

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN DER
LIPID-EINHEIT VON MURAYMYCIN-ANTIBIOTIKA



DISSERTATION

Zur Erlangung des mathematisch-naturwissenschaftlichen Doktorgrades
„Doctor rerum naturalium“
der Georg-August-Universität Göttingen

im Promotionsprogramm
der Georg-August University School of Science (GAUSS)

vorgelegt von

Oliver Ries

aus Bonn

Göttingen, 2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2009 bis August 2012 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Christian Ducho angefertigt.

Betreuungsausschuss

Prof. Dr. C. Ducho, Universität Paderborn, Department Chemie

Prof. Dr. C. Steinem, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie

Mitglieder der Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. C. Ducho, Universität Paderborn, Department Chemie

Korreferentin: Prof. Dr. C. Steinem, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie

Weitere Mitglieder der Prüfungskommission:

Prof. Dr. L. Ackermann, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie

Prof. Dr. H. Laatsch, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie

Prof. Dr. J. Stülke, Institut für Mikrobiologie und Genetik

PD Dr. D. B. Werz, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Oktober 2012

MEINER FAMILIE

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	11
2	KENNTNISSTAND	15
2.1	Bakterielle Zellwand und Peptidoglycan-Biosynthese	15
2.2	Translocase I – MraY	18
2.3	Muraymycine	21
2.4	Biophysikalische Grundlagen	26
2.4.1	Vesikel und Lipide	26
2.4.2	Fluoreszenz	28
2.4.3	Förster-Resonanzenergietransfer	29
2.4.4	Konfokale Laserrastermikroskopie	31
3	AUFGABENSTELLUNG UND RETROSYNTHESE	33
3.1	Aufgabenstellung	33
3.2	Retrosynthetische Überlegungen	34
4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	37
4.1	Synthese der (2S,3S)-3-Hydroxyleucin-Derivate	37
4.1.1	Synthese des Aminoalkohols	33
4.1.2	Versuch der Synthese von (2S,3S)-3-Hydroxyleucin-TMSE-Ester	39
4.1.3	Synthese von (2S,3S)-3-Hydroxyleucinestern	41
4.1.4	Synthese von C-terminal funktionalisierten (2S,3S)-3-Hydroxyleucin-Bausteinen	44
4.1.5	Synthese O-acylierter (2S,3S)-3-Hydroxyleucin-Derivate durch Veresterung	47
4.1.6	Synthese O-acylierter (2S,3S)-3-Hydroxyleucin-Derivate durch Kreuzmetathese	51
4.1.7	Synthese der unfunktionalisierten Lipidseitenkette	55
4.1.8	Synthese der funktionalisierten Lipidseitenkette für die Veresterung	57
4.1.9	Synthese der funktionalisierten Lipidseitenkette für die Kreuzmetathese	58
4.2	Synthetische Arbeiten zur Lipidseitenkette	60
4.2.1	Synthese der Ausgangsverbindungen für die Guanidinylierungsstudien	61
4.2.2	Untersuchungen zur Benzyl/Cbz-Schutzgruppenstrategie	64
4.2.3	Untersuchungen zur Allyl/Alloc-Schutzgruppenstrategie	72
4.2.4	Untersuchungen zur schutzgruppenfreien Strategie	75

4.2.5	Untersuchungen zur Identität der erhaltenen Produkte	79
4.2.6	Synthese von N^5 -Hydroxyarginin	81
4.2.7	Synthesen weiterer <i>N</i> -Alkyl- <i>N</i> -hydroxyguanidine	86
4.2.8	Synthese einer Modellseitenkette mit definierter Struktur	88
4.3	Biophysikalische Untersuchungen	93
4.3.1	Darstellung einer funktionalisierten Modellseitenkette zur Einführung einer Fluoreszenzmarkierung	93
4.3.2	Einführung der Fluoreszenzmarkierung	94
4.3.3	Untersuchungen mittels FRET-Methodik	101
4.3.4	Fluoreszenzmikroskopische Experimente	103
4.4	Synthese von Thiazovivin	108
4.4.1	Einleitung	108
4.4.2	Synthese	108
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	113
6	EXPERIMENTALTEIL	121
6.1	Allgemeine Methoden	121
6.1.1	Präparative Methoden	121
6.1.2	Edukte und Reagenzien	121
6.1.3	Lösungsmittel	121
6.1.4	Absolute Lösungsmittel	122
6.1.5	Chromatographie	122
6.1.6	Instrumentelle Analytik	123
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	125
6.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Oxim-Derivaten (AAV 1)	125
6.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Hydroxylamin-Derivaten (AAV 2)	125
6.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von <i>N,N',N''</i> -geschützten Hydroxyguanidin-Derivaten (AAV 3)	125
6.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acylierung von Hydroxyleucin-Derivaten (AAV 4)	126
6.2.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Guanidinylierung mit 1 <i>H</i> -Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (AAV 5)	126
6.3	Synthesen	127
6.3.1	Synthese des Aminoalkohols 33	127
6.3.2	Synthese der HPLC-Referenz 54	130
6.3.3	Versuchte (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-Hydroxyleucin-Synthese mit Lävulinylschutzgruppe	132
6.3.4	Synthese der (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-Hydroxyleucinester 31a,b	133

6.3.5	Synthese <i>O</i> -acylierter 3-Hydroxyleucin-Derivate	138
6.3.6	Synthese des amidierten 3-Hydroxyleucin-Bausteins 34	145
6.3.7	Synthese festphasengeeigneter <i>O</i> -acylierter 3-Hydroxyleucin-Derivate durch Kreuzkupplungsmetathese	147
6.3.8	Synthese der Guanidinylierungsreagenzien	153
6.3.9	Synthese der Lipidseitenkette von Muraymycin A1	157
6.3.10	Synthese der Kupplungsbausteine 88, 92 und 105	164
6.3.11	Synthese der fluoreszenzmarkierten Lipidseitenkette von Muraymycin A1	169
6.3.12	Synthese der Lipidseitenkette von Muraymycin B6 und B7	174
6.3.13	Synthese von Mimetika der Lipidseitenkette durch Huisgen-Cycloaddition	177
6.3.14	Synthese von <i>N</i> ⁵ -Hydroxyarginin	181
6.3.15	Synthesen der <i>N</i> -Hydroxyguanidine 171, 173 und 172 sowie die versuchte Synthese von 160	188
6.3.16	Synthese von <i>N</i> -Benzyl-2-(pyrimidin-4-ylamino)-thiazol-4-carboxamid (<i>Thiazovivin</i>) 30	191
6.3.17	Biophysikalische Experimente	194
7	LITERATURVERZEICHNIS	195
8	ANHANG	203
8.1	Abkürzungsverzeichnis	203
8.2	Röntgenstrukturanalysen	207
8.2.1	Röntgenstrukturanalyse von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-(Dibenzylamino)-1-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyloxy)-3-lävulinyloxy-4-methylpentan 61	207
8.2.2	<i>N</i> -Benzyl-2-(pyrimidin-4"-ylamino)-thiazol-4-carboxamid 30	208
8.3	Danksagung	209
8.4	Lebenslauf	210

1 EINLEITUNG

I said, 'Let us take that word "antibiotic" [...], meaning against life, comparable to the word "symbiotic," a phenomenon designating collaboration in living systems. Let us make it into a noun which will include compounds that are produced by microbes which have an injurious effect upon the growth of other microbes.'

Selman A. Waksman^[1]

Seit der Entdeckung des Penicillins als erstem Antibiotikum vor über 80 Jahren durch *Alexander Fleming* und dessen Isolierung durch *Chain* und *Florey* in den 1940er Jahren konnten viele, zuvor tödlich verlaufende Krankheiten, wie die Tuberkulose mit einer Sterblichkeitsrate von 50 %, effizient behandelt werden.^[2-4] Allein im Jahr 2004 wurden, nach einer Schätzung des Wissenschaftlichen Instituts der AOK, in Deutschland etwa 1600 Tonnen Antibiotika als Monopräparate in der Humanmedizin eingesetzt. Mit 40 Millionen ausgestellten Verordnungen lagen die Antibiotika damit auf Platz drei der am häufigsten verordneten Arzneimitteln.^[5]

Der eigentliche Begriff des „Antibiotikum“ wurde zu Beginn der 1940er Jahre durch *Selman A. Waksman* geprägt. Im ursprünglichen Sinn umfasste der Begriff Substanzen, welche mikrobiellen Ursprungs sind und das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen.^[1] Im heutigen Sinn versteht man auch solche Substanzen darunter, welche nicht mikrobiellen Ursprungs sind, sondern ohne natürliches Vorbild totalsynthetisch im Labor entwickelt wurden.

Die Einteilung der einzelnen Antibiotika kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Eine Möglichkeit ist die Einteilung entsprechend ihrer Wirkweise. Bakteriostatische Antibiotika hemmen dabei die Vermehrung der Bakterien. Im Gegensatz hierzu führen bakteriozide Antibiotika zum Absterben des Bakteriums, welches selbst physisch präsent bleibt, während bakteriolytische Antibiotika zu einer Zerstörung des Bakteriums durch Auflösen der Zellwand führen. Eine gebräuchlichere Einteilung ist die Einteilung nach ihrer chemischen Struktur. Die Hauptklassen der Antibiotika umfassen die β -Lactame (z.B. Penicillin), β -Lactamase-Inhibitoren, Aminoglycoside (z.B. Streptomycin), Tetracycline, Rifamycine (z.B. Rifampicin), Macrolide, Lincosamide, Glycopeptide (z.B. Vancomycin), Streptogramine, Sulfonamide (z.B. Sulfanilamid), Oxazolidinone und Chinolone.^[4,6] Eine dritte Möglichkeit geht von einer Klassifizierung entsprechend des Wirkortes aus. Abbildung 1-1 zeigt schematisch vier Hauptangriffsziele im medizinischen Gebrauch befindlicher Antibiotika.^[7] Neben der Proteinbiosynthese (b), der DNA- und RNA-Replikation (c), sowie der Folsäure-Biosynthese (d) ist dabei hauptsächlich die Zellwandbiosynthese (a) als Angriffsziel zu nennen. Bei der Zellwandbiosynthese handelt es

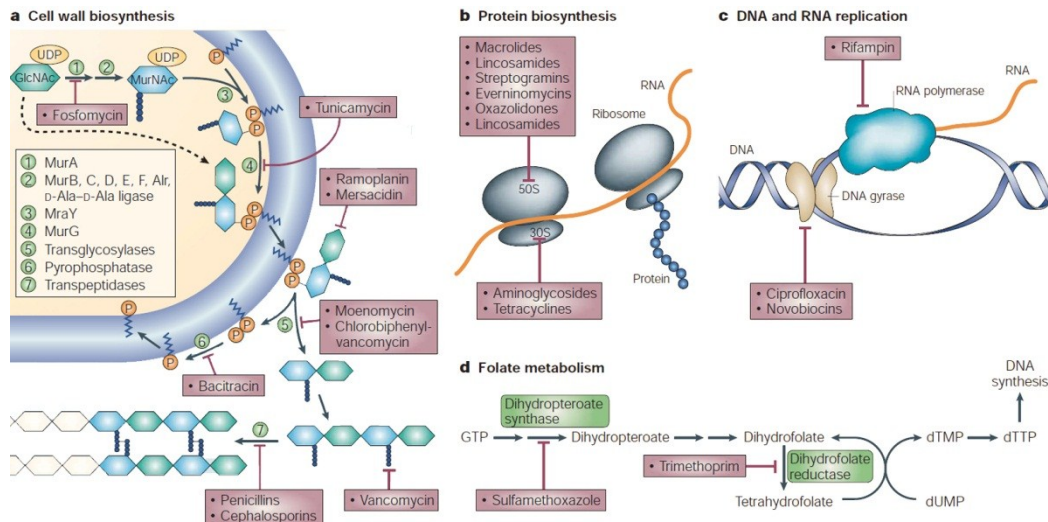


Abbildung 1-1: Vier Hauptangriffsziele medizinisch eingesetzter Antibiotika nach C. Walsh^[7]

sich, neben der Folsäure-Biosynthese, um einen spezifisch bakteriellen Prozess. Dieser bietet somit gute Möglichkeiten zur Entwicklung potenter und selektiv wirkender Antibiotika.

Abbildung 1-2 zeigt die Zeitpunkte der Einführung neuer Klassen von Antibiotika im medizinischen Gebrauch. Während kurz nach der Entdeckung der Antibiotika in den 1930er Jahren die ersten Verbindungen für therapeutische Zwecke zur Verfügung standen, wurden in den folgenden knapp 30 Jahren weitere Klassen am Markt eingeführt. Anschließend gibt es jedoch eine Lücke, welche erst im Jahr 2000 mit der Einführung der Oxazolidinone als neue Antibiotika-Klasse geschlossen wurde. Die Zunahme von Resistenzen innerhalb der letzten Jahrzehnte macht jedoch deutlich, dass die Erforschung neuer Klassen von Antibiotika zwingend erforderlich ist, um den Kampf gegen humanpathogene Bakterien nicht zu verlieren.

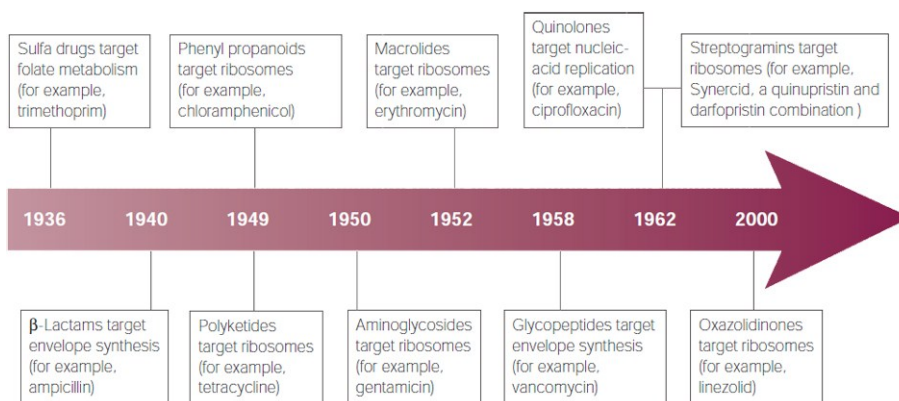


Abbildung 1-2: Einführung neuer Klassen von Antibiotika in den klinischen Gebrauch^[7]

Studien verschiedener nationaler und internationaler Überwachungssysteme zur Antibiotika-Resistenz deuten darauf hin, dass heute etwa 70 % aller Bakterien, welche Infektionen in Krankenhäusern verursachen, gegen mindestens ein Antibiotikum resistent sind. Zusätzlich gewinnen auch Mehrfachresistenzen an Bedeutung. Die Zunahme der Resistenzen kann dabei durch ihre Verwendung in der Medizin begründet werden. Oft werden Antibiotika zu kurz oder nicht hoch genug dosiert eingenommen beziehungsweise verordnet. Auch der wirkungslose

Einsatz bei viralen Erkrankungen trägt zu einer Resistenzbildung bei. Zusätzlich gaben 2006 in einer repräsentativen Umfrage in Haushalten 16 % an, dass sie nicht verbrauchte Tabletten über die Toilette entsorgen.^[5]

Zur Prävention von Multiresistenzen sollten mehrere Strategien verfolgt werden. Zum einen sollten Ärzte durch Schulungen auf eine gewissenhafte Verschreibung von Antibiotika aufmerksam gemacht werden, zum anderen müssen aber auch Patienten besser über den Umgang mit Antibiotika aufgeklärt werden. Oft ist es auch der Fall, dass Patienten in Krankenhäusern resistente Organismen auf der Haut tragen, ohne selber erkrankt zu sein. Diese Patienten müssen durch gezielte Hygienemaßnahmen „saniert“ werden, um eine weitere Ausbreitung der Organismen zu verhindern. Des Weiteren sind aber auch Pharmaunternehmen und Forschungseinrichtungen aufgerufen, ihren Fokus wieder stärker auf die Erforschung neuer Antibiotika zu legen, um eine Ausbreitung multiresistenter Keime einzudämmen.^[5,8,9]

2 KENNTNISSTAND

2.1 Bakterielle Zellwand und Peptidoglycan-Biosynthese

Innerhalb einer Bakterienzelle finden sich hohe Konzentrationen gelöster Stoffe. Aufgrund dessen bildet sich gegenüber dem umgebenden Medium ein großer osmotischer Druck auf. Um diesem Druck standzuhalten, besitzen Bakterien eine Zellwand, welche ihnen zusätzlich eine Form und Stabilität verleiht.^[6] Daher ist es verständlich, dass viele Antibiotika die Zellwandbiosynthese der Bakterien als Angriffspunkte nutzen. Zudem weisen Zellen von Säugetieren keine Zellwand auf, sodass auf diese Weise eine selektive Toxizität erreicht werden kann.

Grundlegend kann man bei den Bakterien, entsprechend ihrem Verhalten in der Gramfärbung (C. Gram, 1884), zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien unterscheiden.^[10] Grampositive Bakterien zeichnen sich durch eine dicke Zellwand (ca. 25 nm) aus, während gramnegative Bakterien eine dünne Zellwand (ca. 3 nm) besitzen. Letztere sind jedoch zusätzlich von einer hoch viskosen Lipopolysaccharidschicht, beziehungsweise einer Mycolsäureschicht in Mycobakterien, umgeben. Diese bewirkt nicht nur die negative Gramfärbung, sondern auch eine höhere Resistenz gegenüber Antibiotika als bei entsprechenden grampositiven Bakterien.^[11]

Eine Gemeinsamkeit der Zellwand bei grampositiven wie gramnegativen Bakterien ist ihre Grundstruktur, das Peptidoglycan **1**, welches der Zellwand ihre Stabilität verleiht. Abbildung 2-1 zeigt einen Ausschnitt aus der Peptidoglycanmatrix. Es besteht aus einer Ansammlung von Polysaccharidketten, welche über Peptidseitenketten quervernetzt sind. Die Polysaccharid-

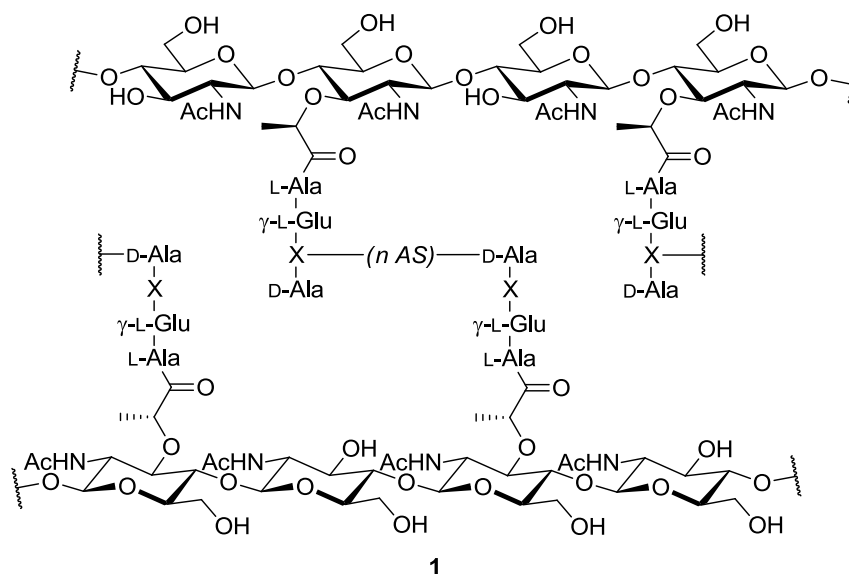
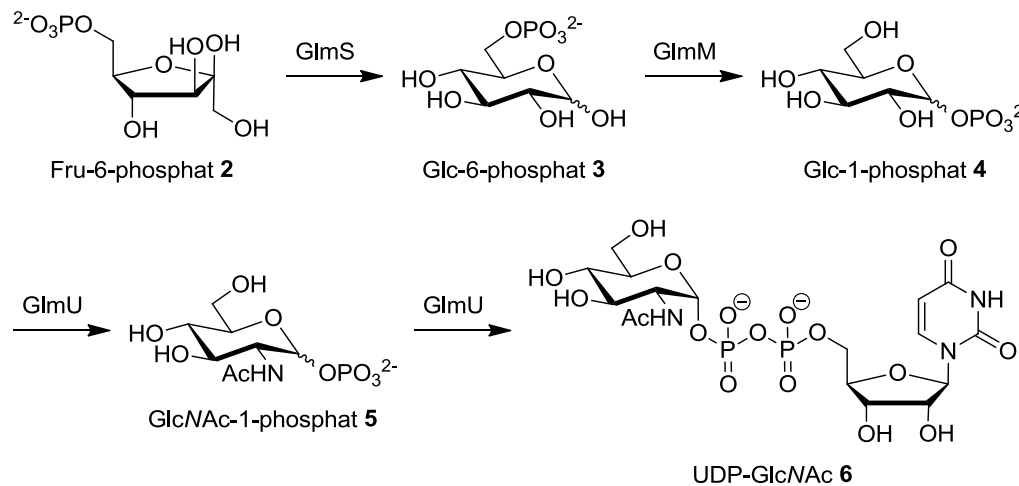


Abbildung 2-1: Ausschnitt aus der Peptidoglycanmatrix (GlcNAc: N-Acetylglucosamin, MurNAc: N-Acetylmuraminsäure, X: *meso*-Diaminopimelinsäure oder L-Lysin, n AS: Anzahl der verbrückenden Aminosäuren)

ketten sind aus alternierenden Zuckereinheiten, *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc) und *N*-Acetylmuraminsäure (MurNAc), aufgebaut. Die Peptidseitenketten sind dabei an die Carboxylgruppen der Muraminsäure gebunden und bestehen im Allgemeinen aus einer L-Alanyl- γ -D-glutamyl-X-D-alanyl-D-alanin-Sequenz. An der Position des X findet sich gewöhnlich in gramnegativen Bakterien *meso*-Diaminopimelinsäure, während in grampositiven Bakterien L-Lysin zu finden ist.^[12,13]

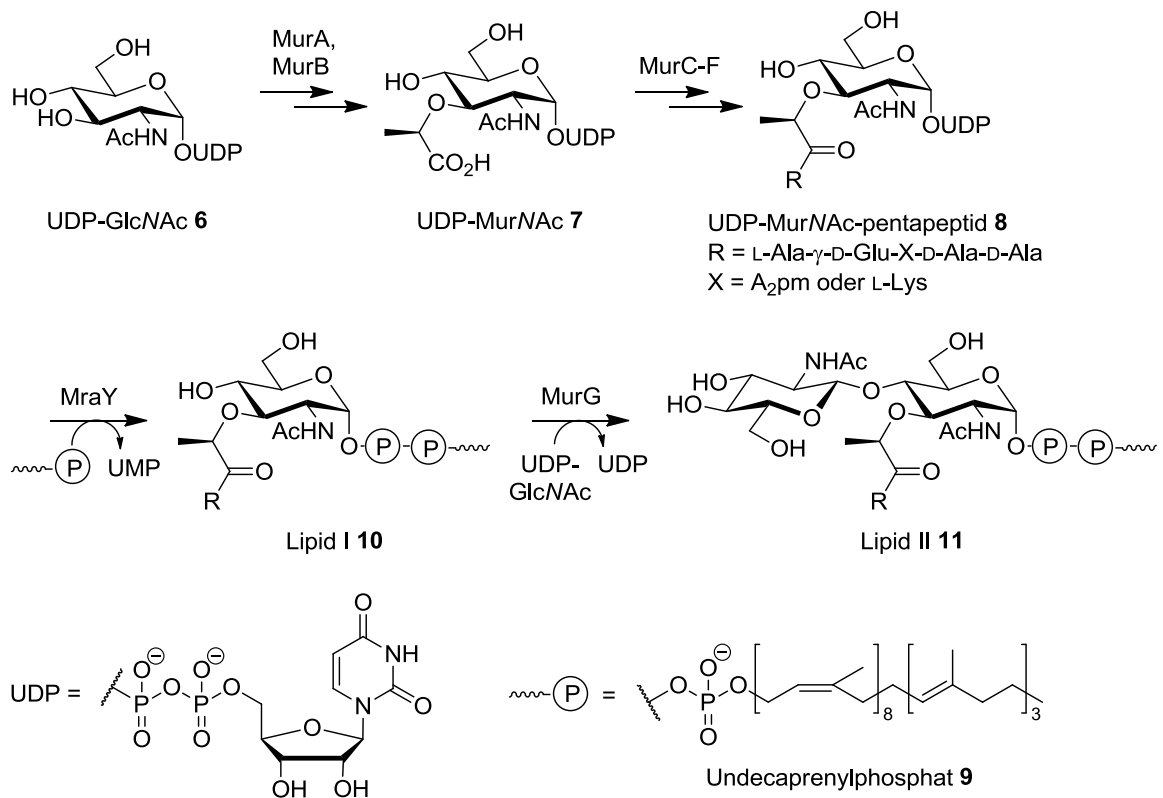
Die Biosynthese des Peptidoglycans kann in drei Abschnitte unterteilt werden: zum einen den Aufbau der essentiellen Vorstufen im Cytosol bis zum UDP-MurNAc-Pentapeptid **8**, anschließend eine membrangebundene Synthese der eigentlichen Monomereinheit und abschließend die Polymerisation und Quervernetzung der einzelnen Monomereinheiten auf der Außenseite der Zellmembran.^[13,14]

Der cytosolische Teil der Biosynthese ist in Schema 2-1 dargestellt. Ausgehend von Fructose-6-phosphat **2** wird zunächst durch das Enzym GlmS Glucose-6-phosphat **3** gebildet, welches im Folgenden durch GlmM in Glucose-1-phosphat **4** überführt wird. Die anschließende Umwandlung in *N*-Acetylglucosamin-1-phosphat **5** sowie die darauffolgende Bildung des Uridindiphosphat-Derivats **6** werden durch das Enzym GlmU katalysiert.



Schema 2-1: Biosynthese der Peptidoglycanvorstufe UDP-GlcNAc **6**

Im Anschluss folgt, über eine UDP-GlcNAc-enoylpyruvat-Zwischenstufe, die Bildung von UDP-*N*-Acetylmuraminsäure **7** ausgehend von **6** durch die Enzyme MurA sowie MurB (Schema 2-2). An die so eingeführte Carboxylgruppe werden in den nächsten Biosyntheseschritten durch die Enzyme MurC, MurD, MurE und MurF sukzessive die Aminosäuren L-Alanin, γ -D-Glutamat, *meso*-Diaminopimelinsäure (A₂pm) beziehungsweise L-Lysin, sowie das Dipeptid D-Alanyl-D-alanin geknüpft. Das entstandene UDP-*N*-Acetylmuraminsäure-Pentapeptid **8** wird anschließend durch MraY (Translocase I) mit dem in der Membran verankerten Undecaprenylphosphat **9** verknüpft. Dieser Schritt ist in Kapitel 2.2 näher beschrieben. Im letzten intrazellulären Schritt der Peptidoglycanbiosynthese wird eine β -(1 \rightarrow 4)-Verknüpfung durch MurG ausgebildet. Dabei wird eine



Schema 2-2: Biosynthese von Lipid II **11** ausgehend von UDP-GlcNAc **6**

Einheit *N*-Acetylglucosamin von UDP-*N*-Acetylglucosamin **6** unter Freisetzung von Uridindiphosphat (UDP) unter Ausbildung einer glycosidischen Bindung auf die 4-Position der Muraminsäure des Lipid I **10** übertragen. Das gebildete Disaccharid-Pentapeptid wird als Lipid II **11** bezeichnet.

Im Anschluss wird Lipid II **11** durch eine bisher nicht bekannte „Flipase“ auf die Außenseite der Membran transportiert. Hier erfolgt die eigentliche Polymerisation der einzelnen Monomereinheiten. Dabei werden zum einen glycosidische β -(1 \rightarrow 4)-Verknüpfungen zwischen den Sacchariden gebildet, sodass lange Polysaccharidketten entstehen. Des Weiteren werden Quervernetzungen zwischen den Aminosäureseitenketten ausgebildet. Dabei findet eine Vernetzung zwischen der dritten Aminosäure (*meso*-Diaminopimelinsäure beziehungsweise L-Lysin) des einen Pentapeptids und der vierten Aminosäure (D-Alanin) des anderen Pentapeptids unter Abspaltung der endständigen D-Alanin-Einheit statt. Diese Quervernetzungen können sowohl direkt zwischen den beiden Aminosäuren (*E. coli*) als auch über eine Peptidbrücke aus Glycineinheiten (*S. aureus*, fünf Gly-Einheiten) auftreten.

Es sollte jedoch erwähnt werden, dass die Abfolge der Aminosäuren sowie deren Verknüpfungen in der polymeren Struktur des Peptidoglycans variieren können. Diese können zwischen verschiedenen Bakterienstämmen unterschiedlich sein. So kommt es unter anderem auch vor, dass andere Aminosäuren als die hier erwähnten in das Pentapeptid eingebaut werden.

2.2 Translocase I – MraY

Ein Schlüsselenzym in der Biosynthese des Peptidoglycans ist die UDP-*N*-Acetylmuramoyl-Pentapeptid:Undecaprenylphosphat-Phospho-*N*-Acetyl-Pentapeptid-Transferase (Translocase I, MraY). Es handelt sich dabei um ein Transmembranprotein, welches den ersten membrangebundenen Schritt in der Peptidoglycan-Biosynthese zwischen UDP-MurNAc-Pentapeptid **8** und Undecaprenylphosphat **9** zu Lipid I **10** katalysiert (Abbildung 2-2). Dabei handelt es sich im Grunde um eine Gleichgewichtsreaktion. Aus der schnellen Folgereaktion des Lipid I **10** zu Lipid II **11** folgt jedoch ein geringer Lipid I-Spiegel in der Zelle, sodass die Rückreaktion vernachlässigt werden kann.

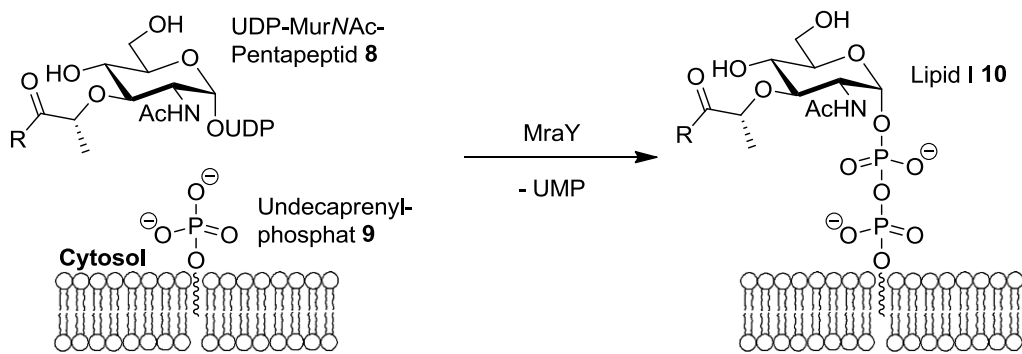


Abbildung 2-2: MraY-katalysierte Reaktion zwischen UDP-MurNAc-Pentapeptid **8** und Undecaprenylphosphat **9**; R = L-Ala- γ -D-Glu-X-D-Ala-D-Ala, X = A₂pm oder L-Lys

Bereits 1998 konnten *Boyle* und *Donachie* zeigen, dass MraY ein essenzielles Enzym für das Zellwachstum von *E. coli* ist.^[15] Aufgrund seiner Schlüsselrolle in der Biosynthese des Peptidoglycans ist MraY ein vielversprechendes Ziel für die Entwicklung neuer Antibiotika.^[13,16] Neue Inhibitoren sind jedoch erst in den vergangenen Jahren verstärkt untersucht worden. Dies ist vor allem damit zu begründen, dass sich die Überexpression und Reinigung von MraY als sehr schwierig erwies. Erst 2004 gelang *Mengin-Lecreux* und Mitarbeitern die erste Überexpression und Isolierung.^[17] *Bernhard* und Mitarbeiter konnten schließlich 2011 das Enzym aus *E. coli* und *B. subtilis* zellfrei exprimieren. Im Gegensatz zu dem aus *B. subtilis* stammenden Enzym, welches Konzentrationen von 1.2 mg/L aufwies, mussten im Fall des aus *E. coli* stammendem Enzyms aus Stabilitätsgründen Lipide zugesetzt werden. Die gefundenen Aktivitäten der isolierten Enzyme waren jedoch in beiden Fällen gut.^[18]

Erste Untersuchungen zu MraY wurden zu Beginn der 1990er Jahre durchgeführt. *Ikeda et al.* fanden 1991, dass das Enzym MraY in *E. coli* durch einen bis dahin unaufgeklärten Genabschnitt (*mraY*) codiert wird.^[19] Aufgrund der Primärstruktur konnte gezeigt werden, dass das Protein regelmäßig wiederkehrende hydrophobe Domänen aufweist, welche auf ein Transmembranprotein hindeuten. Diese Vermutung konnte durch eine topologische Analyse von *van Heijenoort* und Mitarbeitern 1999 bestätigt werden.^[20] Demnach handelt es sich um ein Transmembranprotein, welches zehn Transmembransegmente mit vier periplasmatischen und fünf cytoplasmatischen

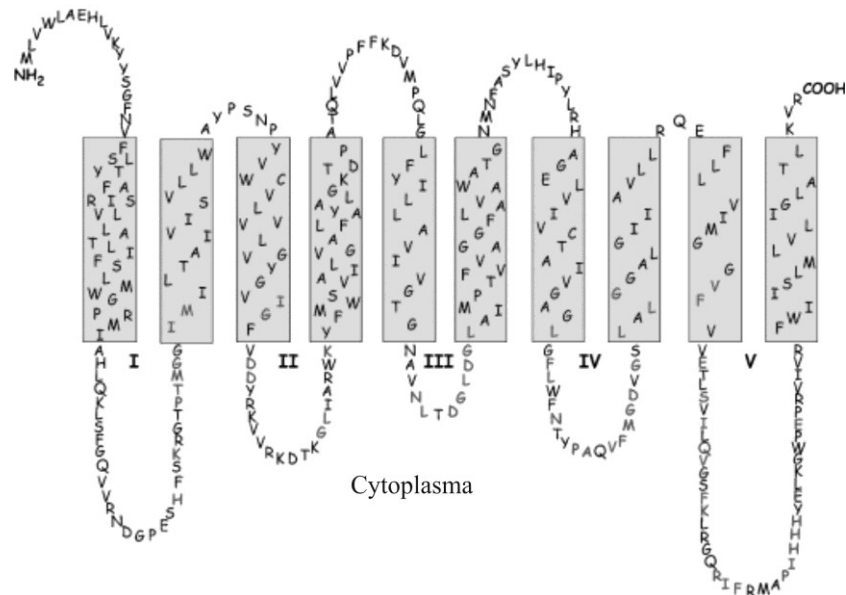


Abbildung 2-3: Topologisches Modell von Mray aus *E. coli*^[123]

Domänen aufweist. Die C- und N-Termini sind jeweils im Periplasma lokalisiert. Abbildung 2-3 zeigt ein berechnetes topologisches Modell von Mray aus *E. coli*.

Durch einen Vergleich der Primärstruktur von *E. coli*-Mray mit homologen Enzymen anderer Organismen postulierten Bugg und Mitarbeiter 2004 eine Chelatisierung von Mg^{2+} durch zwei Aspartat-Einheiten, Asp115 und Asp116. Sie sind Teil eines DDXXD/K-Motivs, welches in allen untersuchten Enzymen konserviert war. Aufgrund dieser Ergebnisse stellten sie das in Abbildung 2-4 gezeigte Modell des aktiven Zentrums auf. Das Mg^{2+} -Ion wird dabei sowohl von Asp115 und Asp116 als auch von den Sauerstoffatomen des Pyrophosphats im natürlichen Substrat UDP-MurNAc-Pentapeptid **8** chelatisiert. Dies begünstigt einen nucleophilen Angriff des Asp267 auf das Pyrophosphat und somit eine Übertragung der Phospho-MurNAc-Pentapeptid-Einheit auf Asp267 unter Freisetzung von UMP. Ortsspezifische Mutagenese mit Austausch von

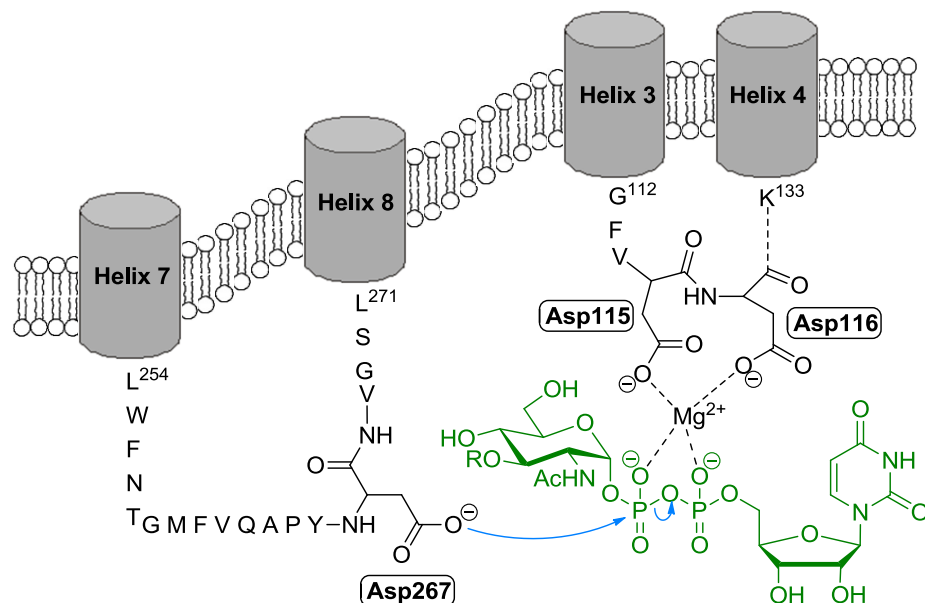
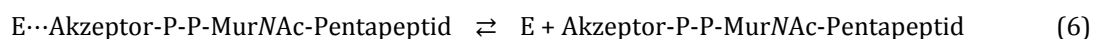
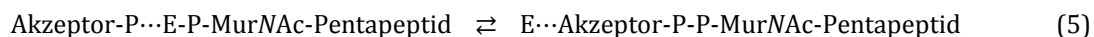
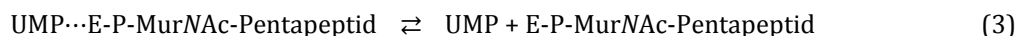
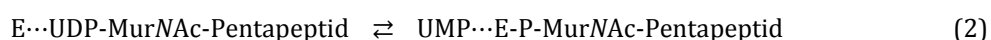


Abbildung 2-4: Postuliertes Modell des aktiven Zentrums von Mray aus *E. coli*

Aspartat gegen Asparagin führte erwartungsgemäß zu einem Verlust der katalytischen Aktivität im Enzym. Nach der Übertragung der Phospho-MurNAc-Pentapeptid-Einheit kann durch einen nucleophilen Angriff von Undecaprenylphosphat **9** auf die übertragene Phosphatgruppe Lipid I **10** unter gleichzeitiger Freisetzung des Enzyms gebildet werden.^[21]

Der eigentliche Mechanismus zur Bildung des Lipid I **10**, welcher bereits in den 1970er Jahren postuliert wurde, wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen anhand von *E. coli*, *M. luteus* und *S. aureus* untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktion des Lipidcarriers Undecaprenylphosphat **9** mit UDP-MurNAc-Pentapeptid **8** mit einer Gleichgewichtskonstante von 0.25 sowohl reversibel als auch Mg^{2+} -abhängig ist. Der Austausch von Mg^{2+} gegen Mn^{2+} zeigte ebenfalls mit steigender Ionenkonzentration einen Anstieg der Aktivität, jedoch erst bei höheren Konzentrationen. Die Verwendung von anderen zweiwertigen Ionen wie Cu^{2+} , Ca^{2+} oder Zn^{2+} führte zu keiner Aktivität des Enzyms. Durch Versuche mit Tritium-markiertem Uridinmonophosphat (UMP) konnte festgestellt werden, dass zwischen dem in der Reaktion freigesetzten UMP und dem Edukt UDP-MurNAc-Pentapeptid **8** bei Abwesenheit des Lipidcarriers Undecaprenylphosphat **9** eine Austauschreaktion stattfindet. *Neuhaus* schlug aufgrund dieser Ergebnisse den folgenden Mechanismus vor.^[17,22-25]



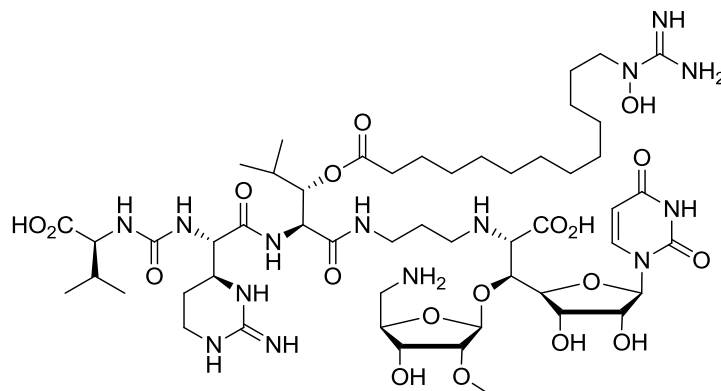
Die Reaktionen (1)-(3) beschreiben die Bildung eines Enzym-Substrat-Komplexes und die Freisetzung des UMP. Das enzymgebundene MurNAc-Pentapeptid kann in der entsprechenden Rückreaktion zum freien Enzym und UDP-MurNAc-Pentapeptid **8** reagieren. Dies erklärt den beobachteten Austausch in den mit Tritium-markiertem UMP durchgeführten Experimenten in Abwesenheit von Undecaprenylphosphat **9**. Die Reaktionen (4)-(6) beschreiben die Weiterreaktion zu Lipid I **10**, wenn Undecaprenylphosphat **9** als Akzeptor vorliegt.

