aus Aminosäuren und besonders nicht-proteinogenen Aminosäuren stellt die Festphasen-gestützte Peptidsynthese dar. Merrifield et al. verwendeten zum Aufbau von Peptiden Polystyrolharze, die durch Zugabe von 1 % Divinylbenzol quervernetzt wurden.<sup>[156]</sup> Zur Peptidkupplung mussten diese Harze mit geeigneten Ankergruppierungen versehen werden (z. B. Chlorbenzyl), welche einerseits stabil genug sein müssen, um die Produkte während der Synthese nicht zu verlieren, aber andererseits auch labil genug sein müssen, um am Ende die Abspaltung des gewünschten Peptids zu gewährleisten. Somit wird im ersten Schritt reversibel ein Ester aus *N*-terminal geschützter Aminosäure und dem Linker am Harz gebildet. Nach Schutzgruppenabspaltung greift das primäre Amin des Aminoaryl-Harzes die zuvor aktivierte nächste Aminosäure (z. B. mit DCC als Aktivierungsreagenz) an und bildet das Dipeptidyl-Harz. Diese Schritte werden solange wiederholt, bis die gewünschte Peptidsequenz aufgebaut ist. Nach jeder Entschützung sowie Peptidkupplung wird jeweils gewaschen, um alle nicht am Träger gebundenen Nebenprodukte und überschüssigen Reagenzien zu entfernen. Anschließend erfolgt die Abspaltung des Peptids vom Trägermaterial.

Zwei verschiedene Strategien wurden in der Festphasenpeptidsynthese etabliert: zum einen die Fmoc-Strategie, welche eine basische Schutzgruppenabspaltung vor jeder Peptidkupplung vornimmt und daher Aminosäuren mit sauer spaltbaren Schutzgruppen als orthogonale Schutzgruppen in der Seitenkette toleriert, und zum anderen die Boc-Strategie, welche jeweils eine saure Spaltung vornimmt und dafür hydrogenolytisch spaltbare Seitenkettenschutzgruppen erlaubt.

Im vorliegenden Fall wurde die Fmoc-Strategie angewendet, für die das Pbf-geschützte Epicapreomycinol **51r** als Vorläufer eines Peptidsynthese-Bausteins dienen sollte. Hierzu wurde zunächst die Fmoc-Schützung als zweistufige Synthese direkt im Anschluss an die saure Entschützung mit 5 M Salzsäure in THF und Entfernen des Lösungsmittels durchgeführt (Abb. 99). Die erste Reaktion mit Fmoc-Succinimid in DMF und 1.2 Äq. Triethylamin als Base lieferte 60 %

des Fmoc- und Pbf-geschützten Epicapreomycinidins **51t** (Tab. 18, Nr. 1).<sup>[145]</sup> Zur Optimierung und Sicherstellung der vollständigen Deprotonierung wurden 2.2 Äq. Base verwendet, wobei jedoch eine deutlich schlechtere Ausbeute beobachtet wurde (Nr. 2). Der Wechsel der Base zu Natriumcarbonat und des Lösungsmittels zu einem Dioxan/Wasser-Gemisch ermöglichte keine Verbesserung (Nr. 3).<sup>[157]</sup> Daher wurde Fmoc-Cl als Reagenz erprobt. Mit 2.4 Äq. Triethylamin in THF konnte nach 2 h bei 0 °C eine moderate Ausbeute von 44 % erzielt werden (Nr. 4), die durch Verwendung von Natriumhydrogencarbonat und einer THF/Wasser-Mischung auf 62 % optimiert werden konnte (Nr. 5).<sup>[110]</sup>

Nr.	Reagenz (Äq.)	Base (Äq.)	Lösungsmittel	Zeit / h	Temperatur / °C	51t / %
1	Fmoc-OSu (1.1)	NEt <sub>3</sub> (1.2)	DMF	15	Rt.	60
2	Fmoc-OSu (1.1)	NEt <sub>3</sub> (2.2)	DMF	15	Rt.	20
3	Fmoc-OSu (1.1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.5)	Dioxan/H <sub>2</sub> O	15	Rt.	25
4	Fmoc-Cl (1.2)	NEt <sub>3</sub> (2.4)	THF	2	0	44
5	Fmoc-Cl (1.4)	NaHCO <sub>3</sub> (2.4)	THF/H <sub>2</sub> O	2.5	0 → Rt.	62

Tab. 18 Synthese des Fmoc- und Pbf-geschützten Epicapreomycinidins **51t**

Daraus folgt, dass aufgrund der sterisch anspruchsvollen Position eine Ausbeute >60 % nicht möglich scheint. Des Weiteren hat die Erhöhung der Äquivalente an Base mit Fmoc-Succinimid als Reagenz und Reaktionszeiten über Nacht einen negativen Einfluss. Eventuell treten Zersetzungsreaktionen des Reagenzes unter diesen Bedingungen auf. Mildere Reaktionsbedingungen hingegen führten zu einer Ausbeutesteigerung, wobei im besten Fall mit Natriumhydrogencarbonat in THF/Wasser die ursprüngliche maximale Ausbeute bestätigt werden konnte. Kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation lieferte im Anschluss den Festphasenpeptid-synthese-Baustein **73** in sehr guter Ausbeute von 95 %, <sup>[158]</sup> wobei dieser lediglich in DMSO und NMP löslich war.

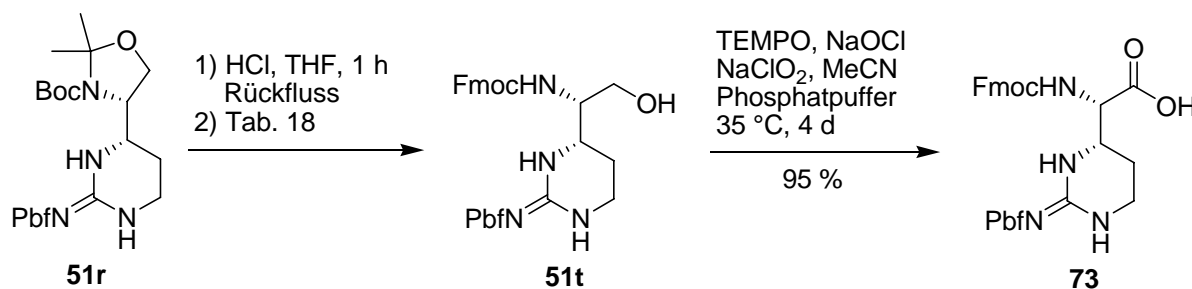


Abb. 99 Synthese des Fmoc- und Pbf-geschützten Epicapreomycinidins **73** aus **51r**

Für die Festphasenpeptidsynthese wurde ein Wang-Fmoc-Leucin-Harz eingesetzt und die Peptidkupplungen wurden mit HOBT und 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat (HBTU) als Aktivatorreagenzien (je 4.0 Äq.) sowie DIPEA als Base (8.0 Äq.) in der Mikrowelle über 5 min bei 75 °C durchgeführt. Als Aminosäuren wurden jeweils 4.0 Äq. von *N*<sup>α</sup>-Fmoc-*N*<sup>δ</sup>-Boc-Lysin, *N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>2'</sup>-Pbf-Epicapreomycinidin **73** sowie erneut *N*<sup>α</sup>-Fmoc-*N*<sup>δ</sup>-Boc-Lysin verwendet. Eine Reinigung des Produktes mittels HPLC war nicht erfolgreich. Die Analyse des Massenspektrums des Rohproduktes verwies zwar auf die Bildung des gewünschten Tetrapeptids, aber ein deutlich größerer Peak zeigte die Bildung des Tripeptids H<sub>2</sub>N-Lys-Lys-Leu-OH ohne Einbau von Epicapreomycinidin **19** an. Daher wurde eine weitere Festphasenpeptidsynthese durchgeführt, wobei der Epicapreomycinidin-Baustein **73** doppelt gekuppelt und ein Capping aller Stickstofffunktionen mit Acetanhydrid durchgeführt werden sollte. Als zu synthetisierende Sequenz wurde H<sub>2</sub>N-Leu-Epicap-Phe-Lys-OH gewählt. Das Rohprodukt wurde mittels LC-MS untersucht, wobei zwei nicht näher zu identifizierende Nebenprodukte zu detektieren waren. Daraus folgt, dass für einen erfolgreichen Einsatz von *N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>2'</sup>-Pbf-Epicapreomycinidin **73** in der Festphasenpeptidsynthese längere Reaktionszeiten erprobt werden könnten oder ein anderes Aktivierungsreagenz, wie z. B. PyBOP, notwendig sein könnte, denn eine nicht Mikrowellen-unterstützte manuelle Peptidsynthese konnte mit diesem Reagenz bereits durchgeführt werden (vgl. Kap. 4.3.2.6)

#### 4.4.2 Versuch der Synthese von Chymostatin 74a

Bei der Vorstellung von Epicapreomycinidin **19** wurde auf das Vorkommen dieser nicht-proteinogenen Aminosäure in Elastatinal **132** und Chymostatin B **74a** hingewiesen (Abb. 100).

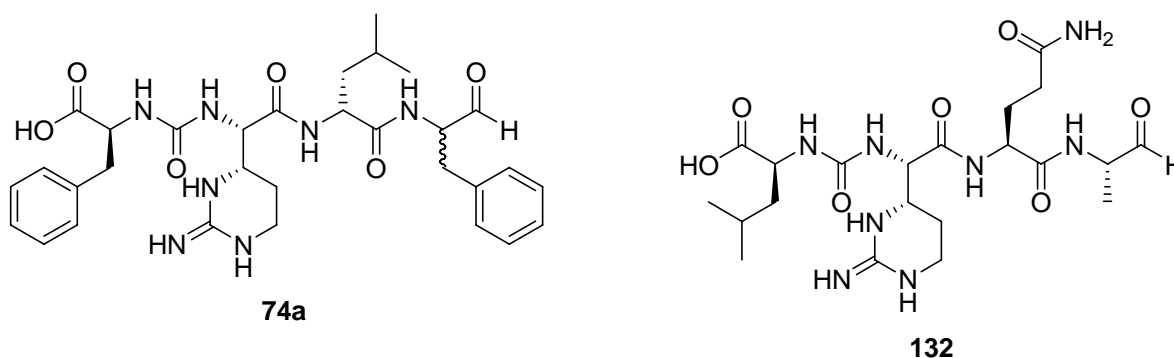


Abb. 100 Chymostatin B **74a** und Elastatinal **132**

Diese Naturstoffe wurden von Umezawa *et al.* Anfang der 1970er Jahre isoliert und sind Inhibitoren der Serinproteasen Chymotrypsin und Papain bzw. Elastase.<sup>[65,66]</sup> Sie zählen zu den Peptidaldehyden. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der reversiblen Halbacetalbildung mit den Serinproteasen. Prinzipiell sind Chymostatin B und Elastatinal analog aufgebaut. Ähnlich den Muraymycinen **7** ist Epicapreomycin **19** über einen Harnstoff mit einer C-terminalen Aminosäure verbunden, und an dessen Säurefunktion ist ein Dipeptid gebunden, wobei der C-Terminus als Aldehyd vorliegt. Eine Synthese dieser Naturstoffe ist wohl auch aufgrund einer fehlenden effizienten Synthese von Epicapreomycin **19** bisher nicht bekannt. Daher sollte ausgehend von der Synthese des Epicapreomycin-haltigen Muraymycin-Bausteins **11d** die Synthese von Chymostatin B **74a** erprobt werden.

Retrosynthetisch sollte folgende Strategie verfolgt werden (Abb. 101): Chymostatin B **74a** sollte durch globale saure Entschützung und Reduktion des Weinreb-Amids **133** erhalten werden.

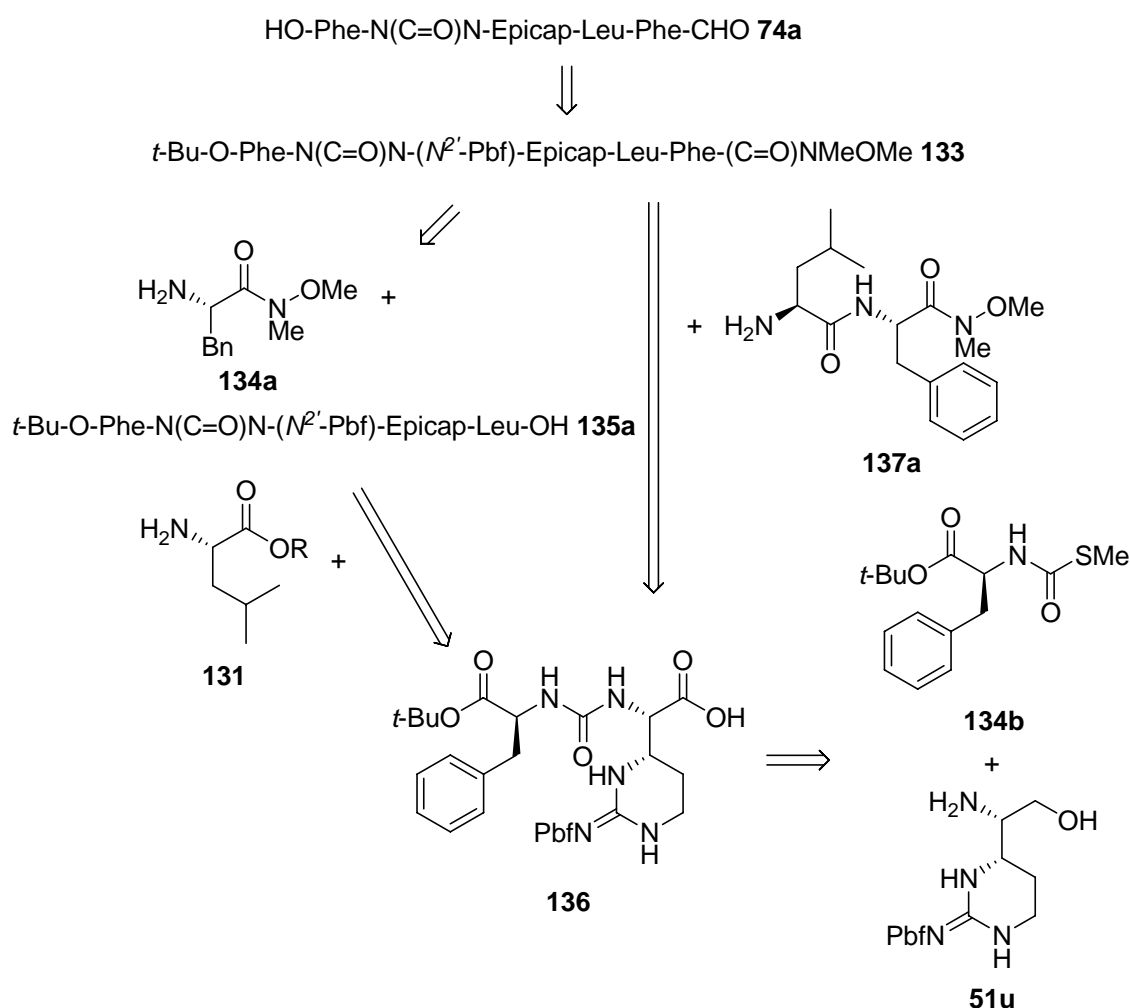


Abb. 101 Retrosynthese zur Darstellung von Chymostatin B **74a**

Dieses sollte durch Peptidkupplung des Phenylalanin-Weinreb-Amids **134a** mit dem Phenylalanin-Harnstoff-Dipeptid **135a** dargestellt werden, das wiederum durch Esterspaltung und Peptidkupplung des Phenylalanin-Epicapreomycin-Harnstoffs **136** mit einem Leucinester **131** zugänglich sein sollte. Alternativ könnte auch das Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amid **137a** zuvor dargestellt werden und mit dem Harnstoff **136** gekuppelt werden. Der Harnstoff sollte analog zur Synthese des Muraymycin-Bausteins **11d** nach Oxidation und Acylierung mit dem Phenylalanin-thiocarbamat **134b** und dem Pbf-geschützten Epicapreomycinidinol **51u** erhalten werden.

#### 4.4.2.1 Versuch der Synthese des Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amids **137a**

Das Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amid-Dipeptid **137a** wurde ausgehend von Cbz-geschütztem Leucin **131g** dargestellt, welches zunächst mit Thionylchlorid und Benzotriazol aktiviert wurde.<sup>[159]</sup>

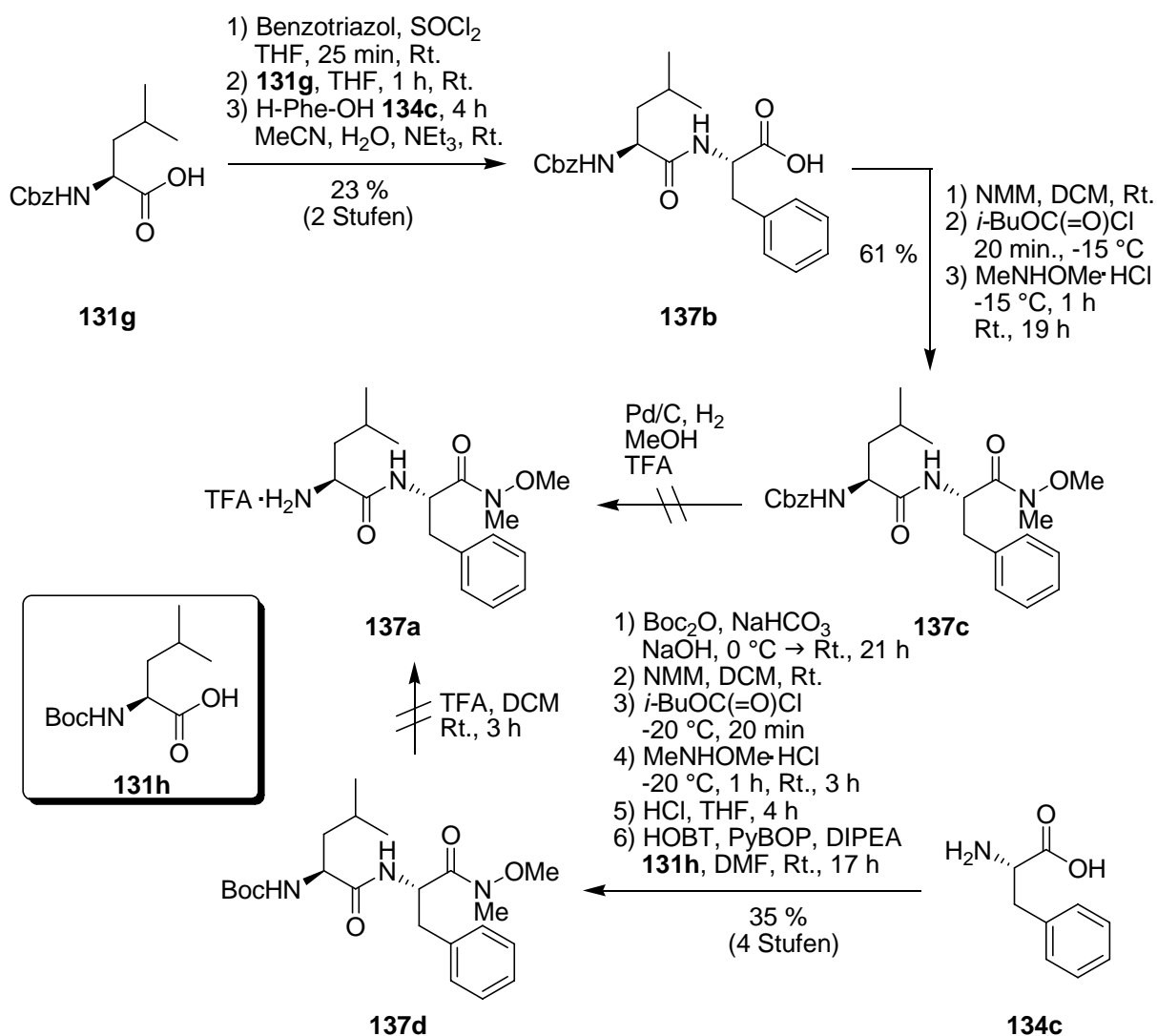


Abb. 102 Versuch der Synthese des Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amids **137a**

Eine Reinigung dieses aktivierten Leucins gelang nicht, sodass das Rohprodukt in der Peptidkupplung mit Phenylalanin **134c** und Triethylamin zum Cbz-geschützten Leucin-Phenylalanin-Dipeptid **137b** in mäßiger Ausbeute von 23 % umgesetzt wurde. Das Weinreb-Amid **137c** wurde nach Bildung eines gemischten Anhydrids mit Isobutylchlorformiat durch Zugabe von *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid in moderater Ausbeute (61 %) gebildet (Abb. 102).<sup>[160]</sup> Die hydrogenolytische Cbz-Entschützung führte allerdings nicht zu **137a**, sondern lieferte einen doppelten Signalsatz sowohl im <sup>1</sup>H- als auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum. Als Ursache wurde eine Zyklisierung infolge des nucleophilen Angriffs des primären Amins an das Weinreb-Amid vermutet, allerdings konnte dies nicht in Übereinstimmung mit einem Signal im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bei  $\delta = 178$  ppm gebracht werden. Dies wäre eher mit einer Säurefunktion erklärbar. Um die Zyklisierung zu vermeiden bzw. das noch nicht zyklisierte, gewünschte Produkt **137a** davor zu schützen, wurde das Rohprodukt mit TFA behandelt und durch Säulenchromatographie gereinigt. Dabei konnten zwei Verbindungen isoliert werden, die aber auch jeweils einen doppelten Signalsatz im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum aufwiesen. Cbz-Entschützung mit 1 Äq. TFA als Additiv lieferte dünnschichtchromatographisch erneut zwei Spots, konnte aufgrund mangelnder Löslichkeit in den Standard-NMR-Lösungsmitteln jedoch nicht spektroskopisch untersucht werden.

Daher wurde das Boc-geschützte Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amid-Dipeptid **137d** dargestellt. Dazu wurde zunächst das Phenylalanin-Weinreb-Amid **134a** in drei Stufen (Boc-Schützung,<sup>[161]</sup> Amid-Bildung, Boc-Entschützung)<sup>[162]</sup> mit einer Gesamtausbeute von 44 % erhalten. Peptidkupplung von **134a** mit dem Boc-geschützten Leucin **131h** unter Aktivierung durch HOBT und PyBOP lieferte das gewünschte Dipeptid **137d** in guter Ausbeute von 79 % (Abb. 102).<sup>[154]</sup> Saure Entschützung mit TFA lieferte jedoch das Rohprodukt in noch geringerer Menge gegenüber der hydrogenolytischen Entschützung und zwei Signalsätze im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum.

Damit wurde die Strategie der Kupplung des Dipeptids von **137a** mit dem Phenylalanin-Epicapreomycin-Harnstoff **136** aufgegeben, und stattdessen wurden zwei einzelne Peptidkupplungen durchgeführt.

#### 4.4.2.2 Versuch der Synthese des geschützten Chymostatins B 74b

Analog der Synthese des Valinthiocarbamats **52** wurde für Phenylalanin **134c** vorgegangen. Zunächst wurde der *tert*-Butylester mit *tert*-Butylacetat und Perchlorsäure gebildet.<sup>[163]</sup> Die zur Reinigung durchgeführte Extraktion war jedoch nicht erfolgreich, da sich der Großteil des Produktes noch in der ersten organischen Phase befand. Beide Fraktionen wurden in der

anschließenden Acylierung mit Chlorthioameisensäuremethylester in Ethylacetat und wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung in sehr guter Ausbeute von 88 % über 2 Stufen zum Phenylalaninthiocarbamat **134b** umgesetzt.<sup>[57]</sup> Die Acylierung von Pbf-geschütztem Epicapreomycinol **51u** mit **134b** lieferte den Harnstoff **138** in moderater Ausbeute von 57 % über zwei Stufen (zusätzliche saure Entschützung des Pbf-geschützten Zyklisierungsproduktes **51r**). Kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation lieferte den Phenylalanin-Epicapreomycinol-Harnstoff **136** in sehr guter Ausbeute (Abb. 103).

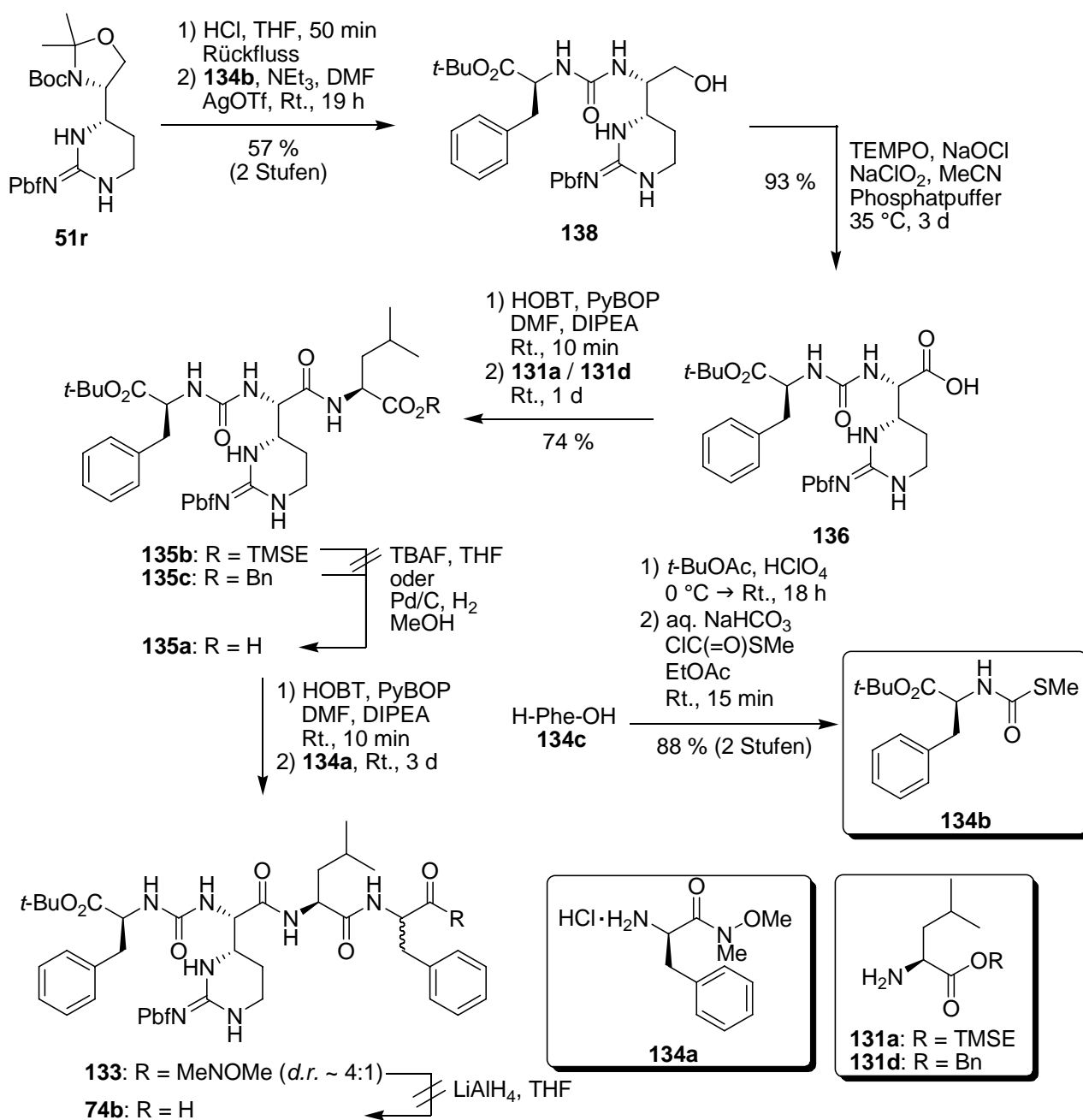


Abb. 103 Versuch der Synthese von geschütztem Chymostatin B **74b**



Analog der Umsetzung der Muraymycin-Bausteine **11a** und **11d** wurde **136** zunächst mit dem Leucin-TMSE-ester **131a** in guter Ausbeute zum Phenylalanin-Harnstoffpeptid **135b** unter HOBT/PyBOP-Aktivierung gekuppelt. Allerdings gelang die TMSE-Entschützung nur unter Bildung eines nicht näher zu identifizierten Nebenproduktes ( $m/z = P-52$ ) in geringen Mengen und mit Verunreinigungen von Tetra-*n*-butylammoniumsalzen. Dabei konnte kein qualitativer Unterschied bei Verwendung von 1 M TBAF-Lösung in THF oder bei Zusatz von Wasser beobachtet werden, wobei letzteres nach Etzkorn *et al.* eine auftretende Epimerisierung aufheben könnte.<sup>[164]</sup>

Daher wurde **136** mit Leucinbenzylester **131d** in 51 %-iger Ausbeute gekuppelt. Die hydrogenolytische Spaltung konnte erfolgreich durchgeführt werden, und die resultierende Säure wurde direkt weiter umgesetzt und mit dem Phenylalanin-Weinreb-Amid **134a** gekuppelt. Das gewünschte Harnstofftetrapeptid **133** wurde erhalten, jedoch in einem Diastereomerenverhältnis von 4:1, wobei nicht geklärt werden konnte, welches Diastereomer im Überschuss gebildet wurde. Das Hauptprodukt **133** war darüber hinaus mit dem Kupplungsreagenz verunreinigt. Das Weinreb-Amid scheint das Phenylalanin soweit zu aktivieren, dass trotz Zusatz von HOBT eine Epimerisierung stattfindet. Für das Diastereomergemisch **133** wurde die Reduktion des Weinrebamids entsprechend eines literaturbekannten Protokolls von Martinez *et al.* durchgeführt.<sup>[165]</sup> Dabei wurde jedoch lediglich die Bildung von mehreren Spots im Dünnschichtchromatogramm beobachtet, und auch eine massenspektrometrische Analyse des Rohproduktes zeigte nur nicht näher zu identifizierende Nebenprodukte an.

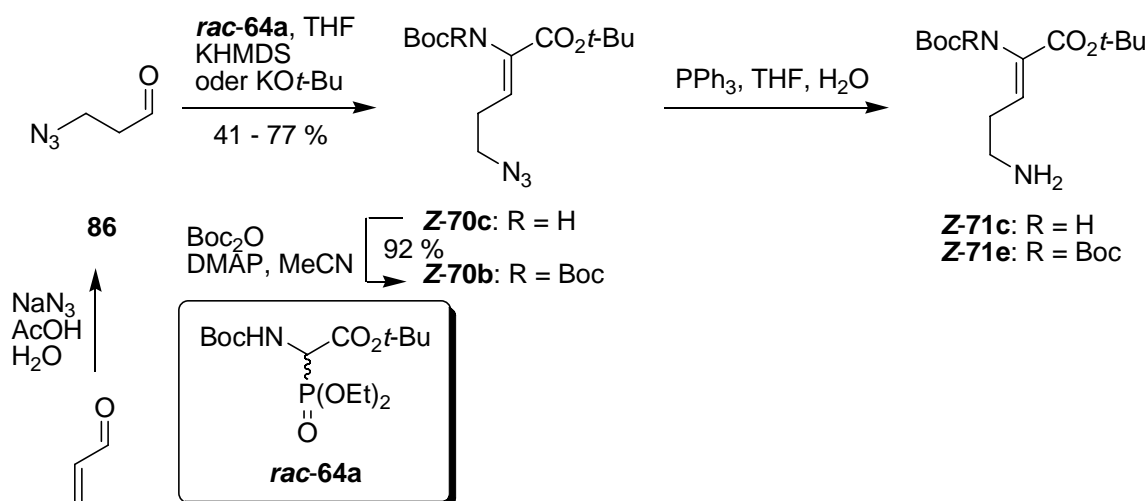
Somit lässt sich feststellen, dass für die Totalsynthese von Chymostatin B **74** das Harnstofftripeptid **135a** als wichtiger Schlüsselbaustein dargestellt werden konnte. Jedoch stellte sich das Weinreb-Amid nicht als geeigneter Aldehydvorläufer heraus, da weder ein Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amid **137a** noch eine stereoisomerenreine Kupplung zum Harnstofftetrapeptid **133** erfolgreich durchgeführt werden konnten. Des Weiteren gelang die Reduktion zum geschützten Aldehyd **74b** nicht. Daher wurde die Synthese von **74a** aus Zeitgründen an dieser Stelle nicht weiter verfolgt.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfasst einen biomimetischen Ansatz zur Darstellung von Capreomycin **18** und Epicapreomycin **19** über geschützte  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **57** und einen stereokontrollierten Ansatz zur Synthese der Valin-Harnstoff-Dipeptide **72d** und **72e**, welche als Bausteine für die Peptidseitenkette in der Totalsynthese von Muraymycinen eingesetzt werden sollen.

Der biomimetische Ansatz erforderte zunächst die Darstellung von verschiedenen geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin-Derivaten **57**, die entsprechend der aufgeklärten Biosynthese von Capreomycin **18** als Vorläufer für eine Aza-Michael-Ringschlussreaktion erprobt wurden.

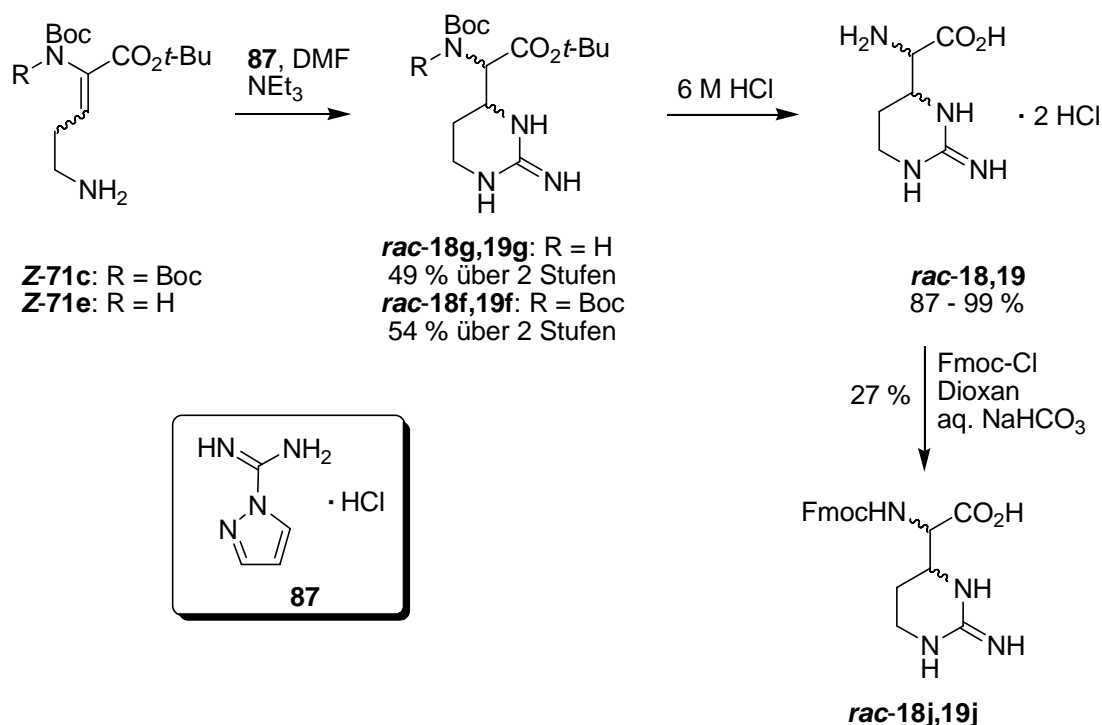
Durch eine Wittig-Horner-Reaktion von *rac*-**64a**, dargestellt ausgehend von *tert*-Butylbromacetat **65**, mit 3-Azidopropionaldehyd **86** konnte das einfach Boc-geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazid **70c** erhalten werden (Abb. 104). Anschließende Staudinger-Reduktion lieferte das *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **Z-71c**. Vorherige Boc-Schutzung lieferte dahingegen das zweifach Boc-geschützte *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **Z-71e**.



**Abb. 104** Synthese der geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithine **Z-71c** und **Z-71e**

Es wurde eine Syntheseroute ohne Guanidin-Schutzgruppe etabliert, welche von den geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithinen **Z-71c** und **Z-71e** ausging (Abb. 105). Als Produkt der Guanidinylierung mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-monohydrochlorid **87** konnte direkt das geschützte (Epi-)Capreomycin in einem Verhältnis von 1:1 (*rac*-**18g,19g**) bzw. 1.8:1 (*rac*-**18f,19f**) isoliert werden. Im letzteren Fall konnte nicht geklärt werden, welches diastereomere Enantiomerenpaar bevorzugt gebildet wurde. Somit konnte erstmals eine biomimetische Zyklisierung mittels einer

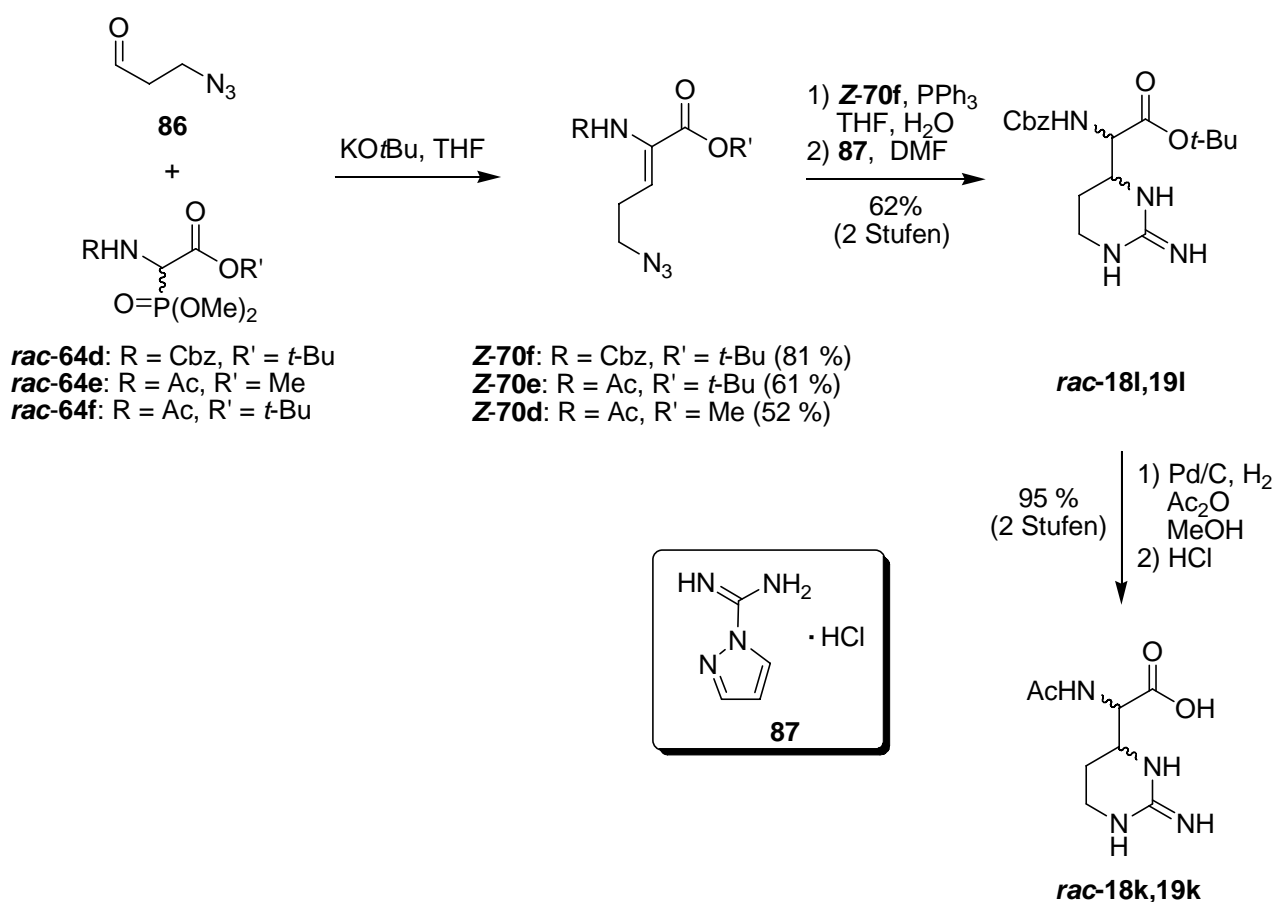
Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Reaktion durchgeführt werden. Eine Verbesserung der Diastereoselektivität durch Verwendung chiraler Basen gelang jedoch nicht. Außerdem konnte diese Zyklisierung nur ausgehend von dem geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **Z-71c** beobachtet werden, und die Verwendung des unterschüssigen *E*-Diastereomers **E-70c** der Wittig-Horner-Reaktion führte nur zur Isolierung von Nebenprodukten. Nach saurer Entschützung konnte racemisches (Epi-)Capreomycinidin **rac-18,19** in 27 % (9 Stufen über **Z-70c**) bzw. 20 % (10 Stufen über **Z-70b**) ausgehend von *tert*-Butylbromacetat und Acrolein erhalten werden. Eine direkte Schützung der primären Aminofunktion gelang nur als Fmoc-Derivat **rac-18j,19j** wobei eine Trennung der diastereomeren Enantiomenrenpaare mittels analytischer HPLC nicht erfolgreich war.



**Abb. 105** Synthese von Fmoc-geschütztem (Epi-)Capreomycinidin **rac-18j,19j**

Zur Untersuchung der Trennbarkeit des racemischen (Epi-)Capreomycinidins **rac-18,19** wurden die Acetyl- und Cbz-geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazide **Z-70d-f** durch Verwendung der entsprechenden Phosphonate **rac-64d-f** dargestellt. Die etablierte Reaktionssequenz aus Wittig-Horner-Reaktion mit 3-Azidopropionaldehyd **86**, Staudinger-Reduktion und Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Zyklisierung gelang aber nur für das Cbz-geschützte racemische (Epi-)Capreomycinidin **rac-18j,19j** in einem Diastereomerenverhältnis von 1:1, welches nicht weiter optimiert werden konnte (Abb. 106). Dazu wurden verschiedene Reaktionen mit dem bifunktionellen Takemoto-Katalysator **83** durchgeführt, wobei dessen Basizität für eine erfolgreiche Aza-Michael-Addition nicht

auszureichen scheint und somit dessen chirale Induktion auch nicht zum Tragen kommen kann. Acetyl-geschützte racemische (Epi-)Capreomycidine konnten auf direktem Weg aus den Z- $\alpha,\beta$ -Didehydroaziden **Z-70d** und **Z-70e** nicht erhalten werden, da die Doppelbindung durch die Acetylschutzgruppe nicht ausreichend aktiviert wurde. Allerdings konnte ein Austausch der Cbz- durch eine Acetyl-Schutzgruppe durchgeführt werden. Die Diastereomerentrennung von *rac*-**18l,19l** mittels HPLC gelang nicht. Auch die Trennung der L- und D-Enantiomere mit der Acylase-Methode unter Verwendung von *rac*-**18k,19k** realisiert werden.



**Abb. 106** Synthese von Ac- und Cbz-geschütztem (Epi-)Capreomycin *rac*-**18k,19k** und *rac*-**18l,19l**

Der stereokontrollierte Ansatz verwendet den Garner-Aldehyd **36** als ex-chiral-pool-Reagenz. Da die Aktivierung einer sekundären Alkoholfunktion nicht gelang, sollte die Aminofunktion an der  $\beta$ -Position früh eingeführt und somit das Guanidin aufgebaut werden. Deshalb wurde zunächst der Garner-Aldehyd **36** in das entsprechende Benzylimin **103** überführt. Anschließend Grignard-Allylierung lieferte unter Felkin-Anh-Kontrolle den Epicapreomycin-Vorläufer **102a** und unter Cram-Chelat-Kontrolle mit Zinkbromid den Capreomycin-Vorläufer **102b** (Abb. 107).

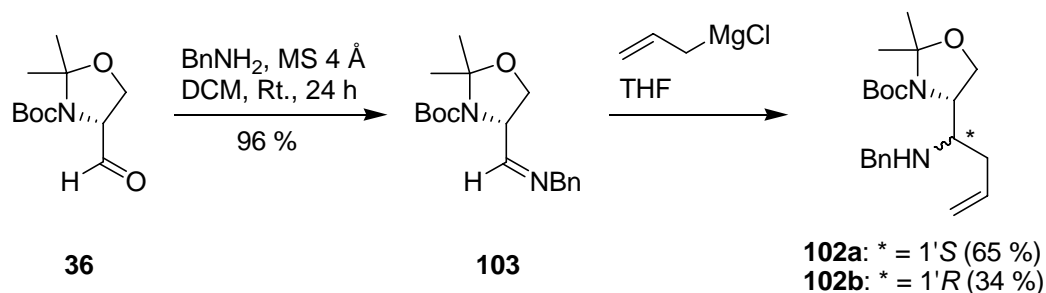


Abb. 107 Synthese der Schlüsselintermediate **102a** und **102b**

Ausgehend von **102a** konnte nach Guanidinylierung, Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung und Mitsunobu-Ringschluss das geschützte Epicapreomycinidin **51f** und ausgehend von **102b** das geschützte Capreomycinidin **51e** dargestellt werden. Nach Entschützung und Oxidation wurde das gewünschte geschützte Epicapreomycinidin **19n** in geringer Ausbeute und verunreinigt erhalten (Abb. 108).

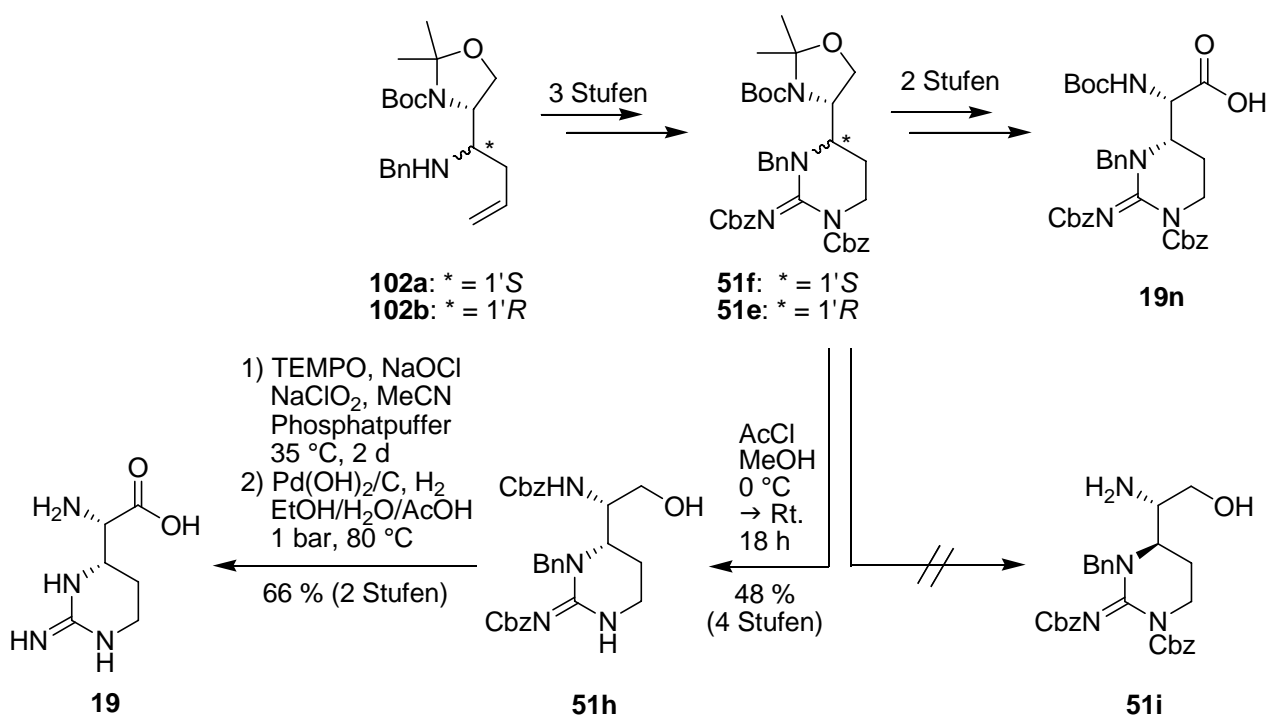
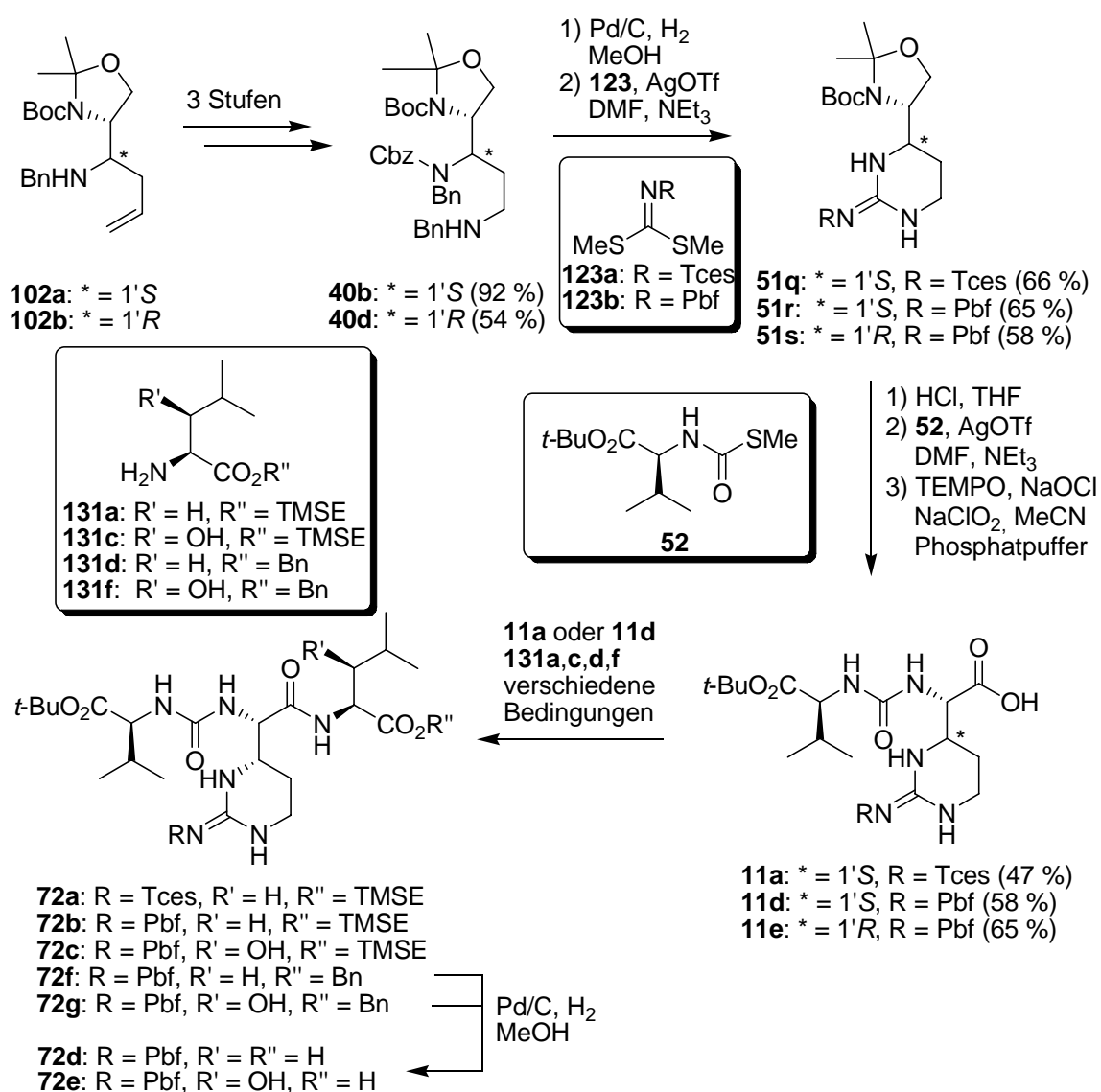


Abb. 108 Synthese von Epicapreomycinidin **19** und Versuch der Synthese von Capreomycinidin **51i**

Des Weiteren wurde **51f** mit Acetylchlorid in Methanol Acetonid- und Boc-entschützt. Die basische Neutralisation führte zu einer Wanderung einer Cbz-Gruppe, die aber für die nachfolgende Oxidation sehr günstig war, da eine zusätzliche Schützung der  $\alpha$ -Aminofunktion nicht nötig war. Das geschützte Capreomycinidin **51e** konnte auf analogem Weg dargestellt werden, allerdings

gelang die saure Entschützung zu **51i** nicht (Abb. 108). Die Oxidation zum geschützten Epicapreomycin gelang unter kombinierten TEMPO-Pinnick-Bedingungen, allerdings konnte die hydrogenolytische Entschützung zum Epicapreomycin **19** nur unter harschen Bedingungen am *H-Cube*® durchgeführt werden (Abb. 108), da die sekundäre Benzylgruppe schwierig zu entfernen war. Darüber hinaus war die Reproduzierbarkeit der Debenzylierung gering.

Diese Ergebnisse führten zu einer Modifikation der Synthese, sodass ausgehend von **102a** bzw. **102b** durch Cbz-Schützung, Ozonolyse und reduktive Aminierung das geschützte Diamin **40b** dargestellt wurde.



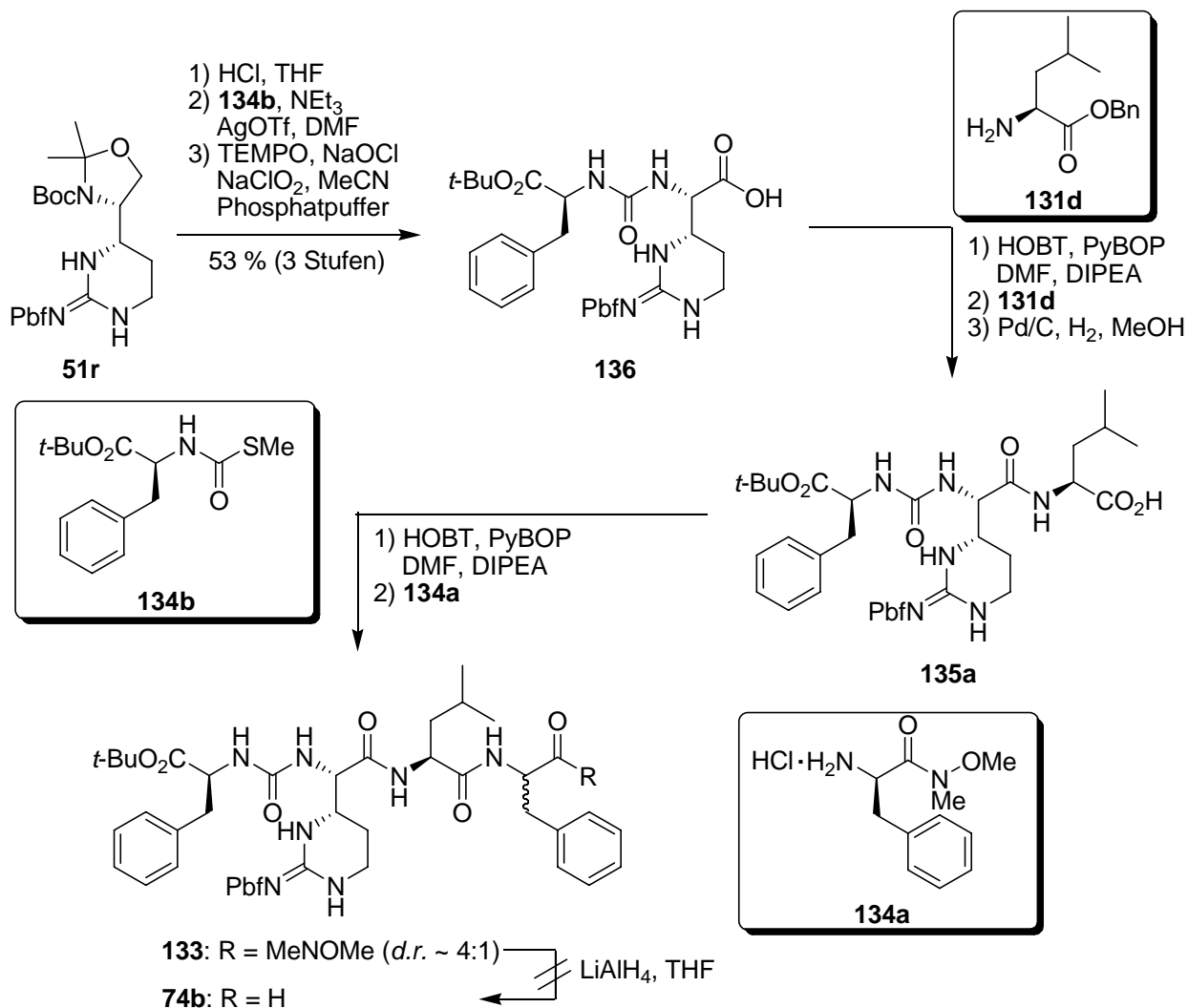
**Abb. 109** Synthese der Valin-Harnstoffdipeptide **72d** und **72e** als Muraymycin-Peptidseitenketten-Bausteine

Anschließende hydrogenolytische Entschützung und Guanidinylierung mit den Tces- bzw. Pbf-geschützten Dithioat-Guanidinylierungsreagenzien **123a** und **123b**, welche ausgehend von Chlorsulfonylisocyanat **124** (40 % über zwei Stufen) bzw. 2,3,5-Trimethylphenol **126** (32 % über vier Stufen) dargestellt werden konnten, lieferten die Tces- bzw. Pbf-geschützten Aminoalkohole **51q** und **51r** bzw. **51s**. Saure Entschützung, Generierung des Harnstoffs sowie kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation nach dem Vorbild von Matsuda *et al.* führte zu den Valin-Epicapreomycin-Harnstoffen **11a** und **11d** bzw. dem Valin-Capreomycin-Harnstoff **11e**, die teilweise zu Muraymycin-Bausteinen umgesetzt wurden (Abb. 109).

Somit konnten über 14 Stufen ausgehend von D-Serin **93** mit Gesamtausbeuten von 10 %, 12 % und 3 % der Tces-geschützte Valin-Epicapreomycin-Harnstoff **11a**, der Pbf-geschützte Valin-Epicapreomycin-Harnstoff **11d** und der Valin-Capreomycin-Harnstoff **11e** dargestellt werden. Außerdem erfolgte eine Umsetzung mit den Leucin-Derivaten **131a,c,d,f** durch PyBOP-Aktivierung. Dabei erwiesen sich die TMSE-Ester-Harnstoff-Tripeptide **72b** und **72c** als ungeeignet, da im Zuge der Entschützung Tetrabutylammoniumsalze nicht abgetrennt und ein anderes nicht näher zu identifiziertes Nebenprodukt als Verunreinigung gebildet wurde. Die Benzylester **72f** und **72g** konnten hydrogenolytisch entschützt werden und lieferten die leicht verunreinigten Muraymycin-Peptidseitenketten **72d** und **72e**.

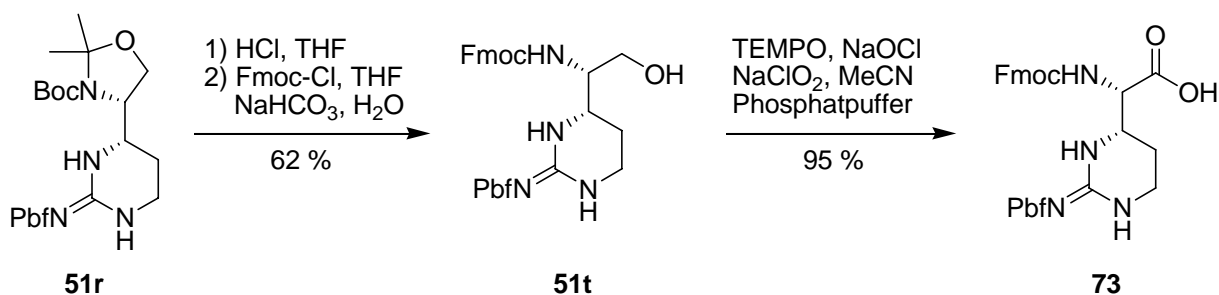
Auf der Grundlage dieser Syntheseroute wurde eine Totalsynthese von Chymostatin B **74a** erprobt (Abb. 110). Ausgehend von L-Phenylalanin **134c** wurde in zwei Stufen das entsprechende Thiocarbamat **134b** als Acylierungsreagenz dargestellt, welches mit dem Pbf-geschützten Epicapreomycinol **51r** und saurer Entschützung zum Harnstoff **138** umgesetzt wurde. Kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation lieferte die entsprechende Säure **136**, welche sowohl mit dem Leucin-TMSE-ester **131a** als auch dem Leucinbenzylester **131d** unter PyBOP/HOBT-Aktivierung gekuppelt wurde. Allerdings gelang lediglich die hydrogenolytische Entschützung von **135a**, da TBAF offensichtlich zu basisch war und ein weiteres unbekanntes Nebenprodukt bildete.

Die Synthese des geschützten Harnstofftetrapeptids **133** wurde durch Kupplung der Harnstofftripeptidsäure **135a** mit dem Phenylalanin-Weinreb-Amid **134a** erreicht. Allerdings wurde dabei aufgrund der Epimerisierung des Weinreb-Amids ein Diastereomerenmisch von 4:1 beobachtet. Die Reduktion von **133** mit Lithiumaluminiumhydrid führte aber nur zur Bildung von vielen Nebenprodukten. Der Versuch der Synthese eines Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amids **137a** als Kupplungsreagenz scheiterte in der letzten hydrogenolytischen oder sauren Entschützung zum freien Amin des entsprechenden Dipeptids **137c** bzw. **137d**. Somit scheint in diesem Fall die Strategie zur Darstellung von Aminoaldehyden über ein Weinreb-Amid nicht sinnvoll zu sein.



**Abb. 110** Versuch der Synthese von geschütztem Chymostatin B **74b**

Außerdem wurde aus dem Pbf-geschützten Epicapreomycinol **51r** ein Baustein für die Festphasen-gestützte Peptidsynthese dargestellt. Dazu wurde nach saurer Entschützung eine Fmoc-Schützung zu **51t** vorgenommen, und kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation lieferte Fmoc- und Pbf-geschütztes Epicapreomycin **73** (Abb. 111).



**Abb. 111** Synthese des Bausteins **73** für die Festphasen-gestützte Peptidsynthese

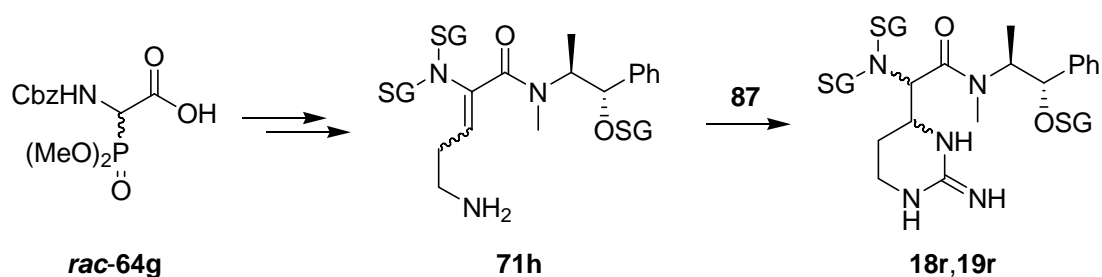


In einer ersten Festphasenpeptidsynthese zu der Sequenz H<sub>2</sub>N-Lys-Epicap-Lys-Leu-OH konnte diese Spezies neben dem Tripeptid H<sub>2</sub>N-Lys-Lys-Leu-OH massenspektrometrisch nachgewiesen werden, sodass geschlossen wurde, dass Epicapreomycin **19** nicht vollständig eingebaut wurde. Eine zweite Festphasenpeptidsynthese zur Sequenz H<sub>2</sub>N-Lys-Phe-Epicap-Leu-OH lieferte lediglich zwei nicht näher zu identifizierende Nebenprodukte.

## 6 Ausblick

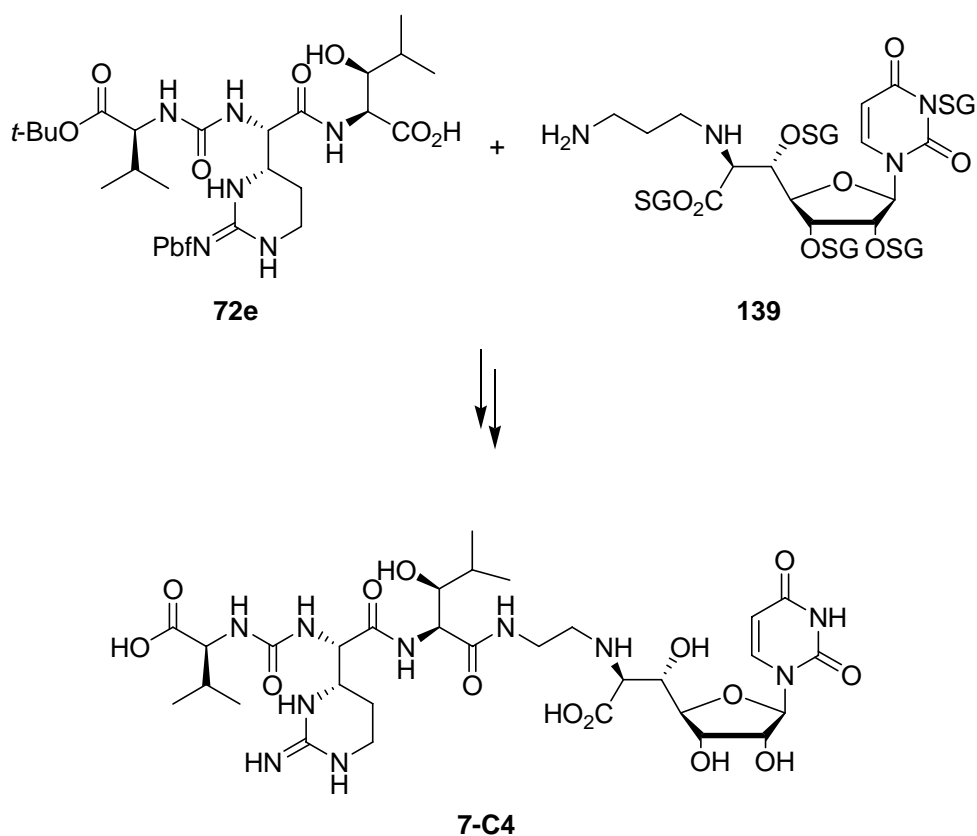
Zur Vervollständigung des biomimetischen Ansatzes für die Synthese von (Epi-)capreomycinidin **18,19** könnte die Trennung der diastereomeren Enantiomerenpaare mittels HPLC durch Verwendung von anderen Laufmitteln und Säulen nochmals erprobt werden. Dazu könnte zunächst das Cbz-geschützte racemische (Epi-)capreomycinidin *rac*-**181,191** verwendet werden.

Eine diastereo- und/oder enantioselektive Variante der neu etablierten Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Ringschlussreaktion von geschützten  $\alpha,\beta$ -Didehydroornithinen **71** sollte weiter studiert werden. Nachdem die Verwendung von chiralen Basen nicht erfolgreich war, könnten chirale Pseudoephedrin-Amide des Typs **71h** bzw. **18r,19r** nach dem Vorbild der Arbeiten von *Badia et al.* eingesetzt werden, die mit lithiierten Aminen bereits asymmetrische Aza-Michael-Reaktionen durchführen und die Produkte auch in die entsprechenden Methylester umwandeln konnten.<sup>[166]</sup> Demzufolge müssten die Pseudoephedrinin-Amide auf der Stufe des Cbz-geschützten Glycinphosphonats *rac*-**64g** generiert werden. Zudem könnten auch diverse, eventuell chirale, Aminschutzgruppen erprobt werden. Diese Untersuchung könnte insofern interessant sein, da eine Selektivität von 1.8:1.0 bei zweifacher Boc-Schätzung beobachtet wurde. Insofern könnten sterisch anspruchsvolle Aminschutzgruppen wie Trityl-, zwei Benzyl- oder Phthaloyl-Gruppen einen Einfluss auf die Diastereoselektivität haben (Abb. 112).



**Abb. 112** Potentielle diastereo- und/oder enantioselektive Variante der etablierten Domino-Reaktion zur Synthese von **18,19**.

Auf dem Gebiet der Muraymycin-Totalsynthese sollte die Kupplung mit dem Nucleosidderivat **139** sowie globale saure Entschätzung zur Darstellung von beispielsweise Muraymycin **7-C4** (Abb. 113) folgen. Außerdem stehen die Bausteine **72d** und **72e**, der Valin-Capreomycinidin-Harnstoff **11e** sowie das Phenylalanin-Harnstoff-Epicapreomycinidin-Leucin-Tripeptid **135a** aus der Chymostatin-Synthese zur Darstellung von Muraymycin-Mimetika für Struktur-Aktivitäts-Studien zur Verfügung.



**Abb. 113** Abschließende Schritte zur Totalsynthese von Muraymycin C4 **7-C4**.

Bezüglich der Festphasenpeptidsynthese sollten weitere Versuche durchgeführt werden, wobei vor allem die Reaktionszeit verlängert und alternative Peptidkupplungsreagenzien erprobt werden sollten. Dazu würde sich beispielsweise PyBOP/HOBt eignen, da mit dieser Aktivierung die Peptidkupplung der Leucin-Derivate **131** mit den Valin-Epicapreomycinid-Harnstoffen **11d** erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Für die Totalsynthese von Chymostatin B **74a** müssten alternative Synthesen der Aminoaldehyd-Einheit erprobt werden (Abb. 114). So könnte eine Oxidation eines Phenylalaninol-Derivats **140a** mittels Swern-, Dess-Martin- oder IBX-Oxidation erprobt werden. Alternativ könnte auch ein Phenylalaninacetal-Derivat **140b** dargestellt werden, welches nach Peptidkupplung mit dem bereits synthetisierten Harnstofftripeptid **135a** zunächst **141** und in dem finalen globalen Entschützungs-schritt Chymostatin B **74a** liefern könnte. Des Weiteren könnte zunächst ein entsprechendes Leucin-Phenylalanin-Derivat **142** synthetisiert werden, welches mit dem bereits dargestellten geschützten Phenylalanin-Epicapreomycinid-Harnstoff **136** gekuppelt werden könnte.

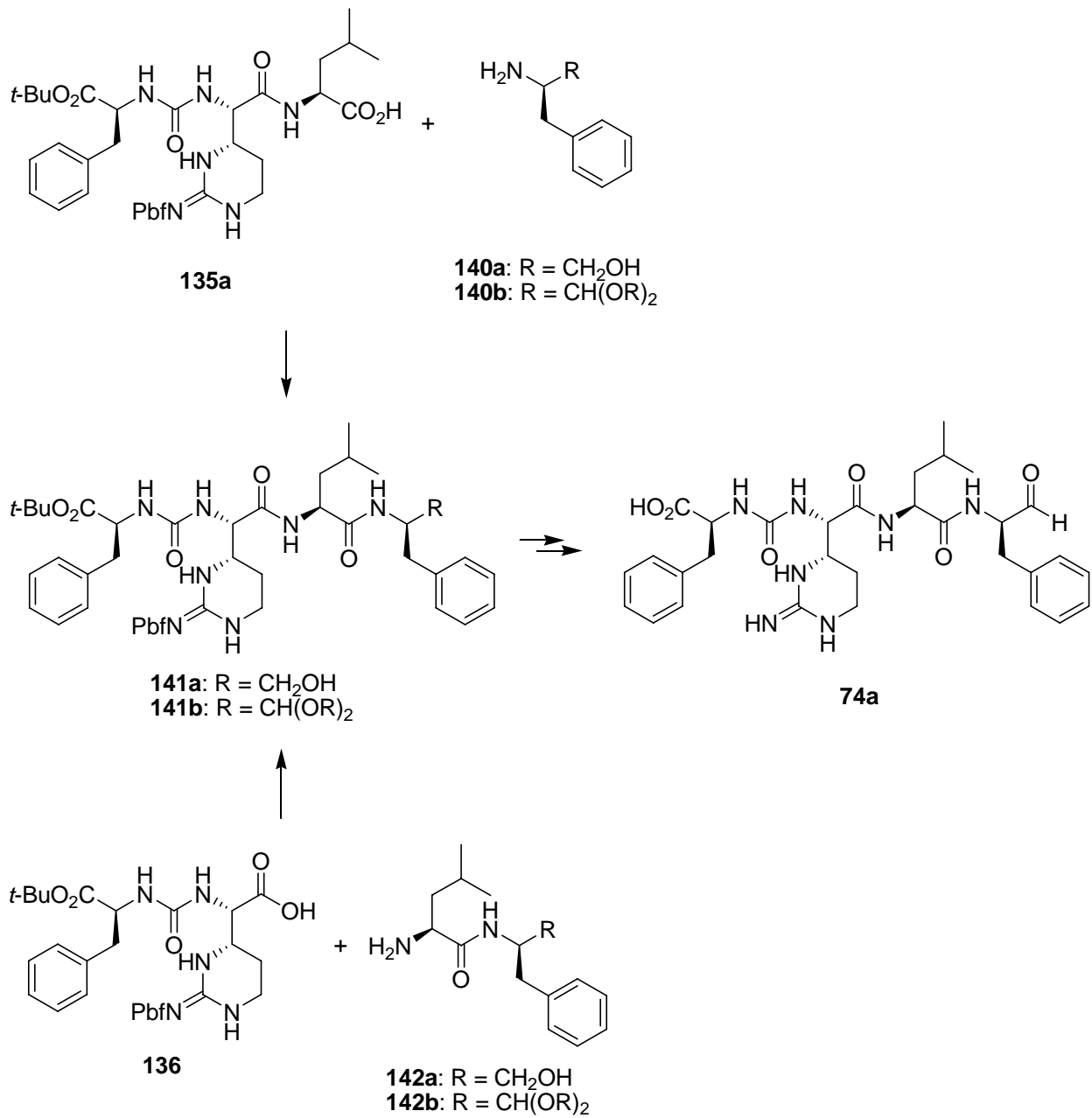


Abb. 115 Modifizierte potentielle Totalsynthese von Chymostatin B **74a**.