Dieser zweistufige Mechanismus steht damit in Einklang mit dem bereits beschriebenen Modell des aktiven Zentrums. Des Weiteren wird dieses Modell auch durch kinetische Untersuchungen durch *Heydanek* und *Neuhaus* gestützt. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich während der Transferreaktion Phospho-MurNAc-Pentapeptid wahrscheinlich durch Hydrolyse des enzymgebundenen Phospho-MurNAc-Pentapeptid-Intermediats bildet. Ein weiteres Indiz ist eine Inhibition der Lipid I-Bildung und eine Freisetzung von Phospho-MurNAc-Pentapeptid durch Dodecylamin.^[26]

Bezüglich möglicher Inhibitoren von MraY sind nur Verbindungen bekannt, welche bisher keine klinische Verwendung finden. Hierzu gehören, neben den Muraymycinen, welche in dieser Arbeit den Schwerpunkt bilden, Caprazamycine, Capuramycine, Tunicamycine und Mureidomycine sowie das sogenannte Protein E. Die hier genannten Inhibitoren weisen, mit Ausnahme des Protein E, eine strukturelle Ähnlichkeit zum natürlichen Substrat von MraY, dem UDP-MurNAc-Pentapeptid, auf, sodass von einer kompetitiven Hemmung ausgegangen werden kann.^[27,28]

2.3 Muraymycine

Im Jahr 2002 berichteten *McDonald et al.* erstmals über die Isolierung von Verbindungen der Muraymycin-Familie aus dem *Streptomyces*-Stamm LL-AA896.^[29] Dabei konnten neunzehn verschiedene Strukturen isoliert und charakterisiert werden. In Abbildung 2-5 ist die Struktur des komplexesten Muraymycins A1 **12** gezeigt. Alle Muraymycine besitzen das gleiche Grundgerüst. Dieses besteht aus einer Uridineinheit, welche an 5'-Position der Ribose eine C-C-Verknüpfung zum α -C-Atom einer Glycineinheit aufweist. Über einen Diaminopropan-Linker an der Aminofunktion der Glycineinheit ist eine Peptidkette gebunden, bestehend aus den nicht-proteinogenen Aminosäuren (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin sowie Epicapreomycinidin, gefolgt von einer Harnstoffeinheit und einem endständig gebundenen L-Valin-Rest. Mit Ausnahme der Muraymycine A5 und C4 ist an der 5'-OH-Gruppe der Uridin-Ribose eine Aminoribose gebunden. Der hauptsächliche strukturelle Unterschied zwischen den Muraymycinen besteht im Lipidteil, welcher an die Hydroxyfunktion des (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucins gebunden ist. Entsprechend der An- beziehungsweise Abwesenheit sowie der Struktur dieser Seitenkette werden die Muraymycine in vier Klassen eingeteilt. Die strukturellen Unterschiede reichen dabei von endständig Hydroxyguanidin- beziehungsweise Guanidin-funktionalisierten Lipidseitenketten (A-Serie)



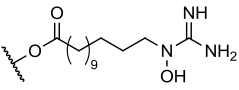
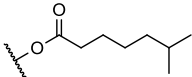
Muraymycin A1 **12**

Abbildung 2-5: Struktur von Muraymycin A1 **12**

über unfunktionalisierte, teilweise verzweigte Lipidseitenketten (B-Serie) über das Fehlen einer Seitenkette (C-Serie) bis hin zur Abwesenheit der Hydroxygruppe am Leucin-Gerüst (D-Serie). Erste Erkenntnisse über die Biosynthese der Muraymycine konnten 2011 durch *Deng* und Mitarbeiter gewonnen werden. Dabei wurde ein Gencluster mit 33 ORFs (open reading frame, offener Leserahmen) gefunden. Es wird vermutet, dass dieser Gencluster 26 Proteine codiert, welche direkt in die Muraymycin-Biosynthese involviert sind. Durch eine Sequenzanalyse der einzelnen Genabschnitte konnten Homologien zu bereits bekannten Proteinen gefunden werden. Daher war es den Autoren möglich, einen ersten Biosyntheseweg zu den nicht-lipidierten Muraymycinen der C-Serie zu postulieren.^[30]

In biologischen Studien konnte eine Inhibition von MraY durch die Muraymycine bei Staphylokokken (MIC: 2 bis 16 µg/mL), Enterokokken (MIC: 16 bis >64 µg/mL) sowie gramnegativen Bakterien (MIC: 8 bis >64 µg/mL) festgestellt werden. Des Weiteren zeigten fünf Muraymycine gegen *E. coli* bereits eine inhibitorische Aktivität bei MIC-Werten von 0.027 µg/ml. In Tabelle 2-1 ist der Einfluss der Seitenkette auf die inhibitorische Aktivität gegen den *E. coli*-Stamm GC4560 gezeigt. Die gezeigten Muraymycin-Strukturen unterscheiden sich nur im Rest R, während die Aminoribose in allen Fällen identisch ist. Das Muraymycin A1 **12** zeigte gegen den gewählten *E. coli*-Stamm eine Aktivität von 0.03 µg/mL (Tabelle 2-1, Eintrag 1). Ein Vergleich mit dem ebenfalls lipidierten Muraymycin B6 **13** zeigt bereits einen leichten Verlust der Aktivität (Tabelle 2-1, Eintrag 2). Die beiden Strukturen unterscheiden sich dabei nur in der An- (für **12**) beziehungsweise Abwesenheit der Hydroxyguanidin-Funktionalität (für **13**) und der Kettenlänge der Lipidseitenkette. Vernachlässigt man die Verkürzung der Lipidseitenkette um sechs Kohlenstoffatome von dreizehn auf sieben, scheint die Anwesenheit der Hydroxyguanidin-

Tabelle 2-1: Einfluss der Lipidseitenkette auf die inhibitorische Aktivität gegenüber *E. coli* GC4560

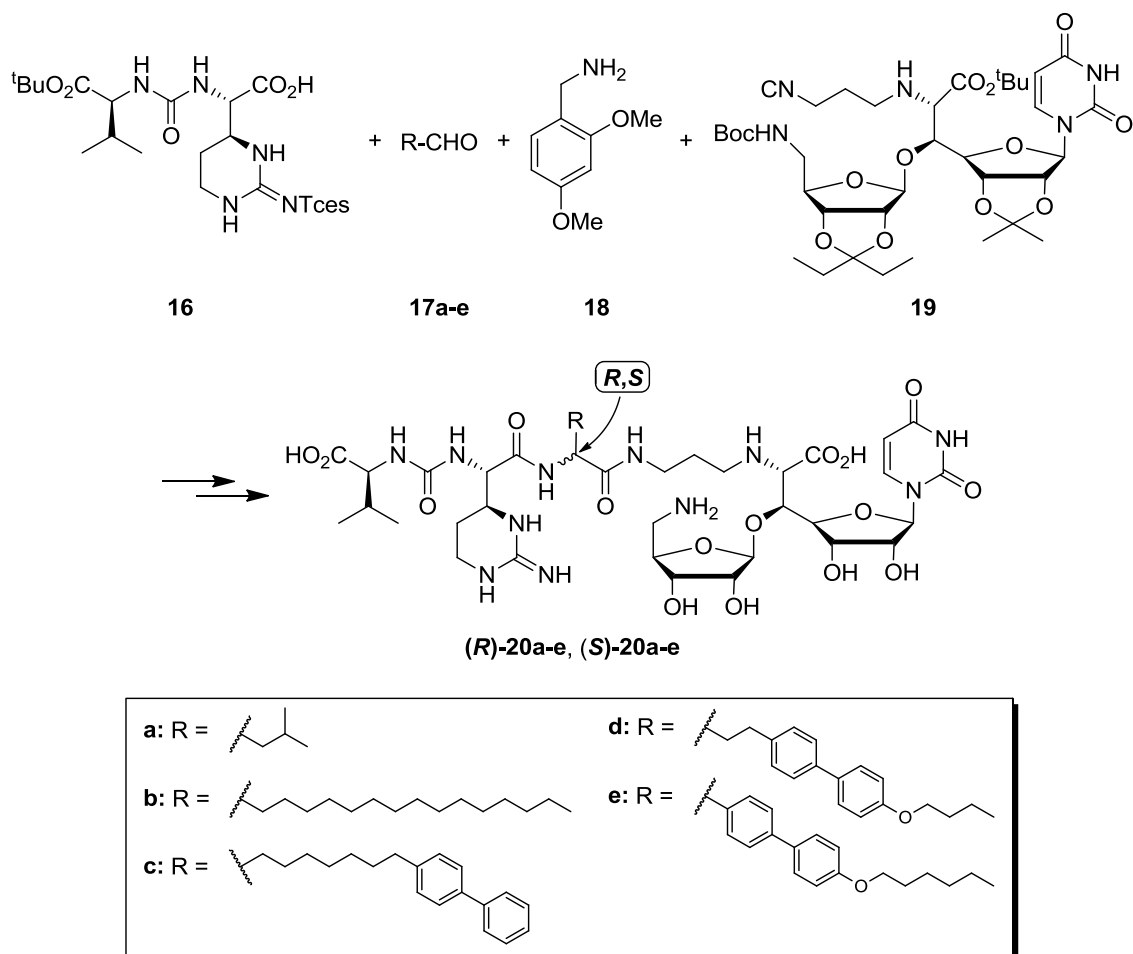
Eintrag	Muraymycin	R	MIC [µg/ml]
1	A1 12		0.03
2	B6 13		0.06
3	C1 14	OH	1
4	D1 15	H	1

Funktionalität bereits einen signifikanten Einfluss auf die Aktivität der Muraymycine zu haben. Bei einer Abwesenheit der gesamten Lipidseitenkette wie im Muraymycin C1 **14** zeigt sich ein deutlicher Verlust von inhibitorischer Aktivität auf einen MIC-Wert von 1 µg/mL (Tabelle 2-1, Eintrag 3). Der weitere Verlust der Hydroxygruppe am Leucin scheint hingegen nur einen minimalen Effekt zu haben, da das Muraymycin D1 ebenfalls einen MIC-Wert von 1 µg/mL zeigte (Tabelle 2-1, Eintrag 4).^[29]

Um ein besseres Verständnis der Wirkweise der Muraymycine zu erhalten, führten *Lin et al.* Studien zur Struktur-Aktivität-Beziehung (SAR) an teilsynthetisch gewonnenen Muraymycin-Derivaten durch. Sie vermuteten, dass die Lipidseitenkette eine Rolle im Transport zum Zielenzym spielt beziehungsweise selber toxische Eigenschaften besitzt. In ihrer Arbeit vernachlässigten sie diesen Strukturteil jedoch und konzentrierten sich auf eine Derivatisierung der Aminogruppen der Aminoribose sowie des Diaminopropan-Linkers. Sie konnten zeigen, dass eine freie Aminogruppe der Aminoribose essentiell für die antibiotische Aktivität ist. Die Aktivität der Diaminopropan-Linker-Derivate variierte abhängig vom gebundenen Rest. Sie zeigten jedoch alle eine Aktivität bei einer Konzentration von 100 µg/mL.^[31]

In einer weiteren SAR-Studie durch *Ho et al.* wurden vereinfachte Derivate der Muraymycine verwendet. Dabei wurde aus synthetischen Gründen sowohl auf die Lipidstruktur verzichtet als auch das Epicapreomycinidin durch das offenkettige Analogon Arginin ersetzt. Einige, noch geschützte synthetische Zwischenprodukte zeigten dabei teilweise gute MIC-Werte gegen Staphylokokken (1 bis >128 µg/mL) und Enterokokken (2 bis >128 µg/mL), jedoch nur geringe Wirkung gegen gramnegative Bakterien (64 bis >128 µg/mL).^[32]

In Bezug auf den Einfluss der Lipidseitenkette führten *Matsuda* und Mitarbeiter eine Studie durch, in welcher sie verschieden lipidierte Derivate verwendeten.^[33,34] Synthetisch gingen sie dabei von einer Vier-Komponenten-Ugi-Reaktion aus (Schema 2-3). Als Bausteine verwendeten sie den Epicapreomycinidin-Baustein **16**, verschiedene Alkyl- beziehungsweise Arylaldehyde **17a-e**, Dimethoxybenzylamin **18** sowie den Nucleosylaminosäure-Baustein **19**. Dabei erhielten sie die entsprechenden Diastereomere (**R**)-**20a-e** beziehungsweise (**S**)-**20a-e**, welche im Verlauf der Synthese getrennt werden konnten. Verbindung (**S**)-**19a** entspricht dabei dem natürlich vorkommenden Muraymycin D2. Anhand dieser Muraymycin-Analoga konnte gezeigt werden, dass die Derivate (**R**)-**20b** und (**S**)-**20b** eine deutlich höhere Aktivität besaßen als die entsprechenden kurzkettigen Verbindungen Muraymycin D2 (**S**)-**19a** beziehungsweise *epi*-Muraymycin D2 (**R**)-**19a**. Mit MIC-Werten von 0.25 bis 4 µg/mL gegen *E. faecium* lagen die Aktivitäten in einem ähnlichen Bereich wie für die natürlich vorkommenden Muraymycine der A- und B-Serie. Weitere Untersuchungen an den Verbindungen (**R**)-**20c-e** und (**S**)-**20c-e** zeigten, dass die Einführung der starren Biphenyl-Einheit zu keiner Steigerung in der Aktivität führte. Im Fall der Derivate (**R**)-**20d** und (**S**)-**20d**, welche die Biphenyl-Einheit in der Kettenmitte tragen,



Schema 2-3: Darstellung verschieden lipidierter Muraymycin-Analoga nach *Matsuda*^[34]

kam es umgekehrt zu einem Verlust an Aktivität. Dieses Verhalten liefert zwar keine Erklärung für einen möglichen Inhibitionsmechanismus, deutet jedoch darauf hin, dass die Lipidseitenkette in der Mitte eine gewisse Flexibilität benötigt.

Des Weiteren konnten Untersuchungen durch *Matsuda* und Mitarbeiter zeigen, dass nicht alle Struktur motive der Muraymycine für eine inhibitorische Aktivität benötigt werden. So konnten sie demonstrieren, dass sowohl die Stereozentren des Epicapreomycidins als auch seine cyclische Form nicht für eine antibakterielle Aktivität von Nöten sind. Zusätzlich kann auch die endständige Valin-Harnstoff-Einheit vernachlässigt werden, ohne einen deutlichen Rückgang der Aktivität zu verzeichnen. In Bezug auf die Lipidseitenkette der Muraymycine der A-Serie konnten sie zeigen, dass die Guanidin- beziehungsweise Hydroxyguanidin-Funktionalität zwar bevorzugt ist, ein Austausch gegen eine weniger basische Gruppe oder eine Aminofunktion jedoch immer noch zu einer moderaten Aktivität führt.^[34]

Eine Untersuchung bezüglich der Lipidseitenkette im Hinblick auf die Art der Hemmung führte zu der Vermutung, dass die Lipidseitenkette selber keine Wechselwirkung mit *MraY* hat. Dies konnte daraus geschlossen werden, dass die untersuchten Derivate **(R)-20** beziehungsweise **(S)-20** nicht-kompetitiv zu Undecaprenylphosphat **9** waren.^[34] Daraus ergeben sich für die

Lipidseitenkette verschiedene Modelle bezüglich des möglichen Wirkungsmechanismus (Abbildung 2-6). Da es sich bei *MraY* um ein Transmembranprotein handelt, könnte die Lipidseitenkette für eine räumliche Nähe zwischen Enzym und Inhibitor verantwortlich sein. Möglich ist dabei die Einlagerung der Lipidkette in die Lipiddoppelschicht der Zellmembran. Im Fall der Muraymycine der A-Serie wäre dies, aufgrund der polaren Kopfgruppe, in einer U-förmigen Weise möglich (Abbildung 2-6A, oben). Für die Muraymycine der B-Serie wäre auch eine gestreckte Konformation der Lipidseitenkette möglich (Abbildung 2-6A, unten). Im Fall der A-Serie ist es auch denkbar, dass es zwischen der, unter physiologischen Bedingungen positiv geladenen, Hydroxyguanidin- beziehungsweise Guanidin-Kopfgruppe und den negativ geladenen Kopfgruppen der Phospholipide in der Zellmembran zu einer elektrostatischen Anziehung kommt (Abbildung 2-6B). Dies würde ebenfalls zu einer Lokalisierung an der Membranoberfläche und damit zu einer räumlichen Nähe zum Enzym und seinem katalytischen Zentrum führen. Eine andere Möglichkeit des Wirkungsmechanismus wäre, dass die Muraymycine mit Lipidseitenkette eine erhöhte Fähigkeit zur Zellpenetration haben. Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei *MraY* zwar um ein Transmembranprotein handelt, dass sich das katalytische Zentrum jedoch an der Innenseite der Zellmembran im Cytosol befindet. Daher muss ein potentieller Inhibitor zunächst die Zellmembran überwinden, um seine inhibitorische Wirkung entfalten zu können.

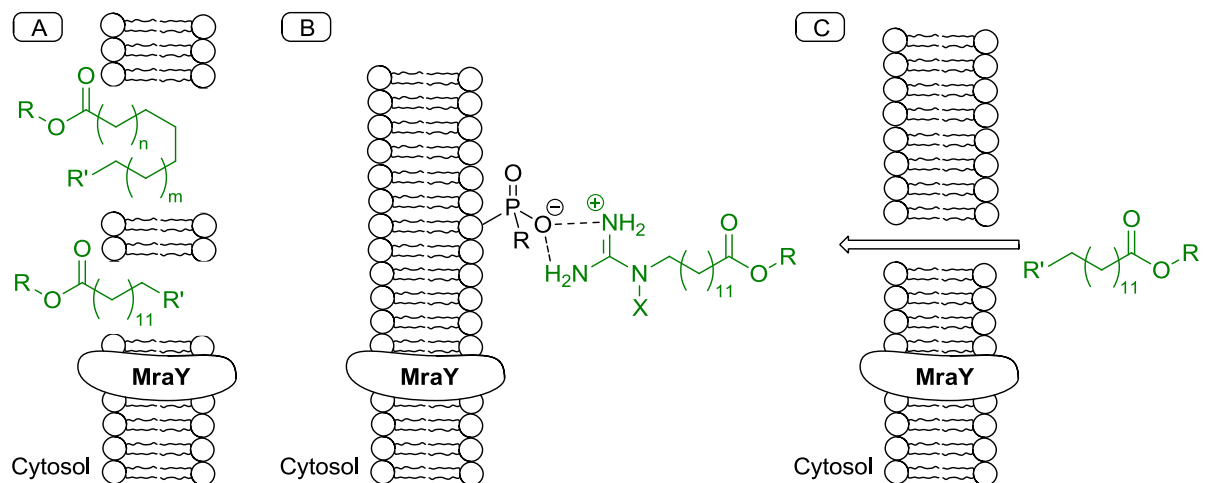


Abbildung 2-6: Mögliche Wirkungsmechanismen für die Lipidseitenkette

2.4 Biophysikalische Grundlagen

2.4.1 Vesikel und Lipide

Im biophysikalischen Teil dieser Arbeit wurden artifizielle Membranen verwendet, welche aus den Phospholipiden 1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholin **21** (POPC) und 1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylethanolamin **22** (POPE) bestanden. Die Strukturen der Lipide sind in Abbildung 2-7 gezeigt. Bei POPC **21** handelt es sich um ein asymmetrisches Phosphatidylcholin. Verbindungen dieser Art werden auch als Lecithine bezeichnet. Im Fall des POPC **21** ist das Glycerin sowohl mit der C₁₆-ungesättigten Palmitinsäure als auch mit der C₁₆- Δ^9 -ungesättigten Ölsäure verestert. Aufgrund der Phasenumwandlungstemperatur zwischen Gelphase und flüssig-kristalliner Phase von -2.6 °C kann POPC **21** bei Raumtemperatur verwendet werden.^[35] Das verwendete POPE **22** besitzt eine große strukturelle Ähnlichkeit zum bereits beschriebenen POPC **21**. Einziger Unterschied ist die polare Kopfgruppe. Während es sich bei POPC **21** um ein Phosphocholin-Derivat handelt, trägt POPE **22** als Kopfgruppe einen Phosphoethanolamin-Rest. Dies hat jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Phasenumwandlungstemperatur, welche für POPE **22** bei 24.8 °C liegt.^[36] POPE **22** kann somit in reiner Form nicht bei Raumtemperatur verwendet werden. Die im Rahmen dieser Arbeit präparierten Vesikel hatten ein POPC/POPE-Verhältnis von 70:30. Für dieses Mischungsverhältnis kann davon ausgegangen werden, dass die Phasenumwandlungstemperatur zwischen Gelphase und flüssig-kristalliner Phase unterhalb der Raumtemperatur lag und sich die Membranlipide demnach in der flüssig-kristallinen Phase befanden.

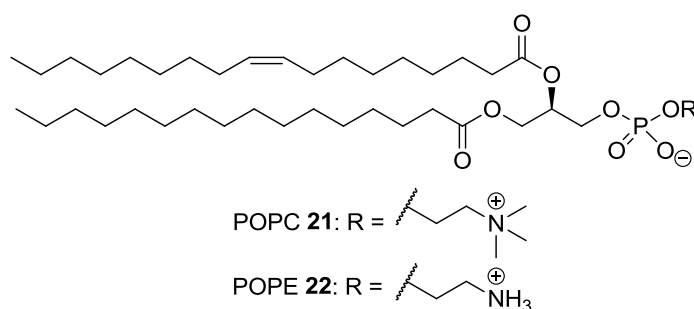


Abbildung 2-7: Strukturen der Lipide POPC **21** und POPE **22**

Abbildung 2-8 zeigt schematisch die Übergänge zwischen den einzelnen Phasen. Oberhalb der Phasenumwandlungstemperatur (Hauptumwandlung) liegen die Lipide in einer flüssig-kristallinen Phase (L_α) vor. Hier liegen die Fettsäureketten durch vermehrte Ausbildung von *gauche*-Konformeren nicht mehr gestreckt vor. Dies führt zu einer erhöhten lateralen Mobilität der Lipide innerhalb der Membran. Des Weiteren führen die vermehrt auftretenden *gauche*-Konformere zur Bildung von *gauche-trans-gauche*-Kinken (gtg-Kinken). Dies wiederum hat eine Verringerung der Membrandicke zur Folge. Unterhalb der Phasenumwandlungstemperatur liegen die Lipide dagegen in der sogenannten Gelphase (L_β') vor. Dabei weisen die

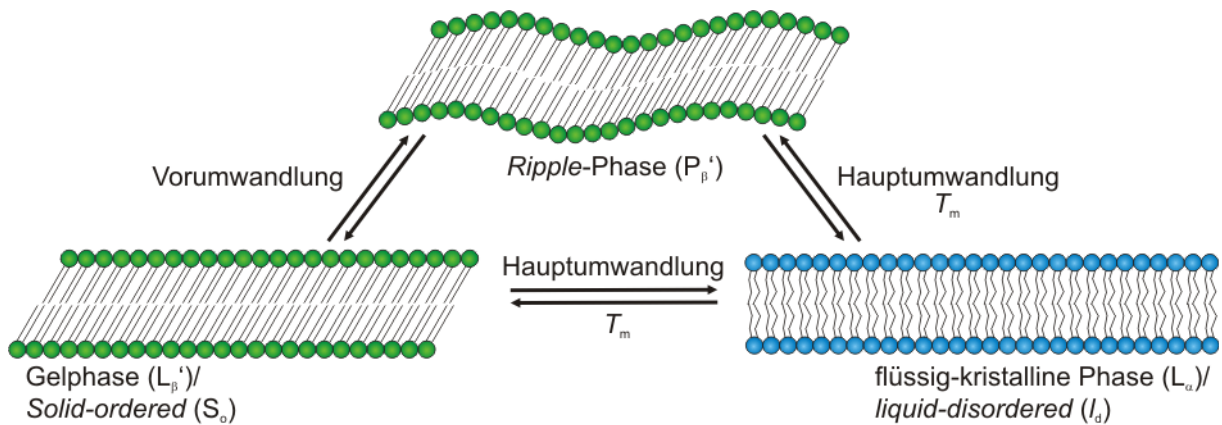


Abbildung 2-8: Phasenverhalten von Lipiden in Membranen. T_m bezeichnet dabei die Phasenumwandlungstemperatur zwischen den jeweiligen Phasen^[40]

Kohlenwasserstoffketten eine gestreckte all-*trans*-Konformation auf. Hieraus ergeben sich eine sehr dichte Packung der einzelnen Lipidmoleküle in der Membran und eine Neigung der Kohlenwasserstoffketten von 30° gegenüber der Membrannormalen. Aufgrund dieser dichten Packung der Lipidmoleküle ist die laterale Diffusion innerhalb der Membran stark vermindert. Bei manchen Lipiden kommt es vor der Hauptumwandlung in die flüssig-kristalline Phase zu einer Vorumwandlung in die *Ripple*-Phase (P_β'). Diese ähnelt in Bezug auf die Packung der Lipidmoleküle sowie der eingeschränkten lateralen Diffusion der Gelpase, es kommt jedoch zur Bildung einer wellenförmigen Überstruktur.^[37–39]

Allgemein kann man bei Phospholipiden in wässrigen Lösungen drei verschiedene Strukturen beobachten (Abbildung 2-9). Dabei bilden sich solche Strukturen aus, in denen die polaren Kopfgruppen der wässrigen Lösung zugewandt sind, während sich die unpolaren Kohlenwasserstoffketten der Fettsäuren zusammenlagern. Es kann zur Ausbildung einer zweidimensionalen Struktur, der Lipiddoppelschicht, oder zur Ausbildung dreidimensionaler Strukturen, wie der Mizelle beziehungsweise des Vesikels, kommen. Das Vesikel unterscheidet sich dabei von der Mizelle dadurch, dass es aus einer Lipiddoppelschicht aufgebaut ist, wodurch sich im Inneren ein gefüllter Hohlraum bildet. Man unterscheidet bei den Vesikeln, welche auch als Liposomen bezeichnet werden, unilamellare und multilamellare Vesikel. Während unilamellare Vesikel aus einer einzelnen Lipiddoppelschicht aufgebaut sind, bestehen

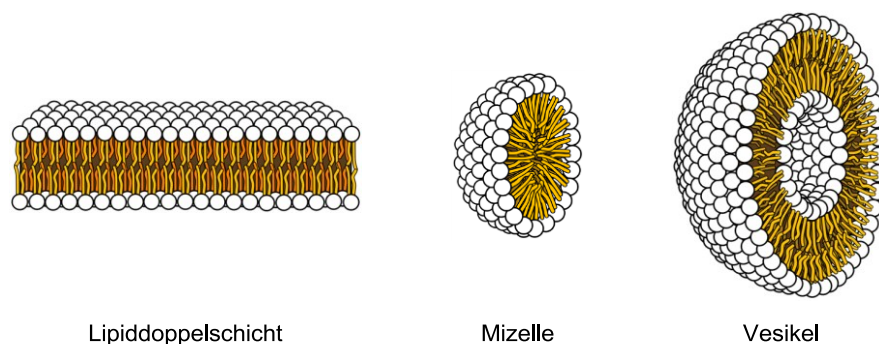


Abbildung 2-9: Mögliche Strukturen von Phospholipiden in wässrigen Lösungen^[41]

multilamellare Vesikel aus mehreren konzentrischen Lipiddoppelschichten. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die obig beschriebenen Lipide als unilamellare Riesenvesikel (giant unilamellar vesicle, GUV) verwendet. Diese boten den Vorteil, dass sie mit einem Durchmesser von 1-100 μm eine gute Sichtbarkeit im verwendeten Konfokalmikroskop gewährleisten.^[42]

2.4.2 Fluoreszenz

Befindet sich ein Molekül in einem elektronisch angeregten Zustand, kann es unter Abstrahlung eines Photons in seinen Grundzustand zurückkehren. Die emittierte Strahlung wird dabei als Fluoreszenz bezeichnet. Dieser Prozess kann anhand des in Abbildung 2-10 gezeigten *Jablonski*-Diagramms verdeutlicht werden. Ein sich im Grundzustand befindliches Molekül kann durch Absorption eines Photons in einen höheren elektronischen Zustand angeregt werden (grün). Von dort kann es durch Schwingungsrelaxation (hellblau) sowie Innere Umwandlung (pink) Energie abgeben, bis es sich im Schwingungsgrundzustand des ersten elektronisch angeregten Zustands (S_1) befindet. Aus diesem Zustand kann es durch die Emittierung eines Photons in den Grundzustand zurückkehren (rot). Zeitlich gesehen liegt dieser Prozess im Nanosekundenbereich. Da das emittierte Photon eine, durch Schwingungsrelaxation und Innere Umwandlung verringerte, Energie hat, ist seine Wellenlänge größer als die des absorbierten Photons. Dieser Effekt wird als *Stokes*-Verschiebung bezeichnet (Abbildung 2-11). Im Gegensatz zur Fluoreszenz kann es durch einen verbotenen Übergang, das *Intersystem Crossing*, zu einem Übergang in einen angeregten Triplett-Zustand kommen. Da die Rückkehr aus diesem Zustand in den

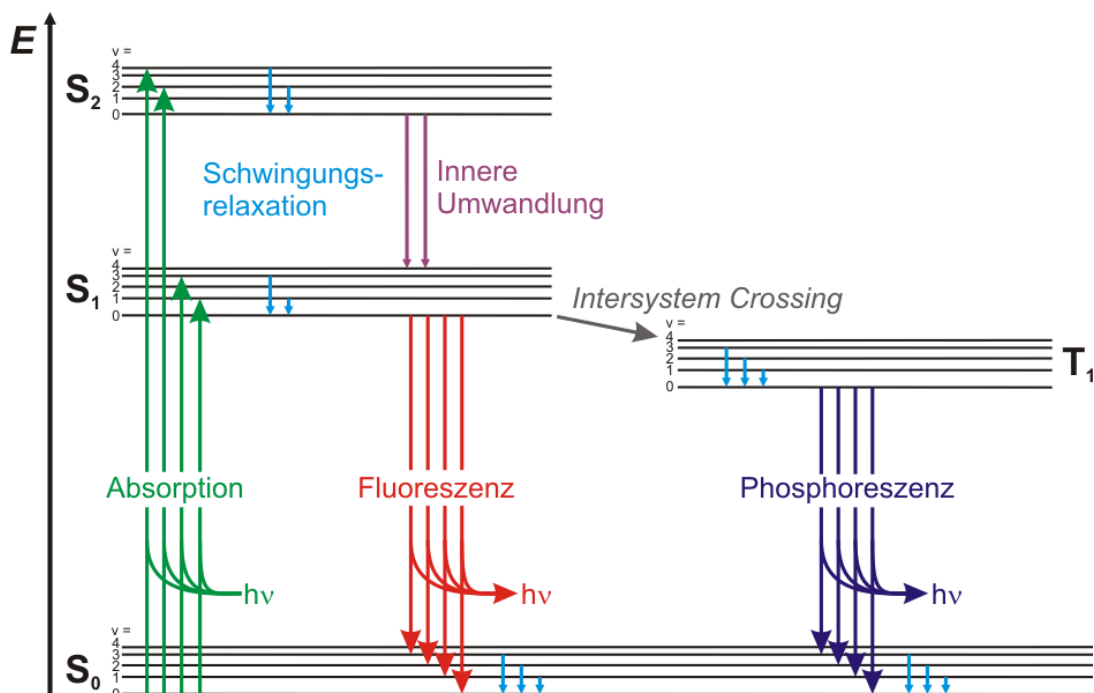


Abbildung 2-10: Allgemeines *Jablonski*-Diagramm der Übergänge zwischen den elektronischen Zuständen S_0 , S_1 , S_2 und T_1 , sowie zwischen ihren Schwingungszuständen v ($v = 0, 1, \dots, 4$)^[40]

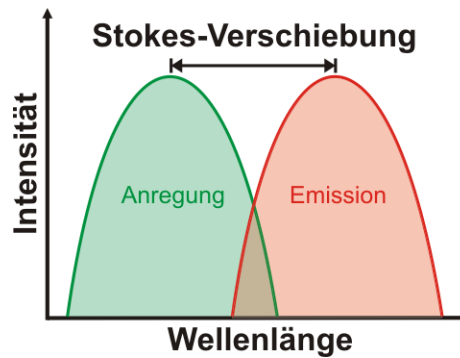


Abbildung 2-11: Schematische Darstellung der *Stokes-Verschiebung*^[40]

elektronischen Grundzustand ebenfalls nur durch einen verbotenen Wechsel der Spinmultiplizität möglich ist, liegt die Abstrahlung des Photons in einem Bereich von Millisekunden bis Sekunden. Bei dieser Art der emittierten Strahlung spricht man von der Phosphoreszenz (violett).^[43-45,40]

2.4.3 Förster-Resonanzenergietransfer

Unter dem Begriff des *Förster-Resonanzenergietransfers* versteht man einen 1948 von *Theodor Förster* beschriebenen Effekt der strahlungslosen Energieübertragung durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen. Die elektronische Anregungsenergie kann dabei über Entfernungen von bis zu 70 Å übertragen werden. Dabei wird die Energie eines angeregten Farbstoff-Moleküls, des Donors, auf ein weiteres Farbstoff-Molekül, den Akzeptor, übertragen. *Förster* postulierte aufgrund seiner quantenmechanischen Berechnungen für die Transferrate eine Abhängigkeit von der sechsten inversen Potenz des Abstands zwischen den beiden Farbstoffmolekülen. Dieser Wert konnte im Anschluss durch verschiedene Untersuchungen mit definierten molekularen Abständen zwischen Donor und Akzeptor experimentell bestätigt werden. Die Effizienz der Energieübertragung E ist in Gleichung (I) als Funktion des Abstands r zwischen den Farbstoffmolekülen und R_0 , dem Abstand bei einer Energietransferrate von 50 %, wiedergegeben.^[46,47]

$$E = \frac{r^{-6}}{r^{-6} + R_0^{-6}} \quad (I)$$

Damit ein Übergang stattfinden kann, müssen die verwendeten Farbstoffe weitere Kriterien erfüllen. Neben der bereits erwähnten räumlichen Nähe müssen sich Donor und Akzeptor in Resonanz befinden. Dies bedeutet, dass das Fluoreszenzemissionsspektrum des Donors und das Absorptionsspektrum des Akzeptors überlappen müssen. Eine Größe hierfür ist das Überlappungsintegral J . Je größer dieses Integral ist, desto besser kann die Energie vom Donor auf den Akzeptor übertragen werden. Dieser Wert geht, neben der als Orientierungsfaktor K berücksichtigten Orientierung der Dipole zueinander, der Quantenausbeute der Fluoreszenz Q_0

des Donors in Abwesenheit des Akzeptors sowie dem Brechungsindex n des Lösungsmittels, nach Gleichung (II) in den Wert für R_0 ein.

$$R_0 = 9.7 \cdot 10^3 \cdot \sqrt[6]{\frac{JK^2Q_0}{n^4}} \text{ \AA} \quad (\text{II})$$

Während für den Orientierungsfaktor K in Lösung ein Wert von $\frac{2}{3}$ berechnet wurde, zeigt Gleichung (II), dass das verwendete Lösungsmittel für die Energieübertragung nur eine untergeordnete Rolle spielt. Einzige Bedingung ist, dass es nicht selber im Wellenlängenbereich der Farbstoffmoleküle absorbiert.^[47]

Während viele biologische und biophysikalische Experimente unter Verwendung des Förster-Resonanzenergietransfers an Biomolekülen, wie Membranen und Proteinen, durchgeführt werden, sollte der Effekt im Rahmen dieser Arbeit in Lösung genutzt werden. Hierzu wurde bereits von Förster, aufgrund von statistischen Überlegungen, eine kritische Gesamtkonzentration c_0 der beiden Fluoreszenzfarbstoffe beschrieben, welche mindestens erreicht werden muss, damit der Abstand zwischen Donor und Akzeptor klein genug ist für eine Energieübertragung (Gleichung (III), N' : Moleküle/mmol, R_0 in \AA).^[46]

$$c_0 = \frac{3}{4\delta} \frac{1}{N'R_0^3} = \left(\frac{73.5}{R_0}\right)^3 \text{ mM} \quad (\text{III})$$

Als Fluoreszenzfarbstoffe sollten im Rahmen dieser Arbeit AlexaFluor®488 und AlexaFluor®555 verwendet werden. Die Absorptions- und Emissionsspektren der Farbstoffe sind in Abbildung 2-12 gezeigt. Somit ergibt sich nach Gleichung (III) für das gewählte Donor-Akzeptor-Paar mit $R_0 = 70 \text{ \AA}$ eine kritische Konzentration von $c_0 = 1.16 \text{ mM}$.^[48]

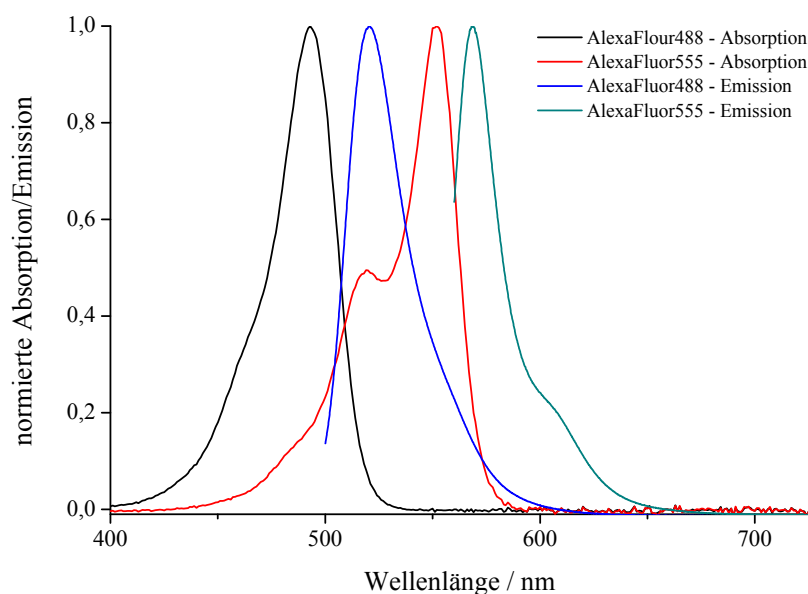


Abbildung 2-12: Absorptions- und Emissionsspektren der Fluoreszenzfarbstoffe

2.4.4 Konfokale Laserrastermikroskopie

Das grundlegende Konzept der Konfokalmikroskopie wurde bereits in den 1950er Jahren durch *Marvin Minsky* entwickelt.^[49] Der Vorteil dieser Art von Mikroskopie liegt darin, dass sie nicht eine komplette Ebene abbildet, welche durch Überlagerung mit nicht im Fokus liegenden Ebenen unscharf erscheint, sondern durch ihren Aufbau nur einen Punkt abbildet. Abbildung 2-13 zeigt den schematischen Aufbau eines konfokalen Laserrastermikroskops (confocal laser scanning microscope, CLSM). Das von einem Laser abgestrahlte Licht gelangt dabei zunächst in einen Kollimator, um einen parallelen Strahlengang zu erzeugen und Fremdlicht auszuschließen. Mit Hilfe eines dichroitischen Spiegels wird das Laserlicht anschließend in Richtung der Probe gelenkt und mittels eines Objektivs auf eine bestimmte Ebene in der Probe fokussiert. Das von der Probe emittierte Licht wird, nachdem es das Objektiv und den dichroitischen Spiegel passiert hat, durch eine weitere Linse auf eine Lochblende fokussiert. Linse und Lochblende sind so eingestellt, dass nur Licht passieren kann, welches in der zu untersuchenden Ebene emittiert wurde. Das durchtretende Licht wird anschließend in einem geeigneten Detektor detektiert. Um im Bereich der Fluoreszenzmikroskopie bestimmte Wellenlängen, zum Beispiel die Wellenlänge des anregenden Laserlichts, auszuschließen, ist zudem der Einsatz von entsprechenden Filtern möglich. Da durch diese Methode nur einzelne Punkte der Probe abgebildet werden können, muss die Probe im Rasterverfahren untersucht werden.^[50]

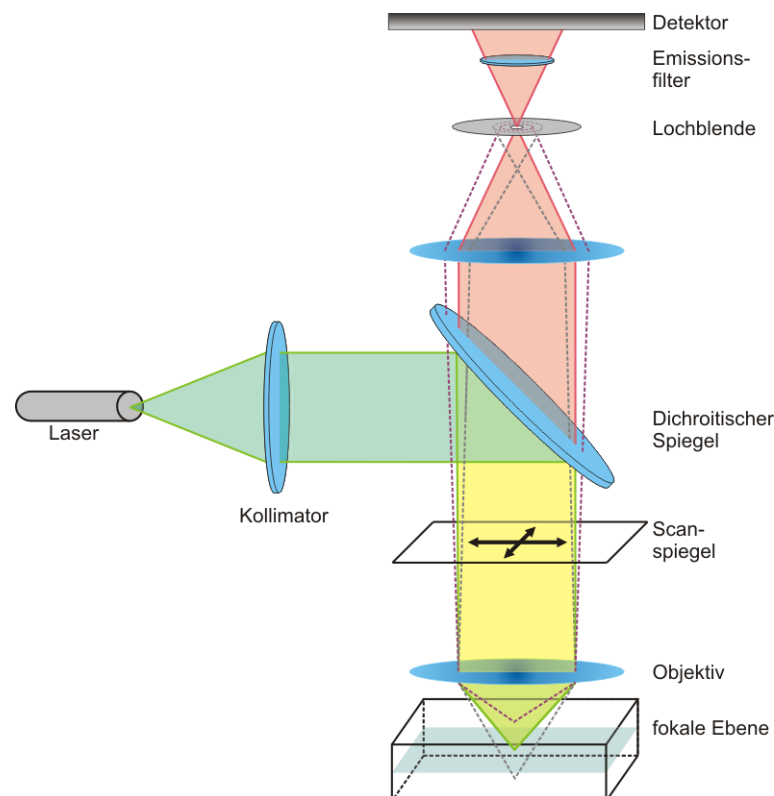


Abbildung 2-13: Schematischer Aufbau eines Laserrastermikroskops (CLSM) mit Strahlengang^[40]

3 AUFGABENSTELLUNG UND RETROSYNTHESE

3.1 Aufgabenstellung

Synthese und Eigenschaften der Lipid-Einheit von Muraymycin-Antibiotika

Während es für das Nucleosidgerüst und die Peptidseitenkette der Muraymycin-Antibiotika synthetische Arbeiten gibt und die entsprechenden Derivate bereits in biologischen Studien untersucht wurden, gibt es für die Lipidseitenkette sowie ihre biologische Funktion nur wenige Untersuchungen.^[31,32,51,52] Einzig die in Kapitel 2.3 erwähnte von *Matsuda* und Mitarbeitern durchgeführte Untersuchung zur Struktur-Aktivität-Beziehung bei teilweise stark vereinfachten Derivaten der Muraymycine beschäftigte sich mit dem Einfluss der Lipidseitenkette.^[33,34] Jedoch wurde auch in dieser Studie auf eine endständige Funktionalisierung der Lipidseitenkette durch die Hydroxyguanidin-Gruppe verzichtet. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass es bisher keine Möglichkeit gibt, die Hydroxyguanidin-funktionalisierte Lipidseitenkette synthetisch darzustellen. Eine effiziente Synthese dieser Teilverbindung wäre jedoch unter anderem im Hinblick auf eine Totalsynthese komplexer Muraymycine der A-Serie wünschenswert.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten mehrere Ziele verfolgt werden (Abbildung 3-1). Zum einen sollten, im Hinblick auf die Synthese lipidierter (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate, verschiedene synthetische Zugänge für die Einführung der Lipidseitenkette untersucht werden (Verbindung **23**). Im Rahmen dieser Studien sollten des Weiteren nicht-lipidierte Derivate der Aminosäure dargestellt werden (Verbindungen **24**, **25**), welche in Kooperation mit M. Büschleb und A. Spork für die Totalsynthese von Muraymycin-Analoga genutzt werden sollten.

In Bezug auf die Lipidseitenkette des Muraymycins A1 **12** sollten die in der Diplomarbeit begonnenen Studien bezüglich einer geeigneten Schutzgruppenstrategie für die Synthese der Lipidseitenkette **26** vertieft werden und mit einer schutzgruppenfreien Synthesestrategie ver-

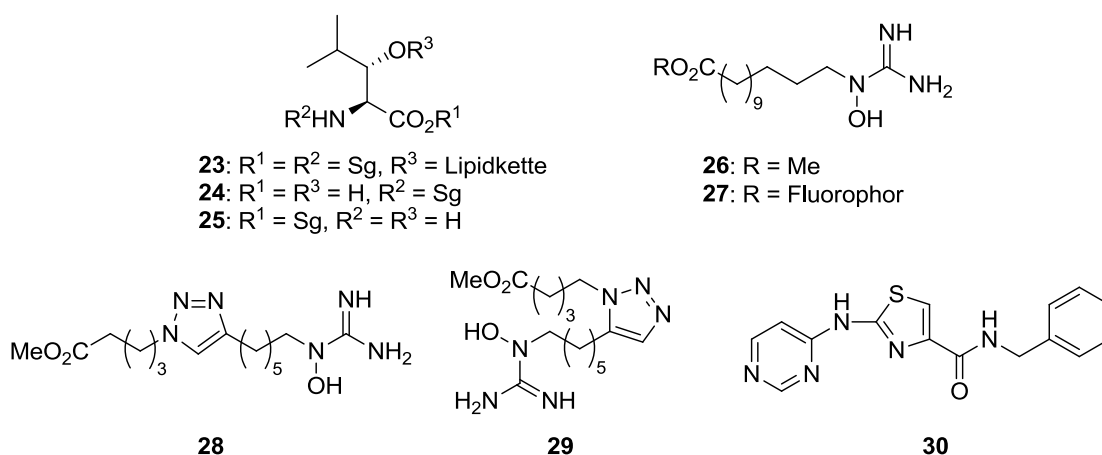


Abbildung 3-1: Zielstrukturen

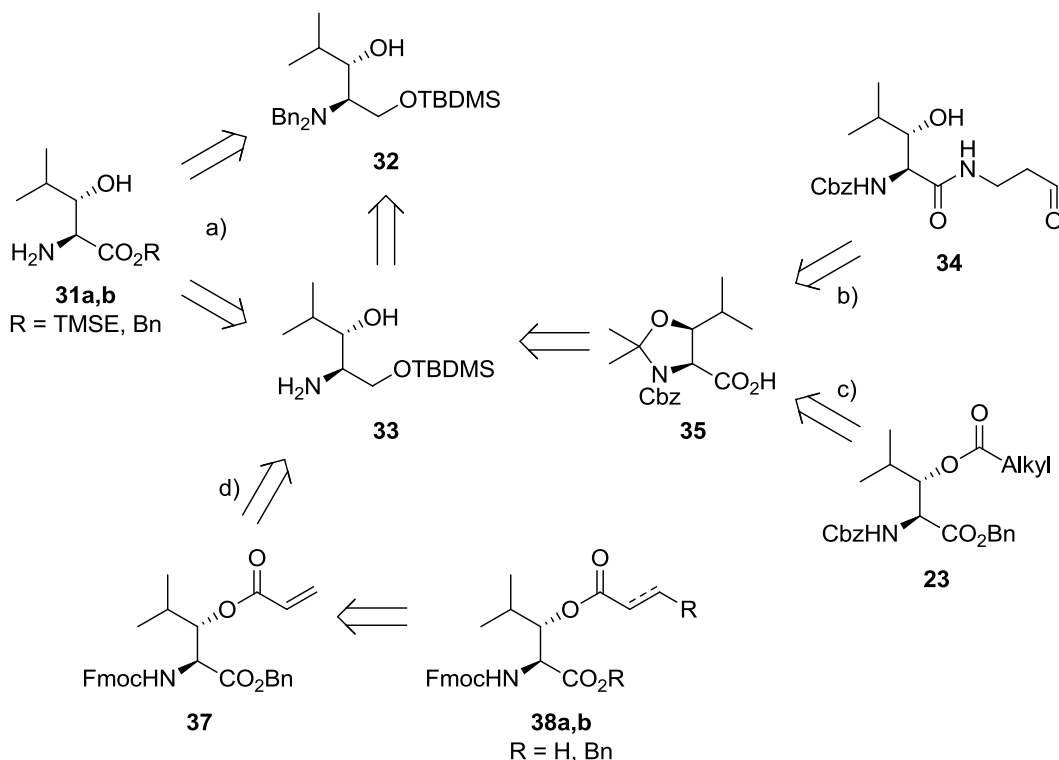
glichen werden. Nach erfolgreicher Darstellung der Lipidseitenkette als Modellverbindung sollte ein fluoreszenzmarkiertes Derivat **27** synthetisiert werden.^[54] Dieses sollte im Rahmen einer Kooperation mit C. Canarius (Arbeitskreis Prof. Steinem, Georg-August-Universität Göttingen) mittels biophysikalischer Methoden untersucht werden, um erste Hinweise auf die biologische Funktion dieses Muraymycin-Teilstücks zu erhalten. Um den Einfluss der Konformation der Lipidseitenkette auf die biologische Aktivität untersuchen zu können, sollten erste Versuche im Hinblick auf die Synthese gestreckter (Verbindung **28**) beziehungsweise U-förmiger Analoga (Verbindung **29**) der Lipidseitenkette des Muraymycin A1 **12** unternommen werden.

In einem Nebenprojekt sollte des Weiteren ein synthetischer Zugang zu *Thiazovivin* **30** geschaffen werden. Diese Verbindung führt zu einem dramatischen Anstieg der Effizienz bei der Generierung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) aus humanen Fibroblasten.^[53] Alternativ zu der bereits beschriebenen festphasengestützten Synthese sollte eine in Lösung durchführbare Synthesestrategie entwickelt werden, welche die Darstellung der Verbindung im Multigramm-Maßstab erlaubt und auf teure Schwermetallkatalysatoren verzichtet.

3.2 Retrosynthetische Überlegungen

Im Rahmen der Synthese von (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin sollten verschiedene Strategien verfolgt werden, um geeignete Zugänge zu unterschiedlichen Derivaten zu erhalten (Schema 3-1). Dabei sollten sowohl ein *N*- als auch ein *C*-terminal kuppelbares (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat synthetisiert werden (Schema 3-1a bzw. b), um ein möglichst breites Spektrum an Bausteinen für die Totalsynthese von Muraymycin-Derivaten und -Analoga in Kooperation mit M. Büschleb und A. Spork zur Verfügung stellen zu können. Ein *N*-terminal kuppelbares (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat (**31a,b**) sollte dabei durch Oxidation und anschließende Schützung des Esters direkt aus dem geschützten Aminoalkohol **32** oder unter Austausch der Aminoschutzgruppe aus Aminoalkohol **33** zu erhalten sein. Die Ausgangsverbindungen **32** beziehungsweise **33** konnten bereits im Rahmen der Diplomarbeit erfolgreich dargestellt werden.^[54] Die Synthese des *C*-terminal kuppelbaren (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivats **34** sollte ausgehend von Aminoalkohol **33** durchführbar sein. Nach Schützung der Aminofunktion sowie des sekundären Alkohols sollte eine Oxidation der primären Hydroxyfunktion zur freien Säure **35** führen. Anschließende Peptidkupplung mit einem geeigneten Amin und abschließende saure Entschützung sollte den gewünschten Baustein **34** liefern.

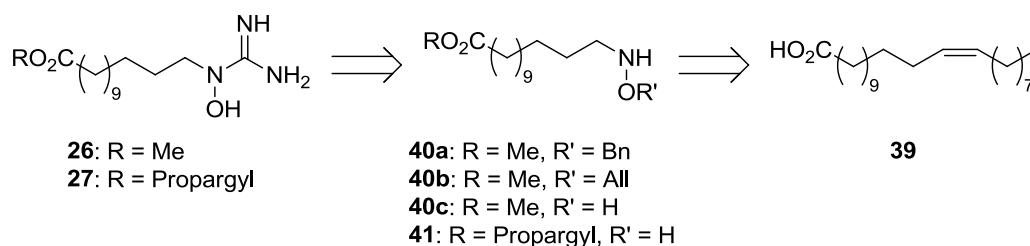
Im Hinblick auf die Synthese *O*-lipidierter (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate sollte neben einer klassischen Veresterungsmethodik (Schema 3-1c) auch die Einführung der Lipidseitenkette



Schema 3-1: Retrosynthese der geplanten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate

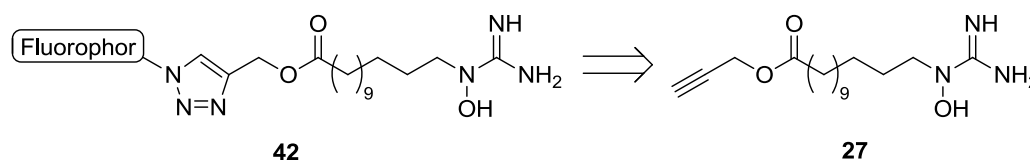
mittels Kreuzmetathese untersucht werden (Schema 3-1d). Ein für die Veresterung geeigneter Baustein sollte aus Carbonsäure **35** erhalten werden können. Nach Schützung der Carbonsäurefunktionalität und Öffnung des Oxazolidins sollte die sekundäre Hydroxyfunktion für eine Derivatisierung mit verschiedenen Säuren zur Verfügung stehen (Verbindungen **23**). Ein für die Kreuzmetathese geeigneter Baustein sollte hingegen aus Aminoalkohol **33** darstellbar sein. Nach Schützung der Aminofunktion und Veresterung der sekundären Hydroxyfunktion zum Acrylsäure-Derivat sollte der primäre Alkohol mittels Entschützung, Oxidation und Veresterung in den Benzylester **37** zu überführen sein. Durch Kreuzmetathese an der Acrylsäure-Funktionalität sollten im Anschluss durch die Wahl geeigneter Alkene als Kupplungspartner, sowie eines entsprechenden Katalysators, verschiedene *O*-lipidierte (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate **38a,b** zugänglich sein. In einer anschließenden Hydrierung könnte sowohl die Doppelbindung in der Lipidseitenkette reduziert als auch die Benzylschutzgruppe der Carbonsäure entfernt werden, um ein weiter funktionalisierbares Derivat zu erhalten.

Die Darstellung der Lipidseitenkette als Modellverbindung (**26**) sowie als weiter funktionalisierbare Verbindung zur Einführung einer geeigneten Fluoreszenzmarkierung (**27**) sollte ausgehend von Erucasäure **39** möglich sein (Schema 3-2). Durch Spaltung der Doppelbindung sollte der entsprechende Aldehyd erhalten werden, welcher, nach zuvor durchgeführter Veresterung, mittels reduktiver Aminierung in das entsprechende Hydroxylamin **40a-c** beziehungsweise **41** überführbar sein sollte. Im Fall der Modellverbindung sollte der Methylester gewählt werden, während im Fall der fluoreszenzmarkierbaren Lipidseitenkette ein Propargylester gewählt wurde. In Bezug auf die Schutzgruppenstudien sollten, durch Verwendung geeigneter



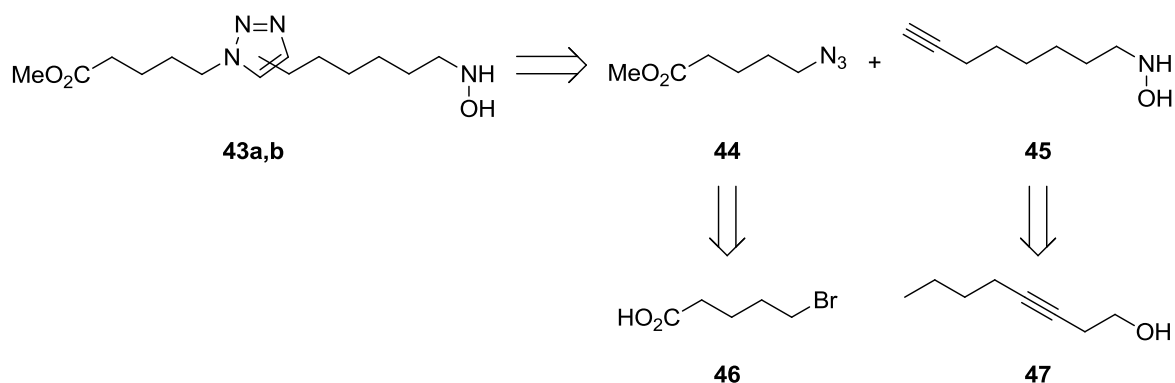
Schema 3-2: Retrosynthese der verschiedenen Lipidseitenketten-Derivate

Hydroxylamine, *N*-Alkylhydroxylamin-Derivate mit Benzyl- und Allyl-Schutzgruppe (**40a,b**), sowie das schutzgruppenfreie Derivat **40c** dargestellt werden. Abschließende Guanidinylierung der Hydroxylamin-Funktionalität sowie nachfolgende Entschützung im Fall der Bn/Cbz-beziehungsweise Allyl/Alloc-Derivate sollte dann die gewünschte Lipidseitenkette des Muraymycins A1 **12** als Methylester liefern. Die Einführung der Fluoreszenzmarkierung zu Verbindung **42** an Verbindung **27** sollte durch Alkin-Azid-Cycloaddition mit einem kommerziell erhältlichen, azid-funktionalisierten Fluorophor durchführbar sein (Schema 3-3).



Schema 3-3: Einführung der Fluoreszenzmarkierung

Die Darstellung von Analoga der Lipidseitenkette des Muraymycins A1 **12** mit definierter Konformation, um eine gestreckte beziehungsweise U-förmige Struktur vorzugeben, sollte mittels Alkin-Azid-Cycloaddition in der Synthese der Hydroxylamine **43a,b** untersucht werden (Schema 3-4). Eine Reaktionsführung der Cycloaddition unter Kupfer- beziehungsweise Ruthenium-Katalyse sollte zu den entsprechenden 1,4- beziehungsweise 1,5-substituierten Triazolen **43a,b** führen. Als Kupplungspartner sollten sich das Valeriansäure-Derivat **44** sowie das Hydroxylamin-funktionalisierte terminale Alkin **45** eignen. Der Azid-Baustein **44** sollte dabei aus der entsprechenden 5-Bromvaleriansäure **46** zugänglich sein. Das terminale Alkin **45** sollte aus dem internen Alkin **47** darzustellen sein. Nach einer basenvermittelten Umlagerung der Dreifachbindung in die terminale Position sollte die Hydroxylamin-Funktionalität über eine Oxidation des primären Alkohols mit anschließender reduktiver Aminierung einzuführen sein.



Schema 3-4: Retrosynthese von Analoga der Lipidseitenkette mit definierter Konformation

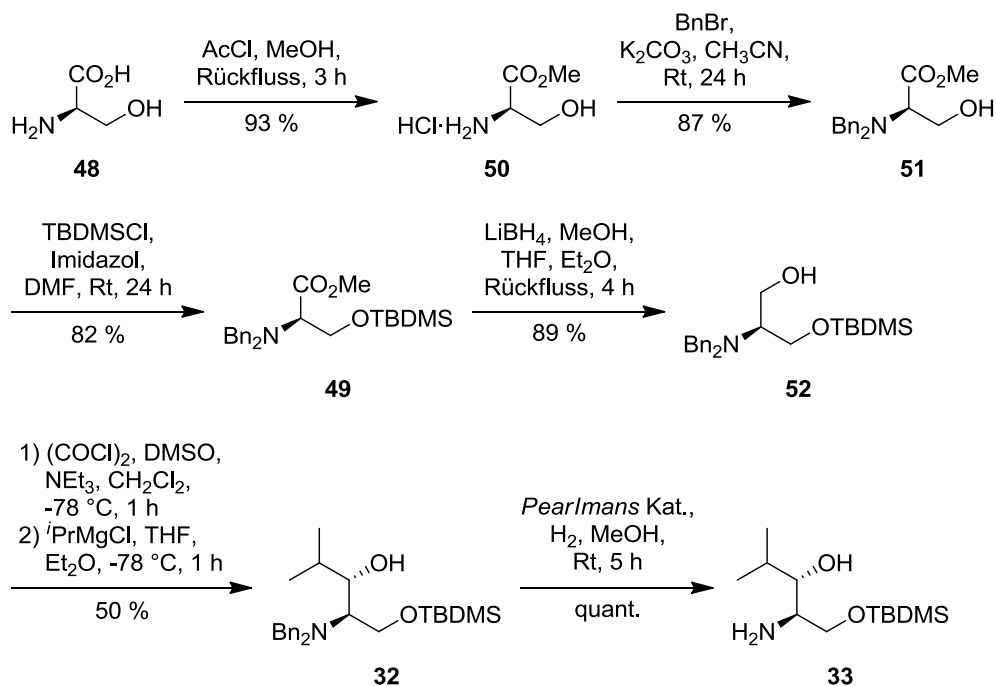
4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1 Synthese der (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate

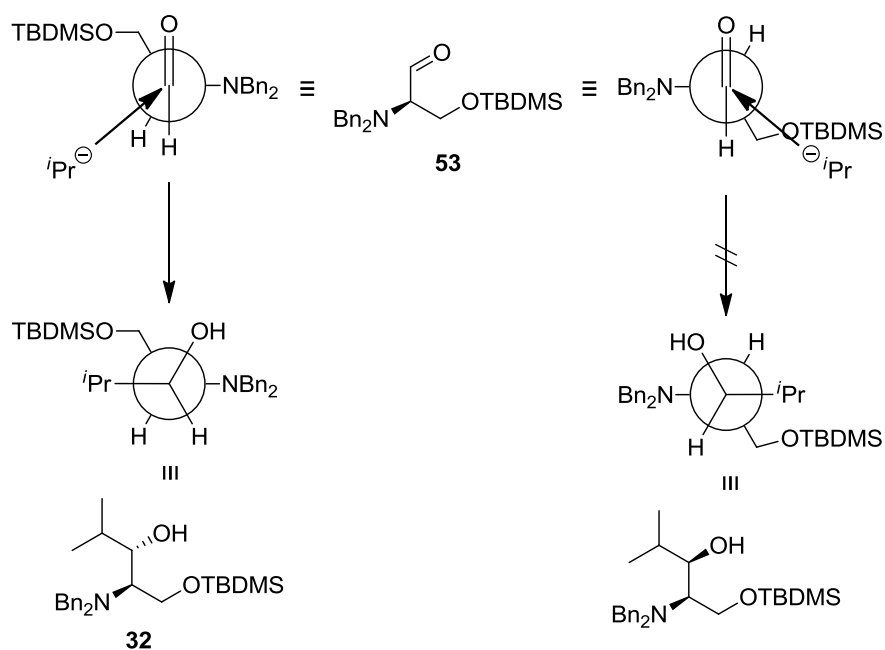
4.1.1 Synthese des Aminoalkohols 33

Die Synthese des Aminoalkohols **33** wurde analog zu der bereits in der Diplomarbeit verwendeten, leicht modifizierten Synthese nach *Laib et al.* durchgeführt (Schema 4-1)^[54-56] Hierzu wurde kommerziell erhältlichliches D-Serin **48** in drei Stufen mit 66 % Gesamtausbeute in das geschützte Serin-Derivat **49** überführt. Der Methylester **50** konnte dabei nach säurevermittelter Veresterung in Methanol in sehr guter Ausbeute von 93 % erhalten werden. Anschließende Dibenzylisierung mit Benzylbromid zu **51** und Einführung eines *tert*-Butyldimethylsilylethers zu **49** lieferte das entsprechende Produkt nach jeweiliger säulenchromatographischer Reinigung in 87 % bzw. 82 % Ausbeute.

Im Anschluss wurde **49** durch Lithiumborhydrid-Reduktion in 89 % Ausbeute zu Alkohol **52** umgesetzt. Ohne weitere Reinigung wurde der erhaltene Alkohol zunächst mittels *Swern*-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd überführt, welcher im Anschluss durch eine diastereoselektive *Grignard*-Addition mit einer Ausbeute von 50 % über zwei Stufen zum Aminoalkohol **32** umgesetzt werden konnte. Der Angriff des Isopropylrests erfolgte dabei, dem *Felkin-Anh*-Modell entsprechend und übereinstimmend mit der publizierten Synthese, ausschließlich von einer Seite zum *anti*- bzw. *erythro*-Produkt (Schema 4-2). Aufgrund des sterischen Anspruchs der Isopropylgruppe und der Möglichkeit zur β -H-Eliminierung konnte in allen Fällen auch Alkohol **52** reisoliert werden. Die von *Laib et al.* publizierte Unterdrückung der



Schema 4-1: Darstellung des Aminoalkohols **33** ausgehend von D-Serin **48**.



Schema 4-2: Felkin-Anh-Modell zum nukleophilen Angriff auf Aldehyd **53**.

β -H-Eliminierung durch Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel in der *Grignard*-Addition konnte nicht beobachtet werden. Eine HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase konnte zeigen, dass der reisolierte Alkohol noch einen Enantiomerenüberschuss von 98 % *ee* aufwies und daher für eine weitere Oxidations-Additions-Sequenz zur Verfügung stand (Abbildung 4-1). Eine erneute HPLC-Analyse zeigte, dass sich der *ee*-Wert des erhaltenen Alkohols nach der zweiten Oxidations-Additions-Sequenz auf 57 % verringert hatte. Daher wurde dieser Alkohol nicht weiter eingesetzt.

Die entsprechende racemische Referenz-Verbindung **54** konnte in zwei Stufen ausgehend von 2-Amino-1,3-propandiol **55** mit einer Gesamtausbeute von 34 % dargestellt werden (Schema 4-3). Hierzu wurde die Ausgangsverbindung zunächst mit Benzylbromid in guter Ausbeute von

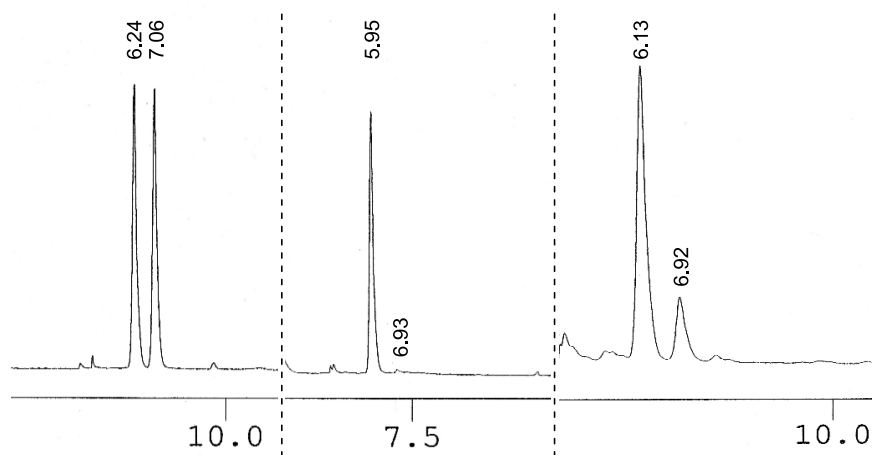
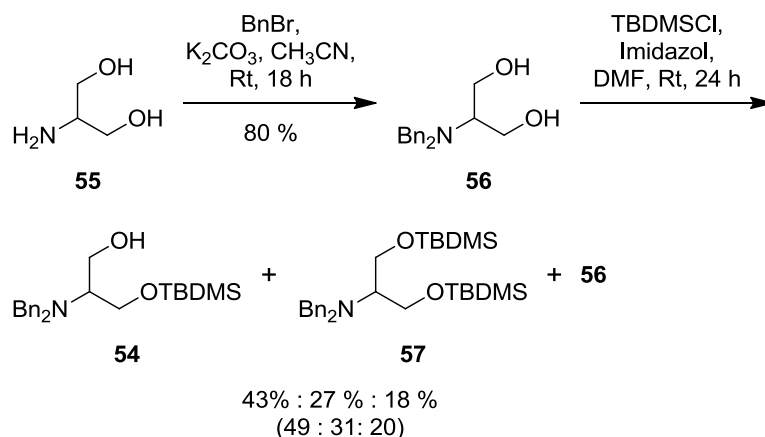


Abbildung 4-1: Ausschnitte aus den HPLC-Chromatogrammen (links: Referenz **54**, mitte: **52** nach einem Oxidations-Additions-Zyklus, rechts: **52** nach zwei Oxidations-Additions-Zyklen; Zahlen: Retentionszeiten in Minuten)



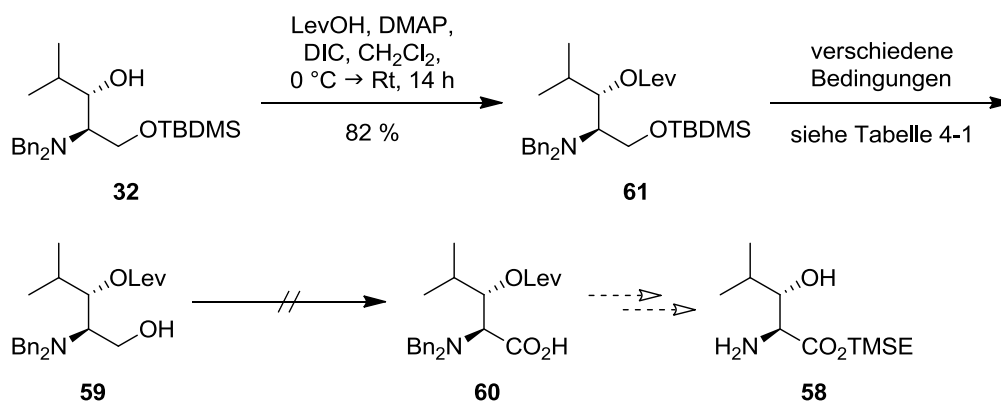
Schema 4-3: Darstellung der racemischen HPLC-Referenz **54**.

80 % zu Diol **56** umgesetzt. Im Anschluss lieferte die Reaktion mit 1.1 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid nach säulenchromatographischer Trennung ein Gemisch der gewünschten Verbindung **54**, der zweifach silylgeschützten Verbindung **57**, sowie der Ausgangsverbindung **56** im Verhältnis 49:31:20 bezogen auf die isolierten Ausbeuten.

Das *Grignard*-Additionsprodukt **32** konnte abschließend durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen unter Verwendung von *Pearlmans* Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar, Ballon) in quantitativer Ausbeute ohne weitere Reinigung zum Aminoalkohol **33** umgesetzt werden. Dieser konnte somit in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 30 % ausgehend von D-Serin **48** erhalten werden.

4.1.2 Versuch der Synthese von (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-TMSE-Ester

Die Darstellung des (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-TMSE-Esters **58** wurde zunächst unter Verwendung einer Lävulinyll-Schutzgruppe an der 3-OH-Position untersucht. Die Einführung der Schutzgruppe gelang mit Aminoalkohol **32** unter DIC/DMAP-Bedingungen nach säulenchromatographischer Reinigung in guter Ausbeute von 82 % (Schema 4-4). Für die anschließende Entschützung des primären Alkohols wurden verschiedene Protokolle untersucht (Tabelle 4-1). Zunächst lieferte die Reaktion mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) und Ammoniumfluorid in Methanol nach drei Tagen eine moderate Ausbeute von 60 % (Tabelle 4-1, Eintrag 1). Die Verwendung von TBAF in Tetrahydrofuran führte bei Verwendung von vier bzw. drei Äquivalenten Reagenz neben der Entfernung der Silylschutzgruppe auch zu einem Verlust der Lev-Gruppe bzw. zu deren Wanderung auf den primären Alkohol (Tabelle 4-1, Einträge 2, 3). Nach Zusatz von Essigsäure, um der Basizität des TBAFs entgegenzuwirken, konnte ausschließlich das Edukt reisoliert werden (Tabelle 4-1, Eintrag 4), während Ammoniumfluoridzugabe wiederum zu einer Wanderung der Lev-Gruppe führte (Tabelle 4-1, Eintrag 5). Daher wurde in weiteren Versuchen erneut Methanol als Lösungsmittel verwendet. Es ist literatur-



Schema 4-4: Versuch der Synthese des TMSE-Esters **58** unter Verwendung einer Lävulinyll-Schutzgruppe

bekannt, dass katalytische Mengen Acetylchlorid in Methanol zu einer Spaltung der Silyletherbindung führen.^[57] Aufgrund der basischen Aminogruppe im Molekül wurden jedoch zusätzlich zu der katalytischen Menge 1.0 Äquivalente Acetylchlorid eingesetzt. Erste Versuche lieferten dabei entweder ein Produkt mit gewanderter Lev-Gruppe beziehungsweise das gewünschte Molekül in moderater Ausbeute von ca. 60 % (Tabelle 4-1, Einträge 6, 7). Erst die Verwendung von zehn Äquivalenten methanolischer Salzsäure in abs. Tetrahydrofuran lieferte den primären Alkohol **59** in quantitativer Ausbeute (Tabelle 4-1, Eintrag 8).

Eine anschließende Oxidation zu Aminosäure **60** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Es wurden verschiedene ein- beziehungsweise zweistufige Protokolle, wie TEMPO- bzw. *Swern*-Oxidation, untersucht. Allerdings konnten ausschließlich komplexe Substanzgemische ohne Produktanteil isoliert werden. Ein Grund könnte die basische Aminogruppe im Molekül sein, welche zum entsprechenden *N*-Oxid oxidiert werden kann. Oxidationsversuche an ähnlichen Verbindungen konnten ebenfalls nur durchgeführt werden, wenn die Aminofunktion als Carbamat geschützt war. Daher wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt. Im Rahmen

Tabelle 4-1: Untersuchte Desilylierungsbedingungen von Verbindung **61**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Reaktionszeit	Ausbeute
1	2.1 Äq TBAF·3H ₂ O, 10 Äq NH ₄ F, MeOH	3 d	60 %
2	4.0 Äq TBAF·3H ₂ O, THF	27 h	---a)
3	3.0 Äq TBAF·3H ₂ O, THF	18 h	---b)
4	4.0 Äq TBAF·3H ₂ O, 8.0 Äq AcOH, THF	6 h	---c)
5	2.0 Äq TBAF·3H ₂ O, 2.0 Äq NH ₄ F, THF	48 h	---b)
6	1.2 Äq meth. HCl, MeOH	3 d	---b,d)
7	1.4 Äq meth. HCl, MeOH	24 h	~60 % ^{e)}
8	10 Äq meth. HCl, THF	23 h	quant.

a) nur Produkt ohne Lev- und TBDMS-Schutzgruppe, b) Lev-Wanderung, c) ausschließlich Edukt isoliert, d) ohne Schutzgas, kein abs. Lösungsmittel verwendet e) mit nicht abtrennbaren Verunreinigungen, Ausbeute geschätzt

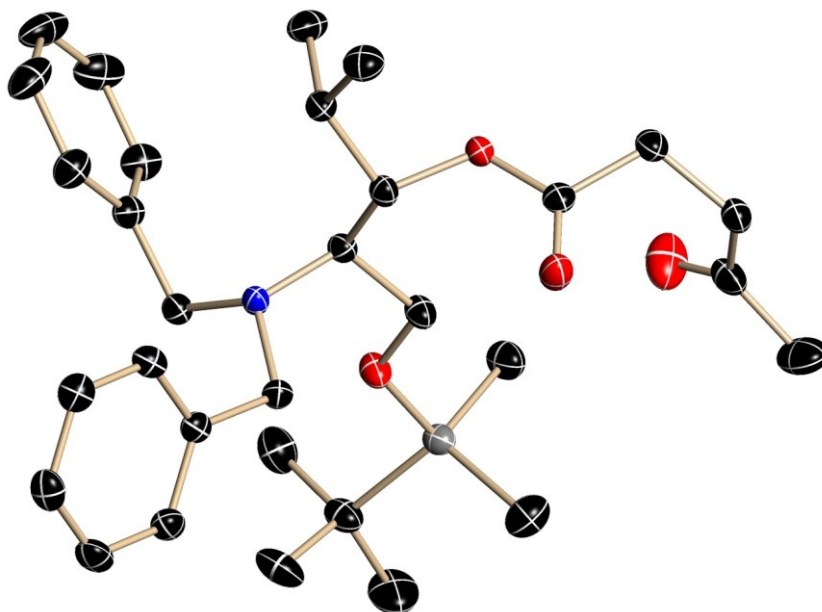
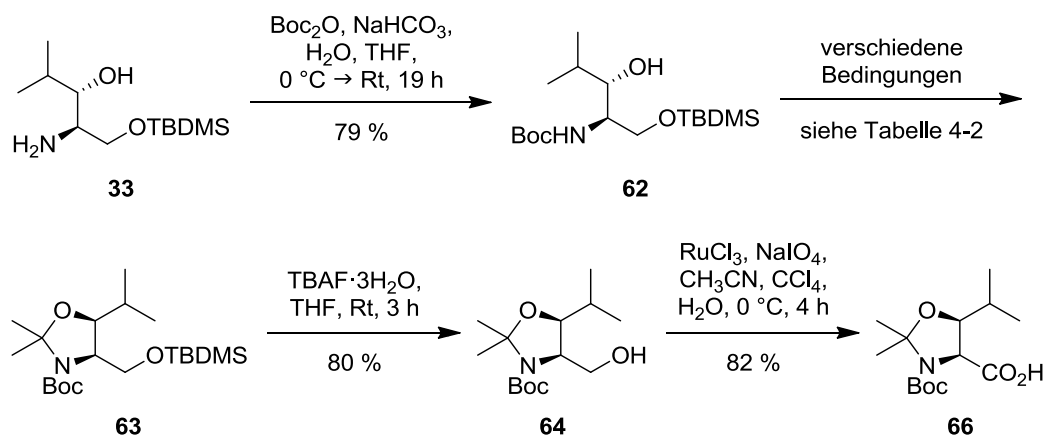


Abbildung 4-2: Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **61**; ORTEP-Plot mit 50% Wahrscheinlichkeitsellipsoiden (schwarz: C, rot: O, blau: N, grau: Si, Wasserstoffatome nicht dargestellt)

dieser Route war es jedoch möglich, Verbindung **61** zu kristallisieren. Durch Entfernen von Lösungsmittelresten aus der gereinigten Substanz konnte ein Einkristall gewonnen werden. Anschließende Röntgenstrukturanalyse durch Markus Granitzka (Arbeitskreis Prof. Stalke, Georg-August-Universität Göttingen) führte zu der in Abbildung 4-2 gezeigten Struktur. Hierdurch konnte die von *Laib et al.* bestimmte absolute Konfiguration der Stereozentren als (2*R*,3*S*) bestätigt werden.

4.1.3 Synthese von (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucinestern

Aufgrund der Erfahrungen aus der zuletzt beschriebenen Synthese sollte eine veränderte Schutzgruppenstrategie untersucht werden (Schema 4-5). Um die Problematik der basischen Aminogruppe aus dem bereits beschriebenen Syntheseversuch zu umgehen, sollte das Amin in ein Carbamat überführt werden. Hierzu wurde Aminoalkohol **33** mit Di-*tert*-butyldicarbonat



Schema 4-5: Darstellung des geschützten 3-Hydroxyleucin-Derivates **66**

nach säulenchromatographischer Reinigung in 79 % Ausbeute zur Boc-geschützten Verbindung **62** umgesetzt. Analog zur literaturbekannten und in der Arbeitsgruppe etablierten Synthese des *Garner*-Aldehyds sollte Verbindung **62** im Anschluss mit 2,2-Dimethoxypropan (DMP) in das entsprechende Oxazolidin **63** überführt werden.^[58] Die Verwendung von katalytischen Mengen Bortrifluorid-Diethylether-Komplex als Lewisäure und 8.8 Äquivalenten DMP in Aceton lieferte ein Gemisch aus 19 % Produkt **63**, 19 % des desilylierten Produkts **64** und 30 % des entsprechenden *O,O*-Acetals **65** (Tabelle 4-2, Eintrag 1). Aufgrund der Fähigkeit der Lewisäure zur Spaltung der Silyletherbindung wurden im Folgenden weitere Säuren in katalytischen Mengen und verschiedene Lösungsmittel untersucht. Die Verwendung von Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS) mit 9.0 Äquivalenten DMP in Aceton lieferte nach vier Tagen Reaktionszeit nur 21 % des gewünschten Produkts **63** (Tabelle 4-2, Eintrag 2). Des Weiteren konnten 76 % des Startmaterials zurück gewonnen werden. Eine unerwünschte Spaltung der Silyletherbindung konnte in diesem Fall nicht beobachtet werden.

Die Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel unter ähnlichen Bedingungen lieferte nach 17 h Reaktionszeit ein Gemisch des silylierten und desilylierten Produkts **63** beziehungsweise **64**, als auch 9 % des unerwünschten *O,O*-Acetals **65** (Tabelle 4-2, Eintrag 3). Durch die Verwendung von racemischer Camphersulfonsäure (CSA) und 20-30 Äquivalenten DMP in Toluol bzw. Aceton konnte nach Erhitzen bei 80 °C beziehungsweise unter Rückfluss für 15-17 h **63** mit einer Ausbeute von 20-79 % erhalten werden (Tabelle 4-2, Einträge 4-6). Dabei zeigte sich, dass die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel von Vorteil war, wenn nach einer Stunde erneut DMP zugegeben wurde. Eine Erhöhung der Ausbeute auf 93 % konnte durch die

Tabelle 4-2: Untersuchte Reaktionsbedingungen für die Bildung des Oxazolidins **63**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Reaktionszeit	Ausbeute
1	8.8 Äq DMP, 0.08 Äq BF ₃ ·Et ₂ O, Aceton, Rt	23 h	19 % 63 , 19 % 64 30 % 65
2	9.0 Äq DMP, 0.1 Äq PPTS, Aceton, Rt	4 d	21 % 63 76 % 62
3	10.1 Äq DMP, 0.3 Äq PPTS, THF, Rt	17 h	Gemisch 63/64 9 % 65
4a)	26.0 Äq DMP, 0.02 Äq (±)-CSA, MS 3 Å, Toluol, 80 °C	17 h	79 % 63
5b)	20.2 Äq DMP, 0.02 Äq (±)-CSA, MS 3 Å, Toluol, 80 °C	15 h	20 % 63 74 % 62
6	29.5 Äq DMP, 0.03 Äq (±)-CSA, Aceton, Rückfluss	16 h	60 % 63
7c)	0.15 Äq (±)-CSA, MgSO ₄ , DMP, 50 °C	24 h	93 % 63
8d)	0.15 Äq (±)-CSA, MgSO ₄ , DMP, 50 °C	22 h	71 % 63

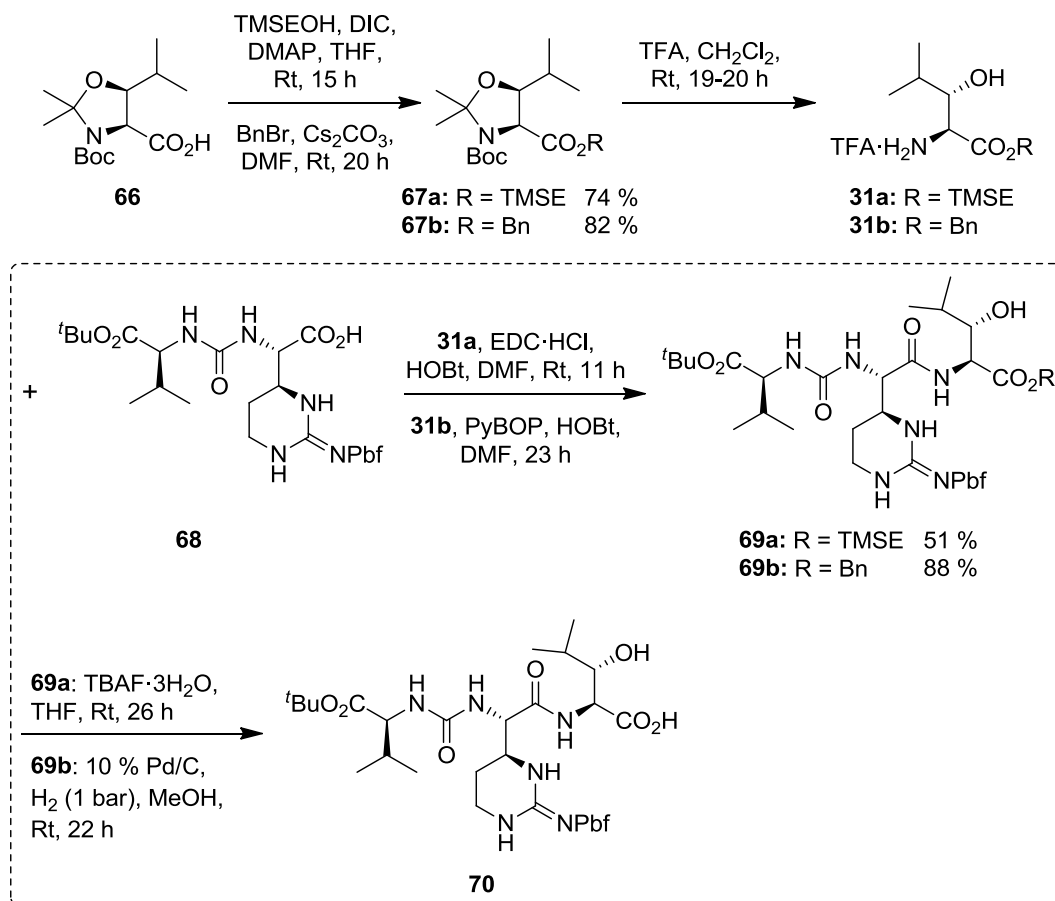
a) DMP wurde in zwei Portionen zugegeben, b) DMP wurde in einer Portion zugegeben, c) Ansatzgröße: 50 mg,

d) Ansatzgröße: 1.16 g.

Verwendung von DMP als Lösungsmittel in Gegenwart von racemischer Camphersulfonsäure und Magnesiumsulfat bei 50 °C nach 24 h erreicht werden (Tabelle 4-2, Eintrag 7). Die Anwendung dieser Reaktionsbedingungen auf eine Reaktion im Gramm-Maßstab führte jedoch erneut zu einer Verringerung der Ausbeute von **63** auf 71 % (Tabelle 4-2, Eintrag 8).

Die anschließende Desilylierung konnte mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in Tetrahydrofuran durchgeführt werden. In drei Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnte der primäre Alkohol **64** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 80 % erhalten werden. Für die abschließende Oxidation zur geschützten Aminosäure **66** erwies sich eine Ruthenium-katalysierte Natriumperiodat-Oxidation in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril, Tetrachlormethan und Wasser mit einer Reaktionszeit von vier Stunden bei 0 °C am effizientesten.^[59] Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte die gewünschte Aminosäure **66** mit einer Ausbeute von 82 % isoliert werden.