## 7 Experimentaltteil

### 7.1 Allgemeine Methoden

#### 7.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Sämtliche Reaktionen wurden, soweit der Ausschluss von Luft erforderlich war, in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen erfolgte unter Verwendung von geeigneten Kühlmischungen (Trockeneis oder flüssiger Stickstoff/Aceton, Natriumchlorid/Eis) oder eines Kryostaten (*Haake F90*).

#### 7.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Die folgenden Lösungsmittel wurden in technischer Qualität bezogen und vor ihrer Verwendung (Reaktionen ohne Inertgasbedingungen, Chromatographie) gereinigt. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

*Dichlormethan*: destilliert.

*Diethylether*: am Rotationsverdampfer destilliert.

*Ethylacetat*: destilliert.

*Methanol*: destilliert.

*Petrolether 35/70*: Siedebereich 35-70°C, destilliert.

Für Reaktionen unter Luft- und/oder Feuchtigkeitsausschluß wurden die folgenden absoluten Lösungsmittel verwendet.

*Dichlormethan*: unter Rückfluß über Calciumchlorid getrocknet, unter Inertgas abdestilliert und über Molekularsieb (0.4 nm) aufbewahrt.

*Diethylether*: unter Rückfluß über Natrium/Benzophenon getrocknet, unter Inertgas abdestilliert und

über Molekularsieb (0.4 nm) aufbewahrt.

*N,N-Dimethylformamid (DMF)*: absolut über Molekularsieb (0.4 nm).

*Dimethylsulfoxid (DMSO)*: absolut über Molekularsieb (0.4 nm).

*Pyridin*: mehrere Tage unter Rückfluß über Calciumhydrid getrocknet, unter Inertgas abdestilliert und über Molekularsieb (0.4 nm) aufbewahrt.

*Tetrahydrofuran (THF)*: unter Rückfluß über Natrium/Benzophenon getrocknet, unter Inertgas abdestilliert und über Molekularsieb (0.4 nm) aufbewahrt.

*Toluol*: unter Rückfluß über Natrium/Benzophenon getrocknet, unter Inertgas abdestilliert und über Molekularsieb (0.4 nm) aufbewahrt.

Das verwendete Molekularsieb wurde durch Ausheizen (300 °C) über 30 min im Vakuum aktiviert. Käuflich erwerbbar Reagenzien wurden in Synthesequalität eingesetzt.

### 7.1.3 Chromatographische Methoden

#### *Dünnschichtchromatographie (DC)*

Es kamen DC-Aluminiumfertigfolien DC Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma VWR zum Einsatz (Laufhöhe: 6.5–7 cm). Als Anfärbereagenz wurde wässrige Kaliumpermanganat-Lösung (2 g Kaliumpermanganat, 3 mL 5 % Natriumhydroxidlösung, 12 g Natriumcarbonat in 200 mL Wasser) verwendet. Bei UV-aktiven Substanzen diente darüber hinaus deren UV-Absorption zur Detektion (UV-Lampe, Wellenlänge 254 nm).

#### *Säulenchromatographie (SC)*

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mit Kieselgel der Firma VWR (Korngröße 0.040–0.063 µm, 230–400 mesh ASTM) unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie, typ. 0.2–0.6 bar) durchgeführt.

### HPLC-MS

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie wurde an einer Phenomenex-Anlage durchgeführt. Dabei wurde eine Synergy max RP-Säule (RP 18, endcapped,  $150 \times 2$  mm, Partikelgröße  $4 \mu\text{m}$ ) verwendet. Die MS-Spektren wurden als ESI<sup>+</sup>-Spektren (Stickstoff als Spraygas, 4.5 kV Kontaktspannung, 220 °C beheizte Kapillare, 100 Bis 2000 Scans) aufgenommen.

#### HPLC-Methode:

Von 0 Bis 15 min. Wasser (mit 0.05 % HCOOH) mit einem Methanol-Gradienten (mit 0.05 % HCOOH, 30-100 %), Bis 22 min. Methanol (mit 0.05 % HCOOH), danach Neustart. Flußrate 0.3 mL/min.

### 7.1.4 Verwendete Geräte

#### NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden in der Analytischen Abteilung des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie auf *Varian*-Geräten aufgenommen. Auf dem Modell MERCURY-Vx 300 wurden 300 MHz-<sup>1</sup>H-, 76 MHz-<sup>13</sup>C-, 282 MHz-<sup>19</sup>F- sowie 121 MHz-<sup>31</sup>P-NMR-Spektren gemessen. Einige <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden auch auf dem UNITY-300-, MERCURY-300- (je 76 MHz), dem INOVA-500- (126 MHz) und INOVA-600-Modell (151 MHz) gemessen. Zusätzlich wurden zur Vollcharakterisierung von allen Substanzen <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H- sowie <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Korrelationsspektren (H,H-COSY bzw. HSQC) aufgenommen.

Die chemische Verschiebung  $\delta$  [ppm] wurde auf die Lösungsmittelsignale kalibriert (DMSO-d<sub>6</sub> 2.50 (<sup>1</sup>H) bzw. 39.50 (<sup>13</sup>C) ppm, CDCl<sub>3</sub> 7.24 (<sup>1</sup>H) bzw. 77.00 (<sup>13</sup>C) ppm). Die Verschiebungen der <sup>19</sup>F-NMR-Signale wurden gegen CFCl<sub>3</sub> als externen Standard, die der <sup>31</sup>P-NMR-Signale gegen einen externen Standard von 85 %-iger Phosphorsäure angegeben.

#### Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät *MAT 311 A* der Firma *Varian* aufgenommen. Als Ionisierungsmethoden kamen sowohl die Desorption durch chemische Ionisation (DCI) mit Ammoniak als Reaktandgas und die Elektrosprayionisation (ESI) zum Einsatz. Die in Klammern angegebenen relativen Peakintensitäten beziehen sich jeweils auf den Basispeak (I = 100 %). Die hochauflösenden Spektren wurden mit einem *Bruker* microTOF- oder einem *Bruker* 7 T FTICR-Spektrometer aufgenommen.

### *Infrarotspektroskopie*

Infrarotspektren wurden mit einem FTIR-Spektrometer des Modells *Vector 22* der Firma *Bruker* oder FT/IR-4100 der Firma *JASCO* und einem Spektrum BX Spektrometer der Firma *Perkin-Elmer* aufgenommen. Nichtkristalline Substanzen wurden als Film zwischen NaCl-Platten, kristalline als KBr-Presslinge gemessen. Die Wellenzahlen sind in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

### *Ultraviolett-Spektroskopie (UV)*

UV-Spektren wurden mit einem UV-Spektrometer des Modells *Lambda 2* der Firma *Perkin-Elmer* und Modell *V-630* der Firma *JASCO* aufgenommen. Die Wellenlängen der maximalen Absorption ( $\lambda_{\text{max}}$ ) sind in nm mit dem korrespondierenden logarithmischen molaren Extinktionskoeffizienten ( $\log \epsilon$ ) in Klammern angegeben.

### *Polarimetrie*

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter *Modell 241* der Firma *Perkin-Elmer* und einem Modell *P-2000* der Firma *JASCO* ermittelt.

### *Schmelzpunktbestimmung*

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma *Büchi* und *Bibby Scientific* ermittelt.

## **7.2 Synthesen**

### **7.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)**

#### **7.2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von GuanidinyI-substituierten**

##### **Verbindungen durch Mitsunobu-Reaktion (AAV 1)**

Die Reaktionen wurden unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung des zu guanidinylierenden primären Alkohols (1.0 Äq.), Triphenylphosphin (1.5 Äq.) und Tris-Cbz-Guanidin **58a**<sup>[90]</sup> (3.0 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (20 mL pro mmol) wurde bei 0 °C Diisopropylazodicarboxylat (1.5 Äq.) langsam getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt im Chromatographie-Eluenten gelöst und filtriert (Abtrennung des Guanidinylierungsreagenzes). Das Rohprodukt wurde



durch Säulenchromatographie gereinigt.

### **7.2.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von geschützten Didehydroaminosäuren durch Wittig-Horner-Reaktion (AAV 2)**

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung der Base (1.05 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (2 mL pro mmol) wurde bei -80 °C eine Lösung des geschützten Phosphinylglycins *rac*-**64** (1.0 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (3 mL pro mmol) gegeben und die Reaktionslösung 15 min bei -80 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds (2.0 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (1.5 mL pro mmol) bei -80 °C langsam zugetropft, die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Methanol beendet und mit Ethylacetat sowie Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

### **7.2.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Guanidinyll-substituierten Verbindungen durch Guanidinylierungsreaktion (AAV 3)**

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung des zu guanidinylierenden Amins (1.0 Äq.) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (5 mL pro mmol) wurden bei Raumtemperatur das entsprechende Guanidinylierungsreagenz (1.3 Äq.) sowie abs. Triethylamin (3.0 Äq.) gegeben. Nach vollständigem Lösen aller Reaktanden wurde Silbertrifluormethansulfonat (1.4 Äq.) bei Raumtemperatur hinzugefügt und die resultierende Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit Ethylacetat versetzt und über Celite filtriert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

### **7.2.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von geschützten Didehydroornithinen durch Staudinger-Reaktion (AAV 4)**

Zu einer Lösung von geschützten Azid-substituierten  $\alpha,\beta$ -Didehydroaminosäuren **70** (1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (20 mL pro mmol) und Wasser (0.4 mL pro mmol) wurde bei Raumtemperatur

Triphenylphosphin (2.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wurde mit 1 N Salzsäure gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit 5 % wässriger Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert > 12 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan sowie Dichlormethan/*iso*-Propanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

#### **7.2.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von racemischem (Epi-)Capreomycin *rac*-18,19 durch Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Reaktion (AAV 5)**

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von noch verunreinigtem geschütztem  $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71** (1.0 Äq.) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (5 mL/mmol) wurden bei Raumtemperatur abs. Triethylamin (2.0 Äq.) und 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-monohydrochlorid **87** (2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

#### **7.2.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von sekundären Alkoholen durch Grignard-Reaktion (AAV 6)**

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung des zu alkylierenden Aldehyds **38** (1.0 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (5 mL pro mmol) wurde bei -80 °C Allylmagnesiumchlorid-Lösung (2 M in THF, 2.2 Äq.) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- sowie Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

### **7.2.1.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von primären Alkoholen durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung (AAV 7)**

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung der Allylverbindung (1.0 Äq.) in abs. Methanol und abs. Dichlormethan (8:1, 10 mL pro mmol) wurde bei Raumtemperatur abs. Pyridin (4.0 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung auf -80 °C gekühlt. Ozon wurde Bis zur Sättigung (10 min pro mmol) bei -80 °C in die Reaktionslösung eingeleitet. Dazu wurde ein Fischer Ozongenerator Model 502 genutzt. Nach Eintreten einer tiefen Blaufärbung wurde Bis zur Entfärbung Stickstoff oder Sauerstoff durch die Reaktionslösung geleitet. Anschließend wurde Dimethylsulfid (10.0 Äq.) bei -80 °C hinzugefügt und die Reaktionslösung über Nacht gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt worden war, wurde der Rückstand in Methanol (20 mL pro mmol) aufgenommen. Bei 0 °C wurde Natriumborhydrid (2.5 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung, Wasser und Diethylether beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

### **7.2.1.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Aminoalkoholen durch Acetonid- und Boc-Entschützung (AAV 8)**

Zu einer Lösung des Acetonid- und Boc-geschützten Oxazolidins (1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1 mL pro mmol) wurde bei Raumtemperatur verdünnte Salzsäure (5 M, 10 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung 2 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Dichlormethan sowie Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit 5 %-iger Natriumhydroxidlösung auf pH 12 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

### **7.2.1.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von geschützten Aminosäuren durch kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation (AAV 9)**

Zu einer Lösung des zu oxidierenden geschützten Alkohols (1.0 Äq.) in Acetonitril und Phosphatpuffer (0.67 M, pH 6.7, 20 mL pro mmol, 5:3 = Lösungsmittelverhältnis) wurde 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (0.3 Äq.) und Natriumchlorit (2.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 35 °C erwärmt und eine wässrige Natriumhypochloritlösung (5 %, 2.0 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei 35 °C Bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat- sowie Natriumchlorid-lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

### **7.2.1.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von geschützten *O*-*t*-Bu-L-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2'</sup>-Pbf)-(Epi-)Capreomycinol-Verbindungen durch Acylierungsreaktion (AAV 10)**

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung des zu acylierenden Amins (1.0 Äq.) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (5 mL pro mmol) wurden bei Raumtemperatur (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52** (1.1 Äq.), *N*-Methylmorpholin (3.0 Äq.) sowie Silbertrifluormethansulfonat (3.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- sowie Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

### **7.2.1.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von geschützten Harnstoff-Tripeptiden durch Peptidkupplung mit PyBOP-Aktivierung (AAV 11)**

Zu einer Lösung des zu kuppelnden geschützten Epicapreomycin-Harnstoffs (1.0 Äq.) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (10 mL pro mmol) wurden bei Raumtemperatur 1-Hydroxybenzotriazol (1.1 Äq.), (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (1.0 Äq.) und Diisopropylethylamin (2.2 oder 3.3 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung 10 min bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das zu kuppelnde Amin zugegeben und die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

#### 7.2.1.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur manuellen Festphasenpeptidsynthese (AAV 12)

Die Mikrowellen-unterstützte manuelle Festphasenpeptidsynthese wurde mit einem *Discover SPS* Mikrowellen-Synthesizer (*CEM*, Kamp-Lintfort, Deutschland) auf vorbelegten Wang-Harzen durchgeführt, die in eine Discardit™ II-Spritze (*Bechon Dickinson*, Heidelberg, Deutschland) mit eingelegter Polyethylen-Fritte eingebracht wurden und vor der Reaktion in NMP (2 mL) eine Stunde agitiert wurden. Folgende Schritte wurden für jede Aminosäurekupplung angewendet:

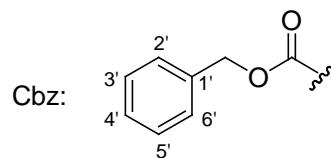
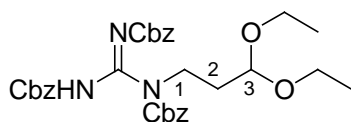
- a) Entschützung: Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde das Harz zunächst 30 s und anschließend 3 min in der Mikrowelle bei 35 W und 50 °C mit einer 20 %-igen Piperidin-Lösung in NMP (je 0.5 mL) erhitzt.
- b) Waschen: Das Harz wurde nach der Fmoc-Abspaltung mit NMP (3 × 2 mL) gewaschen.
- c) Kupplung von Aminosäuren: Zu einer 0.4 M Lösung aus der entsprechenden Fmoc-L-Aminosäure (4.0 Äq.), HOBt (4.0 Äq.) und HBTU (4.0 Äq.) in NMP wurde DIPEA (8.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde in der Mikrowelle bei 35 W und 75 °C für 5 min erhitzt.
- d) Das Harz wurde nach der Kupplung mit NMP (3 × 2 mL) gewaschen.

Die Schritte a-d wurden bis zum Ende der zu synthetisierenden Sequenz wiederholt. Nach der letzten Kupplung wurden die Schritte a und b durchgeführt, das Harz mehrfach mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum für 1.5 h getrocknet. Zur Abspaltung des Peptids wurde das getrocknete Harz 1.5 h in einer Mischung aus TFA/TES/H<sub>2</sub>O (95/2.5/2.5) agitiert. Die erhaltene Lösung wurde eingengt, mit -20 °C oder 0 °C kaltem Diethylether versetzt und die erhaltene Suspension bei Raumtemperatur und 13000 min<sup>-1</sup> für 10 min zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand verworfen oder diese beschriebene Prozedur der Fällung mit Ether mehrfach wiederholt.

## 7.2.2 Synthese von racemischem (Epi-)capreomycin *rac*-18,19 über Aza-Michael-Addition

### 7.2.2.1 Syntheseansätze für das Didehydroarginin 57 über Aldehyd 60a

#### 7.2.2.1.1 Synthese von *N,N',N''*-Tris-Cbz-*N*-(3,3-diethoxypropyl)-guanidin 75



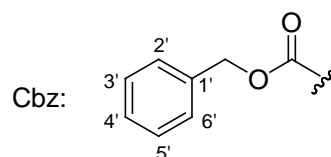
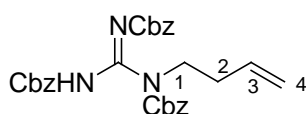
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 1 aus Kap. 7.2.1.1 durchgeführt.

Es wurden 109 mg (0.735 mmol) 3,3-Diethoxypropanol **77**, 1.02 g (2.21 mmol) Tris-Cbz-Guanidin **58a**, 289 mg (1.10 mmol) Triphenylphosphin, 223 mg (217  $\mu$ L, 1.10 mmol) Diisopropylazodicarboxylat und 15 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 388 mg (0.657 mmol, 89 %) als farbloses Öl, das bei  $-20$  °C erstarrte.

**$^1$ H-NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.04 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H, Et-CH<sub>3</sub>), 1.75-1.82 (m, 2 H, H-2), 3.30-3.55 (m, 4 H, Et-CH<sub>2</sub>), 3.64 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, H-1), 4.51 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, H-3), 5.04 (s, 4 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.12 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.42 (m, 15 H, Ph-H), 10.86 (s, 1 H, NH).  **$^{13}$ C-NMR** (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 15.14 (Et-CH<sub>3</sub>), 32.29 (C-2), 43.82 (C-1), 60.53 (Et-CH<sub>2</sub>), 66.90 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.93 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 99.79 (C-3), 127.66 (C-2', C-6'), 127.86 (C-4'), 128.15 (C-3', C-5'), 135.07 (C-1'), 147.30 (Guanidin-C), 153.14 (Cbz-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 614.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 614.2473; gef.: 614.2474 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 2970, 1769, 1717, 1633, 1511, 1220, 1112, 1020, 733, 695. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 207 (4.37). **Smp.** = 59 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 2:1):  $R_f$  = 0.32.

#### 7.2.2.1.2 Synthese von *N,N',N''*-Tris-Cbz-*N*-(3-butenyl)-guanidin 76



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 1 aus Kap. 7.2.1.1 durchgeführt.

Es wurden 50 mg (59  $\mu$ L, 0.69 mmol) 3-Hydroxybuten **78**, 960 mg (2.08 mmol) Tris-Cbz-Guanidin **58a**, 273 mg (1.04 mmol) Triphenylphosphin, 210 mg (205  $\mu$ L, 1.04 mmol) Diisopropylazodicarboxylat und 14 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 6:1).

**Ausbeute:** 350 mg (0.680 mmol, 98 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.31 (dt,  $J$  = 7.2 Hz, 6.9 Hz, 2 H, H-2), 3.67 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, H-1), 4.96-5.07 (m, 6 H, Cbz-CH<sub>2</sub>, H-4), 5.13 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.75 (ddt,  $J$  = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 6.9 Hz, 1 H, H-3), 7.30-7.41 (m, 15 H, Ph-H), 10.87 (s, 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 32.31 (C-2), 46.97 (C-1), 66.91 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.99 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 116.63 (C-4), 127.70 (C-2', C-6'), 127.90 (C-4'), 128.16 (C-3', C-5'), 134.64 (C-3), 135.05 (C-1'), 147.35 (Guanidin-C), 153.19 (Cbz-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 514.2 [M - H]<sup>-</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 514.1999; gef.: 514.1984 [M - H]<sup>-</sup>. **IR** (ATR):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 1764, 1604, 1453, 1376, 1186, 1094, 1025, 910, 754, 694. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 207 (4.58). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 5:1): R<sub>f</sub> = 0.22.

### 7.2.2.1.3 Synthese von *N,N',N''*-Tris-Cbz-*N*-(3-oxopropyl)-guanidin **60a**



#### Variante 1:

Eine Lösung von *N,N',N''*-Tris-Cbz-*N*-(3,3-diethoxypropyl)-guanidin **75** (348 mg, 0.589 mmol) in Tetrahydrofuran (3 mL) wurde bei Raumtemperatur mit verdünnter Salzsäurelösung (0.5 M, 1.2 mL, 0.60 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur gerührt und per DC (Petrolether : Ethylacetat 3:1) verfolgt. Nach 1 h wurden 5 ml 0.5 M Salzsäure und nach weiteren 2 h wurden erneut 3 ml 2 M Salzsäure hinzugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 350 mg von verunreinigtem reisolierten Edukt als farbloses Öl.

*Variante 2:*

Eine Lösung von *N,N',N''*-Tris-Cbz-*N*-(3,3-diethoxypropyl)-guanidin **75** (281 mg, 0.475 mmol) in Essigsäure/Wasser (5 mL, 4 : 1) wurde bei Raumtemperatur für 13 h gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert und die Reaktionslösung mit Diethylether (20 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 154 mg von verunreinigtem Produkt als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 246 mg).

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 2 durchgeführt.

Es wurden 400 mg, 0.679 mmol) *N,N',N''*-Tris-Cbz-*N*-(3,3-diethoxypropyl)-guanidin **75** und 5 mL Essigsäure/Wasser (5 mL, 4 : 1) eingesetzt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Petrolether : Ethylacetat 3:1, Abweichung von Variante 2).

**Ausbeute:** 100 mg von verunreinigtem *N,N',N''*-Tris-Cbz-guanidin **58a** als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 351 mg).

*Variante 4:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

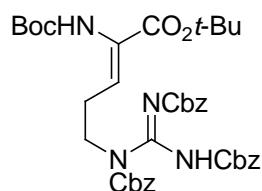
Zu einer Lösung von *N,N',N''*-Tris-Cbz-*N*-(3-butenyl)-guanidin **76** (153 mg, 0.297 mmol) in abs. Methanol/Dichlormethan (9 mL, 8 : 1) wurde bei Raumtemperatur abs. Pyridin (94 mg, 96 µL, 1.2 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf -78 °C gekühlt und Ozon für 1 h eingeleitet. Anschließend wurde Dimethylsulfid (184 mg, 217 µL, 2.97 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.



**Ausbeute:** 190 mg von verunreinigtem Produkt als weißer Feststoff (100 % Ausbeute 153 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.72 (td, *J* = 6.3 Hz, 1.2 Hz, H-2), 3.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, H-1), 4.98-5.20 (m, 6 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.90-7.10 (m, 15 H, Ph-H), 9.61 (t, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-3), 10.95 (s, 1 H, NH). **MS** (ESI): *m/z* = 518.1 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 518.1922; gef.: 518.1922 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 7.2.2.1.4 Versuch der Synthese von *N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>6</sup>,*N*<sup>8</sup>,*N*<sup>9</sup>-tris-Cbz-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester **57b**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 2 aus Kap. 7.2.1.2 durchgeführt.

Es wurden 230 µL (0.5 M in Toluol, 0.12 mmol) Kaliumhexamethyldisilazan-Lösung (0.5 M in Toluol, 0.23 mL, 0.12 mmol) in 2 mL abs. Tetrahydrofuran, 43 mg (0.12 mmol) *rac*-*N*-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64a** in 2 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 120 mg (Variante 2, Kap. 7.2.2.1.3) verunreinigtes *N,N,N'*-Tris-Cbz-*N*-(3-oxopropyl)-guanidin **60a** in 1 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 17 h gerührt und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:1).

**Ausbeute:** 80 mg vom Aldehyd **60a** und Phosphonat **rac-64a** im Verhältnis 2:1 als weißer Feststoff.

##### Variante 2:

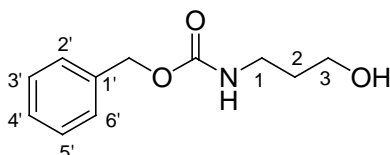
Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 0.35 mL (0.18 mmol) Kaliumhexamethyldisilazan-Lösung, 65 mg (0.18 mmol) *rac*-*N*-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64a**, 181 mg noch verunreinigtes *N,N,N'*-Tris-Cbz-*N*-(3-oxopropyl)-guanidin **60a** (Variante 4, Kap. 7.2.2.1.3, Abweichung von Variante 1) und je 2 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt.

**Ausbeute:** 94 mg von verunreinigtem Phosphonat *rac*-**64a** als farbloses Öl.

### 7.2.2.2 Versuch der Synthese von geschütztem (Epi-)Capreomycinidin **18c,19c** über Cbz-geschütztes $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71c**

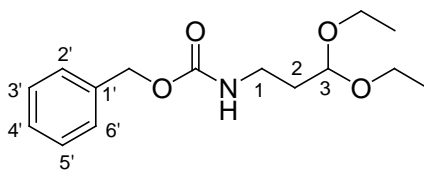
#### 7.2.2.2.1 Synthese von *N*-Cbz-1-aminopropan-3-ol **80**<sup>[167]</sup>



Zu einer Lösung von 3-Aminopropanol **81** (3.75 g, 3.82 mL, 50.0 mmol) in Dioxan/Wasser (1:1, 100 mL) wurden bei Raumtemperatur 4-(Dimethylamino)-pyridin (25 mg, 2.0 mmol), Benzylchlorformiat (9.38 g, 7.85 mL, 55.0 mmol) und Triethylamin (5.05 g, 6.92 mL, 50.0 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (75 mL) und Wasser (25 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $3 \times 25$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0.1 M Salzsäurelösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (je 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Umkristallisieren aus Petrolether : Ethylacetat 3:1 gereinigt.

**Ausbeute:** 9.09 g (43.5 mmol, 87 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.65 (tt,  $J$  = 6.2 Hz, 5.8 Hz, 2 H, H-2), 3.06 (t<sub>br</sub>,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, OH), 3.29 (dt,  $J$  = 6.3 Hz, 6.2 Hz, 2 H, H-1), 3.62 (td,  $J$  = 5.8 Hz, 5.7 Hz, 2 H, H-3), 5.06 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.27 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 7.24-7.36 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 32.41 (C-2), 37.78 (C-1), 59.49 (C-3), 66.71 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 127.89 (C-2', C-6'), 127.96 (C-4'), 128.34 (C-3', C-5'), 136.29 (C-1'), 157.11 (Cbz-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 232.1 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 232.0940; gef.: 232.0944 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 3325, 2872, 1682, 1529, 1324, 1239, 1020, 922, 723, 696. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 206 (4.18). **Smp.** = 51 °C.

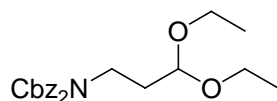
7.2.2.2.2 Synthese von *N*-Cbz-1-amino-3,3-diethoxypropan **82**<sup>[71]</sup>

Zu einer Lösung von 1-Amino-3,3-diethoxypropan **28** (9.10 g, 10.0 mL, 61.8 mmol) in Dioxan/Wasser (1:1, 240 mL) wurden bei Raumtemperatur 4-(Dimethylamino)-pyridin (300 mg, 2.50 mmol), Benzylchlorformiat (11.6 g, 9.70 mL, 68.0 mmol) und Triethylamin (6.25 g, 8.55 mL, 62.0 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (180 mL) und Wasser (60 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0.1 N Salzsäurelösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (je 100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 17.2 g (61.3 mmol, 99 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, Et-CH<sub>3</sub>), 1.68 (td, *J* = 6.9 Hz, 5.7 Hz, 2 H, H-2), 3.06 (td, *J* = 6.9 Hz, 6.6 Hz, 2 H, H-1), 3.37-3.47 (m, 2 H, Et-CH<sub>2</sub>), 3.50-3.61 (m, 2 H, Et-CH<sub>2</sub>), 4.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H-3), 5.02 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.16 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 7.27-7.39 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 15.21 (Et-CH<sub>3</sub>), 33.67 (C-2), 36.41 (C-1), 60.63 (Et-CH<sub>2</sub>), 65.02 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 100.26 (C-3), 127.48 (C-2', C-6', C-4'), 128.08 (C-3', C-5'), 137.05 (C-1'), 155.78 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 304.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 304.1519; gef.: 304.1523 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν [cm<sup>-1</sup>]: 3340, 2974, 1700, 1515, 1454, 1246, 1123, 1052, 736, 696. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 205 (4.05). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.51.

### 7.2.2.2.3 Versuch der Synthese von *N,N*-Bis-Cbz-1-amino-3,3-diethoxypropan **84**

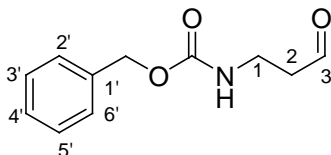


Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *N*-Cbz-1-amino-3,3-diethoxypropan **82** (281 mg, 1.00 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (17 mL) und Hexamethylphosphorsäuretriamid (3.40 mL, 3.58 g, 20.0 mmol) wurde bei -78 °C Lithiumhexamethyldisilazan-Lösung (1 M in THF, 1.30 mL, 1.30 mmol) langsam getropft und die Reaktionslösung für 15 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Benzylchlorformiat (200 µL, 238 mg, 1.40 mmol) bei -78 °C langsam zugetropft, die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 14 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (10 mL) und Ethylacetat (30 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:0 → 8:1 → 4:1 → 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 263 mg von reisoliertem Edukt als farbloses Öl.

### 7.2.2.2.4 Synthese von *N*-Cbz-1-aminopropanal **27**



*Variante 1.*<sup>[91,92,168]</sup>

Die Swern-Oxidationen wurden unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.5 Äq.) in abs. Dichlormethan (0.3 mL pro mmol) wurde bei -80 °C eine Lösung von abs. Dimethylsulfoxid (1.5 Äq.) in abs. Dichlormethan (0.3 mL pro mmol)

getropft. Die Reaktionslösung wurde für 10 min bei  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, und anschließend wurde eine Lösung von *N*-Cbz-1-aminopropan-3-ol **80** (1.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (1 mL pro mmol) langsam zugetropft. Nach Rühren für 45 min und Erwärmen auf  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde abs. Triethylamin (10 Äq.) bei  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde unterschiedlich lang (10 bis 45 min) bei verschiedenen Temperaturen ( $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur) gerührt und anschließend mit  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  kaltem Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung ( $3\times$ ) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und lieferte jeweils das verunreinigte Produkt **27**. Zusätzliche Reinigung des Rohproduktes durch Kristallisation (Ethylacetat/Petrolether) oder Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:2) führte zu keiner Verbesserung der Reinheit.

*Variante 2:*<sup>[92]</sup>

Zu einer Lösung von *N*-Cbz-1-aminopropan-3-ol **80** (427 mg, 2.04 mmol) in Dichlormethan (17 mL) wurde bei Raumtemperatur Dess-Martin-Periodinan (1.47 g, 3.47 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Diethylether und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (je 70 mL) sowie Natriumthiosulfat (6.03 g, 24.3 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether ( $2\times 50\text{ mL}$ ) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 178 mg von verunreinigtem Produkt als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 422 mg).

*Variante 3:*<sup>[71]</sup>

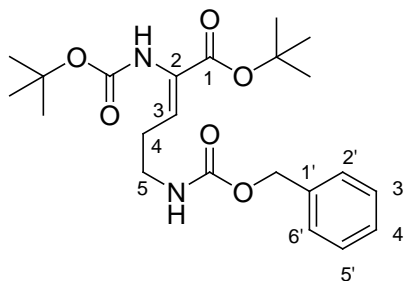
Zu einer Lösung von *N*-Cbz-1-amino-3,3-diethoxypropan **82** (3.11 g, 11.1 mmol) in Aceton (88 mL) wurde bei Raumtemperatur 0.1 M Salzsäurelösung (11.0 mL) gegeben und die Reaktionslösung für 1 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend entfernt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat versetzt (30 mL). Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3\times 30\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger

Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

**Ausbeute:** 1.58 g (7.64 mmol, 70 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.58 (td, *J* = 6.6 Hz, 1.7 Hz, 2 H, H-2), 3.32 (td, *J* = 6.6 Hz, 5.7 Hz, 2 H, H-1), 5.02 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.40 (m, 6 H, Ph-H, NH), 9.64 (t, *J* = 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H, H-3). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 34.33 (C-1), 43.32 (C-2), 65.19 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 127.49 (C-2', C-6'), 127.55 (C-4'), 128.12 (C-3', C-5'), 136.91 (C-1'), 155.85 (Cbz-C=O), 201.85 (C-3). **MS** (DCI): *m/z* (%) = 225 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100), 208 (M + H<sup>+</sup>, 10), 151 (6), 134 (16), 125 (8), 102 (72), 91 (23). **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 230.0788; gef.: 230.0790 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν [cm<sup>-1</sup>]: 3318, 2850, 1710, 1681, 1535, 1308, 1249, 1140, 1023, 695. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 207 (3.98). **Smp.** = 53 °C.

#### 7.2.2.2.5 Synthese von *Z*-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>5</sup>-Cbz-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **71b**



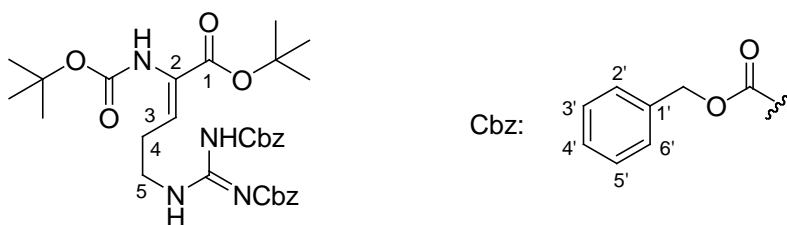
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 2 aus Kap. 7.2.1.2 durchgeführt.

Es wurden 2.37 mmol (0.5 M in Toluol, 1.18 mmol) Kaliumhexamethyldisilazan-Lösung in 4 mL abs. Tetrahydrofuran, 434 mg (1.18 mmol) *rac*-*N*-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64a** in 4 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 490 mg (Variante 1, Kap. 7.2.2.2.4) verunreinigtes *N*-Cbz-1-aminopropanal **27** in 4 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 340 mg eines Gemisches von Produkt **Z-71b** und Edukt **rac-64a** im Verhältnis von 2.4 : 1.0 als gelber Feststoff (50 %, 64 % bezogen auf reisoliertes Edukt).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.25 (dt, *J* = 7.0 Hz, 6.8 Hz, 2 H, H-4), 3.09 (td, *J* = 6.8 Hz, 6.0 Hz, 2 H, H-5), 5.02 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H-3), 7.24-7.40 (m, 6 H, Ph-H, NH), 8.21 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 27.43 (C-4), 27.53 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.95 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.35 (C-5), 65.11 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 78.57 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.57 (C-2', C-6'), 127.62 (C-4'), 128.22 (C-3', C-5'), 129.98 (C-2), 130.10 (C-3), 137.10 (C-1'), 153.47 (Boc-C=O), 156.02 (Cbz-C=O), 163.63 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 443.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 443.2153; gef.: 443.2150 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.59.

#### 7.2.2.2.6 Synthese von *Z*-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>8</sup>,*N*<sup>9</sup>-Bis-Cbz-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester **57c**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *Z*-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>5</sup>-Cbz-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **71b** (227 mg, 0.540 mmol) in abs. Dichlormethan (15 mL) wurden bei Raumtemperatur Triethylsilan (337 mg, 337 μL, 2.90 mmol), abs. Triethylamin (65 mg, 90 μL, 0.65 mmol) sowie Palladium(II)-chlorid (10 mg, 0.05 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und für 2 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in abs. *N,N*-Dimethylformamid (15 mL) aufgenommen, und bei Raumtemperatur wurde Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (187 mg, 0.594 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 5 min bei Raumtemperatur gerührt.

Die Guanidinylierung wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt. Es wurden 251 mg (0.702 mmol) *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylthioharnstoff **33b**, 163 mg (224 μL, 1.62 mmol) abs. Triethylamin sowie 193 mg (0.756 mmol) Silbertrifluormethansulfonat eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 50:1 → 5:1 → 3:1).

**Ausbeute:** 255 mg (0.428 mmol, 79 % über 2 Stufen von **Z-71b**) als weißer Schaum.

*Variante 2:*

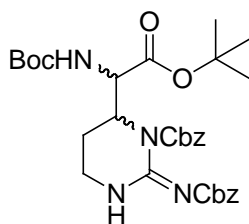
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 aus Kap. 7.2.1.3 durchgeführt.

Es wurden 509 mg verunreinigter *Z-N*<sup>2</sup>-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71c**, 828 mg (2.31 mmol) *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylthioharnstoff **33b**, 539 mg (739  $\mu$ L, 5.34 mmol) abs. Triethylamin, 638 mg (2.49 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 9 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 6:1  $\rightarrow$  3:1).

**Ausbeute:** 761 mg (1.28 mmol, 71 % ) als gelber Schaum.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.39 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.36 (dt,  $J$  = 7.1 Hz, 6.8 Hz, 2 H, H-4), 3.42 (td,  $J$  = 6.8 Hz, 5.9 Hz, 2 H, H-5), 5.04 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.21 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.12 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, H-3), 7.27-7.44 (m, 10 H, Ph-H), 8.26 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH-2'), 8.47 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1 H, NH-6), 11.59 (s, 1 H, NH-8). <sup>13</sup>C-NMR (121 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 26.76 (C-4), 27.53 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.93 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.03 (C-5), 66.27 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.44 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 78.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.91 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.54 (C-2', C-6'), 127.73 (C-2', C-6'), 128.07 (C-4'), 128.23 (C-3', C-5'), 128.30 (C-3', C-5'), 130.28 (C-3), 134.92 (C-2), 136.64 (C-1'), 152.28 (Guanidin-C), 153.20 (Boc-C=O), 154.92 (Cbz-C=O), 163.36 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 619.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 619.2738; gef.: 619.2742 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 3324, 2977, 1718, 1638, 1620, 1257, 1204, 1137, 1049, 695. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 237 (4.41), 206 (4.54). **Smp.** = 57 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.73.

#### 7.2.2.2.7 Versuche zur Synthese von *N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>8</sup>,*N*<sup>9</sup>-Bis-Cbz-Capreomycin-*tert*-butylester **18c,19c**





Ringschluss-Reaktionen, die in Tabelle 2 beschrieben sind, wurden wie folgt durchgeführt:

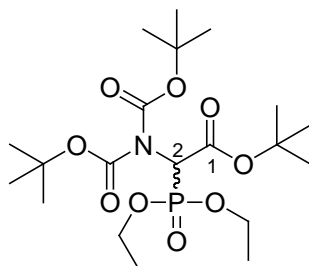
Die Reaktionen wurden unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *Z*-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>8</sup>,*N*<sup>9</sup>-Bis-Cbz-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester **57c** in dem aufgelisteten Lösungsmittel (20 mL/mmol) wurde bei der angegebenen Temperatur die aufgeführte Base gegeben und die Reaktionsmischung für die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde per DC-Kontrolle (Petrolether : Ethylacetat 1:1) verfolgt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat und Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

### 7.2.2.3 Versuch der Synthese von geschütztem (Epi-)Capreomycinin **18d,19d** über zweifach Boc-geschütztes *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroazid **Z-70b**

#### 7.2.2.3.1 Syntheseansätze für das geschützte $\alpha,\beta$ -Didehydroornithin **71d**

##### 7.2.2.3.1.1 Synthese von *rac*-*N,N*-Bis-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester *rac*-**64b**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *N,N*-Bis-Boc-glycin-*tert*-butylester *rac*-**64a** (111 mg, 0.335 mmol) in entgastem Tetrachlorkohlenstoff (5 mL) wurde bei Raumtemperatur *N*-Bromsuccinimid (59 mg, 0.34 mmol) und *Azoisobutyronitril* (5 mg, 0.03 mmol) gegeben und das Gemisch für 2 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (150 mg) in abs. Dichlormethan (5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei Raumtemperatur Triethylphosphit (61 mg, 63  $\mu$ L, 0.37 mmol) langsam getropft. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2.5 h gerührt, und anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 90 mg von verunreinigtem reisoliertem Edukt als farbloses Öl.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *rac-N*-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester ***rac-64a*** (215 mg, 0.586 mmol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (48 mg, 0.39 mmol) in Dioxan (6 mL) wurde bei Raumtemperatur Di-*tert*-butyldicarbonat (255 mg, 1.17 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (30 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:1 → 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 75 mg (0.16 mmol, 28 %) sowie 130 mg eines Gemisches vom Produkt ***rac-64b*** und Edukt ***rac-64a*** im Verhältnis von 2.8 : 1.0 als farbloses Öl.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 2 durchgeführt.

Es wurden 98 mg einer Mischung von *rac-N,N*-Bis-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester ***rac-64b*** und *rac-N*-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester ***rac-64a*** im Verhältnis von 2.8 : 1.0 (Variante 2), 22 mg (0.18 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin, 116 mg (0.534 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 3 mL Dioxan eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:2).

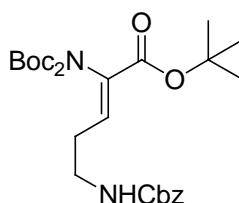
**Ausbeute:** 85 mg eines Gemisches vom Produkt ***rac-64b*** und Edukt ***rac-64a*** im Verhältnis von 1.0 : 1.0 als gelbes Öl .

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.24 (ddd, *J* = 7.1 Hz, 6.7 Hz, 4.8 Hz, 6 H, Et-CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.43 (s, 18 H, *t*-Bu), 4.01-4.14 (m, 4 H, Et-CH<sub>2</sub>), 4.21 (d, *J* = 26.2 Hz, 1 H, H-2).

<sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 16.03 (Et-CH<sub>3</sub>), 27.42 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 57.10 (d, *J* = 160 Hz, C-2), 62.01 (d, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.46 (d, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 82.46 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

155.31 (Boc-C=O), 163.76 (C-1).  $^{31}\text{P-NMR}$  (122 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 16.65$ . **MS** (ESI):  $m/z = 957.4$   $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 490.2176; gef.: 490.2176  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **IR** (ATR):  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2980, 1738, 1703, 1365, 1255, 1137, 1025, 966, 839, 776. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.30$ .

#### 7.2.2.3.1.2 Versuch der Synthese von *Z-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-Bis-Boc-N<sup>5</sup>-Cbz-2,3-didehydroornithin-tert-butylester 71d*



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde analog der AAV 2 (Kap. 7.2.1.2) durchgeführt.

Es wurden 170  $\mu\text{L}$  (0.5 M in Toluol, 95.0  $\mu\text{mol}$ ) Kaliumhexamethyldisilazan-Lösung in 1.7 mL abs. Tetrahydrofuran, 40 mg (86  $\mu\text{mol}$ ) *rac-N,N*-Bis-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64b** in 1.7 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 36 mg (0.17 mmol) *N*-Cbz-1-aminopropanal **27** in 3.4 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 41 mg von verunreinigtem Edukt **rac-64b** als weißer Feststoff.

##### Variante 2:

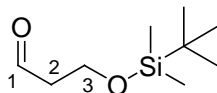
Die Reaktion wurde analog der AAV 2 durchgeführt.

Es wurden 2.4 mg (60 % Mineralöldispersion, 60  $\mu\text{mol}$ ) Natriumhydrid in 1.2 mL abs. Tetrahydrofuran, 28 mg (60  $\mu\text{mol}$ ) *rac-N,N*-Bis-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64b** in 1.2 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 25 mg (0.12 mmol) *N*-Cbz-1-aminopropanal **27** in 2.4 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 18 mg von verunreinigtem Edukt *rac*-**64b** als farbloses Öl.

### 7.2.2.3.2 Synthese des zweifach Boc-geschützten $\alpha,\beta$ -Didehydroazids **70b**

#### 7.2.2.3.2.1 Synthese von *O*-TBDMS-3-hydroxypropanal **29**<sup>[169]</sup>



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

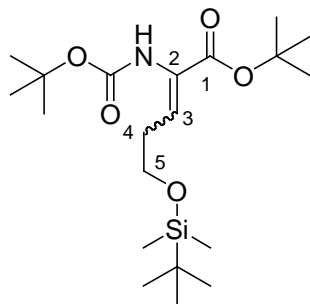
Zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (1.89 g, 1.30 mL, 15.0 mmol) in abs. Dichlormethan (110 mL) wurde abs. Dimethylsulfoxid (1.56 mL, 22.0 mmol) getropft und für 20 min. bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 3-*O*-TBDMS-propan-1,3-diol (1.90 g, 10.0 mmol) in abs. Dichlormethan (10 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h gerührt und dabei auf  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach Zugabe von abs. Triethylamin (6.92 mL, 50.0 mmol) wurde 1 h gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid- und Natriumchloridlösung (je 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung direkt umgesetzt.

**Ausbeute:** 940 mg (5.00 mol, 100 %) eines gelben Öls.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.04 (s, 6 H, (Si(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_2$ ), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ), 2.56 (dt,  $J$  = 6.0 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 2 H, H-2), 3.94 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, H-3), 9.66 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, H-1).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = -5.57 (Si(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_2$ ), 17.73 (SiC(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ), 25.58 (SiC(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ), 46.00 (C-2), 56.97 (C-3), 202.35 (C-1). **MS** (DCI):  $m/z$  (%) = 223 (M+NH $_3$ +NH $_4^+$ , 89), 206 (M+NH $_4^+$ , 100), 188 (M, 10), 149 (3), 91 (2). **IR** (ATR):  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3351, 2928, 2857, 1471, 1255, 1084, 960, 832, 773, 662.

### 7.2.2.3.2.2 Synthese von *N*-Boc-*O*-TBDMS-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **62a**



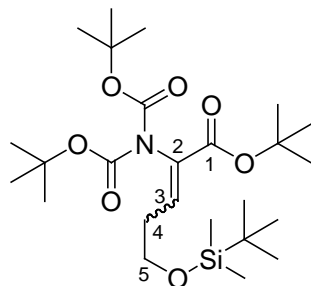
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 2 (Kap. 7.2.1.2) durchgeführt.

Es wurden 456 mg (4.07 mmol) Kalium-*tert*-butanolat, 8 mL in abs. Tetrahydrofuran, 1.42 g (3.87 mmol) *rac*-*N*-Boc-(diethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64a** in 10 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 1.47 g (7.74 mmol) *O*-TBDMS-3-hydroxypropanal **29** in 10 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 6:1).

**Ausbeute:** 1.24 g (3.09 mmol, 79 %) eines Diastereomerenmischungs *Z*:*E* im Verhältnis von 4.5 : 1.0 als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -0.07 (s, 1 × 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.02 (s, 1 × 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.81 (s, 1 × 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (s, 1 × 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (s, 2 × 9 H, *t*-Bu), 1.39 (s, 2 × 9 H, *t*-Bu), 2.24 (dt, *J* = 7.1 Hz, 6.6 Hz, 1 × 2 H, H-4), 2.39 (dt, *J* = 7.4 Hz, 7.0 Hz, 1 × 2 H, H-4), 3.54-3.60 (m, 1 × 2 H, H-5), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 × 2 H, H-5), 5.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 × 1 H, H-3), 6.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 × 1 H, H-3), 8.15 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH), 8.55 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -5.45 (2 × Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.81 (2 × SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.69 (2 × SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.54 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.92 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.33 (2 × C-4), 61.12 (2 × C-5), 78.48 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.87 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 129.99 (2 × C-3), 153.39 (2 × Boc-C=O), 163.53 (2 × C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 424.3 [M+Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 424.2490; gef.: 424.2491 [M+Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 6:1): R<sub>f</sub> = 0.42.

### 7.2.2.3.2.3 Synthese von *N,N*-Bis-Boc-*O*-TBDMS-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **62b**



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

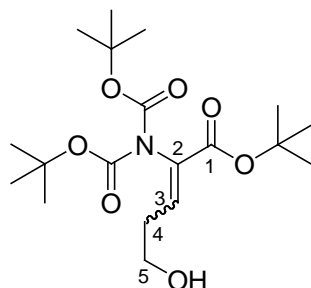
Eine Lösung von *N*-Boc-*O*-TBDMS-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **62a** (894 mg, 2.23 mmol), Di-*tert*-butyldicarbonat (1.07 g, 4.90 mmol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (57 mg, 0.47 mmol) in abs. Acetonitril (11 mL) wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether (20 mL) sowie 1 M wässrige Kaliumhydrogensulfatlösung (10 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit 1 M wässriger Kaliumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Natriumchloridlösung (je 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 20:1 → 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 891 mg (1.78 mmol, 80 %) eines Diastereomerengemisches *Z*:*E* im Verhältnis von 9:2 als farbloses Öl, das bei -20 °C erstarrte.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 0.02 (s, 2 × 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (s, 2 × 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (s, 2 × 18 H, *t*-Bu), 1.41 (s, 2 × 9 H, *t*-Bu), 2.20 (dt, *J* = 7.2 Hz, 6.6 Hz, 1 × 2 H, H-4), 2.73 (dt, *J* = 7.4 Hz, 6.75 Hz, 1 × 2 H, H-4), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 × 2 H, H-5), 6.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 × 1 H, H-3), 6.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 × 1 H, H-3). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -5.51 (2 × Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.79 (2 × SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.62 (1 × SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.23 (1 × SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.31 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.36 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.48 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.79 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.75 (1 × C-4), 31.37 (1 × C-4), 60.29 (1 × C-5), 61.25 (1 × C-5), 80.56 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.61 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.78 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 130.74 (2 × C-2), 136.76 (2 × C-3), 149.80 (1 × Boc-C=O), 150.46 (1 × Boc-C=O), 161.98 (2 × C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 524.3 [M+Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 524.3014; gef.: 524.3017 [M+Na]<sup>+</sup>. **DC**

(Petrolether : Ethylacetat 15:1):  $R_f = 0.23$ .

#### 7.2.2.3.2.4 Synthese von *N,N*-Bis-Boc-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **61c**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *N,N*-Bis-Boc-*O*-TBDMS-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **62b** (164 mg, 0.327 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (4 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (155 mg, 0.491 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (0.5 mL) getropft. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und per DC (Petrolether : Ethylacetat 8:1) verfolgt. Nach 2.5 h wurde 180 mg (0.571 mmol) Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat hinzugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für 11 h gerührt. Die Reaktion durch Zugabe von Wasser (20 mL) und Diethylether (50 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung ( $2 \times 20$  mL) sowie Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 12:1  $\rightarrow$  1:2) gereinigt.

**Ausbeute:** 70 mg (0.18 mmol, 55 %) eines Diastereomeregemisches *Z:E* im Verhältnis von 10.0:1.0 als gelbes Öl.

##### Variante 2:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

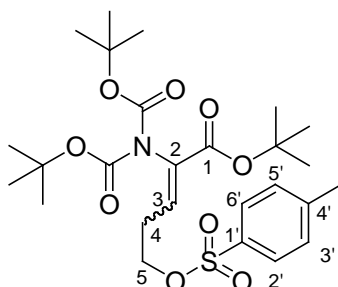
Zu einer Lösung von *N,N*-Bis-Boc-*O*-TBDMS-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **62b** (161 mg, 0.321 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (6 mL) wurde bei 0 °C der HF•Pyridin-Komplex

(70 : 30, 348 mg, 305  $\mu$ L, 9.17 mmol) gegeben. Nach 30 min. wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion per DC-Kontrolle (Petrolether : Ethylacetat 1:1) nach 5 h beendet. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 0 °C mit Diethylether (30 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 119 mg (0.307 mmol, 96 %) eines Diastereomergemisches *Z:E* im Verhältnis von 4.6:1.0 als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.37 (s,  $2 \times 18$  H, *t*-Bu), 1.41 (s,  $2 \times 9$  H, *t*-Bu), 2.17 (dt,  $J$  = 7.4 Hz, 6.6 Hz,  $1 \times 2$  H, H-4), 2.68 (dt,  $J$  = 7.5 Hz, 6.8 Hz,  $1 \times 2$  H, H-4), 3.45 (td,  $J$  = 6.6 Hz, 5.3 Hz,  $2 \times 2$  H, H-5), 4.60 (t,  $J$  = 5.4 Hz,  $1 \times 1$  H, OH), 4.67 (t,  $J$  = 5.3 Hz,  $1 \times 1$  H, OH), 6.15 (t,  $J$  = 7.5 Hz,  $1 \times 1$  H, H-3), 6.72 (t,  $J$  = 7.4 Hz,  $1 \times 1$  H, H-3).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 27.34 ( $2 \times \text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.40 ( $1 \times \text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.51 ( $1 \times \text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 31.09 ( $2 \times \text{C-4}$ ), 58.52 ( $2 \times \text{C-5}$ ), 80.51 ( $1 \times \underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.60 ( $1 \times \underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.64 ( $1 \times \underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.71 ( $1 \times \underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 130.59 ( $2 \times \text{C-2}$ ), 137.43 ( $2 \times \text{C-3}$ ), 149.83 ( $2 \times \text{Boc-C=O}$ ), 162.12 ( $2 \times \text{C-1}$ ). **MS** (ESI):  $m/z$  = 410.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 410.2149; gef.: 410.2147  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f$  = 0.35.

#### 7.2.2.3.2.5 Synthese von *N,N*-Bis-Boc-*O*-tosyl-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **69c**



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *N,N*-Bis-Boc-2-amino-5-hydroxypent-2-ensäure-*tert*-butylester **61c** (101 mg, 0.261 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) wurden bei 0 °C abs. Pyridin (41 mg, 42  $\mu$ L,

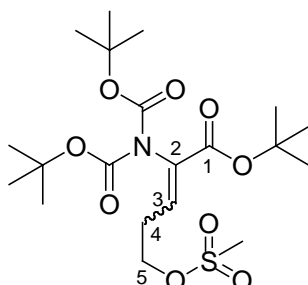


0.52 mmol) und Tosylchlorid (63 mg, 0.33 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 9 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser (20 mL) versetzt und mit Dichlormethan ( $2 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N Salzsäure, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 160 mg von verunreinigtem Produkt als Diastereomerenmischung *Z:E* im Verhältnis 4.0:1.0 als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 118 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.36 (s,  $2 \times 18$  H, *t*-Bu), 1.41 (s,  $2 \times 9$  H, *t*-Bu), 2.16 (dt,  $J = 7.4$  Hz, 6.6 Hz,  $1 \times 2$  H, H-4), 2.27 (s,  $1 \times 3$  H, Me), 2.40 (s,  $1 \times 3$  H, Me), 2.67 (dt,  $J = 7.5$  Hz, 6.8 Hz,  $1 \times 2$  H, H-4), 3.45 (t,  $J = 6.6$  Hz,  $2 \times 2$  H, H-5), 6.14 (t,  $J = 7.5$  Hz,  $1 \times 1$  H, H-3), 6.71 (t,  $J = 7.4$  Hz,  $1 \times 1$  H, H-3), 7.09 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $2 \times 2$  H, H-3', H-5'), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $2 \times 2$  H, H-2', H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 20.70 ( $2 \times$  Me), 27.29 ( $1 \times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.38 ( $1 \times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.43 ( $1 \times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.55 ( $1 \times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.12 ( $2 \times$  C-4), 58.54 ( $2 \times$  C-5), 80.55 ( $2 \times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.75 ( $2 \times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 125.44 ( $2 \times$  C-2', C-6'), 128.07 ( $2 \times$  C-3', C-5'), 130.61 ( $2 \times$  C-2), 137.48 ( $2 \times$  C-4'), 137.89 ( $2 \times$  C-3), 149.87 ( $2 \times$  Boc-C=O), 162.16 ( $2 \times$  C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 564.3 [M+Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 564.2238; gef.: 564.2251 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 7.2.2.3.2.6 Synthese von *N,N*-Bis-Boc-*O*-mesyl-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester 69d



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

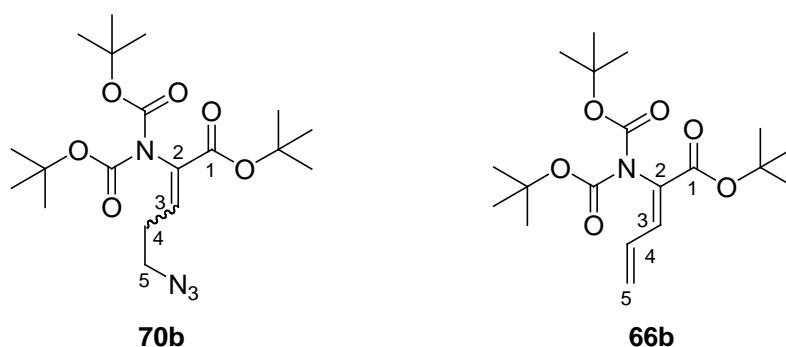
Zu einer Lösung von *N,N*-Bis-Boc-2-amino-5-hydroxypent-2-ensäure-*tert*-butylester **61c** (54 mg, 0.14 mmol) und abs. Triethylamin (28 mg, 39  $\mu$ L, 0.28 mmol) in abs. Dichlormethan (5 mL) wurde

bei 0 °C Methansulfonylchlorid (19 mg, 13  $\mu$ L, 0.17 mmol) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2  $\times$  20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 75 mg von verunreinigtem Produkt als Diastereomergemisch *Z:E* im Verhältnis 4.7:1.0 als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 65 mg).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.37 (s, 2  $\times$  18 H, *t*-Bu), 1.41 (s, 2  $\times$  9 H, *t*-Bu), 2.40-2.49 (m, 1  $\times$  2 H, H-4), 2.95 (dt,  $J$  = 7.4 Hz, 6.3 Hz, 1  $\times$  2 H, H-4), 3.12 (s, 1  $\times$  3 H, Me), 3.14 (s, 1  $\times$  3 H, Me), 4.28 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2  $\times$  2 H, H-5), 6.16 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1  $\times$  1 H, H-3), 6.68 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1  $\times$  1 H, H-3).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 27.85 (2  $\times$  C(CH $_3$ ) $_3$ ), 27.93 (2  $\times$  C-4), 28.05 (2  $\times$  C(CH $_3$ ) $_3$ ), 37.14 (1  $\times$  Me), 37.21 (1  $\times$  Me), 68.38 (2  $\times$  C-5), 81.43 (1  $\times$  C(CH $_3$ ) $_3$ ), 82.44 (1  $\times$  C(CH $_3$ ) $_3$ ), 82.50 (1  $\times$  C(CH $_3$ ) $_3$ ), 82.61 (1  $\times$  C(CH $_3$ ) $_3$ ), 132.30 (2  $\times$  C-2), 135.60 (2  $\times$  C-3), 150.14 (2  $\times$  Boc-C=O), 162.38 (2  $\times$  C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 953.4 [2M+Na] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 488.1925; gef.: 488.1941 [M+Na] $^+$ . **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f$  = 0.36.

#### 7.2.2.3.2.7 Synthese von *N,N*-Bis-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **70b**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *N,N*-Bis-Boc-*O*-mesyl-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **69d** (55 mg, 0.12 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (3 mL) wurde bei Raumtemperatur

Tetra-*n*-butylammoniumazid (168 mg, 0.591 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet und die Lösung mit Diethylether ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 40 mg eines Gemisches vom Produkt **70b** und dem Nebenprodukt **66b** im Verhältnis von 3.0 : 4.0 als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 50 mg).

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 71 mg (0.13 mmol) *N,N*-Bis-Boc-*O*-tosyl-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **69c** (Abweichung von Variante 1), 56 mg (0.20 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumazid sowie 3 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 8 h (Abweichung von Variante 1) bei Raumtemperatur gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 7:1).

**Ausbeute:** 20 mg eines Gemisches vom Produkt **70b** und dem Nebenprodukt **66b** im Verhältnis von 0.7 : 1.0 als gelbes Öl sowie 19 mg von Nebenprodukt **61c** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 54 mg).

#### Variante 3:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *N,N*-Bis-Boc-*O*-tosyl-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **69c** (155 mg, 0.260 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (2 mL) wurde bei Raumtemperatur Natriumazid (19 mg, 0.29 mmol) und 15-Krone-5-ether (12  $\mu$ L) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet und mit Ethylacetat ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Zitronensäurelösung, Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Natriumchloridlösung (je 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether  $\rightarrow$  Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 49 mg eines Gemisches vom Edukt **69c** sowie Zersetzungsprodukten als farbloses Öl und 81 mg eines Diastereomerengemisches *Z:E* vom Nebenprodukt **61c** im Verhältnis von 5.2:1.0 als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 107 mg).

*Variante 4:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 3 durchgeführt.

Es wurden 45 mg (0.083 mmol) *N,N*-Bis-Boc-*O*-tosyl-2-amino-5-hydroxy-pent-2-ensäure-*tert*-butylester **69c**, 6 mg (0.09 mmol) Natriumazid und 2 Tropfen 15-Krone-5-ether eingesetzt. Die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur, 6.5 h bei 50 °C und für 21 h bei 80 °C gerührt (Abweichung von Variante 3).

**Ausbeute:** 41 mg eines Gemisches vom Produkt **70b** und dem Nebenprodukt **66b** im Verhältnis von 3.0 : 4.0 sowie Zersetzungsprodukten als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 33 mg).

*Variante 5:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *Z-N*-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70c** (1.29 g, 4.14 mmol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (50 mg, 0.41 mmol) in abs. Acetonitril (12 mL) wurde bei Raumtemperatur Di-*tert*-butyldicarbonat (1.98 g, 9.10 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (40 mL) sowie wässriger Kaliumhydrogensulfatlösung (1 N, 20 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit wässriger 1 N Kaliumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Natriumchloridlösung (je 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 10:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.57 g (3.80 mmol, 92 %) als farbloses Öl.

*Analytische Daten von Z-N,N-Bis-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-tert-butylester Z-70b:*

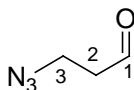
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.37 (s, 18 H, *t*-Bu), 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.29 (dt, *J* = 7.3 Hz,

6.6 Hz, 2 H, H-4), 3.44 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, H-5), 6.65 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, H-3).  $^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 27.04$  (C-4), 27.31 (C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ), 27.48 (C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ), 48.64 (C-5), 80.80 (C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ), 81.94 (C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ), 131.47 (C-2), 136.34 (C-3), 149.66 (Boc-C=O), 161.88 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z = 847.6$  [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 435.2214; gef.: 435.2218 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . **IR** (ATR):  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2979, 2097, 1795, 1717, 1366, 1273, 1250, 1150, 1092, 849. **UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) [nm]: 216 (4.01). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 10:1):  $R_f = 0.23$ .

*Analytische Daten von N,N-Bis-Boc-2-aminopenta-2,4-diensäure-tert-butylester 66b:*

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.35$  (s, 18 H, *t*-Bu), 1.43 (s, 9 H, *t*-Bu), 5.59 (ddd,  $J = 10.2$  Hz, 1.8 Hz, 0.7 Hz, 1 H, H-5), 5.82 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1.8 Hz, 0.7 Hz, 1 H, H-5), 6.34 (ddd,  $J = 16.9$  Hz, 11.1 Hz, 10.2 Hz, 1 H, H-4), 7.06 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H, H-3). **MS** (ESI):  $m/z = 392.2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 392.2044; gef.: 392.2052 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.71$ .

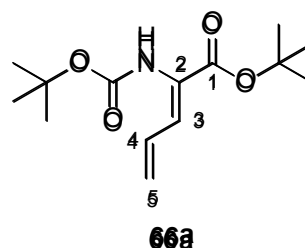
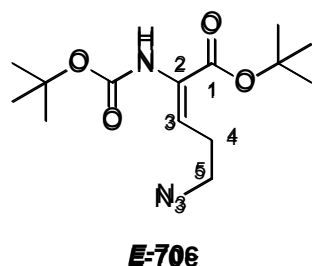
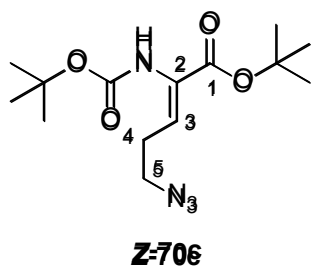
#### 7.2.2.3.2.8 Synthese von 3-Azidopropanal **86**<sup>[102]</sup>



Zu einer Lösung von Acrolein (5.60 g, 6.67 mL, 100 mmol) in Essigsäure (15 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Natriumazid (9.75 g, 150 mmol) in Wasser (37.5 mL) über 1 h langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit Diethylether (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung sowie Wasser (je 40 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt.

**Ausbeute:** 7.86 g von verunreinigtem Produkt als rote Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2.73$  (td,  $J = 6.2$  Hz, 1.1 Hz, 2 H, H-2), 3.56 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H, H-3), 9.65 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-1).  $^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 41.98$  (C-2), 44.13 (C-3), 201.27 (C-1).

7.2.2.3.2.9 Synthese von *N*-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester 70c

Ringschluss-Reaktionen, die in Tabelle 4 beschrieben sind, wurden gemäß der AAV 2 (Kap. 7.2.1.2) durchgeführt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 6:1). Für Reaktion 6 erfolgte die Reaktandenzugabe bei 0 °C (Abweichung von der AAV).

*Analytische Daten von Z-N-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-tert-butylester Z-70c:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.47 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.45 (dt, *J* = 7.4 Hz, 6.9 Hz, 2 H, H-4), 3.41 (t, *J* = 6.9 Hz 2 H, H-5), 6.19 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 6.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, H-3).  
**<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.98 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.48 (C-4), 49.99 (C-5), 80.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.04 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 128.48 (C-3), 128.65 (C-2), 153.06 (Boc-C=O), 163.59 (C-1).  
**MS** (ESI): *m/z* = 335.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 335.1690; gef.: 335.1690 [M + Na]<sup>+</sup>.  
**IR** (ATR): ν [cm<sup>-1</sup>]: 3308, 2980, 2097, 1688, 1493, 1367, 1246, 1146, 847, 778. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 231 (3.85). **Smp.** = 57 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:1): R<sub>f</sub> = 0.42.

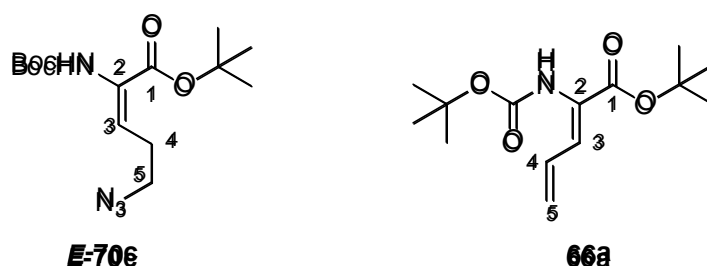
*Analytische Daten von E-N-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-tert-butylester E-70c:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.52 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.79 (dt, *J* = 7.5 Hz, 7.3 Hz, 2 H, H-4), 3.35 (t, *J* = 7.4 Hz 2 H, H-5), 6.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H-3), 6.74 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH).  
**<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.01 (C-4), 28.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.25 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.96 (C-5), 80.30 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.31 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 121.25 (C-3), 127.98 (C-2), 153.00 (Boc-C=O), 163.07 (C-1).  
**MS** (ESI): *m/z* = 335.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 335.1690; gef.: 335.1690 [M + Na]<sup>+</sup>.  
**DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:1): R<sub>f</sub> = 0.42.

Analytische Daten von *N*-Boc-2-aminopenta-2,4-diensäure-*tert*-butylester **66a**:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.47 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.51 (s, 9 H, *t*-Bu), 5.41 (dd,  $J$  = 10.1 Hz, 1.6 Hz, 1 H, H-5), 5.53 (dd,  $J$  = 16.9 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H-5), 6.25 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 6.56 (ddd,  $J$  = 16.9 Hz, 11.2 Hz, 10.1 Hz, 1 H, H-4), 6.81 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1 H, H-3). **MS** (ESI):  $m/z$  = 561.2  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 292.1519; gef.: 292.1520  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f$  = 0.77.

#### 7.2.2.3.2.10 Versuch der Isomerisierung von *Z*-*N*-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70c**



Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von *Z*-*N*-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70c** (200 mg, 0.641 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (20 mL) wurde Natriumhydrid (18 mg, 60 % Mineralöldispersion, 0.77 mmol) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 17 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (15 mL) und Ethylacetat (50 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 172 mg des Nebenproduktes **66a** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 172 mg).

Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

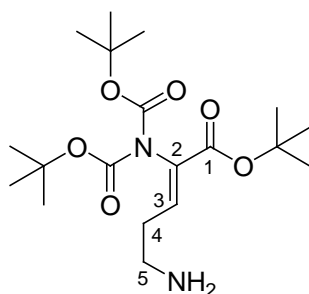
Es wurden 77 mg (0.25 mmol) *Z*-*N*-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70c** in

3 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 0.49 mL (0.5 M in Toluol, 0.25 mmol) Kaliumhexamethyldisilazan-Lösung (Abweichung von der Variante 1) eingesetzt.

**Ausbeute:** 53 mg (0.20 mmol, 79 %) des Nebenproduktes **66a** als gelbes Öl.

### 7.2.2.3.3 Versuch der Synthese von racemischem (Epi-)Capreomycinidin *rac*-**18d,19d**

#### 7.2.2.3.3.1 Synthese von *Z*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71e**



#### Variante 1 :

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap 7.2.1.4) durchgeführt.

Es wurden 605 mg (1.47 mmol) *Z,N,N*-Bis-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70b**, 0.6 mL Wasser, 769 mg (2.94 mmol) Triphenylphosphin und 15 mL Tetrahydrofuran verwendet.

**Ausbeute:** 445 mg eines Gemisches vom Produkt **Z-71e** und Triphenylphosphinoxid im Verhältnis 8.9 : 1.0 als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 567 mg).

#### Variante 2 :

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap 7.2.1.4) durchgeführt.

Es wurden 1.56 g (3.79 mmol) *Z,N,N*-Bis-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70b**, 1.5 mL Wasser, 1.99 g (7.58 mmol) Triphenylphosphin und 38 mL Tetrahydrofuran verwendet.

**Ausbeute:** 995 mg eines Gemisches vom Produkt **Z-71e**, dem Nebenprodukt **Z-71e** und Triphenylphosphinoxid im Verhältnis 8.9 : 4.5 : 1.0 als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 1.46 g).



## Variante 3:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap 7.2.1.4) durchgeführt.

Es wurden 1.04 g (2.52 mmol) *Z*-*N,N*-Bis-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70b**, 1.32 g (5.05 mmol) Triphenylphosphin, 25 mL Tetrahydrofuran sowie 1.0 mL Wasser verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 mL) aufgenommen und mit verdünnter Essigsäure (10 %, 3 × 40 mL, Abweichung von der AAV) extrahiert. Die weitere Aufarbeitung wurde gemäß der AAV durchgeführt.

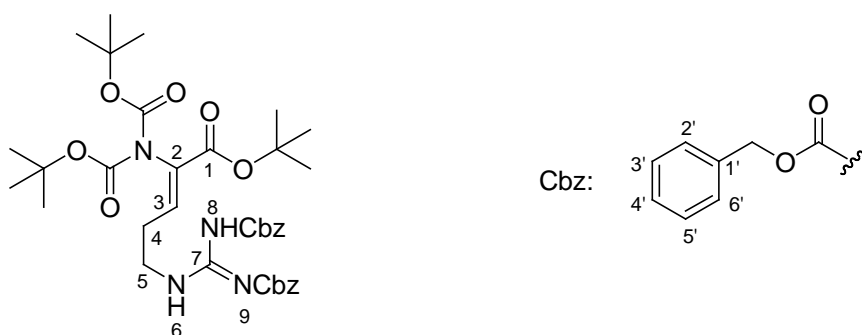
**Ausbeute:** 792 mg von verunreinigtem Produkt **Z-71e** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 973 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.36 (s, 18 H, *t*-Bu), 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.09 (dt, *J* = 7.5 Hz, 6.9 Hz, 2 H, H-4), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, H-5), 3.10 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 27.36 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.55 (C-4), 39.63 (C-5), 80.49 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.71 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 130.50 (C-2), 138.41 (C-3), 149.85 (Boc-C=O), 162.15 (C-1).

**MS** (ESI): *m/z* = 773.6 [2M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 409.2309; gef.: 409.2304 [M + Na]<sup>+</sup>.