Im Hinblick auf eine Kupplung mit den weiteren Bausteinen in der Muraymycin-Totalsynthese sollte der 3-Hydroxyleucin-Baustein aus Gründen der Orthogonalität als Trimethylsilylethylester (TMSE-Ester) dargestellt werden (Schema 4-6). Ausgehend von Carbonsäure **66** wurde die TMSE-Gruppe durch eine DIC/DMAP-vermittelte Kupplung eingeführt. Der entsprechende Ester **67a** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer guten Ausbeute von 74 % erhalten werden. Die anschließende saure Entschützung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan lieferte den freien TMSE-Ester **31**. Dieser konnte im Anschluss von M. Büschleb durch Aktivierung mit EDC und DMAP in *N,N*-Dimethylformamid mit Epicapreomycinidin-Baustein **68** zu Harnstofftripeptid **69a** in moderater Ausbeute von 51 % gekuppelt werden. Nachfolgende TMSE-Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran lieferte die stark verunreinigte freie Carbonsäure **70**.^[60] Aufgrund dieser Ergebnisse sollte der entsprechende Benzylester dargestellt werden. Die Reaktion von Carbonsäure **66** mit Benzylbromid und Cäsiumcarbonat als Base in *N,N*-Dimethylformamid lieferte nach säulenchromatographischer und anschließender größen-austauschchromatographischer Reinigung Benzylester **67b** in guter Ausbeute von 82 %. Die zusätzliche Reinigung erwies sich als notwendig, da der Benzylester und überschüssiges Benzylbromid ein ähnliches säulenchromatographisches Verhalten zeigten. Die anschließende saure Abspaltung der Boc- und Acetonid-Schutzgruppe konnte analog zu der Synthese des TMSE-Esters mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan durchgeführt werden. Der erhaltene freie Benzylester **31b** wurde im Folgenden von M. Büschleb mit Epicapreomycinidin-Baustein **68** zu Harnstofftripeptid **69b** gekuppelt. Die Synthese wurde mit PyBOP und HOBT als Aktivierungsreagenzien durchgeführt und lieferte **69b** leicht verunreinigt in 88 % Ausbeute. Anschließende hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters in Methanol mit 10 % Palladium auf Aktivkohle lieferte, ebenfalls leicht verunreinigt, die gewünschte freie Säure **70**.^[60]

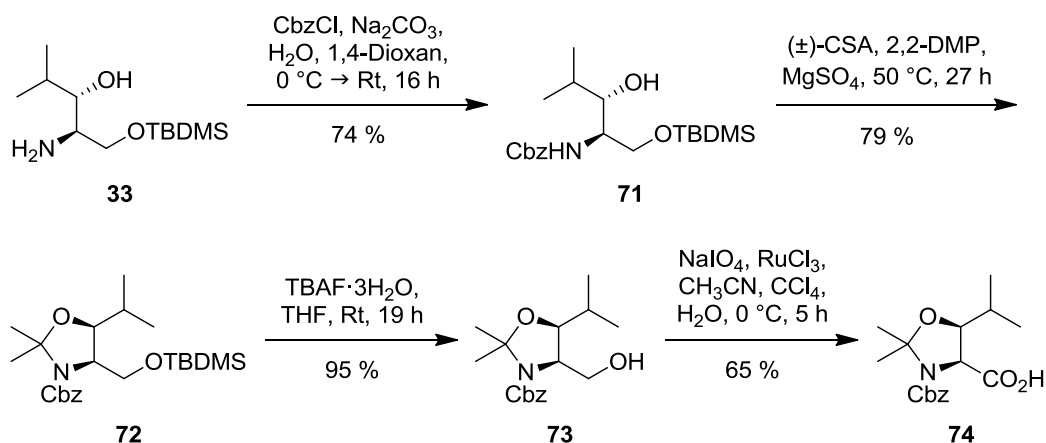


Schema 4-6: Darstellung der (2S,3S)-3-Hydroxyleucin-Bausteine **31a** und **31b** sowie des Muraymycin-Peptidgerüsts **70**. Eingerahmte Reaktionen wurden von M. Büschleb durchgeführt.

4.1.4 Synthese von C-terminal funktionalisierten (2S,3S)-3-Hydroxyleucin-Bausteinen

Um eine möglichst große Diversität für die Muraymycin-Totalsynthese zu erreichen, sollte neben den bereits gezeigten *N*-terminal kuppelbaren Hydroxyleucin-Bausteinen (Kapitel 4.1.3) auch ein Zugang zu den *C*-terminalen Analoga untersucht werden. A. Spork konnte in Vorarbeiten an leucinhaltigen Muraymycin-Bausteinen bereits zeigen, dass der Diaminopropan-Linker zwischen Harnstofftripeptid und Nucleosylaminosäure zunächst am Harnstofftripeptid eingeführt werden sollte, um im Anschluss durch reduktive Aminierung an ein entsprechendes Nucleosylaminosäure-Derivat gekuppelt zu werden.^[61] Auf Grund dieser Vorarbeiten sollte des Weiteren die Aminogruppe mit einer Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Cbz) geschützt werden.

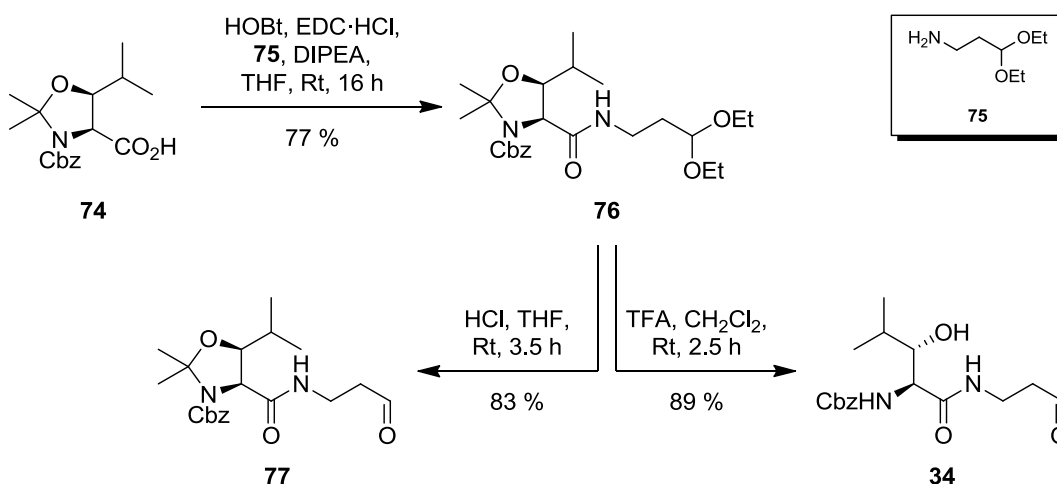
Ausgehend von Aminoalkohol **33** wurde zunächst die Cbz-Schutzgruppe an der Aminofunktion eingeführt (Schema 4-7). Die Reaktion mit Chlorameisensäurebenzylester lieferte in einem Wasser/Dioxan-Gemisch als Lösungsmittel und Natriumcarbonat als Base nach 16 Stunden Reaktionszeit und anschließender säulenchromatographischer Reinigung den geschützten Aminoalkohol **71** in einer guten Ausbeute von 74%. Eine weitere Schützung zum Dimethyloxazolidin **72** konnte analog zur entsprechenden Boc-geschützten Verbindung **63**



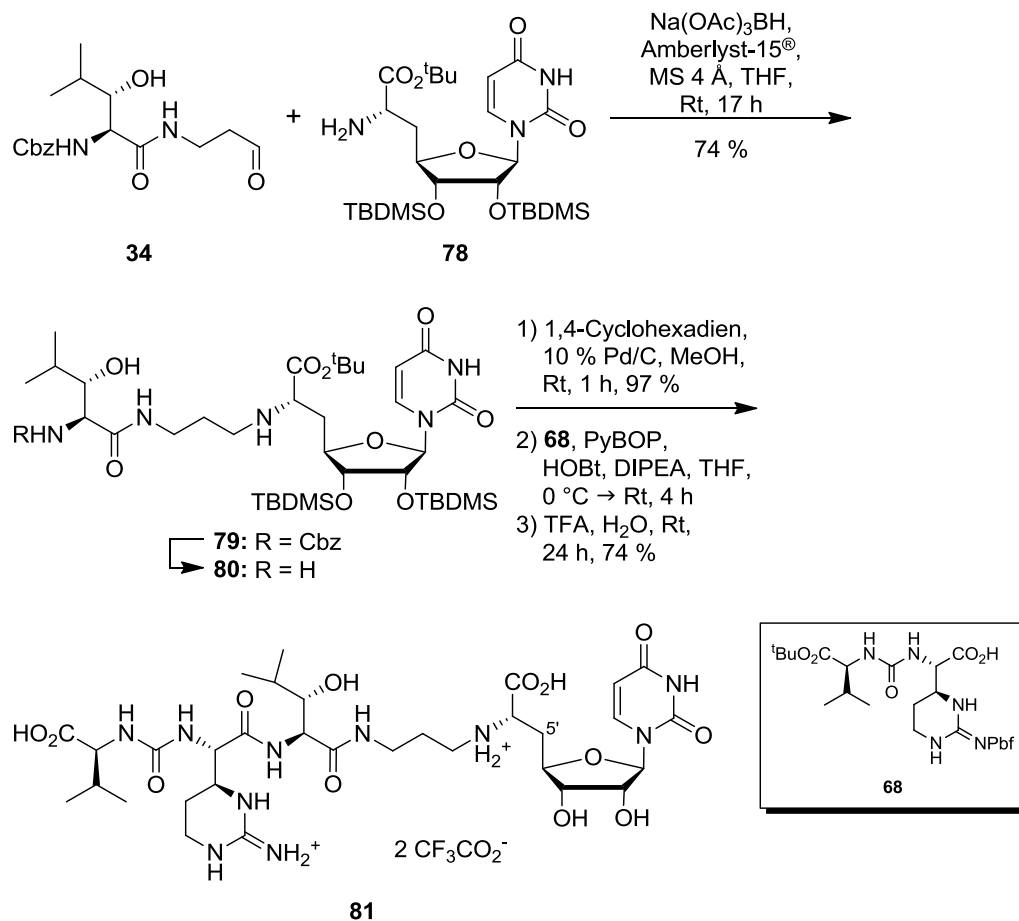
Schema 4-7: Darstellung der geschützten Aminosäure **74**

durchgeführt werden. Die Verwendung von racemischer Camphersulfonsäure und 2,2-Dimethoxypropan als Lösungsmittel führte in Gegenwart von Magnesiumsulfat nach einer Reaktionszeit von 27 Stunden bei 50 °C zu einer guten Ausbeute von 79 % nach säulenchromatographischer Reinigung. Die nachfolgende Spaltung des Silylethers sowie die Oxidation zur Carbonsäure konnten ebenfalls analog zu der bereits beschriebenen Synthese der Boc-geschützten Verbindung durchgeführt werden. Reaktion mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran führte nach 19 Stunden bei Raumtemperatur in sehr guter Ausbeute von 95 % zum freien Alkohol **73**, welcher im Folgenden in einer rutheniumvermittelten Natriumperiodat-Oxidation mit einer Ausbeute von 65 % in Carbonsäure **74** überführt wurde. Sowohl der freie Alkohol **73** als auch die entsprechende Carbonsäure **74** wurden durch Säulenchromatographie gereinigt.

Im Anschluss wurde die erhaltene Carbonsäure **74** mit einem entsprechend geschützten Vorläufer des Diaminopropan-Linkers gekuppelt (Schema 4-8). Hierzu wurde 3,3-Diethoxy-1-aminopropan **75** mit EDC und HOBT in Tetrahydrofuran eingesetzt. Amid **76** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in 77 % Ausbeute isoliert werden. Anschließende saure Entschützung sollte sowohl das Oxazolidin spalten als auch durch Entschützung des



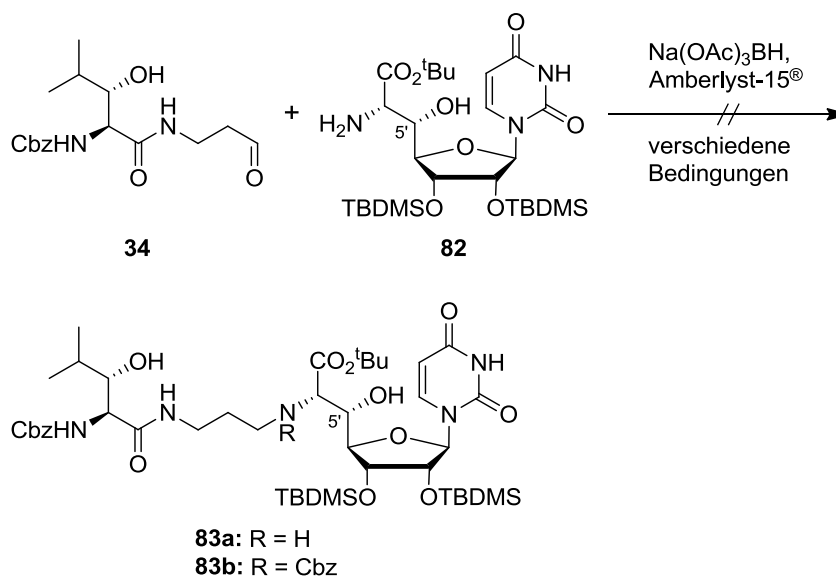
Schema 4-8: Darstellung der (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucinamid-Aldehyde **77** und **34**



Schema 4-9: Darstellung von 5'-Desoxy-Muraymycin C4 **81** durch A. Spork

Diethylacetals den gewünschten Aldehyd **34** für eine reduktive Aminierung mit dem Nucleosylaminosäure-Baustein liefern. Ein erster Versuch mit 1.0 Äquivalenten Salzsäure in Tetrahydrofuran lieferte jedoch nur die teilentschützte Verbindung **77** in einer guten Ausbeute von 83 %, wobei das Oxazolidin nicht gespalten werden konnte. Die Verwendung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan lieferte den gewünschten Aldehyd-Baustein **34** nach säulenchromatographischer Reinigung in 89 % Ausbeute. **34** wurde im Folgenden von A. Spork in reduktiven Aminierungen eingesetzt.^[61]

Im Hinblick auf die Darstellung vereinfachter Muraymycin-Analoga für Untersuchungen zu Struktur-Aktivität-Beziehungen der Muraymycin-Antibiotika wurde Aldehyd **34** mit Nucleosylaminosäure **78** in einer durch Natriumtriacetoxyborhydridvermittelten, reduktiven Aminierung in 74 % Ausbeute zu Verbindung **79** umgesetzt (Schema 4-9). Transferhydrogenolytische Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe mit 10 % Palladium auf Aktivkohle und 1,4-Cyclohexadien lieferte anschließend das freie Amin **80** mit 97 % Ausbeute, welches im Folgenden mit dem von M. Büschleb dargestellten Harnstoffdipeptid **68** unter Verwendung von PyBOP und HOBT als aktivierenden Reagenzien gekuppelt wurde. Abschließende globale Entschützung mit Trifluoressigsäure in Wasser lieferte 5'-Desoxy-Muraymycin C4 **81** in 74 % Ausbeute ausgehend von **80**.

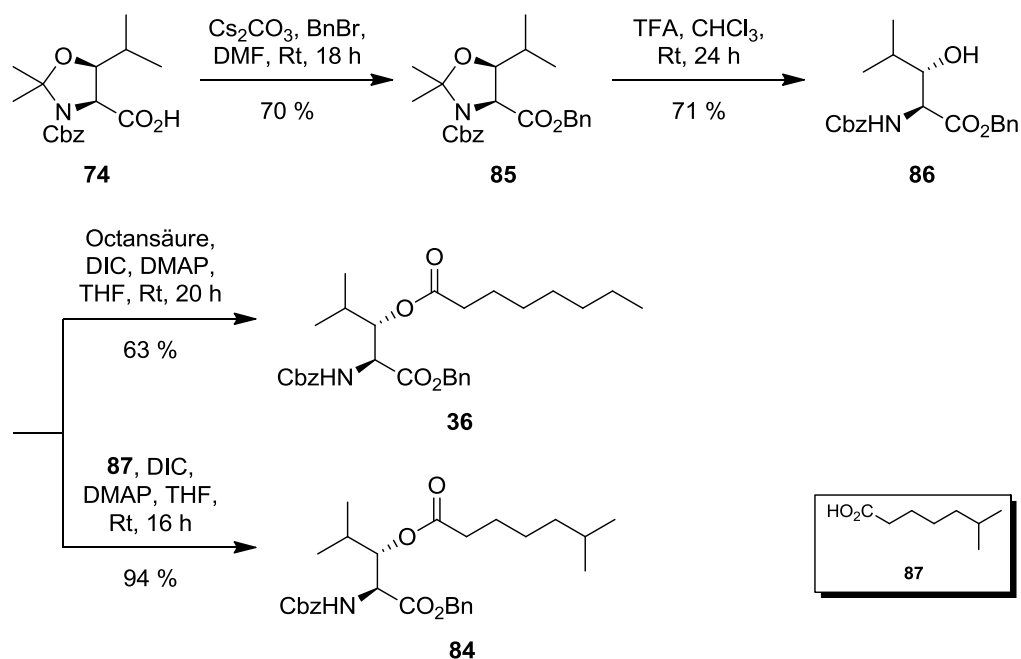


Schema 4-10: Versuchte Darstellung der Muraymycin-Bausteine **83a,b** durch A. Spork

Des Weiteren sollte Aldehyd **34** im Hinblick auf die Totalsynthese natürlicher Muraymycine mit Nucleosylaminosäure **82** in einer reduktiven Aminierung umgesetzt werden (Schema 4-10). **82** besitzt im Gegensatz zu der bereits erwähnten Verbindung **78** in 5'-Position eine Hydroxyfunktion, welche mit Ausnahme der Muraymycine A5 und C4 in allen anderen Muraymycinen mit einer teilweise methylierten Aminoribose beziehungsweise 2'-Desoxyaminoribose (Muraymycin C3 und D3) glykosidiert ist.^[29] Bei Anwesenheit der freien 5'-Hydroxyfunktion konnte jedoch bei allen von A. Spork untersuchten Bedingungen nur ein komplexes Produktgemisch isoliert werden, in welchem gemäß massenspektrometrischer Analyse die Verbindung **83a** oder ein Isomer enthalten war. Versuche die erhaltenen Gemische durch HPLC aufzureinigen schlugen fehl und lieferten ihrerseits weitere komplexe Gemische. Aufgrund einer inhärenten Instabilität, welche sich auch bei ähnlichen Verbindungen unter sauren Bedingungen zeigte, wurde versucht, das Produkt in einem Eintopfverfahren in das entsprechende Caramat **83b** zu überführen. Eine massenspektrometrische Analyse der Reaktionslösung zeigte jedoch nach Bildung des Imins und erfolgreicher Reduktion zum entsprechenden Amin keinen Beleg für die Bildung von Verbindung **83b** oder einem entsprechenden Isomer.

4.1.5 Synthese *O*-acylierter (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate durch Veresterung

Im Hinblick auf die Synthese lipidierter Muraymycin-Derivate wurde zunächst ein Ansatz verfolgt, in welchem die Seitenkette durch Veresterung eingeführt werden sollte. Hierzu wurde eine Modellstudie durchgeführt, wobei die verwendeten Schutzgruppen nicht im Hinblick auf eine Totalsynthese der Muraymycine ausgewählt wurden. Da die Synthese des (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Bausteins analog zu der bereits vorgestellten Synthese von Verbindung **34** durchgeführt werden sollte, wurde für die Aminofunktion ebenfalls die Cbz-Schutzgruppe



Schema 4-11: Darstellung der lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate **36** und **84**

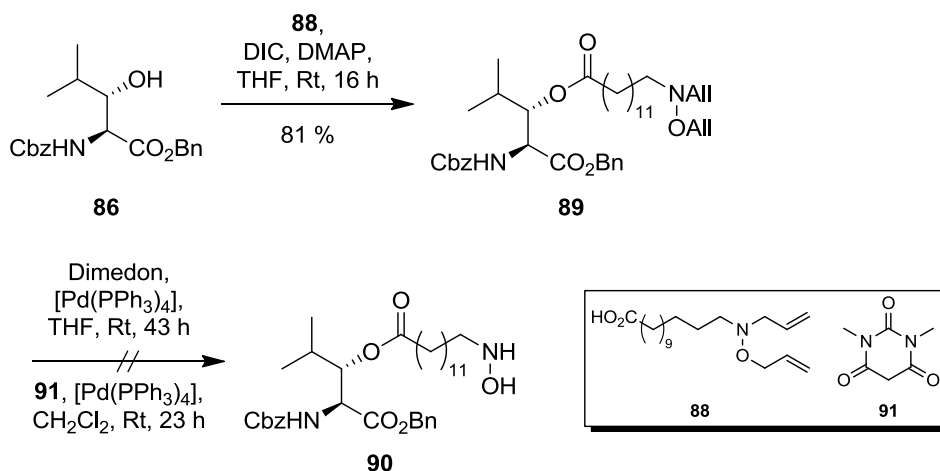
gewählt. Die Säurefunktion sollte als leicht spaltbarer Ester geschützt werden. Die Einführung des TMSE-Esters in vorangegangenen Synthesen lieferte nur mäßige Ausbeuten und die Verwendung eines Methylesters hätte bei der Verseifung auch eine Abspaltung der Seitenkette provoziert, sodass der Benzylester ausgewählt wurde. Sollten die hier synthetisierten Bausteine in dieser Form weiter verwendet werden, ergäbe sich die Problematik einer selektiven Abspaltung der Schutzgruppe an der Aminofunktion bzw. der Carbonsäure. Für die selektive Abspaltung einer Cbz-Schutzgruppe in Gegenwart eines Benzylesters gibt es jedoch Literaturpräzedenz.^[62] Alternativ können die entsprechenden Verbindungen durch Hydrogenolyse an den Aminosäurefunktionen vollständig entschützt und anschließend in gewünschter Weise wieder geschützt werden.

Im ersten Schritt zu einem durch Veresterung modifizierbaren (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat konnte Verbindung **74** mit Benzylbromid in *N,N*-Dimethylformamid und Cäsiumcarbonat als Base in den entsprechenden Benzylester **85** überführt werden (Schema 4-11). Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte die Verbindung in guter Ausbeute von 70 % isoliert werden. Anschließende Öffnung des Oxazolidins mit Trifluoressigsäure in Chloroform lieferte (2*S*,3*S*)-*N*-Cbz-3-Hydroxyleucinbenzylester **86** nach Säulenchromatographie mit 71 % Ausbeute. Eine erste Testreaktion zur Veresterung mit kommerziell erhältlicher Octansäure wurde mit Diisopropylcarbodiimid als Kupplungsreagenz in Anwesenheit von 4-Dimethylaminopyridin und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel durchgeführt. Das gewünschte Veresterungsprodukt **36** konnte bei einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei Raumtemperatur nach säulenchromatographischer Reinigung in moderater Ausbeute von 63 % erhalten werden. Im Hinblick auf die Synthese von Derivaten mit natürlich vorkommenden Muraymycin-Seitenketten

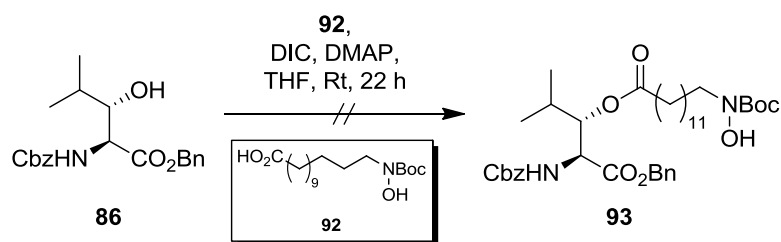
wurde **86** des Weiteren mit 6-Methylönanthsäure **87** unter den bereits beschriebenen DIC/DMAP-Bedingungen umgesetzt. Die Synthese von **87** ist in Kapitel 4.1.7 beschrieben. Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden und säulenchromatographischer Reinigung konnte der entsprechende Ester **84** in sehr guter Ausbeute von 94 % isoliert werden. Die Synthese dieses Derivats stellt damit den Zugang zu den entsprechend lipidierten Verbindungen der B-Serie, in diesem Fall der Muraymycine B6 und B7, dar.

Des Weiteren sollte ein entsprechendes Analogon des Muraymycin A1 dargestellt werden. Hierzu wurde Verbindung **86**, analog zu den obig beschriebenen Veresterungen, mit DIC und DMAP in Tetrahydrofuran umgesetzt (Schema 4-12). Als Säurebaustein wurde in diesem Fall *N,O*-bisallylierte 13-Hydroxyaminotridecansäure **88** verwendet, deren Synthese in Kapitel 4.1.8 beschrieben ist. Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden bei Raumtemperatur konnte im Anschluss an eine säulenchromatographische Reinigung der Aminosäureester **89** in guter Ausbeute von 81 % isoliert werden. Die nachfolgende Allylentschützung mit Dimedon und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in Tetrahydrofuran lieferte jedoch nicht das erwartete entschützte Produkt **90**. Auch die Verwendung von Dimethylbarbitursäure **91** in Dichlormethan, ebenfalls mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator, führte nicht zur Bildung von Hydroxylamin **90**. In beiden Fällen konnte jedoch der Verbrauch des Startmaterials beobachtet werden allerdings ohne die entstandenen Produkte identifizieren zu können.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Verwendung einer Boc-Schutzgruppe als Alternative zur Allylschutzgruppe untersucht. Die Boc-Schutzgruppe sollte sich im Allgemeinen leichter entfernen lassen, da kein empfindlicher Katalysator benötigt wird. Daher wurde versucht, Alkohol **86** mit *N*-Boc-geschützter 13-Hydroxyaminotridecansäure **92**, deren Synthese in Kapitel 4.1.8 beschrieben ist, in den entsprechenden Ester **93** zu überführen (Schema 4-13). Die Reaktion mit DIC und DMAP in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel lieferte jedoch nach 22 Stunden bei Raumtemperatur nicht das gewünschte Produkt. Ein Problem dieser Reaktion



Schema 4-12: Versuch der Synthese eines lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivats mit Muraymycin A1-Seitenkette

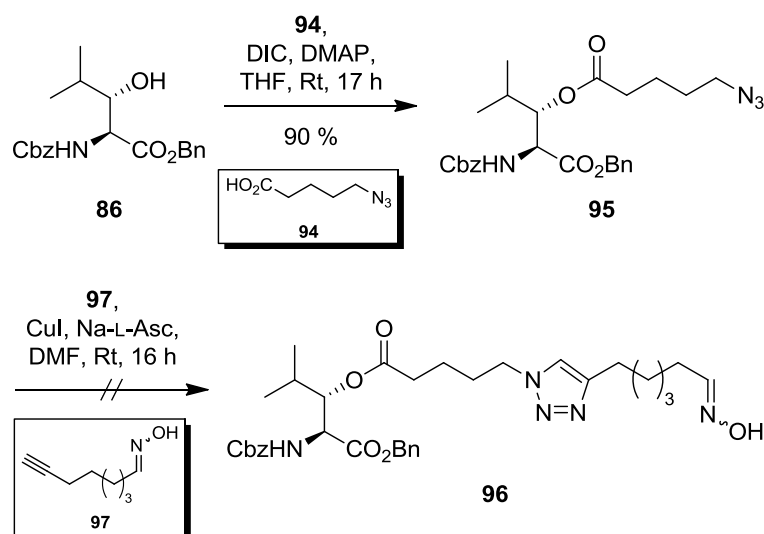


Schema 4-13: Versuch der Synthese eines lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivats mit Muraymycin A1-Seitenkette

könnte die ungeschützte Hydroxygruppe sein, welche durch ihre Nukleophilie zu Nebenreaktionen führen kann. Im Folgenden wurden aus zeitlichen Gründen keine weiteren Reaktionen im Hinblick auf die Synthese eines lipidierten Hydroxyleucin-Derivats mit Muraymycin A1-Seitenkette unternommen.

Im Rahmen einer möglichst divergenten Derivatisierung in einer späten Phase der Synthese und im Hinblick auf den Einfluss der Konformation der Lipidseitenkette, war es wünschenswert ein Hydroxyleucin-Derivat mit entzündiger Azid-Funktionalität darzustellen. Im Folgenden sollte die Einführung verschieden funktionalisierter Lipidstrukturen mittels Kupfer- beziehungsweise Ruthenium-katalysierter 1,3-dipolarer *Huisgen*-Cycloaddition zu den entsprechenden 1,4- und 1,5-substituierten 1,2,3-Triazolen möglich sein. Die synthetischen Vorarbeiten sowie die Synthese der im Folgenden verwendeten 5-Azidvaleriansäure **94** sind in Kapitel 4.2.8 beschrieben.

Reaktion von Alkohol **86** und bereits erwähnter azidfunktionalisierter Säure **94** mit DIC und DMAP in Tetrahydrofuran lieferte das gewünschte Veresterungsprodukt **95** nach 17 Stunden bei Raumtemperatur und anschließender Säulenchromatographie in sehr guter Ausbeute von 90 % (Schema 4-14). Die anschließende Cycloaddition zu Verbindung **96** wurde nur in einem ersten Versuch getestet, konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Nach Reaktion der



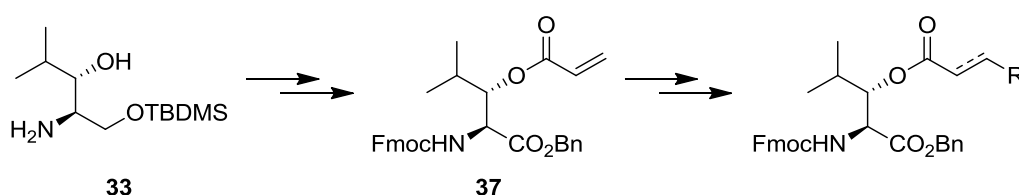
Schema 4-14: Versuch der Synthese eines durch 1,3-dipolare Cycloaddition funktionalisierbaren (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivats

Kupplungsbausteine **95** und **97** unter Verwendung von katalytischen Mengen Kupfer(I)iodid und Natrium-L-ascorbat konnte die gewünschte Verbindung **96** nicht isoliert werden. Aufgrund der Problematik in der Synthese des 1,5-substituierten Triazols (Kapitel 4.2.8) wurden zunächst keine weiteren Versuche zur Synthese von Triazol **96** oder analoger Derivate unternommen. Der dargestellte Azid-Baustein **95** bietet jedoch einen sehr guten Zugang zu einer Derivatisierung in einem späten Schritt der Muraymycin-Synthese.

4.1.6 Synthese *O*-acylierter (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate durch Kreuzmetathese

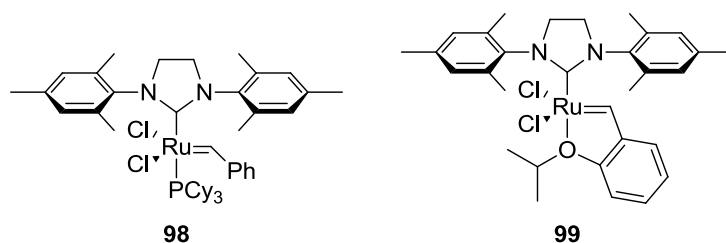
Alternativ zu der bereits untersuchten Strategie einer direkten Veresterung der entsprechenden Seitenketten mit (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivaten (Kapitel 4.1.5) wurde die Möglichkeit untersucht, die Seitenkette an einem entsprechend funktionalisierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat auf einer späten Stufe einzuführen (Schema 4-15). Dies hätte den Vorteil, dass zunächst das gesamte Muraymycin-Grundgerüst synthetisiert werden könnte. Die entsprechende Derivatisierung mit verschiedenen Seitenketten könnte im Anschluss unmittelbar vor der globalen Entschützung durchgeführt werden. Hierzu ist jedoch eine synthetische Methode notwendig, welche tolerant gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen ist und selektiv nur in der gewünschten Position abläuft. Neben verschiedenen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsmethoden bietet die Olefin-Kreuzmetathese diese erforderlichen Voraussetzungen. Dabei wird zwischen zwei terminalen Olefinen eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung unter Abspaltung von Ethylen ausgebildet. Gängige Katalysatoren für diese Reaktion sind meist Ruthenium- oder Molybdän-haltige Carben-Komplexe wie die *Grubbs*- und *Grubbs-Hoveyda*-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation.^[63] In einem Übersichtsartikel konnten *Grubbs* und Mitarbeiter zeigen, dass die verwendeten Olefine allgemein in vier Typ-Klassen eingeteilt werden können, wobei sich die den einzelnen Klassen zugeordneten Olefin-Arten je nach Katalysator unterscheiden. Olefine vom Typ I zeichnen sich dabei durch eine hohe Homodimerisierungsrate aus, während Olefine vom Typ II nur zu einer schwachen Homodimerisierungsrate neigen. Typ III-Olefine zeigen im Gegensatz dazu keine Neigung zur Homodimerisierung und Olefine des Typ IV nehmen nicht mehr an der Olefinmetathese teil.^[64]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein mit Acrylsäure verestertes (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat dargestellt werden, welches zunächst in Modellreaktionen mit terminalen Alkenen in



Schema 4-15: Synthese *O*-acylierter (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate durch Kreuzmetathese

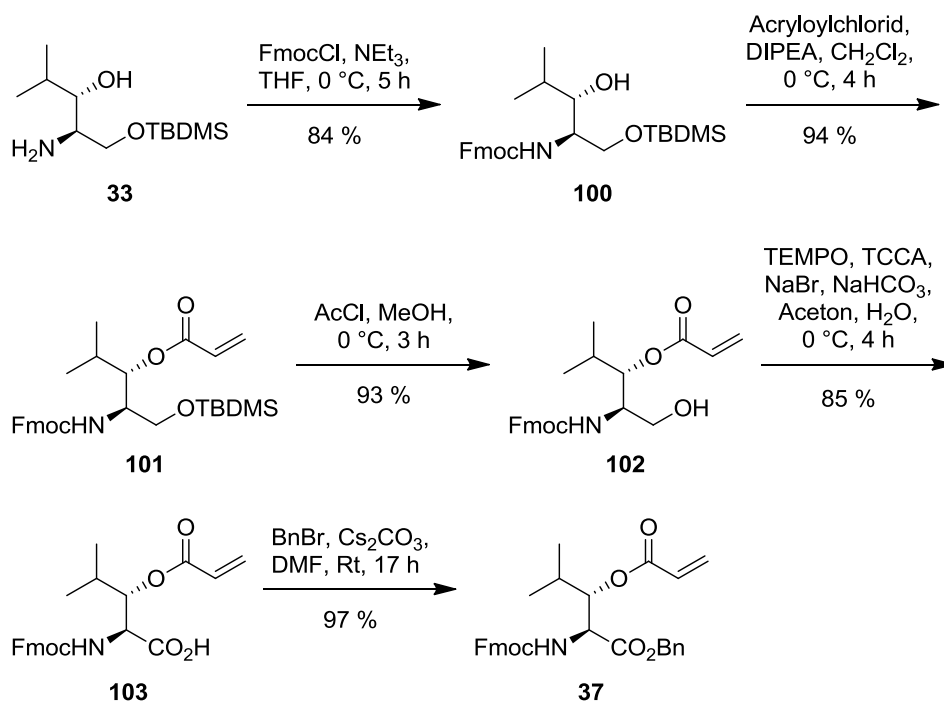
Olefinmetathese-Reaktionen eingesetzt werden sollte. Hierfür wurde *Grubbs* II-Katalysator **98** verwendet, wobei die hier vorgestellten Metathesen teilweise auch mit *Grubbs-Hoveyda* II-Katalysator **99** durchgeführt werden konnten (Schema 4-16). Die Reinigung der Produkte mit Katalysator **99** war jedoch aufgrund ähnlicher chromatographischer Eigenschaften von Produkt und Katalysator nicht möglich, sodass auf eine Wiedergabe an dieser Stelle verzichtet wird.



Schema 4-16: Strukturen der Olefinmetathese-Katalysatoren **98** und **99**

Für Katalysator **98** werden die Derivate der Acrylsäure als Olefine des Typ II beschrieben. Sie neigen demnach zu einer geringen Homodimerisierungsrate, zeigen aber eine gute Heterodimerisierung. Die entsprechenden Alkylketten mit terminaler Alken-Funktionalität als Kupplungspartner werden dagegen als Typ I klassifiziert, neigen somit zu einer hohen Dimerisierungsrate. *Grubbs* und Mitarbeiter konnten des Weiteren für die Reaktion eines Typ I-Olefins mit einem Typ II-Olefin, wie in dem hier gezeigten Beispiel, eine hoch selektive Kreuzmetathese mit einer *E/Z*-Selektivität >20:1 zeigen.^[65,66] Dies ist auch im Hinblick auf eine Darstellung von Muraymycin-Analoga wünschenswert, da es dann nicht zu einem *E/Z*-Isomerenmisch kommt, welches möglicherweise aufwendig getrennt werden müsste. Eine *E*-konfigurierte Doppelbindung sollte auch bezüglich der inhibitorischen Eigenschaften keinen signifikanten Einfluss haben, wie *Matsuda* und Mitarbeiter bereits bei der Einführung einer Biphenyl-Struktur in die Seitenkette zeigen konnten.^[33]

Im Folgenden soll zunächst die Synthese des acryloylierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivats **37** ausgehend von Aminoalkohol **33** beschrieben werden (Schema 4-17). Hierzu wurde Aminoalkohol **33** mit Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (Fmoc-Chlorid) und Triethylamin als Base in Tetrahydrofuran in die entsprechende Fmoc-geschützte Verbindung **100** überführt. Nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden bei 0 °C konnte das Fmoc-geschützte Derivat **100** nach säulenchromatographischer Reinigung mit guter Ausbeute von 84 % erhalten werden. Im Anschluss wurde die Acrylsäurefunktionalität in 3-Position eingeführt. Dies hatte den Vorteil, dass für diese Position im Anschluss keine Schutzgruppe mehr erforderlich war. Die Verwendung von Acryloylchlorid und Diisopropylethylamin als Base führte bei 0 °C in Dichlormethan nach einer Reaktionszeit von vier Stunden zu Acrylsäureester **101**, welcher nach säulenchromatographischer Reinigung in sehr guter Ausbeute von 94 % erhalten werden konnte. Die anschließende Entschützung des primären Silylethers konnte nach einem Protokoll von *Khan* und *Mondal* mit katalytischen Mengen Acetylchlorid in Methanol bei 0 °C in drei

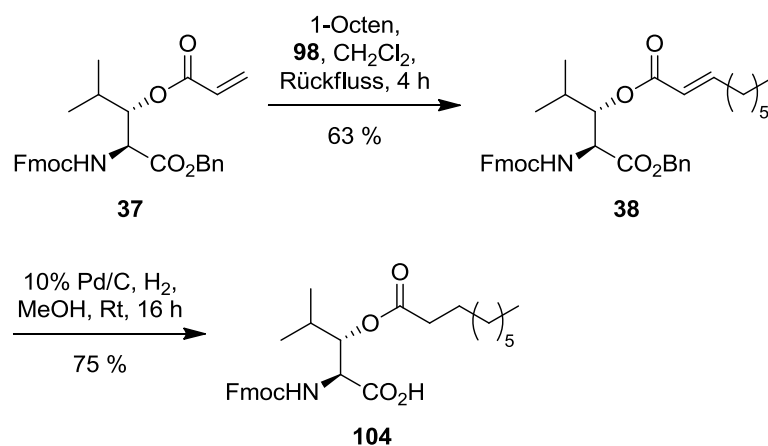


Schema 4-17: Darstellung des mittels Olefin-Kreuzmetathese modifizierbaren Derivats **37**

Stunden durchgeführt werden.^[57] Das gewünschte Produkt **102** wurde nach Säulenchromatographie mit 93 % Ausbeute erhalten.

Im folgenden Schritt wurde der zuvor entschützte Alkohol in die entsprechende Säure überführt. Dies konnte in einer durch 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) vermittelten Reaktion durchgeführt werden.^[67] Als stöchiometrisches Oxidationsmittel wurde Trichlorcyanursäure (TCCA) verwendet.^[68] TEMPO oxidiert dabei im ersten Schritt den primären Alkohol zum entsprechenden Aldehyd. TCCA reoxidiert im Anschluss das reduzierte TEMPO und wird gleichzeitig durch die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel hydrolysiert. Hierbei entstehen sowohl Cyanursäure als auch Hypochlorige Säure, beziehungsweise das entsprechende Hypochlorid-Anion aufgrund des basischen pH-Wertes. Letzteres oxidiert den in der TEMPO-Oxidation entstandenen Aldehyd weiter zu der entsprechenden Carbonsäure. Verbindung **103** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in guter Ausbeute von 85 % erhalten werden. Die erhaltene Säurefunktion wurde im nächsten Schritt in einer basischen Veresterung mit Benzylbromid und Cäsiumcarbonat als Base in Benzylester **37** überführt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte das *O*-Acryloyl-veresterte Leucin-Derivat **37** mit einer sehr guten Ausbeute von 97 %.

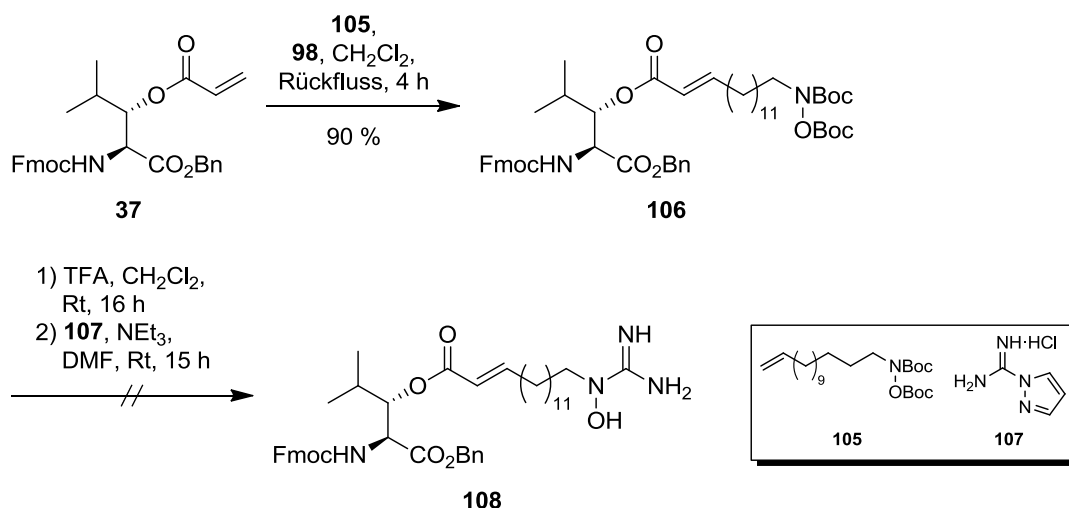
Im Folgenden wurde die Kreuzmetathese zunächst mit 1-Octen als Testsystem untersucht (Schema 4-18). Dabei zeigte sich, dass die Verwendung des *Grubbs-Hoveyda* II-Katalysators **99**, wie bereits erwähnt, generell wenig sinnvoll erschien. In den durchgeführten Reaktionen konnte zwar ein vergleichbarer Umsatz wie für den *Grubbs* II-Katalysator **98** erreicht werden, die Reinigung war jedoch durch ähnliche chromatographische Eigenschaften des Katalysators und



Schema 4-18: Darstellung der Modellverbindung **104** mittels Kreuzmetathese

des Produkts kaum möglich. Daher wurde nur der *Grubbs* II-Katalysator **98** verwendet. Die Reaktion von Acryloylaminosäure **37** mit 1-Octen lieferte mit Katalysator **98** in entgastem Dichlormethan nach vierstündigem Erhitzen unter Rückfluss und anschließender säulenchromatographischer Reinigung das Metatheseprodukt **38** mit moderater Ausbeute von 63 %. Dabei konnte ausschließlich das *E*-Olefin erhalten werden. Dies ist im Einklang mit den bereits beschriebenen Beobachtungen von *Grubbs* und Mitarbeitern.^[65,66] Da diese Reaktion nur als erster Versuch zur Überprüfung der generellen Durchführbarkeit der Kreuzmetathese vorgesehen war, wurde an dieser Stelle keine weitere Optimierung durchgeführt. Versuchsweise wurde das erhaltene Produkt **38** in einer hydrogenolytischen Entschützung eingesetzt. Die Reaktion mit 10 % Palladium auf Aktivkohle in Methanol unter einer Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar, Ballon) lieferte die Säure **104** mit ebenfalls reduzierter Doppelbindung. Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden bei Raumtemperatur und anschließender Filtration durch einen SPARTAN®-Filter konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 75 % erhalten werden.