### 7.2.2.3.3.2 Synthese von *Z*-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-*N*<sup>8</sup>,*N*<sup>9</sup>-Bis-Cbz-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester **Z-57d**



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

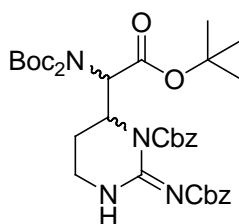
Es wurden 488 mg (1.26 mmol) *Z*-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71e**, 588 mg (1.64 mmol) *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylisothioharnstoff **33b**, 383 mg (525 μL, 3.79 mmol) abs. Triethylamin, 173 mg (0.675 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 6.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch

Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 10:1 → 1:2).

**Ausbeute:** 642 mg (0.922 mmol, 50 % über 2 Stufen von **Z-70b**) als farbloser Schaum.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.31 (s, 18 H, *t*-Bu), 1.38 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.30 (dt, *J* = 7.0 Hz, 6.6 Hz, 2 H, H-4), 3.46 (td, *J* = 6.6 Hz, 6.0 Hz, 2 H, H-5), 5.00 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.18 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H-3), 7.24-7.41 (m, 10 H, Ph-H), 8.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, NH-6), 11.58 (s, 1 H, NH-8). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 27.19 (C-4), 27.26 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.48 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.48 (C-5), 66.27 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.45 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 80.55 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.72 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.65 (C-2', C-6'), 127.78 (C-2', C-6'), 128.02 (C-4'), 128.18 (C-4'), 128.36 (C-3', C-5'), 128.42 (C-3', C-5'), 131.02 (C-2), 135.06 (C-1'), 136.75 (C-1'), 137.22 (C-3), 149.63 (Boc-C=O), 152.32 (Guanidin-C), 155.08 (Cbz-C=O), 161.98 (Cbz-C=O), 162.93 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 719.4 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 719.3263; gef.: 719.3274 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν [cm<sup>-1</sup>]: 2978, 1719, 1638, 1366, 1249, 1151, 1094, 1047, 734, 696. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 273 (4.48), 240 (4.45), 206 (4.57). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.53.

### 7.2.2.3.3 Versuch der Synthese von *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-*N*<sup>8</sup>,*N*<sup>9</sup>-Bis-Cbz-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester **18d,19d**



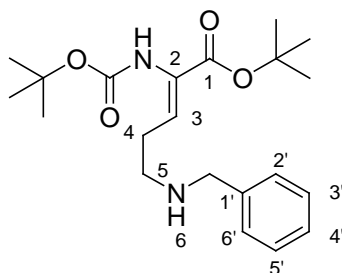
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem *Z*-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-*N*<sup>8</sup>,*N*<sup>9</sup>-Bis-Cbz-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester **Z-57d** (95 mg, 0.14 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (3 mL) wurde bei Raumtemperatur 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (21 mg, 21 μL, 0.14 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 4 d bei Raumtemperatur und für 17 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 10:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 46 mg von verunreinigtem reisoliertem Edukt als farbloses Öl.

### 7.2.2.3.4 Versuch der Synthese von racemischem (Epi-)Capreomycin *rac*-18e,19e

#### 7.2.2.3.4.1 Synthese von *Z*-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>6</sup>-Benzyl-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester *Z*-71f



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

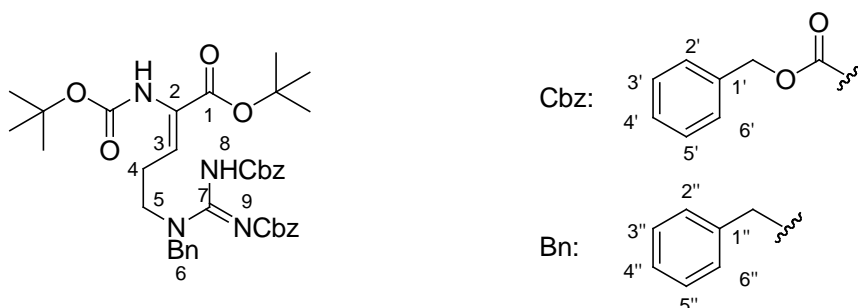
Zu einer Lösung von verunreinigtem *Z*-*N*<sup>2</sup>-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71c** (694 mg) in abs. Dichlormethan (20 mL) wurde bei Raumtemperatur Molekularsieb (0.4 nm) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Anschließend wurde Benzylaldehyd (259 mg, 247  $\mu$ L, 2.45 mmol) bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol (20 mL) aufgenommen. Bei 0 °C wurde Natriumborhydrid (229 mg, 6.07 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 3 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL), Wasser (10 mL) sowie Ethylacetat (30 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2  $\times$  15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (25 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

**Ausbeute:** 750 mg von verunreinigtem Produkt **Z-71f** als gelbes Öl (100 %-Ausbeute: 913 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.39 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.42 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.29 (dt,  $J$  = 7.2 Hz, 7.0 Hz, 2 H, H-4), 2.65 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, H-5), 3.76 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.14 (s<sub>br</sub>, 1 H, NHBn), 6.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, H-3), 7.20-7.38 (m, 5 H, Ph-H), 8.39 (s<sub>br</sub>, 1 H, NHBoc). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 26.77 (C-4), 27.56 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.96 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.71 (C-5), 52.16 (Bn-CH<sub>2</sub>), 78.51 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.92 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.30 (C-2', C-6'), 127.89 (C-4'), 128.05 (C-3', C-5'), 129.83 (C-3),

131.44 (C-2), 142.43 (C-1'), 153.50 (Boc-C=O), 163.70 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z = 377.2 [M + H]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 377.2435; gef.: 377.2433  $[M + H]^+$ .

#### 7.2.2.3.4.2 Synthese von *Z-N<sup>2</sup>-Boc-N<sup>6</sup>-Benzyl-N<sup>8,9</sup>-Bis-Cbz-2,3-didehydroarginin-tert-butylester Z-57f*



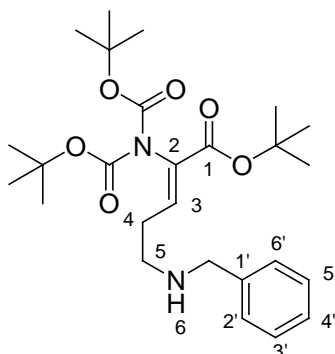
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

Es wurden 702 mg (1.87 mmol) *Z-N<sup>2</sup>-Boc-N<sup>6</sup>-Benzyl-2,3-didehydroornithin-tert-butylester Z-71f*, 869 mg (2.43 mmol) *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylisothioharnstoff **33b**, 566 mg (775  $\mu$ L, 5.60 mmol) abs. Triethylamin, 669 mg (2.61 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 9.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 4:1  $\rightarrow$  1:1).

**Ausbeute:** 820 mg von verunreinigtem Produkt **Z-57f** als weißer Schaum (100 % Ausbeute: 1.28 g).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.39$  (s, 9 H, *t*-Bu), 1.42 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.39 (dt,  $J = 7.4$  Hz, 7.0 Hz, 2 H, H-4), 3.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, H-5), 4.62 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.08 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, H-3), 7.19-7.42 (m, 15 H, Ph-H), 8.28 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH-2), 10.07 (s, 1 H, NH-8). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 25.41$  (C-4), 27.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.95 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.47 (C-5), 50.51 (Bn-CH<sub>2</sub>), 66.17 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 78.63 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.04 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.86 (Bn-C-4''), 127.34 (Cbz-C-2', C-6''), 127.57 (Cbz-C-4'), 127.67 (Bn-C-2'', C-6''), 127.96 (Bn-C-3'', C-5''), 128.19 (Cbz-C-3', C-5'), 128.36 (C-2), 130.27 (C-3), 135.78 (Cbz-C-1'), 136.75 (Bn-C-1''), 150.98 (Boc-C=O), 152.30 (Guanidin-C), 153.26 (Cbz-C=O), 163.30 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z = 709.3 [M + Na]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 709.3208; gef.: 709.3206  $[M + Na]^+$ . **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.70$ .

### 7.2.2.3.4.3 Synthese von *Z*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc- $N^6$ -Benzyl-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71g**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem *Z*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71e** (242 mg), Benzaldehyd (67 mg, 63  $\mu$ L) und Essigsäure (188 mg, 179  $\mu$ L) in abs. Dichlormethan (12 mL) wurde bei Raumtemperatur Natriumcyanoborhydrid (158 mg, 2.51 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Ethylacetat (20 mL) und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 4:1  $\rightarrow$  1:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 112 mg von verunreinigtem Produkt **Z-71g** als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 810 mg).

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem *Z*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71e** (422 mg) in abs. Dichlormethan (10 mL) wurde bei Raumtemperatur Molekularsieb (0.4 nm) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Anschließend wurde Benzaldehyd (116 mg, 110  $\mu$ L, 1.09 mmol) bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 19 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol (10 mL) aufgenommen, bei 0 °C Natriumborhydrid (103 mg, 2.73 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 6 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) und Ethylacetat (25 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (25 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 420 mg von verunreinigtem Produkt **Z-71g** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 764 mg).

*Variante 3:*

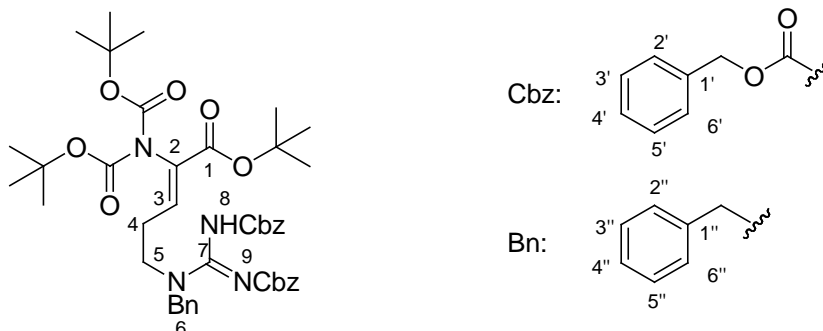
Die Reaktion wurde analog zu Variante 2 durchgeführt.

Es wurden 1.10 g verunreinigter *Z-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>*-Bis-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71e**, 478 µL (504 mg, 4.75 mmol) Benzaldehyd und 25 ml Dichlormethan sowie 2 × 896 mg (23.8 mmol) Natriumborhydrid (Abstand 4 h) und 25 mL Methanol verwendet. Die Reaktionslösung wurde insgesamt für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 748 mg von verunreinigtem Produkt **Z-71g** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 2.27 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.34 (s, 18 H, *t*-Bu), 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.18 (dt, *J* = 7.4 Hz, 7.0 Hz, 2 H, H-4), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, H-5), 3.67 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 6.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, H-3), 7.13-7.30 (m, 5 H, Ph-CH). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 27.26 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.45 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.92 (C-4), 46.30 (C-5), 52.71 (Bn-CH<sub>2</sub>), 80.29 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.23 (C-2', C-6'), 127.60 (C-4'), 127.77 (C-3', C-5'), 130.30 (C-2), 138.28 (C-3), 140.42 (C-1'), 149.69 (Boc-C=O), 161.99 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 499.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 499.2779; gef.: 499.2785 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.18.

#### 7.2.2.3.4.4 Synthese von *Z*-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-*N*<sup>6</sup>-Benzyl-*N*<sup>8,9</sup>-Bis-Cbz-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester *Z*-57e



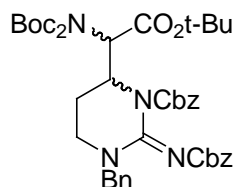
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

Es wurden 775 mg verunreinigter *Z*-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-*N*<sup>6</sup>-Benzyl-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71g**, 758 mg (2.12 mmol) *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylisothioharnstoff **33b**, 493 mg (676  $\mu$ L, 4.88 mmol) abs. Triethylamin, 584 mg (2.28 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 8 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 6:1  $\rightarrow$  3:1).

**Ausbeute:** 991 mg (1.26 mmol, 42 % über 3 Stufen von **Z-70b**) als gelber Schaum.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.32 (s, 18 H, *t*-Bu), 1.39 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.27 (dt,  $J$  = 7.6 Hz, 7.1 Hz, 2 H, H-4), 3.42 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, H-5), 4.62 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.90 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.03 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.59 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, H-3), 7.17-7.33 (m, 15 H, Ph-H), 10.05 (s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 25.85 (C-4), 27.33 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.80 (C-5), 50.41 (Bn-CH<sub>2</sub>), 66.22 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 80.69 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.81 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.18 (Bn-C-4''), 126.86 (Cbz-C-2', C-6''), 127.60 (Cbz-C-4'), 127.78 (Bn-C-2'', C-6''), 128.03 (Bn-C-3'', C-5''), 128.28 (Cbz-C-3', C-5'), 130.93 (C-2), 136.03 (Cbz-C-1'), 136.61 (C-3), 136.77 (Bn-C-1''), 149.45 (Boc-C=O), 152.28 (Guanidin-C), 153.26 (Cbz-C=O), 161.76 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 809.4 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 809.3732; gef.: 809.3736 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 2977, 1718, 1602, 1454, 1366, 1250, 1150, 1090, 733, 696. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 251 (4.26), 207 (4.61). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f$  = 0.71.

### 7.2.2.3.4.5 Versuch der Synthese von $N^2,N^2$ -Bis-Boc- $N^6$ -Benzyl- $N^8,N^9$ -Bis-Cbz-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester *rac*-18e,19e



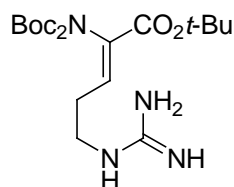
Ringschluss-Reaktionen, die in Tabelle 5 beschrieben sind, wurden wie folgt durchgeführt:

Die Reaktionen wurden unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *Z*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc- $N^6$ -Benzyl- $N^8,N^9$ -Bis-Cbz-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester **Z-57e** in dem aufgelisteten Lösungsmittel (10 mL/mmol) wurde bei der angegebenen Temperatur das aufgeführte Reagenz gegeben und die Reaktionsmischung für die angegebene Zeit bei der aufgelisteten Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde per DC-Kontrolle (Petrolether : Ethylacetat 1:1) verfolgt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat und Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die erhaltenen Rohprodukte wurden mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht.

### 7.2.2.3.5 Synthese von racemischem (Epi-)Capreomycin *rac*-18,19

#### 7.2.2.3.5.1 Versuch der Synthese von *Z*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester **Z-57g**



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

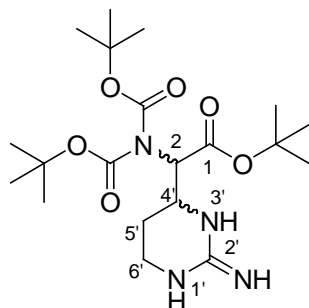
Zu einer Lösung von *Z*- $N^2$ -Boc- $N^8,N^9$ -Bis-Cbz-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-57d** (227 mg, 0.540 mmol) in abs. Dichlormethan (15 mL) wurden bei Raumtemperatur Triethylsilan (337 mg, 337  $\mu\text{L}$ , 2.90 mmol), abs. Triethylamin (65 mg, 90  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol) sowie Palladium(II)-chlorid (10 mg, 0.05 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt



und für 2 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 80 mg von verunreinigtem reisolierten Edukt **Z-57d** als gelbes Öl.

#### 7.2.2.3.5.2 Synthese von *rac*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester **rac-18f,19f**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde analog der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt.

Es wurden 217 mg verunreinigter *Z*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71e**, 114 mg (156  $\mu$ L, 1.12 mmol) abs. Triethylamin, 165 mg (1.12 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinmonohydrochlorid **87** sowie 5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1  $\rightarrow$  4:1).

**Ausbeute:** 215 mg einer Mischung vom Produkt **rac-18f,19f** und dem *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **Z-57g** im Verhältnis von 1.0 : 1.1 (100 % Ausbeute: 353 mg) als weißer Feststoff.

##### Variante 2:

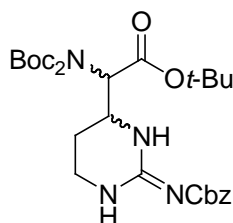
Die Reaktion wurde analog der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt.

Es wurden 511 mg verunreinigter *Z*- $N^2,N^2$ -Bis-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71e**, 668 mg (916  $\mu$ L, 2.65 mmol) abs. Triethylamin, 388 mg (2.65 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinmonohydrochlorid **87** sowie 13 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 4 d bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der Variante 1), und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 19:1  $\rightarrow$  9:1).

**Ausbeute:** 340 mg (0.794 mmol, 49 % über 2 Stufen von **Z-70b**) von 2 diastereomeren Enantiomenrennpaaren im Verhältnis von 1.8 : 1.0 als gelber Schaum.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.39 (s, 2 × 18 H, *t*-Bu), 1.40 (s, 1 × 9 H, *t*-Bu), 1.45 (s, 1 × 9 H, *t*-Bu), 1.96-2.02 (m, 2 × 2 H, H-5'), 3.21-3.28 (m, 2 × 2 H, H-6'), 3.98-4.07 (m, 2 × 1 H, H-4'), 4.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 × 1 H, H-2), 4.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 × 1 H, H-2), 7.01 (s, 1 × 2 H, NH-2'), 7.09 (s, 1 × 2 H, NH-2'), 7.51 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-3'), 7.56 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-3'), 8.13 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-1'), 8.19 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-1'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 22.82 (2 × C-5'), 27.40 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.46 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.52 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.23 (1 × C-6'), 35.03 (1 × C-6'), 46.76 (1 × C-4'), 47.34 (1 × C-4'), 60.03 (1 × C-2), 60.32 (1 × C-2), 81.60 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.04 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.01 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.42 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 151.76 (1 × Boc-C=O), 151.84 (1 × Boc-C=O), 153.61 (2 × Guanidin-C), 153.95 (2 × Boc-C=O), 166.87 (2 × C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 429.3 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 429.2708; gef.: 429.2707 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.45.

### 7.2.2.3.5.3 Versuch der Synthese von *rac*-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-*N*<sup>2</sup>'-Cbz-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester *rac*-18h,19h



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von *rac*-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester ***rac*-18f,19f** (55 mg, 0.13 mmol) und Benzylchlorformiat (22 mg, 18 μL, 0.13 mmol) in abs. Methanol (2.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Iod (0.7 mg, 3 μmol) gegeben und die Reaktionslösung für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Diethylether (10 mL) hinzugegeben und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (5 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das

Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 20 mg von verunreinigtem reisolierten Edukt *rac-18f,19f* als braunes Öl.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *rac-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-Bis-Boc-(Epi-)Capreomycin-tert-butylester rac-18f,19f* (110 mg, 0.257 mmol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (6 mg, 0.05 mmol) in abs. Dichlormethan (4 mL) und abs. Pyridin (0.5 mL) wurde bei 0 °C langsam Benzylchlorformiat (87 mg, 73 µL, 0.51 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 24 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 19:1 → 10:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 38 mg von einem verunreinigten nicht identifizierten Nebenprodukt ( $m/z = 520$ ) als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 214 mg).

*Variante 3:*

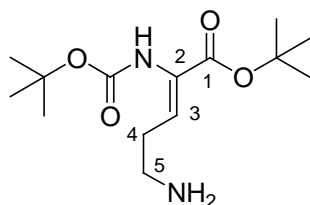
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *rac-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-Bis-Boc-(Epi-)Capreomycin-tert-butylester rac-18f,19f* (66 mg, 0.15 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (3 mL) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (12 mg, 0.31 mmol, 60 %-ige Mineralöldispersion) gegeben und die Reaktionslösung für 45 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C langsam Benzylchlorformiat (48 mg, 40 µL, 0.28 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (20 mL) und Wasser (10 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäurelösung (10 mL) sowie Wasser (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 39:1 → 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 24 mg von einem verunreinigten nicht identifizierten Nebenprodukt als rotes Öl (100 %

Ausbeute: 86 mg).

#### 7.2.2.3.5.4 Synthese von *Z*-*N*<sup>2</sup>-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71c**



*Variante 1:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap. 7.2.1.4) durchgeführt.

Es wurden 1.36 g (4.35 mmol) *Z*-*N*-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70c**, 1.7 mL Wasser, 2.28 g (8.71 mmol) Triphenylphosphin sowie 44 mL Tetrahydrofuran verwendet.

**Ausbeute:** 1.23 g von verunreinigtem Produkt **Z-71c** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 1.24 g).

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap. 7.2.1.4) durchgeführt.

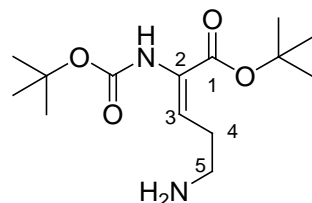
Es wurden 1.13 g (3.61 mmol) *Z*-*N*-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70c**, 1.4 mL Wasser, 1.89 g (7.21 mmol) Triphenylphosphin sowie 35 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 14 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel weitgehend entfernt (Abweichung von der AAV). Der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen und die organische Phase mit verdünnter Essigsäure (10 %, (3 × 40 mL, Abweichung von der AAV) gewaschen. Die weitere Aufarbeitung wurde gemäß der AAV durchgeführt.

**Ausbeute:** 965 mg von verunreinigtem Produkt **Z-71c** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 1.03 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.38 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.14 (dt, *J* = 7.3 Hz, 6.9 Hz, 2 H, H-4), 2.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, H-5), 2.96 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H-3), 8.30 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 27.56 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.92 (C-4), 40.34 (C-5), 78.43 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.83 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 131.31 (C-2), 131.91 (C-3), 153.53

(Boc-C=O), 163.78 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z = 287.4$  [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 287.1970; gef.: 287.1965 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 7.2.2.3.5.5 Synthese von *E-N*<sup>2</sup>-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester *E-71c*

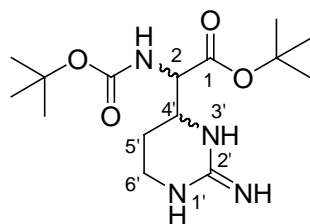


Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap. 7.2.1.4) durchgeführt.

Es wurden 51 mg (0.16 mmol) *E-N*-Boc-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester *E-70c*, 0.05 mL Wasser, 86 mg (0.33 mmol) Triphenylphosphin sowie 1.6 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel weitgehend entfernt (Abweichung von der AAV). Der Rückstand wurde in Ethylacetat (10 mL) aufgenommen und die organische Phase mit verdünnter Essigsäure (10 %, 3 × 20 mL, Abweichung von der AAV) gewaschen. Die weitere Aufarbeitung wurde gemäß der AAV durchgeführt.

**Ausbeute:** 43 mg von verunreinigtem Produkt *E-71c* als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 46 mg).

<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.52 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.66 (td,  $J = 7.4$  Hz, 6.8 Hz, 2 H, H-4), 2.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H, H-5), 2.92 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.62 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H, H-3), 6.71 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH). <sup>13</sup>**C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.25 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.90 (C-4), 41.83 (C-5), 80.00 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.86 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.74 (C-2), 130.83 (C-3), 153.19 (Boc-C=O), 163.35 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z = 287.2$  [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 287.1972; gef.: 287.1965 [M + H]<sup>+</sup>.

**7.2.2.3.5.6 Synthese von *rac*-*N*<sup>2</sup>-Boc-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester *rac*-18g,19g***Variante 1:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt.

Es wurden 1.02 g verunreinigter *Z*-*N*<sup>2</sup>-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71c**, 1.66 g (2.28 mL, 16.4 mmol) abs. Triethylamin, 964 mg (6.58 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinmonohydrochlorid **87** sowie 17 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur und für weitere 7 h bei 70 °C gerührt (Abweichung von der AAV), und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 97:3 → 19:1 → 93:7 → 9:1).

**Ausbeute:** 580 mg (1.77 mmol, 54 % über 2 Stufen von **Z-70c**) eines diastereomeren Enantiomerengemisches im Verhältnis 1.0 : 1.0 als gelber Schaum.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt.

Es wurden 51 mg verunreinigter *E*-*N*<sup>2</sup>-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **E-71c**, 67 mg (92 µL, 0.27 mmol) abs. Triethylamin, 39 mg (0.27 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinmonohydrochlorid **87** sowie 1.3 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 5 d bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV), und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 20:1 → 10:1 → 5:1 → Ethylacetat).

**Ausbeute:** 43 mg eines nicht identifizierten Nebenproduktes als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 44 mg).

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt.

Es wurden 200 mg verunreinigtes *Z-N*<sup>2</sup>-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71c**, 681 mg (2.10 mmol) (-)-Chinin (Abweichung von der Variante AAV), 205 mg (1.40 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-monohydrochlorid **87** sowie 3.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie als Analyse zeigte einzig die Bildung des Didehydroarginins **Z-57h** an, sodass die Reaktionslösung für weitere 21 h bei 60 °C erhitzt wurde (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 92:8 → 9:1), wobei weder das gewünschte Produkt noch das geschützte Didehydroarginin **Z-57h** isoliert werden konnte.

*Variante 4:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt.

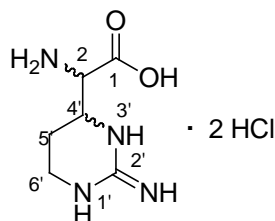
Es wurden 96 mg verunreinigter *Z-N*<sup>2</sup>-Boc-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester **Z-71c**, 236 mg (231 µL, 1.01 mmol) (-)-Sparteïn (Abweichung von der AAV), 98 mg (0.671 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-monohydrochlorid **87** sowie 1.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 15:1 → 9:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 36 mg eines Gemisches von verunreinigtem Didehydroarginin **Z-57h** und dem Produkt **rac-18g,19g** als gelber Feststoff (100 % Ausbeute: 110 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.40 (s, 1 × 9 H, *t*-Bu), 1.41 (s, 1 × 9 H, *t*-Bu), 1.46 (s, 1 × 9 H, *t*-Bu), 1.47 (s, 1 × 9 H, *t*-Bu), 1.79-1.93 (m, 1 × 2 H, H-5'), 1.93-2.03 (m, 1 × 2 H, H-5'), 3.21-3.33 (m, 1 × 2 H, H-6'), 3.33-3.47 (m, 1 × 2 H, H-6'), 3.76-3.83 (m, 1 × 1 H, H-4'), 3.85-3.93 (m, 1 × 1 H, H-4'), 4.25-4.35 (m, 2 × 1 H, H-2), 5.71 (d<sub>br</sub>, *J* = 8.2 Hz, 2 × 1 H, NH-2), 7.04 (s<sub>br</sub>, 1 × 2 H, NH-2'), 7.15 (s<sub>br</sub>, 1 × 2 H, NH-2'), 7.82 (s<sub>br</sub>, 2 × 1 H, NH-3'), 8.10 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-1'), 8.18 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-1'). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.68 (1 × C-5'), 23.09 (1 × C-5'), 27.98 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.01 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.23 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.26 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.63 (1 × C-6'), 36.73 (1 × C-6'), 50.11 (1 × C-4'), 51.60 (1 × C-4'), 56.39 (1 × C-2), 56.92 (1 × C-2), 80.43 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.66 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.56 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.74 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 154.85

(1 × Boc-C=O), 155.11 (1 × Boc-C=O), 155.76 (1 × Guanidin-C), 155.96 (1 × Guanidin-C), 167.98 (1 × C-1), 168.67 (1 × C-1). **MS** (ESI):  $m/z = 329.3$  [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 329.2183; gef.: 329.2183 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1):  $R_f = 0.33$ .

#### 7.2.2.3.5.6 Synthese von *rac*-(Epi-)Capreomycin-hydrochlorid *rac*-18,19



##### Variante 1:

Eine Lösung von *rac*-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis-Boc-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester ***rac*-18f,19f** (75 mg, 0.18 mmol) in verdünnter Salzsäurelösung (6 M, 1.8 mL) wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand gefriertrocknet.

**Ausbeute:** 37 mg (0.15 mmol, 87 %) eines diastereomeren Enantiomerengemisches mit nicht bestimmbarem Diastereomerenverhältnis als braunes Öl.

##### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 580 mg (1.77 mmol) *rac*-*N*<sup>2</sup>-Boc-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester ***rac*-18g,19g** und 10 mL verdünnter Salzsäurelösung (6 M) verwendet. Die Reaktion wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der Variante 1).

**Ausbeute:** 430 mg (1.76 mmol, 99 %) eines diastereomeren Enantiomerengemisches mit nicht bestimmbarem Diastereomerenverhältnis als braunes Öl.

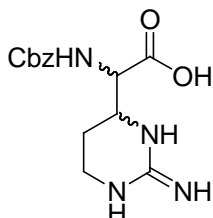
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.90-2.23$  (m, 2 × 2 H, H-5'), 3.36-3.55 (m, 2 × 2 H, H-6'), 4.18-4.30 (m, 2 × 2 H, H-2, H-4'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 20.72$  (1 × C-5'), 21.58 (1 × C-5'), 36.00 (1 × C-6'), 36.40 (1 × C-6'), 48.36 (1 × C-4'), 48.73 (1 × C-4'), 55.32 (1 × C-2), 55.40 (1 × C-2), 154.49 (2 × Guanidin-C), 169.16 (1 × C-1), 169.45 (1 × C-1). **MS** (ESI):  $m/z = 173.1$



$[M + H]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 173.1033; gef.: 173.1034  $[M + H]^+$ .

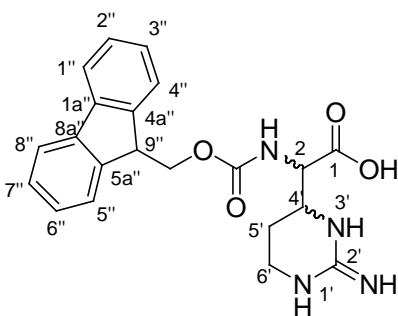
### 7.2.2.3.6 Synthese von racemischen (Epi-)Capreomycin-Derivaten *rac*-18,19i-m

#### 7.2.2.3.6.1 Versuch der Synthese von *rac*- $N^2$ -Cbz-(Epi-)Capreomycin *rac*-18i,19i



Zu einer Lösung von *rac*-(Epi-)Capreomycin-hydrochlorid *rac*-18,19 (61 mg, 0.25 mmol) in wässriger Natriumcarbonat- (1 M, 1.8 mL, 1.8 mmol) und wässriger Natriumhydroxidlösung (4 M, 0.6 mL, 2.4 mmol) wurde bei Raumtemperatur langsam Benzylchlorformiat (49 mg, 41  $\mu$ L, 0.29 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an RP 18-Kieselgel (Wasser) gereinigt, wobei nur Zersetzungsprodukte isoliert werden konnten.

#### 7.2.2.3.6.2 Synthese von *rac*- $N^2$ -Fmoc-(Epi-)Capreomycin *rac*-18j,19j

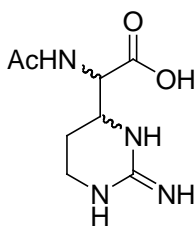


Zu einer Lösung von *rac*-(Epi-)Capreomycin-hydrochlorid *rac*-18,19 (50 mg, 0.21 mmol) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) und Dioxan (2 mL) wurde bei 0 °C *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-chlorid (59 mg, 0.23 mmol) gegeben, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 8 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (10 mL) und Wasser (10 mL) versetzt und nach Phasentrennung die organische Phase mit Wasser (10 mL) gewaschen. Der aus der wässrigen Phase ausgefallene Feststoff wurde filtriert.

**Ausbeute:** 22 mg (0.056 mmol, 27 %) eines diastereomeren Enantiomergemisches im Verhältnis 1.0 : 1.0 als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.46-1.89 (m, 2 × 2 H, H-5'), 3.02-3.44 (m, 2 × 1 H, 2 × 1 H, H-4', H-6'), 3.56-3.64 (m, 2 × 1 H, H-6'), 3.82-3.91 (m, 2 × 1 H, H-2), 4.13-4.29 (m, 2 × 3 H, Fmoc-CH<sub>2</sub>, H-9''), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 × 1 H, NH-2), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 × 1 H, NH-2), 7.23-7.43 (m, 2 × 4 H, H-2'', H-3'', H-6'', H-7''), 7.62-7.89 (m, 2 × 5 H, H-1'', H-4'', H-5'', H-8'', NH-2'), 7.98 (s<sub>br</sub>, 2 × 1 H, NH-3'), 8.53 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-1'), 8.93 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-1'). **MS** (ESI): *m/z* = 417.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 395.1714; gef.: 395.1715 [M + H]<sup>+</sup>.

### 7.2.2.3.6.3 Versuch der Synthese von *rac-N*<sup>2</sup>-Ac-(Epi-)Capreomycinidin *rac-18k,19k*



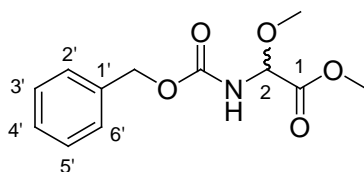
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von *rac*-(Epi-)Capreomycinidin-hydrochlorid *rac-18,19* (72 mg, 0.30 mmol) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (3.6 mg, 0.03 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid und abs. Pyridin (6 mL, 2 : 1) wurde bei Raumtemperatur Essigsäureanhydrid (301 mg, 279 μL, 2.95 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (30 mL) und Wasser aufgenommen (30 mL). Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 75 mg eines nicht identifizierten Nebenproduktes mit einem Signal *m/z* = 213 im Massenspektrum als braunes Öl (100 % Ausbeute: 64 mg).

### 7.2.2.3.6.4 Synthese der Glycinphosphonate *rac*-64c-f

#### 7.2.2.3.6.4.1 Synthese von *N*-Cbz-2-methoxyglycinmethylester *rac*-90<sup>[93]</sup>



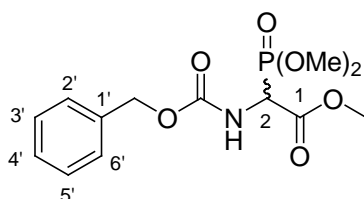
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von Glyoxylsäure-monohydrat **88** (25.3 g, 275 mmol) in abs. Diethylether (250 mL) wurde Benzylcarbamat **89** (37.8 g, 250 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und der Rückstand mit Diethylether (2 × 30 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in Methanol (450 mL) gelöst, und bei 0 °C wurde konzentrierte Schwefelsäure (7.72 mL, 138 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser (150 mL) und Ethylacetat (350 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 350 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 36.3 g eines Gemisches vom Produkt *rac*-90 und dem Edukt **89** im Verhältnis von 7 : 1 als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 63.3 g).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 3.36 (s, 3 H, OMe), 3.75 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 5.12 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.23 (s, 1 H, H-2), 7.24-7.39 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 53.05 (CO<sub>2</sub>Me), 55.83 (OMe), 67.95 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 82.03 (C-2), 128.95 (C-2', C-6'), 129.15 (C-4'), 129.50 (C-3', C-5'), 137.86 (C-1'), 169.76 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 529.2 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 276.0842; gef.: 276.0846 [M + Na]<sup>+</sup>.

### 7.2.2.3.6.4.2 Synthese von *rac*-*N*-Cbz-2-(dimethylphosphinyl)-glycinmethylester *rac*-64c<sup>[93]</sup>



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

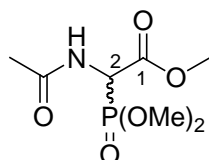
Zu einer Lösung von verunreinigtem *rac*-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-methoxyglycin *rac*-90 (35.0 g, 138 mmol) in abs. Toluol (150 mL) wurde bei 80 °C Phosphor(III)-chlorid (13.5 mL, 155 mmol) getropft und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Trimethylphosphit (18.4 mL, 156 mmol) wurde für weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der flüssige gelbe Rückstand wurde in Ethylacetat (750 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 35.5 g eines Gemisches vom Produkt *rac*-64c und dem Edukt 89 im Verhältnis von 3 : 1 als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 45.7 g).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.75-3.83 (m, 9 H, OMe), 4.93 (dd, *J* = 22.3 Hz, 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.07-5.20 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, NH), 7.29-7.41 (m, 5 H, Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 53.35 (COOCH<sub>3</sub>), 53.98 (d, *J* = 6.7 Hz, OMe), 54.13 (d, *J* = 6.4 Hz, OMe), 55.02 (d, *J* = 147.9 Hz, C-2), 67.62 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 128.11 (C-2', C-6'), 128.31 (C-4'), 128.52 (C-3', C-5'), 135.77 (C-1'), 155.54 (d, *J* = 7.7 Hz, Cbz-C=O), 167.17 (C-1). **<sup>31</sup>P-NMR** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 18.32. **ESI-MS:** *m/z*: 685.1 [2M+Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 354.0719; gef.: 354.0716 [M + Na]<sup>+</sup>.

### 7.2.2.3.6.4.3 Synthese von *rac*-*N*-Acetyl-(dimethylphosphinyl)-glycinmethylester *rac*-64e<sup>[93]</sup>



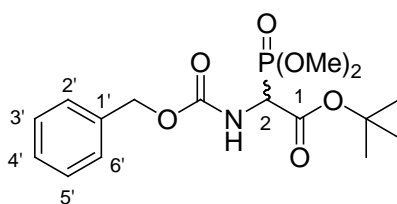
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Eine Lösung von verunreinigtem *rac-N*-Benzyloxycarbonyl-(dimethylphosphinyl)-glycinmethylester **rac-64c** (6.00 g) in abs. Methanol (50 mL), Essigsäureanhydrid (4.86 g, 4.50 mL, 47.7 mmol) und Pd/C (10 %, 500 mg) wurde bei Raumtemperatur 9 h unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch Celite filtriert und mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiterverwendet. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat : Petrolether 20:1 umkristallisiert.

**Ausbeute:** 2.93 g (13.0 mmol, 32 % über 4 Stufen von **89**) als gelber Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.07 (s, 3 H, Ac-Me), 3.73-3.85 (m, 9 H, OMe), 5.25 (dd, *J* = 22.4 Hz, 9.0 Hz, 1 H, H-2), 8.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-3). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 21.90 (Ac-Me), 49.64 (d, *J* = 147.2 Hz, C-2), 52.64 (OMe), 53.58 (d, *J* = 6.6 Hz, POMe), 53.66 (d, *J* = 6.7 Hz, POMe), 166.89 (d, *J* = 3.0 Hz, C-1), 169.31 (d, *J* = 7.1 Hz, Ac-C=O). **<sup>31</sup>P-NMR** (122 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 18.99. **MS** (ESI): *m/z* = 501.1 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 262.0451; gef.: 262.0454 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν [cm<sup>-1</sup>]: 3268, 2961, 1742, 1678, 1536, 1310, 1214, 1024, 795, 716. **Smp.** = 82 °C.

#### 7.2.2.3.6.4.4 Synthese von *rac-N*-Cbz-2-(dimethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64d**



##### Variante 1:

Eine Lösung von verunreinigtem *rac-N*-Cbz-2-(dimethylphosphinyl)glycinmethylester **rac-64c** (9.00 g) in Dioxan (10 mL) wurde auf 15 °C gekühlt und eine wässrige Natriumhydroxidlösung (14.0 mL, 28.0 mmol, 2 M) vorsichtig zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 15 °C wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt, mit wässriger Chlorwasserstofflösung (5 M) auf pH 2 eingestellt und mit Wasser (50 mL) und Ethylacetat (100 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat

getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Unter Argon als Inertgas wurde zu einer Lösung des farblosen Feststoffs (8.84 g) in abs. Dichlormethan (100 mL) und abs. *tert*-Butanol (400 mL) frisch aktiviertes Molekularsieb (3 Å und 4 Å) gegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (8.02 g, 51.7 mmol) und Hydroxybenzotriazol (4.01 g, 29.7 mmol) wurde für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und diese mit Ethylacetat (4 x 200 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der resultierende flüssige, braune Rückstand in Ethylacetat (500 mL) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Die organische Phase wurde mit auf 0 °C gekühlter wässriger Chlorwasserstofflösung (3 x 100 mL, 0.5 M) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 4.58 g (12.3 mmol, 20 % über 4 Stufen von **89**) als farbloser Feststoff.

#### *Variante 2:*

Die Esterspaltung wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 11.7 g verunreinigter *rac*-*N*-Cbz-2-(dimethylphosphinyl)-glycinmethylester **rac-64c**, 18.6 mL (2 M, 37.2 mmol) Natriumhydroxidlösung und 8 mL Dioxan eingesetzt. Die nachfolgende Veresterung wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

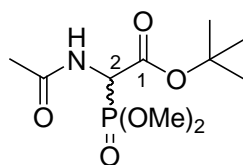
Der Rückstand wurde in abs. Dichlormethan (100 mL) und *tert*-Butanol (400 mL) gelöst, mit frisch aktiviertem Molekularsieb (0.4 nm, 8 g) versetzt und für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *N*-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (10.5 g, 42.6 mmol, Abweichung von der Variante 1) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde über Celite filtriert und mit Ethylacetat (5 x 100 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (400 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit verdünnter Salzsäurelösung (0.5 M, 3 x 80 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1 → 1:3 → 1:5)

gereinigt.

**Ausbeute:** 4.41 g (11.8 mmol, 15 % über 4 Stufen von **89**) als gelber Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.67 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 3 H, OMe), 3.68 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 3 H, OMe), 4.66 (dd,  $J$  = 23.7 Hz, 9.3 Hz, 1 H, H-2), 5.06 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.12 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.39 (m, 5 H, Ph-H), 8.21 (dd<sub>br</sub>,  $J$  = 9.3 Hz, 2.5 Hz, 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 27.40 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.67 (d,  $J$  = 148.7 Hz, C-2), 53.41 (t,  $J$  = 6.9 Hz, OMe), 65.92 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 82.20 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.55 (C-2', C-6'), 127.74 (C-4'), 128.21 (C-3', C-5'), 136.61 (C-1'), 156.23 (d,  $J$  = 8.7 Hz, Cbz-C=O), 165.41 (d,  $J$  = 3.4 Hz, C-1). **<sup>31</sup>P-NMR** (121 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 19.35. **MS** (ESI):  $m/z$  = 769.2 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 372.1218; gef.: 372.1207 [M - H]<sup>-</sup>. **IR** (ATR):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 3247, 2931, 1741, 1726, 1714, 1546, 1369, 1227, 1016, 758. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 205 (4.01). **Smp.** = 77 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.16.

#### 7.2.2.3.6.4.5 Synthese von *rac*-*N*-Acetyl-(dimethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester *rac*-**64f**



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit und Sauerstoff auszuschließen.

Zu einer Lösung von *rac*-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-(dimethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester *rac*-**64d** (4.58 g, 12.3 mmol) in abs. Methanol (50 mL) wurde Palladium auf Aktivkohle (10%, 500 mg) und Essigsäureanhydrid (3.43 mL, 36.4 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 17 h unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt, anschließend über Celite filtriert und mit Methanol (3 x 20 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

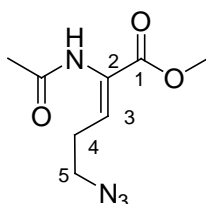
**Ausbeute:** 2.96 g (10.5 mmol, 85 %) als farbloser Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.90 (s, 3 H, Ac-Me), 3.67 (d,

$J = 11.0$  Hz, 3 H, OMe), 3.69 (d,  $J = 11.1$  Hz, 3 H, OMe), 4.93 (dd,  $J = 23.0$  Hz, 9.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.73 (dd,  $J = 9.1$  Hz, 2.5 Hz, 1 H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 21.89 (Ac-Me), 27.41 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 50.25 (d,  $J = 146.7$  Hz, C-2), 53.34 (d,  $J = 6.7$  Hz, OMe), 53.51 (d,  $J = 6.6$  Hz, OMe), 82.14 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 165.41 (d,  $J = 2.6$  Hz, C-1), 171.81 (Ac-C=O).  $^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 19.61. **ESI-MS**:  $m/z$ : 585.2 [2M+Na] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 280.0955; gef.: 280.0958 [M - H] $^-$ . **IR** (ATR):  $\nu$  [cm $^{-1}$ ]: 3258, 2978, 1744, 1678, 1371, 1249, 1142, 1015, 842, 747. **Smp.** = 62 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.56$ .

### 7.2.2.3.6.5 Synthese der Acetyl-geschützten *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginine **Z-57i** und **Z-57j**

#### 7.2.2.3.6.5.1 Synthese von *Z*-*N*-Acetyl-2-amino-5-azidopent-2-ensäuremethylester **Z-70d**



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 2 (Kap. 7.2.1.2) durchgeführt.

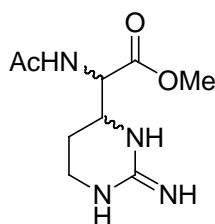
Es wurden 799 mg (7.14 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 14 ml abs. Tetrahydrofuran, 1.62 g (6.80 mmol) *rac*-*N*-Acetyl-(dimethylphosphinyl)-glycinmethylester **rac-64e** in 15 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 1.50 g verunreinigter 3-Azidopropanal **86** in 10 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1  $\rightarrow$  1:3).

**Ausbeute**: 751 mg (3.54 mmol, 52 %) als gelbes Öl, das bei -20 °C erstarrte.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta = 2.13$  (s, 3 H, Ac-Me), 2.43 (dt,  $J = 7.1$  Hz, 6.7 Hz, 2 H, H-4), 3.46 (t,  $J = 6.7$  Hz 2 H, H-5), 3.78 (s, 3 H, OMe), 6.64 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, H-3), 7.09 (s $_{br}$ , 1 H, NH),.  $^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta = 23.54$  (Ac-Me), 28.90 (C-4), 49.84 (C-5), 52.60 (OMe), 126.46 (C-2), 132.74 (C-3), 164.75 (C-1), 168.31 (Ac-C=O). **MS** (ESI):  $m/z = 447.2$  [2M + Na] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 235.0802; gef.: 235.0803 [M + Na] $^+$ . **IR** (ATR):  $\nu$  [cm $^{-1}$ ]: 3261, 2962, 2086, 1742, 1676, 1372, 1210, 1021, 795, 714. **UV** (CH $_3$ CN):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 231 (3.80). **Smp.** = 51 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.16$ .



### 7.2.2.3.6.5.2 Versuch der Synthese von *rac*-*N*<sup>2</sup>-Acetyl-(Epi-)Capreomycinmethylester

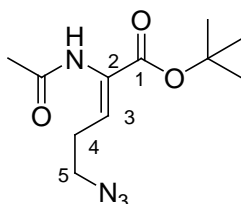


Die Staudinger-Reduktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap. 7.2.1.4) durchgeführt.

Es wurden 204 mg (0.962 mmol) *Z*-*N*-Acetyl-2-amino-5-azidopent-2-ensäuremethylester **Z-70d**, 0.4 mL Wasser, 504 mg (1.92 mmol) Triphenylphosphin sowie 10 mL Tetrahydrofuran eingesetzt. Nach Phasentrennung wurde das Lösungsmittel der organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt (130 mg) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (9 mL) aufgenommen. Die Guanidinylierung wurde gemäß der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt. Es wurden 175 mg (240  $\mu$ L, 1.73 mmol) abs. Triethylamin sowie 254 mg (1.73 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinmonohydrochlorid **87** eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1  $\rightarrow$  Ethylacetat : Methanol 1:1  $\rightarrow$  Methanol).

**Ausbeute:** 71 mg von verunreinigtem *Z*- $\alpha,\beta$ -Didehydroarginin **Z-57i** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 197 mg).

### 7.2.2.3.6.5.3 Synthese von *Z*-*N*-Acetyl-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70e**



Die Reaktion wurde analog der AAV 2 (Kap. 7.2.1.2) durchgeführt.

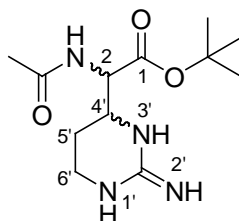
Es wurden 686 mg (6.12 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 11 ml abs. Tetrahydrofuran, 1.64 g (5.83 mmol) *rac*-*N*-Acetyl-(dimethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64f** in 16 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 1.15 g verunreinigter 3-Azidopropanal **86** in 10 mL abs. Tetrahydrofuran

eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:2).

**Ausbeute:** 910 mg (3.58 mmol, 61 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.48 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.10 (s, 3 H, Ac-Me), 2.40 (dt,  $J$  = 6.7 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 4-H), 3.43 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 5-H), 6.49 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.13 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 23.53 (Ac-Me), 27.92 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.98 (C-4), 49.86 (C-5), 82.29 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.55 (C-2), 130.83 (C-3), 163.39 (C-1), 168.24 (Ac-C=O). **ESI-MS:**  $m/z$ : 531.3 [2M+Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 253.1306; gef.: 253.1312 [M - H]<sup>-</sup>. **IR** (ATR):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 3265, 2979, 2095, 1656, 1509, 1366, 1254, 1135, 848, 735. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 230 (3.81). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:2): R<sub>f</sub> = 0.34.

#### 7.2.2.3.6.5.4 Synthese von *rac*-*N*<sup>2</sup>-Acetyl-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester *rac*-18m,19m



##### Variante 1:

Die Staudinger-Reduktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap. 7.2.1.4) durchgeführt.

Es wurden 334 mg (1.32 mmol) *Z*-*N*-Acetyl-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70e**, 1.3 mL Wasser, 689 mg (2.63 mmol) Triphenylphosphin sowie 13 mL Tetrahydrofuran eingesetzt. Nach Phasentrennung wurde das Lösungsmittel der organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt (250 mg) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (13 mL) aufgenommen. Die Guanidinylierung wurde gemäß der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt. Es wurden 266 mg (364  $\mu$ L, 2.63 mmol) abs. Triethylamin sowie 386 mg (2.63 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinmonohydrochlorid **87** eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 8 d bei Raumtemperatur sowie für 22 h bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 417 mg von verunreinigtem *Z-N*<sup>2</sup>-Actyl-2,3-didehydroarginin-*tert*-butylester **Z-57j** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 328 mg).

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit und Sauerstoff auszuschließen.

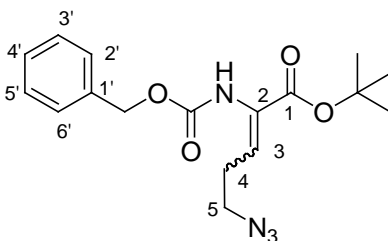
Eine Lösung von *rac-N*-Cbz-(Epi-)Capreomycidin-*tert*-butylester **rac-18l,19l** (174 mg, 0.481 mmol, Kap. 7.2.2.3.6.6.2) in abs. Methanol (4.8 mL), Essigsäureanhydrid (123 mg, 113  $\mu$ L, 1.20 mmol) und Pd/C (10 %, 13 mg) wurde bei Raumtemperatur 22 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch Celite filtriert und mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

**Ausbeute:** 170 mg eines Gemisches vom Produkt als diastereomere Enantiomerenpaare im Verhältnis von 1.0 : 1.0 und Essigsäureanhydrid im Verhältnis von 1.0 : 1.0 als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 130 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.49 (s, 2  $\times$  9 H, *t*-Bu), 1.75-2.13 (m, 2  $\times$  2 H, H-5'), 2.02 (s, 1  $\times$  3 H, Ac-Me), 2.04 (s, 1  $\times$  3 H, Ac-Me), 3.29-3.45 (m, 2  $\times$  2 H, H-6'), 3.81-3.87 (m, 1  $\times$  1 H, H-4'), 3.90-3.97 (m, 1  $\times$  1 H, H-4'), 4.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 1  $\times$  1 H, H-2), 4.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 1  $\times$  1 H, H-2). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 21.29 (1  $\times$  Ac-Me), 22.33 (1  $\times$  Ac-Me), 23.80 (2  $\times$  C-5'), 28.18 (2  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.56 (1  $\times$  C-6'), 37.68 (1  $\times$  C-6'), 51.08 (1  $\times$  C-4'), 51.28 (1  $\times$  C-4'), 56.41 (1  $\times$  C-2), 57.20 (1  $\times$  C-2), 84.12 (1  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 84.15 (1  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.70 (1  $\times$  Guanidin-C), 155.80 (1  $\times$  Guanidin-C), 169.81 (1  $\times$  C-1), 169.83 (1  $\times$  C-1), 173.76 (1  $\times$  Ac-C=O), 173.80 (1  $\times$  Ac-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 271.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 271.1765; gef.: 271.1767 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 4:1): R<sub>f</sub> = 0.40.

### 7.2.2.3.6.6 Synthese der Cbz- und Acetyl-geschützten racemischen (Epi-)Capreomycidine *rac*-18l,19l und *rac*-18k,19k

#### 7.2.2.3.6.6.1 Synthese von *N*-Cbz-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **70f**



Die Reaktion wurde analog der AAV 2 (Kap. 7.2.1.2) durchgeführt.

Es wurden 1.09 g (9.73 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 19 ml abs. Tetrahydrofuran, 3.46 g (9.27 mmol) *rac*-*N*-Cbz-(dimethylphosphinyl)-glycin-*tert*-butylester **rac-64d** in 28 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 1.84 g verunreinigter 3-Azidopropanal **86** in 28 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 8:1).

**Ausbeute:** 2.70 g eines Gemisches vom Produkt **Z-70f** und dem Edukt **86** im Verhältnis 8:1 als farbloses Öl sowie 118 mg (0.341 mmol, 3 %) vom Produkt **E-70f** als farbloses Öl.

*Analytische Daten von Z-N-Cbz-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-tert-butylester Z-70f:*

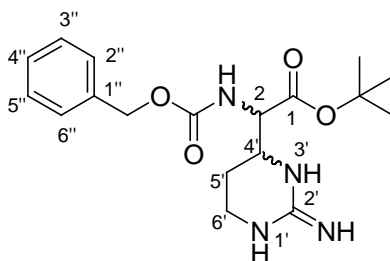
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.49 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.48 (dt, *J* = 7.2 Hz, 6.8 Hz, 2 H, H-4), 3.44 (t, *J* = 6.8 Hz 2 H, H-5), 5.14 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.45 (t<sub>br</sub>, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-3, NH), 7.30-7.39 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.95 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.47 (C-4), 49.93 (C-5), 67.40 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 82.31 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 128.15 (C-2', C-6'), 128.28 (C-4'), 128.54 (C-2, C-3', C-5'), 129.73 (C-3), 135.86 (C-1'), 153.85 (Cbz-C=O), 163.24 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 715.3 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 369.1533; gef.: 369.1530 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν [cm<sup>-1</sup>]: 2971, 2095, 1703, 1498, 1290, 1218, 1147, 1022, 750, 696. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 228 (3.83), 204 (4.13). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.73.

*Analytische Daten von E-N-Cbz-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-tert-butylester E-70f:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.52 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.82 (dt, *J* = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 2 H, H-4), 3.36

(t,  $J = 7.2$  Hz 2 H, H-5), 5.11 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-3), 6.98 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 7.27-7.39 (m, 5 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 27.99$  (C-4), 28.08 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.90 (C-5), 66.83 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 83.56 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 122.21 (C-3), 127.55 (C-2), 128.18 (C-2', C-6'), 128.27 (C-4'), 128.55 (C-2, C-3', C-5'), 136.03 (C-1'), 153.50 (Cbz-C=O), 162.71 (C-1). MS (ESI):  $m/z = 715.3$  [2M + Na]<sup>+</sup>. HR-MS (ESI):  $m/z$ : ber.: 369.1533; gef.: 369.1535 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 2972, 2095, 1697, 1509, 1363, 1215, 1151, 1046, 846, 696. UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 238 (3.85). DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.78.

#### 7.2.2.3.6.6.2 Synthese von *rac-N*<sup>2</sup>-Cbz-(Epi-)Capreomycin-*tert*-butylester *rac*-18l,19l



Die Staudinger-Reduktion wurde gemäß der AAV 4 (Kap. 7.2.1.4) durchgeführt.

Es wurden 1.59 g (4.59 mmol) *Z-N*-Cbz-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **Z-70f**, 1.8 mL Wasser, 2.41 g (9.18 mmol) Triphenylphosphin sowie 46 mL Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel weitgehend entfernt (Abweichung von der AAV). Der Rückstand wurde in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen und die organische Phase mit verdünnter Essigsäure (10 %, 3 × 20 mL, Abweichung von der AAV) gewaschen. Die weitere Aufarbeitung wurde entsprechend der AAV durchgeführt und das Rohprodukt (1.30 g) wurde in der nachfolgenden Domino-Reaktion direkt eingesetzt, welche gemäß der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) mit den in Tabelle 7 aufgelisteten Bedingungen durchgeführt wurden. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 19:1 → 9:1).

Die optimierte Domino-Guanidinylierung-aza-Michael-Reaktion wurde gemäß der AAV 5 (Kap. 7.2.1.5) durchgeführt. Es wurden 860 mg verunreinigter *Z-N*<sup>2</sup>-Cbz-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester, 326 mg (446  $\mu$ L, 3.23 mmol) abs. Triethylamin (Abweichung von der AAV), 433 mg (2.96 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-monohydrochlorid **87** sowie 14 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei 80 °C gerührt. Die

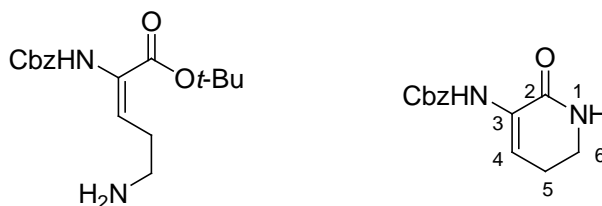
abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 12:1 → 9:1).

**Ausbeute:** 683 mg (1.89 mmol, 62 % über 2 Stufen) eines diastereomeren Enantiomergemisches im Verhältnis 1.0 : 1.0 als braunes Öl.

Zur Bestimmung der minimal nötigen Temperatur wurde eine Reaktion für 15 h bei 40 °C, 23 h bei 50 °C, 24 h bei 60 °C, 23 h bei 70 °C und 3 d bei 80 °C gerührt, wobei der Umsatz vor einer Temperaturerhöhung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie verfolgt wurde (Abweichung von der AAV).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43 (s, 2 × 9 H, *t*-Bu), 1.65-1.99 (m, 2 × 2 H, H-5'), 3.13-3.26 (m, 1 × 2 H, H-6'), 3.26-3.42 (m, 1 × 2 H, H-6'), 3.70-3.80 (m, 1 × 1 H, H-4'), 3.81-3.91 (m, 1 × 1 H, H-4'), 4.29-4.40 (m, 2 × 1 H, H-2), 5.02-5.14 (m, 2 × 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.18 (d<sub>br</sub>, *J* = 8.5 Hz, 2 × 1 H, NHCbz), 7.03 (s<sub>br</sub>, 1 × 2 H, NH-2'), 7.13 (s<sub>br</sub>, 1 × 2 H, NH-2'), 7.22-7.35 (m, 2 × 5 H, Ph-H), 7.89 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-3'), 8.02 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-3'), 8.10 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-1'), 8.13 (s<sub>br</sub>, 1 × 1 H, NH-1'). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.78 (1 × C-5'), 23.04 (1 × C-5'), 27.93 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.62 (1 × C-6'), 36.74 (1 × C-6'), 50.19 (1 × C-4'), 51.41 (1 × C-4'), 56.86 (1 × C-2), 57.36 (1 × C-2), 67.26 (1 × Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.32 (1 × Cbz-CH<sub>2</sub>), 83.76 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.92 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 128.03 (1 × C-2'', C-6''), 128.05 (1 × C-2'', C-6''), 128.13 (1 × C-4''), 128.17 (1 × C-4''), 128.49 (2 × C-3'', C-5''), 135.99 (1 × C-1''), 136.06 (1 × C-1''), 154.85 (1 × Cbz-C=O), 154.99 (1 × Cbz-C=O), 156.25 (1 × Guanidin-C), 156.61 (1 × Guanidin-C), 167.64 (1 × C-1), 168.35 (1 × C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 363.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 363.2027; gef.: 363.2029 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 4:1): R<sub>f</sub> = 0.33.

### 7.2.2.3.6.6.3 Versuch der Synthese von *E-N*-Cbz-2,3-didehydroornithin-*tert*-butylester



Die Reaktion wurde analog der AAV 4 (Kap. 7.2.1.4) durchgeführt.

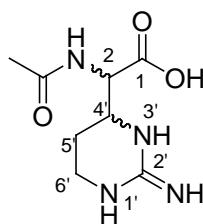
Es wurden 82 mg (0.26 mmol) *E-N*-Cbz-2-amino-5-azidopent-2-ensäure-*tert*-butylester **E-70f**,

0.1 mL Wasser, 134 mg (0.511 mmol) Triphenylphosphin sowie 2.6 mL Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel weitgehend entfernt (Abweichung von der AAV). Der Rückstand wurde in Ethylacetat (15 mL) aufgenommen und die organische Phase mit verdünnter Essigsäure (10 %,  $3 \times 10$  mL, Abweichung von der AAV) gewaschen. Die weitere Aufarbeitung wurde entsprechend der AAV durchgeführt.

**Ausbeute:** 51 mg vom verunreinigtem Nebenprodukt **91** als brauner Feststoff (100 % Ausbeute: 64 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.42\text{-}2.52$  (m, 2 H, H-5), 3.38-3.3.46 (m, 2 H, H-6), 5.15 (s, 2 H, Cbz- $\text{CH}_2$ ), 5.60 (s, 1 H, H-1), 6.91 (t<sub>br</sub>,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, H-4), 7.28-7.38 (m, 5 H, Ph-H), 7.48 (s, 1 H, NHCbz). **MS** (ESI):  $m/z = 269.1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

#### 7.2.2.3.6.4 Synthese von *rac-N*<sup>2</sup>-Acetyl-(Epi-)Capreomycinid-hydrochlorid *rac-18k,19k*



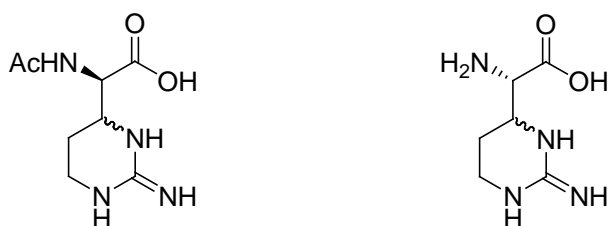
Eine Lösung von verunreinigtem *rac-N*-Acetyl-(Epi-)Capreomycinid-*tert*-butylester **rac-18k,19k** (108 mg) wurde in verdünnter Salzsäure (6 M, 4.0 mL) bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 93 mg (0.37 mmol, 95 % über 2 Stufen von **rac-18l,19l**) eines diastereomeren Enantiomerengemisches im Verhältnis 1.1 : 0.9 als oranger Schaum.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.88\text{-}2.20$  (m,  $2 \times 2$  H, H-5'), 2.11 (s,  $1 \times 3$  H, Ac-Me), 2.13 (s,  $1 \times 3$  H, Ac-Me), 3.36-3.46 (m,  $2 \times 2$  H, H-6'), 4.02-4.11 (m,  $2 \times 1$  H, H-4'), 4.65-4.82 (m,  $2 \times 1$  H, H-2).  $^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 20.71$  ( $1 \times \text{C-5}'$ ), 21.72 ( $1 \times \text{Ac-Me}$ ), 21.81 ( $1 \times \text{Ac-Me}$ ), 22.20 ( $1 \times \text{C-5}'$ ), 36.06 ( $1 \times \text{C-6}'$ ), 36.20 ( $1 \times \text{C-6}'$ ), 49.32 ( $2 \times \text{C-4}'$ ), 54.66 ( $1 \times \text{C-2}$ ), 55.23

(1 × C-2), 154.05 (1 × Guanidin-C), 154.39 (1 × Guanidin-C), 172.36 (1 × C-1), 172.41 (1 × C-1), 174.56 (1 × Ac-C=O), 174.63 (1 × Ac-C=O). **MS** (ESI):  $m/z = 237.1$   $[M + Na]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 237.0958; gef.: 237.0958  $[M + Na]^+$ .

### 7.2.2.3.6.6.5 Versuch der kinetischen Racematspaltung von *rac-N*<sup>2</sup>-Acetyl-(Epi-)Capreomycinidin *rac-18k,19k*



#### Variante 1:

Eine Lösung von *rac-N*<sup>2</sup>-Acetyl-(Epi-)Capreomycinidin-hydrochlorid ***rac-18k,19k*** (9 mg, 0.04 mmol) in bidestilliertem Wasser (0.7 mL) wurde mit wässriger Kaliumhydroxidlösung (4 M, 10  $\mu$ L) versetzt bis ein pH-Wert von 7.5-8.0 erreicht wurde. Anschließend wurde eine Lösung von Acylase I (3 mg) in Phosphatpuffer (0.1 M, pH 7, 0.3 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 20 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, Methanol (1 mL) zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (RP-Kieselgel 90 C<sub>18</sub>, Wasser) gereinigt.

**Ausbeute:** 20 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt als weißer Feststoff.

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 38 mg (0.15 mmol) *rac-N*<sup>2</sup>-Acetyl-(Epi-)Capreomycinidin-hydrochlorid ***rac-18i,19i***, 40  $\mu$ L wässrige Kaliumhydroxidlösung (4 M) und Cobalt(II)-chlorid (129 mg, 1.00 mmol, Abweichung von der Variante 1) in 1 ml Wasser sowie 20 mg Acylase I in 0.5 mL Phosphatpuffer (0.1 M, pH 7) verwendet. Das Rohprodukt wurde mit verdünnter Salzsäurelösung (2 M) auf pH 2 eingestellt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit wässriger Kaliumhydroxidlösung (4 M) auf pH 6 eingestellt, mit Ethanol überschichtet



und zur Kristallisation bei 0 °C aufbewahrt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Rückstandes unter vermindertem Druck entfernt.

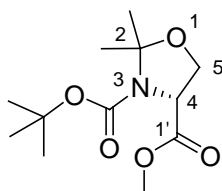
**Ausbeute:** 60 mg von verunreinigtem reisoliertem Edukt als weißer Feststoff.

## 7.2.3 Stereoselektive Synthese der Muraymycin-Peptidseitenkette 72d und 72e

### 7.2.3.1 Syntheseansätze über das Diol 92

#### 7.2.3.1.1 Synthese der Silylether 38

##### 7.2.3.1.1.1 Synthese von (4*R*)-3-*tert*-Butyl-4-methyl-2,2-dimethyloxazolidin-dicarboxylat 94<sup>[113]</sup>



Zu Methanol (310 mL) wurde bei 0 °C Acetylchlorid (48 mL) über 10 min getropft. Die Reaktionslösung wurde für 5 min bei 0 °C gerührt. D-Serin **93** (24.8 g, 236 mmol) wurde in einer Portion zugegeben und die Reaktionslösung für 2 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt (36.4 g, 234 mmol) wurde ohne weitere Reinigung verwendet und unter Argon als Inertgas in abs. Tetrahydrofuran (500 mL) aufgenommen. Zu dieser Suspension wurden bei 0 °C abs. Triethylamin (51.1 g, 70.0 mL, 505 mmol) und eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (52.1 g, 239 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (360 mmol) über 1 h getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 10 min bei 0 °C, für 15 h bei Raumtemperatur und für weitere 3 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether (300 mL) und gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung (350 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

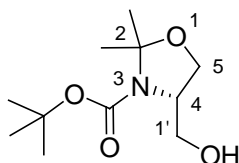
Das Rohprodukt (48.2 g, 220 mmol) wurde ohne weitere Reinigung verwendet und unter Argon als Inertgas in abs. Aceton (300 mL) und 2,2-Dimethoxypropan (240 mL, 1.95 mol) aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde bei Raumtemperatur Bortrifluoridetherat (2.25 g, 1.96 mL, 15.9 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von

Bortrifluoridetherat (2.00 g, 1.74 mL, 14.1 mmol) wurde weitere 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde abs. Triethylamin (5.00 mL) hinzugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether (150 mL) und gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung (250 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 47.9 g (185 mmol, 78 % über 3 Stufen von **93**) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.47 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.57 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.94 (dd, *J* = 9.1 Hz, 3.1 Hz, 1 H, H-5), 4.17 (dd, *J* = 9.1 Hz, 7.1 Hz, 1 H, H-5), 4.40 (dd, *J* = 7.1 Hz, 3.1 Hz, 1 H, H-4). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.98 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.69 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.41 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.23 (OMe), 58.35 (C-4), 65.14 (C-5), 79.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.49 (C-2), 150.44 (Boc-C=O), 170.53 (C-1'). **MS** (ESI): *m/z* = 282.1 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 282.1312; gef.: 282.1313 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +48.6 ° (*c* 0.93, CHCl<sub>3</sub>); **IR** (Film): ν (cm<sup>-1</sup>): 2981, 1760, 1710, 1393, 1366, 1205, 1174, 1094, 848, 770. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.63.

#### 7.2.3.1.1.2 Synthese von (4*S*) *tert*-Butyl-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **95**<sup>[113]</sup>



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

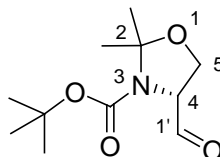
Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (9.45 g, 249 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (400 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von (4*R*)-3-*tert*-Butyl-4-methyl-2,2-dimethyloxazolidin-dicarboxylat **94** (43.1 g, 166 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (200 mL) über 45 min getropft. Die Reaktion wurde per DC (Petrolether : Ethylacetat 8:3) verfolgt und nach 30 min durch langsame Zugabe von wässriger Kaliumhydroxidlösung (10 %, 80 mL) bei 0 °C beendet. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über

Celite filtriert. Der Rückstand wurde mit Diethylether ( $3 \times 100$  mL) gewaschen und die Phasen des Filtrats getrennt. Die organische Phase wurde mit Phosphat-Puffer (0.2 M, pH 7, 100 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

**Ausbeute:** 32.7 g (142 mmol, 85 %) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta$  = 1.43 (s, 3 H, C(CH $\underline{\text{H}}$  $_3$ ) $_2$ ), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.47 (s, 3 H, C(CH $\underline{\text{H}}$  $_3$ ) $_2$ ), 3.23-3.32 (m, 1 H, H-5), 3.53-3.62 (m, 1 H, H-5), 3.76-3.84 (m, 1 H, H-4), 3.86-3.95 (m, 2 H, H-1'), 4.45 (t $_{\text{br}}$ ,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, OH).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta$  = 23.35 (C(CH $\underline{\text{H}}$  $_3$ ) $_2$ ), 26.35 (C(CH $\underline{\text{H}}$  $_3$ ) $_2$ ), 27.62 (C(CH $\underline{\text{H}}$  $_3$ ) $_3$ ), 57.93 (C-4), 60.37 (C-5), 64.26 (C-1'), 78.56 (C(CH $\underline{\text{H}}$  $_3$ ) $_3$ ), 92.42 (C-2), 151.01 (Boc-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 254.1 [M + Na] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 230.1398; gef.: 230.1398 [M - H] $^-$ .  **$[\alpha]_D^{25}$**  = +18.7 ° ( $c$  1.1, CHCl $_3$ ); **IR** (Film):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ): 3461, 2983, 1699, 1393, 1259, 1173, 1089, 1074, 849, 771. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 8:3):  $R_f$  = 0.30.

### 7.2.3.1.1.3 Synthese von (4*R*)-*tert*-Butyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **36**<sup>[112]</sup>



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

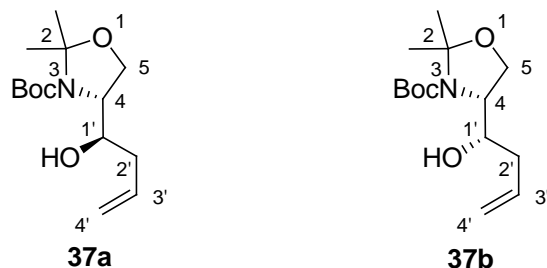
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (17.4 g, 11.8 mL, 137 mmol) in abs. Dichlormethan (150 mL) wurde bei -80 °C eine Lösung von abs. Dimethylsulfoxid (21.5 g, 19.5 mL, 275 mmol) in abs. Dichlormethan (25 mL) über 25 min getropft. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und dabei langsam auf -60 °C erwärmt. Anschließend wurde eine Lösung von (4*S*)-*tert*-Butyl-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **95** (17.5 g, 75.8 mmol) in abs. Dichlormethan (70 mL) über 40 min zugetropft. Die resultierende Reaktionsmischung wurde über 30 min gerührt und dabei langsam auf -30 °C erwärmt. Anschließend wurde *N,N*-Diisopropylethylamin (70.9 g, 93.3 mL, 0.460 mol) zugegeben und die Reaktionslösung langsam auf 0 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit eiskalter 1 M Salzsäurelösung (300 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden mit Phosphat-Puffer (0.2 M, pH 7,  $3 \times 100$  mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 18.1 g (quant.) als braunes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta$  = 1.43 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.49 (s, 3 H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1.55 (s, 3 H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 4.03 (dd,  $J$  = 9.3 Hz, 3.7 Hz, 1 H, H-5), 4.09 (dd,  $J$  = 9.3 Hz, 7.0 Hz, 1 H, H-5), 4.35 (ddd,  $J$  = 7.0 Hz, 3.7 Hz, 2.0 Hz, 1 H, H-4), 9.53 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H, CHO).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta$  = 23.66 (C(CH $_3$ ) $_2$ ), 25.29 (C(CH $_3$ ) $_2$ ), 27.43 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 62.50 (C-5), 63.98 (C-4), 79.56 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 93.48 (C-2), 150.82 (Boc-C=O), 198.55 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 252.1 [M + Na] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 252.1206; gef.: 252.1208 [M + Na] $^+$ .  $[\alpha]_D^{25}$  = +59.2 ° (*c* 1.4, CHCl $_3$ ); **IR** (Film):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ): 2983, 1739, 1704, 1393, 1366, 1172, 1096, 1061, 850, 769. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 4:1):  $R_f$  = 0.23.