Im Anschluss wurde die Metathese mit einem geeigneten Vorläufer der A1-Lipidseitenkette durchgeführt (Schema 4-18). Hierzu wurde das Bis-Boc-geschützte *N*-Alkylhydroxylamin **105** verwendet, dessen Synthese in Kapitel 4.1.9 beschrieben ist. Die Olefin-Metathese mit Acryloylaminosäure **37** und dem erwähnten Alken **105** wurde, analog zu der obig beschriebenen Testreaktion, mit *Grubbs* II-Katalysator **98** in entgastem Dichlormethan unter Rückfluss durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von vier Stunden und anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte das Metatheseprodukt **106** in sehr guter Ausbeute von 90 % erhalten werden. Auch in diesem Fall wurde ausschließlich die *E*-konfigurierte Doppelbindung erhalten. Nachfolgend sollte Olefin **106** an der Hydroxylamin-Funktionalität entschützt und direkt in einer Guanidinylierungsreaktion eingesetzt werden. Hierzu wurde das geschützte Hydroxylamin **106** in Dichlormethan mit Trifluoressigsäure versetzt. Nach 16 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das Rohprodukt anschließend unter den in Kapitel 4.2.4 beschriebenen Bedingungen für eine schutzgruppenfreie



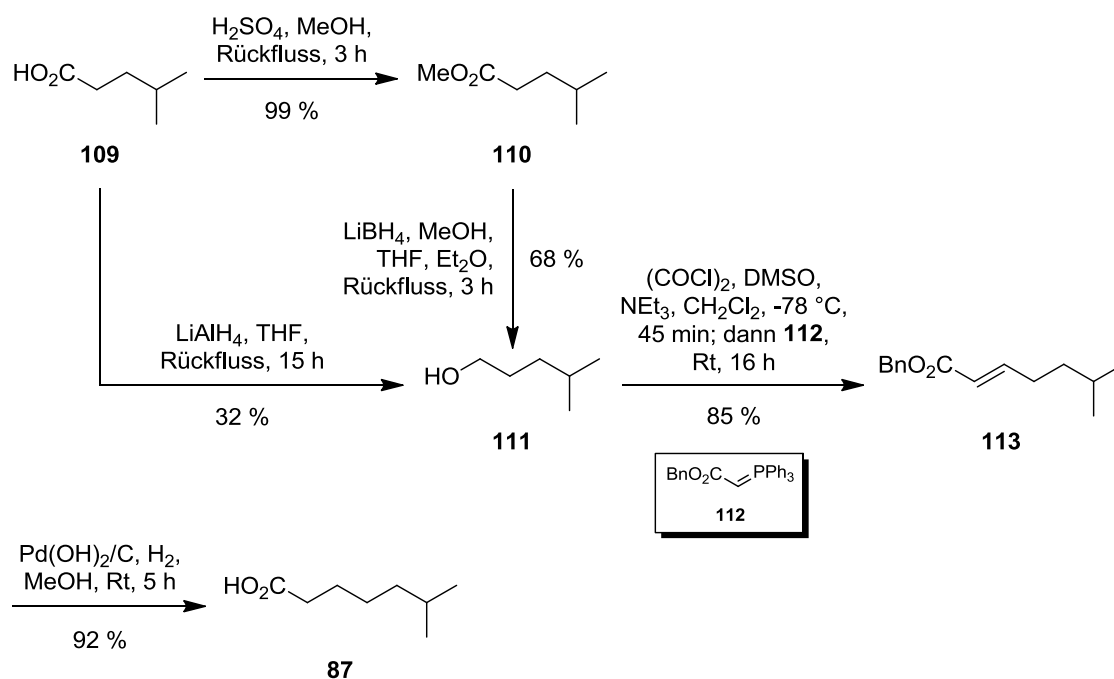
Schema 4-19: Versuch der Synthese der lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Einheit **108** mit endständig funktionalisierter Lipidseitenkette

Guanidinylierung eingesetzt. Dazu wurde 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid **107** mit Triethylamin als Base in *N,N*-Dimethylformamid verwendet. In der abschließend durchgeführten Reinigung mittels HPLC konnte das gewünschte *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidin-Derivat **108** jedoch nicht erhalten werden. Aus zeitlichen Gründen konnte die Reaktion im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter optimiert werden. Mit den Metatheseprodukten **38** und **106** konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Einführung der Lipidseitenkette mittels Olefin-Kreuzmetathese in guten bis sehr guten Ausbeuten möglich ist.

4.1.7 Synthese der unfunktionalisierten Lipidseitenkette

Im Hinblick auf die Totalsynthese der Muraymycine beziehungsweise entsprechender Derivate sollte auch ein synthetischer Zugang zu den Lipidseitenketten der Muraymycin B-Serie geschaffen werden. Exemplarisch wurde die Synthese der 6-Methylönanthsäure **87** durchgeführt, welche in den Muraymycinen B6 und B7 an die 3-Hydroxy-Funktion der (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Einheit verestert ist. Durch eine Veränderung der Ausgangsverbindung sollten sich mit nachfolgend dargestellter Synthese jedoch auch alle weiteren unfunktionalisierten Seitenketten darstellen lassen.

Die Darstellung der 6-Methylönanthsäure **87** wurde ausgehend von der kommerziell erhältlichen 4-Methylvaleriansäure **109** durchgeführt (Schema 4-20). Diese wurde zunächst mittels konz. Schwefelsäure in Methanol in Methylester **110** überführt. Nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluss konnte Verbindung **110** ohne weitere Reinigung mit einer sehr guten Ausbeute von 99 % erhalten werden. Nachfolgend wurde die Esterfunktionalität unter Verwendung von Lithiumborhydrid und Methanol in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Diethylether zum entsprechenden Alkohol reduziert. 4-Methylpentan-1-ol **111** konnte nach



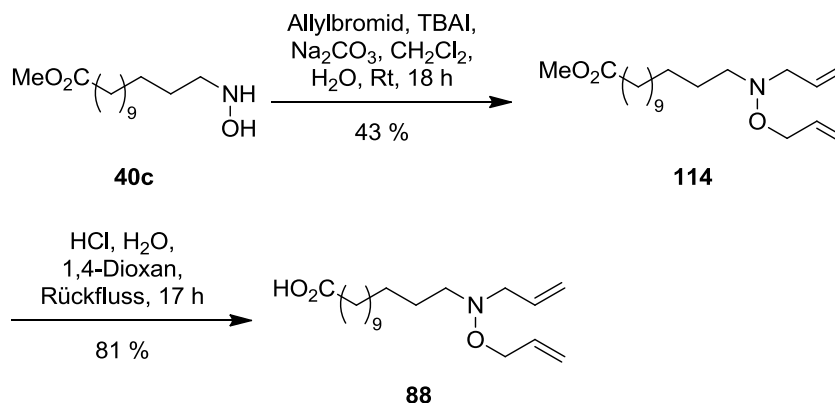
Schema 4-20: Darstellung der Lipidseitenkette **87** der Muraymycine B6 und B7

einer Reaktionszeit von drei Stunden unter Rückfluss und anschließender destillativer Reinigung in moderater Ausbeute von 68 % erhalten werden. Alternativ wurde die direkte Reduktion der 4-Methylvaleriansäure **109** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran untersucht. Nach Erhitzen unter Rückfluss für 15 Stunden und Aufreinigung mittels Destillation wurde **111** jedoch nur in mäßiger Ausbeute von 32 % erhalten. Dieser Alkohol wurde anschließend mittels *Swern*-Oxidation unter Verwendung von Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin in Dichlormethan bei -78°C in 45 Minuten in den entsprechenden Aldehyd überführt, welcher sich als sehr instabil erwies. Daher wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur direkt mit dem stabilisierten Phosphor-Ylid **112** versetzt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur konnte das Produkt der *Wittig*-Reaktion, (*2E*)-6-Methylhept-2-ensäurebenzylester **113**, durch Säulenchromatographie in guter Ausbeute von 85 % erhalten werden. Im finalen Schritt der Synthese wurden in einer hydrogenolytischen Entschützung sowohl die Benzylschutzgruppe entfernt als auch die Doppelbindung reduziert. Die Verwendung von *Pearlman's* Katalysator in Methanol unter einer Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar, Ballon) lieferte 6-Methylönanthsäure **87**. Nach vier Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur und Reinigung durch einen SPARTAN®-Spritzenfilter konnte die Zielverbindung in sehr guter Ausbeute von 92 % isoliert werden. Ausgehend von 4-Methylvaleriansäure **109** konnte 6-Methylönanthsäure **87** als Baustein der Muraymycine B6 und B7 in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 53 % dargestellt werden.

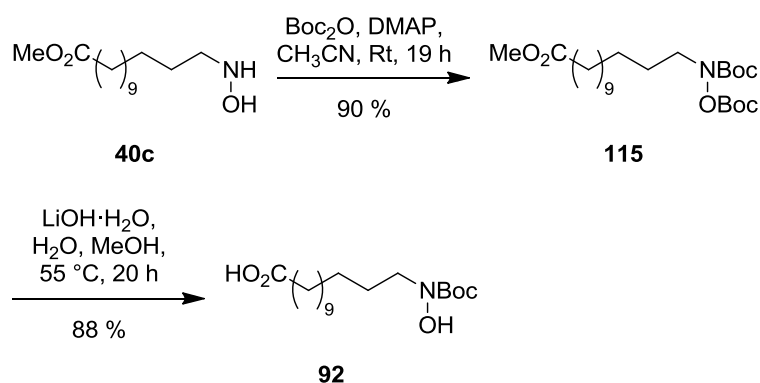
4.1.8 Synthese der funktionalisierten Lipidseitenkette für die Veresterung

Für die in Kapitel 4.1.5 durchgeführten Veresterungen zu lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivaten war es erforderlich, eine entsprechend funktionalisierte Carbonsäure darzustellen. Hierzu wurde zunächst die *N,O*-Bis-Allyl-geschützte 13-Hydroxyaminotridecansäure **88** synthetisiert (Schema 4-21). Ausgehend von 13-Hydroxyaminotridecansäuremethylester **40**, dessen Darstellung in Kapitel 4.2.1 beschrieben ist, wurden zunächst die Allylschutzgruppen durch Reaktion mit Allylbromid eingeführt. Die Reaktion wurde mit Tetrabutylammoniumiodid als Phasentransferkatalysator und Natriumcarbonat als Base in einem Gemisch aus Dichlormethan und Wasser durchgeführt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur konnte Methylester **114** durch säulenchromatographische Reinigung in mäßiger Ausbeute von 43 % erhalten werden. Anschließende saure Esterhydrolyse mit Salzsäure in einem Gemisch aus Wasser und 1,4-Dioxan lieferte nach 17 Stunden Erhitzen unter Rückfluss ohne weitere Reinigung Carbonsäure **88** in guter Ausbeute von 81 %.

Nachdem sich im weiteren Verlauf der Synthese lipidierter (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate gezeigt hatte, dass die Abspaltung der Allylschutzgruppen problematisch war, wurde ein weiteres Derivat mit Boc-Schutzgruppen dargestellt (Schema 4-22). Hierzu wurde erneut von Hydroxylamin **40** ausgegangen, welches zunächst mit Di-*tert*-butyldicarbonat und 4-Dimethylaminopyridin in Acetonitril zum entsprechenden *N,O*-Bis-Boc-geschützten Derivat **115** umgesetzt wurde. Nach einer Reaktionszeit von 19 Stunden bei Raumtemperatur konnte das geschützte Hydroxylamin nach säulenchromatographischer Reinigung in sehr guter Ausbeute von 90 % isoliert werden. Die anschließende Hydrolyse der Ester-Funktionalität musste aufgrund der säurelabilen Boc-Schutzgruppen unter basischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Verwendung von Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Methanol und Wasser führte bei 55 °C für 20 Stunden jedoch nicht zu der erwarteten Bis-Boc-geschützten Carbonsäure. Unter den basischen Bedingungen der Reaktion wurde auch die Boc-Schutzgruppe der Hydroxy-Funktionalität abgespalten, sodass als Produkt *N*-Boc-13-Hydroxyamino-tridecansäure **92** in guter Ausbeute von 88 % erhalten wurde. Die ausgehend von Hydroxylamin **40** mit



Schema 4-21: Darstellung der bis-Allyl-geschützten Hydroxylamin-carbonsäure **88**

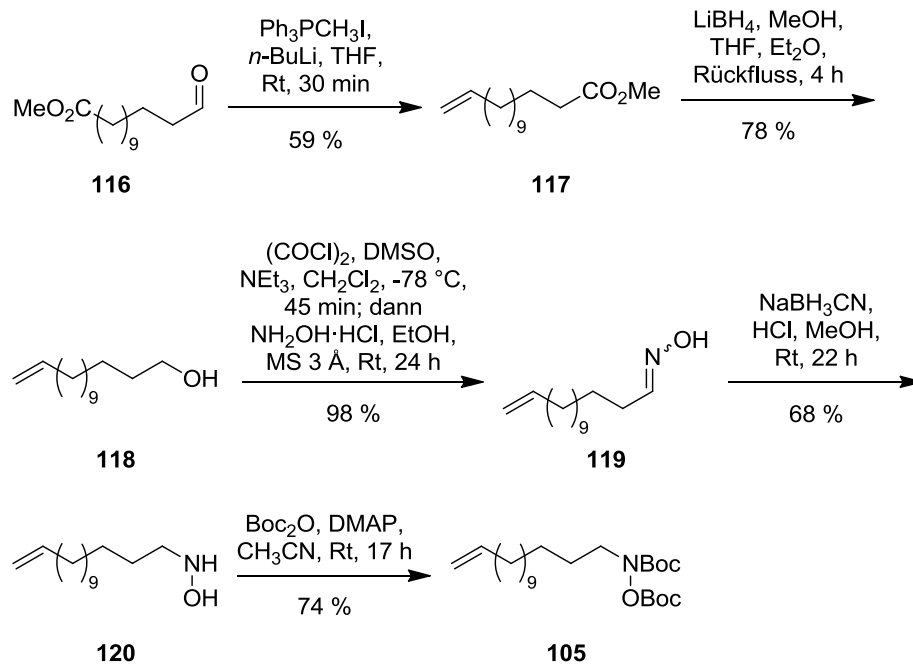


Schema 4-22: Darstellung des *N*-Boc-geschützten *N*-Alkylhydroxylamins **92**

Gesamtausbeuten von 35 % beziehungsweise 79 % dargestellten Kupplungsbausteine **88** und **92** wurde anschließend in den in Kapitel 4.1.5 beschriebenen Veresterungsreaktionen eingesetzt.

4.1.9 Synthese der funktionalisierten Lipidseitenkette für die Kreuzmetathese

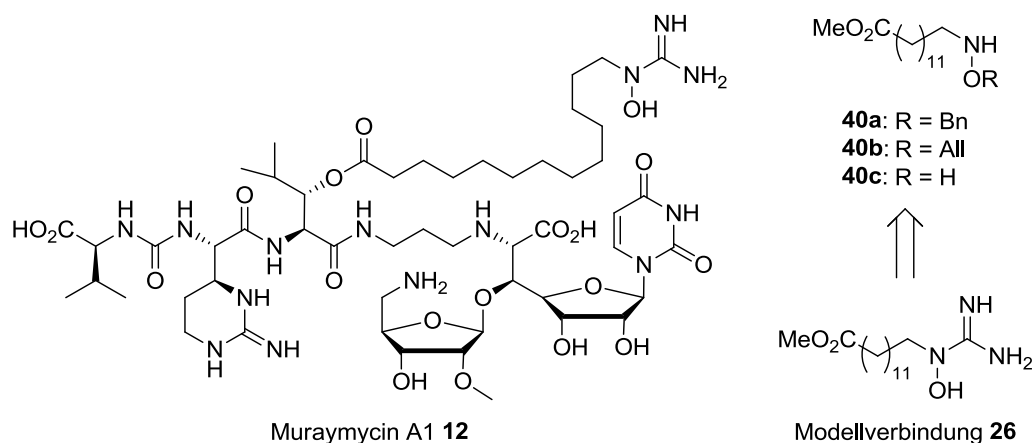
Die Darstellung des für die Olefin-Kreuzmetathese benötigten terminalen Alkens **105** wurde ausgehend von 13-Oxotridecansäuremethylester **116** durchgeführt. Die Synthese des Aldehyds ist in Kapitel 4.2.1 beschrieben. Dieser wurde zunächst in einer *Wittig*-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumiodid und *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran in das entsprechende Alken **117** überführt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur konnte das Olefin durch säulenchromatographische Reinigung in moderater Ausbeute von 59 % erhalten werden. Im Anschluss wurde die Ester-Funktionalität in einer Lithiumborhydrid-Reduktion mit Methanol in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Diethylether zu Alkenol **118** reduziert. Erhitzen unter Rückfluss für vier Stunden und anschließende Säulenchromatographie lieferte **118** in einer guten Ausbeute von 78 %. Nachfolgend wurde die erhaltene Hydroxy-Gruppe mittels *Swern*-Oxidation unter Verwendung von Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin in Dichlormethan zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Im Anschluss an die Oxidation wurde die Lösung bei Raumtemperatur mit Hydroxylaminhydrochlorid, Ethanol und Molekularsieb 3 Å versetzt. Nach 24 Stunden und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Oxim **119** in sehr guter Ausbeute von 98 % erhalten werden. Das erhaltene *E/Z*-Gemisch wurde nicht getrennt, da die Doppelbindung im folgenden Schritt reduziert wurde. Die Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in methanolischer Salzsäure lieferte nach einer Reaktionszeit von 17 Stunden bei Raumtemperatur *N*-Alkylhydroxylamin **120**, welches nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in moderater Ausbeute von 68 % erhalten werden konnte. In einem ersten Versuch der Kreuzmetathese zeigte sich jedoch, dass diese Reaktion mit einer ungeschützten Hydroxylamin-Funktionalität nicht zum gewünschten Produkt führt. Daher wurde im letzten Schritt eine Boc-Schützung durchgeführt. Die Reaktion mit *Di-tert*-



Schema 4-23: Darstellung des Kreuzmetathese-Bausteins **105**

butyldicarbonat und 4-Dimethylaminopyridin in Acetonitril lieferte nach 17 Stunden bei Raumtemperatur und abschließender säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte bis-Boc-geschützte 1-Hydroxyaminotetradec-13-en **105** in guter Ausbeute von 74 %. Somit konnte das Olefin **105** als Baustein für die Kreuzmetathese (Kapitel 4.1.6) in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 23 % erhalten werden.

4.2 Synthetische Arbeiten zur Lipidseitenkette



Schema 4-24: Struktur von Muraymycin A1 **12** und der Modellverbindung **26**

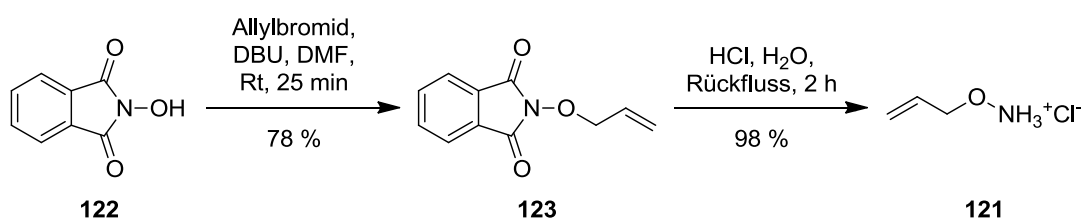
Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein synthetischer Zugang zur Lipidseitenkette von Muraymycin A1 **12** als Modellverbindung in Form des Methylesters geschaffen werden (Schema 4-24). Die Darstellung der Modellverbindung **26** sollte auf verschiedenen synthetischen Routen durchgeführt werden. Es sollten dabei verschiedene Schutzgruppen-Strategien untersucht werden. Im Rahmen der Diplomarbeit wurde bereits mit der Untersuchung hydrogenolytisch spaltbarer Schutzgruppen begonnen.^[54] Da sich auf Grund der N-O-Bindung eine hydrogenolytisch spaltbare Bindung im Molekül befindet, sollten verschiedene Katalysator-Lösungsmittel-Paare untersucht werden. Ziel war es, geeignete Bedingungen für eine Abspaltung der Schutzgruppen unter Erhalt der N-O-Bindung zu finden (Kapitel 4.2.2). Des Weiteren wurde die Verwendung eines Allyl/Alloc-Systems untersucht. Diese Schutzgruppen lassen sich unter Palladium-katalysierten Bedingungen mit einem entsprechenden Abfangreagenz für die Allyl-Einheit entfernen. Als dritte Synthesemöglichkeit wurde eine schutzgruppenfreie Variante untersucht. Diese Variante bietet den Vorteil, dass in diesem Fall der diffizile Entschützungsschritt entfällt. Wie bereits im Rahmen der Diplomarbeit festgestellt wurde, sind *N',N''*-carbamateschutzte *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidine sehr labil und können nicht durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Daher sollte eine schutzgruppenfreie Synthese ebenfalls zu einer vereinfachten Reinigung führen, da in den übrigen Fällen Nebenprodukte und Reagenzien aus zwei Reaktionsschritten im Gemisch vorliegen.

Im Folgenden soll zunächst auf die Synthese der verschiedenen benötigten Hydroxylamine sowie der dargestellten Guanidinylierungsreagenzien eingegangen werden (Kapitel 4.2.1). Im Anschluss folgen die Studien zur Guanidinylierung und Darstellung der Modellverbindung für die untersuchten Strategien (Kapitel 4.2.2-4.2.4).

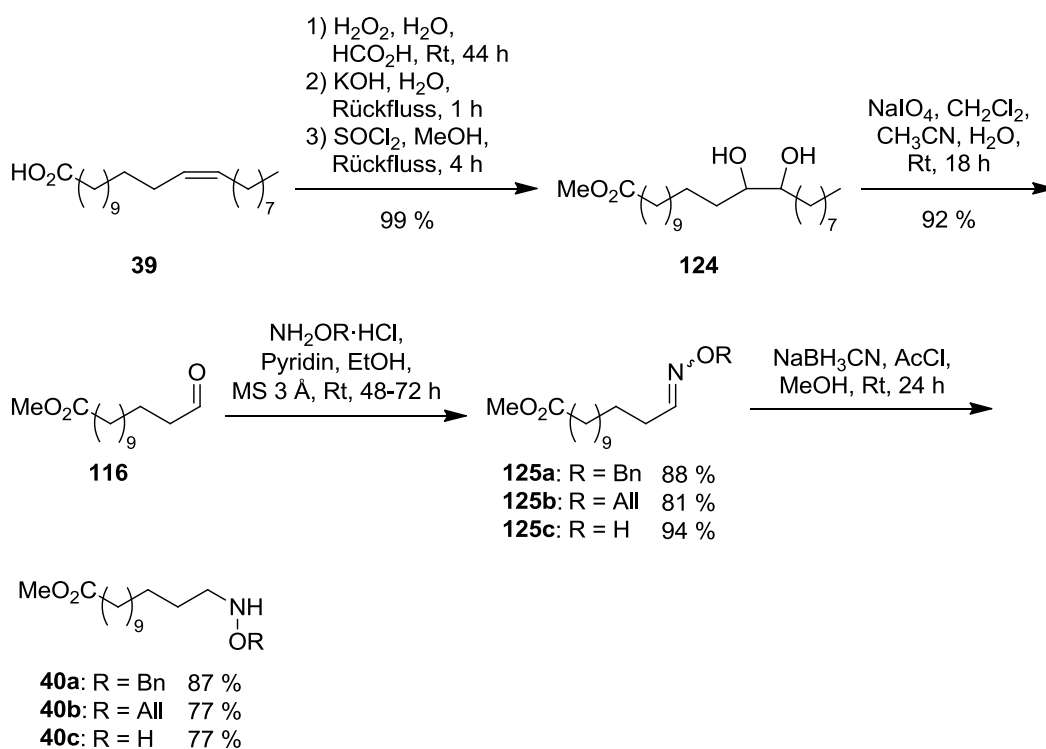
4.2.1 Synthese der Ausgangsverbindungen für die Guanidinylierungsstudien

In der Synthese der Lipidseitenkette sollte die Hydroxylamin-Funktionalität durch reduktive Aminierung des entsprechenden Aldehyds mit einem Hydroxylamin dargestellt werden. Während nicht-derivatisiertes als auch *O*-Benzyl-geschütztes Hydroxylamin in Form des entsprechenden Hydrochlorids kommerziell erhältlich sind, musste die analoge *O*-Allyl-geschützte Verbindung **121** zunächst dargestellt werden (Schema 4-25). Das Hydroxylamin konnte in einer *Gabriel*-Synthese nach einer literaturbekannten Synthese von *Kim et al.* im ersten Syntheseschritt und *Austin et al.* im zweiten Schritt dargestellt werden.^[69,70] Hierzu wurde im ersten Schritt *N*-Hydroxyphthalimid **122** mit Allylbromid und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Base in *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt. Nach Fällung und säulenchromatographischer Reinigung konnte *N*-Allyloxyphthalimid **123** in 78 % Ausbeute erhalten werden. Das erhaltene Phthalimid wurde im Anschluss in 6 M Salzsäure durch Erhitzen unter Rückfluss in zwei Stunden hydrolysiert. Die Zielverbindung konnte im Eisbad gefällt und durch Filtration isoliert werden. Nach Trocknung im Vakuum konnte *O*-Allylhydroxylaminhydrochlorid **121** in sehr guter Ausbeute von 98 % isoliert werden.

Die Synthese der Modellverbindung der Lipidseitenkette von Muraymycin A1 **12** wurde ausgehend von Erucasäure **39** durchgeführt (Schema 4-26). Die in der Erucasäure vorliegende *cis*-Doppelbindung wurde zunächst mittels Wasserstoffperoxid in Ameisensäure mit einer Reaktionszeit von 44 Stunden epoxidiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Epoxid durch Erhitzen unter Rückfluss in Kalilauge zum Diol geöffnet. Es wurde 13,14-Dihydroxybehensäure erhalten, welche im Anschluss durch saure Veresterung unter Verwendung von Thionylchlorid in Methanol umgesetzt wurde. Der gewünschte 13,14-Dihydroxybehensäuremethylester **124** konnte dabei nach Erhitzen unter Rückfluss für vier Stunden ohne weitere Reinigung in exzellenter Ausbeute von 99 % erhalten werden. Im Folgenden wurde Verbindung **124** durch eine Periodat-Spaltung in den gewünschten Aldehyd **116** und Nonanal überführt. Hierzu wurde **124** bei Raumtemperatur mit Natriumperiodat in einem Gemisch aus Dichlormethan, Acetonitril und Wasser für 18 Stunden zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte Aldehyd **116** mit einer sehr guten Ausbeute von 92 % erhalten werden. Die Synthese der für die Guanidinylierungsstudien gewünschten *N*-Alkylhydroxylamine **40a-c** wurde durch eine reduktive Aminierung über die entsprechenden



Schema 4-25: Darstellung von *O*-Allylhydroxylaminhydrochlorid **121**

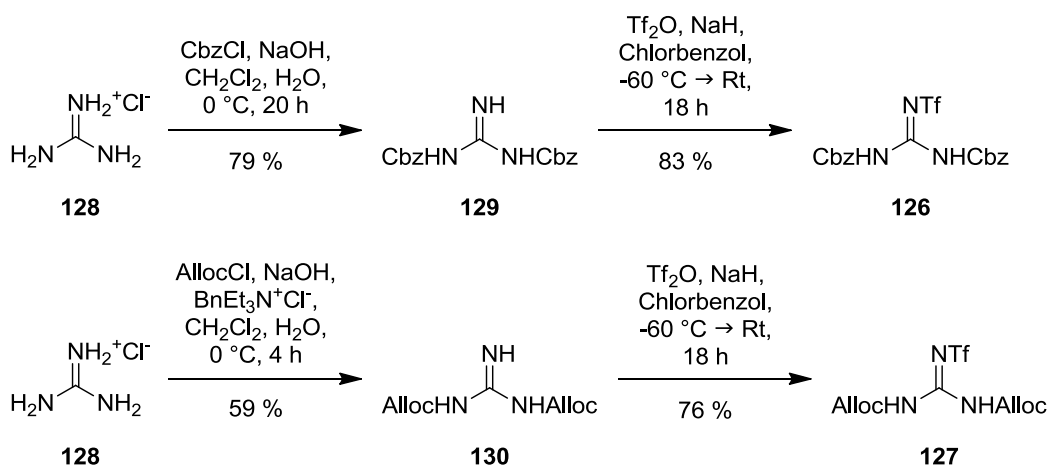


Schema 4-26: Darstellung der *N*-Alkylhydroxylamine **40a-c**

Oxime durchgeführt. Hierzu wurde Aldehyd **116** in einem Gemisch aus Pyridin und Ethanol in Anwesenheit von Molekularsieb 3 Å mit den entsprechenden Hydroxylaminhydrochloriden umgesetzt.^[71] Dabei wurden kommerziell erhältlich Hydroxylaminhydrochlorid und *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid sowie das bereits beschriebene *O*-Allylhydroxylaminhydrochlorid **121** verwendet. Die erhaltenen Oxime **125a-c** konnten nach säulenchromatographischer Reinigung in guten bis sehr guten Ausbeuten von 88 % bis 94 % als Gemische der *E*- und *Z*-Isomere mit wechselnden Isomerenverhältnissen erhalten werden. Die Isomere der einzelnen Oxime wurden nicht getrennt, da die Doppelbindung im nächsten Schritt reduziert wurde. Die Reduktion der Oxime **125a-c** wurde mit Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel in Methanol bei pH 3-4 durchgeführt.^[72,71] Methylorange diente hierbei als Indikator. Der gewünschte pH-Wert wurde mit frisch aus Acetylchlorid und Methanol hergestellter methanolischer Salzsäure eingestellt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei Raumtemperatur konnten die gewünschten *N*-Alkylhydroxylamine **40a-c** nach säulenchromatographischer Reinigung in guten Ausbeuten von 77 % bis 87 % isoliert werden.

Zusammenfassend konnten die für die Guanidinylierungsstudien benötigten *N*-Alkylhydroxylamine **40a-c** in fünf Stufen ausgehend von Erucasäure mit Gesamtausbeuten von 70 % (Benzyl), 57 % (Allyl) beziehungsweise 67 % (ohne Schutzgruppe) dargestellt werden.

Im Rahmen der Guanidinylierungsstudien wurden neben den *N*-Alkylhydroxylaminen **40a-c** auch die entsprechenden Guanidinylierungsreagenzien benötigt. Im Fall der schutzgruppenfreien Synthese sollte das kommerziell verfügbare *1H*-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **107**



Schema 4-27: Darstellung der Guanidinylierungsreagenzien **126** und **127**

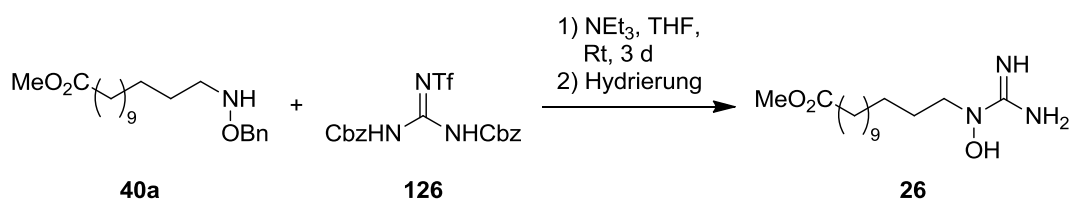
verwendet werden. Für die Synthese unter Verwendung von geschützten Derivaten wurde das *N,N'*-Bis(benzyloxycarbonyl)-*N''*-trifluormethylsulfonyl-guanidin **126** beziehungsweise die analoge Allyloxycarbonyl(Alloc)-Verbindung **127** eingesetzt. Beide Verbindungen sind literaturbekannt und konnten nach etablierten Synthesen von *Goodman* und Mitarbeitern synthetisiert werden (Schema 4-27).^[73,74] In der Synthese des Benzyloxycarbonyl(Cbz)-geschützten Reagenzes wurde zunächst Guanidiniumhydrochlorid **128** mit Chlorameisensäurebenzylester und Natriumhydroxid als Base in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch bestehend aus Dichlormethan und Wasser 20 Stunden bei 0 °C in die *N,N'*-bis-Cbz-geschützte Verbindung **129** überführt. Das Produkt konnte nach Umkristallisation aus Methanol in akzeptabler Ausbeute von 79 % isoliert werden. Die folgende Umsetzung mit Natriumhydrid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Chlorbenzol führte nach 18 Stunden Reaktionszeit und einem Temperaturgradienten von -60 °C auf Raumtemperatur nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in guter Ausbeute von 83 % zu dem gewünschten Guanidinylierungsreagenz **126**.

Die analoge Verbindung **127** wurde ebenfalls ausgehend von Guanidiniumhydrochlorid **128** synthetisiert. Guanidiniumhydrochlorid **128** wurde mit Chlorameisensäureallylester und Natriumhydroxid in einem Zweiphasensystem bestehend aus Dichlormethan und Wasser bei 0 °C für vier Stunden zur Reaktion gebracht. Abweichend zu der bereits beschriebenen Synthese und der publizierten Darstellung folgend wurde Benzyltriethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte *N,N'*-Bis-Allocguanidin **130**, neben der dreifach substituierten Verbindung *N,N',N''*-Tris-Allocguanidin, in moderater Ausbeute von 59 % isoliert werden. Anschließend wurde **130** analog zu der Synthese von **126** mit Natriumhydrid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Chlorbenzol und einem Temperaturgradienten von -60 °C auf Raumtemperatur umgesetzt. Das gewünschte Guanidinylierungsreagenz **127** konnte nach Säulenchromatographie in moderater Ausbeute von 45 % erhalten werden. Verbindung **127** erwies sich als deutlich instabiler als die entsprechende Cbz-geschützte Verbindung **126**. Dies erklärt die moderate Ausbeute im letzten Reaktionsschritt.

4.2.2 Untersuchungen zur Benzyl/Cbz-Schutzgruppenstrategie

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde bereits mit der Untersuchung einer neuen Synthesestrategie für die Darstellung von *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidinen begonnen.^[54] Dabei wurde festgestellt, dass *N',N''*-Carbamat-geschützte *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidine zu instabil für eine Reinigung mittels Säulenchromatographie sind. Erste Versuche zeigten jedoch, dass es möglich ist, das Rohprodukt der Guanidinylierung ohne Reinigung in der anschließenden Hydrogenolyse einzusetzen. Die theoretische Durchführbarkeit der Hydrierung eines Bn/Cbz-geschützten Hydroxyguanidins konnten *Le* und *Wong* in der Synthese eines *N*-Hydroxyguanidin-zuckers zeigen.^[75]

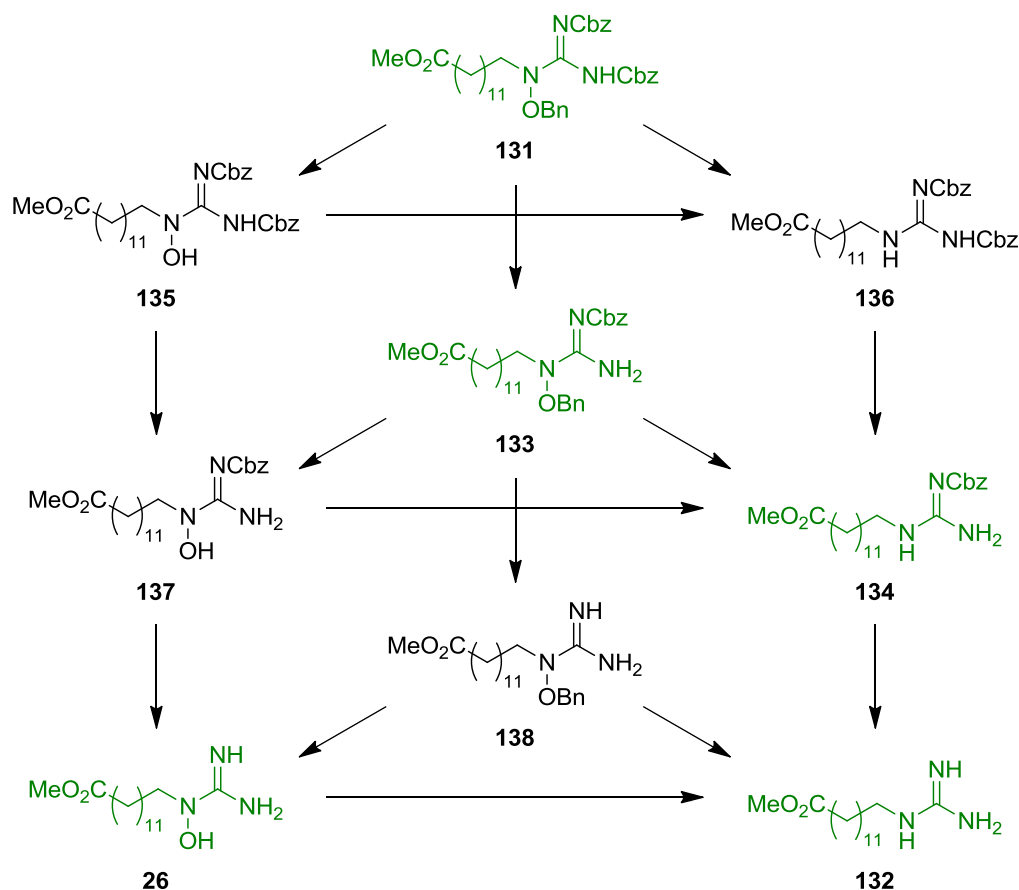
Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Darstellung von *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidinen unter Verwendung hydrogenolytisch spaltbarer Schutzgruppen weiter untersucht werden. Es sollten dabei verschiedene Katalysator-Lösungsmittel-Systeme verwendet werden. Als Katalysatoren wurden Palladium auf Aktivkohle (5 % und 10 %), Palladium auf Aluminiumoxid (5 %), Palladium auf Bariumsulfat (5 %) sowie Palladium auf Calciumcarbonat (5 %) verwendet, während als Lösungsmittel Ethylacetat und Methanol eingesetzt wurden (Schema 4-28).



Schema 4-28: Allgemeines Reaktionsschema für die Hydrierstudien

Hierzu wurde *O*-Benzyl-geschütztes *N*-Alkylhydroxylamin **40a** mit 2.0 Äquivalenten Guanidinylierungsreagenz **126** und 1.0 Äquivalenten Triethylamin in Tetrahydrofuran in drei Tagen bei Raumtemperatur quantitativ in den *N',N''*-geschützten 13-(*N*-Hydroxyguanidinyl)tridecansäuremethylester **131** überführt. Der Umsatz wurde anschließend ohne Aufreinigung mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt im entsprechenden Lösungsmittel gelöst, mit einem der Katalysatoren versetzt und die Schutzgasatmosphäre gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht. Es wurde vor Reaktionsbeginn (0 Stunden) und nach 30 Minuten, 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden jeweils eine Probe der Reaktionslösung entnommen. Die entnommenen Proben wurden anschließend durch einen SPARTAN®-Spritzenfilter filtriert, um Katalysatorreste zu entfernen. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und die Proben mittels HPLC-MS analysiert.

Die bei der Analyse erhaltenen HPLC-MS-Chromatogramme wurden auf alle theoretisch denkbaren Zwischenstufen und Produkte untersucht. Aus technischen Gründen wurden bei der Auswertung nur die $[\text{M}+\text{H}]^+$ - und $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -Signale berücksichtigt. Schema 4-29 zeigt ausgehend von Verbindung **131** die beiden möglichen Produkte **26** und **132** sowie alle theoretischen



Schema 4-29: Mögliche Reaktionspfade für die hydrogenolytische Entschützung von Verbindung **131**. Nur die in grün dargestellten Verbindungen konnten in den entnommenen Proben nachgewiesen werden.

Zwischenprodukte und die denkbaren Reaktionspfade. Im Rahmen der Analyse konnten jedoch nur die grün dargestellten Verbindungen **133** und **134** in signifikanten Mengen in den Chromatogrammen detektiert werden, während die Verbindungen **135**, **136**, **137** sowie **138** höchstens in Spuren auftraten. Die Analysen zeigten, dass die hydrogenolytische Entschützung von Verbindung **131** in allen Fällen auch zu einer teilweisen Spaltung der N-O-Bindung führte. Daher sollte aus den erhaltenen Daten eine Aussage darüber getroffen werden, welches Katalysator/Lösungsmittel-System zu welchem Zeitpunkt der Reaktion das beste Verhältnis zwischen dem gewünschten Produkt **26** und dem unerwünschten Nebenprodukt **132** lieferte.

Wünschenswert wäre zudem im Hinblick auf Umsatz und Ausbeute der Reaktion, dass das Reaktionsgemisch zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zu den denkbaren Zwischenprodukten einen deutlich höheren Produkt/Nebenprodukt-Anteil aufweist. Daher wurden die Integrale der entsprechenden Substanzpeaks im HPLC-MS-Chromatogramm in ihre, auf die entsprechende Probe bezogenen, relativen Anteile umgerechnet und in einem Diagramm aufgetragen. Abbildung 4-3 zeigt die Auftragungen der relativen Anteile der detektierten Verbindungen in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer für die verwendeten Katalysator-Lösungsmittel-Systeme. Da die relativen Anteile durch Vergleich der gemessenen Intensitäten im Massendetektor berechnet wurden, liegt den erhaltenen Werten die Annahme zugrunde, dass die einzelnen

Verbindungen gleiches Verhalten in Bezug auf ihre massenspektrometrische Messbarkeit besitzen. Generell zeigten im Verlauf dieser Arbeit guanidinhaltige Verbindungen eine gute Ionisierbarkeit und entsprechend intensive Signale im Massenspektrometer. Es kann jedoch generell nicht davon ausgegangen werden, dass diese Eigenschaft bei allen detektierten Verbindungen in gleichem Maße vorhanden ist. Des Weiteren kann es durch die Ionisation im Massenspektrometer und die damit verbundene Energiezufuhr zu einer Fragmentierung der Moleküle kommen. Auf dieses Verhalten deuten die bestimmten Zusammensetzungen der Proben zu Beginn der Reaktion hin, da hier nicht nur die Ausgangsverbindung, sondern auch bereits Zwischenprodukte beobachtet werden konnten. Anhand der erhaltenen Chromatogramme kann jedoch eine qualitative Aussage darüber getroffen werden, zu welchem Zeitpunkt und bei welchem Katalysator-Lösungsmittel-System der höchste Produktanteil vorlag. Insgesamt sind die gewonnenen Erkenntnisse jedoch ungenau. Eine genauere Aussage durch eine statistische Auswertung hätte allerdings zu viele Einzelexperimente gefordert, sodass von dieser Option abgesehen wurde. Es bleibt auch fraglich, ob die genaueren Ergebnisse einen solchen Aufwand gerechtfertigt hätten.

Die Verwendung von Palladium auf Aluminiumoxid (5 % Beladung) als Trägermaterial zeigte mit Ethylacetat als Lösungsmittel nach 24 Stunden Reaktionszeit kaum Produktbildung (Abbildung 4-3A). Auch der Anteil des überhydrierten Nebenprodukts **132** zeigte nur einen leichten Anstieg auf ca. 10 %. Zu etwa 60 % lag über den gesamten Zeitraum Verbindung **133** vor, welche sich durch den Verlust einer Cbz-Gruppe am Guanidin erklärt. Die Verbindung bildete sich relativ schnell und der Anteil blieb im Folgenden nahezu konstant. Des Weiteren konnte Verbindung **134**, gebildet durch Verlust einer Cbz-Gruppe am Guanidin und Spaltung der N-O-Bindung, mit einem Anteil von ungefähr 20 % detektiert werden. Auch hier stellte sich der gemessene Anteil zu Beginn schnell ein und blieb anschließend nahezu konstant. Aufgrund dieser Ergebnisse ist dieses Katalysator-Lösungsmittel-System nicht für die Darstellung der Modellverbindung **26** geeignet.

Der Wechsel des Lösungsmittels zu Methanol führte zu deutlich verbesserten Bedingungen (Abbildung 4-3B). Während mögliche Zwischenprodukte nur in Spuren detektiert werden konnten, konnte bereits nach 30 Minuten für das Produkt **26** ein Anteil von über 80 % beobachtet werden. Erst in der 2 h-Probe fiel der Anteil unter 80 % und sank im Verlauf der Reaktion auf ca. 40 % nach 24 Stunden. Gleichzeitig stieg der Anteil an überhydriertem Nebenprodukt **132** stetig bis zu einem Anteil von ca. 60 % nach 24 Stunden an. Die schnelle Bildung von Verbindung **26** erklärt in diesem Fall auch die Abwesenheit möglicher Zwischenprodukte. Im weiteren Reaktionsverlauf konnte nur die langsame Spaltung der N-O-Bindung zu Verbindung **132** beobachtet werden. Dieses Katalysator-Lösungsmittel-System

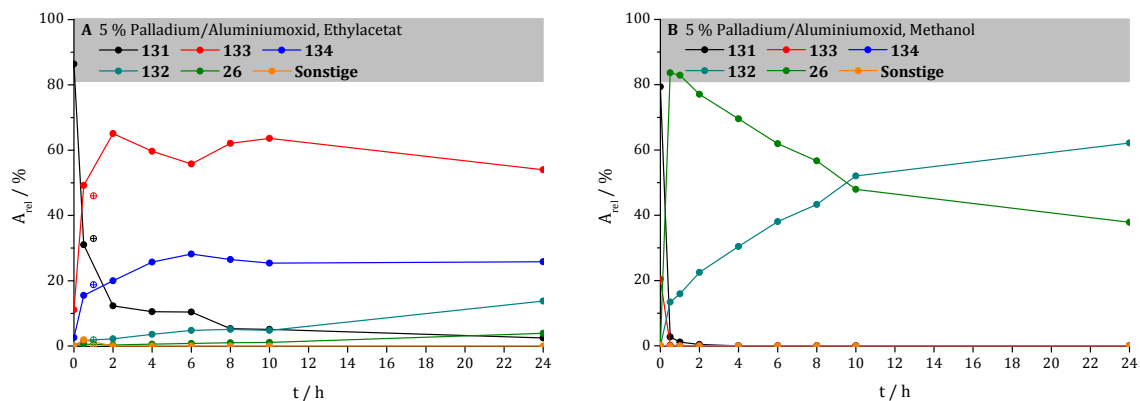


Abbildung 4-3A, B: Darstellung der relativen Substanzanteile für 5 % Palladium/Aluminiumoxid scheint daher aufgrund der fehlenden Zwischenprodukte und der schnellen Produktbildung ein geeignetes System für die Synthese der Modellverbindung **26** zu sein.

Die Verwendung von Palladium auf Bariumsulfat (5 % Beladung) mit Ethylacetat als Lösungsmittel zeigte eine schnelle Abnahme der Ausgangsverbindung **131** und einen gleichzeitigen Anstieg der Verbindung **133** auf ca. 70 % nach 24 Stunden (Abbildung 4-3C). Diese wurde durch die Abspaltung einer Cbz-Schutzgruppe am Guanidin gebildet. Weitere Verbindungen, darunter auch die Zielverbindung **26** und das entsprechende Nebenprodukt **132**, konnten nur in Spuren detektiert werden. Aufgrund der geringen Reaktivität scheint dieses Katalysator-Lösungsmittel-System daher für die Synthese der Modellverbindung **26** nicht geeignet zu sein.

Der Wechsel zu Methanol als Lösungsmittel führte zu einer etwas höheren Aktivität des Katalysators (Abbildung 4-3D). Neben der bereits mit Ethylacetat als Lösungsmittel beobachteten Verbindung **133** wurden auch die Zwischenstufe **134** sowie Nebenprodukt **132** detektiert. Der Anteil von Verbindung **133** stieg im Verlauf der Reaktion zunächst auf ca. 55 % nach 10 Stunden an und fiel nach 24 Stunden auf 50 % ab. Zwischenprodukt **134** konnte nach einer Stunde Reaktionszeit mit einem Anteil von 30 % beobachtet werden, fiel im Anschluss jedoch wieder ab und konnte nach 24 Stunden mit ca. 10 % detektiert werden. Während die gewünschte Verbindung **26** zwar einen schwachen Anstieg zeigte, konnte sie auch nach 24

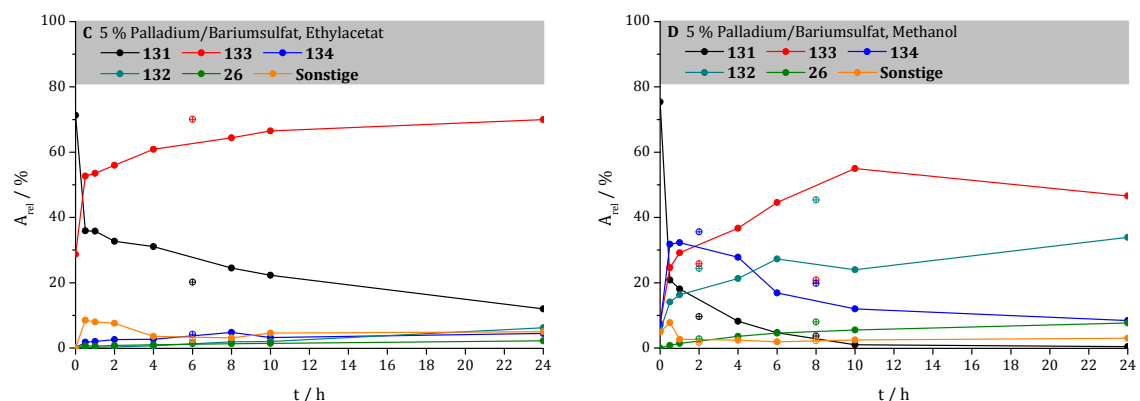


Abbildung 4-4C, D: Darstellung der relativen Substanzanteile für 5 % Palladium/Bariumsulfat

Stunden nur mit weniger als 10 % beobachtet werden. Abweichend hiervon stieg der Anteil des überhydrierten Nebenprodukts **132** stetig auf etwa 35 % bis zum Ende der Reaktion an. Somit erwies sich dieses Katalysator-Lösungsmittel-System als ungeeignet für eine effiziente Synthese der Zielverbindung **26**.

In einem weiteren Versuch wurde die Verwendung von Palladium auf Aktivkohle (10 % Beladung) in Ethylacetat untersucht (Abbildung 4-3E). Hierbei konnte zunächst eine rasche Abspaltung einer Cbz-Schutzgruppe des Guanidins zu Verbindung **133** beobachtet werden. Bereits nach 30 Minuten zeigte sich ein Anteil von ca. 75 %. Im Anschluss nahm der Anteil von Verbindung **133** jedoch wieder ab, während die Anteile des gewünschten Produkts **26** und des unerwünschten Nebenprodukts **132** zunahmen. Nach einer Reaktionszeit von zehn Stunden konnte ein Produkt-Anteil von etwa 55 % und ein Nebenprodukt-Anteil von ca. 40 % detektiert werden. Bei längerer Reaktionszeit konnte eine Spaltung der N-O-Bindung und eine Abnahme des Produkt-Anteils unter gleichzeitiger Zunahme des Neben-Produkt-Anteils beobachtet werden. Aufgrund der Tatsache, dass sich in diesem Fall neben der gewünschten Verbindung **26** auch gleichzeitig das überhydrierte Nebenprodukt **132** bildete, scheint dieses Katalysator-Lösungsmittel-System nicht für eine effiziente Synthese geeignet zu sein.

Der Wechsel des Lösungsmittels zu Methanol führte ebenfalls zu einer raschen ersten Cbz-Abspaltung am Guanidin unter Bildung des Zwischenprodukts **133** (Abbildung 4-3F). Nach zwei Stunden konnte dabei ein Anteil von 60 % bestimmt werden. Im weiteren Verlauf der Reaktion sank dieser Wert jedoch, im Gegensatz zu dem vorherig beschriebenen Versuch, nur auf ca. 50 % nach 24 Stunden. Gleichzeitig konnte eine Zunahme des gewünschten Produkts **26** und des überhydrierten Nebenprodukts **132** auf etwa 20 % beobachtet werden. Daher scheint auch die Verwendung dieses Katalysators in Methanol als Lösungsmittel keine geeignete Methode zur Darstellung der Modellverbindung **26** zu sein.

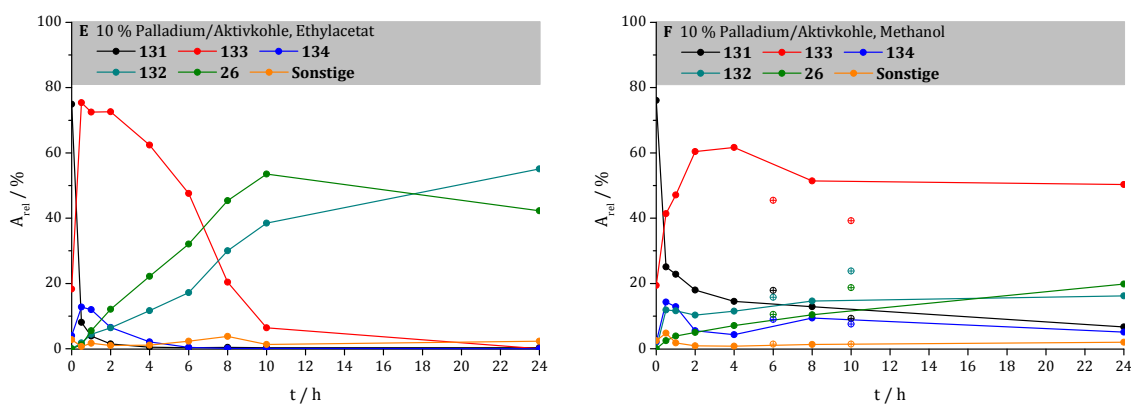


Abbildung 4-5E, F: Darstellung der relativen Substanzanteile für 10 % Palladium/Aktivkohle

Des Weiteren wurde die Verwendung von Palladium auf Aktivkohle (5 % Beladung) untersucht. Es wurde zunächst Ethylacetat als Lösungsmittel verwendet (Abbildung 4-3G). Analog zu dem vorher beschriebenen Katalysator mit 10 % Beladung konnte erneut die Bildung von Verbind-

dung **133** unter Cbz-Abspaltung am Guanidin beobachtet werden. Der Anteil von **133** stieg dabei kontinuierlich auf einen Wert von ca. 40 % nach 24 Stunden an. Gleichzeitig zeigte sich auch die Bildung von Verbindung **134**, welche durch eine Cbz-Abspaltung am Guanidin und den Bruch der N-O-Bindung erklärt werden kann. Nach 24 Stunden konnte für Verbindung **134** ein Anteil von etwa 25 % detektiert werden. Mit einem ähnlichen Anteil konnte auch zum Ende der Reaktion verbliebenes Edukt **131** detektiert werden. Dieses Katalysator-Lösungsmittel-System scheint daher nicht reaktiv genug für eine Darstellung der gewünschten Verbindung **26** zu sein.

Ein Wechsel zu Methanol als Lösungsmittel führte zu einer deutlichen Steigerung der Reaktivität (Abbildung 4-3H). Zunächst konnte erneut ein Anstieg von Verbindung **133** auf fast 70 % nach 30 Minuten detektiert werden. Dieser Anteil fiel jedoch im Folgenden wieder, sodass diese Verbindung nach vier Stunden nicht mehr detektiert werden konnte. Gleichzeitig konnte ein Anstieg des gewünschten Produkts **26** mit einem maximalen Anteil von ca. 60 % nach zwei bis vier Stunden verzeichnet werden. Durch die hohe Reaktivität folgte im Lauf der Reaktion jedoch eine Spaltung der N-O-Bindung, sodass Verbindung **26** nach 24 Stunden nur noch einen Anteil von etwa 10 % zeigte. Zu ca. 90 % lag zum Ende der Reaktion das unerwünschte Nebenprodukt **132** vor, welches sich kontinuierlich über die gesamte Reaktionszeit gebildet hatte. Dieses Katalysator-Lösungsmittel-System scheint daher aufgrund seiner hohen Reaktivität nicht für eine effiziente Darstellung der Verbindung **26** geeignet zu sein. Zwar zeigte sich zwischen zwei und vier Stunden Reaktionszeit ein Produkt-Anteil von etwa 60 %, jedoch lag der Anteil an überhydrierter Verbindung **132** auch bereits bei bis zu 35 %. Es hat sich jedoch in Reinigungsversuchen gezeigt, dass eine Trennung von Verbindung **26** und dem Desoxy-Analogen **132** kaum möglich ist. Daher wäre ein besseres Produktverhältnis als das hier erreichte für eine effektive Reinigung wünschenswert.

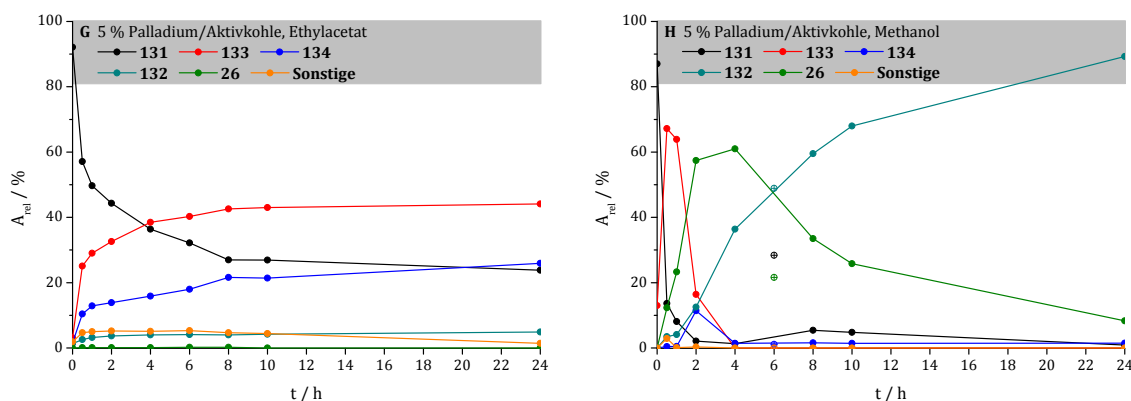


Abbildung 4-6G, H: Darstellung der relativen Substanzanteile für 5 % Palladium/Aktivkohle

Als letzter Katalysator wurde Palladium auf Calciumcarbonat (5 % Beladung) untersucht (Abbildung 4-7I). Bei der Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel zeigte der Katalysator jedoch nur eine geringe Reaktivität. Nach sechs Stunden Reaktionszeit lagen noch ca. 50 % des Startmaterials vor. Dieser Wert sank bis zum Ende der Reaktion nach 24 Stunden lediglich um

wenige Prozentpunkte. Als Produkte beziehungsweise Zwischenprodukte konnte neben Verbindung **134** mit einem maximalen Anteil von 10 % zum Ende der Reaktion nur die einfach Cbz-entschützte Verbindung **133** mit einem Anteil von 30 % nach 24 Stunden detektiert werden. Das gewünschte Produkt **26** konnte in keiner Probe gefunden werden. Lediglich das überhydrierte Nebenprodukt **132** war in Spuren vorhanden.

Der Austausch des verwendeten Lösungsmittels zu Methanol führte im Vergleich zu Ethylacetat nur zu einer minimal höheren Reaktivität (Abbildung 4-7J). Der Anteil an nicht umgesetztem Startmaterial **131** lag nach 24 Stunden bei 30 %. Als weitere Verbindungen konnten die Zwischenstufen **133** und **134** mit einem Anteil von ca. 25 % detektiert werden. Während das Produkt **26** auch in diesem Fall nicht nachgewiesen werden konnte, lag die überhydrierte Verbindung **132** nach 24 Stunden zu etwa 10 % vor. Der verwendete Katalysator zeigt demnach unabhängig vom Lösungsmittel eine zu geringe Reaktivität für die gewünschte Umsetzung.

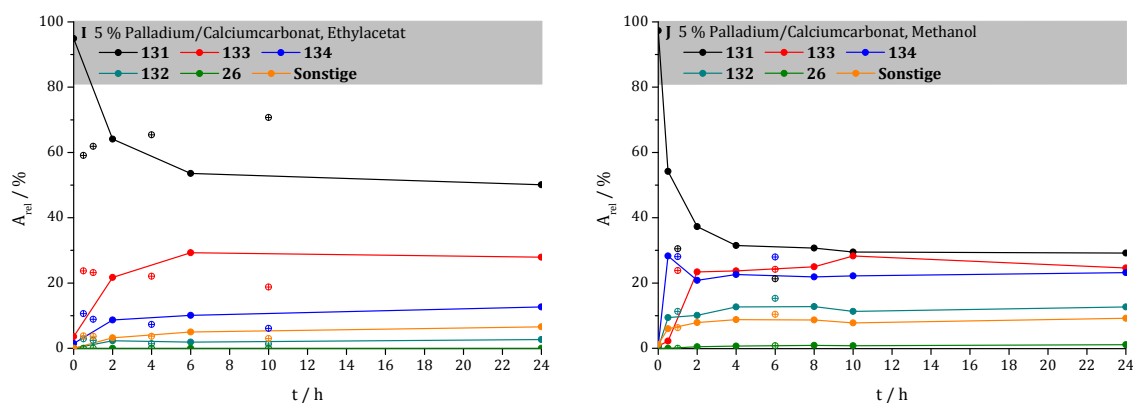


Abbildung 4-7I, J: Darstellung der relativen Substanzanteile für 5 % Palladium/Calciumcarbonat

Insgesamt führte nur die Umsetzung mit Palladium auf Aluminiumoxid (5 % Beladung) in Methanol als Lösungsmittel zu einem akzeptablen Ergebnis. Mit einem Produktanteil von bereits über 80 % nach 30 Minuten Reaktionszeit und einem Nebenprodukt-Anteil von ca. 15 % lieferte dieses Katalysator-Lösungsmittel-System das beste Resultat.

Da die bisher beschriebenen Untersuchungen mit einer optisch abgeschätzten Katalysatormenge durchgeführt wurden, sollte im Folgenden der Einfluss der Katalysatormenge auf die Produktzusammensetzung analysiert werden (Abbildung 4-8). Hierzu wurde analog zu der bereits in Schema 4-28 beschriebenen Reaktionsfolge eine Hydrierung mit dem besten Katalysator-Lösungsmittel-System, Palladium auf Aluminiumoxid (5 % Beladung) in Methanol, durchgeführt. Die Reaktion wurde nach 45 Minuten abgebrochen und das Rohprodukt mittels HPLC-MS im Hinblick auf die Produktzusammensetzung analysiert. Die Hydrierungen wurden jeweils mit 1, 2, 5, 10 und 20 mol% zweifach, im Fall von 5 mol% dreifach durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass unter Verwendung von 1 mol% beziehungsweise 2 mol% Katalysator kein signifikanter Produktanteil der gewünschten Modellverbindung **26** detektiert werden konnte. Bei Verwendung von 5 mol% und oberhalb dieser Katalysatormenge stieg der Anteil der

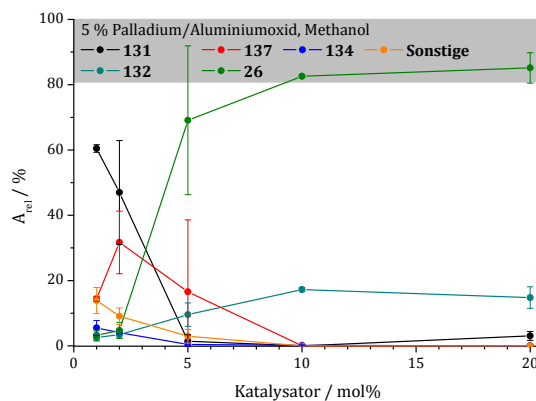
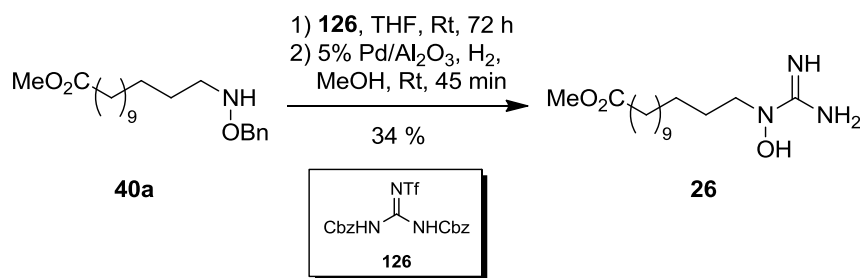


Abbildung 4-8: Einfluss der verwendeten Katalysatormenge auf das Produktverhältnis nach 45 Minuten

Modellverbindung **26** auf ungefähr 80 % unter Berücksichtigung des Fehlerbereichs bei der Verwendung von 5 mol%. Die Verwendung von 5 mol% erscheint somit auch unter ökonomischen Gesichtspunkten als ausreichend, da bei der Verwendung höherer Katalysatormengen keine signifikanten Steigerungen des Produktanteils von Verbindung **26** festgestellt werden konnten. Es ist jedoch zu beachten, dass das Ergebnis einer Hydrierung im Allgemeinen auch mit der verwendeten Katalysator-Charge schwanken kann.

Die optimierten Bedingungen wurden im Anschluss in der Synthese der Modellverbindung **26** verwendet (Schema 4-30). Eine Lösung von *N*-Alkyl-*O*-benzylhydroxylamin **40a** wurde in Tetrahydrofuran mit 1.9 Äquivalenten Guanidinylierungsreagenz **126** versetzt und für 72 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels zeigte das ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts einen quantitativen Umsatz zum entsprechenden geschützten Hydroxyguanidin. Dieses wurde in Methanol gelöst, mit 5 mol% Palladium auf Aluminiumoxid (5 % Beladung) versetzt und für 45 Minuten unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Die Zielverbindung **26** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel in 34 % Ausbeute isoliert werden. Durch ihre Struktur, bestehend aus der polaren Hydroxyguanidin-Funktion und der hydrophoben Lipidstruktur, zeigte Verbindung **26** einen ausgeprägten amphiphilen Charakter. Dies erschwerte die Reinigung in besonderem Maße und erklärt zugleich die nur moderate Ausbeute. Der quantitative Umsatz im ersten Reaktionsschritt und der hohe Produktanteil von über 80 % im zweiten Schritt lassen jedoch eine höhere Ausbeute erwarten. In unterschiedlichen Reinigungsversuchen zeigte sich, dass Verbindung **26** im Übergangsbereich zwischen für die Normal- und Umkehrphasen-Chromatographie geeigneter Substanzen liegt. Einerseits zeigte die Verbindung aufgrund der Hydroxyguanidin-Gruppe ein sehr polares Verhalten, welches in der Normalphasen-Chromatographie den Einsatz von bis zu 20 % Methanol im Eluenten erforderte. Andererseits zeigte **26** in der Umkehrphasen-Chromatographie aufgrund der Kohlenwasserstoffkette eine hohe Affinität zur stationären Phase, sodass auch hier eine Elution erschwert wurde. Der Einsatz von anderen Reinigungstechniken, wie zum Beispiel der Verwendung von HPLC und einer Chromatographiesäule mit



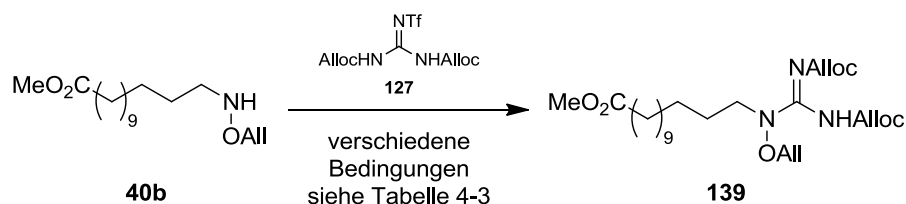
Schema 4-30: Darstellung der Modellverbindung **26** unter Verwendung hydrogenolytisch spaltbarer Schutzgruppen

kurzkettig funktionalisiertem Trägermaterial schied aufgrund des fehlenden Chromophors im Molekül beziehungsweise dem Fehlen geeigneter Detektoren (Brechungsindex-Detektor) aus.

4.2.3 Untersuchungen zur Allyl/Alloc-Schutzgruppenstrategie

Alternativ zu der bereits vorgestellten Synthesestrategie unter Verwendung hydrogenolytisch spaltbarer Schutzgruppen sollte in einer weiteren Untersuchung eine Allyl/Alloc-Schutzgruppenstrategie verwendet werden. Die bereits vorgestellte Synthese hatte den Nachteil, dass die im Molekül vorliegende N-O-Bindung selbst hydrogenolytisch gespalten werden kann. Dies konnte in den durchgeführten Katalysator-Lösungsmittel-Studien zum Teil auch beobachtet werden. Die im Folgenden beschriebene Strategie unter Verwendung einer *O*-Allyl-Schutzgruppe für das verwendete Hydroxylamin und eines Alloc-geschützten Guanidinylierungsreagenzes sollte diese Problematik umgehen. Allyl-Schutzgruppen können im Allgemeinen in einer Palladium-katalysierten Reaktion entfernt werden. Dabei koordiniert das Palladium an die allylische Doppelbindung und es kommt zu einem Bindungsbruch der O-Allyl-Bindung unter Bildung eines Allyl-Palladium-Komplexes. Dieser Allyl-Palladium-Komplex kann als Alkylierungsreagenz dienen.^[76] Zur Rückgewinnung des Katalysators und zur Unterdrückung unerwünschter Alkylierungen wird daher die Allyl-Einheit auf ein entsprechend nucleophiles Abfangreagenz übertragen. Gängige Reagenzien sind dabei Silane,^[77] Derivate der Barbitursäure^[78] oder 5,5-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (Dimedon).^[79]

Bevor die Entschützung der entsprechenden *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidine untersucht werden konnte, wurde zunächst der Guanidinylierungsschritt optimiert. Es wurde angestrebt, wie im Fall der Benzyl/Cbz-geschützten Verbindung, einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Als Guanidinylierungsreagenz wurde die bereits beschriebene Alloc-geschützte Verbindung **127** verwendet. *Zapf* und *Goodman* verwendeten in ihrer Synthese neben Verbindung **127** eine Base und *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel. Im Fall der Base gibt es in der Publikation jedoch widersprüchliche Angaben, ob Piperidin, Triethylamin oder eine Mischung aus beiden verwendet wurde. Analog zu der Synthese unter Verwendung hydrogenolytisch spaltbarer Schutzgruppen wurde in dieser Studie als Lösungsmittel Tetrahydrofuran verwendet, wobei



Schema 4-31: Allgemeines Reaktionsschema für die Guanidinylierung von Hydroxylamin **40b**

Tabelle 4-3: Untersuchte Reaktionsbedingungen

Eintrag	Hydroxylamin 40b [Äq]	Guanidinylierungsreagenz 127 [Äq]	Base [Äq]	Reaktionszeit [h]	Umsatz ^a [%]
1	1.0	1.0	NEt ₃ (1.0)	24	41
2	1.0	1.0	NEt ₃ (1.0)	72	35
3	1.0	2.0	NEt ₃ (1.0)	72	74
4	1.0	1.0	---	24	82
5	1.0	1.2	---	24	75
6	1.0	1.5	---	24	81
7	1.0	2.0	---	24	78
8	1.0	5.0	---	24	81
9	1.0	1.0	---	48	74
10	1.0	1.5	---	48	79
11	1.0	1.0	---	72	75
12	1.0	2.0	---	72	>98

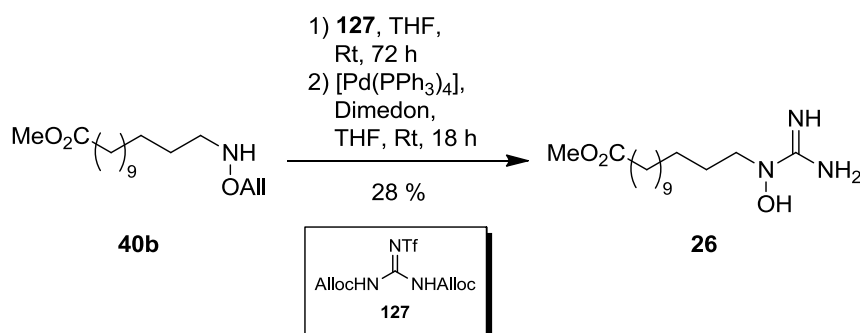
a) Bestimmt durch den Vergleich der Integrale der 13-H₂-Methylengruppe im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

jedoch aufgrund der Originalpublikation zusätzlich Triethylamin als Base zugesetzt wurde (Schema 4-31).

Die Reaktion von *O*-allylgeschütztem Hydroxylamin **40b** lieferte mit 1.0 Äquivalenten Guanidinylierungsreagenz **127** und 1.0 Äquivalenten Triethylamin als Base nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden einen Umsatz von 41 % (Tabelle 4-3, Eintrag 1). Unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen und einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 72 Stunden ergab sich ein minimal schlechterer Umsatz von 35 % (Tabelle 4-3, Eintrag 2). Diese Änderung sollte jedoch im Fehlerbereich der Reaktion liegen. Eine Verdopplung der Menge an Guanidinylierungsreagenz **127** auf 2.0 Äquivalente führte im Folgenden nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden zu einer deutlichen Steigerung des Umsatzes auf 74 % (Tabelle 4-3, Eintrag 3). Aufgrund des deutlich schlechteren Umsatzes im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Bn/Cbz-Schutzgruppenstrategie wurde der Einfluss der Base untersucht. Die Verwendung von 1.0 Äquivalenten Guanidinylierungsreagenz **127** lieferte in Abwesenheit einer Base und

einer Reaktionszeit von 24 Stunden einen Umsatz von 82 % (Tabelle 4-3, Eintrag 4). Dies entspricht einer Verdopplung des Umsatzes im Vergleich zu dem Umsatz, welcher mit gleichen Reaktionsbedingungen und Zusatz von Base erreicht werden konnte. Die Base hat somit einen signifikanten Einfluss auf die Guanidinylierung gehabt.

Im Anschluss wurde der Einfluss eines Überschusses an Guanidinylierungsreagenz **127** untersucht. Die Verwendung von 1.2-5.0 Äquivalenten führte mit einer Reaktionszeit von 24 Stunden mit Umsätzen von 75-81 % zu keiner signifikanten Verbesserung (Tabelle 4-3, Einträge 5-8). Eine im Folgenden verlängerte Reaktionszeit auf 48 Stunden lieferte mit 1.0 beziehungsweise 1.5 Äquivalenten ähnliche Umsätze von 74 % beziehungsweise 79 % (Tabelle 4-3, Einträge 9, 10). Eine Reaktion mit 1.0 Äquivalenten Guanidinylierungsreagenz **127** und 72 Stunden Reaktionszeit lieferte einen unveränderten Umsatz von 75 % (Tabelle 4-3, Eintrag 11). Erst die Zugabe von 2.0 Äquivalenten und einer Reaktionszeit von 72 Stunden in Abwesenheit einer Base lieferte laut $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Analyse einen vollständigen Umsatz des *O*-Allyl-geschützten Hydroxylamins **40b** (Tabelle 4-3, Eintrag 12). Die in den Guanidinylierungsstudien gewonnenen Erkenntnisse wurden im Anschluss in den Untersuchungen zur Entschützung von Verbindung **139** unter Bildung von Modellverbindung **26** genutzt. Zunächst wurden analog zu *Zapf* und *Goodman* die in der Publikation des Guanidinylierungsreagenzes verwendeten Bedingungen appliziert.^[74] Dabei wurden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator und Phenylsilan als Abfangreagenz für das Allylkation verwendet. Nach 16 Stunden Reaktionszeit mit Dichlormethan als Lösungsmittel zeigte eine HPLC-MS-Analyse des Rohprodukts, dass neben 85 % des gewünschten Produkts **26** auch 15 % des unerwünschten Nebenprodukts **132** vorlagen. Daher wurde in einer weiteren Reaktion die Verwendung von Dimedon als Abfangreagenz untersucht. Als Katalysator wurde erneut Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) verwendet, während das Lösungsmittel zu Tetrahydrofuran gewechselt wurde. Die HPLC-MS-Analyse des Rohprodukts zeigte nach einer Reaktionszeit von 18 Stunden unter Lichtausschluss ein deutlich verbessertes Verhältnis von 95:5 zu Gunsten des gewünschten Produkts **26**. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel lieferte im Anschluss die Modellverbindung mit einer Ausbeute von 28 %.

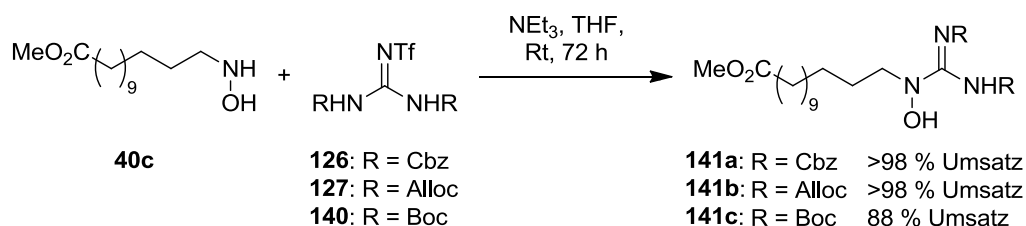


Schema 4-32: Darstellung der Modellverbindung **26** ausgehend von *O*-Allyl-hydroxylamin **40b**

4.2.4 Untersuchungen zur schutzgruppenfreien Strategie

Im Hinblick auf die Instabilität der bisher dargestellten, vollständig geschützten Hydroxyguanidine wurde versucht, partiell geschützte Derivate zu synthetisieren. Hierzu wurde das ungeschützte Hydroxylamin **40c** mit den bereits beschriebenen Guanidinylierungsreagenzien **126** und **127** sowie einem entsprechenden bis-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-geschützten Derivat **140** umgesetzt (Schema 4-33). Verbindung **40c** wurde dabei mit jeweils 1.0 Äquivalenten Triethylamin und 1.0 Äquivalenten des entsprechenden Guanidinylierungsreagenz in Tetrahydrofuran für 72 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Im Fall der Cbz- und Alloc-geschützten Derivate konnte durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren ein Umsatz von >98 % festgestellt werden. Die Verwendung des Boc-geschützten Derivats **140** verlief mit einem Umsatz von 88 %. In der Reinigung mittels Säulenchromatographie zeigte sich, dass die gebildeten carbamatgeschützten *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidine mit freier Hydroxyfunktion ebenfalls Instabilitäten unter diesen Bedingungen aufwiesen. Da Derivate dieser Art demnach keine Verbesserung in der Handhabbarkeit lieferten, wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt. Analog zu den bereits durchgeführten Hydrierungsstudien der Cbz- und Benzyl-geschützten Modellverbindung **131** wurde die Hydrierung von Verbindung **141a** mit Palladium auf Aluminiumoxid (5 % Beladung) in Methanol untersucht und im Anschluss ebenfalls mittels HPLC-MS-Technik analysiert. Die Auftragung der relativen Anteile der einzelnen Verbindung gegen die Reaktionszeit ist in Abbildung 4-9 dargestellt. Ein Vergleich mit dem Graphen der Hydrierung der entsprechenden *O*-benzylierten Verbindung (Abbildung 4-3B) zeigt, in Bezug auf den Verlauf und das Verhältnis von gewünschtem Produkt **26** und unerwünschtem Nebenprodukt **132**, einen ähnlichen maximalen Produktanteil von ca. 80 % nach etwa 30 Minuten. Im Vergleich zur Hydrierung der *O*-benzylierten Verbindung wurde das Produkt jedoch deutlich schneller durch Spaltung der N-O-Bindung in Verbindung **132** überführt. Somit bietet auch diese Syntheseroute keine Alternative zu der bereits entwickelten.

Da die Instabilität durch die bis-Carbamat-geschützte Guanidinfunktion begründet werden kann, wurde eine alternative Variante untersucht. Hierzu sollte das allylgeschützte Hydroxylamin **40b** mit dem kommerziell erhältlichen 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **107** zum entsprechend *O*-Allyl-geschützten *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidin **142** umgesetzt werden (Schema 4-34).^[80] Die Verwendung von 1.4 Äquivalenten **107** und 2.1 Äquivalenten Triethylamin in



Schema 4-33: Guanidinylierung des ungeschützten *N*-Alkylhydroxylamins **40c** mit geschützten Guanidinylierungsreagenzien

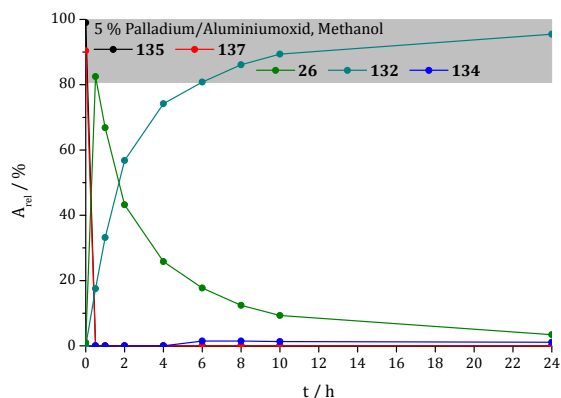
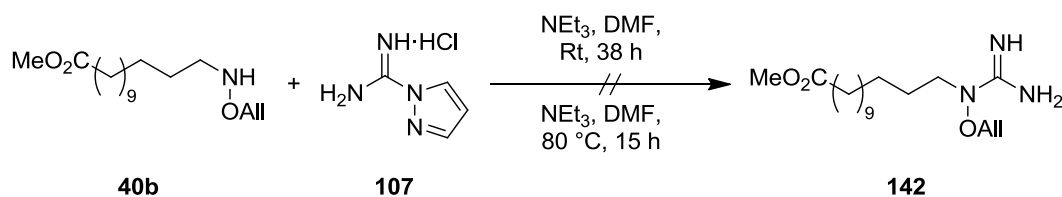


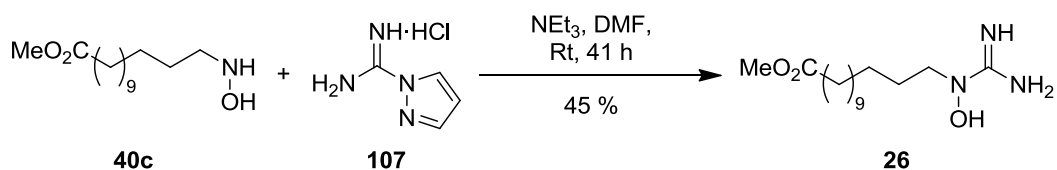
Abbildung 4-9: Hydrierungsstudie eines *O*-ungeschützten *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidin-Derivats

N,N-Dimethylformamid lieferte nach 38 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur jedoch keinen Umsatz. Im Folgenden wurde die Reaktion erneut durchgeführt. Es wurden 6.8 Äquivalente Guanidinylierungsreagenz **107** und 10.6 Äquivalente Triethylamin bei einer Temperatur von 80 °C für 15 Stunden mit Hydroxylamin **40b** zur Reaktion gebracht. Als Lösungsmittel wurde dabei erneut *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte jedoch erneut keinen Umsatz zum gewünschten Produkt. Allerdings konnte die Zersetzung des Hydroxylamins beobachtet werden. Daher wurde diese Synthesvariante ebenfalls verworfen.



Schema 4-34: Versuchte Guanidinylierungen der Verbindung **40b** zum teilgeschützten Hydroxyguanidin-Derivat **142**

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde im Anschluss eine vollständig schutzgruppenfreie Synthese verfolgt. Hierzu wurde die Guanidinylierung von Hydroxylamin **40c** mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **107** untersucht. Es wurde Hydroxylamin **40c** mit 1.4 Äquivalenten Guanidinylierungsreagenz **107** in *N,N*-Dimethylformamid zur Reaktion gebracht. Nach einer Reaktionszeit von 41 Stunden bei Raumtemperatur konnte ein vollständiger Umsatz des Hydroxylamins im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes detektiert werden. Aufgrund der bereits erwähnten Schwierigkeit im Rahmen der Reinigung konnte nach Säulenchromatographie eine Ausbeute der Zielverbindung **26** von 45 % erreicht werden (Schema 4-35). Zu den allgemeinen Schwierigkeiten in der Reinigung aufgrund der Amphiphilie des Produktes kam in



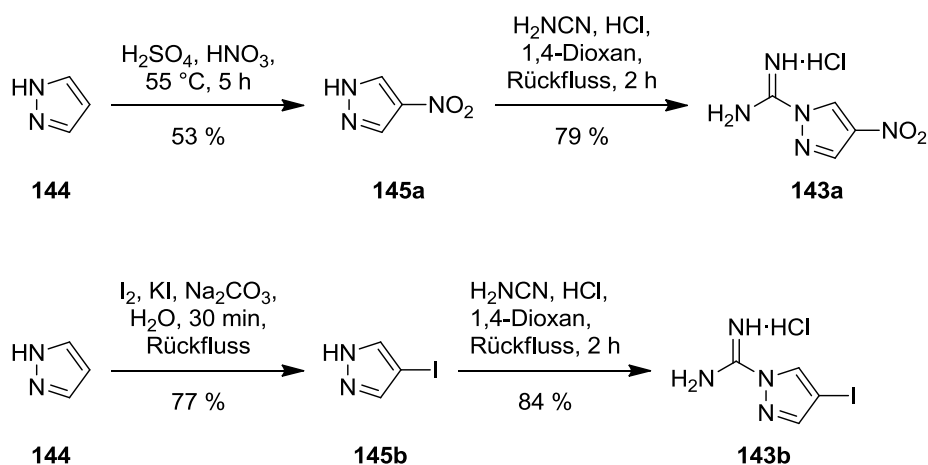
Schema 4-35: Darstellung der Modellverbindung **26** über eine schutzgruppenfreie Synthese

diesem Fall hinzu, dass sowohl das in der Reaktion freigesetzte Pyrazol als auch die gebildeten Triethylammoniumsalze ein ähnliches Verhalten in der säulenchromatographischen Reinigung zeigten.

Es wurde daher zunächst versucht, das säulenchromatographische Verhalten des Guanidinylierungsreagenzes durch Derivatisierung zu verändern, um eine bessere Abtrennung zu erreichen. Hierzu sollten das entsprechende 4-Iod- beziehungsweise 4-Nitropyrazol-Derivat dargestellt werden. Während die Einführung der Nitrogruppe aufgrund einer leichten Zugänglichkeit gewählt wurde, bot die Einführung eines Halogen-Atoms die Möglichkeit einer weiteren Derivatisierung, zum Beispiel durch Palladium-katalysierte Kupplungen.