#### 7.2.3.1.1.4 Synthese von (4*R*,1'*RS*)-*tert*-Butyl-4-(1'-hydroxybut-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **37**<sup>[77]</sup>



##### Variante 1:<sup>[77]</sup>

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 (Kap. 7.2.1.6) durchgeführt.

Es wurden 181 mg (0.790 mmol) (4*R*)-*tert*-Butyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **36**, 1.30 mL (2 M, 2.61 mmol, Abweichung von der AAV) Allylmagnesiumchloridlösung und 5 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1).

**Ausbeute:** 111 mg (0.410 mmol, 52 %) eines Gemisches aus zwei Diastereomeren im Verhältnis

von 2.0 : 1.0 als gelbes Öl.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 (Kap. 7.2.1.6) durchgeführt.

Es wurden 190 mg (0.830 mmol) (4*R*)-*tert*-Butyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **36**, 0.91 mL (2 M, 1.8 mmol) Allylmagnesiumchloridlösung und 5 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1).

**Ausbeute:** 184 mg (0.679 mmol, 82 %) eines Gemisches aus 2 Diastereomeren im Verhältnis von 3.0 : 2.0 als gelbes Öl.

*Analytische Daten von (4R,1'R)-tert-Butyl-4-(1'-hydroxybut-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 37a:*

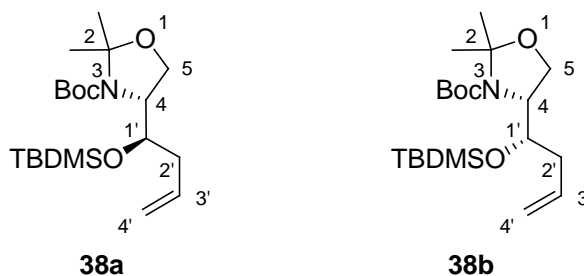
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.39 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.50 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.90-2.02 (m, 1 H, H-2'), 2.07-2.16 (m, 1 H, H-2'), 3.78-3.88 (m, 3 H, H-4, H-5, H-1'), 3.91-3.98 (m, 1 H, H-5), 4.75 (d<sub>br</sub>, *J* = 3.5 Hz, 1 H, OH), 4.96-5.12 (m, 2 H, H-4'), 5.86 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.1 Hz, 6.9 Hz, 1 H, H-3'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 22.93 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.80 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.13 (C-2'), 60.23 (C-4), 62.77 (C-5), 69.06 (C-1'), 78.76 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.05 (C-2), 115.19 (C-4'), 136.03 (C-3'), 151.66 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 294.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 294.1676; gef.: 294.1682 [M + Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +25.7 ° (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>); **IR** (Film): ν (cm<sup>-1</sup>): 3403, 2983, 1699, 1390, 1367, 1253, 1168, 1059, 850, 765. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:1): R<sub>f</sub> = 0.25.

*Analytische Daten von (4R,1'S)-tert-Butyl-4-(1'-hydroxybut-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 37b:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.45 (s, 12 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu), 1.49 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.10-2.18 (m, 2 H, H-2'), 3.68-3.79 (m, 2 H, H-4, H-1'), 3.84 (dd, *J* = 8.5 Hz, 6.3 Hz, 1 H, H-5), 4.01 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1 H, H-5), 4.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, OH), 4.97-5.08 (m, 2 H, H-4'), 5.88 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.9 Hz, 1 H, H-3'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.65 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.08 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.19 (C-2'), 60.62 (C-4), 63.00 (C-5), 69.58 (C-1'), 78.63 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.78 (C-2), 115.38 (C-4'), 135.59 (C-3'), 151.45 (Boc-C=O). **MS** (ESI):

$m/z = 294.2$   $[M + Na]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 294.1676; gef.: 294.1678  $[M + Na]^+$ .  $[\alpha]_D^{25} = +15.7^\circ$  ( $c$  0.95,  $CHCl_3$ ); **IR** (KBr):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3442, 2981, 1699, 1394, 1256, 1174, 1098, 913, 843, 768. **Smp.** = 37 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:1):  $R_f = 0.25$ .

**7.2.3.1.1.5 Synthese von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-(1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **38a** und (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **38b**<sup>[77]</sup>**



*Variante 1:*<sup>[77]</sup>

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*R*,1'*RS*)-*tert*-Butyl-4-(1'-hydroxybut-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **37** (137 mg, 0.506 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (4 mL) wurden bei Raumtemperatur Imidazol (103 mg, 1.52 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (107 mg, 0.708 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 70 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) und Diethylether (50 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Diethylether 40:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 83 mg (0.22 mmol, 43 %) vom Produkt **38a** als farbloses Öl und 37 mg (0.10 mmol, 19 %) vom Produkt **38b** als gelbes Öl.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 794 mg (2.93 mmol) (4*R*,1'*RS*)-*tert*-Butyl-4-(1'-hydroxybut-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **37**, 598 mg (8.79 mmol) Imidazol, 1.10 g (7.32 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und 7 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet (Abweichung von Variante 1). Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von Variante 1).

**Ausbeute:** 530 mg (1.38 mmol, 47 %) vom Produkt **38a** als farbloses Öl und 336 mg (0.873 mmol, 30 %) vom Produkt **38b** als gelbes Öl.

*Analytische Daten von (4R,1'R)-tert-Butyl-4-(1'-(tert-butyldimethylsilyloxy)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 38a:*

<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 0.06 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.53 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.03-2.15 (m, 1 H, H-2'), 2.21-2.31 (m, 1 H, H-2'), 3.87-3.96 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.99-4.05 (m, 1 H, H-5), 4.14-4.21 (m, 1 H, H-1'), 5.00-5.08 (m, 2 H, H-4'), 5.79 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.3 Hz, 7.0 Hz, 1 H, H-3'). <sup>13</sup>**C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = -5.09 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.00 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.09 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.63 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.15 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.57 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.64 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.89 (C-2'), 59.61 (C-4), 62.13 (C-5), 70.30 (C-1'), 78.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.53 (C-2), 115.84 (C-4'), 135.62 (C-3'), 151.32 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 408.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 408.2540; gef.: 408.2541 [M+Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +22.2 ° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (Film): ν (cm<sup>-1</sup>): 2934, 1706, 1390, 1257, 1176, 1092, 837, 776. **DC** (Petrolether : Diethylether 9:1): R<sub>f</sub> = 0.49.

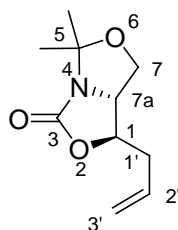
*Analytische Daten von (4R,1'S)-tert-Butyl-4-(1'-(tert-butyldimethylsilyloxy)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 38b:*

<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 0.05 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.49 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.10-2.30 (m, 2 H, H-2'), 3.83 (ddd, *J* = 7.0 Hz, 4.3 Hz, 2.8 Hz, 1 H, H-4), 3.90 (dd, *J* = 8.3 Hz, 7.0 Hz, 1 H, H-5), 4.00 (dd, *J* = 8.3 Hz, 4.3 Hz, 1 H, H-5), 4.26 (ddd, *J* = 7.5 Hz, 5.2 Hz, 2.8 Hz, 1 H, H-1'), 5.00-5.13 (m, 2 H, H-4'), 5.81 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1 H, H-3'). <sup>13</sup>**C-NMR** (151 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = -4.95 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.91 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.17 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.00 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.30 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.76 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.22 (C-2'), 59.73 (C-4), 61.82 (C-5), 69.66 (C-1'), 78.76 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.14 (C-2), 116.48 (C-4'), 133.96 (C-3'), 151.56 (Boc-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 408.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 408.2534; gef.: 408.2541 [M + Na]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{25} = +39.2^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (Film):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2934, 1695, 1366, 1254, 1171, 1096, 1072, 837, 775. **DC** (Petrolether : Diethylether 9:1): R<sub>f</sub> = 0.42.

### 7.2.3.1.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der Silylether 38

#### 7.2.3.1.2.1 Synthese von (1*R*,7*aR*)-1-Allyl-5,5-dimethyl-dihydro-1*H*-oxazolo[3,4-*c*]oxazol-3-on 96b<sup>[77,119]</sup>



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **38b** (84 mg, 0.22 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (8 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (172 mg, 0.545 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (2 mL) getropft. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und per DC (Petrolether : Ethylacetat 2:1) verfolgt. Nach 4 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) und Diethylether (15 mL) beendet. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 10 mL) sowie Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:1) gereinigt.

50 mg (0.18 mmol, 84 %) (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-hydroxybut-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **37b** wurden als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten von **37b** entsprachen den in Kap. 7.2.3.1.1.4 aufgeführten.

**37b** (36 mg, 0.13 mmol) wurde in abs. Dichlormethan und abs. Pyridin (5 ml, 4:1) aufgenommen. Bei 0 °C wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (75 mg, 0.26 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktion wurde per DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1) verfolgt und nach 90 min durch Zugabe von 0.1 M Salzsäurelösung (10 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit

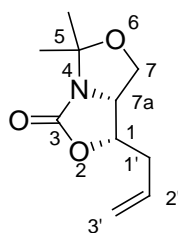


Wasser (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 12 mg (0.061 mmol, 47 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.34 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.46-2.52 (m, 2 H, H-1'), 3.65 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.7 Hz, 1 H, H-7), 4.02 (dd, *J* = 8.1 Hz, 6.6 Hz, 1 H, H-7), 4.09 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 6.6 Hz, 5.4 Hz, 1 H, H-7a), 4.48 (td, *J* = 6.0 Hz, 5.4 Hz, 1 H, H-1), 5.10-5.24 (m, 2 H, H-3'), 5.78 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 6.9 Hz, 1 H, H-2'). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 23.02 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.31 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.03 (C-2'), 62.24 (C-7a), 67.35 (C-7), 76.69 (C-1'), 93.58 (C-5), 118.78 (C-3'), 131.91 (C-2'), 156.15 (C-3). **MS** (ESI): *m/z* = 220.1 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 220.0944; gef.: 220.0944 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +39.9 ° (*c* 0.90, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (Film): *v* (cm<sup>-1</sup>): 2989, 1760, 1368, 1244, 1152, 1048, 990, 924, 816, 768. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.45.

#### 7.2.3.1.2.2 Synthese von (1*S*,7*aR*)-1-Allyl-5,5-dimethyl-dihydro-1*H*-oxazolo[3,4-*c*]oxazol-3-on **96a**<sup>[77,119]</sup>



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **38a** (240 mg, 0.623 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (7 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (491 mg, 1.56 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (1.6 mL) getropft. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und per DC (Petrolether : Ethylacetat 2:1) verfolgt. Nach 2.5 h wurde erneut Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (491 mg, 1.56 mmol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 4 h gerührt und anschließend durch Zugabe von Wasser (10 mL) und Diethylether (15 mL) beendet. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 10 mL) sowie Natriumchloridlösung

(10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:1) gereinigt. 130 mg (0.480 mmol, 77 %) (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-hydroxybut-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **37a** wurden als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten von **37a** entsprachen den in Kap. 7.2.3.1.1.4 aufgeführten.

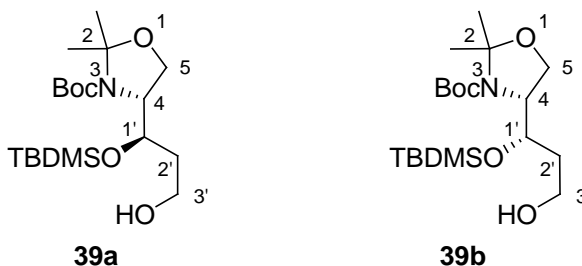
**37a** (115 mg, 0.424 mmol) wurde in abs. Dichlormethan und abs. Pyridin (10 ml, 4:1) aufgenommen. Bei 0 °C wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (239 mg, 0.849 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktion wurde per DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1) verfolgt und nach 1 h durch Zugabe von 0.1 M Salzsäurelösung (10 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 76 mg (0.39 mmol, 91 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.35 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.59 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.36-2.47 (m, 2 H, H-1'), 3.74 (dd, *J* = 8.7 Hz, 8.7 Hz, 1 H, H-7), 3.87 (dd, *J* = 8.7 Hz, 6.4 Hz, 1 H, H-7), 4.42 (ddd, *J* = 8.7 Hz, 8.1 Hz, 6.4 Hz, 1 H, H-7a), 4.73 (td, *J* = 8.1 Hz, 6.1 Hz, 1 H, H-1), 5.08-5.22 (m, 2 H, H-3'), 5.77 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.3 Hz, 6.6 Hz, 1 H, H-2'). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 23.11 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.78 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 34.18 (C-1'), 60.17 (C-7a), 62.98 (C-7), 73.38 (C-1), 93.50 (C-5), 117.98 (C-3'), 132.72 (C-2'), 155.94 (C-3). **MS** (ESI): *m/z* = 220.1 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 220.0944; gef.: 220.0944 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +28.9 ° (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (Film): *v* (cm<sup>-1</sup>): 2989, 1747, 1644, 1374, 1314, 1260, 1160, 1113, 1037, 812, 770. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.49.

### 7.2.3.1.3 Versuch der Synthese von geschütztem Epicapreomycidinol 51c und 51d

#### 7.2.3.1.3.1 Synthese von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **39a** und (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **39b**<sup>[77]</sup>



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 (Kap. 7.2.1.7) durchgeführt.

Es wurden 11.1 g (28.9 mmol) (4*R*,1'*RS*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **38**, 9.3 mL abs. Pyridin, 4.51 g (5.30 mL, 289 mmol) Dimethylsulfid sowie 290 mL abs. Methanol und abs. Dichlormethan (8:1) verwendet. Für die Reduktion wurden 2.73 g (72.3 mmol) Natriumborhydrid sowie 100 mL Methanol verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 6:1).

**Ausbeute:** 5.60 g (14.4 mmol, 50 %) vom Produkt **39a** als weißer Feststoff sowie 2.86 g (7.35 mmol, 25 %) vom Produkt **39b** als farbloses Öl.

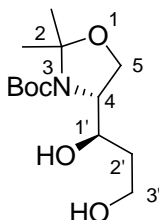
*Analytische Daten von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **39a**:*

<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 0.09 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41-1.55 (m, 16 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu, H-2'), 1.62-1.74 (m, 1 H, H-2'), 3.38-3.49 (m, 1 H, H-3'), 3.52-3.62 (m, 1 H, H-3'), 3.88-4.03 (m, 3 H, H-4, H-5), 4.23-4.30 (m, 1 H, H-1'). <sup>13</sup>**C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = -5.41 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.01 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.04 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.61 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.13 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.45 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.63 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.47 (C-2'), 57.60 (C-3'), 59.52 (C-4), 62.19 (C-5), 67.34 (C-1'), 78.84 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.45 (C-2), 151.29 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 412.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 412.2490; gef.: 412.2488 [M + Na]<sup>+</sup>. [**α**]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +16.5 ° (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>): 2956, 1703, 1473, 1388, 1255, 1174, 1096, 1001, 839, 776. **Smp.**: 62 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:1): R<sub>f</sub> = 0.36.

Analytische Daten von (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **39b**:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 0.05 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.49 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.52-1.70 (m, 2 H, H-2'), 3.41-3.56 (m, 2 H, H-3'), 3.84 (ddd, *J* = 7.3 Hz, 4.2 Hz, 3.0 Hz, 1 H, H-4), 3.91 (dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 1 H, H-5), 3.98 (dd, *J* = 7.8 Hz, 4.2 Hz, 1 H, H-5), 4.04-4.09 (m, 1 H, H-1').  
<sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = -4.81 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.20 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.85 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.34 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.76 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.61 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.00 (C-2'), 56.91 (C-3'), 60.31 (C-4), 62.16 (C-5), 68.05 (C-1'), 78.65 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.13 (C-2), 151.62 (Boc-C=O). MS (ESI): *m/z* = 412.2 [M + Na]<sup>+</sup>. HR-MS (ESI): *m/z*: ber.: 412.2490; gef.: 412.2488 [M + Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +42.4 ° (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>). IR (Film): ν (cm<sup>-1</sup>): 3052, 1687, 1476, 1368, 1266, 1175, 1094, 892, 739, 704. DC (Petrolether : Ethylacetat 3:1): R<sub>f</sub> = 0.30.

#### 7.2.3.1.3.2 Synthese von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-(1',3'-dihydroxypropyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **92a**



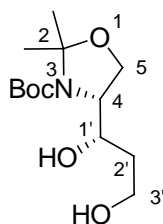
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **39a** (253 mg, 0.650 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (5 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (512 mg, 1.63 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (3 mL) getropft. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und per DC (Petrolether : Ethylacetat 2:1) verfolgt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) und Ethylacetat (15 mL) beendet. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 10 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 153 mg (0.556 mmol, 86 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.40-1.67 (m, 17 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu, H-2'), 3.48-3.64 (m, 2 H, H-3'), 3.84-4.00 (m, 4 H, H-4, H-5, H-1'), 4.33 (s<sub>br</sub>, 2 H, OH). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 22.64 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.79 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.60 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.70 (C-2'), 58.34 (C-3'), 60.30 (C-4), 62.84 (C-5), 67.07 (C-1'), 78.69 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.00 (C-2), 151.68 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 298.1 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 274.1660; gef.: 274.1663 [M - H]<sup>-</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +26.6 ° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>): 2978, 1667, 1459, 1398, 1365, 1259, 1168, 1059, 850, 738, 705. **Smp.** = 83 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.08.

### 7.2.3.1.3.3 Synthese von (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1',3'-dihydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **92b**



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

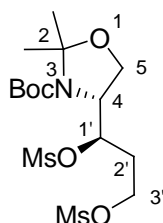
Zu einer Lösung von (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **39b** (2.81 g, 7.23 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (55 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (4.55 g, 14.5 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (15 mL) getropft. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und per DC (Petrolether : Ethylacetat 1:2) verfolgt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (100 mL) und Ethylacetat (150 mL) beendet. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 75 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (75 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.57 g (5.70 mmol, 79 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.43-1.64 (m, 17 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu, H-2'), 3.48-3.63 (m, 2 H, H-3'), 3.71-3.81 (m, 2 H, H-4, H-1'), 3.84 (dd, *J* = 8.6 Hz, 6.1 Hz, 1 H, H-5), 3.98 (dd,

$J = 8.6$  Hz,  $2.1$  Hz,  $1$  H, H-5),  $4.01$  (t<sub>br</sub>,  $J = 4.9$  Hz,  $1$  H, OH),  $4.29$  (d<sub>br</sub>,  $J = 5.8$  Hz,  $1$  H, OH). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta = 23.64$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $26.13$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $27.64$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $36.53$  (C-2'),  $58.03$  (C-3'),  $61.13$  (C-4),  $63.33$  (C-5),  $67.62$  (C-1'),  $78.60$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $92.73$  (C-2),  $151.54$  (Boc-C=O). MS (ESI):  $m/z = 298.2$  [M + Na]<sup>+</sup>. HR-MS (ESI):  $m/z$ : ber.: 274.1660; gef.: 274.1659 [M - H]<sup>-</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +17.9 ° ( $c$  0.94, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1690, 1636, 1449, 1371, 1266, 1164, 1061, 892, 740, 704. Smp. = 74 °C. DC (Petrolether : Ethylacetat 1:2): R<sub>f</sub> = 0.12.

#### 7.2.3.1.3.4 Synthese von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1',3'-Bis-(methylsulfonyloxy)-propyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 99



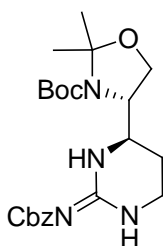
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1',3'-dihydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **92a** (275 mg, 1.00 mmol) und abs. Triethylamin (216 mg, 296  $\mu$ L, 2.14 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) wurde bei 0 °C Methansulfonylchlorid (232 mg, 157  $\mu$ L, 2.03 mmol) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde Bis zum Erreichen von Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Dichlormethan (15 mL) versetzt und zu verdünnter Salzsäurelösung (0.5 M, 10 mL) gegeben. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 250 mg (0.580 mmol, 58 %) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.37$  (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $1.41$  (s, 9 H, *t*-Bu),  $1.49$  (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $1.87$ - $2.13$  (m, 2 H, H-2'),  $3.13$  (s, 3 H, Ms-Me),  $3.20$  (s, 3 H, Ms-Me),  $3.98$ - $4.20$  (m, 2 H, H-3'),  $4.15$ - $4.27$  (m, 2 H, H-4, H-5),  $4.30$ - $4.39$  (m, 1 H, H-5),  $4.90$ - $5.08$  (m, 1 H, H-1'). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 22.06$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $25.57$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $27.82$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $28.67$  (C-2'),  $36.60$  (Ms-Me),  $37.95$  (Ms-Me),  $57.29$  (C-4),  $62.53$  (C-3'),  $66.36$  (C-5),  $75.86$  (C-1'),  $80.04$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

93.98 (C-2), 151.15 (Boc-C=O). **MS** (ESI):  $m/z = 454.1 [M + Na]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 454.1176; gef.: 454.1178  $[M + Na]^+$ .  $[\alpha]_D^{25} = +1.3^\circ$  ( $c$  0.99,  $CHCl_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3019, 1706, 1523, 1368, 1216, 1175, 926, 761, 669, 457. **Smp.** = 73 °C. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.26$ .

### 7.2.3.1.3.5 Versuch der Synthese von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-[2'-(Benzyloxycarbonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 51d



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1',3'-Bis-(methylsulfonyloxy)-propyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **99** (90 mg, 0.20 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (2 mL) wurden Diisopropylethylamin (67 mg, 89  $\mu$ L, 0.52 mmol) und *N*-(Benzyloxycarbonyl)-guanidin **58c** (44 mg, 0.23 mmol) gegeben und die Reaktion per DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1) verfolgt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur, 12 h bei 60 °C, 3 h bei 90 °C sowie für 24 h bei 130 °C gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktionslösung in Diethylether (20 mL) und Wasser (10 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3  $\times$  15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2  $\times$  20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 23 mg von verunreinigtem Edukt **99** als braunes Öl.

#### Variante 2:

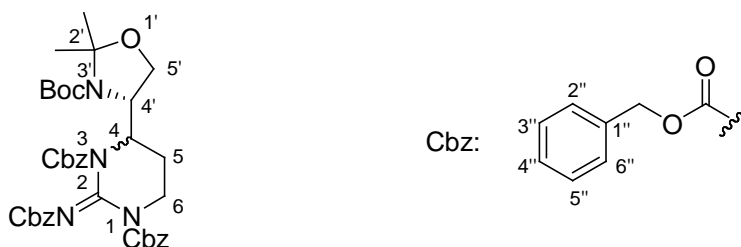
Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 52 mg (0.12 mmol) (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1',3'-Bis-(methylsulfonyl)-oxypropyl]-2,2-

dimethyloxazolidin-3-carboxylat **99**, 39 mg (51  $\mu$ L, 0.30 mmol) Diisopropylethylamin, 26 mg (0.13 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-guanidin **58c** (44 mg, 0.23 mmol) und 2.5 mL *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur und 46 h bei 80 °C gerührt (Abweichung von der Variante 1).

**Ausbeute:** 40 mg von Zersetzungsprodukten als braunes Öl.

### 7.2.3.1.3.6 Synthese von (4'*S*,4'*RS*)-Dibenzyl-2-(Benzyloxycarbonylimino)-4-(3'-(*tert*-butoxycarbonyl)-2',2'-dimethyloxazolidin-4'-yl)-dihydropyrimidin-1,3(2*H*,4*H*)-dicarboxylat **51b**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 1 (Kap. 7.2.1.1) durchgeführt.

Es wurden 160 mg (0.582 mmol) (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1',3'-dihydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **92a**, 805 mg (1.75 mmol) Tris-Cbz-Guanidin **58a**,<sup>[90]</sup> 457 mg (1.75 mmol, Abweichung von der AAV) Triphenylphosphin, 383 mg (343  $\mu$ L, 1.75 mmol, Abweichung von der AAV) Diisopropylazodicarboxylat und 11 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1).

**Ausbeute:** 1.18 g von mit Diisopropylhydrazin-1,2-dicarboxylat und dem Edukt **58a** verunreinigtem Produkt **51b** als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 406 mg).

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 1 (Kap. 7.2.1.1) durchgeführt.

Es wurden 160 mg (0.582 mmol) (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1',3'-dihydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **92a**, 805 mg (1.75 mmol) Tris-Cbz-Guanidin **58a**,<sup>[90]</sup> 457 mg



(1.75 mmol) Triphenylphosphin, 383 mg (343  $\mu$ L, 1.75 mmol) Diisopropylazodicarboxylat und 11 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 4:1). Dabei konnte durch Aufnahme des Produktes im Laufmittel ein weißer Feststoff (320 mg) durch Filtration abgetrennt werden.

**Ausbeute:** 612 mg eines Gemisches von Diisopropylhydrazin-1,2-dicarboxylat und dem Produkt **51b** im Verhältnis von 6.0 : 1.0 als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 406 mg).

### Variante 3:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 1 (Kap. 7.2.1.1) durchgeführt.

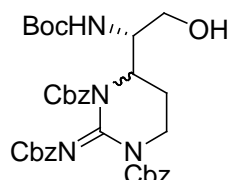
Es wurden 750 mg (2.73 mmol) (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1',3'-dihydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **92a**, 3.77 g (8.18 mmol) Tris-Cbz-Guanidin **58a**,<sup>[90]</sup> 2.14 g (8.18 mmol, Abweichung von der AAV) Triphenylphosphin, 1.65 g (1.61 mL, 8.18 mmol, Abweichung von der AAV) Diisopropylazodicarboxylat und 11 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Das Rohprodukt wurde in Methanol (25 mL) aufgenommen und der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 358 mg (0.511 mmol, 19 %) von einem Diastereomergemisch im Verhältnis von 1.0 : 1.0 als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 1.20-1.28 (m, 2  $\times$  3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40-1.50 (m, 2  $\times$  12 H, *t*-Bu, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.88-1.98 (m, 2  $\times$  2 H, H-5), 3.23-3.33 (m, 2  $\times$  1 H, H-6), 3.46-3.57 (m, 2  $\times$  1 H, H-6), 3.70-4.00 (m, 2  $\times$  2 H, H-4, H-5'), 4.15-4.24 (m, 2  $\times$  1 H, H-5'), 4.50-4.60 (m, 2  $\times$  1 H, H-4'), 5.06-5.24 (m, 2  $\times$  6 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.40 (m, 2  $\times$  15 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 20.86 (1  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.29 (1  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.34 (1  $\times$  C-5), 23.45 (1  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.63 (1  $\times$  C-5), 26.44 (1  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.54 (2  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.27 (1  $\times$  C-4), 43.44 (1  $\times$  C-4), 54.05 (1  $\times$  C-6), 56.18 (1  $\times$  C-6), 59.08 (1  $\times$  C-4'), 59.63 (1  $\times$  C-4'), 64.14 (1  $\times$  C-5'), 64.69 (1  $\times$  C-5'), 66.52 (2  $\times$  Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.82 (2  $\times$  Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.96 (2  $\times$  Cbz-CH<sub>2</sub>), 78.93 (1  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.64 (1  $\times$  C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.14 (1  $\times$  C-2'), 93.24 (1  $\times$  C-2'), 125.91 (1  $\times$  C-2'', C-6''), 126.97 (1  $\times$  C-2'', C-6''), 127.18 (1  $\times$  C-4''), 127.38 (1  $\times$  C-4''), 127.54 (1  $\times$  C-3'', C-5''), 127.77 (1  $\times$  C-3'', C-5''), 134.75 (1  $\times$  C-1''), 134.89 (1  $\times$  C-1''), 149.50 (1  $\times$  C-2), 150.90 (1  $\times$  C-2), 151.43 (1  $\times$  Boc-C=O), 152.59 (1  $\times$  Boc-C=O), 157.72 (2  $\times$  Cbz-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 723.3 [M + Na]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 723.3001; gef.: 723.3015  $[M + Na]^+$ . **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.57$ .

### 7.2.3.1.3.7 Versuch der Synthese von (1'S,4'RS)-Dibenzyl-2-(Benzyloxycarbonylimino)-4-[1'-(tert-butylcarbonylamino)-2'-hydroxyethyl]-dihydropyrimidin-1,3(2H,4H)-dicarboxylat **51c**



#### Variante 1:

Eine Lösung von (4'S,4RS)-Dibenzyl-2-(Benzyloxycarbonylimino)-4-(3'-(tert-butoxycarbonyl)-2',2'-dimethyloxazolidin-4'-yl)-dihydropyrimidin-1,3(2H,4H)-dicarboxylat **51b** (172 mg, 0.246 mmol, Variante 3, Kap. 7.2.3.1.2.6) in einem Gemisch aus Essigsäure und Wasser (2.2 mL, 5:1) wurde bei Raumtemperatur für 57 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:2) gereinigt.

**Ausbeute:** 121 mg eines weißen Feststoffes, der laut LC-MS-Analyse vor allem Substanzen mit der Molmasse 718 (Edukt + Wasser **98a**) und 678 (Produkt + Wasser **98b**) enthält.

#### Variante 2:

Zu einer Lösung von (4'S,4RS)-Dibenzyl-2-(Benzyloxycarbonylimino)-4-(3'-(tert-butoxycarbonyl)-2',2'-dimethyloxazolidin-4'-yl)-dihydropyrimidin-1,3(2H,4H)-dicarboxylat **51b** (156 mg, 0.223 mmol, Variante 3, Kap. 7.2.3.1.2.6) in Methanol (1 mL) wurde bei Raumtemperatur verdünnte Salzsäure (1 M, 1 mL) gegeben und die Reaktionslösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 72 mg eines farblosen Öls, das laut LC-MS-Analyse vor allem Substanzen mit der

Molmasse 578 (Produkt – Boc + Wasser **98c**) und 700 (Edukt **51b**) enthielt.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

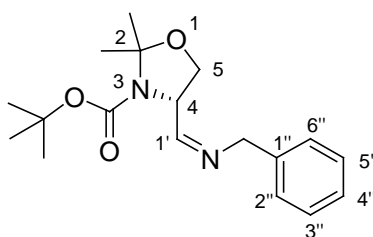
Zu einer Lösung von (4'*S*,4'*RS*)-Dibenzyl-2-(Benzyloxycarbonylimino)-4-(3'-(*tert*-butoxycarbonyl)-2',2'-dimethyloxazolidin-4'-yl)-dihydropyrimidin-1,3(2*H*,4*H*)-dicarboxylat **51b** (103 mg, 0.147 mmol, Variante 3, Kap. 7.2.3.1.2.6) in abs. Methanol (0.5 mL) und abs. Dichlormethan (1 mL) wurde bei 0 °C Trifluoressigsäure (1.5 mL) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde für 2.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Toluol (5 mL) hinzugefügt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 14 mg von Zersetzungsprodukten als farbloses Öl sowie 27 mg von Bis-Cbz-Harnstoff als weißer Feststoff.

## 7.2.3.2 Synthese von Muraymycin-Bausteinen **11** über die geschützten Amine **102**

### 7.2.3.2.1 Synthese der geschützten Amine **102**

#### 7.2.3.2.1.1 Synthese von (4*S*)-*tert*-Butyl-4-[(Benzylimino)methyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **103**



*Variante 1:*<sup>[123]</sup>

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*R*)-*tert*-Butyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **36** (195 mg, 0.851 mmol) in abs. Dichlormethan (2 mL) wurden bei 0 °C Benzylamin (83 mg, 85 µL, 0.77 mmol) und ein Überschuß an Natriumsulfat gegeben, und die Suspension wurde für 4 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und

filtriert. Die organische Phase wurde mit eiskalter 0.1 M Salzsäurelösung ( $3 \times 5$  mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

**Ausbeute:** 135 mg (0.424 mmol, 55 %) eines Gemisches vom Produkt **103** und dem Edukt **36** im Verhältnis von 4 : 1 als gelbes Öl.

*Variante 2:*

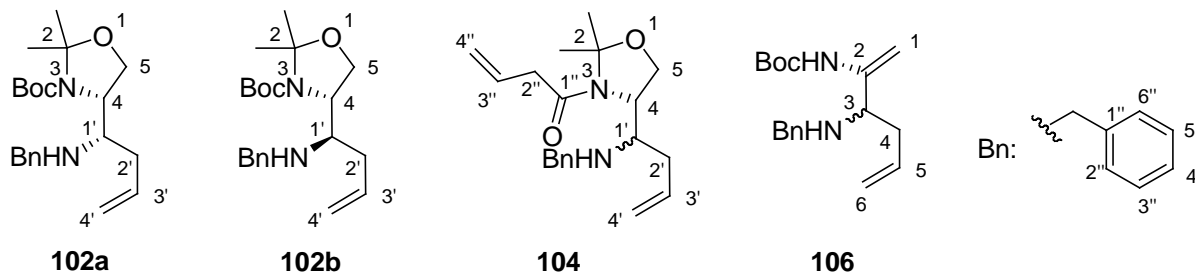
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (*4R*)-*tert*-Butyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **36** (320 mg, 1.40 mmol) in abs. Dichlormethan (7 mL) wurde bei Raumtemperatur Molsieb (0.4 nm, 2.50 g) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Benzylamin (150 mg, 153  $\mu$ L, 1.40 mmol) in abs. Dichlormethan (7 mL) bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 429 mg (1.35 mmol, 96 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 1.39 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.49 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.00 (dd,  $J$  = 8.9 Hz, 3.1 Hz, 1 H, H-5), 4.09 (dd,  $J$  = 8.9 Hz, 6.5 Hz, 1 H, H-5), 4.39-4.45 (m, 1 H, H-4), 4.59 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 7.20-7.35 (m, 5 H, Ph-H), 7.76 (dt,  $J$  = 4.0 Hz, 1.4 Hz, 1 H, H-1'). **<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 23.74 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.63 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.51 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.29 (C-4), 61.89 (Bn-CH<sub>2</sub>), 65.22 (C-5), 78.87 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.08 (C-2), 126.07 (C-4'), 127.17 (C-2', C-6'), 127.59 (C-3', C-5'), 138.80 (C-1'), 150.84 (Boc-C=O), 163.49 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 341.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 341.1836; gef.: 341.1836 [M + Na]<sup>+</sup>.  **$[\alpha]_D^{22}$**  = +49.0 ° (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2988, 1688, 1453, 1392, 1362, 1241, 1163, 1093, 859, 739. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 247 (2.95). **Smp.** = 65 °C.

### 7.2.3.2.1.2 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** und (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102b**



Varianten 1-28:

Imino-Grignard-Reaktionen, die in Tabelle 9-11 beschrieben sind, wurden wie folgt durchgeführt:

Die Reaktionen wurden unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*S*)-*tert*-Butyl-4-[(Benzylimino)methyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **103** (1.0 Äq.) in den aufgelisteten Lösungsmittelgemischen (5 mL pro mmol) wurde bei den aufgeführten Temperaturen Allylmagnesiumchlorid-Lösung (2 M in THF, 1.1 Äq.) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde bei verschiedenen Temperaturen gerührt. Die Aufarbeitung wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt.

Die optimierte Reaktion zur Synthese von **102a** wurde gemäß der AAV 6 (Kap. 7.2.1.6) durchgeführt. Es wurden 13.6 g (42.7 mmol) (4*S*)-*tert*-Butyl-4-[(Benzylimino)methyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **103**, 26.4 mL (1.7 M, 44.8 mmol, Abweichung von der AAV) Allylmagnesiumchlorid-Lösung und 213 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Das Grignard-Reagenz wurde bei -80 °C zugetropft, die Reaktionslösung 1.5 h gerührt und langsam auf -3 °C erwärmt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 7:1).

**Ausbeute:** 9.93 g (27.6 mmol, 65 %) eines Diastereomerenmisches **102a:102b** im Verhältnis von 99:1 als gelbes Öl.

Die optimierte Reaktion zur Synthese von **102b** wurde gemäß der AAV 6 (Kap. 7.2.1.6) durchgeführt. Es wurden 11.9 g (37.3 mmol) (4*S*)-*tert*-Butyl-4-[(Benzylimino)methyl]-2,2-

dimethyloxazolidin-3-carboxylat **103**, 41.9 g (186 mmol) Zinkbromid (Abweichung von der AAV), 24.1 mL (1.7 M, 41.0 mmol) Allylmagnesiumchlorid-Lösung und 186 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Das Grignard-Reagenz wurde bei 0 °C zugetropft, die Reaktionslösung 3 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 8:1 → 1:1).

**Ausbeute:** 3.59 g (9.98 mmol, 27 %) eines **102a:102b** Diastereomereengemisches im Verhältnis von 1:99 als gelber Feststoff.

*Variante 29:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Eine Lösung von (4*S*)-*tert*-Butyl-4-[(Benzylimino)methyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **103** (225 mg, 0.708 mmol), Allylbromid (94 mg, 67 µL, 0.78 mmol) und Zink (55 mg, 0.85 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (7 mL) wurde bei Raumtemperatur für 48 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (8 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 20 mL) sowie Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 7:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 48 mg (0.21 mmol, 30 %) vom Garner-Aldehyd **36** als gelbes Öl.

*Variante 30:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von (4*S*)-*tert*-Butyl-4-[(Benzylimino)methyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **103** (251 mg, 0.789 mmol), Allylbromid (115 mg, 822 µL, 0.947 mmol) und Zink (90 mg, 1.4 mmol) in abs. Dioxan (8 mL) wurde bei Raumtemperatur im Ultraschallbad Iod (5 mg, 0.02 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 20 min im Ultraschallbad bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in eine Diethylether/Eis-Mischung (50 mL, 1:1) gegeben und Kaliumiodid (13 mg, 0.079 mmol) hinzugefügt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie

(Petrolether : Ethylacetat 7:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 106 mg (0.463 mmol, 59 %) vom Garner-Aldehyd **36** als gelbes Öl.

*Analytische Daten von (4S,1'S)-tert-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 102a:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.42 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.43 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.52 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.73 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 2.04-2.15 (m, 1 H, H-2'), 2.20-2.31 (m, 1 H, H-2'), 3.05 (dt, *J* = 6.7 Hz, 4.0 Hz, 1 H, H-1'), 3.72 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.82 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.84-3.91 (m, 2 H, H-4, H-5), 4.01-4.08 (m, 1 H, H-5), 4.99-5.01 (m, 2 H, H-4'), 5.85 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1 H, H-3'), 7.16-7.32 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.25 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.93 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.92 (C-2'), 51.09 (Bn-CH<sub>2</sub>), 56.94 (C-1'), 59.33 (C-4), 63.14 (C-5), 78.64 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.90 (C-2), 115.72 (C-4'), 125.90 (C-4''), 127.25 (C-2'', C-6''), 127.46 (C-3'', C-5''), 135.74 (C-3'), 140.70 (C-1''), 151.42 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 361.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 361.2486; gef.: 361.2480 [M + H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +52.2 ° (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2977, 1693, 1454, 1363, 1249, 1171, 1088, 911, 855, 698. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 250 (2.53), 292 (2.01). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.60.

*Analytische Daten von (4S,1'R)-tert-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 102b:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.42 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 1.94-2.10 (m, 1 H, H-2'), 2.28-2.39 (m, 1 H, H-2'), 2.96-3.06 (m, 1 H, H-1'), 3.77 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.84-3.92 (m, 1 H, H-5), 3.98-4.08 (m, 2 H, H-4, H-5), 4.98-5.12 (m, 2 H, H-4'), 5.85 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1 H, H-3'), 7.16-7.32 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 22.80 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.84 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.57 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.56 (C-2'), 51.07 (Bn-CH<sub>2</sub>), 57.20 (C-1'), 58.25 (C-4), 63.11 (C-5), 78.68 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.12 (C-2), 115.79 (C-4'), 125.91 (C-4''), 127.16 (C-2'', C-6''), 127.44 (C-3'', C-5''), 136.13 (C-3'), 140.73 (C-1''), 151.56 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 361.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 361.2486; gef.: 361.2480 [M + H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +17.5 ° (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2979, 1686, 1389, 1363, 1255, 1140, 1073, 918, 852, 729. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 253 (2.45). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.58. **Smp.** = 45 °C.

Analytische Daten von (4*S*,1'*S*)-1''-[4-((1'-benzylamino)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl]-but-3''-en-1''-on **104**:

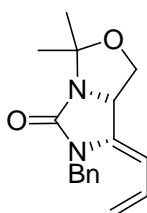
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.31 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.11-2.29 (m, 2 H, H-2'), 2.49-2.57 (m, 1 H, H-2''), 2.76 (dd, *J* = 13.6 Hz, 7.3 Hz, 1 H, H-2''), 3.09-3.19 (dd, *J* = 10.2 Hz, 9.0 Hz, 1 H, H-5), 3.32-3.40 (m, 2 H, 4-H, H-1'), 3.46-3.54 (dd, *J* = 10.2 Hz, 3.4 Hz, 1 H, H-5), 3.71 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.46 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 4.56 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.02-5.13 (m, 4 H, H-4', H-4''), 5.76 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 7.2 Hz, 2 H, H-3', H-3''), 7.21-7.35 (m, 5 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 25.30 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.18 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.65 (C-2'), 43.77 (C-2''), 44.07 (Bn-CH<sub>2</sub>), 54.48 (C-1'), 57.75 (C-4), 62.78 (C-5), 116.62, 117.08 (C-4', C-4''), 126.30 (C-4'''), 127.10 (C-2''', C-6'''), 127.71 (C-3''', C-5'''), 133.47, 134.76 (C-3', C-3''), 138.32 (C-1'''), 157.55 (C=O). MS (ESI): *m/z* = 351.2 [M + Na]<sup>+</sup>. DC (Petrolether : Ethylacetat 3:1): R<sub>f</sub> = 0.13.

Analytische Daten von tert-Butyl-3-(benzylamino)-hexa-1,5-dien-2-yl-carbamat **106**:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.22 (ddd, *J* = 7.3 Hz, 6.6 Hz, 1.2 Hz, 2 H, H-4), 3.03 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H, H-3), 3.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.63 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.31 (s, 1 H, H-1), 4.94-5.05 (m, 2 H, H-6), 5.33 (s, 1 H, H-1), 5.72 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 7.3 Hz, 1 H, H-5), 7.18-7.32 (m, 5 H, Ph-H), 7.75 (s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 27.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.30 (C-4), 49.74 (Bn-CH<sub>2</sub>), 61.52 (C-3), 78.78 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 94.55 (C-1), 116.45 (C-6), 126.45 (C-2', C-6'), 127.78 (C-4'), 127.97 (C-3', C-5'), 135.50 (C-5), 140.46 (C-1'), 141.49 (C-2), 152.85 (Boc-C=O). MS (ESI): *m/z* = 325.2 [M + Na]<sup>+</sup>. DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.69.

### 7.2.3.2.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der geschützten Amine 102a und 102b

#### 7.2.3.2.2.1 Versuch der Synthese von (7a*S*) 7-Allyl-6-Benzyl-3,3-dimethyl-dihydroimidazol[1,5-*c*]oxazol-5-on **105a**





*Variante 1:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** (100 mg, 0.278 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) wurde bei Raumtemperatur abs. Triethylamin (42 mg, 58 µL, 0.42 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut abs. Triethylamin (42 mg, 58 µL, 0.42 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 14 h bei Raumtemperatur gerührt und für 2 h am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Bortrifluoridetherat (30 µL, 0.024 mmol) bei Raumtemperatur hinzugefügt und die Reaktionslösung für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 62 mg von reisolierem verunreinigtem Edukt **102a** als gelbes Öl.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** (58 mg, 0.16 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (3 mL) wurde bei -80 °C Kaliumhexamethyldisilazan-Lösung (0.5 M in Toluol, 0.32 mL, 0.16 mmol) langsam getropft und die Reaktionslösung 18 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (5 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (20 mL) versetzt, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 53 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **102a** als gelbes Öl.

*Variante 3:*

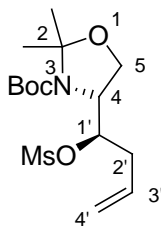
Die Reaktion wurde analog zu Variante 2 durchgeführt.

Es wurden 100 mg (0.278 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a**, 139 µL (0.278 mmol, 2 M in THF, Abweichung von Variante 1) Allylmagnesiumchlorid-Lösung und 3 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Laut

LC-MS-Analyse konnten das Edukt sowie 2 weitere nicht näher identifizierte Nebenprodukte mit  $m/z = 374$  und  $400$  detektiert werden.

### 7.2.3.2.2.2 Versuche zur Synthese von Vergleichsverbindungen ausgehend von den diastereomerenreinen Alkoholen 37

#### 7.2.3.2.2.2.1 Synthese von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methylsulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 108a



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

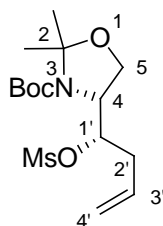
Zu einer Lösung von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-hydroxybut-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **37a** (665 mg, 2.45 mmol) und abs. Triethylamin (496 mg, 679  $\mu$ L, 4.91 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) wurde bei 0 °C Methansulfonylchlorid (421 mg, 285  $\mu$ L, 3.68 mmol) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2  $\times$  20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 477 mg (1.37 mmol, 56 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1.38$  (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.49 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.28-2.44 (m, 2 H, H-2'), 3.14 (s, 3 H, Ms-Me), 3.98-4.03 (m, 2 H, H-5), 4.17-4.24 (m, 1 H, H-4), 4.84-4.92 (m, 1 H, H-1'), 5.08-5.22 (m, 2 H, H-4'), 5.76-5.92 (m, 1 H, H-3'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 22.19$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.71 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.86 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.35 (C-2'), 38.28 (Ms-Me), 57.56 (C-4), 62.78 (C-5), 79.63 (C-1'), 79.86 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.87 (C-2), 118.27 (C-4'), 133.54 (C-3'), 151.31 (Boc-C=O). **MS** (ESI):  $m/z = 372.1$  [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 372.1451; gef.: 372.1452 [M + Na]<sup>+</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +2.7 ° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2930,

1709, 1523, 1366, 1216, 1180, 1045, 926, 753, 669. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.57$ . **Smp.** = 77 °C.

#### 7.2.3.2.2.2 Synthese von (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methansulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **108b**



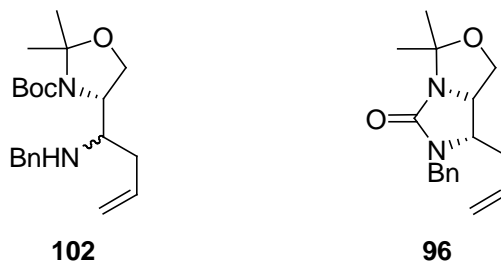
Die Reaktion wurde analog der Reaktion aus Kap. 7.2.3.2.2.2.1 durchgeführt.

Es wurden 138 mg (0.509 mmol) (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-hydroxybut-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **37b** (Abweichung von der Variante 1), 103 mg (141  $\mu$ L, 1.02 mmol) abs. Triethylamin, 88 mg (59  $\mu$ L, 0.76 mmol) Methansulfonylchlorid sowie 3 mL abs. Dichlormethan verwendet. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt (Abweichung vom Kap. 7.2.3.2.2.2.1). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet (Abweichung vom Kap. 7.2.3.2.2.2.1).

**Ausbeute:** 153 mg (0.438 mmol, 86 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1.39$  (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.51 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.36-2.58 (m, 2 H, H-2'), 3.13 (s, 3 H, Ms-Me), 3.96-4.04 (m, 3 H, H-4, H-5), 4.95-5.03 (m, 1 H, H-1'), 5.10-5.24 (m, 2 H, H-4'), 5.72-5.90 (m, 1 H, H-3'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 25.80$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.10 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.86 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.22 (C-2'), 38.35 (Ms-Me), 57.97 (C-4), 61.96 (C-5), 78.77 (C-1'), 79.59 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.63 (C-2), 118.78 (C-4'), 132.70 (C-3'), 151.31 (Boc-C=O). **MS** (ESI):  $m/z = 372.2$  [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 372.1451; gef.: 372.1451 [M + Na]<sup>+</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +42.6 ° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3230, 2932, 1638, 1507, 1451, 1368, 1216, 1172, 754, 669. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.52$ . **Smp.** = 54 °C.

### 7.2.3.2.2.3 Versuch der Synthese von (4*S*,1'*RS*) *tert*-Butyl 4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Eine Lösung von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methylsulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **108a** (84 mg, 0.24 mmol) und Benzylamin (52 mg, 53  $\mu$ L, 0.48 mmol) in abs. Acetonitril (2.4 mL) wurde 33 h bei Raumtemperatur gerührt und 18 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether und Wasser (je 10 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2  $\times$  10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 6:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 23 mg (0.12 mmol, 48 %) vom Nebenprodukt **96a** als gelbes Öl.

Die analytischen Daten von **96a** entsprachen den in Kap. 7.2.3.1.2.2 aufgeführten.

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 105 mg (0.301 mmol) (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methylsulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **108a**, 66  $\mu$ L (64 mg, 0.60 mmol) Benzylamin und 3 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 2.5 h bei 50 °C (Abweichung von der Variante 1) gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 8:1).

**Ausbeute:** 48 mg von reisolierem Edukt **108a** als gelber Feststoff sowie 41 mg eines Gemisches von reisolierem Edukt **108a** und dem Nebenprodukt **96a** im Verhältnis von 5.0:1.0 als weißer Feststoff.

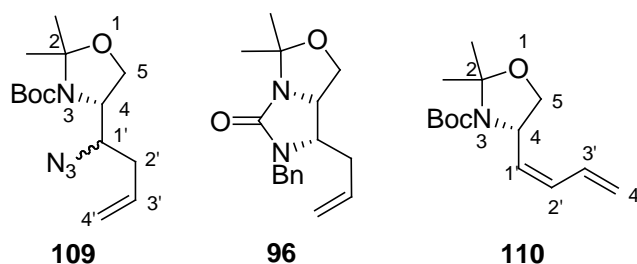
*Variante 3:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 42 mg (0.12 mmol) (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methylsulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **108b** (Abweichung von der Variante 1), 26  $\mu$ L (26 mg, 0.24 mmol) Benzylamin und 1.2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid (Abweichung von der Variante 1) eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur, 15 h bei 50 °C und 11 h bei 90 °C (Abweichung von der Variante 1) gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 8:1).

**Ausbeute:** 42 mg eines Gemisches von reisolierem Edukt **108b** und dem Nebenprodukt **96b** im Verhältnis von 1.0:1.0 als farbloses Öl.

#### 7.2.3.2.2.4 Synthese von (4*R*,1'*RS*)-*tert*-Butyl-4-[1'-azidobut-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **109**



*Variante 1:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Eine Lösung von (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methylsulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **108a** (110 mg, 0.315 mmol) und Natriumazid (51 mg, 0.79 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (3 mL) wurde bei 85 °C 22 h gerührt. Die Reaktion wurde per DC-Kontrolle ((Petrolether : Ethylacetat 1:1) verfolgt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether (50 mL) sowie Wasser (10 mL) versetzt. Nach

Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung ( $2 \times 20$  mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 12 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **108a** als farbloses Öl sowie 40 mg (0.20 mmol, 64 %) vom Nebenprodukt **96a** als farbloses Öl.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 102 mg (0.292 mmol) (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methylsulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **108a**, 48 mg (0.74 mmol) Natriumazid sowie 3 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der Variante 1).

**Ausbeute:** 98 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **108a** als weißer Feststoff.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 50 mg (0.14 mmol) (4*R*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methylsulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **108a**, 23 mg (0.35 mmol) Natriumazid sowie 1.5 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 2.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid hinzugefügt (Abweichung von der Variante 1) und 18 h bei 60 °C gerührt (Abweichung von der Variante 1).

**Ausbeute:** 40 mg von mit dem Nebenprodukt **96a** verunreinigtem Edukt **108a** als weißer Feststoff.

*Variante 4:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 42 mg (0.12 mmol) (4*R*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(methylsulfonyloxy)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **108b**, 171 mg (0.602 mmol) Tetrabutylammoniumazid

(Abweichung von der Variante 1) sowie 2.5 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde 5 h bei Raumtemperatur und 14 h bei 50 °C gerührt (Abweichung von der Variante 1). Anschließend wurde 170 mg (0.602 mmol) Tetrabutylammoniumazid hinzugefügt und die Reaktionslösung 14 h bei 60 °C und 13 h bei 80 °C gerührt (Abweichung von der Variante 1). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 7:1).

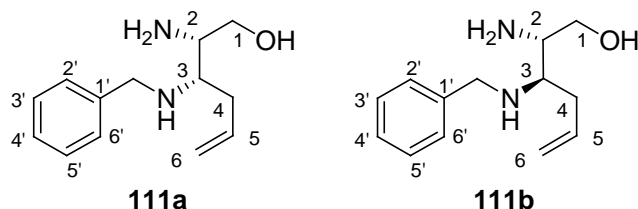
**Ausbeute:** 16 mg eines Gemisches vom Produkt **109b** und dem Nebenprodukt **110** im Verhältnis 1.0:1.6 als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 35 mg).

*Analytische Daten von (4R,1'S)-tert-Butyl-4-[1'-azidobut-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 109b:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.40 (s, 12 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu), 1.52 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.13-2.25 (m, 1 H, H-2'), 2.35-2.45 (m, 1 H, H-2'), 3.68-3.75 (m, 1 H, H-1'), 3.86 (dd, *J* = 9.5 Hz, 1.6 Hz, 1 H, H-5), 3.96 (dd, *J* = 9.5 Hz, 6.1 Hz, 1 H, H-5), 4.01-4.09 (m, 1 H, H-4), 5.05-5.23 (m, 2 H, H-4'), 5.88 (dddd, *J* = 11.4 Hz, 10.2 Hz, 7.3 Hz, 6.1 Hz, 1 × 1 H, H-3'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 22.26 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.21 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.80 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.91 (C-2'), 58.94 (C-4), 62.84 (C-1'), 63.97 (C-5), 78.74 (1 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.89 (1 × C-2), 117.77 (C-4'), 134.57 (C-3'), 151.05 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 319.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 319.1741; gef.: 319.1744 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.76.

*Analytische Daten von (4R,1'Z)-tert-Butyl-4-(buta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 110:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.46 (s, 12 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu), 1.54 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.68-3.75 (m, 1 H, H-5), 4.01-4.09 (m, 1 H, H-5), 4.34 (td, *J* = 6.4 Hz, 2.2 Hz, 1 H, H-4), 5.05-5.23 (m, 2 H, H-4'), 5.70 (ddd, *J* = 15.1 Hz, 7.3 Hz, 0.6 Hz, 1 H, H-1'), 6.10-6.19 (m, 1 H, H-2'), 6.30-6.42 (m, 1 H, H-3'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 23.48 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.31 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.91 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58.22 (C-4), 67.47 (C-5), 79.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.57 (C-2), 117.13 (C-4'), 131.52 (C-2'), 133.11 (C-1'), 136.26 (C-3'), 151.05 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 276.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.76.

**7.2.3.2.2.3 Synthese von geschützten Didehydro-Imidazolidinonen 114 für nOe-Experimente****7.2.3.2.2.3.1 Synthese von (2*S*,3*RS*)-2-Amino-3-benzylamino-hex-5-en-1-ol 111***Variante 1:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** (371 mg, 1.03 mmol) in abs. Dichlormethan (3.6 mL) wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (600  $\mu$ L, 888 mg, 7.79 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (20 mL) versetzt, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Natriumchloridlösung (je 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 180 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **102a** als rotes Öl.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8) durchgeführt.

Es wurden 234 mg (0.650 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a**, 700  $\mu$ L (5 M, 3.50 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 0.7 mL Tetrahydrofuran verwendet.

**Ausbeute:** 130 mg von verunreinigtem Produkt **111a** als braunes Öl (100 % Ausbeute: 143 mg).

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8) durchgeführt.



Es wurden 314 mg (0.872 mmol) (4*S*,1'*RS*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a,102b**, 900  $\mu$ L (5 M, 4.50 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 0.9 mL Tetrahydrofuran verwendet.

**Ausbeute:** 182 mg von verunreinigtem Produkt als Diastereomerengemisch **111a:111b** im Verhältnis von 57 : 43 als braunes Öl (100% Ausbeute: 191 mg).

*Variante 4:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8) durchgeführt.

Es wurden 254 mg (0.706 mmol) (4*S*,1'*RS*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a,102b**, 700  $\mu$ L (5 M, 3.50 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 0.7 mL Tetrahydrofuran verwendet.

**Ausbeute:** 137 mg von verunreinigtem Produkt als Diastereomerengemisch **111a:111b** im Verhältnis von 49:51 als gelbes Öl (100% Ausbeute: 155 mg).

*Analytische Daten von (2*S*,3*S*)-2-Amino-3-benzylamino-hex-5-en-1-ol **111a**:*

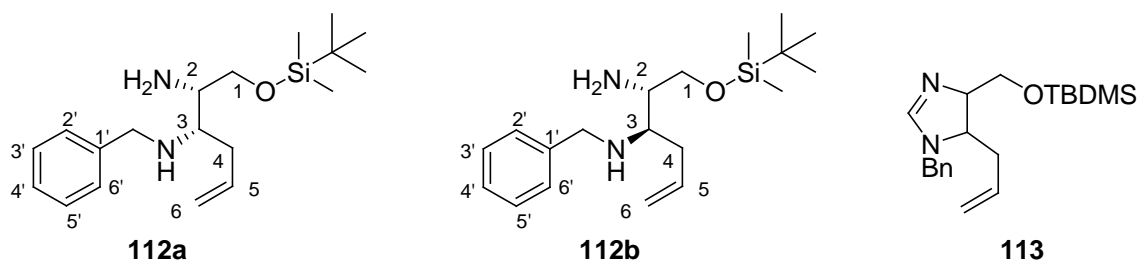
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.14-2.21 (m, 2 H, H-4), 2.46-2.54 (m, 1 H, H-3), 2.75-2.82 (m, 1 H, H-2), 3.29 (dd, *J* = 10.5 Hz, 6.9 Hz, 1 H, H-1), 3.44 (dd, *J* = 10.5 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-1), 3.68 (s, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.96-5.08 (m, 2 H, H-6), 5.81 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.1 Hz, 7.0 Hz, 1 H, H-5), 7.16-7.32 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 33.89 (C-4), 50.74 (Bn-CH<sub>2</sub>), 53.86 (C-2), 58.70 (C-3), 63.93 (C-1), 116.29 (C-6), 126.41 (C-4'), 127.85 (C-2', C-6'), 127.96 (C-3', C-5'), 136.73 (C-5), 141.02 (C-1'). **MS** (ESI): *m/z* = 221.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 221.1648; gef.: 221.1649 [M + H]<sup>+</sup>.

*Analytische Daten von (2*S*,3*R*)-2-Amino-3-benzylamino-hex-5-en-1-ol **111b**:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.10-2.40 (m, 3 H, H-3, H-4), 2.60-2.66 (m, 1 H, H-2), 3.25-3.33 (m, 1 H, H-1), 3.42 (dd, *J* = 5.1 Hz, 5.1 Hz, 1 H, H-1), 3.60-3.84 (m, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.90-5.11 (m, 2 H, H-6), 5.84 (ddt, *J* = 17.3 Hz, 10.2 Hz, 7.2 Hz, 1 H, H-5), 7.19-7.36 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 34.88 (C-4), 51.05 (Bn-CH<sub>2</sub>), 54.09 (C-2), 58.27 (C-3), 64.36 (C-1), 116.15 (C-6), 126.38 (C-4'), 127.83 (C-2', C-6'), 127.95 (C-3', C-5'), 136.59 (C-5), 141.18

(C-1'). **MS** (ESI):  $m/z = 221.2$   $[M + H]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 221.1648; gef.: 221.1653  $[M + H]^+$ .

### 7.2.3.2.2.3.2 Synthese von (2*S*,3*RS*)-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-*O*-TBDMS-1-(hydroxy)-hex-5-en-2,3-diamin **112**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (2*S*,3*S*)-2-Amino-3-benzylamino-hex-5-en-1-ol **111a** (51 mg, Kap. 7.2.3.2.2.3.1, Variante 2) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (5 mL) wurden bei Raumtemperatur Imidazol (47 mg, 0.70 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (52 mg, 0.35 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet und die Reaktionslösung mit Ethylacetat sowie Wasser (je 20 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 100:0 → 19:1 → 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 39 mg von Produkt **112a** (0.12 mmol, 47 % über 2 Stufen von **102a**) als braunes Öl.

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (2*S*,3*RS*)-2-Amino-3-benzylamino-hex-5-en-1-ol **111a,111b** (182 mg, Kap. 7.2.3.2.2.3.1, Variante 3) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (5 mL) wurden bei Raumtemperatur Imidazol (178 mg, 2.62 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (196 mg,

1.31 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet und die Reaktionslösung mit Ethylacetat sowie Wasser (je 20 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 96 mg (0.28 mmol, 32 % über 2 Stufen von **102a,102b**) von dem Nebenprodukt **113** als braunes Öl.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (2*S*,3*RS*)-2-Amino-3-benzylamino-hex-5-en-1-ol **111a,111b** (137 mg, Kap. 7.2.3.2.2.3.1, Variante 4) und abs. Triethylamin (143 mg, 195 µL, 1.41 mmol) in abs. Dichlormethan (5 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (106 mg, 0.703 mmol) in abs. Dichlormethan (5 mL) langsam getropft und die Reaktionslösung 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 19:1 → 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 159 mg (0.476 mmol, 67 % über 2 Stufen von **102a,102b**) eines Diastereomeregemisches **112a:112b** im Verhältnis von 48 : 51 als gelbes Öl.

*Analytische Daten von (2*S*,3*S*)-N<sup>3</sup>-Benzyl-O-TBDMS-1-(hydroxy)-hex-5-en-2,3-diamin **112a**:*

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.00 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.82 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.06-2.23 (m, 2 H, H-4), 2.50-2.57 (m, 1 H, H-3), 2.80-2.87 (m, 1 H, H-2), 3.47 (dd, *J* = 9.6 Hz, 6.4 Hz, 1 H, H-1), 3.58 (dd, *J* = 10.0 Hz, 5.5 Hz, 1 H, H-1), 3.67 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.96-5.06 (m, 2 H, H-6), 5.83 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.1 Hz, 7.1 Hz, 1 H, H-5), 7.15-7.30 (m, 5 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = -5.51 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.47 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.78 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.68 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.74 (C-4), 50.78 (Bn-CH<sub>2</sub>), 53.70 (C-2), 57.73 (C-3), 65.02 (C-1), 116.13 (C-6), 126.34 (C-4'), 127.79 (C-2', C-6'), 127.89 (C-3', C-5'), 136.78 (C-5), 141.06 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 335.3 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 357.2333; gef.: 357.2342 [M + Na]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{27}$  = +18.2 ° (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2927, 1738, 1462, 1363, 1253, 1090, 911, 834, 774, 697. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 251 (2.18). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.18.

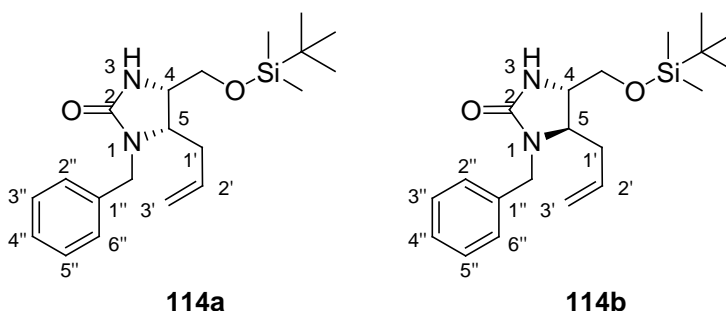
*Analytische Daten von (2S,3R) N<sup>3</sup>-Benzyl-O-TBDMS-1-(hydroxy)-hex-5-en-2,3-diamin 112b:*

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.00 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.85-2.32 (m, 2 H, H-4), 2.53-2.59 (m, 1 H, H-3), 2.63-2.69 (m, 1 H, H-2), 3.42-3.82 (m, 4 H, H-1, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.96-5.07 (m, 2 H, H-6), 5.82 (ddt,  $J$  = 16.9 Hz, 9.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H, H-5), 7.15-7.35 (m, 5 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = -5.52 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.47 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.78 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.68 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.01 (C-4), 51.18 (Bn-CH<sub>2</sub>), 54.16 (C-2), 57.20 (C-3), 65.29 (C-1), 116.34 (C-6), 126.11 (C-4'), 127.83 (C-2', C-6'), 127.89 (C-3', C-5'), 136.54 (C-5), 141.21 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 335.3 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 357.2333; gef.: 357.2334 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.18.

*Analytische Daten von (4S)-5-Allyl-1-Benzyl-O-TBDMS-4-(hydroxy)-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol 113:*

sehr komplizierte NMR-Spektren, **MS** (ESI):  $m/z$  = 345.2 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 4:1): R<sub>f</sub> = 0.69.

**7.2.3.2.2.3.3 Synthese von (4S,5S)-5-Allyl-1-Benzyl-4-((tert-butyl dimethylsilyloxy)-methyl)-imidazolidin-2-on 114a und (4S,5R)-5-Allyl-1-Benzyl-4-((tert-butyl dimethylsilyloxy)-methyl)-imidazolidin-2-on 114b**



*Variante 1:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-*O*-TBDMS-1-(hydroxy)-hex-5-en-2,3-diamin **112a** (20 mg, 0.060 mmol, Kap. 7.2.3.2.2.3.2, Variante 1) in abs. Tetrahydrofuran (3 mL) wurden bei Raumtemperatur 1,1'-Carbonyldiimidazol (15 mg, 0.090 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (0.7 mg, 6 µmol) gegeben und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (10 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 4:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 20 mg (0.057 mmol, 93 %) als gelbes Öl.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,3*RS*)-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-*O*-TBDMS-1-(hydroxy)-hex-5-en-2,3-diamin **112a,112b** (140 mg, 0.419 mmol, Kap. 7.2.3.2.2.3.2, Variante 3) in abs. Tetrahydrofuran (4 mL) wurden bei Raumtemperatur 1,1'-Carbonyldiimidazol (102 mg, 0.629 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (8 mg, 0.06 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (10 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Ethylacetat 10:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 68 mg (0.19 mmol, 45 %) vom Produkt **114a** und 71 mg (0.20 mmol, 47 %) vom Produkt **114b** jeweils als farbloses Öl.

Analytische Daten von (4*S*,5*S*)-5-Allyl-1-Benzyl-4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-methyl)-imidazoldin-2-on **114a**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.02 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.29-2.37 (m, 2 H, H-1'), 3.46-3.54 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.59 (dd, *J* = 10.4 Hz, 4.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.66 (dd, *J* = 10.4 Hz, 5.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 4.06 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.46 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.96-5.06 (m, 2 H, H-3'), 5.73 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.3 Hz, 6.7 Hz, 1 H, H-2'), 6.39 (s, 1 H, NH), 7.19-7.24 (m, 3 H, H-2'', H-4'', H-6''), 7.28-7.32 (m, 2 H, H-3'', H-5''). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = -5.54 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.82 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.68 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.50 (C-1'), 44.35 (Bn-CH<sub>2</sub>), 53.75 (C-4), 56.22 (C-5), 61.73 (CH<sub>2</sub>OTBS), 116.79 (C-3'), 126.68 (C-4''), 127.28 (C-2'', C-6''), 128.08 (C-3'', C-5''), 134.80 (C-2'), 137.91 (C-1''), 161.26 (C-2). **MS** (ESI): *m/z* = 383.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 383.2125; gef.: 383.2120 [M + Na]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{27} = +62.2^\circ$  (*c* 1.6, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3230, 2927, 1698, 1446, 1361, 1251, 1083, 834, 775, 699. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 258 (1.75). **DC** (Dichlormethan : Ethylacetat 10:1): R<sub>f</sub> = 0.70.

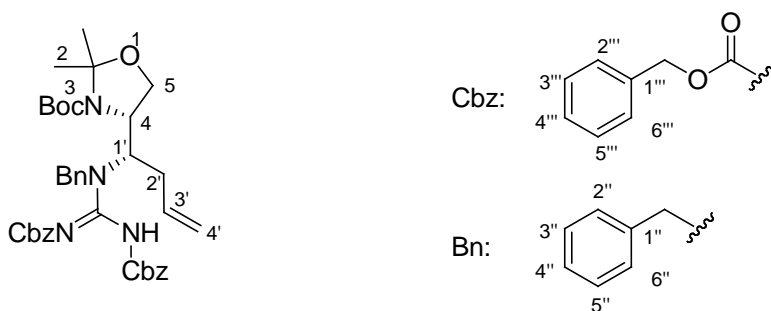
Analytische Daten von (4*S*,5*R*)-5-Allyl-1-Benzyl-4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-methyl)-imidazoldin-2-on **114b**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = -0.08 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.05 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.78 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.22-2.28 (m, 2 H, H-1'), 3.21-3.35 (m, 3 H, H-4, H-5, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.41 (dd, *J* = 9.7 Hz, 3.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.98 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.55 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.02-5.11 (m, 2 H, H-3'), 5.64 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1 H, H-2'), 6.45 (s, 1 H, NH), 7.20-7.26 (m, 3 H, H-2'', H-4'', H-6''), 7.26-7.33 (m, 2 H, H-3'', H-5''). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = -5.58 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.51 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.84 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.65 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.83 (C-1'), 43.62 (Bn-CH<sub>2</sub>), 54.68 (C-4), 55.59 (C-5), 64.43 (CH<sub>2</sub>OTBS), 118.01 (C-3'), 126.78 (C-4''), 127.40 (C-2'', C-6''), 128.13 (C-3'', C-5''), 133.26 (C-2'), 137.75 (C-1''), 159.94 (C-2). **MS** (ESI): *m/z* = 383.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 383.2125; gef.: 383.2120 [M + Na]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{27} = +40.8^\circ$  (*c* 1.8, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3230, 2927, 1694, 1449, 1251, 1108, 915, 834, 775, 699. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 259 (1.49). **DC** (Dichlormethan : Ethylacetat 10:1): R<sub>f</sub> = 0.57.

### 7.2.3.2.3 Syntheseroute über Guanidiny-substituierte Alkohole 100

#### 7.2.3.2.3.1 Synthese von Epicapreomycinin 19 und Versuch der Synthese von geschütztem Capreomycinidinol 51i

##### 7.2.3.2.3.1.1 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N'*-Benzyl-*N''*,*N'''*-Bis-Cbz-guanidinyl)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 101a



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1'-(benzylamino)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** (80 mg, 0.22 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (29 mg, 38  $\mu$ L, 0.22 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von *N,N'*-Bis-Cbz-*N''*-(trifluormethansulfonyl)-guanidin **115**<sup>[90]</sup> (153 mg, 0.333 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfat-, Natriumcarbonat- und Natriumchlorid-Lösung (je 12 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt.

**Ausbeute:** 70 mg von reisolierem Edukt **102a** als gelbes Öl.

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 140 mg (0.389 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1'-(benzylamino)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** und 50 mg (66  $\mu$ L, 0.39 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in abs. Tetrahydrofuran (2 mL, Abweichung von Variante 1) sowie 268 mg (0.583 mmol) *N,N'*-Bis-

Cbz-*N''*-(trifluormethansulfonyl)-guanidin **115** in abs. Tetrahydrofuran (3 mL, Abweichung von Variante 1) eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend per LC-MS untersucht, mit dem Ergebnis, dass ausschließlich die eingesetzten Edukte in signifikanten Mengen vorhanden waren. Daraufhin wurde die Reaktion abgebrochen.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

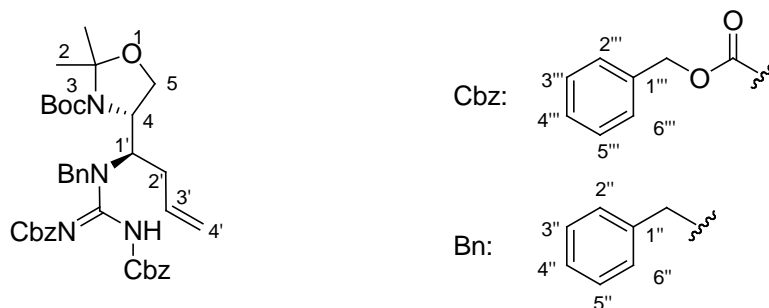
Es wurden 247 mg (0.686 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1'-(benzylamino)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a**, 319 mg (0.892 mmol) *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylisothioharnstoff **33b**, 208 mg (285  $\mu$ L, 2.06 mmol) abs. Triethylamin, 246 mg (0.961 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 3.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1).