Die Synthese der 4-Nitro-Verbindung **143a** wurde ausgehend von Pyrazol **144** durchgeführt (Schema 4-36). Zunächst wurde Pyrazol **144** mit Nitriersäure bei 55 °C in fünf Stunden in das entsprechende 4-Nitropyrazol **145a** überführt.^[81] Nach Umkristallisation aus Ethanol konnte das gewünschte Produkt in moderater Ausbeute von 53 % isoliert werden. Die anschließende Guanidinylierung mit Cyanamid und Salzsäure in 1,4-Dioxan lieferte nach zwei Stunden Erhitzen unter Rückfluss das Guanidinylierungsreagenz 4-Nitro-1*H*-pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **143a**. Nach Kristallisation konnten 79 % des Produkts als weißer Feststoff isoliert werden. Die Darstellung der analogen 4-Iod-Verbindung **143b** ging ebenfalls von Pyrazol **144** aus. Dieses wurde zunächst mit Iod-Kaliumiodid-Lösung und Natriumcarbonat als Base in das entsprechende 4-Iodpyrazol **145b** überführt.^[82] Nach Erhitzen unter Rückfluss für 30 Minuten konnte das aus der kalten Lösung kristallisierte Produkt mit einer guten Ausbeute von 77 % isoliert werden. Die anschließende Guanidinylierung wurde entsprechend der Synthese für die Nitro-Verbindung **143a** durchgeführt. Nach Reaktion mit Cyanamid und Salzsäure in 1,4-Dioxan und zweistündigem Erhitzen unter Rückfluss schied sich das gewünschte 4-Iod-1*H*-pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **143b** als weißer Feststoff ab.

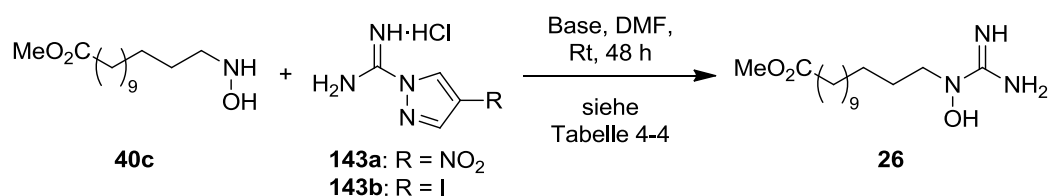
Die Reaktion der obig beschriebenen pyrazolbasierten Guanidinylierungsreagenzien **143a** und **143b** mit dem schutzgruppenfreien *N*-Alkylhydroxylamin **40c** wurde anschließend mit ver-



Schema 4-36: Darstellung der Guanidinylierungsreagenzien **143a** und **143b**

schiedenen Basen untersucht. Die Reaktion wurde jeweils mit 1.3 Äquivalenten des entsprechenden Guanidinylierungsreagenzes sowie 2.3 Äquivalenten der entsprechenden Base in *N,N*-Dimethylformamid durchgeführt. Als Basen wurden Kaliumphosphat, Kaliumcarbonat, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) auf Polystyrol (PS) als Trägermaterial^[83] sowie Triethylamin verwendet. Der Umsatz der Reaktionen wurde, wie bereits in den vorherig beschriebenen Guanidinylierungsstudien, durch Vergleich der Integrale für die 13-H₂-Methylengruppen im ¹H-NMR-Spektrum der Rohprodukte ermittelt. Dabei zeigte sich, dass der Umsatz für das iodierte Guanidinylierungsreagenz **143b** höher lag als für das entsprechende nitrosubstituierte Reagenz **143a** (Tabelle 4-4). Einzig bei der Verwendung von Triethylamin als Base ergaben sich mit 79 % für Reagenz **143a** (Tabelle 4-4, Eintrag 7) und 77 % für Reagenz **143b** (Tabelle 4-4, Eintrag 8) ähnliche Umsätze. Insgesamt konnte bei keiner der untersuchten Bedingungen ein quantitativer Umsatz erreicht werden. Die Umsätze lagen zwischen 55 % für das nitrierte Guanidinylierungsreagenz **143a** mit DBU(PS) als Base (Tabelle 4-4, Eintrag 5) und 85 % für das iodierte Pyrazol-Derivat **143b** mit Kaliumphosphat als Base (Tabelle 4-4, Eintrag 2).

Bevor eine Optimierung der Reaktionsbedingungen im Hinblick auf einen quantitativen Umsatz durchgeführt wurde, war zunächst zu überprüfen, ob die Verwendung der neuen Reagenzien und Basen zu einer Verbesserung der Reinigung mittels Säulenchromatographie führten. Hierzu wurden exemplarisch die mit Kaliumphosphat als Base durchgeführten Reaktionen (Tabelle 4-4, Einträge 1 und 2), sowie eine Reaktion mit DBU(PS) und dem iodierten Reagenz **143b** (5facher



Schema 4-37: Allgemeines Reaktionsschema für die Guanidinylierung von Hydroxylamin **40c** mit verschiedenen Guanidinylierungsreagenzien und Basen

Tabelle 4-4: Untersuchte Guanidinylierungsreagenz-Basen-Systeme

Eintrag	Guanidinylierungsreagenz	Base	Umsatz / [%]
1	143a	K ₃ PO ₄	65
2	143b	K ₃ PO ₄	85
3	143a	K ₂ CO ₃	73
4	143b	K ₂ CO ₃	80
5	143a	DBU(PS)	55
6	143b	DBU(PS)	68
7	143a	NEt ₃	79
8	143b	NEt ₃	77

Ansatz, 57 % Umsatz) säulenchromatographisch gereinigt. Im Fall der mit Kaliumphosphat durchgeführten Reaktionen konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. Dies könnte durch eine Komplexierung der Hydroxyguanidin-Funktion durch das Phosphat-Anion erklärt werden. Das gebildete Salz müsste eine deutlich höhere Polarität aufweisen als die ungeladene Verbindung und somit die durchgeführte chromatographische Reinigung zusätzlich erschweren. Nach säulenchromatographischer Reinigung der mit DBU(PS) durchgeführten Reaktion konnte eine Ausbeute von 15 % erhalten werden. Diese geringe Ausbeute scheint ebenfalls auf ein Verhalten der Verbindung hinzudeuten, welche die Reinigung erschwert. Aufgrund der nicht verbesserten chromatographischen Reinigung wurde von einer weiteren Optimierung der Guanidinylierungsbedingungen abgesehen.

Somit scheint eine schutzgruppenfreie Synthese unter Verwendung von 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **107** als Guanidinylierungsreagenz die beste Synthesestrategie für die Modellverbindung **26** zu sein. Eine Reinigung der Modellverbindung erwies sich in allen durchgeführten Synthesen als schwierig. Dies ist, neben Nebenprodukten mit ähnlichen chromatographischen Eigenschaften, hauptsächlich auf den amphiphilen Charakter der Verbindung **26** zurückzuführen. Im Hinblick auf die Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf eine totalsynthetische Darstellung der Muraymycine der A-Serie sollten jedoch vor einer schutzgruppenfreien Synthese weitere Schutzgruppen für die Hydroxyguanidin-Einheit untersucht werden, welche nicht auf einer Carbamatstruktur basieren.

4.2.5 Untersuchungen zur Identität der erhaltenen Produkte

Abschließend wurde in einem NMR-Experiment die Identität der auf den verschiedenen Synthesewegen gewonnenen Modellverbindung **26** untersucht. Theoretisch wäre es möglich, dass in der schutzgruppenfreien Synthese eine Reaktion der Hydroxyfunktion im Guanidinylierungsschritt bevorzugt ist. Der auf diesem Wege gebildete Isoharnstoff sollte sich jedoch in der Verschiebung der 13-H₂-Methylengruppe im ¹H- sowie im ¹³C-NMR-Spektrum unterscheiden. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal sollte die Verschiebung des Guanidinbeziehungsweise Isoharnstoff-Kohlenstoff-Atoms im ¹³C-NMR-Spektrum darstellen.

Abbildung 4-10 zeigt die ¹H-NMR-Spektren der erhaltenen Produkte (A-C) sowie das Spektrum eines Gemischs der Produkte aus der Synthese über die Allyl/Alloc-Schutzgruppenstrategie und der schutzgruppenfreien Strategie (D). Während die Verschiebungen der 13-H₂-Methylengruppe in den unter Verwendung von Schutzgruppen durchgeführten Synthesen mit 3.37 ppm (A) und 3.32 ppm (B) recht ähnlich sind, weicht die Verschiebung des ohne Schutzgruppen dargestellten Produkts mit 3.50 ppm etwas ab. Das ¹H-NMR-Spektrum des Gemischs aus B und C zeigt jedoch nur ein Signal für die 13-H₂-Methylengruppe bei einer Verschiebung von 3.42 ppm. Dies deutet

darauf hin, dass es sich bei beiden Substanzen um die gleiche Verbindung handelt. Die Unterschiede in der chemischen Verschiebung können dabei auf unterschiedliche Konzentrationen, den pH-Wert der Lösung oder andere äußere Faktoren zurückgeführt werden.

Einen weiteren Aufschluss über die Identität der dargestellten Verbindungen lieferten die ^{13}C -NMR-Spektren der dargestellten Substanzen (Abbildung 4-11). Die chemischen Verschiebungen der ^{13}C -H₂-Methylengruppe können hier in einem Bereich von 50.2 ppm bis 50.7 ppm beobachtet werden. Im Fall einer Isoharnstoff-Einheit im Molekül sollte sich die chemische Verschiebung jedoch deutlich von der gefundenen Verschiebung unterscheiden. Aufgrund fehlender Literaturdaten für eine *O*-(Aminoalkyl)isoharnstoff-Einheit wurde eine Inkrement-

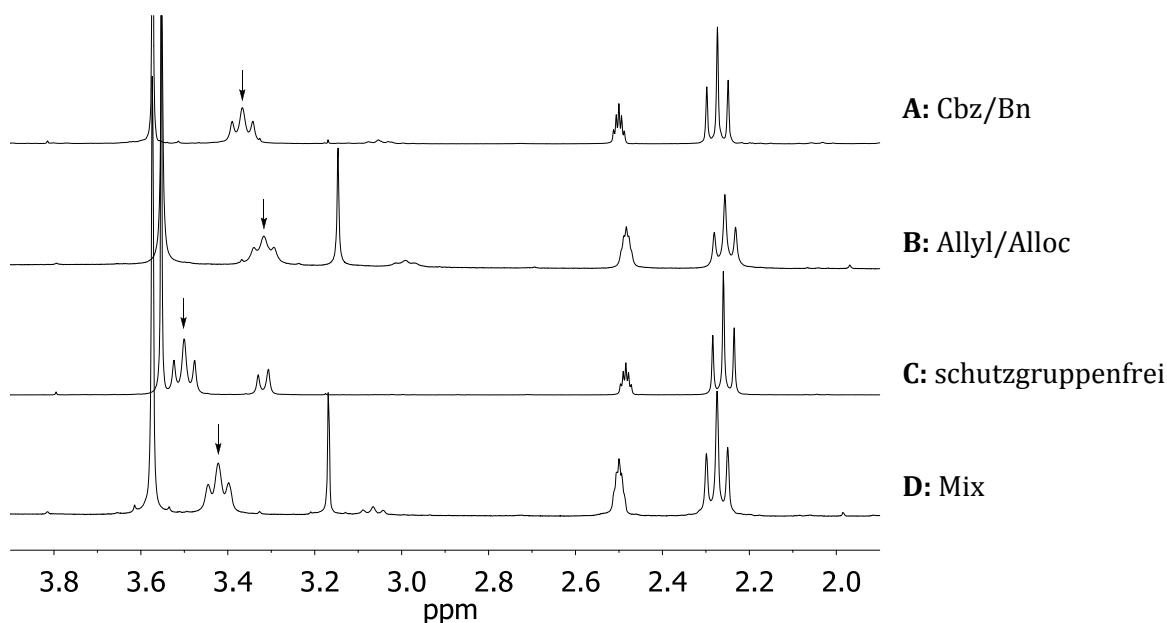


Abbildung 4-10: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Modellverbindung **26**, erhalten durch die untersuchten Synthesestrategien (300 MHz, DMSO-d_6 , 35 °C)

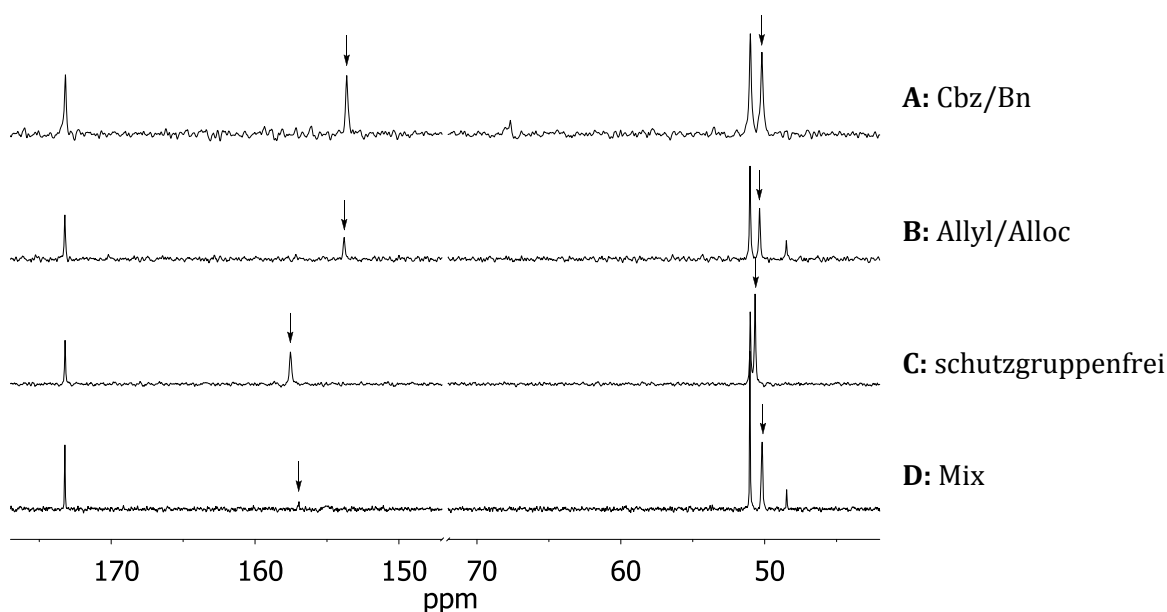


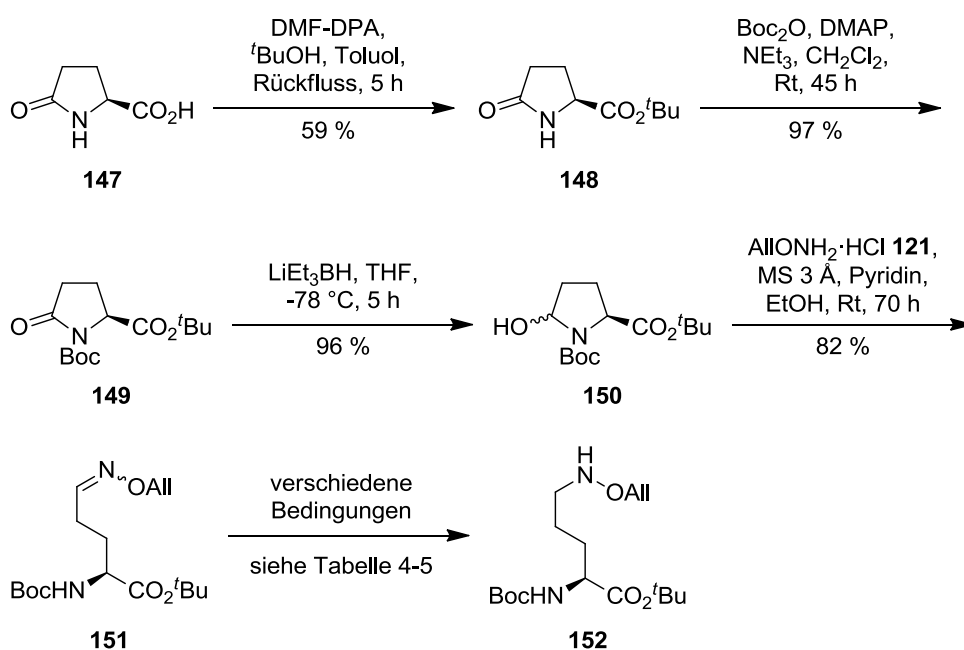
Abbildung 4-11: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der Modellverbindung **26**, erhalten durch die untersuchten Synthesestrategien (75 MHz (A, C) bzw. 126 MHz (B, D), DMSO-d_6 , 35 °C)

rechnung mittels ChemDraw^[84] durchgeführt. Für die erwartete 13-H₂-Methylengruppe im *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidin ergibt sich dabei eine chemische Verschiebung von 50.3 ppm. Dieser Wert stimmt sehr gut mit den beobachteten Werten überein. Für eine Methylengruppe in direkter Nachbarschaft einer *O*-Aminoisoharnstoff-Einheit wird ein Wert von 41.8 ppm berechnet. Eine Abweichung der chemischen Verschiebung in dieser Größenordnung konnte jedoch nicht beobachtet werden. Auch die ähnlichen chemischen Verschiebungen der Guanidin-Kohlenstoffatome mit Werten zwischen 153.6 ppm und 157.5 ppm sowie die Tatsache, dass im ¹³C-NMR-Spektrum des Gemischs nur ein Signalsatz zu beobachten war, sprechen in Analogie zu den Beobachtungen aus den ¹H-NMR-Spektren für die Identität der dargestellten Verbindung.

4.2.6 Synthese von *N*⁵-Hydroxyarginin

Im Rahmen der Darstellung von *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidinen wurde des Weiteren die nicht-proteinogene Aminosäure *N*⁵-Hydroxy-L-arginin **146** dargestellt. Da die Synthese des Hydroxyarginins **146** parallel zu den Synthesen der Modellverbindung durchgeführt wurde, sollte auch hier zunächst eine Methode unter Verwendung einer Allyl-Schutzgruppe für das Hydroxylamin untersucht werden. Abschließende Guanidinylierung mit dem bereits beschriebenen Bis-Alloctriflylguanidin **127** und nachfolgende Entschützung sollte dann das gewünschte Hydroxyarginin liefern.

Ausgehend von (*S*)-Pyroglutaminsäure **147** wurde diese zunächst unter *Eschenmoser*-Bedingungen mit *N,N*-Dimethylformamid-dineopentylacetal (DMF-DPA) und *tert*-Butanol in den entsprechenden *tert*-Butylester **148** überführt (Schema 4-38).^[85] Nach fünfstündigem Erhitzen



Schema 4-38: Darstellung des geschützten *N*⁵-Hydroxyornithins **152**

unter Rückfluss in Toluol und säulenchromatographischer Reinigung konnte Verbindung **148** in einer Ausbeute von 59 % erhalten werde. Anschließende Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat, 4-Dimethylaminopyridin und Triethylamin in Dichlormethan lieferte nach 45 Stunden Reaktionszeit und Reinigung mittels Säulenchromatographie in sehr guter Ausbeute von 97 % den entsprechenden Boc-geschützten Pyroglutaminsäure-*tert*-butylester **149**. Der für die reduktive Aminierung benötigte Aldehyd war im Folgenden durch Synthese des analogen Halbaminals zugänglich. Reaktion der geschützten Pyroglutaminsäure **149** mit Lithiumtriethylborhydrid führte nach 5 Stunden bei -78 °C zu Halbaminal **150**.^[86] Dieses konnte nach Säulenchromatographie mit einer sehr guten Ausbeute von 96 % erhalten werden. Da das zyklische Halbaminal im Gleichgewicht mit dem offenkettigen Aldehyd vorliegt, das Gleichgewicht aber fast vollständig auf die Seite des Halbaminals verschoben ist, wurde für die nachfolgende Oxim-Bildung eine längere Reaktionszeit verwendet als in den Synthesen der bereits beschriebenen Modellverbindung **26**. Verwendung von *O*-Allylhydroxylaminhydrochlorid **121** in einem Gemisch aus Ethanol und Pyridin in Anwesenheit von Molekularsieb 3 Å lieferte nach einer Reaktionszeit von 70 Stunden und säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte *O*-allylgeschützte Oxim **151** in 82 % Ausbeute als Gemisch der *E*- und *Z*-Isomere. Aufgrund der nachfolgenden Reduktion des Oxims zum Hydroxylamin wurden die Isomere nicht getrennt.

Die bereits erwähnte Reduktion des Oxims **151** wurde zunächst unter den für die Modellverbindung **26** gefundenen Bedingungen versucht (Tabelle 4-5). Die Verwendung von 1.7 Äquivalenten Natriumcyanoborhydrid in methanolischer Salzsäure lieferte nach 24 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur eine Ausbeute von lediglich 21 % (Tabelle 4-5, Eintrag 1).

Tabelle 4-5: Untersuchte Bedingungen in der Reduktion von Verbindung **151**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	1.7 Äq NaBH ₃ CN, HCl, MeOH	Rt	24 h	21 %
2	2.5 Äq NaBH ₃ CN, HCl, MeOH	Rt → Rückfluss	48 h	---
3	15.2 Äq NaBH ₃ CN, HCl, MeOH	Rt	24 h	8 %
4	1.5 Äq NaBH ₃ CN, Amberlyst-15®, MeOH	Rt	90 min	---
5	2.0 Äq Na(AcO) ₃ BH, Amberlyst-15®, THF	Rt	14 h	---
6	1.2 Äq LiEt ₃ BH, THF	Rt	19 h	Zers.
7	3.2 Äq Pyridin·BH ₃ , 3 M HCl, EtOH	0 °C	1 h	---
8	2.1 Äq Pyridin·BH ₃ , 6 M HCl, EtOH	0 °C → Rt	16 h	---
9	1.1 Äq NaBH ₃ CN, AcOH	Rt	2 h	37 %
10	2.9 Äq NaBH ₃ CN, AcOH	Rt	16 h	---
11	2.2 Äq NaBH ₃ CN, AcOH	Rt	2 h	43 % ^{a)}

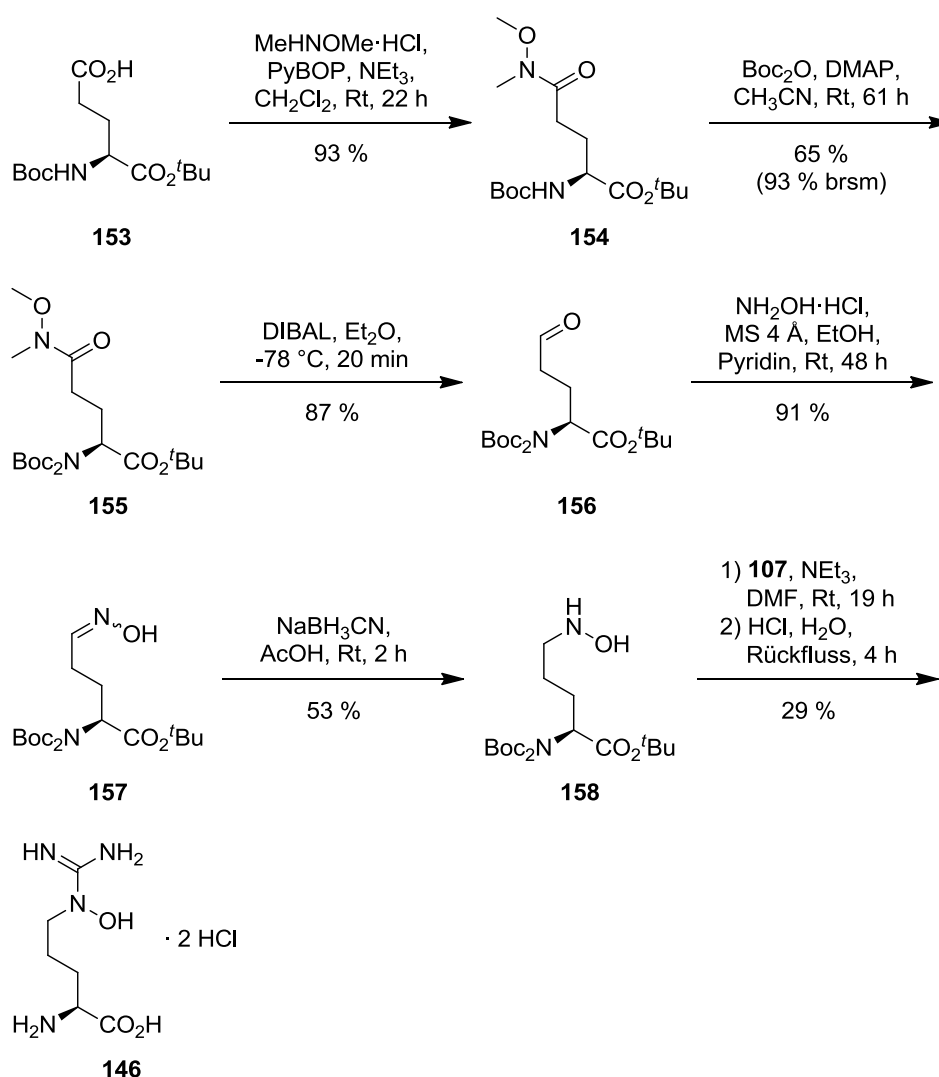
a) Als Nebenprodukt konnte *N*-Boc-Prolin-*tert*-butylester (50 % Ausbeute) isoliert werden

Eine Erhöhung der Reduktionsmittelmenge auf 2.5 Äquivalente, der Reaktionszeit auf 48 Stunden und gleichzeitigem Erhitzen unter Rückfluss lieferte keine Ausbeute (Tabelle 4-5, Eintrag 2). Dieses Ergebnis kann ebenfalls auf eine Spaltung der Boc-Schutzgruppe beziehungsweise des *tert*-Butylesters zurückgeführt werden. Die Verwendung von 15.2 Äquivalenten Natriumcyanoborhydrid, erneut in methanolischer Salzsäure bei Raumtemperatur, lieferte nach 24 Stunden nur 8 % des gewünschten Hydroxylamins (Tabelle 4-5, Eintrag 3). Vermutlich kam es aufgrund des erhöhten Säurebedarfs durch die Verwendung des großen Überschusses an Reduktionsmittel zu einer schnelleren Spaltung der säurelabilen Schutzgruppen. Um eine schnelle Abspaltung der Schutzgruppen zu vermeiden wurde im Folgenden der Ionentauscher Amberlyst-15® als Protonenquelle verwendet. Es konnte jedoch weder mit Natriumcyanoborhydrid in Methanol nach 90 Minuten, noch mit Natriumtriacetoxyborhydrid in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel nach 14 Stunden ein Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet werden (Tabelle 4-5, Einträge 4, 5). Die Acidität des Ionentauschers scheint in diesem Fall nicht hoch genug zu sein, um eine Reaktion durchführen zu können. Als Alternative wurde daher anschließend das bereits in der Halbaminial-Synthese verwendete Triethylborhydrid verwendet (Tabelle 4-5, Eintrag 6). Die Verwendung von 1.2 Äquivalenten Reduktionsmittel in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zeigte jedoch nach einer Reaktionszeit von 19 Stunden ausschließlich eine Zersetzung des Startmaterials. Dieses Reduktionsmittel schien demnach keine Option für die Reaktion zu sein. Als weiteres Reduktionsmittel wurde der Boran-Pyridin-Komplex nach zwei literaturbekannten Protokollen verwendet.^[87,88] Die Reaktion mit 3.2 Äquivalenten Boran-Pyridin-Komplex in Ethanol und 3 M Salzsäure bei 0 °C führte nach einer Stunde Reaktionszeit jedoch zu keinem detektierbaren Umsatz (Tabelle 4-5, Eintrag 7). Auch eine Reaktion mit 2.1 Äquivalenten Boran-Pyridin-Komplex in Ethanol und 6 M Salzsäure führte zu keiner Reduktion des Oxims (Tabelle 4-5, Eintrag 8). Die Reaktionslösung wurde dabei während der Reaktionszeit von 16 Stunden von 0 °C auf Raumtemperatur erwärmt. Im Folgenden wurde erneut Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel verwendet. *Neilands* und Mitarbeiter sowie *Viallefont* und Mitarbeiter konnten zeigen, dass für die Oximreduktion in Gegenwart einer Boc-Schutzgruppe ein System aus Natriumcyanoborhydrid und reiner Essigsäure als Lösungsmittel geeignet ist.^[89,90] Die Verwendung von 1.1 Äquivalenten Natriumcyanoborhydrid in Essigsäure führte bei Raumtemperatur und zwei Stunden Reaktionszeit zu einer Ausbeute von 37 % (Tabelle 4-5, Eintrag 9). Die Erhöhung der Menge an verwendetem Natriumcyanoborhydrid auf 2.9 Äquivalente und eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 16 Stunden, erneut bei Raumtemperatur, ergab zwar einen Umsatz des Oxims, jedoch konnte das gewünschte Hydroxylamin **152** nicht isoliert werden (Tabelle 4-5, Eintrag 10). Durch die verlängerte Reaktionszeit ist es in diesem Fall auch zu einer Abspaltung der Schutzgruppen gekommen. Es wurde daher erneut eine Reaktionszeit von zwei Stunden gewählt, während 2.2 Äquivalente des Reduktionsmittels verwendet wurden. Nach

zweistündiger Reaktion konnte *N*⁵-Hydroxyornithin **152** mit einer moderaten Ausbeute von 43 % isoliert werden. Als Nebenprodukt konnte jedoch auch *N*-Boc-Prolin-*tert*-butylester mit einer Ausbeute von 50 % isoliert werden, welcher sich formal durch Angriff der nucleophilen Boc-geschützten Aminogruppe unter Substitution des *O*-Allylhydroxylamins ergibt.

Da sich neben der schwierigen Reduktion des allylgeschützten Oxims auch die Schwierigkeiten in der Allyl/Alloc-geschützten Guanidinylierung während der Synthese der Modellverbindung **26** zeigten, wurde die Darstellung von *N*⁵-Hydroxyarginin unter Verwendung von Schutzgruppen an der Hydroxyguanidin-Funktionalität nicht weiter verfolgt. Alternativ sollte analog zu den Erfahrungen aus der Synthese der Modellverbindung **26** eine bezüglich der Hydroxylamin-Funktionalität schutzgruppenfreie Synthese durchgeführt werden. Die in der Synthese des geschützten *N*⁵-Hydroxyornithins gewonnenen Erkenntnisse sollten dabei, soweit möglich, auf die neue Synthese übertragen werden.

Um eine, wie in der Synthese über die Allylschutzgruppenstrategie beobachtete, Halbaminbildung des entsprechenden Aldehyds zu vermeiden, wurde die Synthese mit schutzgruppen-



Schema 4-39: Darstellung von *N*⁵-Hydroxy-L-arginindihydrochlorid **146**

freier Hydroxylamin-Funktionalität ausgehend von *N*-Boc-L-glutaminsäure-*tert*-butylester **153** durchgeführt. Die offenkettige Form erlaubte die Einführung einer zweiten Boc-Schutzgruppe an der Aminosäurefunktion und verhinderte somit die Bildung des Halbaminals auf der Stufe des benötigten Aldehyds.

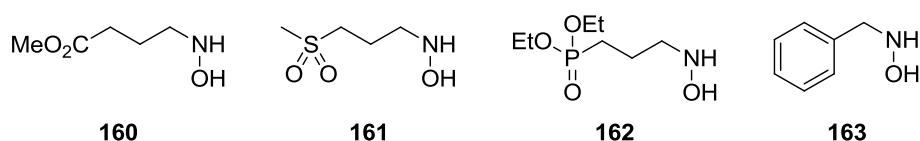
Bereits erwähnter *N*-Boc-L-glutaminsäure-*tert*-butylester **153** wurde zunächst mittels PyBOP-vermittelter Amidierung mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und Triethylamin in Dichlormethan nach einer literaturbekannten Synthese in das entsprechende *Weinreb*-Amid **154** überführt.^[91] Dieses diente dabei einerseits als Schutzgruppe für die Säurefunktion und ermöglichte des Weiteren einen guten synthetischen Zugang zum gewünschten Aldehyd. Verbindung **154** konnte dabei nach 22 Stunden Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung in sehr guter Ausbeute von 93 % erhalten werden. Im Folgenden wurde die zweite Boc-Schutzgruppe nach einer Synthese von *Hruby* und Mitarbeitern eingeführt.^[92] Reaktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat und Dimethylaminopyridin in Acetonitril führte nach einer Reaktionszeit von 61 Stunden bei Raumtemperatur und anschließender Säulenchromatographie zu einer Ausbeute von 65 % der gewünschten Verbindung **155**. Zusätzlich konnte 30 % nicht umgesetztes Edukt **154** reisoliert werden, sodass eine sehr gute Ausbeute, bezogen auf reisoliertes Edukt, von 93 % für Verbindung **155** erhalten werden konnte. Die Reduktion des *Weinreb*-Amids gelang analog zu den von *Hruby* und Mitarbeitern publizierten Bedingungen mit DIBAL als Reduktionsmittel in Diethylether.^[92] Nach 20 Minuten bei -78 °C und säulenchromatographischer Reinigung konnte der gewünschte Aldehyd **156** in guter Ausbeute von 87 % erhalten werden. Selbiger Aldehyd **156** konnte im Anschluss, entsprechend der Darstellung der Oxime in der Synthese der Modellverbindung **26**, mit Hydroxylaminhydrochlorid in einem Gemisch aus Ethanol und Pyridin in Anwesenheit von Molekularsieb 4 Å in das entsprechende Oxim **157** überführt werden. Eine Reaktionszeit von 48 Stunden bei Raumtemperatur lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung ein Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers, welche aufgrund des folgenden Reduktionsschritts nicht getrennt wurden, in einer sehr guten Ausbeute von 91 %. Die bereits erwähnte Reduktion wurde im Anschluss unter den in der Synthese der allylgeschützten Verbindung optimierten Bedingungen mit Natriumcyanoborhydrid in Essigsäure durchgeführt. Die Reaktion mit 2.0 Äquivalenten Reduktionsmittel lieferte nach zwei Stunden bei Raumtemperatur und anschließender Reinigung mittels Säulenchromatographie das gewünschte *N*⁵-Hydroxyornithin **158** in mäßiger Ausbeute von 53 %. Aufgrund der verhältnismäßig geringen Ausbeute liegt der Schluss nahe, dass es zu einer partiellen Abspaltung der Schutzgruppen gekommen ist. Die nachfolgende Guanidinylierung mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **107** und Triethylamin in *N,N*-Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 18 Stunden durchgeführt. Reinigung des Rohprodukts mittels Umkehrphasenchromatographie lieferte ein Gemisch des reinen,

geschützten *N*⁵-Hydroxyarginins **159** sowie des entsprechenden Monohydrochlorids. Da sich eine Trennung der beiden Verbindungen als sehr schwierig erwies, wurde im Folgenden das Gemisch in der globalen Entschützung mittels 3 M Salzsäure eingesetzt. Nach einer Reaktionszeit von vier Stunden bei Raumtemperatur und Entfernung des Lösungsmittels durch Gefriertrocknung konnte das gewünschte *N*⁵-Hydroxyarginin **146** als Dihydrochlorid in einer Ausbeute von 29 % über zwei Stufen erhalten werden.

Zusammenfassend konnte *N*⁵-Hydroxyarginin **146** als Dihydrochlorid ausgehend von *N*-Boc-L-glutaminsäure-*tert*-butylester **153** in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7 % dargestellt werden. Die geringe Gesamtausbeute ist dabei vor allem auf die zuletzt durchgeführte zweistufige Sequenz aus Guanidinylierung und globaler Entschützung sowie auf die schwierige Reduktion des Oxims zum Hydroxylamin zurückzuführen.

4.2.7 Synthesen weiterer *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidine

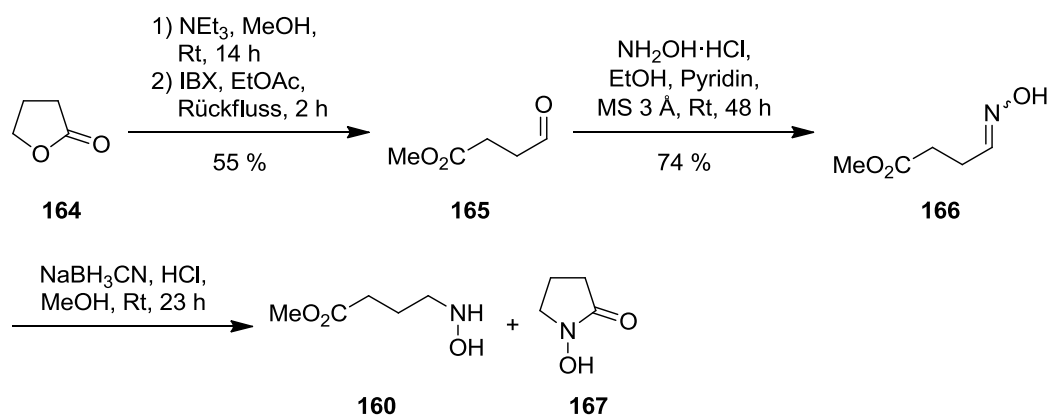
In Bezug auf die neu entwickelte schutzgruppenfreie Darstellung von *N*-Alkyl-*N*-Hydroxyguanidinen wurde im Folgenden eine Analyse der tolerierten funktionellen Gruppen durchgeführt. Als exemplarische Modellverbindungen wurden die in Schema 4-40 dargestellten Verbindungen ausgewählt. Da die Guanidinylierung einer langkettigen Alkylverbindung und einer Aminosäurefunktionalität bereits in den Synthesen der Modellverbindung **26** und der Darstellung von *N*⁵-Hydroxyarginin **146** gezeigt werden konnten, wurden als weitere funktionelle Gruppen eine Esterfunktionalität (Verbindung **160**), ein Sulfon (Verbindung **161**), ein Phosphonat (Verbindung **162**) sowie die aromatische Benzylgruppe (Verbindung **163**) gewählt.



Schema 4-40: Ausgewählte Verbindungen für die Guanidinylierung

Während das Phosphonat **162** kommerziell erhältlich ist und Benzylhydroxylamin **163** von M. Büschleb zur Verfügung gestellt wurde, mussten der kurzketttige Ester **160** und das Sulfon **161** zunächst synthetisiert werden.

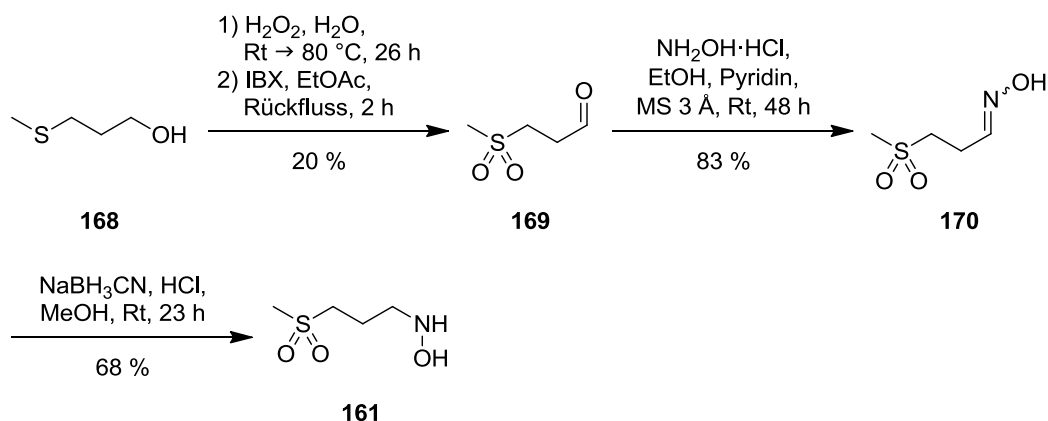
Die Synthese des kurzketttigen Methylesterhydroxylamins **160** wurde ausgehend von γ -Butyrolacton **164** durchgeführt (Schema 4-41). Basenkatalysierte Öffnung des Lactons mit Triethylamin als Base in Methanol führte im Gleichgewicht zur Bildung von γ -Hydroxybuttersäuremethylester,^[93] welcher ohne Reinigung mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) in Ethylacetat als Lösungsmittel in den entsprechenden Aldehyd **165** überführt wurde.^[94] Nach säulenchromato-



Schema 4-41: Versuchte Darstellung des kurzketigen Methylesterhydroxylamins **160**

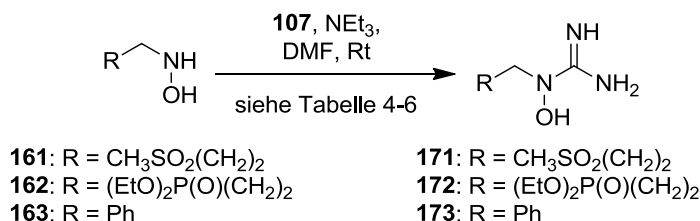
graphischer Reinigung konnte der Aldehyd angesichts des Gleichgewichts im ersten Reaktionsschritt^[95] in guter Ausbeute von 55 % isoliert werden. Anschließende Kondensation mit Hydroxylaminhydrochlorid in einem Gemisch aus Ethanol und Pyridin führte in Anwesenheit von Molekularsieb 3 Å nach 48 Stunden bei Raumtemperatur und Reinigung mittels Säulenchromatographie zum entsprechenden Oxim **166**. Dieses konnte als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers in guter Ausbeute von 74 % erhalten werden. Die Isomere wurden aufgrund der Reduktion der Doppelbindung im nächsten Schritt nicht getrennt. Die Reduktion erfolgte unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid und methanolischer Salzsäure mit Methylorange als Indikator bei pH 3-4. Nach einer Reaktionszeit von 23 Stunden bei Raumtemperatur konnte in der säulenchromatographischen Reinigung und nachfolgender ESI-MS-Analyse der Produktfraktion nur ein nicht trennbares Gemisch des gewünschten Hydroxylamins **160**, des Ringschlussproduktes *N*-Hydroxypyrrolidin-2-on **167** sowie weiterer nicht näher zu identifizierender Nebenprodukte erhalten werden. Trotz des deutlichen Überschusses an Methanol im Reduktionsschritt scheint unter den sauren Reaktionsbedingungen eine Zyklisierung zum Pyrrolidinon bevorzugt zu sein. Nach mehreren erfolglosen Versuchen zur Synthese des Hydroxylamins **160** wurde die Synthese dieser Verbindung nicht weiter verfolgt.

Das Sulfonylhydroxylamin **161** wurde ausgehend von 3-Methylthiopropyl-1-ol **168** durchgeführt. Hierzu wurde zunächst das Sulfid mittels Wasserstoffperoxid in Wasser zum gewünschten Sulfon oxidiert.^[96] Anschließende Oxidation des primären Alkohols zum entsprechenden Aldehyd mit IBX in Ethylacetat lieferte den gewünschten Sulfonylaldehyd **169** in mäßiger Ausbeute von 20 % über zwei Stufen. Kondensation mit Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol und Pyridin lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung Oxim **170** als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers mit 83 % Ausbeute. Aufgrund der nachfolgenden Reduktion wurden die Isomere nicht getrennt. Die Natriumcyanoborhydrid-vermittelte Reduktion mit methanolischer Salzsäure lieferte bei pH 3-4 nach 23 Stunden und Reinigung mittels Säulenchromatographie das gewünschte Sulfonylhydroxylamin **161** in moderater Ausbeute von 68 %. Die Guanidinylierung der Verbindungen **161**, **162** und **163** wurde unter den in Schema 4-43 beziehungsweise Tabelle



Schema 4-42: Darstellung des Sulfons **161**

4-6 gezeigten Bedingungen durchgeführt. Das zu untersuchende Hydroxylamin wurde dabei mit 1.4 Äquivalenten 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **107** und 2.1-2.5 Äquivalenten Triethylamin bei Raumtemperatur für die in Tabelle 4-6 angegebene Zeit zur Reaktion gebracht. Die Bestimmung der Umsätze für die einzelnen Reaktionen erfolgte analog zu den bisherigen Guanidinylierungen durch Vergleich der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum für die Methylengruppe in direkter Nachbarschaft zum Hydroxylamin-Stickstoffatom. Für alle drei Verbindungen konnte dabei ein quantitativer Umsatz festgestellt werden. Da es sich bei diesen Reaktionen nur um eine generelle Untersuchung zur Machbarkeit der Guanidinylierung handelte, wurde von einer Reinigung der erhaltenen Produkte abgesehen.