**Ausbeute:** 379 mg (0.566 mmol, 82 %) als weißer Schaum.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 1.42 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.53 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.30-2.41 (m, 1 H, H-2'), 2.47-2.60 (m, 1 H, H-2'), 3.61 (dd, *J* = 8.9 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-5), 3.90-4.02 (m, 3 H, H-4, H-5, H-1'), 4.47-5.24 (m, 8 H, Bn-CH<sub>2</sub>, Cbz-CH<sub>2</sub>, H-4'), 5.59-5.83 (m, 1 H, H-3'), 7.19-7.95 (m, 15 H, Ph-H), 9.63 (s, 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 23.08 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.77 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.51 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.74 (C-2'), 54.06 (Bn-CH<sub>2</sub>), 57.64 (C-4, C-1'), 62.61 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 65.06 (C-5), 65.51 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.26 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.26 (C-2), 116.10 (C-4'), 125.90 (Bn-C-4''), 126.19 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.33 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.73 (Cbz-C-4'''), 127.36 (Cbz-C-4'''), 127.56 (Bn-C-2'', C-6''), 127.79 (Bn-C-3'', C-5''), 128.47 (Cbz-C-3''', C-5'''), 128.76 (Cbz-C-3''', C-5'''), 133.74 (Cbz-C-1'''), 134.73 (C-3'), 136.02 (Cbz-C-1'''), 137.70 (Bn-C-1''), 142.02 (Guanidin-C), 151.59 (Boc-C=O), 162.01 (Cbz-C=O), 162.29 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 693.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 693.3259; gef.: 693.3258 [M + Na]<sup>+</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +40.1 ° (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2971, 1745, 1689, 1555, 1364, 1204, 1160, 1098, 731, 695. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 252 (4.16). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:1): R<sub>f</sub> = 0.33.



### 7.2.3.2.3.1.2 Synthese von (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N*'-Benzyl-*N*'',*N*'''-Bis-Cbz-guanidinyl)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **101b**



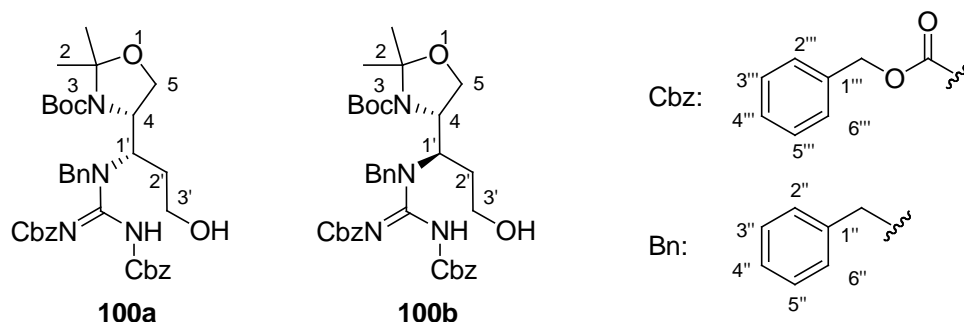
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

Es wurden 759 mg (2.11 mmol) (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-(1'-(benzylamino)-but-3'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102b**, 981 mg (2.74 mmol) *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylisothioharnstoff **33b**, 639 mg (875  $\mu$ L, 6.33 mmol) abs. Triethylamin, 756 mg (2.95 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 33 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 6:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  1:1).

**Ausbeute:** 1.37 g von verunreinigtem Produkt **101b** als gelber Schaum (100 % Ausbeute: 1.41 g).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 1.39 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.50 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.22-2.70 (m, 2 H, H-2'), 3.67 (dd,  $J$  = 9.2 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-5), 3.90 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H, H-5), 4.00-4.17 (m, 1 H, H-1'), 4.25-4.57 (m, 4 H, Cbz-CH<sub>2</sub>, H-4, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.90-5.20 (m, 5 H, Cbz-CH<sub>2</sub>, H-4', Bn-CH<sub>2</sub>), 5.57-5.84 (m, 1 H, H-3'), 7.17-7.45 (m, 15 H, Ph-H), 9.52 (s, 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 23.08 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.18 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.63 (C-2'), 46.47 (Bn-CH<sub>2</sub>), 57.36 (C-4), 58.83 (C-1'), 62.60 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 65.01 (C-5), 65.51 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.80 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.82 (C-2), 115.89 (C-4'), 125.91 (Bn-C-4''), 125.97 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.15 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.42 (Cbz-C-4'''), 126.68 (Cbz-C-4'''), 126.82 (Bn-C-2'', C-6''), 127.37 (Bn-C-3'', C-5''), 127.53 (Cbz-C-3''', C-5'''), 127.63 (Cbz-C-3''', C-5'''), 133.73 (Cbz-C-1'''), 134.71 (C-3'), 137.34 (Cbz-C-1'''), 137.68 (Bn-C-1''), 142.02 (Guanidin-C), 151.57 (Boc-C=O), 161.97 (Cbz-C=O), 162.25 (Cbz-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 693.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 693.3259; gef.: 693.3251 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f$  = 0.70.

**7.2.3.2.3.1.3 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N'*-Benzyl-*N''*,*N'''*-Bis-Cbz-guanidiny)-1'-(3'-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100a** und (4*S*,1'*R*) *tert*-Butyl 4-[1'-(*N'*-Benzyl-*N''*,*N'''*-Bis-Cbz-guanidiny)-1'-(3'-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100b****



*Variante 1:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 (Kap. 7.2.1.7) durchgeführt.

Es wurden 370 mg (0.552 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N'*-Benzyl-*N''*,*N'''*-Bis-Cbz-guanidiny)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **101a**, 178  $\mu$ L abs. Pyridin, 342 mg (403  $\mu$ L, 5.52 mmol) Dimethylsulfid sowie 11.2 mL abs. Methanol und abs. Dichlormethan (8:1) verwendet. Für die Reduktion wurden 52 mg (1.4 mmol) Natriumborhydrid sowie 10 mL Methanol verwendet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**Ausbeute:** 270 mg von verunreinigtem Produkt **100a** als weißer Schaum (100 % Ausbeute: 372 mg).

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 853 mg (1.27 mmol) (4*S*,1'*RS*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N'*-Benzyl-*N''*,*N'''*-Bis-Cbz-guanidiny)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **101a,b** (Diastereomeregemisch aus Imino-Grignard-Reaktionen: Varianten 13,15-17, Kap. 7.2.3.2.1.2, Abweichung von der Variante 1), 410  $\mu$ L abs. Pyridin, 36 mL abs. Methanol, 4.5 mL abs. Dichlormethan sowie 787 mg (926  $\mu$ L, 12.7 mmol) Dimethylsulfid für die Ozonolyse verwendet. Für die Reduktion wurden 120 mg (3.18 mmol) Natriumborhydrid und 25 mL Methanol verwendet. Nach 90 min bei 0 °C wurden

120 mg (3.18 mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt und die Reaktionslösung 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 250 mg (6.36 mmol) Natriumborhydrid wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und nochmals 500 mg (12.7 mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von Variante 1). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 298 mg (0.442 mmol, 35 %) vom Produkt **100a** als weißer Feststoff sowie 128 mg (0.190 mmol, 15 %) vom Produkt **100b** als weißer Schaum.

*Variante 3:*

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N'*-Benzyl-*N''*,*N'''*-Bis-Cbz-guanidiny)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **101b** (292 mg, 0.436 mmol) in Acetonitril (2.6 mL) wurde bei Raumtemperatur zunächst eine Lösung von Rutheniumtrichloridhydrat in Wasser (35 mM, 440 µL, 0.015 mmol) gegeben, und anschließend wurde bei Raumtemperatur Natriumperiodat (186 mg, 0.872 mmol) portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (5 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (30 mL) versetzt, und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt worden war, wurde der Rückstand in Methanol (10 mL) aufgenommen. Bei 0 °C wurde Natriumborhydrid (41 mg, 1.1 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Natriumborhydrid wurde erneut nach 1 d (41 mg, 1.1 mmol) sowie nach 2 d (80 mg, 2.1 mmol) und 3 d (160 mg, 4.30 mmol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (10 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (30 mL) und Wasser (5 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 43 mg (0.064 mmol) von reisolierem Edukt **101b** als farbloses Öl, 55 mg (0.082 mmol, 19 %) vom Produkt **100a** als weißer Feststoff sowie 126 mg (0.187 mmol, 43 %) vom Produkt **100b** als farbloses Öl.

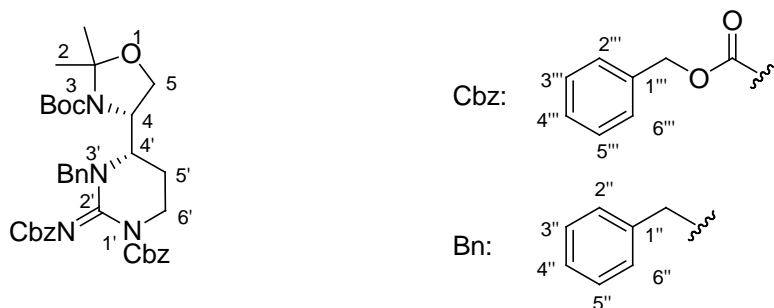
Analytische Daten von (4*S*,1'*S*)-tert-Butyl-4-[1'-(*N*'-Benzyl-*N*'',*N*'''-Bis-Cbz-guanidinyl)-1'-(3-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100a**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C, Rotamere):  $\delta$  = 1.39-1.60 (m, 15 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu), 1.78-2.09 (m, 2 H, H-2'), 3.28-3.53 (m, 2 H, H-3'), 3.63-4.84 (m, 7 H, Bn-CH<sub>2</sub>, H-4, H-5, H-1', OH), 5.00 (s, 4 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.20-7.40 (m, 15 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 23.07 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.01 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.72 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.13 (C-2'), 51.42 (Bn-CH<sub>2</sub>), 53.97 (C-1'), 57.36 (C-4), 57.59 (C-3'), 62.63-65.89 (Cbz-CH<sub>2</sub>, C-5), 79.23 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.24 (C-2), 125.93 (Bn-C-4''), 126.36 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.58 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.82 (Cbz-C-4'''), 127.06 (Cbz-C-4'''), 127.38 (Bn-C-2'', C-6''), 127.61 (Bn-C-3'', C-5''), 127.83 (Cbz-C-3''', C-5'''), 128.03 (Cbz-C-3''', C-5'''), 136.21 (Cbz-C-1'''), 137.57 (Bn-C-1''), 142.06 (Guanidin-C), 151.48 (Boc-C=O), 162.30 (Cbz-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 697.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 697.3208; gef.: 697.3210 [M + Na]<sup>+</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +92.1 ° (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2970, 1758, 1690, 1588, 1364, 1255, 1197, 1125, 754, 697. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 237 (4.08). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.30. **Smp.** = 128 °C.

Analytische Daten von (4*S*,1'*R*)-tert-Butyl-4-[1'-(*N*'-Benzyl-*N*'',*N*'''-Bis-Cbz-guanidinyl)-1'-(3-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100b**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C, Rotamere):  $\delta$  = 1.36-1.60 (m, 15 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu), 1.74-2.08 (m, 2 H, H-2'), 3.19-3.30 (m, 1 H, H-3'), 3.39-3.48 (m, 1 H, H-3'), 3.66-5.06 (m, 11 H, Bn-CH<sub>2</sub>, H-4, H-5, H-1', OH, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.20-7.40 (m, 15 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 22.66 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.07 (C-2'), 26.19 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.90 (Bn-CH<sub>2</sub>), 53.32 (C-1'), 56.90 (C-4), 57.11 (C-3'), 62.62 (C-5), 65.43 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 65.83 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.88 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.73 (C-2), 93.88 (C-2), 125.92 (Bn-C-4''), 126.29 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.52 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.67 (Cbz-C-4'''), 126.85 (Cbz-C-4'''), 127.10 (Bn-C-2'', C-6''), 127.38 (Bn-C-3'', C-5''), 127.60 (Cbz-C-3''', C-5'''), 127.98 (Cbz-C-3''', C-5'''), 136.36 (Cbz-C-1'''), 137.11 (Cbz-C-1'''), 137.41 (Bn-C-1''), 142.06 (Guanidin-C), 151.35 (Boc-C=O), 162.39 (Cbz-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 697.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 697.3208; gef.: 697.3219 [M + Na]<sup>+</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +0.6 ° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3435, 2978, 1760, 1697, 1598, 1367, 1260, 1129, 735, 698. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 242 (4.01). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.13.

### 7.2.3.2.3.1.4 Synthese von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzylhexahydropyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51f**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N*'-Benzyl-*N*'',*N*'''-Bis-Cbz-guanidinyl)-1'-(3'-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100a** (200 mg) und Triphenylphosphin (117 mg, 0.445 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (6 mL) wurde bei 0 °C Diisopropylazodicarboxylat (90 mg, 88 µL, 0.45 mmol) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde 10 min bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 274 mg eines Gemisches vom Produkt **51f** und Hydrazin-1,2-dicarbonsäurediisopropylester im Verhältnis von 2.0 : 5.0 als weißer Schaum (100 % Ausbeute über 2 Stufen: 270 mg).

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

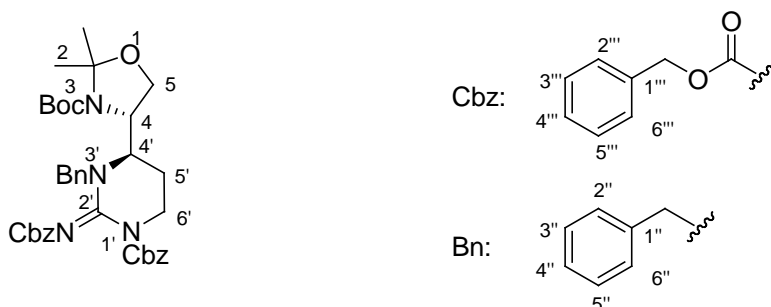
Es wurden 5.63 g verunreinigtes (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N*'-Benzyl-*N*'',*N*'''-Bis-Cbz-guanidinyl)-1'-(3'-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100a**, 2.98 g (11.4 mmol) Triphenylphosphin, 2.30 g (2.24 mL, 11.4 mmol) Diisopropylazodicarboxylat sowie 150 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der Variante 1). Die abschließende Reinigung erfolgte durch

Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:2 → 4:2 → 3:2 → 1:1).

**Ausbeute:** 5.38 g eines Gemisches vom Produkt **51f** und Hydrazin-1,2-dicarbonsäure-diisopropylester im Verhältnis von 1.0 : 1.0 als gelbes Öl (100 % Ausbeute über 2 Stufen: 5.48 g).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.46 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.52 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.83-1.96 (m, 1 H, H-5'), 1.99-2.11 (m, 1 H, H-5'), 3.31-3.40 (m, 1 H, H-6'), 3.66-3.76 (m, 2 H, H-4', H-5), 3.86 (dd, *J* = 9.7 Hz, 5.8 Hz, 1 H, H-5), 4.08-4.19 (m, 3 H, Bn-CH<sub>2</sub>, H-4, H-6'), 4.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 4.95 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.20 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.39 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 7.26-7.40 (m, 15 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.23 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.52 (C-5'), 26.60 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.53 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.45 (C-6'), 52.74 (Bn-CH<sub>2</sub>), 56.22 (C-4'), 57.71 (C-4), 63.77 (C-5), 65.64 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.29 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.77 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.53 (C-2), 126.98 (Bn-C-4''), 127.09 (Cbz-C-2'''), C-6'''), 127.13 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.25 (Cbz-C-4'''), 127.32 (Cbz-C-4'''), 127.48 (Bn-C-2'', C-6''), 127.62 (Bn-C-3'', C-5''), 127.65 (Cbz-C-3''', C-5'''), 127.95 (Cbz-C-3''', C-5'''), 135.23 (Cbz-C-1'''), 135.96 (Cbz-C-1'''), 136.89 (Bn-C-1''), 151.87 (C-2'), 152.26 (Boc-C=O), 153.61 (Cbz-C=O), 158.68 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 679.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 679.3102; gef.: 679.3102 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.48.

### 7.2.3.2.3.1.5 Synthese von (4*S*,4'*R*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzylhexahydropyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51e**



Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 aus Kap. 7.2.3.2.3.1.4 durchgeführt.

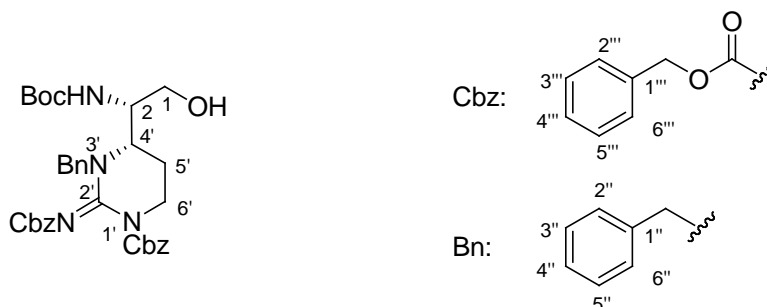
Es wurden 366 mg verunreinigtes (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N*'-Benzyl-*N*'',*N*'''-Bis-Cbz-guanidiny)-1'-(3'-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100b**, 213 mg (0.815 mmol) Triphenylphosphin, 165 mg (160 μL, 0.815 mmol) Diisopropylazodicarboxylat sowie 5.4 mL abs.

Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der Variante 1). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:1 → 1:1).

**Ausbeute:** 202 mg von verunreinigtem Produkt **51e** als weißer Schaum (100 % Ausbeute: 356 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.38-1.43 (m, 12 H, *t*-Bu, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.54 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.92-2.16 (m, 2 H, H-5'), 3.30-3.40 (m, 1 H, H-6'), 3.69 (dd, *J* = 10.0 Hz, 1.9 Hz, 1 H, H-5), 3.89 (dd, *J* = 10.0 Hz, 6.6 Hz, 1 H, H-5), 3.95-4.29 (m, 3 H, H-4, H-4', H-6'), 4.27 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.88 (d, *J* = 3.1 Hz, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 4.97 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.18 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.24 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.22-7.38 (m, 15 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 22.78 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.39 (C-5'), 25.90 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.47 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.47 (C-6'), 51.12 (Bn-CH<sub>2</sub>), 55.50 (C-4'), 56.80 (C-4), 62.90 (C-5), 65.62 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.34 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.59 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.69 (C-2), 126.72 (Bn-C-4''), 126.82 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.01 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.16 (Cbz-C-4'''), 127.38 (Cbz-C-4'''), 127.52 (Bn-C-2'', C-6''), 127.71 (Bn-C-3'', C-5''), 127.95 (Cbz-C-3''', C-5'''), 128.01 (Cbz-C-3''', C-5'''), 135.13 (Cbz-C-1'''), 136.34 (Cbz-C-1'''), 136.89 (Bn-C-1''), 151.29 (C-2'), 152.12 (Boc-C=O), 153.74 (Cbz-C=O), 158.53 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 679.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 679.3102; gef.: 679.3103 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.41.

### 7.2.3.2.3.1.6 Synthese von (2*S*,4'*S*)-*N*-Boc-*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2''</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol **51g**



#### Variante 1:

Zu einer Lösung eines Gemisches von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzylhexahydropyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51f** und Hydrazin-1,2-dicarbonsäuredi-

isopropylester (100 mg, 69 : 31) in Wasser (3 mL) wurde Essigsäure (500  $\mu$ L) gegeben und die Reaktionslösung 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 90 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **51f** als gelber Schaum.

*Variante 2:*

Zu einer Lösung eines Gemisches von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzylhexahydropyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51f** und Hydrazin-1,2-dicarbonsäure-diisopropylester (100 mg, 69 : 31) in Wasser (0.8 mL) wurde 1 M Salzsäurelösung (0.8 mL) gegeben und die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei alle 3 h jeweils methanolische Salzsäure (1 M, 5 mL) hinzugefügt wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) und Ethylacetat (30 mL) versetzt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 71 mg von verunreinigtem Nebenprodukt **98d** als gelber Feststoff.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung eines Gemisches von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzylhexahydropyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51f** und Hydrazin-1,2-dicarbonsäure-diisopropylester (207 mg, 69 : 31) in abs. Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur *p*-Toluolsulfonsäure (12 mg, 0.063 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 5 d bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach 14 h 15 mg, nach 3 d 50 mg, nach 3.5 d 60 mg, nach 4 d 150 mg und nach 5 d 300 mg Reagenz hinzugefügt wurde. Anschließend wurden gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (5 mL) und Dichlormethan (10 mL) hinzugefügt, die Phasen getrennt und das Lösungsmittel der organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 51 mg von verunreinigtem Produkt **51g** als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 134 mg).



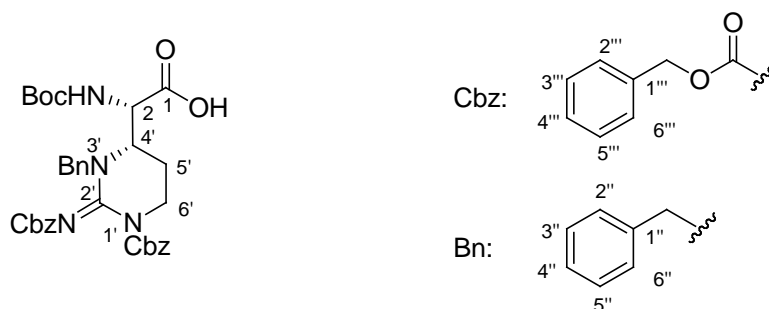
*Variante 4:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung eines Gemisches von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2''</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzylhexahydropyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51f** und Hydrazin-1,2-dicarbon säure diisopropylester (230 mg, 57 : 43) in abs. Dichlormethan und abs. Methanol (3 mL, 2:1) wurde bei 0 °C Trifluoressigsäure (3 mL) über 5 min getropft. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C 2.5 h gerührt. Anschließend wurde Toluol (5 mL) hinzugefügt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- sowie Natriumchlorid-lösung (je 5 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 81 mg von verunreinigtem Produkt **51g** als weißer Schaum (100 % Ausbeute: 211 mg).

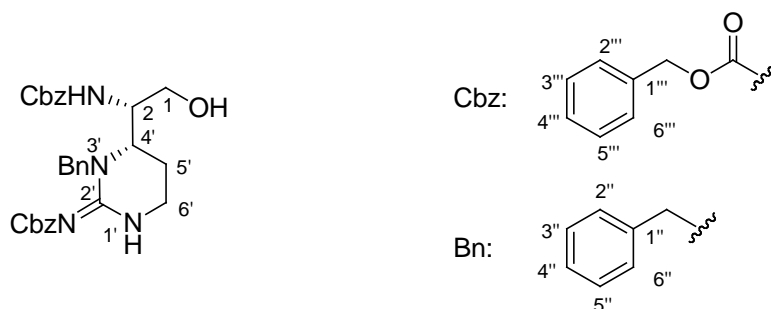
<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.38 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.66-1.80 (m, 1 H, H-5'), 2.03-2.16 (m, 1 H, H-5'), 3.34-3.58 (m, 2 H, H-6', H-2), 3.60-3.68 (m, 2 H, H-1), 3.77-3.86 (m, 1 H, H-6'), 3.98-4.09 (m, 1 H, H-4'), 4.14 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.59 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 4.90 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 4.97 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.20 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.43 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 6.32 (d<sub>br</sub>, *J* = 9.4 Hz, 1 H, NH), 7.22-7.40 (m, 15 H, Ph-H). <sup>13</sup>**C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 24.43 (C-5'), 27.70 (C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 41.71 (C-6'), 51.28 (Bn-CH<sub>2</sub>), 52.36 (C-4'), 54.50 (C-2), 60.38 (C-1), 65.56 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.23 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 77.84 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.81 (Bn-C-4"), 127.00 (Cbz-C-2""), C-6""), 127.37 (Cbz-C-4""), 127.54 (Bn-C-2", C-6"), 127.70 (Bn-C-3", C-5"), 127.96 (Cbz-C-3""), C-5""), 135.25 (Cbz-C-1""), 136.21 (Cbz-C-1""), 137.04 (Bn-C-1"), 152.38 (C-2'), 153.55 (Boc-C=O), 158.69 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 639.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 639.2789; gef.: 639.2789 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.17.

7.2.3.2.3.1.7 Synthese von (2*S*,4'*S*) *N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-Epicapreomycidin **19n**

Eine Lösung von verunreinigtem (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol **51g** (50 mg), [Bis(acetoxyl)iod]benzol (110 mg, 0.342 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (4 mg, 0.02 mmol) in Acetonitril und Wasser (2 mL, 1:1) wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (10 mL) aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 95:5) gereinigt.

**Ausbeute:** 15 mg von verunreinigtem Produkt **19n** als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 51 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.36 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.76-2.01 (m, 2 H, H-5'), 3.20-3.29 (m, 1 H, H-6'), 3.88 (dd, *J* = 7.7 Hz, 6.0 Hz, 1 H, H-4'), 4.01-4.09 (m, 1 H, H-6''), 4.19 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.19-4.24 (m, 1 H, H-2), 4.85 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.01 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.14 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.45 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.83 (d<sub>br</sub>, *J* = 7.7 Hz, 1 H, NH), 7.18-7.42 (m, 15 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 24.54 (C-5'), 27.75 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.62 (C-6'), 50.06 (Bn-CH<sub>2</sub>), 55.33 (C-2), 56.53 (C-4'), 65.44 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.19 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 77.87 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.82 (Bn-C-4''), 127.01 (Cbz-C-2'', C-6''), 127.09 (Cbz-C-4''), 127.50 (Bn-C-2'', C-6''), 127.67 (Bn-C-3'', C-5''), 127.93 (Cbz-C-3'', C-5''), 135.41 (Cbz-C-1''), 136.86 (Cbz-C-1''), 137.25 (Bn-C-1''), 152.30 (C-2), 153.73 (Boc-C=O), 154.92 (Cbz-C=O), 158.65 (Cbz-C=O), 171.54 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 631.3 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 631.2762; gef.: 631.2750 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.12.

7.2.3.2.3.1.8 Synthese von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol 51h

## Varianten 1-13:

Saure Entschützungs-Reaktionen, die in Tabelle 14 beschrieben sind, wurden wie folgt durchgeführt: Unter Argon als Inertgas zum Feuchtigkeitsausschluss wurde zu einer Lösung eines aufgeführten Gemisches von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-hexahydro-pyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51f** und Hydrazin-1,2-dicarbonsäure-diisopropylester in abs. Dichlormethan (TFA) oder abs. Methanol (AcCl) (10 mL/mmol) bei der angegebenen Temperatur Trifluoressigsäure oder Acetylchlorid gegeben und die Reaktionsmischung für die angegebene Zeit bei der aufgeführten Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde per DC-Kontrolle (Petrolether : Ethylacetat 1:3) verfolgt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (30 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:3).

## Variante 14:

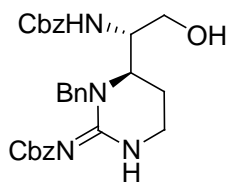
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von (4*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol-*tert*-butyldiphenylsilylether **51k** (3.14 g, 4.17 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (42 mL) wurde bei Raumtemperatur Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (2.63 g, 8.34 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und per DC (Petrolether : Ethylacetat 1:3) verfolgt. Nach 4 h wurde erneut TBAF (2.63 g, 8.34 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 15 h bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:4) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.62 g (3.14 mmol, 75 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.66-1.91 (m, 2 H, H-5'), 2.97-3.08 (m, 2 H, H-6'), 3.46-3.53 (m, 1 H, H-2), 3.60-3.68 (m, 2 H, H-1, H-4'), 3.83-3.91 (m, 1 H, H-1), 4.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.74 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.05 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.89 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH-3'), 7.21-7.39 (m, 15 H, Ph-H), 8.05 (s, 1 H, NHCbz). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 26.36 (C-5'), 37.29 (C-6'), 44.53 (Bn-CH<sub>2</sub>), 55.27 (C-4'), 56.48 (C-2), 59.15 (C-1), 64.90 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 65.36 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 77.84 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.50 (Bn-C-4''), 126.85 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.89 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.01 (Cbz-C-4'''), 127.07 (Cbz-C-4'''), 127.11 (Bn-C-2'', C-6''), 127.63 (Bn-C-3'', C-5''), 127.72 (Cbz-C-3''', C-5'''), 127.82 (Cbz-C-3''', C-5'''), 135.75 (Cbz-C-1'''), 136.85 (Cbz-C-1'''), 137.41 (Bn-C-1''), 155.57 (C-2'), 162.50 (Cbz-C=O), 162.98 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 517.3 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 517.2445; gef.: 517.2455 [M + H]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -24.4 ° (*c* 1.7, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 3360, 2945, 1699, 1646, 1576, 1239, 1112, 1024, 745, 695. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 226 (4.34). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.19.

#### 7.2.3.2.3.1.9 Versuch der Synthese von (2*S*,4'*R*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Capreomycidinol **51i**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (4*S*,4'*R*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-hexahydropyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51e** (131 mg) in abs. Dichlormethan (4 mL) wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (154 μL, 228 mg, 1.99 mmol) gegeben. Nach 4 h wurden erneut 308 μL (456 mg, 3.98 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und die

Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nachdem kein Umsatz nachzuweisen war, wurde das Rohprodukt in abs. Methanol (2 mL) gelöst und bei 0 °C Acetylchlorid (36  $\mu$ L, 39 mg, 0.50 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 3 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:3).

**Ausbeute:** 40 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **51e** als farbloses Öl.

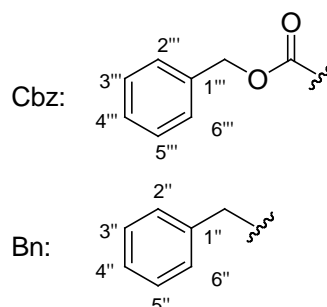
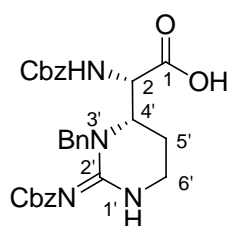
*Variante 2:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 (Teil 2) durchgeführt.

Es wurden 76 mg verunreinigtes (4*S*,4'*R*)-*tert*-Butyl-4-(*N*<sup>1'</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-hexahydropyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51e**, 83  $\mu$ L (91 mg, 1.2 mmol) Acetylchlorid und 3 mL abs. Methanol verwendet. Die Reaktionslösung wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt.

**Ausbeute:** 46 mg von stark verunreinigtem Produkt **51i** als farbloses Öl.

#### 7.2.3.2.3.1.10 Synthese von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycinidin **19o**



*Variante 1:*

Eine Lösung von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol **51h** (90 mg, 0.17 mmol), [Bis(acetoxy)iod]benzol (124 mg, 0.384 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (8 mg, 0.05 mmol) in Acetonitril und Wasser (3.5 mL, 1:1) wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (20 mL) versetzt und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 2 N Salzsäurelösung (20 mL) auf pH 1 eingestellt und mit Ethylacetat (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 34 mg von verunreinigtem Produkt **19o** als brauner Schaum (100 % Ausbeute: 92 mg).

*Variante 2:*

Eine Lösung von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol **51h** (100 mg, 0.194 mmol), [Bis(acetoxy)iod]benzol (137 mg, 0.426 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (9 mg, 0.06 mmol) in Acetonitril und Wasser (4 mL, 1:1) wurde bei Raumtemperatur 4.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Triethylammoniumacetatpuffer (0.3 M, 20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 97:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 50 mg von verunreinigtem Produkt **19o** als brauner Schaum sowie 110 mg von verunreinigtem Nebenprodukt **118** (100 % Ausbeute: 103 mg).

Das Nebenprodukt **118** (110 mg) wurde in Acetonitril und Wasser gelöst (4 mL, 1:1) und mit [Bis(acetoxy)iod]benzol (70 mg, 0.22 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (8 mg, 0.05 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 4 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde erneut 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (8 mg, 0.05 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 11 mg von verunreinigtem Nebenprodukt **119** als braunes Öl sowie 80 mg von verunreinigtem Nebenprodukt **118** als gelber Schaum (100 % Ausbeute: 113 mg).

*Variante 3:*

Zu einer Lösung von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycinidinol **51h** (131 mg, 0.254 mmol) und Ruthenium(III)-chloridhydrat (1.2 mg, 5.8 μmol) in Acetonitril (1.15 mL) und Tetrachlorkohlenstoff (0.6 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Natriummetaperiodat (168 mg, 0.787 mmol) in Wasser (0.8 mL) getropft. Die Reaktionslösung wurde 26 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde *iso*-Propanol (0.75 mL) hinzugegeben und die Reaktionslösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert und mit Ethylacetat (30 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 85 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **51h** als braunes Öl sowie 32 mg (0.062 mmol, 24 %) von Nebenprodukt **118** als braunes Öl (100 % Ausbeute: 134 mg).

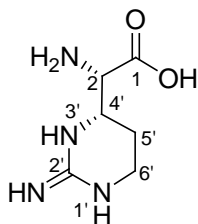
*Varianten 4-8:*

Die kombinierten TEMPO-Pinnick-Oxidations-Reaktionen, die in Tabelle 15, Nr. 4-8 aufgelistet sind, wurden gemäß der AAV 9 (Kap. 7.2.1.9) durchgeführt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1 → 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.61-1.72 (m, 1 H, H-5'), 1.88-2.00 (m, 1 H, H-5'), 3.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, H-6'), 3.79 (td, *J* = 9.1 Hz, 3.1 Hz, 1 H, H-4'), 4.28 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, H-2), 4.74 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.01 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.05 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.01 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH-6), 7.20-7.39 (m, 15 H, Ph-H), 8.10 (s<sub>br</sub>, 1 H, NHCbz). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 27.89 (C-5'), 37.03 (C-6'), 44.48 (Bn-CH<sub>2</sub>), 56.07 (C-4'), 59.05 (C-2), 64.81 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 65.38 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 125.95 (Bn-C-4''), 126.52 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.92 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.00 (Cbz-C-4'''), 127.11 (Cbz-C-4'''), 127.42 (Bn-C-2'', C-6''), 127.65 (Bn-C-3'', C-5''), 127.73 (Cbz-C-3''', C-5'''), 127.81 (Cbz-C-3''', C-5'''), 136.80 (Cbz-C-1'''), 136.89 (Cbz-C-1'''), 137.45 (Bn-C-1''), 155.59 (C-2'), 162.39 (Cbz-C=O), 163.16 (Cbz-C=O), 170.44 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 529.2 [M - H]<sup>-</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.:

529.2093; gef.: 529.2091 [M - H]<sup>-</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -18.5 ° (c 0.33, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3030, 2970, 1737, 1717, 1578, 1374, 1216, 1112, 734, 695. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 228 (4.32). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.17. **Smp.** = 81 °C.

### 7.2.3.2.3.1.11 Synthese von (2*S*,4'*S*)-Epicapreomycinidin **19**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Sauerstoff auszuschließen.

Eine Lösung aus (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycinidin **19o** (40 mg, 0.075 mmol) in abs. Methanol (10 mL) und Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 %, 20 mg) wurde bei Raumtemperatur 2 d unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (3 bar) gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 32 mg eines nicht näher zu identifizierenden Nebenproduktes, das im Massenspektrum vor allem Signale  $m/z$  = 259 und 291 aufwies, als gelber Feststoff.

#### Variante 2:

Eine Lösung aus (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycinidin **19o** (36 mg, 0.068 mmol) in Ethanol/Wasser (2:1, 20 mL), konzentrierter Salzsäure (3 mL) und Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 %, 7 mg) wurde bei Raumtemperatur 1 d unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (4 bar) gerührt. Anschließend wurde Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 %, 36 mg) hinzugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 2 d unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (4 bar) gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Celite filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Massenspektrometische Analyse ergab die Bildung von *N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycinidin **19p**.



*Variante 3:*

Die Reaktion wurde am *H-Cube*<sup>®</sup> durchgeführt.

Zunächst wurde eine Lösung aus (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycinidin **19o** (216 mg, 0.408 mmol) in Ethanol/Wasser (2:1, 120 mL) hergestellt. Für jeden einzelnen Versuch wurden je 6 mL der Lösung verwendet (ca. 11 mg, 0.020 mmol) und mit konzentrierter Essigsäure (500 µL) versetzt. Anschließend wurden jeweils bei 0.5 mL/min verschiedene Katalysatoren (Pd/C, Pt/C), Temperaturen (20 °C, 50 °C, 70 °C) sowie verschiedene H<sub>2</sub>-Drücke (20, 40, 60 bar sowie full H<sub>2</sub>-mode (1 bar)) erprobt. Die Reaktion wurde per DC (*iso*-Propanol/Wasser/Essigsäure 5:2:1) verfolgt. Dabei konnte ausschließlich *N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycinidin **19p** detektiert werden.

*Variante 4:*

Die Reaktion wurde am *H-Cube*<sup>®</sup> durchgeführt.

Es wurden ca. 0.19 mmol der Nebenprodukte **19o** aus den zuvor durchgeführten Hydrogenolyseversuchen (Variante 3) in Ethanol/Wasser/Essigsäure (6:3:1, 10 mL) verwendet. Zwei Durchgänge mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 %) als Katalysator bei 0.5 mL/min Flußrate, 80 °C im full H<sub>2</sub>-mode (1 bar) wurden durchgeführt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (RP 18-Kieselgel, Wasser) gereinigt.

**Ausbeute:** 26 mg des verunreinigten Dihydroacetats von **19** als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 57 mg)

*Variante 5:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 4 durchgeführt.

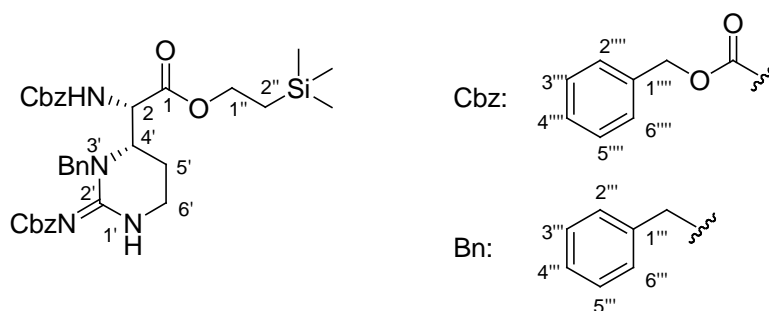
Es wurden 84 mg (0.16 mmol) (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycinidin **19o** in Ethanol/Wasser/Essigsäure (6:3:1, 15 mL) verwendet. Drei Durchgänge mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 %) als Katalysator bei 0.5 mL/min Flussrate und 100 °C im full H<sub>2</sub>-mode (1 bar) wurden durchgeführt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (RP 18-Kieselgel, Wasser) gereinigt. Anschließend wurde das Produkt mit verdünnter Salzsäure (0.1 N, 5 mL) versetzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und lyophilisiert (Abweichung von der Variante 4).

**Ausbeute:** 35 mg des verunreinigten Dihydrochlorids von **19** als oranger Feststoff (100 % Ausbeute: 38 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.59-1.82 (m, 1 H, H-5'), 1.88-2.06 (m, 1 H, H-5'), 2.78-3.19 (m, 2 H, H-6'), 4.21-4.39 (m, 1 H, H-4'), 4.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H, H-2), 8.00-9.16 (m, 7 H, NH).  
<sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 28.45 (C-5'), 35.88 (C-6'), 54.52 (C-4'), 60.04 (C-2), 159.70 (C-2'), 170.35 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 173.1 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 195.0852; gef.: 195.0848 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (*iso*-Propanol/Wasser/Essigsäure 5:2:1): R<sub>f</sub> = 0.28.

### 7.2.3.2.3.2 Syntheseansätze zum Muraymycin-Baustein 11c

#### 7.2.3.2.3.2.1 Synthese von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycintrimethylsilyl-ethylester **19q**



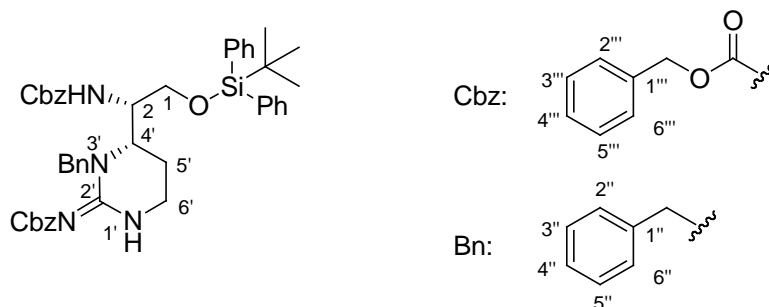
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycin **19o** (77 mg, 0.15 mmol) und 2-Trimethylsilylethanol (29 µL, 24 mg, 0.20 mmol) in abs. Dichlormethan (2 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Dicyclohexylcarbodiimid (45 mg, 0.22 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (1.8 mg, 0.015 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) getropft. Die Reaktionslösung wurde 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden erneut 130 mg (0.631 mmol) DCC sowie 3 mg (0.02 mmol) DMAP hinzugefügt und die Reaktionslösung 2 d bei Raumtemperatur sowie 1 d am Rückfluss erhitzt. Danach wurden erneut 3 mg (0.02 mmol) DMAP zugegeben und die Reaktionslösung für 3 d am Rückfluss erhitzt. Zuletzt wurden 5 mg (0.04 mmol) DMAP und 200 mg (0.971 mmol) DCC hinzugefügt und die Reaktionslösung 2 d am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1 → 3:1 → Dichlormethan : Methanol 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 48 mg des verunreinigten Produktes **19q** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 94 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.03 (s, 9 H, Me), 0.96-1.04 (m, 2 H, H-2''), 1.53-2.03 (m, 2 H, H-5''), 3.14-3.23 (m, 2 H, H-6''), 3.73-3.82 (m, 1 H, H-4''), 4.16-4.31 (m, 3 H, Bn-CH<sub>2</sub>, H-1'''), 4.42-4.48 (m, 1 H, H-2), 4.79 (t<sub>br</sub>, *J* = 5.8 Hz, 1 H, H-1'), 5.00-5.10 (m, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.05 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.16 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.18-7.45 (m, 15 H, Ph-H), 8.34 (s<sub>br</sub>, 1 H, NHCbz). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1.62 (Me), 17.47 (C-2''), 28.42 (C-5''), 37.23 (C-6''), 45.65 (Bn-CH<sub>2</sub>), 55.93 (C-4''), 58.76 (C-2), 64.63 (C-1'''), 66.73 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 67.07 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 127.71 (Bn-C-4'''), 127.87 (Cbz-C-2''', C-6'''), 128.08 (Cbz-C-4'''), 128.16 (Cbz-C-4'''), 128.29 (Bn-C-2''', C-6'''), 128.52 (Bn-C-3''', C-5'''), 128.67 (Cbz-C-3''', C-5'''), 135.80 (Cbz-C-1'''), 136.25 (Cbz-C-1'''), 137.11 (Bn-C-1'''), 156.25 (C-2'), 163.81 (Cbz-C=O), 164.08 (Cbz-C=O), 176.14 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 653.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 653.2766; gef.: 653.2758 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.50.

#### 7.2.3.2.3.2.2 Synthese von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol-*tert*-butyldiphenylsilylether **51k**



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

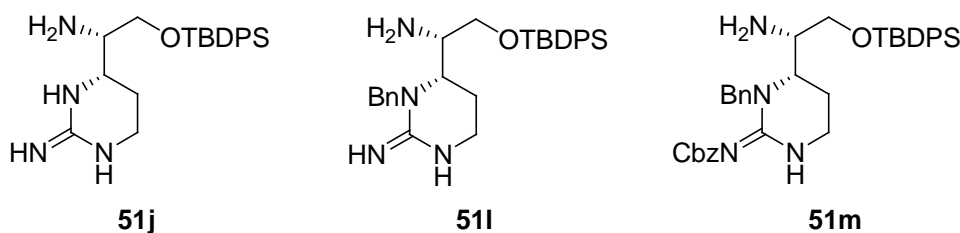
Zu einer Lösung von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol **51h** (3.07 g, 5.96 mmol) und Imidazol (2.43 g, 35.7 mmol) in abs. Dichlormethan (60 mL) wurde bei 0 °C *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (4.90 g, 4.56 mL, 17.9 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 2.5 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Eis (20 mL) beendet und die Reaktionslösung mit Ethylacetat (300 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie

(Petrolether : Ethylacetat 5:2 → 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 3.96 g (5.25 mmol, 88 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 0.95 (s, 9 H, *Sit*-Bu), 1.57-1.73 (m, 1 H, H-5'), 1.78-1.92 (m, 1 H, H-5'), 2.83-3.02 (m, 2 H, H-6'), 3.53-3.63 (m, 1 H, H-4'), 3.63-3.80 (m, 2 H, H-1), 3.90-3.99 (m, 1 H, H-2), 4.26 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.67 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 4.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.07 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.13-7.47 (m, 22 H, Ph-H, H-1'), 7.56-7.64 (m, 4 H, Ph-H), 8.34 (s<sub>br</sub>, 1 H, NHCbz). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 18.61 (Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 26.48 (Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), C-5'), 37.50 (C-6'), 44.67 (Bn-CH<sub>2</sub>), 55.56 (C-4'), 55.92 (C-2), 62.13 (C-1), 65.18 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 65.60 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 126.96 (Bn-4''), 127.26 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.39 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.59 (Cbz-C-4'''), 127.67 (Cbz-C-4'''), 127.76 (Bn-C-2'', C-6''), 128.11 (Bn-C-3'', C-5''), 128.20 (Cbz-C-3''', C-5'''), 128.27 (Cbz-C-3''', C-5'''), 129.74 (Ph-C-2''''', C-6'''''), 132.39 (Ph-C-4'''''), 132.47 (Ph-C-3''''', C-5'''''), 135.04 (Ph-C-1'''''), 136.99 (Cbz-C-1'''''), 137.03 (Cbz-C-1'''''), 137.65 (Bn-C-1''), 155.97 (C-2'), 163.04 (Cbz-C=O), 163.58 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 755.4 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 755.3623; gef.: 755.3612 [M + H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -20.5 ° (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 3362, 3031, 2930, 1717, 1647, 1578, 1235, 1107, 737, 697. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 258 (1.84). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.47. **Smp.** = 65 °C.

### 7.2.3.2.3.3 Versuch der Synthese von (2*S*,4'*S*)-Epicapreomycidinol-*tert*-butyldiphenylsilyl-ether **51j**



#### Variante 1:

Eine Lösung aus (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol-*tert*-butyldiphenylsilyl-ether **51k** (181 mg, 0.240 mmol) in Methanol (4.8 mL), konzentrierter Salzsäure (0.5 mL) und Pd black (10 mg) wurde bei Raumtemperatur 1 d unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (4 bar) gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert und der Rückstand mit Methanol gewaschen. Das

Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt. Massenspektrometrische Analyse ergab die Bildung des einfach Cbz- und Benzyl-geschützten Nebenproduktes **51m**.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde am *H-Cube*® durchgeführt.

Zunächst wurde eine Lösung aus (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol-*tert*-butyldiphenylsilylether **51k** (274 mg, 0.363 mmol) in Ethanol (20 mL) hergestellt. Für jeden einzelnen Versuch wurde je 1 mL der Lösung verwendet (ca. 13 mg, 0.018 mmol) und mit Ethanol (4 mL) sowie konzentrierter Essigsäure (0.5 mL) versetzt. Anschließend wurden jeweils bei 0.5 mL/min verschiedene Katalysatoren (20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C und Pd(black)), Temperaturen (20 °C, 50 °C, 75 °C, 80 °C, 100 °C) sowie verschiedene H<sub>2</sub>-Drücke (50, 80 bar sowie full H<sub>2</sub>-mode (1 bar)) erprobt. Die Reaktion wurde per DC (*iso*-Propanol/Wasser/Essigsäure 5:2:1) verfolgt, aber im Allgemeinen ein Durchlauf durchgeführt. Dabei konnte bei maximalem Umsatz laut DC das Nebenprodukt **51l** oder ein nicht näher identifiziertes Nebenprodukt mit *m/z* = 403 (Temperaturen > 80 °C) detektiert werden.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Eine Lösung von Lithium (ca. 10 mg) und Di-4-*tert*-butyldiphenyl (23 mg, 0.086 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (7 mL) wurde 30 min bei Raumtemperatur bis zur dauerhaften Türkisfärbung mit Ultraschall behandelt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol-*tert*-butyldiphenylsilylether **51k** (137 mg, 0.182 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (1.7 mL) zugetropft, wobei die Lösung sofort farblos wurde. Die Reaktionslösung wurde 17 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 135 mg eines Gemisches des Edukts **51k** und der Nebenprodukte **51l** und **51m** als farbloses Öl.

*Variante 4:*

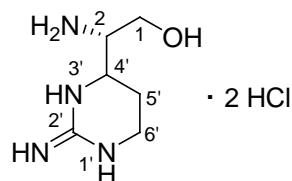
Die Reaktion wurde analog zu Variante 3 durchgeführt.

Es wurden ca. 20 mg Lithium, 23 mg (0.094 mmol) Di-4-*tert*-butyldiphenyl, 135 mg des Produktgemisches aus Variante 3 sowie 5 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Alle Reagenzien wurden zusammengegeben und die Reaktionslösung 4 h bei 0 °C im Ultraschallbad behandelt (Abweichung von der Variante 3).

**Ausbeute:** 135 mg eines Gemisches des Edukts **51k** und der Nebenprodukte **51l** und **51m** als farbloses Öl.

*Variante 5:*

Ammoniak (ca. 30 mL) wurde bei -78 °C einkondensiert und Lithium (ca. 150 mg) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde Bis zur intensiven Schwarzfärbung ca. 20 min bei -78 °C gerührt und anschließend eine Lösung von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol-*tert*-butyldiphenylsilylether **51k** (160 mg, 0.212 mmol) in abs. Diethylether (0.6 mL) zugetropft und die Reaktionslösung 15 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Ammoniumchlorid Bis zur vollständigen Entfärbung zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde die Reaktionslösung mit Wasser (10 mL) und Diethylether (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 12 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Analyse per DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1) und Massenspektrometrie ergaben keinen Umsatz.

**7.2.3.2.3.2.4 Synthese von (2*S*,4'*S*)-Epicapreomycidinol-dihydrochlorid **51n****

*Variante 1:*

Die Reaktion wurde am *H-Cube*® durchgeführt.

Zunächst wurde eine Lösung aus (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol **51h** (500 mg, 0.969 mmol) in Ethanol/Wasser (4:1, 25 mL) hergestellt. Für jeden einzelnen Versuch wurden je 1 mL der Lösung verwendet (ca. 20 mg, 0.039 mmol), 5 mL Ethanol/Wasser (4:1) sowie konzentrierte Essigsäure (0.6 mL) verwendet. Anschließend wurden jeweils bei 0.5 mL/min verschiedene Katalysatoren (20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Pd(black), Raney-Nickel), Temperaturen (50 °C, 75 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C) sowie verschiedene H<sub>2</sub>-Drücke (80 bar sowie full H<sub>2</sub>-mode (1 bar)) erprobt. Die Reaktion wurde per DC (*iso*-Propanol/Wasser/Essigsäure 5:2:1) verfolgt. Dabei konnte die Bildung des Produktes bei 100 °C im full-H<sub>2</sub>-Modus sowohl mit 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C als auch mit Pd(black) detektiert werden.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde am *H-Cube*® durchgeführt.

Es wurden 175 mg (0.339 mmol) (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidinol **51h** in Ethanol/Wasser/Essigsäure (10:2:1, 5.5 mL) verwendet. Sechs Durchgänge mit Pd(black) als Katalysator bei 0.3 mL/min Flussrate und 100 °C im full H<sub>2</sub>-mode (1 bar) wurden durchgeführt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 57 mg (0.21 mmol, 60 %) des Dihydroacetats von **51n** als weißer Feststoff.

*Variante 3:*

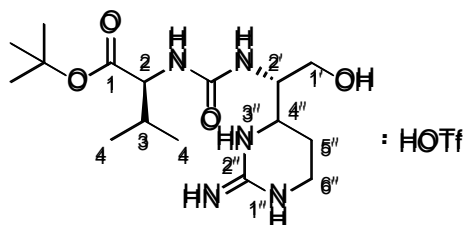
Die Reaktion wurde analog zu Variante 2 durchgeführt.

Es wurden 1.63 g (3.16 mmol) (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Bis-Cbz-*N*<sup>3'</sup>-Benzyl-Epicapreomycidin **51h** in Ethanol/Wasser/Essigsäure (10:2:1, 15 mL) verwendet. Die Reaktion wurde in einem Dauerbetrieb für insgesamt 70 h über zwei Wochen verteilt durchgeführt. Dabei wurden sowohl 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C als auch Pd(black) als Katalysator bei 0.3 mL/min Flussrate und 100 °C im full H<sub>2</sub>-mode (1 bar) verwendet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt mit verdünnter Salzsäure (0.1 M, 20 mL) versetzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und gefriertrocknet (Abweichung von der Variante 2).

**Ausbeute:** 524 mg (2.28 mmol, 72 %) des Dihydrochlorids von **51n** als rosa Schaum.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2.03-2.21 (m, 2 H, H-5'), 3.08-3.25 (m, 2 H, H-6'), 3.75-3.87 (m, 2 H, H-1), 4.17-4.30 (m, 2 H, H-2, H-4'). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 26.79 (C-5'), 37.05 (C-6'), 54.71 (C-4'), 58.41 (C-2), 59.42 (C-1), 159.45 (C-2'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 159.1 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 159.1240; gef.: 159.1247 [M + H]<sup>+</sup>.  **$[\alpha]_D^{25}$**  = +10.1 ° (*c* 1.4, MeOH). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3358, 3119, 2970, 1682, 1571, 1456, 1365, 1229, 1039, 564. **DC** (*iso*-Propanol/Wasser/Essigsäure 5:2:1):  $R_f$  = 0.45. **Smp.** = 165 °C.

#### 7.2.3.2.3.2.5 Synthese von (2*S*,2'*S*,4'*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-Epicapreomycinol-hydrotrifluormethansulfonat **53b**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 (Kap. 7.2.1.10) durchgeführt.

Es wurden 93 mg (0.40 mmol) (2*S*,4'*S*)-Epicapreomycinol-dihydrochlorid **51n**, 104 mg (0.419 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52**, 115 mg (126  $\mu$ L, 1.14 mmol) *N*-Methylmorpholin, 293 mg (1.14 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 3.8 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (0.16 mL) beendet und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1).

**Ausbeute:** 78 mg (0.15 mmol, 38 %) als gelber Schaum.

##### Variante 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 (Kap. 7.2.1.10) durchgeführt.

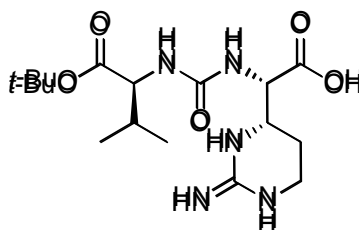


Es wurden 154 mg (0.670 mmol) (2*S*,4'*S*)-Epicapreomycinol-dihydrochlorid **51n**, 171 mg (0.694 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52**, 191 mg (208  $\mu$ L, 1.89 mmol) *N*-Methylmorpholin, 485 mg (1.89 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 6.3 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 20:1  $\rightarrow$  10:1).

**Ausbeute:** 225 mg (0.443 mmol, 66 %) als oranges Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.92 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 0.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 1.46 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.70-1.89 (m, 2 H, H-5''), 2.01-2.15 (m, 1 H, H-3), 3.14-3.25 (m, 2 H, H-6''), 3.58-3.73 (m, 2 H, H-1'), 3.95-4.13 (m, 3 H, H-2, H-2', H-4''). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 18.07 (C-4), 19.61 (C-4), 28.30 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.90 (C-5''), 31.84 (C-3), 37.55 (C-6''), 56.20 (C-4''), 60.37 (C-2'), 60.41 (C-2), 60.94 (C-1'), 82.55 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 161.04 (C-2''), 161.35 (Harnstoff-C), 173.72 (C-1). **<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = -80.15. **MS** (ESI):  $m/z$  = 358.3 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 358.2449; gef.: 358.2450 [M + H]<sup>+</sup>.  **$[\alpha]_D^{25}$**  = -9.6 ° ( $c$  0.97, MeOH). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3406, 2971, 1690, 1652, 1568, 1261, 1230, 1174, 1034, 645. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1):  $R_f$  = 0.16.

#### 7.2.3.2.3.2.6 Versuch der Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-Epicapreomycinol-OH **11c**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde analog der AAV 9 (Kap.7.2.1.9) durchgeführt.

Es wurden 10 mg (0.020 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-Epicapreomycinol-hydrotrifluormethansulfonat **53b**, 0.2 mg (1  $\mu$ mol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy, 4.5 mg (0.040 mmol) Natriumchlorit, 1.02 mL (0.758 mmol) 5 %-wässrige Natriumhypochloritlösung,

1 mL Acetonitril sowie 0.7 mL (0.67 M, pH 6.7) Phosphatpuffer verwendet. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verdünnter Salzsäure- (0.5 M, 10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen (Abweichung von der AAV). Dabei konnte nach der Phasentrennung ein gelber Feststoff (8 mg) von der wässrigen Phase abfiltriert werden, der aber nicht identifiziert werden konnte.

*Variante 2:*

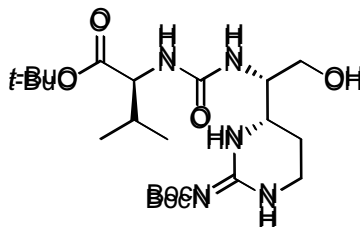
Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-Epicapreomycinol-hydrotrifluormethansulfonat **53b** (20 mg, 0.039 mmol) in Wasser (2 mL) wurde bei Raumtemperatur Kaliumpermanganat (13 mg, 0.082 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Methanol (10 mL) aufgenommen, über Celite filtriert und mit Methanol (5 × 10 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt. Massenspektrometrische Analyse lieferte verunreinigtes Edukt **53b**.

*Variante 3:*

Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-Epicapreomycinol-hydrotrifluormethansulfonat **53b** (25 mg, 0.049 mmol) in Aceton (2 mL) wurden bei 0 °C 7 Tropfen des Jones-Reagenzes (2.3 g Chrom(III)-oxid und 2.2 mL konzentrierte Schwefelsäure in 7 mL Wasser) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend bei 0 °C mit *iso*-Propanol (4 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde in Ethylacetat (30 mL) gegeben und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 42 mg eines nicht näher zu identifizierenden Nebenproduktes mit einem Signal bei  $m/z = 354$  im Massenspektrum als weißer Feststoff.

### 7.2.3.2.3.2.7 Versuch der Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Boc)-Epicapreomycinol



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Eine Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-Epicapreomycinol-hydrotrifluormethansulfonat **53b** (37 mg, 0.073 mmol), Trimethylsilylchlorid (8.7 mg, 10  $\mu$ L, 0.080 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (14 mg, 0.11 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (1.8 mL) wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Zunächst wurde Natriumhydrid (7.4 mg, 60 % Mineralöldispersion, 0.18 mmol) und anschließend Di-*tert*-butyldicarbonat (18 mg, 0.083 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) zugegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Ethylacetat (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2  $\rightarrow$  19:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 39 mg eines Gemisches von Regioisomeren des unerwünschten zweifach Boc-geschützten Nebenproduktes **53c** als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 32 mg).

#### Variante 2:

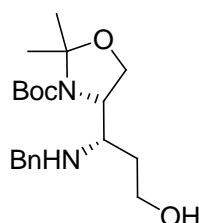
Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 76 mg (0.15 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-Epicapreomycinol-hydrotrifluormethansulfonat **53b**, 18 mg, (21  $\mu$ L, 0.16 mmol) Trimethylsilylchlorid, 46 mg (0.37 mmol)

4-Dimethylaminopyridin in 3 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid sowie 53 mg, (74  $\mu$ L, 0.52 mmol) abs. Triethylamin (Abweichung von der Variante 1) und 36 mg (0.16 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat verwendet. Massenspektrometrische Analyse des Rohproduktes ergab die Bildung des unerwünschten zweifach Boc-geschützten Nebenproduktes **53c**.

### 7.2.3.2.3.3 Versuche zur Synthese von geschütztem Epicapreomycinol **51o** nach früher Debenzylisierung

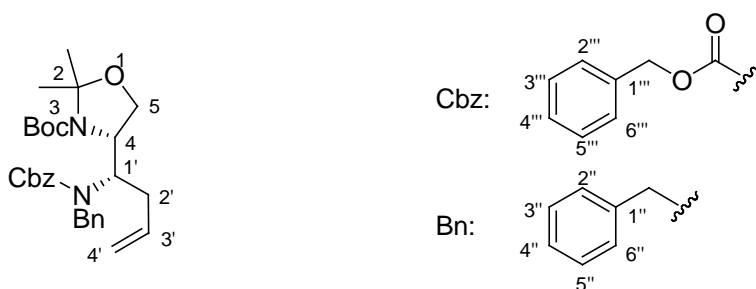
#### 7.2.3.2.3.3.1 Versuche zur Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzylamino-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 (Kap. 7.2.1.7) durchgeführt.

Es wurden 398 mg (1.11 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino-but-3'-enyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a**, 357  $\mu$ L abs. Pyridin, 606 mg (807  $\mu$ L, 11.1 mmol) Dimethylsulfid sowie (22.5 mL, 8:1) abs. Methanol und abs. Dichlormethan verwendet. Für die Reduktion wurden 105 mg (2.76 mmol) Natriumborhydrid sowie 10 mL Methanol verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  1:1). Es konnten nur Zersetzungsprodukte isoliert werden.

#### 7.2.3.2.3.3.2 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino)-but-3-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102c**

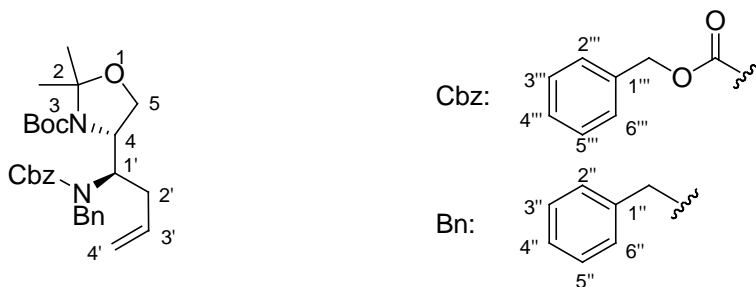


Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** (2.45 g, 6.81 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (3.43 g, 40.8 mmol) in Dichlormethan und Wasser (150 mL, 1:1) wurde bei 0 °C Benzylchlorformiat (1.27 g, 1.07 mL, 7.49 mmol) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde 21 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 7:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 3.24 g (6.55 mmol, 96 %) als gelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.42 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.50 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.27-2.37 (m, 1 H, H-2'), 2.45-2.57 (m, 1 H, H-2'), 3.59 (dd, *J* = 9.1 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-5), 3.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, H-5), 3.99-4.06 (m, 1 H, H-4), 4.11-4.22 (m, 1 H, H-1'), 4.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.62 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.87-5.01 (m, 2 H, H-4'), 5.13 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.51-5.65 (m, 1 H, H-3'), 7.20-7.37 (m, 10 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.06 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.78 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.53 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.85 (C-2'), 47.74 (Bn-CH<sub>2</sub>), 57.94 (C-4), 58.94 (C-1'), 64.47 (C-5), 66.15 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.14 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.11 (C-2), 116.02 (C-4'), 126.39 (Bn-C-4''), 126.88 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.98 (Cbz-C-4'''), 127.16 (Bn-C-2'', C-6''), 127.64 (Bn-C-3'', C-5''), 127.68 (Cbz-C-3''', C-5'''), 134.91 (C-3'), 136.21 (Cbz-C-1'''), 140.70 (Bn-C-1''), 151.46 (Boc-C=O), 155.88 (Cbz-C=O). MS (ESI): *m/z* = 1011.4 [2M + Na]<sup>+</sup>. HR-MS (ESI): *m/z*: ber.: 517.2673; gef.: 517.2671 [M + Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +27.1 ° (*c* 0.90, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2978, 1690, 1364, 1232, 1168, 1096, 914, 847, 732, 697. UV (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 258 (2.61), 253 (2.60). DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.75.

### 7.2.3.2.3.3 Synthese von (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino]-but-3-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102d**



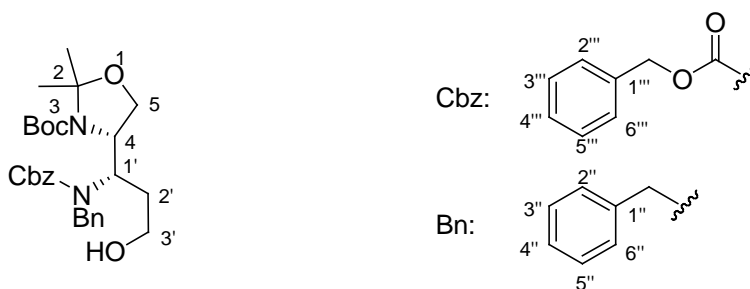
Die Reaktion wurde analog zu der Reaktion aus Kap. 7.2.3.2.3.3.2 durchgeführt.

Es wurden 3.59 g (9.98 mmol) (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carboxylat **102b**, 5.03 g (59.9 mmol) Natriumhydrogencarbonat, 1.87 g (1.57 mL, 11.0 mmol) Benzylchlorformiat sowie 100 mL Wasser und 100 mL Dichlormethan eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 8:1).

**Ausbeute:** 4.69 g (9.49 mmol, 95 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.41 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.52 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.20-2.31 (m, 1 H, H-2'), 2.48-2.60 (m, 1 H, H-2'), 3.78 (dd, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1 H, H-5), 3.95-4.08 (m, 2 H, H-1', H-5), 4.16 (td, *J* = 6.1, 1.3 Hz, 1 H, H-4), 4.36 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.60 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.75-4.90 (m, 2 H, H-4'), 5.07 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>) 5.14 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.32-5.50 (m, 1 H, H-3'), 7.19-7.35 (m, 10 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.16 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.29 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.51 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.50 (C-2'), 49.63 (Bn-CH<sub>2</sub>), 58.62 (C-4), 59.22 (C-1'), 63.69 (C-5), 65.98 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.19 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.79 (C-2), 115.57 (C-4'), 126.22 (Bn-C-4''), 126.94 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.10 (Cbz-C-4'''), 127.47 (Bn-C-2'', C-6''), 127.60 (Bn-C-3'', C-5''), 127.66 (Cbz-C-3''', C-5'''), 135.14 (C-3'), 136.23 (Cbz-C-1'''), 138.26 (Bn-C-1''), 151.61 (Boc-C=O), 155.39 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 1011.5 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 517.2673; gef.: 517.2683 [M + Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12.9 ° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2972, 1692, 1363, 1228, 1169, 1100, 1052, 913, 846, 697. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 258 (2.63). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:1): R<sub>f</sub> = 0.62.

#### 7.2.3.2.3.3.4 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carboxylat **120a**



*Variante 1:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 (Kap. 7.2.1.7) durchgeführt.

Es wurden 290 mg (0.587 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-but-3'-enyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102c**, 189  $\mu$ L abs. Pyridin, 364 mg (428  $\mu$ L, 5.87 mmol) Dimethylsulfid sowie 22.5 mL abs. Methanol und abs. Dichlormethan (8:1) verwendet. Für die Reduktion wurden 54 mg (1.5 mmol) Natriumborhydrid sowie 10 mL Methanol verwendet und die Reaktionslösung für 3 d bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 124 mg (0.249 mmol, 42 %) als farbloses Öl.

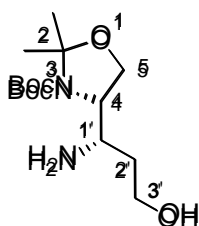
*Variante 2:*

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-but-3'-enyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102c** (231 mg, 0.468 mmol) in Acetonitril (2.8 mL) wurde bei Raumtemperatur zunächst eine Lösung von Rutheniumtrichloridhydrat in Wasser (35 mM, 470  $\mu$ L, 0.017 mmol) gegeben, und anschließend wurde bei Raumtemperatur Natriummetaperiodat (200 mg, 0.935 mmol) portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (5 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (30 mL) versetzt und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Ethylacetat (2  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt worden war, wurde der Rückstand in Methanol (10 mL) aufgenommen. Bei 0 °C wurde Natriumborhydrid (44 mg, 1.2 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut Natriumborhydrid (44 mg, 1.2 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (20 mL) und Wasser (5 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:1  $\rightarrow$  Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 140 mg (0.281 mmol, 60 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.42 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.50 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.70-1.82 (m, 1 H, H-2'), 1.87-1.99 (m, 1 H, H-2'), 3.23-3.41 (m, 2 H, H-3'), 3.58 (dd, *J* = 9.0 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-5), 3.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-5), 4.01-4.05 (m, 1 H, H-4), 4.15-4.26 (m, 1 H, H-1'), 4.32 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.13 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.20-7.37 (m, 10 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.06 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.66 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.57 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.68 (C-2'), 47.93 (Bn-CH<sub>2</sub>), 56.44 (C-1'), 57.94 (C-3'), 58.10 (C-4), 64.56 (C-5), 66.12 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.01 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.03 (C-2), 126.36 (Bn-C-4"), 126.80 (Cbz-C-2"', C-6)'), 126.92 (Cbz-C-4)'), 127.12 (Bn-C-2", C-6"), 127.66 (Bn-C-3", C-5"), 127.71 (Cbz-C-3"', C-5)'), 136.29 (Cbz-C-1)'), 138.41 (Bn-C-1"), 151.46 (Boc-C=O), 155.92 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 1019.6 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 521.2622; gef.: 521.2621 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +6.8 ° (*c* 0.82, MeOH). **IR** (ATR): *v* (cm<sup>-1</sup>): 3462, 2971, 1688, 1375, 1231, 1168, 1079, 1029, 846, 697. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 258 (1.47). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.50.

### 7.2.3.2.3.3.5 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-amino-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **120**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Eine Mischung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **120a** (28 mg, 0.056 mmol) und 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C (6 mg) in Methanol (2.8 mL) wurde bei Raumtemperatur 15 h unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.



**Ausbeute:** 14.7 mg von verunreinigtem Produkt **120** als farbloser Feststoff (100 % Ausbeute: 15.3 mg).

*Variante 2:*

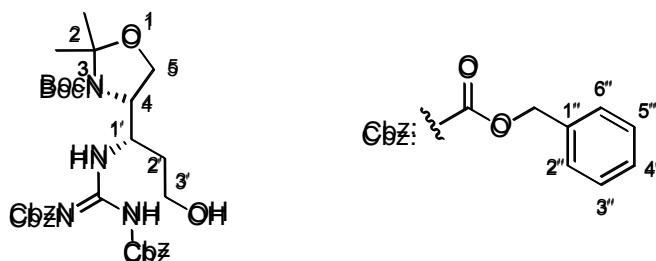
Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 127 mg (0.255 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **120a**, 5 mg 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C sowie 2.5 mL abs. Methanol eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 43 mg Pd(OH)<sub>2</sub>/C zugefügt und die Reaktionslösung 1 d unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt.

**Ausbeute:** 70 mg von verunreinigtem Produkt **120** als farbloser Feststoff (100 % Ausbeute: 70 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C, Rotamere): δ = 1.35-1.54 (m, 17 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu, H-2'), 2.78-2.85 (m, 1 H, H-1'), 3.50-3.57 (m, 2 H, H-3'), 3.81-4.00 (m, 3 H, H-4, H-5). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C, Rotamere): δ = 23.32 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.41 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.90 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.13 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.05 (C-2'), 36.55 (C-2'), 49.62 (C-1'), 58.60 (C-3'), 58.75 (C-3'), 59.58 (C-4), 61.71 (C-4), 63.01 (C-5), 63.90 (C-5), 78.56 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.67 (C-2), 92.73 (C-2), 151.50 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 275.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 275.1965; gef.: 275.1970 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 7.2.3.2.3.3.6 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N''*,*N'''*)-Bis-Cbz-guanidiny]-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100c**



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

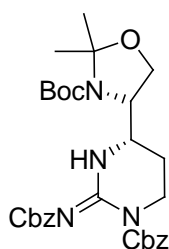
Es wurden 50 mg (0.18 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-amino-3'-hydroxypropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **120**, 85 mg (0.24 mmol) *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylisothioharnstoff

**33b**, 55 mg (78  $\mu$ L, 0.55 mmol) abs. Triethylamin, 65 mg (0.26 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 1.8 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:1  $\rightarrow$  1:1).

**Ausbeute:** 48 mg (0.081 mmol, 44 % über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 100  $^\circ\text{C}$ , Rotamere):  $\delta$  = 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.44 (s, 3 H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1.47 (s, 3 H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1.56-1.77 (m, 2 H, H-2'), 3.39-3.55 (m, 2 H, H-3'), 3.90-4.10 (m, 3 H, H-4, H-5), 4.18-4.27 (m, 0.5 H, H-1'), 4.63-4.75 (m, 0.5 H, H-1'), 4.99-5.31 (m, 4 H, Cbz-CH $_2$ ), 7.18-7.40 (m, 10 H, Ph-H), 8.37 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz, DMSO- $d_6$ , 100  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 23.18 (C(CH $_3$ ) $_2$ ), 25.81 (C(CH $_3$ ) $_2$ ), 27.57 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 34.95 (C-2'), 48.35 (C-1'), 57.26 (C-3'), 59.47 (C-4), 63.32 (C-5), 64.85 (Cbz-CH $_2$ ), 78.97 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 92.99 (C-2), 125.93 (C-2'', C-6''), 125.99 (C-2'', C-6''), 126.67 (C-4''), 126.78 (C-4''), 127.39 (C-3'', C-5''), 127.55 (C-3'', C-5''), 137.61 (C-1''), 137.70 (C-1''), 142.06 (Guanidin-C), 151.31 (Boc-C=O), 161.59 (Cbz-C=O), 162.47 (Cbz-C=O). **MS** (ESI):  $m/z$  = 1191.6 [2M + Na] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 607.2738; gef.: 607.2738 [M + Na] $^+$ .  $[\alpha]_D^{25}$  = +11.6  $^\circ$  ( $c$  0.57, CHCl $_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ): 3319, 2971, 1737, 1691, 1614, 1365, 1204, 1051, 738, 697. **UV** (CH $_3$ CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 222 (4.20). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f$  = 0.50.

#### 7.2.3.2.3.3.7 Versuch der Synthese von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(*N* $^{1'}$ ,*N* $^{2''}$ -Bis-Cbz-hexahydro-pyrimidinyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51o**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N* $^{2''}$ ,*N* $^{3''}$ -Bis-Cbz-guanidinyll)-1'-(3'-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100c** (12 mg, 0.020 mmol) und Triphenylphosphin (10 mg, 0.038 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (1.3 mL) wurde bei 0  $^\circ\text{C}$  Diisopropylazodicarboxylat (7.8 mg,

7.6  $\mu\text{L}$ , 0.038 mmol) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde 10 min bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:1  $\rightarrow$  1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 19 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **100c** als farbloses Öl.

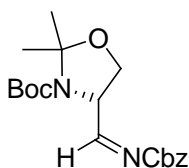
#### Variante 2:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(*N*'',*N*'''-Bis-Cbz-guanidiny)-1'-(3'-hydroxypropyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **100c** (15 mg, Variante 1) und abs. Pyridin (6 mg, 6  $\mu\text{L}$ , 0.08 mmol) in abs. Dichlormethan (1 mL) wurde bei -25 °C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (11 mg, 6.5  $\mu\text{L}$ , 0.039 mmol) langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Massenspektrometrische Analyse lieferte zwei Signale bei  $m/z = 170$  und 433.

### 7.2.3.2.4 Alternative Syntheseansätze mit früher Entschützung

#### 7.2.3.2.4.1 Versuch der Synthese von (4*S*)-*tert*-Butyl-4-[(benzyloxycarbonylimino)methyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **121**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*R*)-*tert*-Butyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **36** (191 mg, 0.834 mmol) und Hexamethyldisilazan (161 mg, 212  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) in abs. Toluol (2.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Benzylchlorformiat (171 mg, 143  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) getropft und die Reaktionslösung 17 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt

und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Analyse mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigte keinen Umsatz an.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

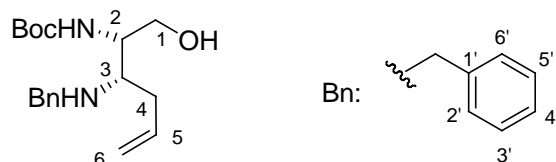
Zu einer Lösung von (4*R*)-*tert*-Butyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **36** (290 mg, 1.27 mmol) und Lithiumhexamethyldisilazan (1.52 mL, 1 M in THF, 1.52 mmol) in abs. Dichlormethan (12 mL) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  Benzylchlorformiat (646 mg, 540  $\mu\text{L}$ , 3.80 mmol) getropft und die Reaktionslösung 17 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (5 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (20 mL) und Wasser (10 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Analyse mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigte keinen Umsatz an.

*Variante 3:*

Eine Lösung von (4*R*)-*tert*-Butyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **36** (229 mg, 1.00 mmol), Benzylcarbammat **89** (152 mg, 1.00 mmol), Natriumbenzolsulfinat (328 mg, 2.00 mmol) und Ameisensäure (100  $\mu\text{L}$ , 122 mg, 2.65 mmol) in Methanol (1 mL) und Wasser (2 mL) wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand unter Argon als Schutzgas in abs. Tetrahydrofuran (5 mL) aufgenommen und zu einer Lösung von Kaliumcarbonat (828 mg, 6.00 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (10 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und Analyse mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigte keinen Umsatz an.

### 7.2.3.2.4.2 Syntheseansätze zu geschützten $\alpha,\beta$ -Diaminohex-5-ensäuren **122** aus dem geschützten Amin **102a**

#### 7.2.3.2.4.2.1 Synthese von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-2,3-diamino-hex-5-en-1-ol **111c**



#### Variante 1:

Eine Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1-benzylamino-but-3-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** (112 mg, 0.311 mmol) in Essigsäure (2.5 mL) und Wasser (0.5 mL) wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde per DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1) verfolgt, aber es konnte kein Umsatz beobachtet werden.

#### Variante 2:

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1-benzylamino-but-3-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a** (230 mg, 0.639 mmol) in Methanol (4 mL) wurde bei Raumtemperatur verdünnte Salzsäurelösung (1 M, 4 mL, 4.00 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 180 mg von verunreinigtem reisolierem Edukt **102a** als gelbes Öl.

#### Variante 3:

Die saure Entschützung wurde gemäß der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8) durchgeführt.

Es wurden 180 mg (0.500 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a**, 500  $\mu$ L (5 M, 2.50 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 0.5 mL Tetrahydrofuran verwendet.

Das Rohprodukt wurde in Tetrahydrofuran (5 mL) und Wasser (1 mL) aufgenommen. Natriumcarbonat (206 mg, 2.00 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (218 mg, 1.00 mmol) wurden zugegeben und die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) versetzt und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:2) gereinigt.

**Ausbeute:** 173 mg eines nicht näher zu identifizierenden Nebenproduktes mit Signalen von  $m/z = 347$  und  $543$  im Massenspektrum als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 160 mg).

#### Variante 4:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 3 durchgeführt.

Es wurden 340 mg (0.940 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a**, 1.0 mL (5 M, 5.0 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 1.0 mL Tetrahydrofuran verwendet. Für die Boc-Schützung wurden 4 mL gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (Abweichung von der Variante 3), 256 mg (1.18 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 1 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:2).

**Ausbeute:** 100 mg (0.313 mmol, 33 % über 2 Stufen von **102a**) als farbloses Öl.

#### Variante 5:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 3 durchgeführt.

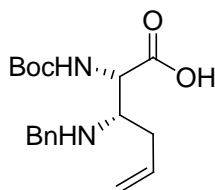
Es wurden 844 mg (2.34 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzylamino)-but-3'-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102a**, 2.7 mL (5 M, 14 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 2.7 mL Tetrahydrofuran verwendet. Für die Boc-Schützung wurden 217 mg (297  $\mu$ L, 2.15 mmol) Triethylamin (Abweichung von der Variante 3), 426 mg (1.96 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 10 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde 19 h bei Raumtemperatur und für 2 h bei 50 °C gerührt (Abweichung von der Variante 3). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether (20 mL) und gesättigter wässriger

Natriumcarbonatlösung (25 mL) aufgenommen und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 520 mg (1.63 mmol, 69 % über 2 Stufen von **102a**) als gelber Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.38 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.10-2.27 (m, 2 H, H-4), 2.69 (td, *J* = 6.1 Hz, 5.9 Hz, 1 H, H-3), 3.26 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH-3), 3.46-3.59 (m, 3 H, H-1, H-2), 3.69 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.75 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.99-5.09 (m, 2 H, H-6), 5.85 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.1 Hz, 7.1 Hz, 1 H, H-5), 6.41 (d<sub>br</sub>, *J* = 7.7 Hz, 1 H, NH-2), 7.17-7.33 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 28.16 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.52 (C-4), 50.53 (Bn-CH<sub>2</sub>), 53.62 (C-2), 57.63 (C-3), 61.68 (C-1), 77.42 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 116.48 (C-6), 126.42 (C-4'), 127.86 (C-2', C-6'), 127.95 (C-3', C-5'), 136.24 (C-5), 140.39 (C-1'), 155.39 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 343.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 321.2173; gef.: 321.2182 [M + H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +27.4° (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 3282, 2944, 1704, 1521, 1365, 1240, 1163, 1005, 750, 700. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 259 (2.27). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:3): R<sub>f</sub> = 0.33. **Smp.** = 71 °C.

#### 7.2.3.2.4.2.2 Versuch der Synthese von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-2,3-diamino-hex-5-ensäure **122a**



##### Variante 1:

Eine Lösung von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-2,3-diamino-hex-5-en-1-ol **111c** (48 mg, 0.15 mmol), [Bis(acetoxy)iod]benzol (106 mg, 0.329 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (7 mg, 0.04 mmol) in Acetonitril und Wasser (3 mL, 1:1) wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Diethylether (15 mL) versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 15 mL) gewaschen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit 2 M Salzsäurelösung (15 mL) auf pH 2 eingestellt und mit Ethylacetat (5 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden über Natriumsulfat getrocknet und das

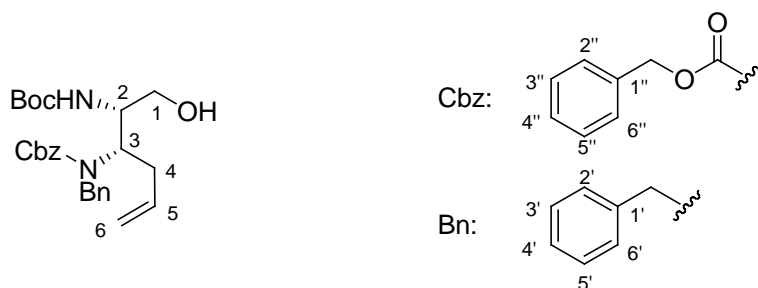
Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Massenspektrum der organischen Phase lieferte Signale bei  $m/z = 316$  und  $710$ .

*Variante 2:*

Eine Lösung von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-2,3-diamino-hex-5-en-1-ol **111c** (357 mg, 1.12 mmol), [Bis(acetoxy)iod]benzol (790 mg, 2.45 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (52 mg, 0.34 mmol) in Acetonitril und Wasser (11 mL, 1:1) wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 49:1 → Dichlormethan : Methanol 9:1).

**Ausbeute:** 93 mg vom reisolierten Edukt **111c** als braunes Öl sowie 154 mg von Zersetzungsprodukten als gelbes Öl.

**7.2.3.2.4.2.3 Synthese von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-*N*<sup>3</sup>-Cbz-2,3-diamino-hex-5-en-1-ol **111d****



*Variante 1:*

Eine Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino]-but-3-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102c** (242 mg, 0.490 mmol) in Essigsäure (4 mL) und Wasser (0.8 mL) wurde 1 d bei Raumtemperatur, 1 d bei 50 °C und für 1 d bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 200 mg von einem nicht näher zu identifizierenden Nebenprodukt mit Signalen bei  $m/z = 419$  und  $461$  im Massenspektrum als braunes Öl.



*Variante 2:*

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino]-but-3-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102c** (237 mg, 0.479 mmol) in Methanol (15 mL) wurde bei Raumtemperatur *p*-Toluolsulfonsäure (22 mg, 0.13 mmol) gegeben. Nach 2 d wurden 110 mg (0.767 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt und die Reaktionslösung 3 d bei Raumtemperatur und 9 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 61 mg des verunreinigten Produkts **111d** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 217 mg).

*Variante 3:*

Zu einer Lösung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino]-but-3-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102c** (405 mg, 0.820 mmol) in Methanol (4 mL) wurde bei Raumtemperatur verdünnte Salzsäurelösung (1 M, 4 mL, 4.00 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Analyse mittels Massenspektrometrie ergab ein Gemisch aus Boc-entschütztem, Boc-geschütztem und Acetonid- und Boc-geschütztem Substrat.

*Variante 4:*

Die saure Entschützung wurde analog der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8) durchgeführt.

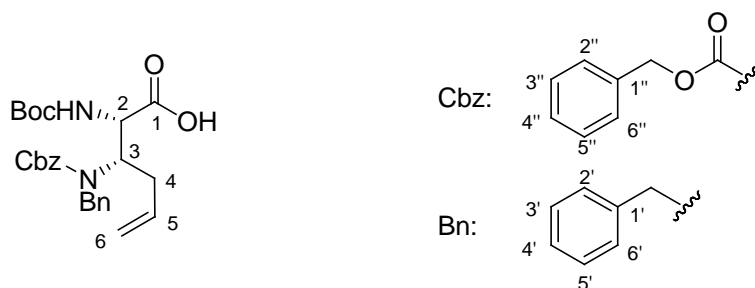
Es wurden 618 mg (1.25 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino]-but-3-enyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102c**, 1.3 mL (5 M, 5.8 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 1.3 mL Tetrahydrofuran verwendet. Für die Boc-Schützung wurden 272 mg (372 µL, 2.69 mmol) Triethylamin, 300 mg (1.38 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 6.3 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie

(Petrolether : Ethylacetat 3:1).

**Ausbeute:** 371 mg (0.817 mmol, 65 % über 2 Stufen von **102c**) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.39 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.30-2.40 (m, 2 H, H-4), 3.30-3.41 (m, 2 H, H-1), 3.78-3.96 (m, 2 H, H-2, H-3), 4.34 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.51 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.75-4.86 (m, 2 H, H-6), 5.11 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.38-5.54 (m, 1 H, H-5), 6.12 (d<sub>br</sub>, *J* = 8.6 Hz, 1 H, NH), 7.19-7.40 (m, 10 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 27.77 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.05 (C-4), 49.09 (Bn-CH<sub>2</sub>), 54.10 (C-2), 58.02 (C-3), 60.85 (C-1), 65.94 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 77.38 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 115.43 (C-6), 126.30 (Bn-C-4'), 126.96 (Cbz-C-2'', C-6''), 127.10 (Cbz-C-4'', Bn-C-2', C-6'), 127.46 (Bn-C-3', C-5'), 127.66 (Cbz-C-3'', C-5''), 135.40 (C-5), 136.36 (Cbz-C-1''), 138.23 (Bn-C-1'), 152.08 (Boc-C=O), 155.60 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 477.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 477.2360; gef.: 477.2363 [M + Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -6.8 ° (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 3356, 2976, 1669, 1454, 1316, 1232, 1159, 1050, 915, 698. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 258 (1.06). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.43.

#### 7.2.3.2.4.2.4 Synthese von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-*N*<sup>3</sup>-Cbz-2,3-diamino-hex-5-en-1-säure **122b**

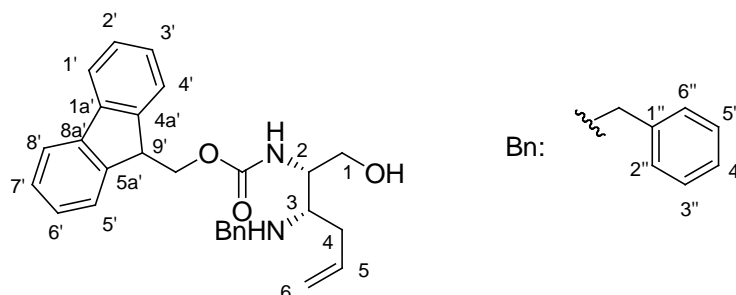


Eine Lösung von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-*N*<sup>3</sup>-Cbz-2,3-diamino-hex-5-en-1-ol **111d** (128 mg, 0.282 mmol), [Bis(acetoxy)iod]benzol (200 mg, 0.620 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (13 mg, 0.083 mmol) in Acetonitril und Wasser (3.4 mL, 1:1) wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Diethylether (15 mL) versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 10 mL) gewaschen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit 2 N Salzsäurelösung (15 mL) auf 2 gebracht, und es wurde mit Ethylacetat (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 45 mg von verunreinigtem Produkt **122b** als gelber Schaum (100 % Ausbeute: 132 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 1.39 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.27-2.48 (m, 2 H, H-4), 4.20-4.27 (m, 1 H, H-3), 4.33 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.45 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, H-2), 4.53 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.76-4.84 (m, 2 H, H-6), 5.11 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.34-5.48 (m, 1 H, H-5), 6.71 (d<sub>br</sub>,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, NH), 7.18-7.36 (m, 10 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 27.67 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.79 (C-4), 49.40 (Bn-CH<sub>2</sub>), 55.72 (C-2), 58.04 (C-3), 66.04 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 78.05 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 115.97 (C-6), 126.22 (Bn-C-4'), 126.88 (Cbz-C-2'', C-6''), 127.07 (Cbz-C-4''), 127.19 (Bn-C-2', C-6'), 127.41 (Bn-C-3', C-5'), 127.64 (Cbz-C-3'', C-5''), 134.55 (C-5), 136.23 (Cbz-C-1''), 138.08 (Bn-C-1'), 154.60 (Boc-C=O), 155.46 (Cbz-C=O), 171.43 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 491.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 491.2153; gef.: 491.2150 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.28.

#### 7.2.3.2.4.2.5 Synthese von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-2,3-diamino-hex-5-en-1-ol **111e**



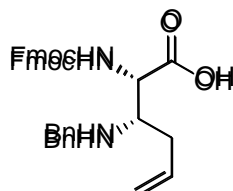
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,3*S*)-2-Amino-3-(benzylamino)-hex-5-en-1-ol **111a** (402 mg, 1.83 mmol) und abs. Triethylamin (221 mg, 304  $\mu$ L, 2.19 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (18 mL) wurde bei 0 °C *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-succinimid (647 mg, 1.92 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (30 mL) und gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (30 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat- sowie Natriumchloridlösung (je 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 660 mg (1.49 mmol, 82 %) als gelber Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.16-2.38 (m, 2 H, H-4), 2.90 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH-3), 2.93-3.06 (m, 1 H, H-3), 3.53-3.67 (m, 2 H, H-1, H-2), 3.74 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.98 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H, H-1), 4.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H-9'), 4.37-4.47 (m, 2 H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 5.07-5.18 (m, 2 H, H-6), 5.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H, NH-2), 5.66-5.81 (m, 1 H, H-5), 7.19-7.42 (m, 7 H, H-3', H-6', Bn-H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-2', H-7'), 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-4', H-5'), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-1', H-8'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.04 (C-4), 47.21 (C-9'), 53.03 (Bn-CH<sub>2</sub>), 53.57 (C-2), 59.23 (C-3), 63.40 (C-1), 66.49 (Fmoc-CH<sub>2</sub>), 118.74 (C-6), 119.89 (C-1', C-8'), 124.91 (C-4', C-5'), 126.96 (C-2', C-7'), 127.33 (C-4''), 127.60 (C-2'', C-6''), 128.19 (C-3', C-6'), 128.53 (C-3'', C-5''), 134.15 (C-5), 141.24 (C-1a', C-8a'), 143.72 (C-1''), 143.84 (C-4a', C-5a'), 156.16 (Fmoc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 443.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 465.2149; gef.: 465.2149 [M + Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +33.3 ° (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 3315, 3031, 2950, 1738, 1682, 1525, 1232, 1027, 735, 541. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 300 (3.74), 289 (3.67), 266 (4.26). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.11. **Smp.** = 86 °C.

#### 7.2.3.2.4.2.6 Versuch der Synthese von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-2,3-diamino-hex-5-säure 122c



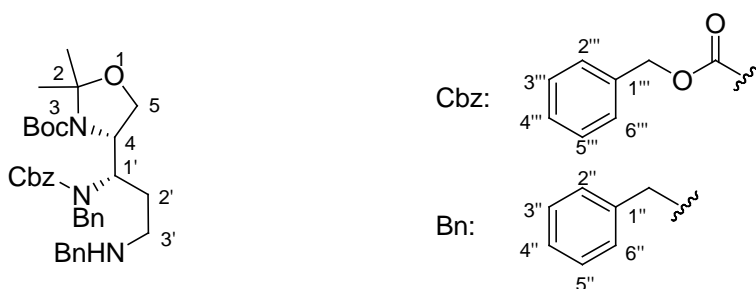
##### Variante 1:

Eine Lösung von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-2,3-diamino-hex-5-en-1-ol **111e** (140 mg, 0.317 mmol), [Bis(acetoxy)iod]benzol (224 mg, 0.697 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (15 mg, 0.10 mmol) in Acetonitril und Wasser (14 mL, 1:1) wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Diethylether (20 mL) versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 10 mL) gewaschen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit 2 N Salzsäurelösung auf 2 eingestellt, und es wurde mit Ethylacetat (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Massenspektrum der organischen Phase lieferte ein nicht näher zu identifizierendes Nebenprodukt mit *m/z* = 423.

## Variante 2:

Eine Lösung von (2*S*,3*S*)-*N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>3</sup>-Benzyl-2,3-diamino-hex-5-en-1-ol **11e** (105 mg, 0.238 mmol), [Bis(acetoxy)iod]benzol (168 mg, 0.523 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (11 mg, 0.071 mmol) in Acetonitril und Wasser (10 mL, 1:1) wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt.

**Ausbeute:** 126 mg von Zersetzungsprodukten als braunes Öl.

7.2.3.2.5 Synthese von Muraymycin-Bausteinen **11** über die freien Diamine **40a** bzw. **40d**7.2.3.2.5.1 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-benzylaminopropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40b**

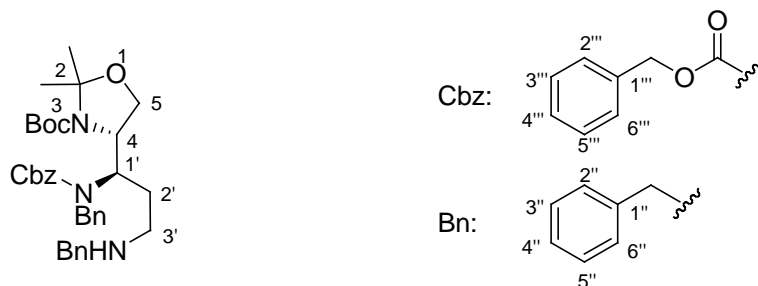
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 (Kap. 7.2.1.7) durchgeführt.

Für die Ozonolyse wurden 3.99 g (8.09 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-but-3'-enyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102c**, 2.6 mL abs. Pyridin, 5.01 g (5.90 mL, 80.9 mmol) Dimethylsulfid sowie 195 mL abs. Methanol und abs. Dichlormethan (9:1) verwendet. Für die reduktive Aminierung wurde das Rohprodukt zunächst in abs. Dichlormethan (80 mL) gelöst, mit Molekularsieb (0.4 nm, 20 g) versetzt und die Reaktionslösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Benzylamin (865 mg, 883  $\mu$ L, 8.09 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reduktion wurde analog der AAV durchgeführt. Dazu wurden 764 mg (20.2 mmol) Natriumborhydrid sowie 80 mL Methanol verwendet. Die Reduktion wurde 2 h bei 0 °C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 4.62 g (7.87 mmol, 97 %) als gelber Schaum.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.42 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.50 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.69-1.96 (m, 2 H, H-2'), 2.36-2.45 (m, 2 H, H-3'), 2.84 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 3.56-3.62 (m, 3 H, H-5, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, H-5), 3.96-4.04 (m, 1 H, H-4), 4.14-4.27 (m, 1 H, H-1'), 4.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.60 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.13 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.18-7.38 (m, 15 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.05 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.74 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.56 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.48 (C-2'), 45.35 (C-3'), 52.30 (Bn-CH<sub>2</sub>), 57.15 (C-1'), 58.11 (C-4), 64.56 (C-5), 66.19 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.04 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.05 (C-2), 125.91 (Bn-C-4''), 126.38 (Bn-C-4''), 126.80 (Cbz-C-2''', C-6'''), 126.97 (Cbz-C-4'''), 127.16 (Bn-C-2'', C-6''), 127.27 (Bn-C-2'', C-6''), 127.42 (Bn-C-3'', C-5''), 127.66 (Bn-C-3'', C-5''), 127.70 (Cbz-C-3''', C-5'''), 136.20 (Cbz-C-1'''), 138.35 (Bn-C-1''), 139.98 (Bn-C-1''), 151.46 (Boc-C=O), 155.96 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 588.3 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 588.3432; gef.: 588.3435 [M + H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +6.0 ° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2971, 1738, 1687, 1364, 1232, 1168, 1079, 847, 732, 696. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 258 (2.46). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.16.

#### 7.2.3.2.5.2 Synthese von (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-benzylaminopropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40d**



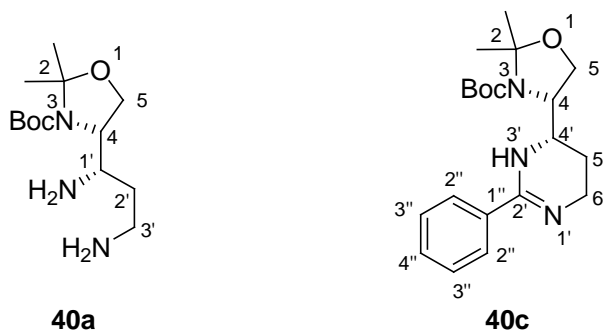
Die Reaktion wurde analog zu der Reaktion aus Kap. 7.2.3.2.5.1 durchgeführt.

Es wurden für die Ozonolyse 4.68 g (9.47 mmol) (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-(benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-but-3'-enyl)]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **102d**, 3.1 mL abs. Pyridin, 5.87 g (6.91 mL, 94.7 mmol) Dimethylsulfid sowie 135 mL abs. Methanol und abs. Dichlormethan (8:1) verwendet. Für die reduktive Aminierung wurden 1.01 g (1.05 mL, 9.47 mmol) Benzylamin und 100 mL abs. Dichlormethan sowie 895 mg (23.7 mmol) Natriumborhydrid und 100 mL Methanol verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:3 → 1:4 → Dichlormethan : Methanol 4:1).

**Ausbeute:** 3.19 g (5.43 mmol, 57 %) als gelber Schaum.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.41 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.52 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.54-1.67 (m, 1 H, H-2'), 1.82-1.97 (m, 1 H, H-2'), 2.17-2.33 (m, 2 H, H-3'), 3.43 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.50 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 3.78 (dd, *J* = 9.6 Hz, 6.1 Hz, 1 H, H-5), 3.98-4.15 (m, 3 H, H-1', H-4, H-5), 4.37 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.56 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.06 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.13 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.14-7.34 (m, 15 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.22 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.28 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.52 (C-2', C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.67 (C-3'), 49.50 (Bn-CH<sub>2</sub>), 52.35 (Bn-CH<sub>2</sub>), 57.66 (C-1'), 58.73 (C-4), 63.83 (C-5), 65.96 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 79.11 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.79 (C-2), 125.72 (Bn-C-4''), 126.21 (Bn-C-4''), 126.84 (Cbz-C-2''', C-6'''), 127.08 (Cbz-C-4'''), 127.11 (Bn-C-2'', C-6''), 127.20 (Bn-C-2'', C-6''), 127.32 (Bn-C-3'', C-5''), 127.53 (Bn-C-3'', C-5''), 127.62 (Cbz-C-3''', C-5'''), 136.26 (Cbz-C-1'''), 138.54 (Bn-C-1''), 140.46 (Bn-C-1''), 151.65 (Boc-C=O), 155.51 (Cbz-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 588.3 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 588.3432; gef.: 588.3442 [M + H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +17.9 ° (*c* 0.80, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2976, 1692, 1454, 1363, 1228, 1169, 1099, 1054, 732, 696. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 252 (3.01). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:4): R<sub>f</sub> = 0.19.

### 7.2.3.2.5.3 Synthese von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1',3'-diaminopropyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40a**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Sauerstoff auszuschließen.

Eine Mischung von (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-benzylamino-propyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40b** (85 mg, 0.15 mmol) und 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C (41 mg) in abs. Methanol (3 mL) wurde bei Raumtemperatur 18 h unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Rohprodukt konnte laut Massenspektrum das Nebenprodukt **40c**

detektiert werden. Dieses wurde in abs. Methanol (8 mL) aufgenommen und mit 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 3 d unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt, anschließend über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Massenspektrum des Rohproduktes wies nicht näher zu identifizierende Nebenprodukte auf.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 2 durchgeführt.

Es wurden 146 mg (0.249 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-benzylaminopropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40b**, 80 mg Pd/C (10 %) sowie abs. Methanol (5 mL) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 5.5 h am Rückfluss unter Wasserstoffeinleitung erhitzt.

**Ausbeute:** 67 mg (0.25 mmol, 99 %) als farbloses Öl.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 2 durchgeführt.

Es wurden 12.2 g (20.8 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-benzylaminopropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40b**, 4.41 g Pd/C (10 %) sowie abs. Methanol (180 mL) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min, 12 h und 4 h am Rückfluss unter Wasserstoffeinleitung erhitzt und die Reaktion mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie verfolgt. Es konnte das Nebenprodukt **40c** (4.98 g) als grauer Schaum isoliert werden.

(4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[2-phenyl-4',5',6'-tetrahydropyrimidin-4'-yl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40c** (514 mg, 1.43 mmol), wurde mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 % Pd, 50 % Wasser, 198 mg, Abweichung von der Variante 2) und abs. Methanol (12 mL) erneut umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt und anschließend 3 h am Rückfluss unter Wasserstoffeinleitung erhitzt. Das Edukt **40c** (507 mg) wurde reisoliert.



*Variante 4:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 2 durchgeführt.

Es wurden 2.22 g (3.78 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-benzylaminopropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40b**, 1.20 g Pd/C (10 %) sowie abs. Methanol (38 mL) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h am Rückfluss unter Wasserstoffeinleitung erhitzt.

**Ausbeute:** 1.11 g eines Gemisches von Produkt **40a** und Nebenprodukt **40c** im Verhältnis von 86 : 14 als dunkles Öl (100 % Ausbeute: 1.03 g).

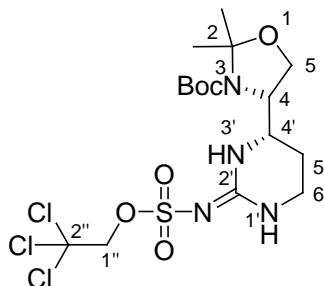
*Analytische Daten von (4S,1'S)-tert-Butyl-4-(1',3'-diaminopropyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 40a:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.24-1.55 (m, 17 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu, H-2'), 2.32 (s<sub>br</sub>, 4 H, NH<sub>2</sub>), 2.69-2.79 (m, 2 H, H-3'), 3.06-3.16 (m, 1 H, H-1'), 3.68-3.72 (m, 1 H, H-4), 3.79-3.88 (m, 1 H, H-5), 3.94-4.00 (m, 1 H, H-5). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 23.31 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.11 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.63 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.18 (C-2'), 38.80 (C-3'), 49.64 (C-1'), 61.55 (C-4), 62.94 (C-5), 78.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.66 (C-2), 151.52 (Boc-C=O). **MS** (ESI): *m/z* = 274.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 274.2125; gef.: 274.2128 [M + H]<sup>+</sup>.

*Analytische Daten von (4S,4'S)-tert-Butyl-4-[2'-phenyl-1',4',5',6'-tetrahydropyrimidin-4'-yl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat 40c:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.40-1.55 (m, 13 H, *t*-Bu, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, H-5'), 1.57 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.76-1.87 (m, 1 H, H-5'), 3.23-3.35 (m, 1 H, H-6'), 3.41-3.55 (m, 2 H, H-4', H-6'), 3.80-3.87 (m, 1 H, H-4), 3.91 (dd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 5.8 Hz, H-5), 4.24 (dd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 1.3 Hz, H-5), 7.32-7.40 (m, 3 H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.74-7.81 (m, 2 H, H-2'', H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 23.18 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.61 (C-5'), 26.66 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.23 (C-6'), 53.94 (C-4'), 60.95 (C-4), 64.19 (C-5), 78.65 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.91 (C-2), 125.65 (C-2'', C-6''), 127.14 (C-3'', C-5''), 128.61 (C-4''), 136.31 (C-1''), 151.76 (Boc-C=O), 152.74 (C-2'). **MS** (ESI): *m/z* = 360.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 360.2282; gef.: 360.2288 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 7.2.3.2.5.4 Synthese von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(2'-(2'',2'',2''-trichlorethoxysulfonyl)-imino-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51q**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

Es wurden 52 mg (0.19 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1',3'-diaminopropyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40a**, 82 mg (0.25 mmol) 2,2,2-Trichlorethyl-bis-methylthio-methylensulfamat **123a** (Abweichung von der AAV), 154 mg (211  $\mu$ L, 1.52 mmol) abs. Triethylamin, 195 mg (0.762 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 4 mL abs. Acetonitril (Abweichung von der AAV) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 42 mg (0.083 mmol, 44 %) als gelbes Öl.

##### Variante 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

Es wurden 87 mg (0.32 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1',3'-diaminopropyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40a**, 138 mg (0.414 mmol) 2,2,2-Trichloroethyl-bis-methylthio-methylensulfamat **123a** (Abweichung von der AAV), 193 mg (265  $\mu$ L, 1.91 mmol) abs. Triethylamin, 228 mg (0.892 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 3.2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:3).

**Ausbeute:** 109 mg (0.215 mmol, 67 %) als oranges Öl.

Variante 3:

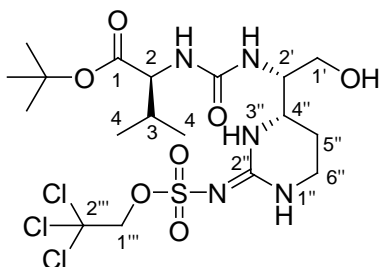
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

Es wurden 397 mg (1.45 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1',3'-diaminopropyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40a**, 628 mg (1.89 mmol) 2,2,2-Trichloroethyl-bis-methylthio-methylensulfamat **123a** (Abweichung von der AAV), 881 mg (1.21 mL, 8.73 mmol) abs. Triethylamin, 1.04 g (4.07 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 14 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 60 °C gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:3).

**Ausbeute:** 521 mg (1.03 mmol, 71 %) als oranges Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.46 (s, 12 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu), 1.57 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.54-1.69 (m, 1 H, H-5'), 1.80-1.89 (m, 1 H, H-5'), 3.23-3.48 (m, 2 H, H-6'), 3.65-3.73 (m, 1 H, H-4'), 3.92-4.02 (m, 3 H, H-4, H-5), 4.56 (s, 2 H, H-1''), 7.30 (s, 1 H, H-3'), 7.64 (s, 1 H, H-1'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 21.71 (C-5'), 22.96 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.32 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.06 (C-6'), 50.85 (C-4'), 58.45 (C-4), 62.96 (C-5), 76.88 (C-1''), 79.65 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.24 (C-2), 94.58 (C-2''), 151.85 (Boc-C=O), 154.05 (C-2'). **MS** (ESI): *m/z* = 1041.1 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 531.0609, 533.0580; gef.: 531.0613, 533.0575 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>** = +81.6 ° (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2970, 1738, 1671, 1606, 1365, 1204, 1141, 1085, 842, 730. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.17.

**7.2.3.2.5.5 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O-t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Tces)-Epicapreomycidinol **53a****



*Variante 1:*

Zu einer Lösung von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(2'-(2''',2''',2'''-trichlorethoxysulfonyl)-imino-hexahydro-pyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51q** (17 mg, 0.034 mmol) in Tetrahydrofuran (0.34 mL) wurde bei Raumtemperatur verdünnte Salzsäure (5 M, 30  $\mu$ L, 0.15 mmol) gegeben. Nach 3 h wurde erneut Salzsäure (5 M, 70  $\mu$ L, 0.35 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 19 h bei Raumtemperatur gerührt und 2 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktionslösung mit Dichlormethan (15 mL) und Wasser (10 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit 5 %-iger Natriumhydroxidlösung auf pH 12 eingestellt und mit Ethylacetat (3  $\times$  15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 10 mg eines nicht näher zu identifizierenden Nebenproduktes als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 12 mg).

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(2'-(2''',2''',2'''-trichlorethoxysulfonyl)-imino-hexahydro-pyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51q** (9 mg, 0.02 mmol) in abs. Methanol (0.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Acetylchlorid (13 mg, 12  $\mu$ L, 0.17 mmol) getropft. Nach 5 h wurde erneut Acetylchlorid (11 mg, 10  $\mu$ L, 0.14 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL), Wasser (5 mL) und Ethylacetat (15 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2  $\times$  15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 4.5 mg von Zersetzungsprodukten als gelber Feststoff (100 % Ausbeute: 7.4 mg).

*Varianten 3-7:*

Die sauren Entschützungsreaktionen, die in Tabelle 16 aufgelistet sind, wurden wie folgt durchgeführt: Unter Argon als Inertgas zum Feuchtigkeitsausschluß wurde zu einer Lösung von

(4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(2'-(2''',2''',2'''-trichlorethoxysulfonyl)-imino-hexahydro-pyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51q** in abs. Dichlormethan (20 mL pro mmol) bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure in den aufgeführten Äquivalenten gegeben und die Reaktionslösung für die angegebenen Reaktionszeiten bei Raumtemperatur gerührt. Die Acylierung wurde gemäß der AAV 10 (Kap. 7.2.1.10) durchgeführt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 97:3).

Die optimierte Reaktion wurde wie folgt durchgeführt: Unter Argon als Inertgas zum Feuchtigkeitsausschluss wurde zu einer Lösung von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-4-(2'-(2''',2''',2'''-trichlorethoxysulfonyl)-imino-hexahydro-pyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51q** (15 mg, 0.029 mmol) in abs. Dichlormethan (1.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (40 mg, 37  $\mu$ L, 0.35 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Natriumhydrogencarbonat (4 mg, 0.05 mmol) hinzugefügt, die Reaktionslösung über Celite filtriert und mit Methanol (5  $\times$  6 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt in abs. Ethylacetat (1.5 mL, Abweichung von der AAV).

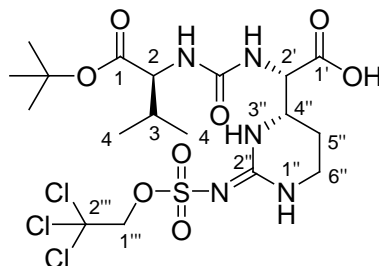
Die Acylierung wurde gemäß der AAV 10 (Kap. 7.2.1.10) durchgeführt. Es wurden 8 mg (0.03 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52**, 9 mg (10  $\mu$ L, 0.09 mmol) *N*-Methylmorpholin, 11 mg (0.043 mmol) Silbertrifluormethansulfonat verwendet. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 99:1  $\rightarrow$  97:3  $\rightarrow$  95:5  $\rightarrow$  93:7).

**Ausbeute:** 15 mg (0.026 mmol, 88 % über 2 Stufen von **51q**) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (d,  $J$  = 6.9 Hz, H-4), 0.92 (d,  $J$  = 6.8 Hz, H-4), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.79-1.92 (m, 1 H, H-5''), 1.92-2.03 (m, 1 H, H-5''), 2.03-2.12 (m, 1 H, H-3), 3.28-3.40 (m, 1 H, H-6''), 3.48-3.60 (m, 1 H, H-6''), 3.59-3.75 (m, 2 H, H-1', H-4''), 3.76-3.94 (m, 2 H, H-1', H-2''), 4.18 (dd,  $J$  = 8.8 Hz, 4.7 Hz, 1 H, H-2), 4.56 (s, 2 H, H-1'''), 5.49 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H, NH-2), 5.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, NH-1'), 7.12 (s, 1 H, H-1''), 7.64 (s, 1 H, H-3''). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.71 (C-4), 19.03 (C-4), 20.93 (C-5''), 28.04 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.21 (C-3), 37.23 (C-6''), 50.16 (C-4''), 52.90 (C-2'), 58.82 (C-2), 61.87 (C-1'), 77.95 (C-1'''), 81.86 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 94.23 (C-2'''), 154.25 (C-2''), 158.21 (Harnstoff-C), 172.67 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 592.1 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 590.0980, 592.0952; gef.: 590.0977, 592.0951 [M + Na]<sup>+</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup>** = +32.6 ° ( $c$  0.74, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2970, 1738, 1542, 1438, 1366, 1217, 1138, 841, 744, 527. **DC**

(Dichlormethan : Methanol 9:1):  $R_f = 0.55$ . **Smp.** = 85 °C.

### 7.2.3.2.5.6 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Tces)-Epicapreomycidin-OH 11a



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 (Kap. 7.2.1.9) durchgeführt.

Es wurden 28 mg (0.049 mmol, Variante 4, Kap. 7.2.3.2.5.5) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Tces)-Epicapreomycidinol **53a**, 0.8 mg (5 μmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl, 17 mg (0.15 mmol) Natriumchlorit, 200 μL (5 %, 0.15 mmol) wässrige Natriumhypochloritlösung, 2 mL Acetonitril sowie 1.2 mL (0.67 M, pH 6.7) Phosphatpuffer verwendet. Nach 1 d, 2 d und 3 d wurden jeweils 3 mg (0.02 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl und 7 μL (0.07 mmol) Natriumhypochlorit zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 d bei 35 °C gerührt und anschließend mit Ethylacetat (25 mL) versetzt. Die organische Phase wurden mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (10 mL), verdünnter Salzsäurelösung (0.5 M, 10 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen (Abweichung von der AAV) und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1 → 4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 14 mg (0.024 mmol, 49 %) als weißer Feststoff.

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 (Kap. 7.2.1.9) durchgeführt.

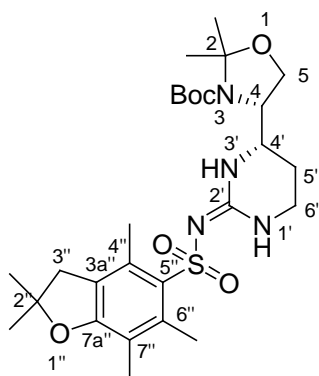
Es wurden 130 mg (0.229 mmol, Variante 7, Kap. 7.2.3.2.5.5) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Tces)-Epicapreomycidinol **53a**, 4 mg (0.02 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl-

oxyl, 77 mg (0.69 mmol) Natriumchlorit, 926  $\mu\text{L}$  (5 %, 0.688 mmol) wässrige Natriumhypochloritlösung, 3 mL Acetonitril sowie 1.8 mL (0.67 M, pH 6.7) Phosphatpuffer verwendet. Nach 1 d wurden jeweils 4 mg (0.03 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl und 7  $\mu\text{L}$  (0.07 mmol) Natriumhypochlorit zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 d bei 35 °C gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 4:1 mit 1 % Essigsäure).

**Ausbeute:** 120 mg von verunreinigtem Produkt **11a** als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 133 mg).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0.85 (d,  $J$  = 2.7 Hz, H-4), 0.87 (d,  $J$  = 2.7 Hz, H-4), 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.46-1.61 (m, 1 H, H-5''), 1.72-1.84 (m, 1 H, H-5''), 1.89-2.02 (m, 1 H, H-3), 3.05-3.18 (m, 1 H, H-6''), 3.24-3.44 (m, 2 H, H-4'', H-6''), 3.74-3.84 (m, 1 H, H-2'), 3.90 (dd,  $J$  = 8.7 Hz, 5.3 Hz, 1 H, H-2), 4.56 (s, 2 H, H-1'''), 6.41 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H, NH-2'), 6.62 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, NH-2), 7.58 (s, 1 H, H-1''), 8.30 (s, 1 H, H-3'').  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 17.82 (C-4), 18.92 (C-4), 22.58 (C-5''), 27.64 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 30.29 (C-3), 37.94 (C-6''), 53.22 (C-4''), 56.10 (C-2'), 58.57 (C-2), 77.09 (C-1'''), 79.97 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 94.94 (C-2'''), 153.35 (C-2''), 158.36 (Harnstoff-C), 171.56 (C-1), 172.12 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 582.1 [M - H]<sup>-</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 580.0808, 582.0779; gef.: 580.0802, 582.0779 [M - H]<sup>-</sup>.  **$[\alpha]_D^{26}$**  = +10.7° (*c* 1.7, MeOH). **IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3356, 2970, 1738, 1542, 1366, 1217, 1138, 1002, 842, 527. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1):  $R_f$  = 0.04. **Smp.** = 235 °C.

#### 7.2.3.2.5.7 Synthese von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-2'-(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonilimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51r**



*Variante 1:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 (Kap. 7.2.1.3) durchgeführt.

Es wurden 102 mg verunreinigter (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1',3'-diaminopropyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat (Kap. 7.2.3.2.5.3) **40a**, 181 mg (0.486 mmol) Dimethyl-2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-ylsulfonylcarbonimidodithioat **123b** (Abweichung von der AAV), 227 mg (310  $\mu$ L, 2.24 mmol) abs. Triethylamin, 268 mg (1.05 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 3.8 mL abs. Ethylacetat (Abweichung von der AAV) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt, und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 136 mg (0.247 mmol, 71 % über 2 Stufen von **40b**) als weißer Schaum.

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 839 mg verunreinigter (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-(1',3'-diaminopropyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40a** (Kap. 7.2.3.2.5.3), 1.12 g (3.00 mmol) Dimethyl-2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-ylsulfonylcarbonimidodithioat **123b** (Abweichung von der AAV), 1.86 g (2.55 mL, 18.4 mmol) abs. Triethylamin, 1.97 g (7.68 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 30 mL abs. Ethylacetat (Abweichung von der AAV) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1  $\rightarrow$  1:2).

**Ausbeute:** 486 mg (0.884 mmol, 31 % über 2 Stufen von **40b**) als weißer Schaum.

*Variante 3:*

Die Hydrogenolyse wurde analog zu Variante 2 aus Kap 7.2.3.2.5.3 durchgeführt.

Es wurden 1.46 g (2.49 mmol) (4*S*,1'*S*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-benzylaminopropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40b**, 792 mg Pd/C (10 %) sowie abs. Methanol (25 mL) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 6 h am Rückfluss unter Wasserstoffeinleitung erhitzt.

Die Guanidinylierung wurde analog zu Variante 1 durchgeführt. Das Rohprodukt wurde direkt

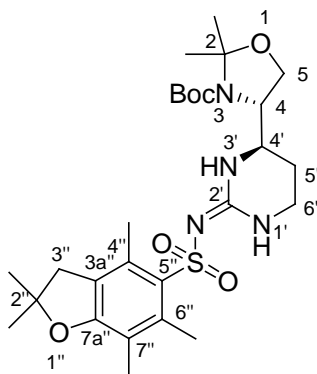


umgesetzt, und es wurden 1.02 g (2.74 mmol) Dimethyl-2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-ylsulfonylcarbonimidodithioat **123b**, 1.01 g (1.38 mL, 9.95 mmol) abs. Triethylamin, 1.59 g (6.22 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 12 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid und 12 mL abs. Tetrahydrofuran (Abweichung von der Variante 1) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:3).

**Ausbeute:** 884 mg (1.61 mmol, 65 % über 2 Stufen von **40b**) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 1.43 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2"), 1.45 (s, 12 H, *t*-Bu, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 1.55 (s, 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 1.56-1.66 (m, 1 H, H-5'), 1.76-1.86 (m, 1 H, H-5'), 2.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7"), 2.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6"), 2.50 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4"), 2.95 (s, 2 H, H-3"), 3.16-3.27 (m, 1 H, H-6'), 3.29-3.38 (m, 1 H, H-6'), 3.60-3.67 (m, 1 H, H-4'), 3.82-3.96 (m, 3 H, H-4, H-5), 7.10 (s, 1 H, H-3'), 7.19 (s, 1 H, H-1'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 11.44 (CH<sub>3</sub>-7"), 16.69 (CH<sub>3</sub>-4"), 18.06 (CH<sub>3</sub>-6"), 22.41 (C-5'), 22.98 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 26.31 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 27.49 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2"), 36.97 (C-6'), 42.23 (C-3"), 50.67 (C-4'), 58.73 (C-4), 62.95 (C-5), 79.53 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 85.56 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2"), 93.23 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 115.53 (C-7"), 123.67 (C-5"), 130.97 (C-3a"), 134.62 (C-4"), 136.50 (C-6"), 151.86 (Boc-C=O), 153.10 (C-7a"), 156.94 (C-2'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 573.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 573.2717; gef.: 573.2714 [M + Na]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{27} = +87.2^\circ$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR)  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 3321, 2970, 1738, 1608, 1365, 1216, 1088, 846, 749, 648. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 218 (4.49), 254 (3.99). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 2:3):  $R_f$  = 0.20. **Smp.** = 100 °C.

### 7.2.3.2.5.8 Synthese von (4*S*,4'*R*)-*tert*-Butyl-2'-(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51s**



Die Reaktion wurde analog zu Variante 3 aus Kap. 7.2.3.2.5.7 durchgeführt.

Für die Hydrogenolyse wurden 957 mg (1.63 mmol) (4*S*,1'*R*)-*tert*-Butyl-4-[1'-benzyl(benzyloxycarbonyl)amino-3'-benzylaminopropyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **40d** (Abweichung von der Variante 3), 519 mg Pd/C (10 %) sowie abs. Methanol (16 mL) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 4 h am Rückfluss unter Wasserstoffeinleitung erhitzt.

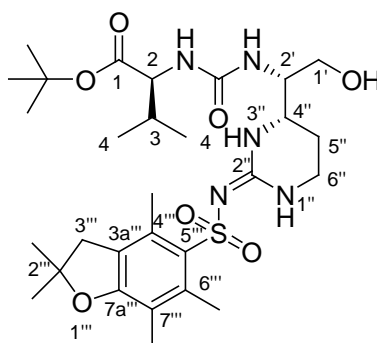
Für die Guanidinylierung wurden 669 mg (1.79 mmol) Dimethyl-2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-ylsulfonylcarbonimidodithioat **123b**, 659 mg (902  $\mu$ L, 6.52 mmol) abs. Triethylamin, 1.04 g (4.08 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 16 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:3).

**Ausbeute:** 516 mg (0.938 mmol, 58 % über 2 Stufen von **40d**) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 1.41-1.47 (m, 18 H, *t*-Bu, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'', C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 1.52 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 1.54-1.64 (m, 1 H, H-5'), 1.78-1.89 (m, 1 H, H-5'), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7''), 2.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6''), 2.52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4''), 2.94-3.02 (m, 2 H, H-3''), 3.12-3.23 (m, 1 H, H-6'), 3.27-3.38 (m, 1 H, H-6'), 3.58-3.66 (m, 1 H, H-4'), 3.73 (dd, *J* = 9.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H, H-5), 3.87 (dd, *J* = 9.7 Hz, 6.0 Hz, 1 H, H-5), 4.00 (dd, *J* = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 1 H, H-4), 6.94 (s, 1 H, H-1'), 7.24 (s, 1 H, H-3'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 11.44 (CH<sub>3</sub>-7''), 16.73 (CH<sub>3</sub>-4''), 18.09 (CH<sub>3</sub>-6''), 21.60 (C-5'), 22.74 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 25.96 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2), 27.49 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2),

36.93 (C-6'), 42.52 (C-3''), 50.55 (C-4'), 58.50 (C-4), 63.16 (C-5), 79.40 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 85.57 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ -2''), 93.39 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ -2), 115.57 (C-7''), 123.57 (C-5''), 130.98 (C-3a''), 134.53 (C-4''), 136.54 (C-6''), 151.59 (Boc-C=O), 153.22 (C-7a''), 156.95 (C-2'). **MS** (ESI):  $m/z = 573.3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 573.2717; gef.: 573.2714  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 34.1^\circ$  ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR)  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2973, 1691, 1606, 1573, 1302, 1085, 820, 781, 645, 538. **UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) [nm]: 211 (4.42), 218 (4.44), 254 (3.97). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:3):  $R_f = 0.46$ . **Smp.** = 99 °C.

### 7.2.3.2.5.9 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycidinol 53d



#### Varianten 1-5:

Die sauren Entschützungen wurden zunächst mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan (25 mL pro mmol) bei 0 °C oder Raumtemperatur untersucht. Verschiedene Äquivalente und Reaktionszeiten führten zu den diskutierten Ergebnissen auf S. 101f. Die einzige erfolgreiche Sequenz aus saurer Entschätzung mit TFA und Acylierung wurde wie folgt durchgeführt:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-2'-(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51r** (47 mg, 0.085 mmol) in abs. Dichlormethan (2 mL) wurde bei 0 °C Trifluoressigsäure (24 mg, 16  $\mu\text{L}$ , 0.21 mmol) gegeben. Nach 1 h, 4 h, 5 h und 25 h wurden jeweils 15  $\mu\text{L}$  (0.21 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben.

Die Acylierung wurde gemäß der AAV 10 (Kap. 7.2.1.10) durchgeführt. Es wurden 23 mg (0.093 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52**, 26 mg (28  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol) *N*-Methylmorpholin sowie 28 mg (0.11 mmol) Silbertrifluormethansulfonat verwendet. Die

abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2).

**Ausbeute:** 38 mg von verunreinigtem Produkt **53d** als farbloser Feststoff (100 % Ausbeute: 51 mg).

*Variante 6:*

Die saure Entschützung wurde analog der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8) durchgeführt.

Es wurden 20 mg (0.036 mmol) (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-2'-(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51r**, 90  $\mu$ L (5 M, 0.45 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 1.8 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch (Dichlormethan : Methanol 9:1) verfolgt. Nach 3 h wurde 40  $\mu$ L (0.20 mmol), nach 6 h 80  $\mu$ L (0.40 mmol) und nach 24 h 400  $\mu$ L (2.00 mmol) verdünnte Salzsäure hinzugefügt (Abweichung von der AAV). Nachdem kaum Edukt **51r** verbraucht worden war, wurde die Reaktionslösung 1 h am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan (10 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit verdünnter Salzsäurelösung (2 N, 2  $\times$  20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter Natriumhydroxidlösung (5 %) auf pH 14 eingestellt und mit Ethylacetat (3  $\times$  15 mL) extrahiert (Abweichung von der AAV).

**Ausbeute:** 6 mg von verunreinigtem Entschützungprodukt als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 15 mg).

*Variante 7:*

Die saure Entschützung wurde gemäß der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8) durchgeführt.

Es wurden 25 mg (0.046 mmol) (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-2'-(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51r**, 229  $\mu$ L (5 M, 1.15 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 1.2 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) sowie Ethylacetat (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4  $\times$  10 mL) extrahiert (Abweichung von der AAV).

Das Rohprodukt wurde in abs. Ethylacetat (2.3 mL) unter Argon als Inertgas aufgenommen. Die Acylierung wurde gemäß der AAV 10 (Kap. 7.2.1.10) durchgeführt. Es wurden 13 mg (0.050 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52**, 14 mg (15.0  $\mu$ L, 0.14 mmol) *N*-Methylmorpholin sowie 15 mg (0.060 mmol) Silbertrifluormethansulfonat verwendet. Die

abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 97:3).

**Ausbeute:** 17 mg (0.027 mmol, 60 % über 2 Stufen von **51r**) als weißer Feststoff.

*Variante 8:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 7 durchgeführt.

Es wurden 23 mg (0.042 mmol) (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-2'-(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51r**, 209  $\mu$ L (5 M, 1.04 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 1.0 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (882 mg, 10.5 mmol) beendet, die Reaktionsmischung über Celite filtriert und der Rückstand mit Methanol (8  $\times$  5 mL) nachgewaschen (Abweichung von der Variante 7). Für die Acylierung wurden 13 mg (0.053 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52**, 13 mg (14  $\mu$ L, 0.13 mmol) *N*-Methylmorpholin, 15 mg (0.059 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 1.0 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid (Abweichung von der Variante 7) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 11 h bei Raumtemperatur gerührt und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 96:4).

**Ausbeute:** 17 mg (0.027 mmol, 66 % über 2 Stufen von **51r**) als weißer Feststoff.

*Variante 9:*

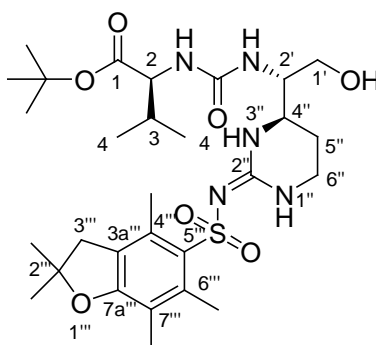
Die Reaktion wurde analog zu Variante 7 durchgeführt.

Es wurden 74 mg (0.13 mmol) (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-2'-(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51r**, 268  $\mu$ L (5 M, 1.34 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 1.3 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde 1 h am Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (Abweichung von der Variante 7). Für die Acylierung wurden 36 mg (0.15 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52**, 54 mg (74  $\mu$ L, 0.54 mmol) abs. Triethylamin (Abweichung von der Variante 7), 45 mg (0.17 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 1.4 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid (Abweichung von der Variante 7) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 96:4).

**Ausbeute:** 60 mg (0.099 mmol, 74 % über 2 Stufen von **51r**) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-4), 1.39 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.42 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 1.69-1.84 (m, 1 H, H-5''), 1.89-2.06 (m, 2 H, H-3, H-5''), 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.90 (s, 2 H, H-3'''), 3.14-3.25 (m, 1 H, H-6''), 3.43-3.82 (m, 5 H, H-1', H-2', H-4'', H-6''), 4.14 (dd, *J* = 9.0 Hz, 4.8 Hz, 1 H, H-2), 4.20 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 5.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, NH-2), 6.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, NH-1'), 7.16 (s, 1 H, H-1''), 7.40 (s, 1 H, H-3''). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.38 (CH<sub>3</sub>-7'''), 17.35 (C-4), 17.63 (CH<sub>3</sub>-4'''), 18.98 (C-4), 19.18 (CH<sub>3</sub>-6'''), 21.34 (C-5''), 27.98 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 30.98 (C-3), 36.83 (C-6''), 43.18 (C-3'''), 49.60 (C-4''), 53.03 (C-2'), 58.69 (C-2), 61.69 (C-1'), 81.38 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.36 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 117.49 (C-7'''), 124.63 (C-5'''), 132.29 (C-4'''), 132.51 (C-6'''), 138.37 (C-3a'''), 153.61 (C-7a'''), 158.23 (C-2''), 158.75 (Harnstoff-C), 172.82 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 632.4 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 632.3088; gef.: 632.3091 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>** = +27.3 ° (*c* 0.84, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR) ν [cm<sup>-1</sup>]: 3335, 2970, 1738, 1542, 1366, 1228, 1217, 1091, 648, 528. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 218 (4.59), 254 (4.09). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.41. **Smp.** = 125 °C.

#### 7.2.3.2.5.10 Synthese von (2*S*,1'*S*,4''*R*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Capreomycinol **53e**



Die saure Entschützung wurde gemäß der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8).

Es wurden 1.23 g (2.24 mmol) (4*S*,4'*R*)-*tert*-Butyl-2'-(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51s**, 4.48 mL (5 M, 22.4 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 22 mL Tetrahydrofuran verwendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt direkt umgesetzt (Abweichung von der AAV).

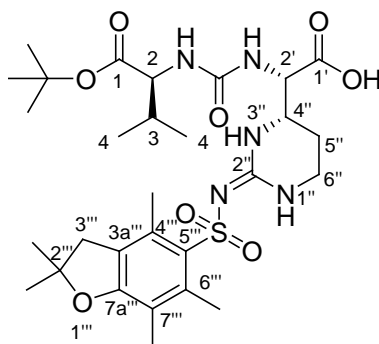
Die Acylierung wurde gemäß der AAV 10 (Kap. 7.2.1.10) durchgeführt. Es wurden 609 mg

(2.47 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester **52**, 906 mg (1.24 mL, 8.90 mmol) abs. Triethylamin, 717 mg (2.80 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 22 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 96:4).

**Ausbeute:** 950 mg (1.56 mmol, 70 % über 2 Stufen von **51s**) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-4), 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.42 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 1.74-2.08 (m, 3 H, H-3, H-5''), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7''), 2.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6''), 2.48 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4''), 2.91 (s, 2 H, H-3''), 3.15-3.27 (m, 1 H, H-6''), 3.29-3.40 (m, 1 H, H-6''), 3.65-3.74 (m, 1 H, H-4''), 3.75-3.81 (m, 2 H, H-1'), 3.81-3.89 (m, 1 H, H-2'), 4.20 (dd, *J* = 8.9 Hz, 4.8 Hz, 1 H, H-2), 4.32 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 5.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, NH-2), 6.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, NH-1'), 7.13 (s, 1 H, H-1''), 7.49 (s, 1 H, H-3''). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.41 (CH<sub>3</sub>-7''), 17.44 (C-4), 17.58 (CH<sub>3</sub>-4''), 18.92 (C-4), 19.17 (CH<sub>3</sub>-6''), 24.46 (C-5''), 28.04 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.59 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 31.03 (C-3), 37.81 (C-6''), 43.23 (C-3''), 52.46 (C-4''), 53.43 (C-2'), 58.65 (C-2), 65.35 (C-1'), 81.47 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.34 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 117.41 (C-7''), 124.58 (C-5''), 132.38 (C-4''), 132.84 (C-6''), 138.47 (C-3a''), 154.22 (C-7a''), 158.40 (C-2''), 158.72 (Harnstoff-C), 172.96 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 632.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 632.3088; gef.: 632.3088 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>18</sup>** = +40.5 ° (*c* 1.3, MeOH). **IR** (ATR) ν [cm<sup>-1</sup>]: 3331, 2969, 1726, 1659, 1604, 1155, 1089, 844, 648, 563. **UV** (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 218 (4.46), 255 (3.97). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.48. **Smp.** = 120 °C.

#### 7.2.3.2.5.11 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinidin **11d**



*Variante 1:*

Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycidinol **53d** (18 mg, 0.030 mmol) in Dichlormethan (1.5 mL) wurde bei Raumtemperatur gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (90 µL) gegeben und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Natriumbromid (0.6 mg, 0.006 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (0.9 mg, 0.006 mmol) bei 0 °C zugegeben. Danach wurde langsam bei 0 °C Trichlorisocyanursäure (14 mg, 0.059 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h wurden 1.5 mg (0.01 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl und nach 3.5 h 2 mg (0.02 mmol) Natriumbromid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung (10 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 11.4 mg von Zersetzungsprodukten als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 18.8 mg).

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 (Kap. 7.2.1.9) durchgeführt.

Es wurden 19 mg (0.031 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycidinol **53d**, 1.0 mg (6.4 µmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl, 11 mg (0.10 mmol) Natriumchlorit, 9 µL (0.1 mmol) Natriumhypochlorit (Abweichung von der AAV), 2 mL Acetonitril sowie 1.2 mL (0.67 M, pH 6.7) Phosphatpuffer verwendet. Nach 1 d und 3 d wurden jeweils 2 mg (0.012 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl, 20 mg (0.20 mmol) Natriumchlorit sowie 9 µL (0.10 mmol) Natriumhypochlorit zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 d bei 35 °C gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 19:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 16.3 mg (0.026 mmol, 84 %) als weißer Feststoff.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 (Kap. 7.2.1.9) durchgeführt.

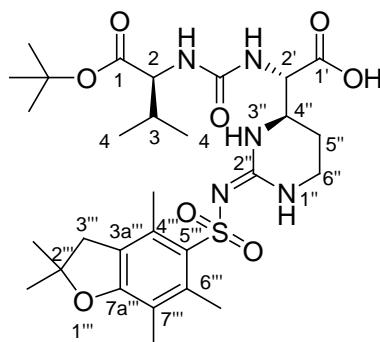


Es wurden 647 mg (1.06 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinidinol **53d**, 50 mg (0.32 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl, 239 mg (2.12 mmol) Natriumchlorit in 1 mL Wasser (Abweichung von der AAV), 143  $\mu$ L (2.12 mmol) Natriumhypochlorit in 0.5 mL Wasser (Abweichung von der AAV), 5 mL Acetonitril sowie 4 mL (0.67 M, pH 6.7) Phosphatpuffer verwendet. Natriumchlorit und Natriumhypochlorit wurden parallel über 90 min bei 35 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 d bei 35 °C gerührt (Abweichung von der Variante 2). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 15:1 → 10:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 513 mg (0.823 mmol, 78 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, H-4), 0.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, H-4), 1.43 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.62-1.79 (m, 1 H, H-5''), 1.83-1.96 (m, 1 H, H-5''), 2.00-2.12 (m, 1 H, H-3), 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.48 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.53 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.97 (s, 2 H, H-3'''), 3.13-3.24 (m, 1 H, H-6''), 3.28-3.39 (m, 1 H, H-6''), 3.54-3.64 (m, 1 H, H-4''), 4.07 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H, H-2), 4.15 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, H-2'). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 12.57 (CH<sub>3</sub>-7'''), 18.32 (CH<sub>3</sub>-4'''), 18.35 (C-4), 19.59 (C-4), 19.68 (CH<sub>3</sub>-6'''), 23.86 (C-5''), 28.40 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.74 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 32.15 (C-3), 38.95 (C-6''), 43.98 (C-3'''), 53.67 (C-4''), 58.30 (C-2'), 60.29 (C-2), 82.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.61 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 118.26 (C-7'''), 125.90 (C-5'''), 133.65 (C-4'''), 134.49 (C-6'''), 139.50 (C-3a'''), 154.92 (C-7a'''), 159.80 (C-2''), 160.51 (Harnstoff-C), 173.36 (C-1), 177.72 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 622.3 [M - H]<sup>-</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 622.2916; gef.: 622.2905 [M - H]<sup>-</sup>.  **$[\alpha]_D^{25}$**  = -17.6 ° ( $c$  0.82, MeOH). **IR** (ATR)  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 3336, 2969, 1732, 1542, 1368, 1255, 1154, 1090, 656, 561. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 218 (4.28), 254 (3.77). **DC** (Dichlormethan : Methanol 4:1):  $R_f$  = 0.42. **Smp.**: Zersetzung.

### 7.2.3.2.5.12 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*R*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Capreomycinidin-OH **11e**



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 (Kap. 7.2.1.9) durchgeführt.

Es wurden 950 mg (1.56 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*R*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Capreomycinidinol **53e**, 73 mg (0.47 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl, 296 mg (3.12 mmol) Natriumchlorit in 1.5 mL Wasser, 210  $\mu$ L (3.12 mmol) Natriumhypochlorit in 1 mL Wasser (Abweichung von der AAV), 7.5 mL Acetonitril sowie 6.0 mL (0.67 M, pH 6.7) Phosphatpuffer verwendet. Nach 3 d wurden 73 mg (0.47 mmol) TEMPO und 210  $\mu$ L (3.12 mmol) Natriumhypochlorit, nach 4 d 290 mg (3.12 mmol) Natriumchlorit und 210  $\mu$ L (3.12 mmol) Natriumhypochlorit und nach 2 h 210  $\mu$ L (3.12 mmol) Natriumhypochlorit zugegeben. Die Reaktionslösung wurde insgesamt 5 d bei 35 °C gerührt (Abweichung von der Variante 2). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 10:1  $\rightarrow$  4:1).

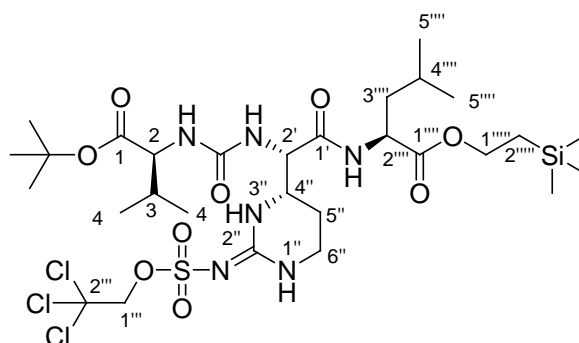
**Ausbeute:** 900 mg (1.44 mmol, 93 %) als weißer Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.90 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, H-4), 0.92 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H, H-4), 1.43 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 1.45 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.67-1.84 (m, 1 H, H-5''), 1.85-1.96 (m, 1 H, H-5''), 1.98-2.13 (m, 1 H, H-3), 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.48 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.53 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.97 (s, 2 H, H-3'''), 3.14-3.25 (m, 1 H, H-6''), 3.27-3.39 (m, 1 H, H-6''), 3.76-3.85 (m, 1 H, H-4''), 4.06 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H, H-2), 4.27 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H, H-2'). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 12.55 (CH<sub>3</sub>-7'''), 18.23 (CH<sub>3</sub>-4'''), 18.38 (C-4), 19.67 (C-4), 19.70 (CH<sub>3</sub>-6'''), 24.75 (C-5''), 28.40 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.73 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 32.04 (C-3), 38.92 (C-6''), 43.96 (C-3'''), 53.39 (C-4''), 58.73 (C-2'), 60.32 (C-2), 82.47 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.64 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 118.27 (C-7'''), 125.93 (C-5'''), 133.66 (C-4'''), 134.48 (C-6'''), 139.50 (C-3a'''), 155.54 (C-7a'''), 159.82 (C-2''), 160.49 (Harnstoff-C), 173.37 (C-1), 178.04 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z$  = 622.3 [M - H]. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 622.2916; gef.: 622.2917

[M - H]<sup>-</sup>.  $[\alpha]_D^{19} = +31.9^\circ$  (*c* 2.0, MeOH). **IR** (ATR)  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 3330, 2970, 1726, 1601, 1546, 1369, 1089, 842, 648, 569. **UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 218 (4.46), 254 (3.98). **DC** (Dichlormethan : Methanol 4:1):  $R_f = 0.50$ . **Smp.**: Zersetzung.

### 7.2.3.2.6 Synthese der Muraymycin-Peptidseitenketten 72d und 72e

#### 7.2.3.2.6.1 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Tces)-Epicapreomycidin-Leucin-OTMSE 72a



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Tces)-Epicapreomycidin-OH **11a** (16 mg, Variante 2, Kap. 7.2.3.2.5.6) in abs. Dichlormethan (1.4 mL) wurden 1-Hydroxybenzotriazol (4 mg, 0.03 mmol) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid (5 mg, 0.03 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von (*S*)-Leucintrimethylsilylester-trifluoacetat **131a** (10 mg, 0.029 mmol) und Diisopropylethylamin (11 mg, 14  $\mu$ L, 0.085 mmol) wurde die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (25 mL) versetzt und die organische Phase mit verdünnter Salzsäurelösung (0.5 M, 10 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) sowie Wasser (10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan (3  $\times$  15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:1  $\rightarrow$  1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 11 mg eines Gemisches vom Produkt **72a** und (2*S*)-*N*-Acetyl-Leucin-

trimethylsilylethylester im Verhältnis von 60:40 als farbloses Öl (100 % Ausbeute: 21 mg).

*Variante 2:*

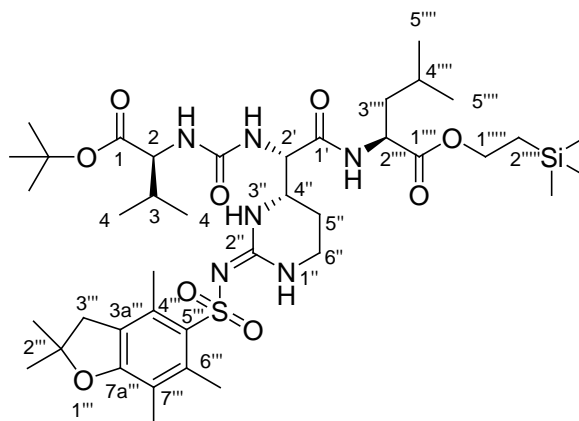
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (2*S*,2'*S*,4'*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2</sup>-Tces)-Epicapreomycin-OH **11a** (28 mg, Variante 2, Kap. 7.2.3.2.5.6), (*S*)-Leucintrimethylsilylethylestertrifluoracetat **131a** (17 mg, 0.049 mmol) und 4-Dimethylamino-pyridin (6 mg, 0.05 mmol) in abs. Dichlormethan (2.4 mL) wurden bei 0 °C 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (18 mg, 0.10 mmol) und Diisopropylethylamin (6.2 mg, 8.0 µL, 0.048 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:1 → 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 10 mg (0.039 mmol, 75 %) von (2*S*)-*N*-Acetyl-Leucin-trimethylsilylethylester als gelbes Öl und 16 mg (0.020 mmol, 25 % über 4 Stufen von **51q**) vom Produkt **72a** als weißer Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-4), 0.89 (d, *J* = 4.9 Hz, 3 H, H-5'''), 0.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 3 H, H-5'''), 0.95-0.99 (m, 2 H, H-2'''), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.57-1.69 (m, 3 H, H-3''', H-4'''), 1.85-1.94 (m, 2 H, H-5''), 2.06-2.12 (m, 1 H, H-3), 3.28-3.35 (m, 1 H, H-6''), 3.48-3.54 (m, 1 H, H-6''), 3.82-3.88 (m, 1 H, H-4''), 4.15-4.18 (m, 2 H, H-1'''), 4.21-4.26 (m, 1 H, H-2), 4.45 (td, *J* = 7.9 Hz, 6.8 Hz, 1 H, H-2'''), 4.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H, H-1'''), 4.58 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H, H-1'''), 4.64 (dd, *J* = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1 H, H-2'), 5.72 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH-2'), 5.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, NH-2), 7.07 (d<sub>br</sub>, *J* = 6.8 Hz, 1 H, NH-2'''), 7.27 (s, 2 H, H-1'', H-3''). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1.53 (SiMe<sub>3</sub>), 17.33 (C-2'''), 17.55 (C-4), 18.93 (C-4), 20.42 (C-5''), 21.62 (C-5'''), 22.89 (C-5'''), 24.78 (C-4'''), 28.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.55 (C-3), 37.71 (C-6''), 40.39 (C-3'''), 51.48 (C-2'''), 51.75 (C-4''), 55.23 (C-2'), 58.51 (C-2), 63.87 (C-1'''), 77.95 (C-1'''), 82.06 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 94.40 (C-2'''), 154.64 (C-2''), 157.43 (Harnstoff-C), 170.04 (C-1'), 172.35 (C-1), 172.54 (C-1'''). **MS** (ESI): *m/z* = 819.2 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 817.2322, 819.2294; gef.: 817.2343, 819.2320 [M + Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = +68.8 ° (*c* 0.54, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 3364, 2970, 1738, 1625, 1542, 1366, 1216, 1144, 836, 538. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.55. **Smp.** = 90 °C.

### 7.2.3.2.6.2 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinid-Leucin-OTMSE 72b



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Eine Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinid-OH (27 mg, 0.044 mmol) **11d**, (2*S*)-Leucintrimethylsilylester-trifluoracetat **131a** (15 mg, 0.044 mmol), (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat (19 mg, 0.044 mmol) und Diisopropylethylamin (17 mg, 22  $\mu$ L, 0.13 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (2.2 mL) wurde bei Raumtemperatur 23 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (50 mL) versetzt und mit Wasser (10 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan (2  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2) gereinigt.

**Ausbeute:** 25 mg von verunreinigtem Produkt **72b** als weißer Schaum (100 % Ausbeute: 37 mg).

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 (Kap. 7.2.1.11) durchgeführt.

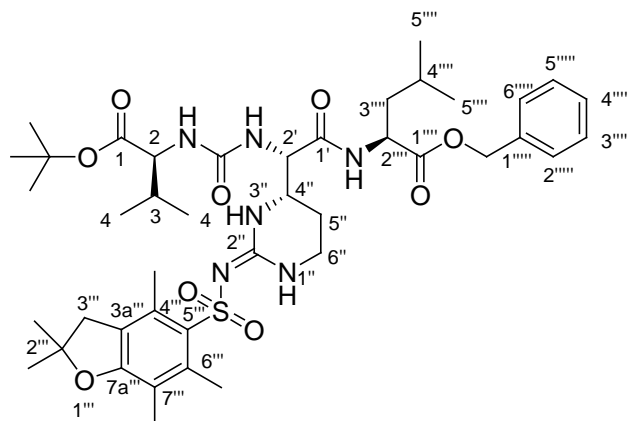
Es wurden 12 mg (0.019 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinid-OH **11d**, 3 mg (0.02 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 10 mg (0.019 mmol) (Benzotriazol-1-

xyloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 8.0 mg (11  $\mu$ L, 0.062 mmol) Diisopropylethylamin, 7 mg (0.02 mmol) (2*S*)-Leucintrimethylsilylester-trifluoracetat **131a** sowie 1.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2).

**Ausbeute:** 12 mg (0.015 mmol, 78 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.00 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.72-0.78 (m, 3 H, H-4), 0.82-0.88 (m, 9 H, H-5''', H-4), 0.95 (dd,  $J$  = 10.0 Hz, 7.4 Hz, 2 H, H-2''''), 1.43 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.53-1.66 (m, 3 H, H-3''', H-4'''), 1.87-1.93 (m, 1 H, H-5''), 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.06-2.17 (m, 1 H, H-5''), 2.23-2.32 (m, 1 H, H-3), 2.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.43-2.50 (m, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.91 (s, 2 H, H-3'''), 3.18-3.26 (m, 1 H, H-6''), 3.40-3.46 (m, 1 H, H-6''), 3.78-3.94 (m, 1 H, H-4''), 4.14 (dd,  $J$  = 10.0 Hz, 7.4 Hz, 2 H, H-1''''), 4.26-4.40 (m, 1 H, H-2), 4.41-4.50 (m, 1 H, H-2''''), 4.53-4.72 (m, 1 H, H-2'), 6.06 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH-2, NH-2'), 7.08-7.33 (m, 3 H, NH-2''', H-1'', H-3''). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -1.43 (SiMe<sub>3</sub>), 12.51 (CH<sub>3</sub>-7'''), 17.22 (C-4), 17.39 (C-2''''), 17.84 (CH<sub>3</sub>-4'''), 19.06 (C-4), 19.37 (CH<sub>3</sub>-6'''), 21.39 (C-5''), 21.69 (C-5''''), 22.88 (C-5''''), 24.81 (C-4''''), 28.12 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.66 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 31.51 (C-3), 38.05 (C-6''), 40.55 (C-3''''), 43.29 (C-3'''), 51.28 (C-4'', C-2''''), 55.36 (C-2'), 58.42 (C-2), 63.85 (C-1''''), 82.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.32 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 117.34 (C-7'''), 124.46 (C-5'''), 132.24 (C-4'''), 132.72 (C-6'''), 138.36 (C-3a'''), 153.97 (C-7a'''), 157.49 (C-2''), 158.62 (Harnstoff-C), 170.53 (C-1'), 172.73 (C-1, C-1'''). **MS** (ESI):  $m/z$  = 859.4 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 837.4611; gef.: 837.4622 [M + H]<sup>+</sup>.  **$[\alpha]_D^{24}$**  = +12.3 ° (*c* 0.45, MeOH). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3329, 2969, 1736, 1606, 1541, 1367, 1090, 836, 649, 557. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 219 (4.59), 254 (4.11). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1):  $R_f$  = 0.74. **Smp.** = 108 °C.

### 7.2.3.2.6.3 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinid-Leucin-OBn 72f



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 (Kap. 7.2.1.11) durchgeführt.

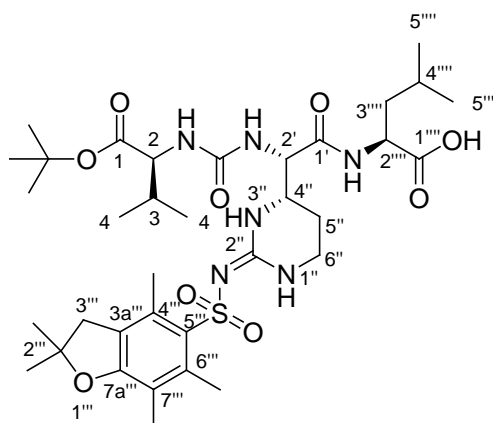
Es wurden 80 mg (0.13 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinid-OH **11d**, 19 mg (0.14 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 67 mg (0.13 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 36 mg (48  $\mu$ L, 0.28 mmol) Diisopropylethylamin in 2.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid sowie 28 mg (0.13 mmol) (2*S*)-Leucinbenzylester **131d** in 1.2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid (Abweichung von der AAV) eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  Dichlormethan : Methanol 95:5).

**Ausbeute:** 82 mg (0.099 mmol, 77 %) als gelber Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.86 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H, H-5'''), 0.89 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 0.90 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, H-5'''), 0.92 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 1.41 (s, 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 1.42 (s, 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 1.44 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.59-1.68 (m, 3 H, H-3''', H-4'''), 1.77-1.82 (m, 2 H, H-5''), 2.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.02-2.11 (m, 1 H, H-3), 2.47 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.91-2.98 (m, 2 H, H-3'''), 3.13-3.19 (m, 1 H, H-6''), 3.30-3.36 (m, 1 H, H-6''), 3.54-3.58 (m, 1 H, H-4''), 4.03-4.06 (m, 1 H, H-2), 4.38 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, H-2'), 4.46 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, H-2'''), 5.08 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.14 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 6.48 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H, NH-2), 7.27-7.33 (m, 5 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 12.60 (CH<sub>3</sub>-7'''), 18.01 (C-4), 18.41 (CH<sub>3</sub>-4'''), 19.58 (C-4), 19.66 (CH<sub>3</sub>-6'''), 21.81 (C-5'''), 22.78 (C-5''), 23.28 (C-5'''), 25.90 (C-4'''),

28.37 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.73 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 32.12 (C-3), 38.18 (C-6''), 40.94 (C-3'''), 43.94 (C-3'''), 52.67 (C-2'''), 53.07 (C-4''), 56.66 (C-2'), 60.16 (C-2), 68.13 (Bn-CH<sub>2</sub>), 82.68 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.59 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 118.20 (C-7'''), 125.82 (C-5'''), 129.29 (C-2''''', C-6'''''), 129.31 (C-4'''''), 129.46 (C-3''''', C-5'''''), 133.51 (C-4'''), 134.38 (C-6'''), 136.91 (C-1'''''), 139.38 (C-3a'''), 154.91 (C-7a'''), 159.60 (C-2''), 159.73 (Harnstoff-C), 172.04 (C-1'), 173.10 (C-1), 173.63 (C-1'''). **MS** (ESI):  $m/z$  = 849.4 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 849.4191; gef.: 849.4191 [M + Na]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{25} = -10.4^\circ$  ( $c$  0.57, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 2964, 1724, 1659, 1605, 1547, 1152, 1091, 839, 557. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 217 (4.29), 254 (3.81). **DC** (Dichlormethan : Methanol 95:5): R<sub>f</sub> = 0.70. **Smp.** = 194 °C.

#### 7.2.3.2.6.4 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-Leucin-OH **72d**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von verunreinigtem (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-Leucin-OTMSE **72b** (25 mg, Variante 1, Kap. 7.2.3.2.6.2) in abs. Tetrahydrofuran (1.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Tetra-*n*-butylammoniumfluoridtrihydrat (12 mg, 0.037 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 12.6 mg von mit Tetrabutylammonium-Salzen verunreinigtem Produkt **72d** als farbloser



Feststoff (100 % Ausbeute: 17.6 mg).

*Variante 2:*

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 56 mg (0.067 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*,2'''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-Leucin-OTMSE **72b**, 32 mg (0.10 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluoridtrihydrat sowie 3.4 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in zwei gleiche Teile aufgespalten. Das Lösungsmittel der einen Hälfte (a) wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1) gereinigt. Die andere Hälfte (b) wurde mit verdünnter Salzsäure (1 N, 0.28 mL) und Wasser (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 15.8 mg (a) sowie 7.5 mg (b) von verunreinigtem Produkt **72d** als jeweils weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 49 mg).

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2'''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-Leucin-OTMSE **72b** (29 mg, 0.035 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (1.7 mL) wurde bei 0 °C HF·Pyridin-Komplex (70:30, 50 mg, 45 µL, 0.69 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 80 min bei 0 °C, 2 d bei Raumtemperatur gerührt und 1 d am Rückfluss erhitzt. Nach 6 h wurden 45 µL (0.70 mmol) und nach 2 d 100 µL (1.43 mmol) HF·Pyridin-Komplex zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (50 mL) versetzt, die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- (20 mL) sowie Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 7.2 mg von verunreinigtem Nebenprodukt (2*S*,2'*S*,4''*S*,2'''*S*)-HO-Bu-Valin-N(C=O)N-

( $N^{2''}$ -Pbf)-Epicapreomycidin-Leucin-OTMSE als gelber Feststoff (100 % Ausbeute: 26 mg).

*Variante 4:*

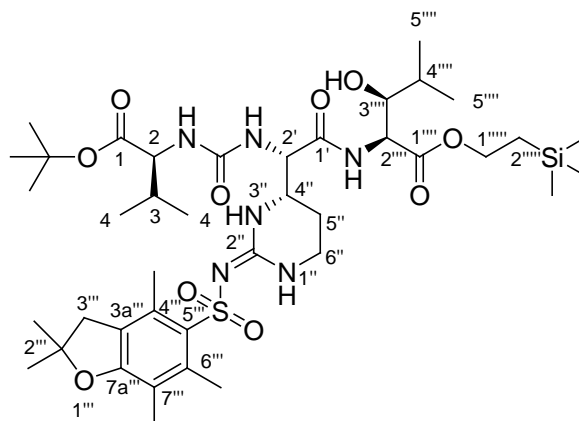
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Sauerstoff auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2'''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-( $N^{2''}$ -Pbf)-Epicapreomycidin-Leucin-OBn **72f** (37 mg, 0.045 mmol) in abs. Methanol (2.3 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium/Aktivkohle (10 %, 10 mg) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre 3 h gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und mit Methanol (3 × 10 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt (39 mg) durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 20:1 → 9:1) gereinigt, allerdings ohne signifikante Verbesserung der Reinheit.

**Ausbeute:** 22 mg von verunreinigtem Produkt **72d** als gelber Feststoff (100 % Ausbeute: 33 mg).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0.89 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, H-5'''), 0.91 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3 H, H-4), 0.93 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, H-5'''), 0.94 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 1.40-1.47 (m, 15 H,  $(\text{CH}_3)_2$ -2''), *t*-Bu), 1.53-1.63 (m, 1 H, H-4''') 1.66-1.75 (m, 2 H, H-3'''), 1.87-1.94 (m, 2 H, H-5''), 2.07 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ -7'''), 2.04-2.11 (m, 1 H, H-3), 2.50 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ -6'''), 2.55 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ -4'''), 2.99 (s, 2 H, H-3'''), 3.26-3.31 (m, 1 H, H-6''), 3.32-3.38 (m, 1 H, H-6''), 3.46-3.53 (m, 1 H, H-4''), 4.02 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H, H-2), 4.25 (dd,  $J$  = 10.8 Hz, 2.9 Hz, 1 H, H-2'''), 4.35 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1 H, H-2').  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 12.57 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -7'''), 18.09 (C-4), 18.34 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -4'''), 19.55 (C-4), 19.63 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -6'''), 21.86 (C-5'''), 22.96 (C-5''), 23.81 (C-5'''), 26.14 (C-4'''), 28.32 (C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>3</sub>), 28.69 (C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>2</sub>-2''), 31.99 (C-3), 38.08 (C-6''), 41.97 (C-3'''), 43.91 (C-3'''), 53.12 (C-4''), 55.03 (C-2'''), 56.75 (C-2'), 60.22 (C-2), 82.49 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 87.50 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ -2''), 118.13 (C-7'''), 125.75 (C-5'''), 133.53 (C-4'''), 134.12 (C-6'''), 139.40 (C-3a'''), 155.04 (C-7a'''), 159.60 (C-2''), 159.70 (Harnstoff-C), 171.83 (C-1'), 173.05 (C-1), 179.24 (C-1'''). **MS** (ESI):  $m/z$  = 735.4 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>-</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 735.3757; gef.: 735.3749 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>-</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1):  $R_f$  = 0.25.

### 7.2.3.2.6.5 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*,3''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycidin-3''''-Hydroxyleucin-OTMSE 72c



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycidin-OH **11d** (13 mg, 0.022 mmol), (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucintrimethylsilylester-trifluoracetat **131c** (8 mg, 0.02 mmol), 4-Dimethylamino-pyridin (3 mg, 0.02 mmol) und Diisopropylethylamin (3 mg, 4  $\mu$ L, 0.02 mmol) in abs. Dichlormethan (1.1 mL) wurde bei Raumtemperatur 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (8 mg, 0.04 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut Diisopropylethylamin (6 mg, 8  $\mu$ L, 0.04 mmol) hinzugegeben und die Reaktion 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von Kieselgel (220 mg) beendet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2  $\rightarrow$  7:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 3.8 mg (4.5  $\mu$ mol, 21 %) als gelbes Öl.

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt..

Es wurden 7.8 mg (13  $\mu$ mol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-epicapreomycidin-OH **11d**, 4.5 mg (13  $\mu$ mol) (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucintrimethylsilylester-trifluoracetat **131c** in 0.6 mL

abs. *N,N*-Dimethylformamid, 2.5 mg (19  $\mu$ mol) 1-Hydroxybenzotriazol (Abweichung von der Variante 1), 1.6 mg (2.1  $\mu$ L, 13  $\mu$ mol) Diisopropylethylamin, 2.4 mg (13  $\mu$ mol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid sowie 1.2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. EDC wurde bei 0 °C zugegeben und die Reaktionslösung 11 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der Variante 1). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98.5:1.5).

**Ausbeute:** 5.4 mg (6.3  $\mu$ mol, 51 %) als farbloses Öl.

*Variante 3:*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 (Kap. 7.2.1.11) durchgeführt.

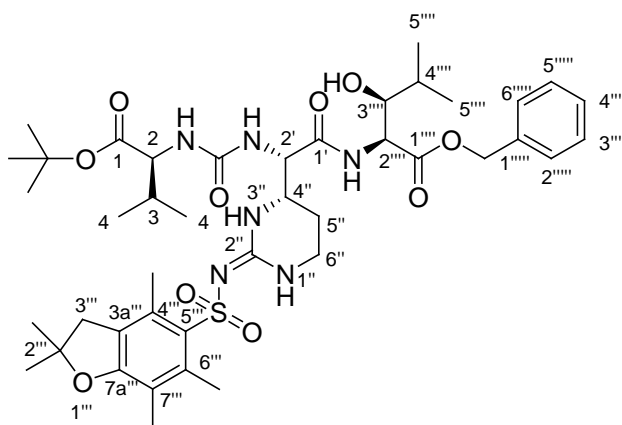
Es wurden 19 mg (0.030 mmol) (2*S*,2'*S*,4"*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinidin-OH **11d**, 5 mg (0.03 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 16 mg (0.030 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 13 mg (17  $\mu$ L, 0.10 mmol) Diisopropylethylamin in 2.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid sowie 11 mg (0.030 mmol) (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucintrimethylsilylester-trifluoracetat **131c** in 1.3 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2).

**Ausbeute:** 14 mg von verunreinigtem Produkt **72c** als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 26 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50 °C, Rotamere):  $\delta$  = 0.01 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-5'''), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H-5'''), 0.97-1.01 (m, 2 H, H-2'''), 1.45 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.47 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 1.85-1.94 (m, 3 H, H-4''', H-5''), 2.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.11-2.19 (m, 1 H, H-3), 2.48 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.57 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.93 (s, 2 H, H-3'''), 3.22-3.29 (m, 1 H, H-6''), 3.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H-3'''), 3.40-3.47 (m, 1 H, H-6''), 4.07-4.14 (m, 1 H, H-4''), 4.19 (dd, *J* = 8.9 Hz, 8.8 Hz, 2 H, H-1'''), 4.25 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.3 Hz, 0.5 H, H-2), 4.36-4.46 (m, 1 H, H-2'), 4.53 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 4.58 (dd, *J* = 7.5 Hz, 7.0 Hz, 0.5 H, H-2), 4.72 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2.3 Hz, 1 H, H-2'''), 5.61 (s, 0.5 H, NH-2), 5.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.5 H, NH-2), 6.45 (s, 1 H, NH-2'), 6.82 (s, 0.5 H, H-1''), 6.97 (s, 0.5 H, H-1''), 7.44 (s, 1 H, H-3''), 7.51 (s, 1 H, NH-2'''). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50 °C, Rotamere):  $\delta$  = -1.56 (SiMe<sub>3</sub>), 12.39 (CH<sub>3</sub>-7'''), 17.48 (C-4), 17.84 (C-2'''), 18.13 (CH<sub>3</sub>-4'''), 18.82 (CH<sub>3</sub>-4'''), 19.04 (C-4), 19.22 (C-5'''), 19.43 (CH<sub>3</sub>-6'''), 19.54 (C-5'''), 21.66 (C-5''), 28.19 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.57 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''),

30.82 (C-4'''), 31.54 (C-3), 37.95 (C-6''), 43.37 (C-3'''), 50.75 (C-4''), 55.53 (C-2'), 55.61 (C-2'''), 58.55 (C-2), 63.53 (C-1'''), 78.88 (C-3'''), 81.78 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 86.23 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_2$ -2'''), 117.43 (C-7'''), 124.44 (C-5'''), 132.16 (C-4'''), 132.94 (C-6'''), 138.42 (C-3a'''), 153.79 (C-7a'''), 157.15 (C-2''), 158.71 (Harnstoff-C), 169.40 (C-1'), 170.70 (C-1, C-1'''). **MS** (ESI):  $m/z = 875.4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 851.4414; gef.: 851.4421  $[\text{M} - \text{H}]^-$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +34.2^\circ$  ( $c$  0.17,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2972, 1735, 1610, 1541, 1366, 1250, 1151, 1087, 651, 561. **UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) [nm]: 253 (4.80), 282 (4.76). **DC** (Dichlormethan : Methanol 95:5):  $R_f = 0.32$ . **Smp.** = 106 °C.

#### 7.2.3.2.6.6 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*,3''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-3''''-Hydroxyleucin-OBn **72g**



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 (Kap. 7.2.1.11) durchgeführt.

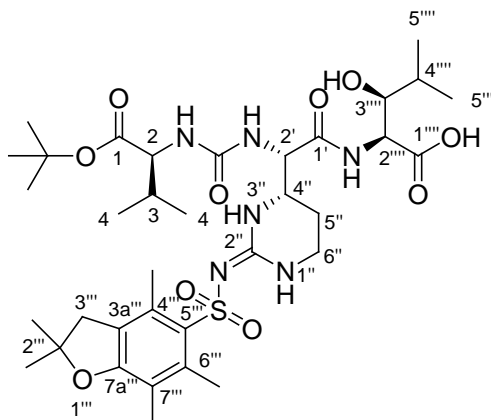
Es wurden 157 mg (0.252 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-OH **11d**, 37 mg (0.28 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 131 mg (0.252 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 72 mg (94  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol) Diisopropylethylamin in 5.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid sowie 84 mg (0.25 mmol) (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucinbenzylester-trifluoacetat **131f** und 36 mg (47  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol) Diisopropylethylamin in 2.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid (Abweichung von der AAV) eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2  $\rightarrow$  97:3).

**Ausbeute:** 186 mg von verunreinigtem Produkt **72g** als weißer Schaum (100 % Ausbeute: 212 mg).

<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0.89$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, H-4), 0.90 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, H-4),

0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, H-5'''), 0.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, H-5'''), 1.42 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 1.45 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.72-1.90 (m, 3 H, H-5'', H-4'''), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.02-2.15 (m, 1 H, H-3), 2.47 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.53 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.95 (s, 2 H, H-3'''), 3.07-3.17 (m, 1 H, H-6''), 3.24-3.34 (m, 1 H, H-6''), 3.54 (dd,  $J = 6.2$  Hz, 6.2 Hz, 1 H, H-3'''), 3.60 (dt,  $J = 7.4$  Hz, 6.0 Hz, 1 H, H-4''), 4.06 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H, H-2), 4.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, H-2'), 4.65 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, H-2'''), 5.12 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 7.25-7.36 (m, 5 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 12.58$  (CH<sub>3</sub>-7'''), 18.00 (C-4), 18.39 (CH<sub>3</sub>-4'''), 19.67 (CH<sub>3</sub>-6'''), 19.96 (C-5'''), 22.74 (C-5''), 28.38 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.73 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 31.48 (C-4'''), 32.17 (C-3), 38.19 (C-6''), 43.97 (C-3'''), 52.74 (C-4''), 56.80 (C-2'), 57.02 (C-2'''), 60.10 (C-2), 68.01 (Bn-CH<sub>2</sub>), 77.83 (C-3'''), 82.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.51 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 118.18 (C-7'''), 125.79 (C-5'''), 129.11 (C-2''', C-6'''), 129.26 (C-4'''), 129.37 (C-3''', C-5'''), 133.52 (C-4''), 134.47 (C-6''), 137.00 (C-1'''), 139.38 (C-3a'''), 154.94 (C-7a'''), 159.60 (C-2''), 159.77 (Harnstoff-C), 171.48 (C-1'''), 171.55 (C-1), 172.96 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z = 865.5$  [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 865.4140; gef.: 865.4141 [M + Na]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 95:5): R<sub>f</sub> = 0.40.

### 7.2.3.2.6.7 Synthese von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*,3''''*S*)-*O-t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-3''''-Hydroxyleucin-OH **72e**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von verunreinigtem (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*,3''''*S*)-*O-t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-3''''-Hydroxyleucin-TMSE **72c** (13.7 mg) in abs. Tetrahydrofuran (0.8 mL) wurde bei Raumtemperatur Tetra-*n*-butylammoniumfluoridtrihydrat (6 mg, 0.02 mmol) gegeben

und die Reaktionslösung 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h und 20 h wurde 6 mg (0.02 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluoridtrihydrat erneut zugegeben. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 12.2 mg einer Mischung von Tetra-*n*-butylammonium-Salzen und dem Produkt **72e** im Verhältnis von 11:1 als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 22.6 mg).

#### Variante 2:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Sauerstoff auszuschließen.

Zu einer Lösung von verunreinigtem (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*,3''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2</sup>-Pbf)-Epicapreomycin-3''''-Hydroxyleucin-OBn **72g** (64 mg) in abs. Methanol (3.8 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium/Aktivkohle (10 %, 12 mg) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre 22 h gerührt. Nach 3 h wurde erneut Palladium/Aktivkohle (10 %, 15 mg) zugegeben. Anschließend wurde über Celite filtriert und mit Methanol (3 × 10 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1 → 4:1) gereinigt.

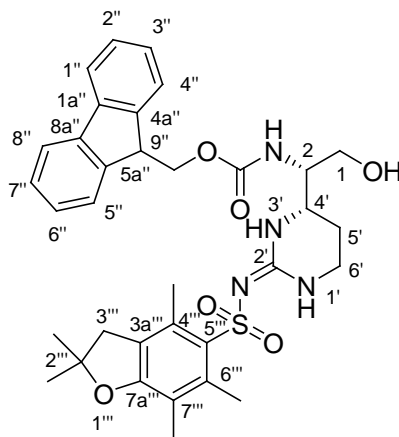
**Ausbeute:** 44 mg von verunreinigtem Produkt **72e** als gelber Feststoff (100 % Ausbeute über 2 Stufen von **11d**: 57 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.85-0.95 (m, 9 H, H-4, H-5'''), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H-5'''), 1.44 (s, 15 H, *t*-Bu, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 1.85-1.94 (m, 3 H, H-5'', H-4'''), 2.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 1.99-2.14 (m, 1 H, H-3), 2.49 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.55 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.99 (s, 2 H, H-3'''), 3.19-3.42 (m, 2 H, H-6''), 3.56-3.66 (m, 2 H, H-4'', H-3'''), 4.01-4.09 (m, 1 H, H-2), 4.30-4.44 (m, 2 H, H-2', H-2''').  
<sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 12.56 (CH<sub>3</sub>-7'''), 18.06 (C-4), 18.45 (CH<sub>3</sub>-4'''), 19.59 (CH<sub>3</sub>-6'''), 19.68 (C-5'''), 20.25 (C-5'''), 22.83 (C-5''), 28.34 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.73 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 31.32 (C-4'''), 32.07 (C-3), 38.01 (C-6''), 43.99 (C-3'''), 53.22 (C-4'') 57.01 (C-2'), 57.79 (C-2'''), 60.22 (C-2), 77.26 (C-3'''), 82.57 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.70 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''), 118.44 (C-7'''), 126.03 (C-5'''), 133.76 (C-4'''), 134.16 (C-6'''), 139.67 (C-3a'''), 155.36 (C-7a'''), 159.92 (C-2''), 159.96 (Harnstoff-C), 172.26 (C-1'), 173.19 (C-1), 179.22 (C-1'''). **MS** (ESI): *m/z* = 753.4 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 751.3706; gef.: 751.3699 [M - H]<sup>-</sup>.

## 7.2.4. Weitere Anwendungen des Pbf-geschützten Epicapreomycidinols 51r

### 7.2.4.1 Synthese von *N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>2'</sup>-Pbf-Epicapreomycidin 73 und Festphasenpeptidsynthese

#### 7.2.4.1.1 Synthese von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>2'</sup>-Pbf-epicapreomycidinol 51t



Die sauren Entschützungs- und Fmoc-Schützungsreaktionen, die in Tabelle 18 aufgelistet sind, wurden gemäß der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8, Entschützung) und wie folgt durchgeführt:

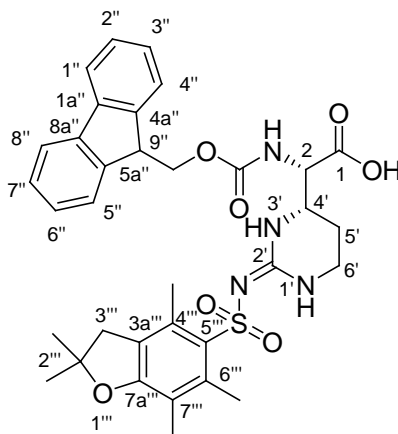
Das Rohprodukt der Entschützung wurde in dem angegebenen Lösungsmittel (10 mL pro Lösungsmittel) aufgenommen. Bei der aufgeführten Temperatur wurden die aufgelisteten Basen und Reagenzien hinzugegeben und die Reaktionslösung für die angegebenen Zeiten bei der aufgelisteten Temperatur gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2 → 97:3) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.46 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 1.66-1.90 (m, 2 H, H-5'), 2.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.93 (s, 2 H, H-3'''), 3.16-3.28 (m, 1 H, H-6'), 3.50-3.69 (m, 4 H, H-1, H-2, H-4', H-6'), 3.97 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, H-1), 4.17 (dd, *J* = 6.6 Hz, 6.6 Hz, 1 H, H-9''), 4.33-4.49 (m, 2 H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 5.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, NH-1), 7.18-7.34 (m, 3 H, H-1', H-3'', H-6''), 7.35-7.45 (m, 2 H, H-2'', H-7''), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-4'', H-5''), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-1'', H-8''), 8.10 (s, 1 H, H-3'). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.45 (CH<sub>3</sub>-7'''), 17.54 (CH<sub>3</sub>-4'''), 19.19 (CH<sub>3</sub>-6'''), 20.86 (C-5'), 28.55 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 36.47 (C-6'), 43.22 (C-3'''), 47.22 (C-9''), 48.15 (C-4'), 53.85 (C-2), 60.10 (C-1), 66.65 (Fmoc-CH<sub>2</sub>), 86.43 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 117.55 (C-7'''), 119.93 (C-1''), 119.97 (C-8''), 124.70 (C-5'''), 124.99 (C-4''), 125.04 (C-5''), 126.96 (C-3''), 127.01 (C-6''), 127.66 (C-2'', C-7''), 132.16 (C-4'''), 132.49 (C-6'''), 138.26 (C-3a'''), 141.26 (C-1a''), 141.31 (C-8a''), 143.58 (C-4a''), 143.83 (C-5a''), 153.77 (C-7a'''), 156.61 (Fmoc-C=O), 158.78 (C-2'). **MS** (ESI): *m/z* = 655.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 655.2561;



gef.: 655.2561  $[M + Na]^+$ .  $[\alpha]_D^{27} = +8.8^\circ$  ( $c$  0.96,  $CHCl_3$ ). **IR** (ATR)  $\nu$   $[cm^{-1}]$ : 3327, 2970, 1738, 1369, 1229, 1217, 1089, 739, 647, 540. **UV** ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\lg \epsilon$ )  $[nm]$ : 209 (4.80), 256 (4.34), 289 (3.55), 300 (3.55). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1):  $R_f = 0.58$ . **Smp.** = 120 °C.

#### 7.2.4.1.2 Synthese von (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>2'</sup>-Pbf-epicapreomycinidin 73



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 (Kap. 7.2.1.9) durchgeführt.

Es wurden 81 mg (0.13 mmol) (2*S*,4'*S*)-*N*<sup>2</sup>-Fmoc-*N*<sup>2'</sup>-Pbf-Epicapreomycinidinol **51t**, 8 mg (0.05 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl, 29 mg (0.26 mmol) Natriumchlorit, 17  $\mu$ L (0.25 mmol) Natriumhypochlorit (Abweichung von der AAV), 2 mL Acetonitril sowie 1.2 mL (0.67 M, pH 6.7) Phosphatpuffer verwendet. Die Reaktionslösung wurde 3 d bei 35 °C gerührt. Anschließend wurden 8 mg (0.05 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl, 30 mg (0.26 mmol) Natriumchlorit sowie 17  $\mu$ L (0.25 mmol) Natriumhypochlorit zugegeben und die Reaktionslösung 1 d bei 35 °C gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 95:5  $\rightarrow$  9:1  $\rightarrow$  4:1).

**Ausbeute:** 79 mg (0.12 mmol, 95 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.37$  (s, 6 H,  $(CH_3)_2$ -2'''), 1.45-1.59 (m, 1 H, H-5''), 1.67-1.80 (m, 1 H, H-5'), 1.97 (s, 3 H,  $CH_3$ -7'''), 2.40 (s, 3 H,  $CH_3$ -6'''), 2.46 (s, 3 H,  $CH_3$ -4'''), 2.89 (s, 2 H, H-3'''), 3.00-3.13 (m, 1 H, H-6''), 3.20-3.45 (m, 1 H, H-6'), 3.45-3.55 (m, 1 H, H-4'), 3.66-3.80 (m, 1 H, H-2), 4.17-4.30 (m, 2 H, H-9'', Fmoc- $CH_2$ ), 4.30-4.40 (m, 1 H, Fmoc- $CH_2$ ), 6.90 ( $d_{br}$ ,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, NH-2), 7.24-7.35 (m, 3 H, H-1', H-3'', H-6''), 7.35-7.45 (m, 2 H, H-2'', H-7''), 7.61 (s, 1 H, H-3'), 7.64-7.74 (m, 2 H, H-4'', H-5''), 7.87 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, H-1'', H-8''). **<sup>13</sup>C-NMR**

(126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 12.22 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -7'''), 17.44 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -4'''), 18.85 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -6'''), 23.12 (C-5'), 28.17 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ -2'''), 37.76 (C-6'), 42.42 (C-3'''), 46.71 (C-9''), 51.88 (C-4'), 57.77 (C-2), 65.48 (Fmoc- $\text{CH}_2$ ), 85.99 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ -2'''), 115.78 (C-7'''), 119.84 (C-1''), 119.87 (C-8''), 123.95 (C-5'''), 125.00 (C-4''), 125.09 (C-5''), 126.84 (C-3'', C-6''), 127.35 (C-2''), 127.38 (C-7''), 131.24 (C-4'''), 134.61 (C-6'''), 136.88 (C-3a'''), 140.52 (C-1a'', C-8a''), 143.53 (C-4a''), 143.71 (C-5a''), 152.57 (C-7a'''), 156.08 (Fmoc-C=O), 157.02 (C-2'), 172.23 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 645.2 [M - H]<sup>-</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 645.2388; gef.: 645.2388 [M - H]<sup>-</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +88.2° ( $c$  0.58, DMSO). **IR** (ATR)  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 1699, 1587, 1403, 1317, 1196, 1043, 1012, 912, 802, 727. **DC** (Dichlormethan : Methanol 4:1):  $R_f$  = 0.47.

### 7.2.4.1.3 Versuch der Synthese von Epicapreomycin-haltigen Tetrapeptiden

#### 7.2.4.1.3.1 Versuch der Synthese von H-Lysin-Epicapreomycin-Lysin-Leucin-OH

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 12 (Kap. 7.2.1.12) durchgeführt.

Es wurden 50 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 0.3 mmol/g) Wang-Fmoc-Leucin-Harz, 29 mg (62  $\mu\text{mol}$ )  $N^\alpha$ -Fmoc- $N^\delta$ -Boc-Lysin, 40 mg (62  $\mu\text{mol}$ )  $N^2$ -Fmoc- $N^{2'}$ -Pbf-Epicapreomycin **73** in 150  $\mu\text{L}$  NMP, 120  $\mu\text{L}$  Aktivatorreagenz (0.5 M) sowie 30  $\mu\text{L}$  DIPEA (2 M) eingesetzt. Die Reinigung mittels HPLC lieferte nicht das gewünschte Produkt. Die massenspektrometrische Analyse zeigte die Bildung des gewünschten Produktes sowie die Bildung des Tripeptides HO-Leu-Lys-Lys an.

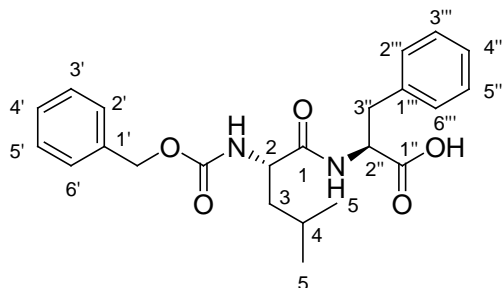
#### 7.2.4.1.3.2 Versuch der Synthese von H-Leucin-Epicapreomycin-Phenylalanin-Lysin-OH

Es wurden 44 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 0.3 mmol/g) Wang- $N^\alpha$ -Fmoc- $N^\delta$ -Boc-Lysin-Harz, 25 mg (75  $\mu\text{mol}$ )  $N$ -Fmoc-Phenylalanin, 29 mg (45  $\mu\text{mol}$ )  $N^2$ -Fmoc- $N^{2'}$ -Pbf-Epicapreomycin **73**, 30 mg (75  $\mu\text{mol}$ )  $N$ -Fmoc-Leucin in 200  $\mu\text{L}$  NMP, 120  $\mu\text{L}$  Aktivator (0.5 M) sowie 75  $\mu\text{L}$  DIPEA (2 M) eingesetzt. Abweichend von der AAV wurde nach jeder Kupplung ein *Capping*, d.h. eine zusätzliche Reaktion mit Essigsäureanhydrid und DIPEA (0.5 mL), in der Mikrowelle bei 35 W und 50 °C für 3 min durchgeführt, sowie die Kupplung von  $N^2$ -Fmoc- $N^{2'}$ -Pbf-Epicapreomycin **73** doppelt ausgeführt. Untersuchung des Rohproduktes mittels LC-MS ergab zwei Peaks mit nicht näher zu identifizierenden Nebenprodukten mit  $m/z$ -Verhältnissen von 278 bzw. 390.

## 7.2.4.2 Versuche zur Synthese von Chymostatin B 74a

### 7.2.4.2.1 Versuch der Synthese des (2*S*,2'*S*)-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amids 137a

#### 7.2.4.2.1.1 Synthese von (2*S*,2'*S*)-*N*-Cbz-Leucin-Phenylalanin-OH 137b



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

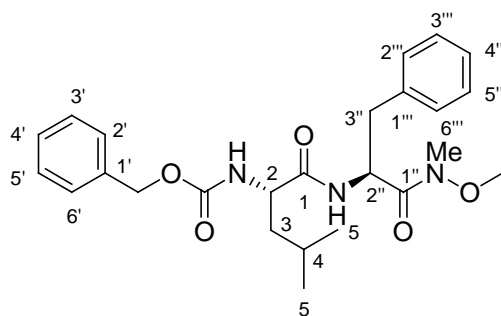
Zu einer Lösung von 1*H*-Benzotriazol (4.20 g, 35.4 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (27 mL) wurde bei Raumtemperatur Thionylchlorid (1.05 g, 640  $\mu$ L, 8.82 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 25 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von (*S*)-*N*-Cbz-Leucin **131g** (2.34 g, 8.82 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (9 mL) gegeben und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:1) gereinigt. Das mit 1*H*-Benzotriazol verunreinigte Produkt (1.18 g) wurde direkt weiter umgesetzt und bei Raumtemperatur zu einer Lösung von (*S*)-Phenylalanin **134c** (530 mg, 3.21 mmol) und Triethylamin (357 mg, 489  $\mu$ L, 3.53 mmol) in Acetonitril (21 mL) und Wasser (9 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde verdünnte Salzsäure (6 M, 3 mL) zugegeben und das Lösungsmittel weitgehend entfernt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3  $\times$  10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit verdünnter Salzsäure (6 M, 10 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2  $\rightarrow$  97:3) gereinigt.

**Ausbeute:** 829 mg (2.01 mmol, 23 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.85 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, H-5), 0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, H-5), 1.45 (dd,  $J$  = 7.3 Hz, 7.2 Hz, 2 H, H-3), 1.52-1.69 (m, 1 H, H-4), 3.01 (dd,  $J$  = 13.7 Hz, 7.5 Hz, 1 H, H-3''), 3.21 (dd,  $J$  = 13.7 Hz, 5.0 Hz, 1 H, H-3'), 4.13 (dd,  $J$  = 7.3 Hz, 6.6 Hz, 1 H, H-2), 4.53 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 5.0 Hz, 1 H, H-2''), 5.01 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.09 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1 H,

Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.07-7.36 (m, 10 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 21.88 (C-5), 23.49 (C-5), 25.79 (C-4), 38.62 (C-3'), 41.91 (C-3), 55.02 (C-2), 56.52 (C-2'), 67.72 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 127.29 (C-4'''), 128.65 (C-2', C-6'), 128.86 (C-4'), 129.09 (C-2''', C-6'''), 129.33 (C-3''', C-5'''), 130.45 (C-3', C-5'), 137.90 (C-1'''), 138.77 (C-1'), 158.27 (Cbz-C=O), 174.50 (C-1), 177.77 (C-1''). **MS** (ESI): *m/z* = 847.4 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 435.1890; gef.: 435.1886 [M + Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -7.3 ° (*c* 1.8, MeOH). **IR** (ATR): *v* (cm<sup>-1</sup>): 3304, 2955, 1692, 1651, 1579, 1528, 1408, 1230, 1026, 695. **UV** (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 259 (2.70). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.55.

#### 7.2.4.2.1.2 Synthese des (2*S*,2'*S*)-*N*-Cbz-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amids **137c**

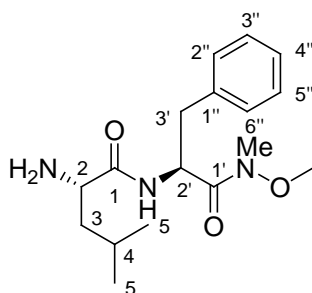


Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*)-*N*-Cbz-Leucin-Phenylalanin-OH **137b** (537 mg, 1.30 mmol) in abs. Dichlormethan (5 mL) wurde bei Raumtemperatur *N*-Methylmorpholin (289 mg, 315 μL, 2.87 mmol) gegeben und die Reaktionslösung auf -15 °C gekühlt. Anschließend wurde Isobutylchlorformiat (178 mg, 169 μL, 1.30 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 20 min bei -15 °C gerührt. Danach wurde *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (191 mg, 1.95 mmol) bei -15 °C zugegeben und die Reaktionslösung zunächst 1 h bei -15 °C und 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) gegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 360 mg (0.790 mmol, 61 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.76-0.99 (m, 6 H, H-5), 1.32-1.68 (m, 3 H, H-3, H-4), 2.84-2.99 (m, 1 H, H-3''), 3.01-3.24 (m, 1 H, H-3''), 3.16 (s, 3 H, NMe), 3.64 (s, 3 H, NOME), 4.11-4.28 (m, 1 H, H-2), 5.01-5.31 (m, 3 H, H-2'', Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.73 (s, 1 H, NH-2''), 7.06-7.44 (m, 10 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.83 (C-5), 22.94 (C-5), 24.56 (C-4), 32.08 (NMe), 38.20 (C-3''), 41.63 (C-3), 50.28 (C-2''), 53.45 (C-2), 61.54 (NOME), 66.98 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 126.87 (C-4''), 128.03 (C-2', C-6'), 128.12 (C-4'), 128.32 (C-2''', C-6'''), 128.49 (C-3''', C-5'''), 129.43 (C-3', C-5'), 136.08 (C-1'''), 136.23 (C-1'), 155.97 (Cbz-C=O), 171.38 (C-1), 171.67 (C-1''). **MS** (ESI):  $m/z$  = 933.5 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 478.2312; gef.: 478.2313 [M + Na]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{24}$  = -6.1 ° (*c* 0.79, MeOH). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3294, 2955, 1717, 1641, 1530, 1454, 1234, 1041, 735, 696. **UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 260 (2.98). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.35.

#### 7.2.4.2.1.3 Versuch der Synthese des (2*S*,2'*S*)-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amids **137a**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Sauerstoff auszuschließen. Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*)-*N*-Cbz-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amid **137b** (238 mg, 0.523 mmol) in abs. Methanol (5 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium/Aktivkohle (10 %, 55 mg) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre 4 h gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und mit Methanol (3 × 10 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (163 mg, gewünschtes Produkt laut MS, aber mit doppeltem Signalsatz im NMR im Verhältnis 1:2) wurde mit einer Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan (1 M, 0.5 mL) und Dichlormethan (3 mL) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 96:4 → 95:5 → 94:6 → 9:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 84 mg vom verunreinigten Produkt **137a** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 227 mg).

*Variante 2:*

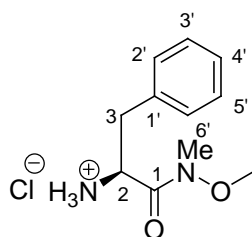
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*)-*N*-Boc-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amid **137d** (81 mg, 0.19 mmol) in abs. Dichlormethan (2 mL) wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (296 mg, 200  $\mu$ L, 2.60 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (20 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung (2  $\times$  10 mL), Wasser (10 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98:2) gereinigt.

**Ausbeute:** 32 mg von verunreinigtem Produkt **137a** als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 88 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.79 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1  $\times$  6 H, H-5), 0.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1  $\times$  3 H, H-5)\*, 0.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1  $\times$  3 H, H-5), 1.13-1.50 (m, 1  $\times$  1 H, 2  $\times$  2 H, H-4, H-3), 1.53-1.70 (m, 1  $\times$  1 H, H-4), 2.76-2.92 (m, 2  $\times$  1 H, H-3'), 3.03-3.12 (m, 2  $\times$  1 H, H-3'), 3.15 (s, 1  $\times$  3 H, NMe)\*, 3.18 (s, 1  $\times$  3 H, NMe), 3.26-3.32 (m, (s, 2  $\times$  1 H, H-2), 3.72 (s, 1  $\times$  3 H, NOME)\*, 3.79 (s, 1  $\times$  3 H, NOME), 5.09-5.22 (m, 2  $\times$  1 H, H-2'), 7.15-7.34 (m, 2  $\times$  5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 22.44 (1  $\times$  C-5)\*, 22.79 (1  $\times$  C-5), 23.22 (1  $\times$  C-5), 23.40 (1  $\times$  C-5)\*, 25.67 (1  $\times$  C-4), 25.71 (1  $\times$  C-4)\*, 32.43 (2  $\times$  NMe), 38.37 (1  $\times$  C-3'), 38.67 (1  $\times$  C-3')\*, 45.23 (1  $\times$  C-3), 45.36 (1  $\times$  C-3)\*, 51.86 (1  $\times$  C-2'), 52.23 (1  $\times$  C-2')\*, 54.26 (1  $\times$  C-2), 54.46 (1  $\times$  C-2)\*, 62.06 (2  $\times$  NOME), 127.74 (2  $\times$  C-4"), 129.32 (1  $\times$  C-2", C-6")\*, 129.36 (1  $\times$  C-2", C-6"), 130.16 (1  $\times$  C-3", C-5"), 130.26 (1  $\times$  C-3", C-5")\*, 138.10 (1  $\times$  C-1")\*, 138.21 (1  $\times$  C-1"), 173.30 (2  $\times$  C-1), 177.80 (1  $\times$  C-1)\*, 177.89 (1  $\times$  C-1'); \*intensiver. **MS** (ESI):  $m/z$  = 643.4 [2M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 322.2125; gef.: 322.2125 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.47.

#### 7.2.4.2.1.4 Synthese von (*S*)-Phenylalanin-Weinreb-Amid-hydrochlorid **134a**



Zu einer Lösung von (*S*)-Phenylalanin **134c** (1.65 g, 10.0 mmol) in Dioxan und Wasser (30 mL, 2:1), wurden bei Raumtemperatur Natriumhydrogencarbonat (840 mg, 10.0 mmol) und verdünnte Natriumhydroxidlösung (1 M, 10 mL, 10 mmol) gegeben und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (3.28 g, 15.0 mmol) hinzugefügt, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 21 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel weitgehend entfernt. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (40 mL) versetzt, auf 0 °C abgekühlt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung pH 2 eingestellt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

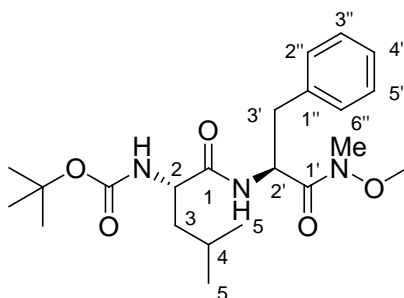
Das Rohprodukt (2.56 g) wurde unter Argon als Inertgas zum Feuchtigkeitsausschluss in abs. Dichlormethan (30 mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde *N*-Methylmorpholin (2.22 g, 2.42 mL, 22.0 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurde Isobutylchlorformiat (1.36 g, 1.30 mL, 10.0 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 20 min bei -20 °C gerührt. Danach wurde *N,O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (1.02 g, 10.5 mmol) bei -20 °C zugegeben und die Reaktionslösung zunächst 1 h bei -20 °C und dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Wasser (20 mL) gegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 5:2 → 1:1) gereinigt. Es wurde (*S*)-*N*-Boc-Phenylalanin-Weinreb-Amid (1.44 g, 4.66 mmol, 47 % über 2 Stufen von **134c**) als gelbes Öl erhalten, welches direkt umgesetzt wurde.

Zu einer Lösung von (*S*)-*N*-Boc-Phenylalanin-Weinreb-Amid (935 mg, 3.00 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) wurde bei Raumtemperatur verdünnte Salzsäurelösung (6 M, 5 mL, 30 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt aus Ethylacetat und Petrolether kristallisiert.

**Ausbeute:** 689 mg (2.82 mmol, 94 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 3.07 (dd,  $J$  = 14.0 Hz, 7.6 Hz, 1 H, H-3), 3.18-3.27 (m, 1 H, H-3), 3.21 (s, 3 H, NMe), 3.66 (s, 3 H, NOME), 4.55 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 7.3 Hz, 1 H, H-2), 7.22-7.40 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 32.46 (NMe), 37.55 (C-3), 53.36 (C-2), 62.26 (NOME), 128.88 (C-4'), 130.10 (C-2', C-6'), 130.58 (C-3', C-5'), 135.58 (C-1'), 169.62 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 209.1 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 209.1285; gef.: 209.1286 [M + H]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{23}$  = -27.2 ° ( $c$  1.4, MeOH). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1659, 1627, 1590, 1476, 1440, 1392, 1138, 974, 743, 695. **UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 258 (2.50). **Smp.** = 120 °C.

#### 7.2.4.2.1.5 Synthese des (2*S*,2'*S*)-*N*-Boc-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amids **137d**



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 (Kap. 7.2.1.11) durchgeführt.

Es wurden 154 mg (0.667 mmol) (*S*)-*N*-Boc-Leucin **131h**, 99 mg (0.73 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 364 mg (0.700 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 284 mg (373  $\mu$ L, 2.20 mmol) Diisopropylethylamin, 163 mg (0.667 mmol) (*S*)-Phenylalanin-Weinreb-Amid-hydrochlorid **134a** sowie 6.7 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Dichlormethan (30 mL) versetzt. Die organische Phase wurde mit Wasser (10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 2:1  $\rightarrow$  1:1).

**Ausbeute:** 222 mg (0.527 mmol, 79 %) als weißer Feststoff.

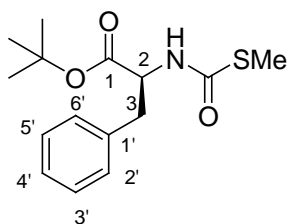
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.86 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 3 H, H-5), 0.88 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 3 H, H-5), 1.31-1.68 (m, 3 H, H-3, H-4), 1.41 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.91 (dd,  $J$  = 13.5 Hz, 6.8 Hz, 1 H, H-3'), 3.06



(dd,  $J = 13.5$  Hz, 6.4 Hz, 1 H, H-3'), 3.12 (s, 3 H, NMe), 3.62 (s, 3 H, NOME), 4.02-4.15 (m, 1 H, H-2), 4.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, NH-2), 5.13-5.27 (m, 1 H, H-2'), 6.70 (d, 8.1 Hz, 1 H, NH-2'), 7.08-7.27 (m, 5 H, Ph-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.91$  (C-5), 23.02 (C-5), 24.69 (C-4), 28.32 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 32.10 (NMe), 38.35 (C-3'), 41.58 (C-3), 50.18 (C-2'), 53.12 (C-2), 61.53 (NOME), 79.81 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 126.74 (C-4''), 128.21 (C-2'', C-6''), 129.34 (C-3'', C-5''), 136.09 (C-1''), 155.26 (Boc-C=O), 171.25 (C-1), 171.89 (C-1'). **MS** (ESI):  $m/z = 865.5$  [ $2\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 422.2649; gef.: 422.2643 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -35.4^\circ$  ( $c$  0.96, MeOH). **IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3298, 2970, 1738, 1665, 1633, 1364, 1230, 1217, 1162, 695. **UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) [nm]: 258 (1.85). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.38$ . **Smp.** = 120 °C.

#### 7.2.4.2.2 Versuch der Synthese von geschütztem Chymostatin B 74b

##### 7.2.4.2.2.1 Synthese von (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-phenylalanin-*tert*-butylester 134b



Zu einer Lösung von (*S*)-Phenylalanin **134c** (1.65 g, 10.0 mmol) in *tert*-Butylacetat (20 mL) wurde bei 0 °C Perchlorsäure (70 % in Wasser, 1.50 g, 850  $\mu\text{L}$ , 15.0 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (25 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit verdünnter Salzsäurelösung (1 M, 15 mL) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit wässriger Kaliumcarbonatlösung (10 %) auf pH 9 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ( $3 \times 25$  mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet. Es konnten 1.51 g (6.84 mmol, 68 %) als weißer Feststoff aus der ersten organischen Phase sowie 633 mg (2.86 mmol, 29 %) als farbloses Öl aus den zweiten organischen Phasen als das gewünschte Produkt isoliert werden, welches direkt umgesetzt wurde.

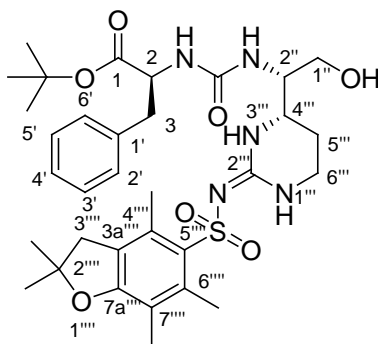
Zu einer Lösung von (*S*)-Phenylalanin-*tert*-butylester (998 mg, 4.52 mmol) in wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (22 mL) und Ethylacetat (22 mL) wurde bei Raumtemperatur Chlorthioameisensäuremethylester (500 mg, 4.50 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methanol (2.5 mL) versetzt. Nach

Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 1.22 g (4.12 mmol, 91 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.37 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.32 (s, 3 H, SMe), 3.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H-3), 4.66-4.80 (m, 1 H, H-2), 5.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, NH), 7.10-7.33 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.30 (SMe), 27.89 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.26 (C-3), 55.10 (C-2), 82.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.99 (C-4'), 128.36 (C-2', C-6'), 129.52 (C-3', C-5'), 135.81 (C-1'), 167.45 (Thiocarbamat-C=O), 170.01 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 613.2 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 318.1134; gef.: 318.1135 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -0.4 ° (*c* 1.1, MeOH). **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 3341, 1727, 1657, 1492, 1355, 1195, 1152, 854, 698, 559. **UV** (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 258 (2.36). **Smp.** = 56 °C.

#### 7.2.4.2.2 Synthese von (2*S*,2''*S*,4''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomycidinol 138



Die saure Entschützung wurde gemäß der AAV 8 (Kap. 7.2.1.8) durchgeführt.

Es wurden 1.19 g (2.16 mmol) (4*S*,4'*S*)-*tert*-Butyl-2'--(2'',2'',4'',6'',7''-pentamethyl-2'',3''-dihydrobenzofuran-5''-ylsulfonylimino)-hexahydropyrimidin-4'-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylat **51r**, 4.3 mL (5 M, 22 mmol) verdünnte Salzsäure sowie 22 mL Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionslösung wurde 50 min am Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (Abweichung von der AAV).

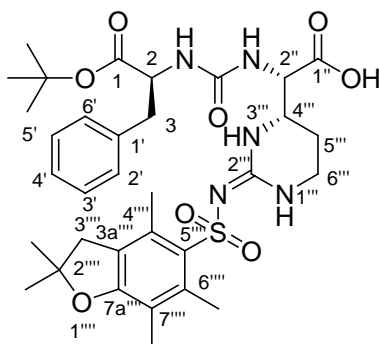
Die Acylierung wurde gemäß der AAV 10 (Kap. 7.2.1.10) durchgeführt. Es wurden 10 % des entschützten Materials (0.216 mmol) sowie 70 mg (0.24 mmol) (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-

phenylalanin-*tert*-butylester **134b**, 87 mg (0.12 mL, 0.87 mmol) abs. Triethylamin (Abweichung von der AAV), 69 mg (0.27 mmol) Silbertrifluormethansulfonat sowie 2.2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid (Abweichung von der AAV) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt, und die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 96:4).

**Ausbeute:** 81 mg (0.12 mmol, 57 % über 2 Stufen von **51r**) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.31 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.42 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 1.61-1.78 (m, 1 H, H-5'''), 1.80-1.93 (m, 1 H, H-5'''), 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.41 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.81-2.97 (m, 2 H, H-3), 2.90 (s, 2 H, H-3'''), 3.09-3.21 (m, 1 H, H-6'''), 3.38-3.56 (m, 3 H, H-1'', H-4'', H-6'''), 3.59-3.78 (m, 2 H, H-1'', H-2''), 4.25 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 4.50 (dt, *J* = 8.2 Hz, 6.8 Hz, 1 H, H-2), 5.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, NH-2), 5.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, NH-1''), 7.08-7.23 (m, 6 H, Ph-H, H-1'''), 7.43 (s, 1 H, H-3'''). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.41 (CH<sub>3</sub>-7'''), 17.64 (CH<sub>3</sub>-4'''), 19.20 (CH<sub>3</sub>-6'''), 21.23 (C-5'''), 27.83 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 36.79 (C-6'''), 38.68 (C-3), 43.16 (C-3'''), 49.28 (C-4'''), 52.86 (C-2''), 54.90 (C-2), 61.42 (C-1''), 81.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.36 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 117.48 (C-7'''), 124.62 (C-5'''), 126.58 (C-4'), 128.17 (C-2', C-6'), 129.41 (C-3', C-5'), 132.24 (C-4'''), 132.55 (C-6'''), 136.74 (C-1'), 138.32 (C-3a'''), 153.63 (C-7a'''), 157.54 (C-2'''), 158.71 (Harnstoff-C), 172.11 (C-1). **MS** (ESI): *m/z* = 680.3 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 680.3088; gef.: 680.3088 [M + Na]<sup>+</sup>. **[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = +7.2 ° (*c* 2.4, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR) ν [cm<sup>-1</sup>]: 3335, 2973, 2930, 1730, 1605, 1543, 1152, 1089, 648, 564. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 210 (4.58), 217 (4.58), 254 (4.05). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0.55. **Smp.** = 115 °C.

#### 7.2.4.2.2.4 Synthese von (2*S*,2''*S*,4''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin 136



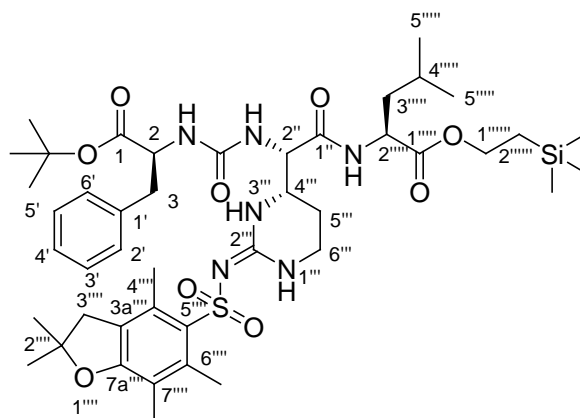
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 (Kap. 7.2.1.9) durchgeführt.

Es wurden 90 mg (0.14 mmol) (2*S*,2''*S*,4'''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2'''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinol **138**, 8 mg (0.06 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy, 31 mg (0.28 mmol) Natriumchlorit, 19 µL (0.28 mmol) Natriumhypochlorit (Abweichung von der AAV), 2 mL Acetonitril sowie 1.2 mL (0.67 M, pH 6.7) Phosphatpuffer verwendet. Die Reaktionslösung wurde 3 d bei 35 °C gerührt. Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 15:1 → 10:1 → 5:1).

**Ausbeute:** 86 mg (0.13 mmol, 93 %) als weißer Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.33 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.40 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 1.56-1.72 (m, 1 H, H-5'''), 1.73-1.88 (m, 1 H, H-5'''), 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.47 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.88-2.99 (m, 2 H, H-3), 2.93 (s, 2 H, H-3'''), 3.02-3.18 (m, 1 H, H-6'''), 3.18-3.33 (m, 1 H, H-6'''), 3.50-3.62 (m, 1 H, H-4'''), 4.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, H-2''), 4.44 (dd, *J* = 6.7 Hz, 6.7 Hz, 1 H, H-2), 7.10-7.26 (m, 5 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 12.65 (C-CH<sub>3</sub>-7'''), 18.44 (C-CH<sub>3</sub>-4'''), 19.76 (C-CH<sub>3</sub>-6'''), 23.83 (C-5'''), 28.32 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.77 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 38.92 (C-6'''), 39.49 (C-3), 43.96 (C-3'''), 53.53 (C-4'''), 56.53 (C-2), 58.28 (C-2''), 82.68 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 118.17 (C-7'''), 125.80 (C-5'''), 127.60 (C-4'), 129.23 (C-2', C-6'), 130.42 (C-3', C-5'), 133.52 (C-4'''), 134.34 (C-6'''), 138.10 (C-1'), 139.35 (C-3a'''), 154.71 (C-7a'''), 159.64 (C-2'''), 159.83 (Harnstoff-C), 172.93 (C-1), 177.51 (C-1''). **MS** (ESI): *m/z* = 670.3 [M - H]<sup>-</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 670.2916; gef.: 670.2916 [M - H]<sup>-</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +5.8 ° (*c* 1.5, MeOH). **IR** (ATR)  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]: 3323, 2973, 1732, 1542, 1153, 1090, 700, 650, 617, 570. **UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 198 (5.17), 209 (4.52), 216 (4.51), 254 (3.87). **DC** (Dichlormethan : Methanol 4:1): R<sub>f</sub> = 0.25.

### 7.2.4.2.2.5 Synthese von (2*S*,2''*S*,4'''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomicidin-Leucin-OTMSE 135b



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 (Kap. 7.2.1.11) durchgeführt.

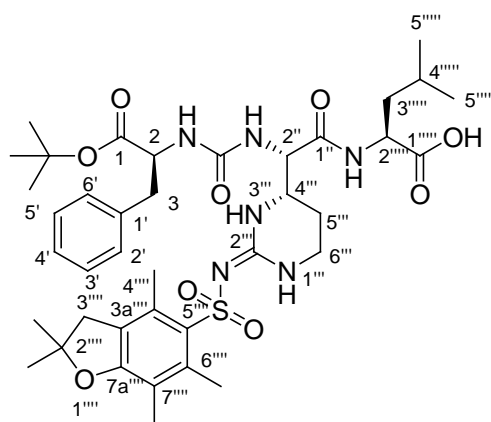
Es wurden 16 mg (0.023 mmol) (2*S*,2''*S*,4'''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomicidin **136**, 4 mg (0.03 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 12 mg (0.023 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 10 mg (13  $\mu$ L, 0.078 mmol) Diisopropylethylamin, 8 mg (0.02 mmol) (*S*)-Leucintrimethylsilylester-trifluoacetat **131a** sowie 1.2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 15 mg (0.017 mmol, 74 %) als weißer Feststoff.

<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.07 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.83-0.95 (m, 8 H, H-5''''', H-2'''''''), 1.38-1.52 (s, 15 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2''''', *t*-Bu), 1.53-1.73 (m, 3 H, H-3''''', H-4'''''), 1.73-1.85 (m, 2 H, H-5'''), 1.97 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''''), 2.06-2.29 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>-4''''', CH<sub>3</sub>-6'''''), 2.86 (s, 2 H, H-3'''''), 3.04-3.19 (m, 3 H, H-3, H-6'''), 3.31-3.42 (m, 1 H, H-6'''), 4.00-4.21 (m, 3 H, H-4''', H-1'''''), 4.48-4.60 (m, 1 H, H-2'''''), 4.61-4.75 (m, 1 H, H-2), 4.75-4.93 (m, 1 H, H-2''), 6.49 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH-2, NH-2''), 7.03 (s, 1 H, H-1'''), 7.10-7.23 (m, 5 H, Ph-H), 7.43 (s, 2 H, NH-2''''', H-3'''). <sup>13</sup>**C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -1.68 (SiMe<sub>3</sub>), 12.30 (CH<sub>3</sub>-7'''''), 17.18 (C-2'''''''), 17.61 (CH<sub>3</sub>-4'''''), 19.13 (CH<sub>3</sub>-6'''''), 21.12 (C-5'''), 21.51 (C-5'''''), 22.79 (C-5'''''), 24.62 (C-4'''''), 28.05 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.53 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''''), 38.10 (C-3, C-6'''), 40.54 (C-3'''''), 43.18 (C-3'''''), 50.82 (C-4'''), 51.01 (C-2'''''), 55.08 (C-2, C-2''), 63.25 (C-1'''''), 82.41 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.14 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''''), 117.27 (C-7'''''), 124.18 (C-5'''''), 126.30 (C-4'), 128.08 (C-2', C-6'), 130.16 (C-3', C-5'), 131.94 (C-4'''''), 133.04 (C-6'''''), 136.93 (C-1'), 138.60 (C-3a'''''), 154.72

(C-7a'''), 156.08 (C-2'''), 158.46 (Harnstoff-C), 169.80 (C-1''), 172.39 (C-1, C-1'''). **MS** (ESI):  $m/z = 907.4$   $[M + Na]^+$ . **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 907.4430; gef.: 907.4434  $[M + Na]^+$ .  $[\alpha]_D^{24} = +26.6^\circ$  ( $c$  0.72,  $CHCl_3$ ). **IR** (ATR):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3342, 2954, 1731, 1608, 1541, 1249, 1152, 1090, 836, 558. **UV** ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\lg \epsilon$ ) [nm]: 210 (4.64), 217 (4.64), 254 (4.12). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.18$ . **Smp.** = 78 °C.

#### 7.2.4.2.6 Versuch der Synthese von (2*S*,2''*S*,4'''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*''''-Pbf)-Epicapreomycin-Leucin-OH **135a**



##### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,2''*S*,4'''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*''''-Pbf)-Epicapreomycin-Leucin-OTMSE **135b** (87 mg, 0.10 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (1.9 mL) wurde bei Raumtemperatur Tetra-*n*-butylammoniumfluoridtrihydrat (47 mg, 0.15 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 19:1 → 9:1 → 4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 24 mg von verunreinigtem Produkt **135a** als weißer Feststoff (100 % Ausbeute: 74 mg).

##### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 10 mg (0.011 mmol) (2*S*,2''*S*,4'''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*''''-Pbf)-

Epicapreomycin-Leucin-OTMSE **135b**, 5 mg (0.02 mmol) Tetra-*n*-butylammonium-fluoridtrihydrat, 1.1 mL abs. Tetrahydrofuran sowie 3 Tropfen Wasser (Abweichung von der Variante 1) eingesetzt. Nach 45 min bei Raumtemperatur wurden 10 mg (0.032 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluoridtrihydrat und nach 22 h 15  $\mu$ L (1 M in Tetrahydrofuran, 0.02 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluoridtrihydrat-Lösung zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur insgesamt 2 d gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1) waren, wie bereits in Variante 1, 2 Spots zu detektieren.

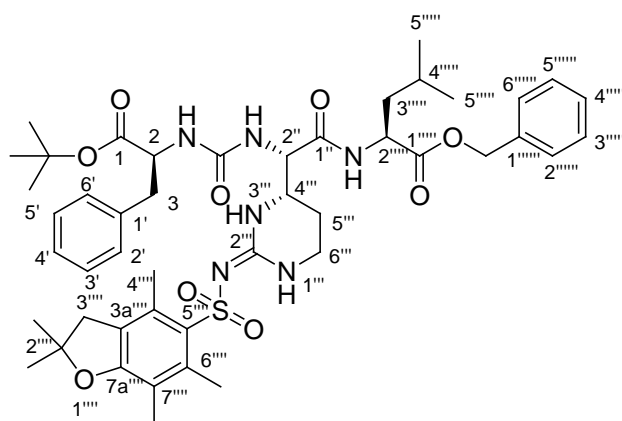
#### Variante 3:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt.

Es wurden 12 mg von verunreinigtem (2*S*,2''*S*,4'''*S*,2''''*S*) *O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*''''-Pbf)-Epicapreomycin-Leucin-OTMSE **135b**, 30  $\mu$ L (1 M in Tetrahydrofuran, 0.030 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluoridtrihydratlösung (Abweichung von der Variante 1) und 3 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan : Methanol 9:1) waren, wie bereits in Variante 1, 2 Spots zu detektieren. Die vereinigten Rohprodukte aus den Varianten 1-3 wurden durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 15:1  $\rightarrow$  8:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 21 mg vom verunreinigtem Produkt **135a** als farbloser Feststoff sowie 25 mg von einem verunreinigten nicht näher zu identifizierendem Nebenprodukt mit  $m/z = 732$ . (100 % Ausbeute: 96 mg).

#### 7.2.4.2.7 Synthese von (2*S*,2''*S*,4'''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*''''-Pbf)-Epicapreomycin-Leucin-Obn **135c**



Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 (Kap. 7.2.1.11) durchgeführt.

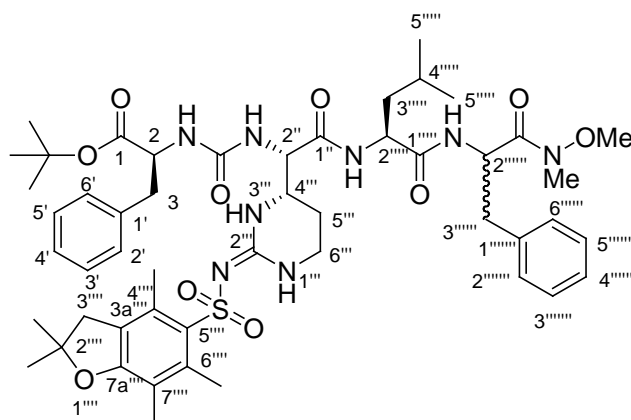
Es wurden 41 mg (0.061 mmol) (2*S*,2'*S*,4''*S*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2'''</sup>-Pbf)-Epicapreomycin **136**, 9 mg (0.07 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 32 mg (0.062 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 17 mg (23  $\mu$ L, 0.13 mmol) Diisopropylethylamin, 13 mg (0.061 mmol) (*S*)-LeucinBenzylester **131d** sowie 3.0 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 98.5:1.5).

**Ausbeute:** 28 mg (0.032 mmol, 52 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.85 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3 H, H-5'''''), 0.89 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3 H, H-5'''''), 1.36 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.38-1.43 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''''), 1.56-1.69 (m, 3 H, H-3''''', H-4'''''), 1.69-1.78 (m, 2 H, H-5'''), 2.01 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''''), 2.47 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''''), 2.52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''''), 2.88-3.03 (m, 4 H, H-3, H-3'''''), 3.04-3.14 (m, 1 H, H-6'''), 3.23-3.34 (m, 1 H, H-6'''), 3.53 (dt,  $J$  = 7.4 Hz, 6.8 Hz, 1 H, H-4'''), 4.41 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, H-2''), 4.42 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, H-2), 4.49 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, H-2'''''), 5.06 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.13 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 7.12-7.36 (m, 10 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 12.65 (C-CH<sub>3</sub>-7'''''), 18.43 (C-CH<sub>3</sub>-4'''''), 19.71 (C-CH<sub>3</sub>-6'''''), 21.92 (C-5'''''), 22.74 (C-5'''''), 23.33 (C-5'''''), 25.89 (C-4'''''), 28.30 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.77 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''''), 38.18 (C-6'''''), 39.38 (C-3), 40.96 (C-3'''''), 43.95 (C-3'''''), 52.61 (C-2'''''), 53.09 (C-4'''), 56.29 (C-2''), 56.60 (C-2), 68.03 (Bn-CH<sub>2</sub>), 82.74 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.45 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''''), 118.11 (C-7'''''), 125.71 (C-5'''''), 127.61 (C-4'), 129.19 (C-2''''', C-6'''''), 129.22 (C-4'''''), 129.25 (C-2', C-6'), 129.43 (C-3''''', C-5'''''), 130.41 (C-3', C-5'), 133.46 (C-4'''''), 134.53 (C-6'''''), 136.95 (C-1'''''), 137.93 (C-1'), 139.36 (C-3a'''''), 154.87 (C-7a'''''), 159.12 (C-2'''), 159.55 (Harnstoff-C), 171.90 (C-1''), 172.63 (C-1), 173.52 (C-1'''''). **MS** (ESI):  $m/z$  = 897.4 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 875.4372; gef.: 875.4387 [M + Na]<sup>+</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>** = +1.8 ° (*c* 1.4, CH<sub>3</sub>OH). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3320, 2960, 1732, 1606, 1537, 1151, 1088, 1001, 840, 699. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 209 (4.72), 254 (4.14). **DC** (Dichlormethan : Methanol 95:5): R<sub>f</sub> = 0.49. **Smp.** = 95 °C.



### 7.2.4.2.2.8 Synthese des (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*,2''''''*S*,2''''''''*RS*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomycidin-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amids 133



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Sauerstoff auszuschließen.

Zu einer Lösung von (2*S*,2'*S*,4''*S*,2''''*S*)-*O*-*t*-Bu-Valin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomycidin-Leucin-OBn **135c** (24 mg, 0.027 mmol) in abs. Methanol (1.3 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium/Aktivkohle (10 %, 6 mg) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre 2 h gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert, mit Methanol (3 × 10 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde direkt weiter verwendet.

Die Peptidkupplung wurde gemäß der AAV 11 (Kap. 7.2.1.11) durchgeführt. Es wurden 4 mg (0.03 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 14 mg (0.027 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 11 mg (15 µL, 0.085 mmol) Diisopropylethylamin, 7 mg (0.03 mmol) (*S*)-Phenylalanin-Weinreb-Amid-hydrochlorid **134a** sowie 1.3 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt (Abweichung von der AAV). Die abschließende Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol 99:1 → 98.5:1.5 → 98:2).

**Ausbeute:** 13 mg vom verunreinigten überschüssigen Diastereomers als gelbes Öl sowie 3.6 mg vom verunreinigten unterschüssigen Diastereomers als farbloses Öl (100 %-Ausbeute: 26 mg).

*Analytische Daten des überschüssigen Diastereomers:*

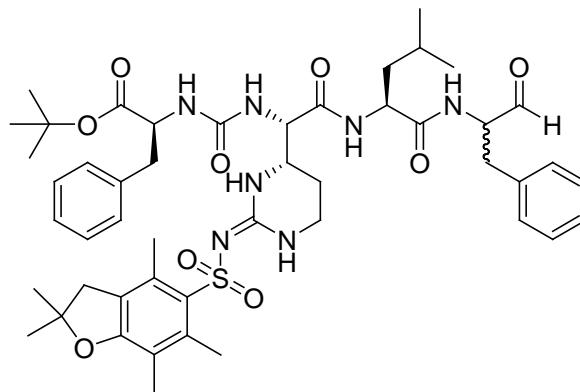
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.78-0.83 (m, 6 H, H-5'''''), 1.36 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''''), 1.38 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.41-1.48 (m, 3 H, H-3''''', H-4'''''), 1.72-1.76 (m, 2 H, H-5'''''), 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''''), 2.48

(s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.54 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.88-3.06 (m, 6 H, H-3, H-3''', H-3'''''), 3.29-3.27 (m, 5 H, NMe, H-6'''), 3.59 (s, 3 H, NOME), 3.66-3.74 (m, 1 H, H-4'''), 4.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, H-2''), 4.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, H-2'''''), 4.46 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H, H-2), 5.06-5.11 (m, 1 H, H-2'''''), 7.15-7.27 (m, 10 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 12.57$  (C-7'''), 18.39 (C-4'''), 19.67 (C-6'''), 22.15 (C-5'''''), 23.00 (C-5'''), 23.42 (C-5'''''), 25.78 (C-4'''''), 28.27 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.73 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 32.47 (NMe), 38.08 (C-3'''''), 38.21 (C-6'''), 39.47 (C-3), 41.40 (C-3'''''), 43.98 (C-3'''), 52.15 (C-4'''), 52.61 (C-2'''''), 53.02 (C-2'''''), 56.27 (C-2), 57.32 (C-2''), 62.06 (NOME), 82.86 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 118.14 (C-7'''), 125.77 (C-5'''''), 127.65 (C-4'), 128.14 (C-4'''''), 129.25 (C-2', C-6'), 129.32 (C-2'''''), C-6'''''), 129.64 (C-3'''''), C-5'''''), 130.43 (C-3', C-5'), 133.51 (C-4'''), 134.42 (C-6'''), 137.19 (C-1'''''), 137.95 (C-1'), 139.29 (C-3a'''), 154.79 (C-7a'''), 159.19 (C-2'''), 159.60 (Harnstoff-C), 172.19 (C-1''), 172.75 (C-1), 173.98 (C-1'''''). **MS** (ESI):  $m/z = 997.5$  [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 975.5008; gef.: 975.5008 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 97:3):  $R_f = 0.18$ .

*Analytische Daten des unterschüssigen Diastereomers:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 0.80$  (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, H-5'''''), 0.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, H-5'''''), 1.35 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''''), 1.36 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.45-1.56 (m, 3 H, H-3''''', H-4'''''), 1.73-1.83 (m, 1 H, H-5'''), 1.87-1.94 (m, 1 H, H-5'''), 1.99 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7'''), 2.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6'''), 2.50 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4'''), 2.65-3.04 (m, 6 H, H-3, H-3''', H-3'''''), 3.13 (s, 3 H, NMe), 3.26-3.34 (m, 1 H, H-6'''), 3.42-3.49 (m, 1 H, H-6'''), 3.54-3.58 (m, 1 H, H-4'''), 3.68-3.75 (m, 3 H, NOME), 4.10-4.15 (m, 1 H, H-2'''''), 4.37-4.43 (m, 2 H, H-2, H-2''), 5.07-5.13 (m, 1 H, H-2'''''), 7.12-7.28 (m, 10 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 12.51$  (C-7'''), 18.36 (C-4'''), 19.60 (C-6'''), 22.11 (C-5'''''), 22.97 (C-5'''), 23.17 (C-5'''''), 25.76 (C-4'''''), 28.26 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.71 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 32.48 (NMe), 37.72 (C-3'''''), 38.02 (C-6'''), 39.27 (C-3), 41.48 (C-3'''''), 43.79 (C-3'''), 52.13 (C-4'''), 52.64 (C-2'''''), 53.11 (C-2'''''), 56.12 (C-2), 56.39 (C-2''), 62.15 (NOME), 82.80 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 87.49 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'''), 118.16 (C-7'''), 125.78 (C-5'''''), 127.68 (C-4'), 129.14 (C-4'''''), 129.26 (C-2', C-6'), 130.29 (C-2'''''), C-6'''''), 130.40 (C-3'''''), C-5'''''), 130.47 (C-3', C-5'), 133.54 (C-4'''), 134.19 (C-6'''), 137.95 (C-1'''''), 138.41 (C-1'), 139.46 (C-3a'''), 155.02 (C-7a'''), 159.20 (C-2'''), 159.65 (Harnstoff-C), 172.71 (C-1''), 172.80 (C-1), 174.04 (C-1'''''). **MS** (ESI):  $m/z = 997.5$  [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 975.5008; gef.: 975.5013 [M + H]<sup>+</sup>. **DC** (Dichlormethan : Methanol 97:3):  $R_f = 0.23$ .

### 7.2.4.2.2.9 Versuch der Synthese von (2*S*,2''*S*,4''*S*,2''''*S*,2''''''*RS*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinidin-Leucin-Phenylalanin-CHO **74b**



#### Variante 1:

Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von (2*S*,2''*S*,4''*S*,2''''*S*,2''''''*RS*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinidin-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amid **133** (6.8 mg, überschüssiges Diastereomer aus Kap. 7.2.4.2.2.8) in abs. Tetrahydrofuran (1.4 mL) wurde bei 0 °C Lithiumaluminiumhydrid (3 mg, 0.08 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 30 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Zitronensäure (5 %, 5 mL) und Ethylacetat (20 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit wässriger gesättigter Natriumcarbonat- und Natriumchlorid-Lösung (je 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Dünnschichtchromatogramm (Dichlormethan : Methanol 95:5) des Rohproduktes (7.4 mg farbloses Öl) ergab mehrere Spots, und das Massenspektrum lieferte keinen Peak des gewünschten Produktes, stattdessen aber ein unbekanntes Nebenprodukt mit einem *m/z*-Verhältnis von 257.

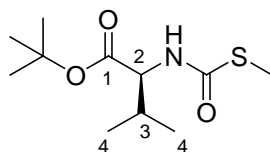
#### Variante 2:

Die Reaktion wurde analog zu Variante 1 durchgeführt. Es wurden 3.6 mg (unterschüssiges Diastereomer aus Kap. 7.2.4.2.2.8, Abweichung von der Variante 1) (2*S*,2''*S*,4''*S*,2''''*S*,2''''''*RS*)-*O*-*t*-Bu-Phenylalanin-N(C=O)N-(*N*<sup>2''''</sup>-Pbf)-Epicapreomycinidin-Leucin-Phenylalanin-Weinreb-Amid **133**, 1.3 mg (0.034 mmol) Lithiumaluminiumhydrid sowie 1.4 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 d bei Raumtemperatur

gerührt (Abweichung von der Variante 1). Das Dünnschichtchromatogramm (Dichlormethan : Methanol 95:5) des Rohproduktes (7.4 mg farbloses Öl) ergab mehrere Spots und das Massenspektrum lieferte keinen Peak des gewünschten Produktes.

## 7.2.5 Synthese diverser Reaktanden und Reagenzien

### 7.2.5.1 Synthese von (*S*)-*N*-(*S*-methylthiocarbonyl)-Valin-*tert*-butylester 52<sup>[57]</sup>

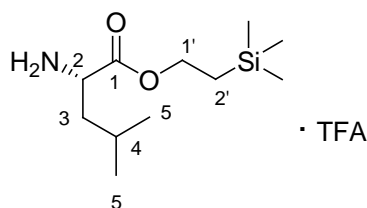


Zu einer Lösung von (*S*)-Valin-*tert*-butylester-hydrochlorid (1.88 g, 9.00 mmol) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) und Ethylacetat (50 mL) wurde bei Raumtemperatur Chlorameisensäurethiomethylester (1.00 g, 9.00 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methanol (5 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 2.23 g (8.99 mmol, 99 %) als gelber Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 0.94 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 1.46 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.08-2.19 (m, 1 H, H-3), 2.33 (s, 3 H, SMe), 4.43 (s<sub>br</sub>, 1 H, H-2), 5.93 (d<sub>br</sub>,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.36 (SMe), 17.50 (C-4), 18.84 (C-4), 28.00 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.68 (C-3), 59.02 (C-2), 78.74 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 167.97 (Thiocarbamat-C=O), 170.63 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z$  = 517.3 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 270.1134; gef.: 270.1138 [M + Na]<sup>+</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +44.1° (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3251, 2969, 1732, 1655, 1624, 1525, 1366, 1219, 1143, 853. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 10:1): R<sub>f</sub> = 0.39. **Smp.** = 34 °C.

### 7.2.5.2 Synthese von (S)-Leucintrimethylsilylethylester-trifluoracetat **131a**<sup>[152]</sup>



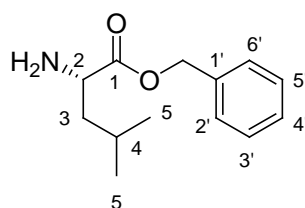
Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Sauerstoff auszuschließen.

Eine Mischung von (S)-N-Cbz-Leucintrimethylsilylethylester **131b** (1.32 g, 3.60 mmol), Trifluoressigsäure (411 mg, 278  $\mu$ L, 3.60 mmol) und Pd/C (383 mg) in abs. Methanol (36 mL) wurde bei Raumtemperatur 23 h unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 1.24 g (3.59 mmol, 100 %) als weißer Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.02 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.92 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 3 H, H-5), 0.94 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 3 H, H-5), 0.96-1.04 (m, 2 H, H-2'), 1.70-1.87 (m, 3 H, H-3, H-4), 3.88 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, H-2), 4.20-4.27 (m, 2 H, H-1'), 8.21 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -1.68 (SiMe<sub>3</sub>), 17.19 (C-2'), 21.75 (C-5), 22.09 (C-5), 24.30 (C-4), 39.63 (C-3), 51.56 (C-2), 65.12 (C-1'), 170.18 (C-1). <sup>19</sup>F-NMR (283 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -75.91. **MS** (ESI):  $m/z$  = 232.2 [M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 232.1727; gef.: 232.1730 [M + H]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{30}$  = +3.6° ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1733, 1665, 1250, 1201, 1174, 1137, 1042, 930, 834. **DC** (Petrolether : Ethylacetat 3:1):  $R_f$  = 0.27. **Smp.** = 85 °C.

### 7.2.5.3 Synthese von (S)-LeucinBenzylester **131d**<sup>[155]</sup>



Zu einer Lösung von (S)-Leucin **131e** (2.62 g, 20.0 mmol) in Dioxan und Wasser (60 mL, 2:1)

wurde bei Raumtemperatur verdünnte Natriumhydroxidlösung (1 M, 40 mL, 40 mmol) gegeben und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (4.93 g, 22.0 mmol) hinzugefügt, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 25 h gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit Wasser (40 mL) versetzt und mit Petrolether (4 × 80 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von Zitronensäure auf pH 3 eingestellt und mit Ethylacetat (2 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Das so erhaltene Rohprodukt (4.47 g von 4.60 g) in *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) aufgenommen, bei 0 °C mit Cäsiumcarbonat (6.52 g, 20.0 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 45 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C Benzylbromid (3.42 g, 2.38 mL, 20.0 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung zunächst 20 min bei 0 °C und dann 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung in Wasser (160 mL) gegeben und mit Petrolether (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (40 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (40 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt (5.68 g, 17.6 mmol, 91 % über 2 Stufen von **131e** als gelbes Öl) ohne weitere Reinigung verwendet. Zu einer Lösung von (*S*)-*N*-Boc-Leucinbenzylester (5.38 g, 16.7 mmol) in abs. Dichlormethan (140 mL) wurde unter Argon als Inertgas zum Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (16.0 mL, 23.6 g, 208 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung (2 × 30 mL), Wasser (30 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 1:1 → 1:3 → 1:5 → 0:1) gereinigt.

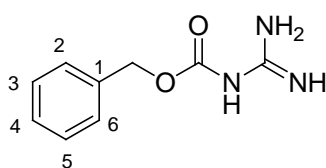
**Ausbeute:** 2.51 g (11.3 mmol, 68 %) als gelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-5), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-5), 1.41 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 8.6 Hz, 7.8 Hz, 1 H, H-3) 1.50 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 1.55 (ddd, *J* = 7.8 Hz, 7.7 Hz, 4.5 Hz, 1 H, H-3) 1.75 (ddq, *J* = 13.3 Hz, 7.7 Hz, 6.4 Hz, 1 H, H-4), 3.48 (dd, *J* = 8.6 Hz, 4.5 Hz, 1 H, H-2), 5.12 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 7.23-7.38 (m, 5 H, Ph-H). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =

21.83 (C-5), 22.96 (C-5), 24.74 (C-4), 43.98 (C-3), 52.92 (C-2), 66.47 (Bn-CH<sub>2</sub>), 128.06 (C-2', C-6'), 128.14 (C-4'), 128.42 (C-3', C-5'), 135.64 (C-1'), 176.27 (C-1). **MS** (ESI):  $m/z = 443.3$  [2M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI):  $m/z$ : ber.: 222.1489; gef.: 222.1489 [M + H]<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{23} = -46.5^\circ$  ( $c$  1.2, MeOH). **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2954, 1731, 1455, 1268, 1212, 1164, 1141, 961, 735, 696. **UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 258 (2.49). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1):  $R_f = 0.21$ .

## 7.2.5.4 Synthese von Guanidinylierungsreagenzien

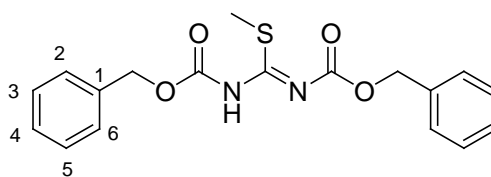
### 7.2.5.4.1 Synthese von *N*-Cbz-Guanidin 58c<sup>[121]</sup>



Zu einer Lösung von Guanidinhydrochlorid (8.94 g, 93.6 mmol) und Natriumhydroxid (4.15 g, 104 mmol) in Wasser (20 mL) wurde bei 5 °C eine Lösung von Benzylchlorformiat (2.56 g, 2.14 mL, 15.0 mmol) in Dioxan (17 mL) über 16 h getropft. Die Reaktionslösung wurde 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (10 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 × 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Umkristallisation aus Methanol/Dichlormethan gereinigt.

**Ausbeute:** 1.58 g (8.19 mmol, 55 %) als weißer Feststoff.

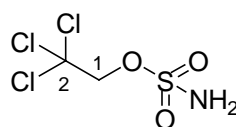
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4.98$  (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 6.96 (s<sub>br</sub>, 4 H, NH), 7.20-7.38 (m, 5 H, Ph-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 64.78$  (Cbz-CH<sub>2</sub>), 127.19 (C-2, C-6), 127.23 (C-4), 128.15 (C-3, C-5), 138.12 (C-1), 151.37 (Cbz-C=O), 163.00 (Cbz-C=O), 163.21 (Guanidin-C). **MS** (DCI):  $m/z = 194.2$  [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. **IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3407, 3028, 1739, 1379, 1293, 1228, 1217, 1066, 694, 527. **UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) [nm]: 217 (4.36), 258 (2.26). **DC** (Dichlormethan : Methanol 9:1):  $R_f = 0.18$ . **Smp.** = 144 °C.

7.2.5.4.2 Synthese von *N,N*-Bis-Cbz-*S*-methylthioharnstoff 33b

Zu einer Suspension von *S*-Methylisothioharnstoff-semisulfat (1.00 g, 3.57 mmol) und Natriumcarbonat (833 mg, 7.86 mmol) in Dioxan/Wasser (12 mL, 1:1) wurde bei 0 °C Benzylchlorformiat (2.23 mL, 2.67 g, 15.7 mmol) langsam getropft. Die Reaktionsmischung wurde 17 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0.1 M Salzsäurelösung (2 × 25 mL) sowie Wasser (2 × 25 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 10:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.56 g (4.36 mmol, 61 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.41 (s, 3 H, SMe), 5.17 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.42 (m, 10 H, Ph-H), 11.84 (s, 1 H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.65 (SMe), 67.99 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 68.35 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 128.19 (C-2, C-6), 128.42 (C-4), 128.63 (C-3, C-5), 134.47 (C-1), 135.65 (C-1), 151.37 (Cbz-C=O), 160.88 (Cbz-C=O), 172.67 (Thioharnstoff-C). **MS** (ESI): *m/z* = 381.1 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 381.0874; gef.: 381.0879 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 3062, 1746, 1567, 1417, 1237, 1171, 1055, 751, 692, 595. **UV** (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 261 (3.94), 230 (4.00). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 10:1): R<sub>f</sub> = 0.20. **Smp.** = 58 °C.

7.2.5.4.3 Synthese von 2,2,2-Trichlorethylsulfamat 125<sup>[146]</sup>

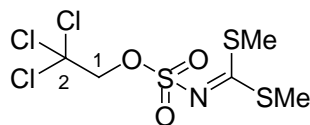


Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Ameisensäure (5.00 mL, 6.10 g, 131 mmol) wurde bei 0 °C langsam zu Chlorsulfonylisocyanat **124** (11.4 mL, 18.5 g, 131 mmol) gegeben. Nach starker Gasentwicklung erstarrte die Reaktionsmischung innerhalb von 5 min. Abs. Acetonitril (68 mL) wurde bei 0 °C hinzugefügt und die Reaktionslösung 18 h gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung von 2,2,2-Trichlorethanol (8.40 mL, 13.1 g, 87.6 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylacetamid (68 mL) langsam zugetropft und die Reaktionslösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung in Diethylether (100 mL) und Wasser (100 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser (100 mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 × 100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 3:1 → 2:1 → 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 16.4 g von verunreinigtem Produkt **125** als brauner Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.68 (s, 2 H, H-1), 5.28 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 78.68 (C-1), 93.12 (C-2). MS (ESI): *m/z* = 249.9 & 251.9 [M + Na]<sup>+</sup>. HR-MS (ESI): *m/z*: ber.: 249.8870; gef.: 249.8872 [M + Na]<sup>+</sup>, ber.: 251.8840; gef.: 251.8842 [M + Na]<sup>+</sup>. DC (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.68.

#### 7.2.5.4.4 Synthese von 2,2,2-Trichlorethyl-bis-(methylthio)-methylenulfamat **123a**<sup>[146]</sup>



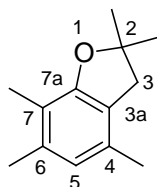
Zu einer Lösung von verunreinigtem 2,2,2-Trichlorethylsulfamat **125** (16.3 g) in *N,N*-Dimethylformamid (55 mL) wurden bei 0 °C Natriumhydroxidlösung (20 M, 5.0 mL, 100 mmol) und Kohlenstoffdisulfid (2.6 mL, 42 mmol) gegeben. Nach jeweils 15 min wurden zwei Portionen von 2.5 mL (50 mmol) Natriumhydroxidlösung und 1.3 mL (21 mmol) Kohlenstoffdisulfid bei 0 °C hinzugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und nach 2 h auf 0 °C abgekühlt. Dimethylsulfat (14.2 mL, 150 mmol) wurde bei 0 °C langsam zugetropft und die Reaktionslösung 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser (95 mL) langsam zugegeben und das Gemisch 17 h bei 5 °C gelagert. Der

ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und aus Methanol (150 mL) umkristallisiert.

**Ausbeute:** 11.2 g (34.7 mmol, 40 % über 2 Stufen) als brauner Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.60 (s, 6 H, Me), 4.68 (s, 2 H, H-1). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.58 (Me), 79.13 (C-1), 93.22 (C-2), 189.85 (Methylen-C). **MS** (ESI): *m/z* = 686.8 [2M + H]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 353.8624; gef.: 353.8616 [M + Na]<sup>+</sup>, ber.: 355.8594; gef.: 355.8584 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2970, 1738, 1434, 1365, 1217, 1007, 874, 770, 716, 527. **Smp.** = 67 °C.

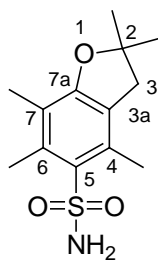
#### 7.2.5.4.5 Synthese von 2,2,4,6,7-Pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran **128**<sup>[148]</sup>



Zu einer Lösung von 2,3,5-Trimethylphenol **126** (5.56 g, 40.8 mmol) in Toluol (10 mL) wurden bei Raumtemperatur Isobutyraldehyd **127** (4.45 mL, 3.53 g, 49.0 mmol) und konz. Schwefelsäure (167 mg, 91.1 μL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h am Rückfluss mit Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 15:1 → 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 5.49 g (28.9 mmol, 71 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.46 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.07 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7), 2.14 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6), 2.19 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4), 2.90 (s, 2 H, H-3), 6.47 (s, 1 H, H-5). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.53 (CH<sub>3</sub>-7), 18.48 (CH<sub>3</sub>-6), 19.29 (CH<sub>3</sub>-4), 28.60 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 42.25 (C-3), 85.82 (C-2), 115.26 (C-7), 122.09 (C-5), 122.65 (C-3a), 131.14 (C-4), 136.36 (C-6), 157.28 (C-7a). **MS** (ESI): *m/z* = 213.1 [M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 191.1430; gef.: 191.1434 [M + H]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2969, 1738, 1455, 1365, 1283, 1217, 1083, 838, 780, 581. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 206 (4.69), 226 (3.84), 285 (3.29). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 10:1): R<sub>f</sub> = 0.78. **Smp.** = 49 °C.

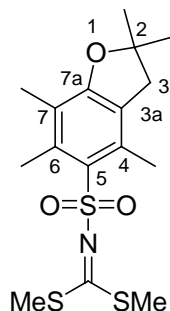
7.2.5.4.6 Synthese von 2,2,4,6,7-Pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamid **130**

Zu einer Lösung von 2,2,4,6,7-Pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonylchlorid **129** (183 mg, 0.635 mmol, kommerziell verfügbar) in Acetonitril (3.2 mL) wurde bei 0 °C konzentrierte wässrige Ammoniaklösung (30 %, 210 µL, 3.71 mmol) langsam getropft und die Reaktionslösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**Ausbeute:** 163 mg (0.606 mmol, 95 %) als weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.48 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7), 2.49 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-6), 2.57 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4), 2.98 (s, 2 H, H-3), 4.80 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.42 (CH<sub>3</sub>-7), 17.85 (CH<sub>3</sub>-4), 19.25 (CH<sub>3</sub>-6), 28.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.10 (C-3), 86.85 (C-2), 118.02 (C-7), 125.17 (C-5), 130.64 (C-3a), 132.93 (C-4), 138.49 (C-6), 159.59 (C-7a). **MS** (ESI): *m/z* = 561.2 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 292.0978; gef.: 292.0979 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): *v* (cm<sup>-1</sup>): 3277, 3015, 2970, 1738, 1366, 1228, 1217, 1093, 645, 521. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 216 (4.63), 252 (4.00). **Smp.** = 188 °C.

#### 7.2.5.4.7 Synthese von Dimethyl-2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl-sulfonylcarbonimidodithioat **123b**



Die Reaktion wurde unter Argon als Inertgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Zu einer Lösung von 2,2,4,6,7-Pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran **128** (5.31 g, 27.9 mmol) in absolutem Dichlormethan (140 mL) wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von Chlorsulfonsäure (2.80 mL, 4.88 g, 41.9 mmol) in absolutem Dichlormethan (40 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei 0 °C und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung in gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (150 mL) gegossen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **129** (8.63 g) in Acetonitril (150 mL) aufgenommen und bei 0 °C mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung (30 %, 9.5 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser (100 mL) und Ethylacetat (150 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 75 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **130** (5.80 g) wurde unter Argon als Inertgas in absolutem *N,N*-Dimethylformamid (140 mL) aufgenommen. Bei 0 °C wurde Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 3.35 g, 83.8 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung 45 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C gekühlt, Kohlenstoffdisulfid (5.06 mL, 6.37 g, 83.8 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung 20 min bei 0 °C und 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde bei 0 °C Methyljodid (5.24 mL, 11.9 g, 83.8 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung 13 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (250 mL) und Diethylether (250 mL) beendet. Die organische Phase

wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (3 x 75 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether : Ethylacetat 4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 4.74 g (12.7 mmol, 45 % über 3 Stufen von **128**) als gelber Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-7), 2.50 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>-6, SMe), 2.54 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-4), 2.95 (s, 2 H, H-3). **<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.38 (CH<sub>3</sub>-7), 16.33 (SMe), 18.10 (CH<sub>3</sub>-4), 19.15 (CH<sub>3</sub>-6), 28.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.02 (C-3), 86.80 (C-2), 117.78 (C-7), 124.86 (C-5), 129.74 (C-3a), 133.82 (C-4), 139.58 (C-6), 159.72 (C-7a), 181.73 ((MeS)<sub>2</sub>C=N). **MS** (ESI): *m/z* = 769.2 [2M + Na]<sup>+</sup>. **HR-MS** (ESI): *m/z*: ber.: 396.0732; gef.: 396.0734 [M + Na]<sup>+</sup>. **IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>): 2974, 1738, 1573, 1469, 1302, 1132, 820, 782, 644, 539. **UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) [nm]: 214 (4.35), 260 (4.03). **DC** (Petrolether : Ethylacetat 1:1): R<sub>f</sub> = 0.62. **Smp.** = 126 °C.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Bundesministerium für Gesundheit, *DART – Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie*, Berlin **2011**.
- [2] H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein, *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Aufl., Thieme, Stuttgart **2006**, 123-125.
- [3] W. Köhler, H. J. Eggers, B. Fleischer, *Medizinische Mikrobiologie*, 8. Aufl., Elsevier, München **2001**, 200.
- [4] A. Fleming; On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*; *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.
- [5] H. W. Florey, E. Chain, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, A.G. Sanders; Penicillin as a chemotherapeutic agent; *Lancet* **1940**, 226-228.
- [6] G. Taubes; The bacteria fight back; *Science* **2008**, *321*, 356-361.
- [7] <http://74.125.39.104/search?q=cache:7WMJUYrOFFsJ:www.helmholtz-muenchen.de/fileadmin/FLUGS/PDF/Themen/Krankheitsbilder/Antibiotika.End.pdf+helmholtz+-+antibiotika&hl=de&ct=clnk&cd=4&gl=de> (Letzer Zugriff: 25.1.2012).
- [8] C. Walsh; Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance; *Nature* **2000**, *406*, 775-781.
- [9] <http://www.gesundzuhaus.de/antibiotika-resistenz/was-bedeutet-antibiotika-resistenz/> (Letzer Zugriff: 25.1.2012).
- [10] T. Fischer, S. Fischer, M. M. Kochen, E. Hummers-Pradier; Influence of patient symptoms and physical findings on general practitioners' treatment of respiratory tract infections: a direct observation study; *BMC. Fam. Pract.* **2005**, *6*, 6.
- [11] R. Gonzales, J. F. Steiner, M. A. Sande; Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians; *JAMA* **1997**, *278*, 901-904.
- [12] K. Nink, H. Schröder; Antibiotika maßvoll einsetzen; *Gesundheit und Gesellschaft* **2003**, *6*, 14-15.
- [13] <http://www.pflegen-online.de/nachrichten/aktuelles/mrsa-multiresistente-krankheitserreger-rki.htm> (Letzer Zugriff: 25.1.2012).
- [14] ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. *Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*, Stockholm, **2011**.

- [15] A. Kintrup, *MRSA in der ambulanten Versorgung*; Tag der Niedergelassenen, Berlin, **2011**.
- [16] EARSS Management Team; EARSS Annual Report 2005 – On-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, National Institute for Public Health and the Environment, **2005**, 1-147.
- [17] C. Walsh; Where will new antibiotics come from?; *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 65-70.
- [18] K. I. Kimura, T. D. H. Bugg; Recent advances in antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall biosynthesis; *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 252-273.
- [19] C. Gram; Über die isolirte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparaten; *Fortschritte der Medicin.* **1884**, *2*, 85-189.
- [20] E. Sauvage, F. Kerff, M. Terrak, J.A. Ayala, P. Charlier; The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis; *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 234-258.
- [21] A. Bouhss, M. Crouvoisier, D. Blanot, D. Mengin-Lecreulx; Purification and Characterization of the Bacterial *MraY* Translocase Catalyzing the First Membrane Step of Peptidoglycan Biosynthesis; *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 29974-29980.
- [22] Y. Ma, D. Münch, T. Schneider, H.-G. Sahl, A. Bouhss, U. Ghoshdastider, J. Wang, V. Dötsch, X. Wang, F. Bernhard; Preparative Scale Cell-free Production and Quality Optimization of *MraY* Homologues in Different Expression Modes; *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 38844-38853.
- [23] J. van Heijenoort; Recent advances in the formation of the bacterial peptidoglycan monomer unit; *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 503-519.
- [24] W. Vollmer, D. Blanot, M. A. de Pedro; Peptidoglycan structure and architecture; *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 149-167.
- [25] D. S. Boyle, W. D. Doachie; *MraY* Is an Essential Gene for Cell Growth in *Escherichia coli*; *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 6429-6432.
- [26] J. A. Thanassi, S. L. Hartmann-Neumann, T. J. Dougherty, B. A. Dougherty, M. J. Pucci; Identification of 113 conserved essential genes using a high-throughput gene disruption system in *Streptococcus pneumoniae*; *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 3152-3162.
- [27] J. N. Umbreit, J. L. Strominger; Complex lipid requirements for detergent-solubilized phosphoacetylmuramyl-pentapeptide transferase from *Micrococcus luteus*; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1972**, *69*, 1972-74.
- [28] D. D. Pless, F. C. Neuhaus; Initial membrane reaction in peptidoglycan synthesis. Lipid dependence of phospho-*N*-acetylmuramyl-pentapeptide translocase (exchange reaction); *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 1568-1576.

- [29] A. Geis, R. Plapp; Phospho-*N*-acetylmuramoylpentapeptide-transferase of *Escherichia coli* K12; Properties of the membrane-bound and the extracted and partially purified enzyme; *Biochim. Biophys. Acta* **1978**, 527, 414-424.
- [30] F. C. Neuhaus; Initial translocation reaction in the biosynthesis of peptidoglycan by bacterial membranes; *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 297-303.
- [31] M. G. Heydanek, Jr., W. G. Struve, F. C. Neuhaus; Initial state in peptidoglycan synthesis. III. Kinetics and uncoupling of phospho-*N*-acetylmuramyl-pentapeptide translocase (uridine 5'-phosphate); *Biochemistry* **1969**, 8, 1214-1221.
- [32] M. Ikeda, M. Wachi, H. K. Jung, F. Ishino, M. Matsuhashi; The *Escherichia coli mraY* gene encoding UDP-*N*-acetylmuramoyl-pentapeptide: undecaprenyl-phosphate phospho-*N*-acetylmuramoyl-pentapeptide transferase; *J. Bacteriol.* **1991**, 173, 1021-1026.
- [33] M. Ikeda, M. Wachi, F. Ishino, M. Matsuhashi; Nucleotide sequence involving *murG* and *murC* in the *mra* gene cluster region of *Escherichia coli*; *Nucleic Acids Res.* **1990**, 18, 4014.
- [34] H. Hara, S. Yasuda, K. Horiuchi, J. T. Park; A promoter for the first nine genes of the *Escherichia coli mra* cluster of cell division and cell envelope biosynthesis genes, including *ftsI* and *ftsW*; *J. Bacteriol.* **1997**, 179, 5802-5811.
- [35] D. Mengin-Lecreulx, J. Ayala, M. Bouhss, J. van Heijenoort, C. Parquet, H. Hara; Contribution of the P<sub>*mra*</sub> Promoter to Expression of Genes in the *Escherichia coli mra* Cluster of Cell Envelope Biosynthesis and Cell Division Genes; *J. Bacteriol.* **1998**, 180, 4406-4412.
- [36] W. A. Weppner, F. C. Neuhaus; Initial membrane reaction in peptidoglycan synthesis. Interaction of lipid with phospho-*N*-acetylmuramyl-pentapeptide translocase; *Biochim. Biophys. Acta* **1979**, 552, 418-427.
- [37] A. Bouhss, D. Mengin-Lecreulx, D. Le Beller, J. van Heijenoort; Topological analysis of the *MraY* protein catalysing the first membrane step of peptidoglycan synthesis; *Mol. Microbiol.* **1999**, 34, 576-585.
- [38] A. O. Amer, M. A. Valvano; Conserved amino acid residues found in a predicted cytosolic domain of the lipopolysaccharide biosynthetic protein WecA are implicated in the recognition of UDP-*N*-acetylglucosamine; *Microbiology* **2001**, 147, 3015-3025.
- [39] A. J. Lloyd, P. E. Brandish, A. M. Gilbey, T. D. H. Bugg; Phospho-*N*-Acetyl-Muramyl-Pentapeptide Translocase from *Escherichia coli*: Catalytic Role of Conserved Aspartic Acid Residues; *J. Bacteriol.* **2004**, 186, 1747-1757.
- [40] B. Al-Dabbagh, X. Henry, M. El Ghachi, G. Auger, D. Blanot, C. Parquet, D. Mengin-Lecreulx, A. Bouhss; Active Site Mapping of MraY, a Member of the Polyprenyl-phosphate *N*-Acetylhexosamine 1-Phosphate Transferase Superfamily, Catalyzing the First Membrane Step of



Peptidoglycan Biosynthesis; *Biochemistry* **2008**, *47*, 8919-8928.

[41] M. D. F. S. Barbosa, H. O. Ross, M. C. Hillman, R. P. Meade, M. G. Kurilla; A Multitarget Assay for Inhibitors of Membrane-Associated Steps of Peptidoglycan Biosynthesis; *Anal. Biochem.* **2002**, *306*, 17-22.

[42] A. A. Brandstrom, S. Midha, C. B. Longley, K. Han, E. R. Baizman, H. R. Axelrod; Assay for Identification of Inhibitors for Bacterial *MraY* Translocase or *MurG* Transferase; *Anal. Biochem.* **2000**, *280*, 315-319.

[43] B. Chandrakala, B. C. Elias, U. Mehra, N. S. Umapathy, P. Dwarakanath, T. S. Balganes, S. M. de Sousa; Novel Scintillation Proximity Assay for Measuring Membrane-Associated Steps of Peptidoglycan Biosynthesis in *Escherichia coli*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 768-775.

[44] S. A. Hyland, M. S. Anderson; A high-throughput solid-phase extraction assay capable of measuring diverse polyprenyl phosphate: sugar-1-phosphate transferases as exemplified by the *WecA*, *MraY*, and *MurG* proteins; *Anal. Biochem.* **2003**, *317*, 156-164.

[45] L. E. Zawadzke, W. Ping, L. Cook, L. Fan, M. Casperson, M. Kishnani, D. Calambur, S. J. Hofstead, R. Padmanabha; Targeting the *MraY* and *MurG* bacterial enzymes for antimicrobial therapeutic intervention; *Anal. Biochem.* **2003**, *314*, 243-252.

[46] T. Stachyra, C. Dini, P. Ferrari, A. Bouhss, J. van Heijenoort, D. Mengin-Lecreux, D. Blanot, J. Bilton, D. Le Beller; Fluorescence Detection-Based Functional Assay for High-Throughput Screening for *MraY*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 897-902.

[47] S. Ha, E. Chang, M. C. Lo, H. Men, P. Park, M. Ge, S. Walker; The Kinetic Characterization of *Escherichia coli* *MurG* Using Synthetic Substrate Analogues; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8415-8426.

[48] L. Chen, H. Men, S. Ha, X. Y. Ye, L. Brunner, Y. Hu, S. Walker; Intrinsic Lipid Preferences and Kinetic Mechanism of *Escherichia coli* *MurG*; *Biochemistry* **2002**, *41*, 6824-6833.

[49] G. Auger, J. van Heijenoort, D. Mengin-Lecreux, D. Blanot; A *MurG* assay which utilises a synthetic analogue of lipid I; *FEMS Microbiol. Lett.* **2003**, *219*, 115-119.

[50] S. Ravishankar, V. Prasanna Kumar, B. Chandrakala, R. K. Jha, S. M. Solapure, S. M. de Sousa; Scintillation Proximity Assay for Inhibitors of *Escherichia coli* *MurG* and, Optionally, *MraY*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 1410-1418.

[51] K. Kimura, T.D. Bugg; Recent advances in antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall biosynthesis; *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 252-273.

[52] M. Winn, R.J. Goss, K. Kimura, T.D. Bugg; Antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall assembly: recent advances in structure-function studies and nucleoside biosynthesis; *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 279-304.

- [53] L. A. McDonald, L. R. Barbieri, G. T. Carter, E. Lenoy, J. Lotvin, P. J. Petersen, M. M. Siegel, G. Singh, R. T. Williamson; Structures of the Muraymycins, Novel Peptidoglycan Biosynthesis Inhibitors; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10260-10261.
- [54] Y. I. Lin, Z. Li, G. D. Francisco, L. A. McDonald, R. A. Davis, G. Singh, Y. Yang, T. S. Mansour; Muraymycins, novel peptidoglycan biosynthesis inhibitors: semisynthesis and SAR of their derivatives; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2341-2344.
- [55] A. Yamashita, E. B. Norton, P. J. Petersen, B. A. Rasmussen, G. Singh, Y. Yang, T. S. Mansour, D. M. Ho; Muraymycins, novel peptidoglycan biosynthesis inhibitors: synthesis and SAR of their analogues; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3345-3350.
- [56] T. Tanino, S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda; Synthetic study of muraymycins using Ugi-four component reaction; *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2008**, *52*, 557-558.
- [57] T. Tanino, S. Ichikawa, M. Shiro, A. Matsuda; Total Synthesis of (-)-Muraymycin D2 and its Epimer; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1360-1377.
- [58] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda; Synthesis of Caprazamycin Analogues and Their Structure-Activity Relationship for Antibacterial Activity; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 569-577.
- [59] T. Tanino, S. Ichikawa, B. Al-Dabbagh, A. Bouhss, A. Matsuda; Synthesis and biological evaluation of muraymycin analogues active against anti-drug-resistant bacteria; *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 258-262.
- [60] <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/slides/3621s1d/sld036.htm> (Letzter Zugriff: 28.12.2011)
- [61] T. Tanino, B. Al-Dabbagh, D. Mengin-Lecreulx, A. Bouhss, H. Oyama, S. Ichikawa, A. Matsuda; Mechanistic Analysis of Muraymycin Analogues: A Guide to the Design of MraY Inhibitors; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8421-8439.
- [62] S. Nomoto, T. Teshima, T. Wakamiya, T. Shiba; Total synthesis of capreomycin; *Tetrahedron* **1978**, *34*, 921-927.
- [63] H. Yoshioka, T. Aoki, H. Goko, K. Nakatsu, T. Noda, H. Sakakibara, T. Take, A. Nagata, J. Abe, T. Wakamiya, T. Shiba, T. Kaneko; Chemical studies on tuberactinomycin. II. The structure of tuberactinomycin O; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *23*, 2043-2046.
- [64] N. Rastogi, V. Labrousse, K. S. Goh; In Vitro Activities of Fourteen Antimicrobial Agents Against Drug Susceptible and Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and Comparative Intracellular Activities Against the Virulent H37Rv Strain in Human Macrophages; *Curr. Microbiol.* **1996**, *33*, 167-175.
- [65] K. Tatsuta, N. Mikami, K. Fujimoto, S. Umezawa; The structure of Chymostatin, a Chymotrypsin inhibitor; *J. Antibiot.* **1973**, *26*, 625-646.

- [66] A. Okura, H. Morishima, T. Takita, T. Aoyagi, T. Takeuchi, H. Umezawa; Structure of elastatinal, an elastase inhibitor of microbial origin; *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 337-339.
- [67] E. B. Herr, Jr.; Chemical and biological properties of capreomycin and other peptide antibiotics; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1962**, 201-202.
- [68] B. W. Bycroft, L. R. Croft, A. W. Johnson, T. Webb; The structure, stereochemistry and reactions of the guanidine moiety of viomycin; *J. Antibiot.* **1969**, *22*, 133-134.
- [69] B. W. Bycroft, D. Cameron, A. W. Johnson; Synthesis of capreomycin and epicapreomycin, the epimers of  $\alpha$ -(2-iminohexahydropyrimid-4-yl)glycine; *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3040-3047.
- [70] A. Yamashita, E. B. Norton, T. S. Mansour; Improved procedures for preparation of racemic capreomycin; *Synth. Commun.* **2004**, *5*, 795-803.
- [71] T. Shiba, T. Ukita, K. Mizuno, T. Teshima, T. Wakamiya; Total synthesis of L-Capreomycin; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2681-2684.
- [72] T. Teshima, K. Konishi, T. Shiba; Synthesis of L-Epicapreomycin; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 508-511.
- [73] T. Wakamiya, K. Mizuno, T. Ukita, T. Teshima, T. Shiba; Chemical Studies on Tuberactinomycin. XIV. Novel Synthesis of DL-Capreomycin; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 850-854.
- [74] D. E. DeMong, R. M. Williams; The asymmetric synthesis of (2*S*,3*R*)-capreomycin; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3529-3532.
- [75] D. E. DeMong, R. M. Williams; Asymmetric Synthesis of (2*S*,3*R*)-Capreomycin and the Total Synthesis of Capreomycin IB; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8561-8565.
- [76] B. W. Bycroft, T. J. King; Crystal structure of streptolidine, a guanidine-containing amino-acid; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 652-653.
- [77] M. D. Jackson, S. J. Gould, T. M. Zabriskie; Studies on the Formation and Incorporation of Streptolidine in the Biosynthesis of the Peptidyl Nucleoside Antibiotic Streptothricin F; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2934-3941.
- [78] T. Tanino, S. Ichikawa, A. Matsuda; Synthesis of L-epi-Capreomycin Derivatives via C-H Amination; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4028-4031.
- [79] X. Yin, T. M. Zabriskie; *VioC* is a Non-Heme Iron,  $\alpha$ -Ketoglutarate-Dependent Oxygenase that Catalyzes the Formation of 3*S*-Hydroxy-L-Arginine during Viomycin Biosynthesis; *ChemBioChem* **2004**, *5*, 1274-1277.
- [80] J. Ju, S. G. Ozanick, B. Shen, M. G. Thomas; Conversion of (2*S*)-Arginine to (2*S*,3*R*)-Capreomycin by *VioC* and *VioD* from the Viomycin Biosynthetic Pathway of

- Streptomyces* sp. Strain ATCC11861; *ChemBioChem* **2004**, *5*, 1281-1285.
- [81] S. J. Gould, J. Lee, J. Wityak; Biosynthesis of Streptothricin F. 7. The Fate of the Arginine Hydrogens; *Bioorg. Chem.* **1991**, *19*, 333-350.
- [82] X. Yin, K. L. McPhail, K.-J. Kim, T. M. Zabriskie; Formation of the Nonproteinogenic Amino Acid 2*S*,3*R*-Capreomycidine by VioD from the Viomycin Biosynthesis Pathway; *ChemBioChem* **2004**, *5*, 1278-1281.
- [83] L. Cheng, W. Chen, L. Zhai, D. Xu, T. Huang, S. Lin, X. Zhou, Z. Deng; Identification of the gene cluster involved in muraymycin biosynthesis from *Streptomyces* sp. NRRL 30471; *Mol. BioSyst.* **2011**, *7*, 920-927.
- [84] M. Büschleb, Diplomarbeit, Georg-August Universität Göttingen, **2008**.
- [85] J. Wityak, S. J. Gould, S. J. Hein, D. A. Keszler; A 1,3-dipolar cycloaddition route to the 3(*R*)- and 3(*S*)-hydroxy-2(*S*)-arginines; *J. Org. Chem.* **1987**, *11*, 2179-2183.
- [86] Y. Yonezawa, T. Hirotsuki, T. Hayashi, C.-G. Shin; Convenient Synthesis and Conversion of a (*Z*)- $\alpha,\beta$ -Didehydroornithine Derivative to  $\alpha,\beta$ -Didehydrokyotorphin; *Synthesis* **2000**, *1*, 144-148.
- [87] C.G. Shin, Y. Yonezawa, E. Watanabe; Convenient Synthesis and Reaction of various kinds of  $\alpha,\beta$ -Dehydroglutamic acid derivatives; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 85-88.
- [88] C.G. Shin, M. Seki, N. Takahashi; Novel and selective enzymatic Hydrolysis of  $\gamma$ -Ester of Dimethyl  $\alpha,\beta$ -Dehydroglutamate with  $\alpha,\beta$ -Chymotrypsin A; *Chem. Lett.* **1990**, 2089-2090.
- [89] J. H. Jones; The terminology of guanidine formation; *J. Pept. Sci.* **2002**, *8*, 285-287.
- [90] K. Feichtinger, H. L. Sings, T. J. Baker, K. Matthews, M. Goodman; Triurethane-Protected Guanidines and Triflyldiurethane-Protected Guanidines: New Reagents for Guanidinylation Reactions; *J. Org. Chem.* **1998**, *23*, 8432-8439.
- [91] A. W. Konradi, S. J. Kemp, S. F. Pedersen; Pinacol Cross Coupling of 2-[*N*-(Alkoxy-carbonyl)amino] Aldehydes and Aliphatic Aldehydes by  $[V_2Cl_3(THF)_6]_2[Zn_2Cl_6]$ . Synthesis of *syn,syn*-3-[*N*-(Alkoxy-carbonyl)amino] 1,2-Diols; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1316-1323.
- [92] D. E. DeMong, R. M. Williams; An Efficient Asymmetric Synthesis of (2*S*,3*S*)- and (2*R*,3*R*)- $\beta$ -Hydroxyornithine; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 183-185.
- [93] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild; Amino Acids and Peptides; XLIII. Dehydroamino Acids; XVIII. Synthesis of Dehydroamino Acids and Amino Acids from *N*-Acyl-2-(dialkyloxyphosphinyloxy)-glycine Esters; *Synthesis* **1984**, 53-60.
- [94] U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mangold, R. Meyer, B. Riedel; Diastereoselective Formation of (*Z*)-Didehydroamino Acid Esters; *Synthesis* **1992**, 487-491.
- [95] Z. Tian, P. Edwards, R. W. Roeske; Synthesis of optically pure C $^{\alpha}$ -methyl-arginine; *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1992**, *40*, 119-126.

- [96] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento; Michael addition of thiols, carbon nucleophiles and amines to dehydroamino acid and dehydropeptide derivatives; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, *12*, 3167-3173.
- [97] M. Perez, R. Pleixats; FeCl<sub>3</sub>-Catalyzed Conjugate Addition of Secondary Amines, Imidazole and Pyrazole 2-Acetamidoacrylate. Preparation of  $\beta$ -Dialkylamino- $\alpha$ -alanine and  $\beta$ -(*N*-Heteroaryl)- $\alpha$ -alanine Derivatives; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8355-8362.
- [98] T. Inokuma, Y. Hoashi, Y. Takemoto; Thiourea-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Activated Methylene Compounds to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imides: Dual Activation of Imide by Intra- and Intermolecular Hydrogen Bonding; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413-9419.
- [99] J. N. Hernandez, V. S. Martin; First Practical Protection of  $\alpha$ -Amino Acids as *N,N*-Benzyloxycarbonyl Derivatives; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3590-3592.
- [100] R. Mazurkiewicz, A. Kuznik, M. Grymel, N. Kuznik; <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic criteria for the configuration of *N*-acetyl- $\alpha,\beta$ -dehydro- $\alpha$ -amino acid esters; *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 36-40.
- [101] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento; High yielding synthesis of dehydroamino acid and dehydropeptide derivatives; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, *10*, 3697-3703.
- [102] A. J. Davies, A. S. R. Donald, R. E. Marks; The Acid-catalysed Decomposition of Some  $\beta$ -Azido-carbonyl Compounds; *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2109-2112.
- [103] C. Baumgartner, C. Eberle, F. Diederich, S. Lauw, F. Rohdich, W. Eisenreich, A. Bacher; Structure-Based Design and Synthesis of the First Weak Non-Phosphate Inhibitors for IspF, an Enzyme in the Non-Mevalonate Pathway of Isoprenoid Biosynthesis; *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1043-1068.
- [104] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda; 1*H*-Pyrazole-1-carboxamidinium Hydrochloride: An Attractive Reagent for Guanylation of Amines and Its Application to Peptide Synthesis; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2497-2502.
- [105] L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [106] J. D'Ans, E. Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, 4. Aufl. Bd. II, Springer-Verlag, Berlin, **1964**.
- [107] H. J. Dengler, M. Eichelbaum, J. Hengstmann, J. Wieber; Pharmacokinetic Studies in Man with Sparteine; *Pharmacologia Clinica* **1970**, *2*, 189-195.
- [108] R. W. Sabnis, *Handbook of acid-base indicators*, CRC Press, San Francisco, **2007**.
- [109] R. Varala, R. Enugala, S. R. Adapa; Molecular Iodine-Catalyzed Efficient *N*-Cbz Protection of Amines; *J. Iran. Chem. Soc.* **2007**, *4*, 370-374.

- [110] X. Zhang, W. A. van der Donk; On the Substrate Specificity of Dehydration by Lactacin 481 Synthetase; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2212-2213.
- [111] T. Bretschneider, W. Miltz, P. Münster, W. Steglich; New syntheses of  $\alpha$ -amino acids based on *N*-acylamino acetates; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5403-5414.
- [112] H. K. Chenault, J. Dahmer, G. M. Whitesides; Kinetic Resolution of Unnatural and Rarely Occurring Amino Acids: Enantioselective Hydrolysis of *N*-Acyl Amino Acids Catalyzed by Acylase I; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6354-6364.
- [113] A. Dondoni, D. Perrone; Synthesis of 1,1-Dimethylethyl-(*S*)-4-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate; *Org. Synth.* **2000**, *77*, 64-70.
- [114] P. Garner, J. M. Park; The Synthesis and Configurational Stability of Differentially Protected  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -amino Aldehydes; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364.
- [115] P. Garner, J. M. Park; 1,1-Dimethylethyl-(*S*)- or 1,1-Dimethylethyl-(*R*)-4-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate: A useful Serinal Derivative; *Org. Synth.* **1992**, *70*, 18-24.
- [116] W. R. Roush, J. A. Hunt; Asymmetric Allylboration of 2-*N*,3-*O*-Isopropylidene-*N*-Boc-*L*-serinal: Diastereoselective Synthesis of the Calicheamicin  $\gamma_1^1$  Amino Sugar; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 798-806.
- [117] M. Bremerich, Bachelorarbeit, Georg August Universität Göttingen, **2011**.
- [118] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn; Nuclear magnetic resonance spectral assignments from nuclear Overhauser effects; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250-5251.
- [119] A. Lemke, M. Büschleb, C. Ducho; Concise synthesis of both diastereomers of 3-hydroxy-*L*-arginine; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 208-214.
- [120] S. De Jonghe, I. Van Overmeire, S. Van Calenbergh, C. Hendrix, R. Busson, D. De Keukeleire, P. Herdewijn; Synthesis of Fluorinated Sphinganine and Dihydroceramide Analogues; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *18*, 3177-3183.
- [121] C. Schmuck, V. Bickert, M. Merschky, L. L. Geiger, D. Rupprecht, J. Dudaczek, P. Wich, T. Rehm, U. Machon; A Facile and Efficient Multi-Gram Synthesis of *N*-Protected 5-(Guanidinocarbonyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylic Acids; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2*, 324-329.
- [122] P. A. Procopiou, P. C. Cherry, M. J. Deal, R. B. Lamont; A Reinvestigation of the Synthesis of *trans*-( $\pm$ )-1,2,3,4,4a,10a-Hexahydro[1,4]benzodioxino[2,3-*c*]pyridine; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, *18*, 1773-1777.
- [123] C. Palomo, F. P. Cossio, C. Cuevas, B. Lecea, A. Mielgo, P. Roman, A. Luque, M. Martinez-Ripoll; Contribution to the development of new substitution patterns of optically active  $\beta$ -lactams: synthesis of homochiral 4-(1-aminoalkyl)azetidin-2-ones from *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)  $\alpha$ -amino aldehyde-derived imines via asymmetric Staudinger reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360-

9369.

[124] S. K. Chattopadhyay, K. Sarkar, L. Thander, S. P. Roy; A stereodivergent route to epimeric 2-piperidinylglycines: application to the synthesis of carbocyclic  $\beta$ -lactam derivatives; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6113-6116

[125] K. S. Feldman, P. A. Mingo, P. C. D. Hawkins; Alkylidenecarbene Insertion into a Nitrogen Lone Pair: An Unexpected Synthesis of Dihydropyrroles from Alkynyliodonium Salts; *Heterocycles* **1999**, *51*, 1283-1294.

[126] F. Ting, Bachelorarbeit, Georg August Universität Göttingen, **2010**.

[127] F. Henin, E. Mahuet, C. Muller, J. Muzart; A Simple Method to prepare Homoallylic Amines from Secondary Homoallylic Mesylates; *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1331-1338.

[128] L. Cappanini, C. Cimarelli, S. Giuli, G. Palmieri, M. Petrini; Stereoselective Synthesis of Vicinal Aminodiols, Diamines and Diaminols by the Use of Enantiopure Aldehydes in the Three-Component Aromatic Mannich-Type Reaction; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1022-1029.

[129] C. Palomo, J. M. Aizpurua, E. Balentová, A. Jimenez, J. Oyarbide, R. M. Fratila, J. Ignacio Miranda; Synthesis of  $\beta$ -Lactam Scaffolds for Ditopic Peptidomimetics; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 101-104.

[130] D. Yang, C. Zhang; Ruthenium-Catalyzed Oxidative Cleavage of Olefins to Aldehydes; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.

[131] H. U. Kaniskan, P. Garner; An Efficient Synthetic Approach to Cyanocycline A and Bioxalomycin  $\beta$ 2 via [C+NC+CC] Coupling; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15460-15461.

[132] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, G. C. Freestone, S. H. Lee, X. Alvarez-Mico; New synthetic technology for the construction of *N*-hydroxyindoles and synthesis of nocathiacin I model systems; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6088-6114.

[133] J. Chen, X. Chen, M. Bois-Choussy, J. Zhu; Total Synthesis of Ecteinasidin 743; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87-89.

[134] M. Shindo, K. Ohtsuki, K. Shishido; Asymmetric inverse electron-demand 1,3-dipolar cycloaddition of ynolates with a chiral nitron derived from L-serine leading to  $\beta$ -amino acid derivatives; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2821-2831.

[135] N. Okamoto, O. Hara, K. Makino, Y. Hamada; Stereoselective synthesis of (3*S*,4*R*)-3,4-dimethyl-(*S*)-glutamine and the absolute stereochemistry of the natural product from papuamides and callipeltin; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1353-1358.

[136] M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider; Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids with Sodium Chlorite Catalyzed by TEMPO and Bleach; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.

- [137] C. C. Brazel, Dissertation, Universität Göttingen, **2008**.
- [138] C. Taillier, V. Bellosta, C. Meyer, J. Cossy; Synthesis of  $\omega$ -Hydroxy Ketones from  $\omega$ -Benzyloxy Weinreb Amides by Using a Chemoselective Nucleophilic Addition/Birch Reduction Process; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2145-2147.
- [139] J. Shimokawa, T. Ishiwata, K. Shirai, H. Koshino, A. Tanatani, T. Nakata, Y. Hashimoto, K. Nagasawa; Total Synthesis of (+)-Batzelladine A and (-)-Batzelladine D, and Identification of Their Target Protein; *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6878-6888.
- [140] Y. Fan, B. L. Gaffney, R. A. Jones; Transient Silylation of the Guanosine O6 and Amino Groups facilitates *N*-Acylation; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2555-2557.
- [141] R. Nygaard Monrad, C. Bressen Pipper, R. Madsen; Synthesis of Calystegine A<sub>3</sub> from Glucose by the Use of Ring-closing Metathesis; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *20*, 3387-3395.
- [142] J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List; Proline-catalysed Mannich reactions of acetaldehyde; *Nature* **2008**, *452*, 453-455.
- [143] J. Vidal, S. Damestoy, L. Guy, J-C Hannachi, A. Aubry, A. Collet; *N*-Alkyloxycarbonyl-3-aryloxaziridines: Their Preparation, Structure, and Utilization as Electrophilic Amination Reagents; *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1691-1709.
- [144] A. L. Tillman, J. Ye, D. J. Dixon; Direct enantio- and diastereoselective Mannich reactions of malonate and  $\beta$ -keto esters with *N*-Boc and *N*-Cbz aldimines catalysed by a bifunctional cinchonine derivative; *Chem. Commun.* **2006**, *11*, 1191-1193.
- [145] S. Kwon, A. G. Myers; Synthesis of (-)-Quinocarcin by Directed Condensation of  $\alpha$ -Amino Aldehydes; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16796-16797.
- [146] M. Kim, J. V. Mulcahy, C. G. Espino, J. Du Bois; Expanding the Substrate Scope for C-H Amination Reactions: Oxidative Cyclization of Urea and Guanidine Derivatives; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076.
- [147] L. A. Carpino, H. Shroff, S. A. Triolo, E-S. M. E. Mansour, H. Wenschuh, F. Albericio; The 2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl group (Pbf) as arginine side chain protectant; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7829-7832.
- [148] O. Garcia, J. M. Bofill, E. Nicolas, F. Albericio; 2,2,4,6,7-Pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-methyl (Pbfm) as an Alternative to the Trityl Group for the Side-Chain Protection of Cysteine and Asparagine/Glutamine; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *19*, 3631-3640.
- [149] S. K. Collins, A. I. McDonald, L. E. Overman, Y. H. Rhee; Enantioselective Total Synthesis of (-)-Dehydrobatzelladine C; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1253-1255.
- [150] E. Nuti, F. Casalini, S. Avramova, S. Santamaria, M. Fabbi, S. Ferrini, L. Marinelli, V. La Pietra, V. Limongelli, E. Novellino, G. Cercignani, E. Orlandini, S. Nencetti, A. Rossello; Potent



arylsulfonamide inhibitors of tumor necrosis factor alpha converting enzyme able to reduce activated leukocyte cell adhesion molecule shedding in cancer cell models; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2622-2635.

[151] L. De Luca, G. Giacomelli, S. Masala, A. Porcheddu; Trichloroisocyanuric/TEMPO oxidation of alcohols under mild conditions: A close investigation; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999-5001.

[152] R. Linder, Bachelorarbeit, Universität Göttingen, **2011**.

[153] S. Hartwig, J. Schwarz, S. Hecht; From Peptides to Their Alternating Ester-Urea Analogues: Synthesis and Influence of Hydrogen Bonding Motif and Stereochemistry on Aggregation; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 772-782.

[154] K. V. S. R. G. Prasad, K. Bharathi K, B. Haseena Banu; Applications of Peptide Coupling Reagents – an Update; *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *8*, 108-119.

[155] F. E. Dutton, B. H. Lee, S. S. Johnson, E. M. Coscarelli, P. H. Lee; Restricted Conformation Analogues of an Anthelmintic Cyclodepsipeptide; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2622-2635.

[156] H.-D. Jakubke, H. Jeschkeit; *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim, **1982**, 204-222.

[157] C. Song, S. Tapaneyakorn, A. C. Murphy, C. Butts, A. Watts, C. L. Willis; Enantioselective Syntheses of  $\alpha$ -Fmoc-Pbf-[2-<sup>13</sup>C]-L-arginine and Fmoc-[1,3-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]-L-proline and Incorporation into the Neurotensin Receptor 1 Ligand, NT<sub>8-13</sub>; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8980-8987.

[158] A. Mamai, N. E. Hughes, A. Wurthmann, J. S. Madalengoitia; Synthesis of Conformationally Constrained Arginine and Ornithine Analogues Based on the 3-Substituted Pyrrolidine Framework; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6483-6486.

[159] A. R. Katritzky, K. Suzuki, S. K. Singh; Highly Diastereoselective Peptide Chain Extensions of Unprotected Amino Acids with *N*-(*Z*- $\alpha$ -Aminoacyl)benzotriazoles; *Synthesis* **2004**, *16*, 2645-2652.

[160] M. R. Angelastro, N. P. Peet, P. Bey; An Efficient Synthesis of Novel  $\alpha$ -Diketone and  $\alpha$ -Keto Ester Derivatives of *N*-Protected Amino Acids and Peptides; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3913-3926.

[161] S. M. Rele, S. S. Lyer, E. L. Chaikof; Hyaluronan-based glycoclusters as probes for chemical glycobiology; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5055-5060.

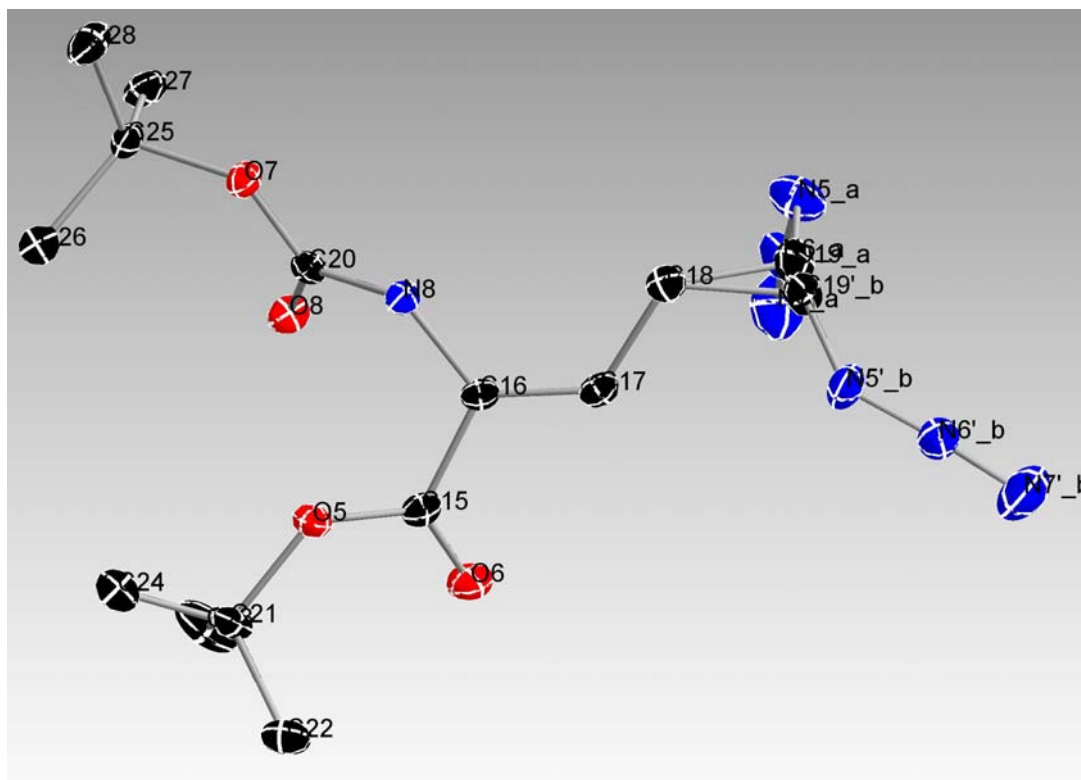
[162] J. Leban, M. Kralik; Preparation of amino acid and peptide aldehyde imines as inhibitors of cancer cell, T-cell and keratinocyte proliferation for the treatment of proliferative diseases; *PCT Int. Appl.* 2007017284, **2007**.

[163] K. Cheng, X. Wang, H. Yin; Small Molecule Inhibitors of the TLR3/dsRNA Complex; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3764-3767.

- [164] J. M. Travins, F. A. Etzkorn; Design and Enantioselective Synthesis of a Peptidomimetic of the Turn in the Helix-Turn-Helix DNA-Binding Protein Motif; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8387-8393.
- [165] M. Paris, C. Pothion, A. Heitz, J. Martinez, J.-A. Fehrentz; Synthesis of *N*- and side chain protected aspartyl and glutamyl aldehyde derivatives. Reinvestigation of the reduction of Weinreb amides; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1341-1344.
- [166] J. Etxebarria, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, N. Ruiz; (*S,S*)-(+)-Pseudoephedrine as Chiral Auxiliary in Asymmetric Aza-Michael Reactions. Unexpected Selectivity Change when Manipulating the Structure of the Auxiliary; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8790-8800.
- [167] D. J. Miller, M. Bashir-Uddin Surfraz, M. Akhtar, D. Gani, R.K. Allemann; Removal of the phosphate group in mechanism-based inhibitors of inositol monophosphatase leads to unusual inhibitory activity; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 671-688.
- [168] D. Iwata-Reuyl, A. Basak, C. A. Townsend;  $\beta$ -Secondary Kinetic Isotope Effects in the Clavamate Synthase-Catalyzed Oxidative Cyclization of Proclavaminic Acid and in Related Azetidinone Model Reactions; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11356-11368.
- [169] M. Yu, G. Zhang, L. Zhang; Gold-Catalyzed Efficient Preparation of Linear  $\alpha$ -Iodoenones from Propargylic Acetates; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2147-2150.

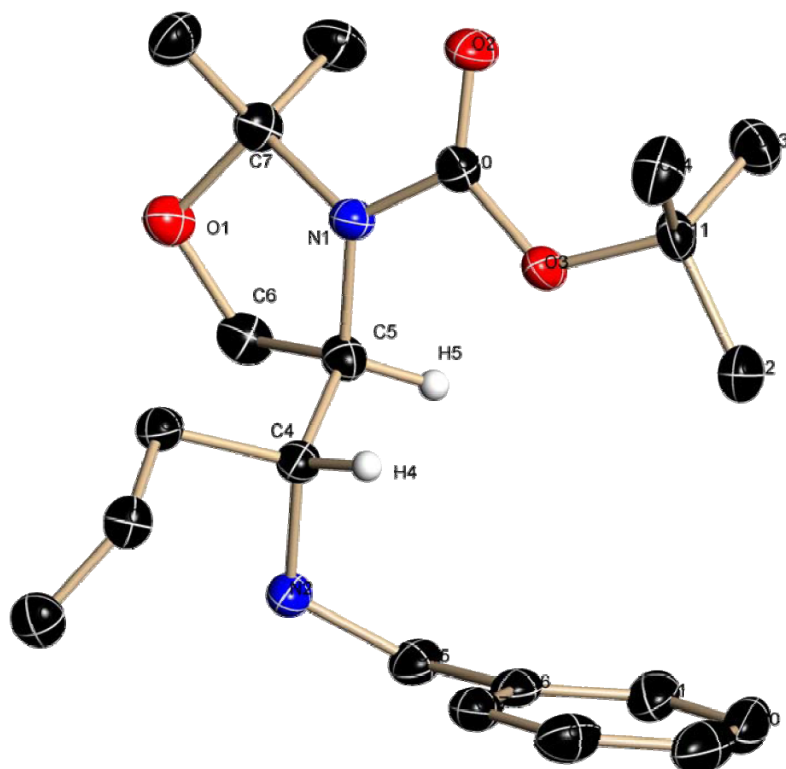
## 9 Anhang

Röntgenkristallstruktur **Z-70c**:



Die Röntgenkristallstruktur **Z-70c** wurde von Markus Granitzka gelöst und weist folgende Eigenschaften auf:

Summenformel	$C_{14}H_{24}N_4O_4$	
Molekulargewicht	312.37	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	71.073 pm	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Elementarzellenabmessungen	$a = 1634.8(3)$ pm	$\beta = 109.24(2)^\circ$ .
	$b = 1001.7(2)$ pm	
	$c = 2223.5(3)$ pm	
Volumen	$3.4378(10)$ nm <sup>3</sup>	
Z	8	
Berechnete Dichte	$1.207$ Mg/m <sup>3</sup>	

Röntgenkristallstruktur **102b**:

Die Röntgenkristallstruktur **102b** wurde von Markus Granitzka gelöst und weist folgende Eigenschaften auf:

Summenformel	$C_{21}H_{32}N_2O_3$
Molekulargewicht	360.49
Temperatur	102 K
Wellenläng	71.073 pm
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
Konfiguration	C4: <i>R</i> , C5: <i>S</i>

---

Meine akademischen Lehrer waren u. a. die folgenden Professoren und Dozenten:

B. Abel, C. Behrens, M. Boos, P. Botschwina, M. Buback, A. de Meijere, U. Diederichsen, C. Ducho, H. Frauendorf, S. Grond, F. Güthoff, W. Hack, U. Klingebiel, H. Laatsch, J. Magull, F. Meyer, C. Mösch-Zanetti, R. Oswald, H. W. Roesky, J. Schroeder, C. Schulzke, G. M. Sheldrick, D. Stalke, M. Suhm, L. F. Tietze, S. Tsogoeva, D. B. Werz, P. von Zezschwitz.

## Lebenslauf

### Persönliche Informationen:

Name: Martin Büschleb  
Geburtsdatum, -ort: 11.3.1985, Leinefelde  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Ausbildung:

seit 11/2008 Promotion am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August Universität Göttingen  
Dissertation: Synthese von Capreomycin- und Epicapreomycin-haltigen Naturstoff-Bausteinen  
Dissertationsbetreuer: Prof. Dr. Christian Ducho.  
4/2004-10/2008 Chemie-Studium an der Georg-August-Universität (Abschluss: Diplom, Note: sehr gut)  
Diplomarbeit: Biomimetischer Ansatz zur Synthese von Capreomycin und Epicapreomycin  
Diplomarbeitbetreuer: Jun.-Prof. Dr. Christian Ducho.  
7/2003-3/2004 Militärdienst Werratalkaserne Bad Salzungen  
8/1995-6/2003 Staatliches Gymnasium "Marie Curie" Worbis (Abschluss: Abitur, Note: 1,9)

### Auszeichnungen:

Beste Posterpräsentation 4. Göttinger Chemie Forum 8.7.2011.

### Publikationen:

A. Lemke, M. Büschleb, C. Ducho; Concise synthesis of both diastereomers of 3-hydroxy-L-arginine; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 208-214.

### Konferenzbeiträge:

1. M. Büschleb, C. Ducho, Towards the Synthesis of the Non-Proteinogenic Amino Acid Epicapreomycidine, 3. Göttinger Chemie Forum, Göttingen, 3.7.2009.
2. M. Büschleb, C. Ducho, Novel Approaches for the Synthesis of the Non-Proteinogenic Amino Acid Epicapreomycidine, 12. JCF-Frühjahrssymposium, Göttingen, 17.-20.3.2010.
3. M. Büschleb, F. Ting, M. Granitzka, C. Ducho, Novel Approaches for the Synthesis of the Non-Proteinogenic Amino Acid Epicapreomycidine, 10<sup>th</sup> German Peptide Symposium, Berlin, 7.-10.3.2011.
4. M. Büschleb, F. Ting, M. Granitzka, C. Ducho, Novel Approaches for the Synthesis of the Non-Proteinogenic Amino Acid Epicapreomycidine, 4. Göttinger Chemie Forum, Göttingen, 8.7.2011.