Schema 4-43: Schematische Darstellung der Guanidinylierung für ausgewählte Hydroxylamine

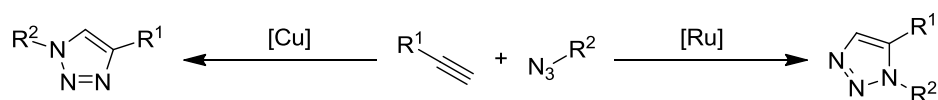
Tabelle 4-6: Guanidinylierungsbedingungen

Eintrag	Hydroxylamin	Produkt	Reaktionszeit	Umsatz / [%]
1	161	171	14 h	>98 %
2	162	172	23 h	>98 %
3	163	173	18 h	>98 %

4.2.8 Synthese einer Modellseitenkette mit definierter Struktur

Im Rahmen der Untersuchungen zur Rolle der Lipidseitenkette in den Muraymycinen der A-Serie ist es wünschenswert, Strukturen mit definierter Vorzugskonformation darstellen zu können. In Bezug auf die in Kapitel 2.3 postulierten Wechselwirkungsmöglichkeiten der Lipidseitenkette mit der Zellmembran wäre es von Vorteil, der Seitenkette bereits in der

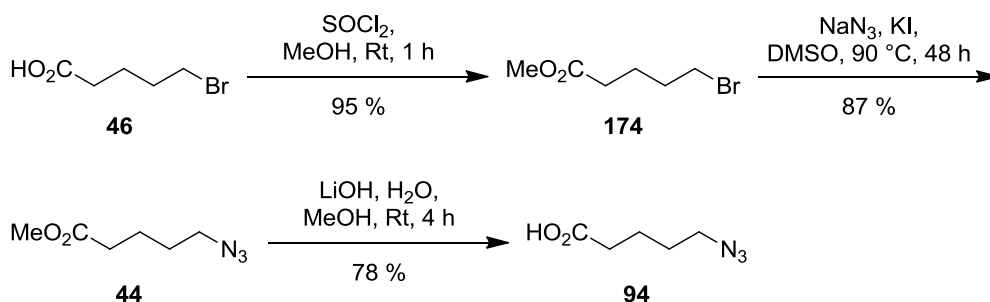
Synthese eine definierte U-förmige beziehungsweise eine gestreckte Struktur vorzugeben. Biophysikalische Untersuchungen an solchen Verbindungen könnten im Anschluss Hinweise darauf geben, ob die jeweilige Konformation zu einer besseren Wechselwirkung mit der Membran führt. Zum Aufbau solcher Verbindungen sollte die 1,3-dipolare Cycloaddition nach *Huisgen* verwendet werden.^[97] Diese bietet den Vorteil, dass unter geeigneten katalytischen Bedingungen sowohl 1,4- als auch 1,5-substituierte Triazole gezielt aufgebaut werden können (Schema 4-44). Unter Verwendung von Kupferspezies sind dabei die 1,4-substituierten Triazole zugänglich, welche aufgrund der *trans*-ähnlichen Anordnung eine lineare Struktur vorgeben.^[98] Alternativ können durch geeignete Ruthenium-Katalysatoren 1,5-substituierte Verbindungen aufgebaut werden.^[99,100] Diese führen durch die direkte Nachbarschaft der Substituenten zu einer U-förmigen Anordnung.



Schema 4-44: Darstellung 1,4- und 1,5-substituierter Triazole mittels *Huisgen*-Cycloaddition

Um einen möglichst großen Effekt der Stellung der Substituenten am Triazol zu erreichen, ist es von Vorteil, die Triazolstruktur möglichst zentral in die Lipidseitenkette zu integrieren. Retrosynthetisch wurde die Lipidseitenkette dazu in einen Azidcarbonsäure-Baustein und einen Alkynylhydroxylamin-Baustein unterteilt. Aus synthetischen Gründen wurde als Azidcarbonsäure-Baustein 5-Azidvaleriansäure **94** gewählt, während als Alkynylhydroxylamin-Baustein 7-Octin-1-hydroxylamin **45** dargestellt werden sollte.

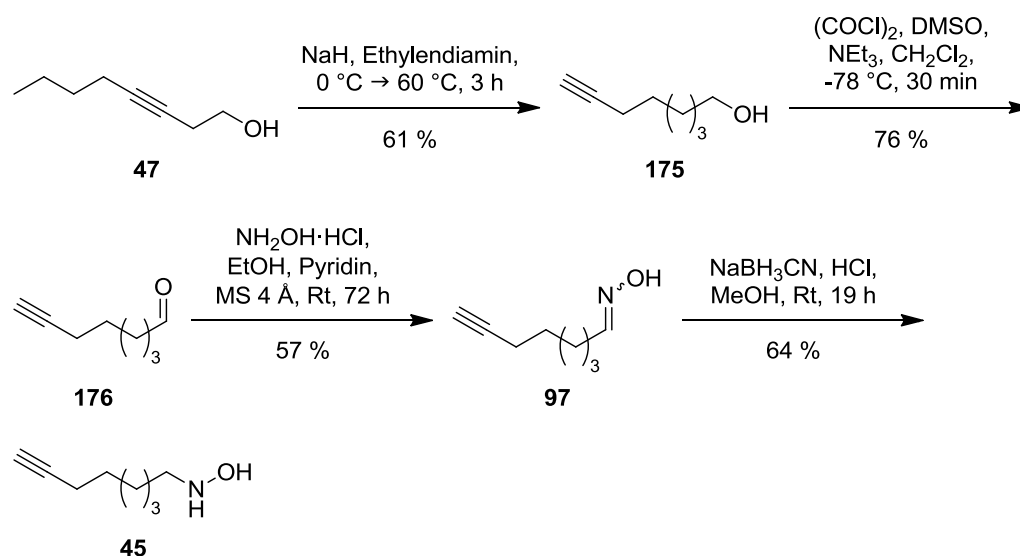
Die Darstellung der 5-Azidvaleriansäure **94** wurde ausgehend von kommerziell erhältlicher 5-Bromvaleriansäure **46** entlang verschiedener literaturbekannter Synthesen durchgeführt. Die Ausgangsverbindung **46** wurde zunächst mittels Thionylchlorid in Methanol in den entsprechenden 5-Bromvaleriansäuremethylester **174** überführt.^[101] Eine Reaktionszeit von einer Stunde führte bei Raumtemperatur zu einer sehr guten Ausbeute von 95 %. Anschließender Austausch des Bromsubstituenten mit Natriumazid und katalytischen Mengen Kaliumiodid in Dimethylsulfoxid ergab nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden bei 90 °C 5-Azidvaleriansäuremethylester **44**.^[102] Das Produkt konnte in guter Ausbeute von 87 % erhalten werden. Der erhaltene Methylester wurde für die Synthese entsprechender



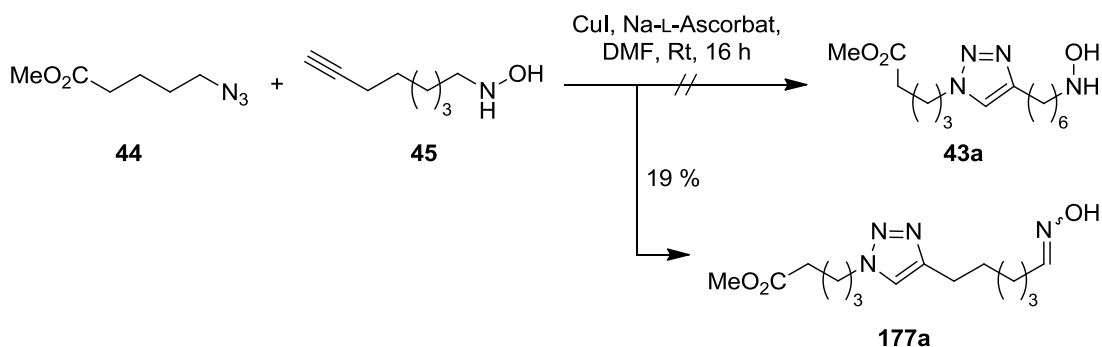
Schema 4-45: Darstellung der Azid-Bausteine **44** und **94**

Modellverbindungen in den 1,3-dipolaren Cycloadditionen eingesetzt. Um im Rahmen der Synthese von Muraymycin-Analoga eine Kupplung an entsprechende Derivate der (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Einheit zu ermöglichen, wurde Verbindung **44** einer basischen Esterhydrolyse mit Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Wasser und Methanol unterzogen.^[101] Nach vierstündiger Reaktion bei Raumtemperatur konnte 5-Azidvaleriansäure **129** in einer guten Ausbeute von 78 % erhalten werden.

Die Synthese des Azid-Bausteins **45** wurde ausgehend von 3-Octin-1-ol **47** durchgeführt. Im ersten Schritt wurde eine Isomerisierung des internen Alkins zum terminalen Alkin durchgeführt. Hierbei wurde Natrium-3-aminopropylamid, *in situ* dargestellt aus Natriumhydrid und 1,3-Diaminopropan, verwendet, welches das vorliegende Alkin in einer vermuteten Allen-Alkin-Interkonvertierung in beide Richtungen entlang der Alkylkette isomerisiert. Im Fall des terminalen Alkins findet im Anschluss eine Deprotonierung zum Acetylidsalz statt, sodass eine Rückreaktion verhindert wird.^[103] Diese ursprünglich von *Brown* und *Yamashita* eingeführte Reaktion wurde aufgrund ihres reißverschlussartigen Mechanismus auch als „Acetylene Zipper“ bezeichnet.^[104] Die in dieser Arbeit verwendete Reaktionsführung wurde entlang einer von *Denmark* und *Yang* publizierten Synthese durchgeführt.^[105,106] Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das terminale Alkin **175** in moderater Ausbeute von 61 % erhalten werden. Anschließende *Swern*-Oxidation des primären Alkohols lieferte nach Säulenchromatographie den entsprechenden Aldehyd **176** in guter Ausbeute von 76 %. Im Folgenden wurde die bereits in den Synthesen der übrigen Hydroxylamine verwendete zweistufige reduktive Aminierung durchgeführt. Kondensation des Alkinals **176** mit Hydroxylaminhydrochlorid führte nach 72 Stunden bei Raumtemperatur mit einer mäßigen Ausbeute von 57 % zu Oxim **97**, welches nach Säulenchromatographie als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers erhalten wurde. Das Isomeren-gemisch wurde im Anschluss mittels Natriumcyanoborhydrid-vermittelter Reduktion in



Schema 4-46: Darstellung der Alkin-Bausteine **97** und **45**

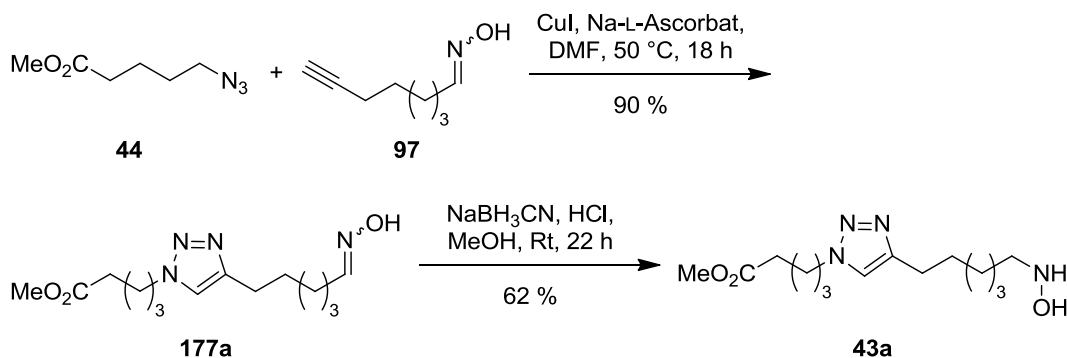


Schema 4-47: Versuchte Cycloaddition zum 1,4-substituierten Triazol **43**

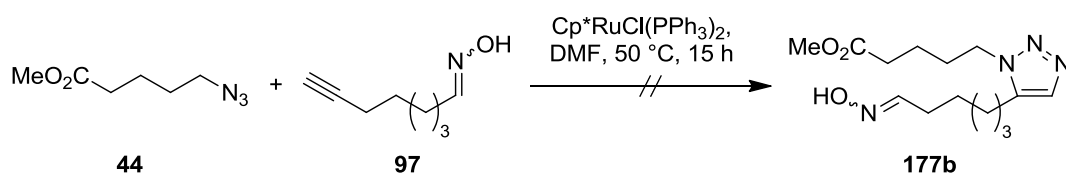
methanolischer Salzsäure zum gewünschten *N*-Alkyhydroxylamin **45** umgesetzt. Die Zielverbindung in der Synthese des Alkin-Bausteins konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in moderater Ausbeute von 64 % isoliert werden.

Im Folgenden sollte eine Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Alkin **45** und Azid **44** durchgeführt werden. Die Reaktion mit Kupfer(I)iodid und Natrium-L-ascorbat in frisch entgastem *N,N*-Dimethylformamid lieferte nach 16 Stunden bei Raumtemperatur jedoch nicht das erwartete 1,4-substituierte Triazolhydroxylamin **43**, sondern in 19 % das entsprechende Oxim **177** (Schema 4-47). Dies kann nur durch eine Oxidation des Hydroxylamins, welche durch die vorliegende Kupfer(I)-Spezies vermittelt wurde, erklärt werden. Fraglich bleibt, auf welche Weise die reduzierte Kupfer-Spezies, welche sich in Folge der Reaktion bilden muss, wieder in ihre ursprüngliche Oxidationsstufe reoxidiert wurde. In der Reaktion wurden jedoch nur 10 mol% Kupfer(I)iodid verwendet, daher muss eine Reoxidation stattgefunden haben. Einzig die Azid-Funktionalität könnte einer Reduktion zum entsprechenden Amin unterzogen werden und somit das benötigte Oxidationsmittel darstellen. Die damit verbundene Zersetzung des Azids könnte auch die niedrige Ausbeute dieser Reaktion erklären.

Aufgrund dieser Erfahrung wurde in den weiteren Reaktionen das Oxim **97** als Alkin-Baustein verwendet. Die Umsetzung von Azid **44** und Alkin **97** wurde analog zu der bereits beschriebenen Reaktion mit 10 mol% Kupfer(I)iodid und Natrium-L-ascorbat in frisch entgastem *N,N*-Dimethylformamid durchgeführt. Eine Reaktionsdauer von 18 Stunden bei 50 °C lieferte das gewünschte 1,4-substituierte Triazol **177** nach Säulenchromatographie in sehr guter



Schema 4-48: Darstellung des 1,4-substituierten Triazolhydroxylamins **43a**



Schema 4-49: Versuchte Darstellung des 1,5-substituierten Triazols **177b**

Ausbeute von 90 %. Anschließende Reduktion der Oxim-Funktionalität mit Natriumcyano-borhydrid in methanolischer Salzsäure führte zum Triazolhydroxylamin **43a**, welches nach 22 Stunden bei Raumtemperatur und anschließender säulenchromatographischer Reinigung in moderater Ausbeute von 62 % isoliert wurde (Schema 4-48).

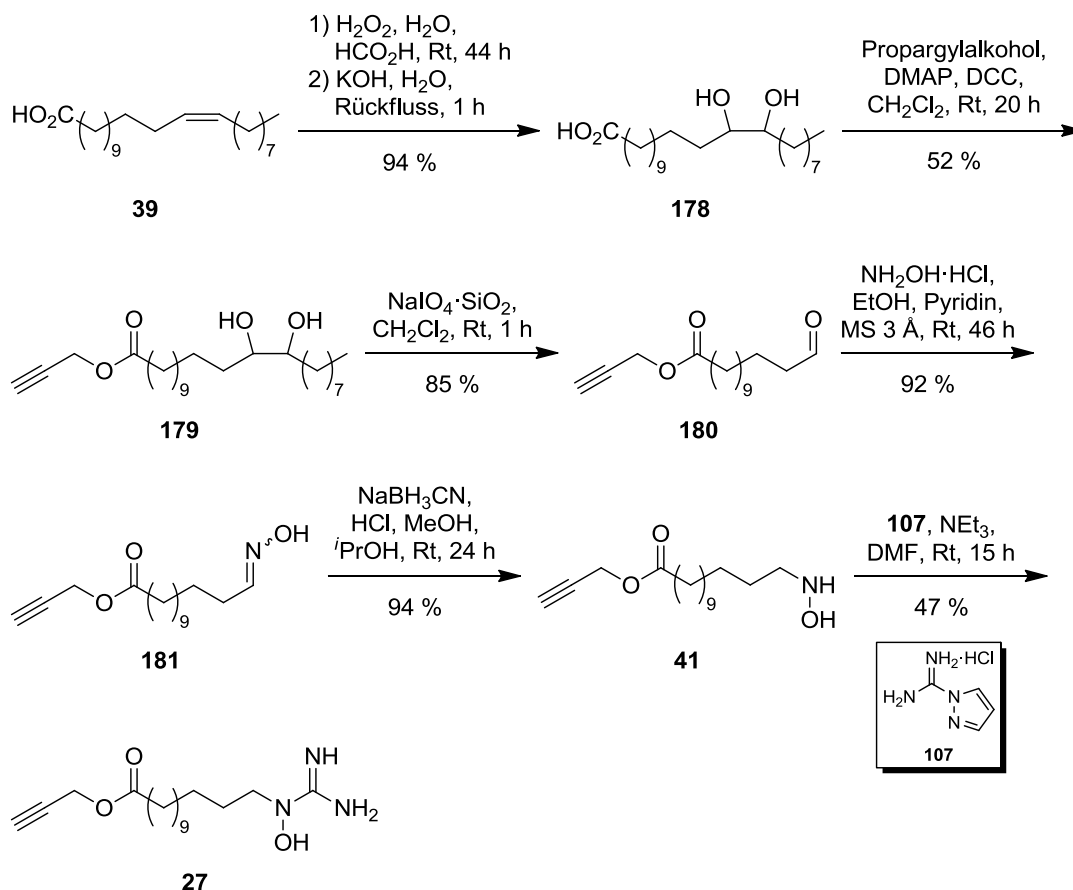
In der Darstellung des regioisomeren 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazols wurde Chloropentamethylcyclopentadienyl-bis(triphenylphosphin)-ruthenium(II) als Katalysator verwendet. *Sharpless* und Mitarbeiter konnten, ebenso wie *Hawker* und Mitarbeiter, zeigen, dass dieser Katalysator für sterisch wenig gehinderte Kupplungspartner ausschließlich das 1,5-substituierte 1,2,3-Triazol lieferte.^[99,100] Eine Reaktion von Azid **44** mit Alkin **97** mit dem bereits erwähnten Katalysator in frisch entgastem *N,N*-Dimethylformamid führte nach 15 Stunden bei 50 °C jedoch nicht zur Bildung des erwarteten Produkts **177b**. Eine massenspektrometrische Analyse des erhaltenen Rohprodukts deutete darauf hin, dass die Oxim-Funktionalität unter Wasserabspaltung zum entsprechenden Nitril umgesetzt wurde. Eine solche Reaktion war zwar zunächst unter den gegebenen Bedingungen nicht erwartet worden, ist aber in der Literatur bekannt.^[107] *Yang* und *Chang* konnten dabei für verschiedene Rutheniumsalze und -Komplexe zeigen, dass eine Darstellung von Nitrilen aus Aldoximen mit Reaktionszeiten von unter zwei Stunden in moderaten bis sehr guten Ausbeuten möglich ist. Im Hinblick auf die Darstellung der U-förmigen Derivate der Lipidseitenkette muss demnach die Cycloaddition zum 1,5-substituierten Triazol auf einer früheren Synthesestufe durchgeführt werden. Auf Untersuchungen hierzu wurde im Rahmen dieser Arbeit aus zeitlichen Gründen verzichtet.

4.3 Biophysikalische Untersuchungen

4.3.1 Darstellung einer funktionalisierten Modellseitenkette zur Einführung einer Fluoreszenzmarkierung

Neben der Entwicklung möglichst divergenter synthetischer Zugänge zu lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivaten sowie der Lipidseitenkette des Muraymycins A1 **12** sollten auch erste Arbeiten im Hinblick auf die biologische Signifikanz der Lipidseitenkette durchgeführt werden. Hierzu sollte ein Derivat der Modellverbindung **26** dargestellt werden, welches die Einführung einer Fluoreszenzmarkierung auf einer späten Stufe in der Synthese ermöglicht. Aufgrund der großen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wurde als kuppelnde Reaktion die Kupferkatalysierte 1,3-dipolare Alkin-Azid-Cycloaddition zur Einführung der Fluoreszenzmarkierung gewählt. Die Lipidseitenkette wurde dabei als Alkin-Baustein gewählt, da hier die Synthese durch Einführung des entsprechenden Propargylesters analog zu der bereits etablierten schutzgruppenfreien Synthese der Modellverbindung **26** durchgeführt werden konnte (Kapitel 4.2.4).

Die Darstellung der Modellseitenkette als Propargylester wurde analog zu der bereits beschriebenen Synthese der Modellverbindung **26** (Kapitel 4.2.1 und 4.2.4) ausgehend von Erucasäure **39** durchgeführt (Schema 4-50). Nach Bishydroxylierung der Doppelbindung durch Epoxidierung mit Wasserstoffperoxid in Ameisensäure und basische Epoxidöffnung konnte



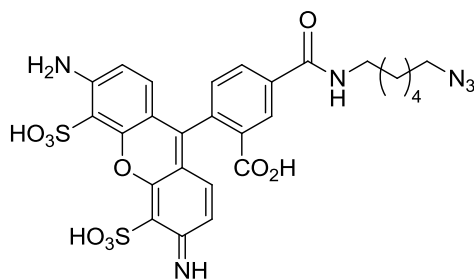
Schema 4-50: Synthese der Muraymycin A1-Lipidseitenkette als Propargylester **27**

13,14-Dihydroxybehensäure **178** in sehr guter Ausbeute von 94 % erhalten werden. Im Folgenden konnte der benötigte Propargylester durch Kupplung mit Propargylalkohol eingeführt werden. Als Kupplungsreagenzien wurden DCC und DMAP in abs. Dichlormethan verwendet. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei Raumtemperatur wurde Propargylester **179** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer moderaten Ausbeute von 52 % isoliert. Die anschließende Spaltung der Diol-Einheit zu den entsprechenden Aldehyden wurde abweichend zu der bereits beschriebenen Spaltung mit Natriumperiodat auf Kieselgel als Trägermaterial durchgeführt.^[108,109] Die Reaktion lieferte nach einer Stunde bei Raumtemperatur mit Dichlormethan als Lösungsmittel und säulenchromatographischer Trennung der entstandenen Produkte den gewünschten Aldehyd **180** in guter Ausbeute von 85 %. Darauf folgende Kondensation der Aldehyd-Funktionalität mit Hydroxylaminhydrochlorid in einem Gemisch aus abs. Ethanol und abs. Pyridin in Gegenwart von Molekularsieb 3 Å lieferte nach einer Reaktionszeit von 46 Stunden bei Raumtemperatur und Reinigung durch Säulenchromatographie Oxim **181** in sehr guter Ausbeute von 92 %. Die Oxim-Funktionalität konnte im Anschluss durch Natriumcyanoborhydrid in das entsprechende Hydroxylamin **41** überführt werden. Abweichend zu den bereits beschriebenen, analogen Reduktionen wurde diese Reaktion in Isopropanol als Lösungsmittel durchgeführt und der pH-Wert mittels methanolischer Salzsäure eingestellt. Die ausschließliche Verwendung von Methanol als Lösungsmittel führte zu einer Umesterung zum entsprechenden Methylester. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur und anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte das Reduktionsprodukt **41** in sehr guter Ausbeute von 94 % erhalten werden. Abschließende Guanidinylierung mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid **107** als Guanidinylierungsreagenz sowie abs. Triethylamin in abs. *N,N*-Dimethylformamid lieferte nach 15 Stunden bei Raumtemperatur das gewünschte *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidin **27**. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie konnte die propargylfunktionalisierte Modellverbindung **27** in moderater Ausbeute von 47 % erhalten werden.

Die für die Einführung einer Fluoreszenzmarkierung funktionalisierte Modellverbindung **27** konnte somit ausgehend von Erucasäure **39** in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 17 % erhalten werden.

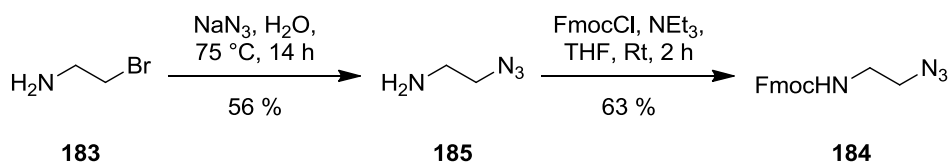
4.3.2 Einführung der Fluoreszenzmarkierung

Im Anschluss an die Darstellung der propargylfunktionalisierten Modellverbindung **27** sollte die Fluoreszenzmarkierung eingeführt werden. Als Fluorophor wurde dabei das kommerziell erhältliche AlexaFluor®488 gewählt, welches als azidfunktionalisiertes Derivat **182** erhältlich ist (Schema 4-51). Des Weiteren wurde dieser Farbstoff gewählt, da die Verbindung ein häufig


182
Schema 4-51: Struktur des azidfunktionalisierten Fluoreszenzfarbstoffs AlexaFluor®488 **182**

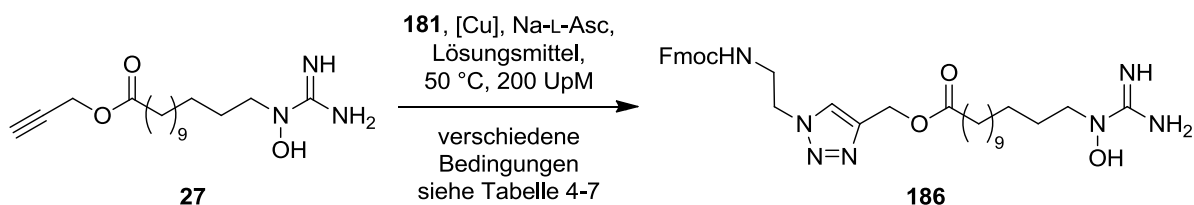
genutzter Farbstoff in der Fluoreszenzspektroskopie ist und zudem aufgrund der drei Säurefunktionen und zwei Amin- beziehungsweise Iminfunktionen unter physiologischen Bedingungen eine negative Gesamtladung aufweist. Dies ist im Hinblick auf die vorgesehenen Membranexperimente wichtig, da es in diesem Fall zu einer Abstoßung zwischen dem Fluorophor und den negativ geladenen Kopfgruppen der Membranlipide kommt. Folglich sollte es nicht möglich sein, dass der Fluorophor selbst eine Membrangängigkeit besitzt.

Da der Fluorophor sehr teuer ist, sollte die Kupfer-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition zunächst mit einem vereinfachten Azid untersucht werden. Die Reaktionen wurden dabei in Mikroreaktionsgefäßen im μmol -Bereich durchgeführt. Im Anschluss wurden die Reaktionslösungen mittels HPLC-MS auf ihre jeweilige Produktzusammensetzung untersucht. Dabei wurde zunächst in der Arbeitsgruppe vorhandenes 2-(Dansylamino)-ethylazid als Kupplungspartner in der Cycloaddition verwendet. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Dansyl-Fluoreszenz durch das nach der Reaktion im Molekül befindliche Triazol unterdrückt wurde und demnach keine quantitative Auswertung der Produktanteile im UV-Spektrum des HPLC-MS-Chromatogramms möglich war. Alternativ wurde im Anschluss, ausgehend von 2-Bromaminoethan **183**, das analoge Fmoc-Derivat **184** dargestellt (Schema 4-52). Hierzu wurde 2-Bromaminoethan **183** zunächst mit Natriumazid in Wasser für 14 Stunden bei 75 °C zur Reaktion gebracht.^[110] Das azidsubstituierte Produkt **185** konnte im Anschluss in einer Ausbeute von 56 % isoliert werden. Die darauffolgende Einführung der Fmoc-Gruppe wurde mit Fmoc-Chlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden bei Raumtemperatur und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Fmoc-geschützte Azid **184** in einer Ausbeute von 63 % erhalten werden.


Schema 4-52: Darstellung des Fmoc-geschützten Azids **184**

Die folgenden Untersuchungen zur Optimierung der 1,3-dipolaren Cycloaddition wurden entlang des in Schema 4-53 gezeigten Reaktionsschemas und den in Tabelle 4-7 gezeigten

Bedingungen durchgeführt. Hierbei wurden zu einer Lösung der propargylveresterten Modellverbindung **27** sowie des Azids **184** in einem Mikroreaktionsgefäß Lösungen von Natrium-L-ascorbat und des verwendeten Kupfersalzes gegeben. Die Reaktionslösungen wurden anschließend in einem Thermomixer erhitzt und nach der entsprechenden Reaktionszeit mittels HPLC-MS auf ihr Azid **184**/Produkt **186**-Verhältnis hin untersucht.



Schema 4-53: Allgemeines Reaktionsschema für die Kupfer-katalysierte Cycloaddition zur Einführung der Fluoreszenzmarkierung

Tabelle 4-7: Untersuchte Bedingungen der Modellreaktion zur Einführung der Fluoreszenzmarkierung

Eintrag	184 / [Äq]	27 / [Äq]	Na-L-Asc / [Äq]	CuSO ₄ / [Äq]	Lösungsmittel	Reaktions- zeit / [h]	Verhältnis 184:186
1	---	---	---	---	MeOH/H ₂ O 3:1	17	---
2	1.0	---	---	---	MeOH/H ₂ O 3:1	17	100:0
3	1.0	1.0	---	---	MeOH/H ₂ O 3:1	17	84:16
4	1.0	1.0	0.2	---	MeOH/H ₂ O 3:1	17	87:13
5	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	17	73:27
6	1.0	2.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	16	68:32
7	1.0	3.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	16	54:46
8	1.0	5.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	17	69:31
9	1.0	10.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	17	86:14
10	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH	16	71:29
11	1.0	1.5	0.2	0.1	MeOH	16	70:30
12	1.0	2.0	0.2	0.1	MeOH	16	70:30
13	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	18	61:39
14	1.0	1.0	0.5	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	18	61:39
15	1.0	1.0	1.0	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	18	62:38
16	1.0	1.0	2.0	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	18	60:40
17	1.0	1.0	5.0	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	18	65:35
18	1.0	1.0	10.0	0.1	MeOH/H ₂ O 3:1	18	67:33
19	1.0	1.0	0.2	0.1	DMF/MeOH/H ₂ O 2:1.5:1	15	87:13

Eintrag	184 / [Äq]	27 / [Äq]	Na-L-Asc / [Äq]	CuSO ₄ / [Äq]	Lösungsmittel	Reaktions- zeit / [h]	Verhältnis 184:186
20	1.0	1.0	0.2	0.1	^t BuOH/MeOH/H ₂ O 2:1.5:1	15	76:24
21	1.0	1.0	0.2	0.1 ^{a)}	MeOH/H ₂ O 2:1	15	69:31
22	1.0	1.0	0.2	0.1 ^{a)}	DMF/MeOH/H ₂ O 2:1.5:1	15	83:17
23	1.0	1.0	0.2	0.1 ^{a)}	^t BuOH/MeOH/ H ₂ O 2:1.5:1	15	71:29
24	1.0	1.0	0.2	0.1 ^{b)}	MeOH/H ₂ O 2:1	15	72:28
25	1.0	1.0	0.2	0.1 ^{b)}	DMF/MeOH/H ₂ O 2:1.5:1	15	85:15
26	1.0	1.0	0.2	0.1 ^{b)}	^t BuOH/MeOH/ H ₂ O 2:1.5:1	15	76:24
27	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (1 %) 60:21:9	15	81:19
28	1.0	2.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/ Triton X-100 (1 %) 60:21:9	15	69:31
29	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/ Triton X-100 (10 %) 60:21:9	15	73:27
30	1.0	2.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/ Triton X-100 (10 %) 60:21:9	15	73:27
31	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (10 %) 31:5:9	18	74:26
32	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (10 %) 22:5:18	18	59:41
33	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (10 %) 13:5:27	18	59:41
34	1.0	1.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (10 %) 2:1:6	18	57:43
35	1.0	1.5	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (10 %) 2:1:6	16	52:48
36	1.0	2.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (10 %) 2:1:6	16	45:55
37	1.0	3.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (10 %) 2:1:6	16	0:100
38	1.0	4.0	0.2	0.1	MeOH/H ₂ O/Triton X-100 (10 %) 2:1:6	16	0:100

a) Es wurde CuCl als Kupferquelle verwendet, welches vermutlich mit Wasser zu Kupfer(I)oxid reagierte; b) Es wurde CuI als Kupferquelle verwendet; durch Löslichkeitsprobleme stark fehlerbehaftete Konzentrationsangabe.

Eine zunächst durchgeführte systematische Untersuchung der Reaktion unter Verwendung von Blindproben beziehungsweise katalysatorfreien Reaktionsansätzen (Tabelle 4-7, Einträge 1-5) konnte zeigen, dass auch ohne Katalysator bereits ein Azid/Produkt-Verhältnis von 84:16 erreicht werden konnte. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die 1,3-dipolare Alkin-Azid-Cycloaddition auch thermisch durchgeführt werden kann. In diesem Fall erhält man jedoch ein

Gemisch des 1,4- und 1,5-substituierten 1,2,3-Triazol. Unter Verwendung von 10 mol% Kupfer(II)sulfat als Katalysator und jeweils 1.0 Äquivalenten Alkin **27** sowie Azid **184** in Gegenwart von 20 mol% Natrium-L-ascorbat konnte der Umsatz auf 27 % gesteigert werden (Tabelle 4-7, Eintrag 5). Die Angaben der verwendeten Äquivalente beziehen sich dabei auf die jeweils eingesetzte Menge des Azid-Bausteins **184**.

Im Anschluss wurden verschiedene Faktoren in Bezug auf ihren Einfluss auf den Umsatz untersucht. Dabei wurde zunächst näher auf den Einfluss der Alkin-Menge eingegangen (Tabelle 4-7, Einträge 6-9). Eine Reaktionsführung unter Verwendung von 2.0, 3.0, 5.0 sowie 10.0 Äquivalenten Alkin **27** zeigte, dass die Verwendung von 2.0 beziehungsweise 3.0 Äquivalenten den Umsatz auf 32 % beziehungsweise 46 % steigern konnten, während der Wert bei Verwendung von 5.0 sowie 10.0 Äquivalenten über 31 % auf 14 % sank.

Aufgrund der lipidähnlichen Struktur wurde vermutet, dass Alkin **27** ein ähnliches Verhalten wie Membranlipide zeigt. Dies könnte zu einer Ausbildung von Mizellen gegenüber den im Lösungsmittel enthaltenen Wassermolekülen führen. Ein solches Verhalten führt dazu, dass die polaren Hydroxyguanidin-Gruppen nach außen gerichtet sind, während sich der unpolare Propargylester im Inneren der Mizelle befindet. Aufgrund dessen kann im Verlauf der Reaktion eine Cycloaddition nur mit den Alkin-Molekülen stattfinden, welche sich nicht in einer Mizelle oder einer ähnlichen Struktur befinden. Daher wurde versucht, durch eine Reaktionsführung ohne Wasser die Bildung der vermuteten Mizellen zu unterbinden. Die Verwendung von 1.0, 1.5 sowie 2.0 Äquivalenten Alkin **27**, 20 mol% Natrium-L-ascorbat und 10 mol% Kupfer(II)sulfat in Methanol als Lösungsmittel führte zu einem gleichbleibenden Produktanteil von etwa 30 % für alle Versuche (Tabelle 4-7, Einträge 10-12). Im Folgenden wurde daher wieder ein Methanol/Wasser-System verwendet.

Darauffolgend sollte der Einfluss des Natrium-L-ascorbats untersucht werden. Die Reaktionen mit jeweils 1.0 Äquivalenten Alkin **27** sowie Azid **184** und 10 mol% Kupfer(II)sulfat wurden mit 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 und 10.0 Äquivalenten Natrium-L-ascorbat durchgeführt (Tabelle 4-7, 13-18). In allen Fällen konnten jedoch ähnliche Umsätze zwischen 33 % und 40 % erzielt werden. Somit kann ausgeschlossen werden, dass die Verwendung von größeren Mengen Natrium-L-ascorbat einen Einfluss auf die Reaktion hat.

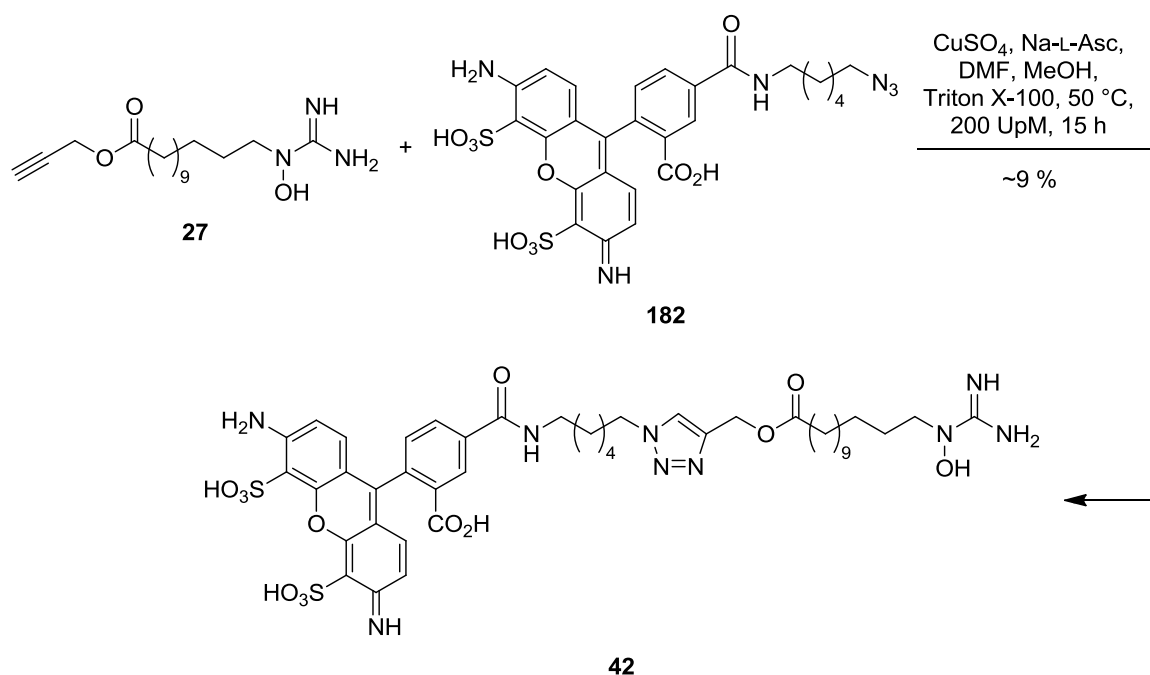
Ein weiterer Faktor in der Reaktion ist die verwendete Kupferquelle. Es wurden daher neben Kupfer(II)sulfat auch Kupfer(I)chlorid sowie Kupfer(I)iodid untersucht. Dies geschah zudem unter Verwendung von *N,N*-Dimethylformamid beziehungsweise *tert*-Butanol als Lösungsmittelzusätzen, um die vermutete Mizellenbildung zu unterdrücken (Tabelle 4-7, Einträge 19-26). Bei der Verwendung von Kupfer(I)chlorid kam es bei 50 °C im Thermomixer nach kurzer Zeit zu einer Rotverfärbung, welche charakteristisch für Kupfer(I)oxid ist. Daher ist in diesen Fällen die eigentliche Kupferquelle vermutlich Kupfer(I)oxid. Bei der Verwendung von Kupfer(I)iodid kam

es hingegen zu Löslichkeitsproblemen, da die Kupfersalz-Lösung als wässrige Lösung zugegeben wurde. Somit ist die angegebene Konzentration stark fehlerbehaftet. Die durchgeführten Reaktionen führten zu Umsätzen zwischen 13 % und 31 %. Dies stellte keine Verbesserung im Vergleich zu den bisher gezeigten Reaktionsbedingungen dar. Somit hat die eingesetzte Kupferquelle keinen Einfluss auf den Umsatz der Reaktion. Auch Zusätze polarer Lösungsmittel konnten die Mizellenbildung nicht unterdrücken, um so zu einem gesteigerten Umsatz zu führen. Somit wurde im folgenden wieder Kupfer(II)sulfat als Kupferquelle verwendet.

Um eine Mizellenbildung zu unterdrücken wurde Triton X-100 als Lösungsmittelzusatz untersucht. Dabei handelt es sich um ein Detergenz, welches aus einer aromatischen, lipophilen Gruppe und einer hydrophilen Polyethylenoxid-Kette besteht, als 10 %ige wässrige Lösung. Es wird häufig verwendet, um Membranproteine in ihrer nativen Form ohne Denaturierung aus Membranen herauszulösen. Es sollte daher in der Lage sein, gebildete Mizellen des Alkin-Bausteins **27** aufzulösen. Die verwendeten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4-7, Einträge 27-34 dargestellt. Es konnte dabei beobachtet werden, dass erst die Verwendung von 40 % bis 67 % von 10 %igem Triton X-100 den Umsatz auf etwa 40 % anheben konnten. Daher wurde im Anschluss bei gleichbleibender Menge 10 %iger Triton X-100-Lösung erneut die Anzahl der verwendeten Äquivalente des Alkins **27** erhöht. Bei der Verwendung von 1.5 beziehungsweise 2.0 Äquivalenten konnte bereits ein Umsatz von 48 % beziehungsweise 55 % erreicht werden (Tabelle 4-7, Einträge 35, 36). Nach einer weiteren Erhöhung auf 3.0 und 4.0 Äquivalente konnte im Anschluss das Azid **184** nicht mehr detektiert werden und somit 100 % Umsatz beobachtet werden (Tabelle 4-7, Einträge 37, 38).

Die durchgeführten Untersuchungen im Hinblick auf eine Optimierung der Bedingungen für die 1,3-dipolare Alkin-Azid-Cycloaddition mit propargylfunktionalisierter Modellseitenkette **27** konnten zeigen, dass die Verwendung des Detergenz Triton X-100 essenziell für die Reaktion ist. Ohne die Verwendung des Detergenz kommt es vermutlich zu einer Mizellenbildung, welche die Modellseitenkette in einer Weise anordnet, dass die polaren Hydroxyguanidin-Gruppen nach Außen weisen und sich die Propargyl-Einheit im Inneren der Mizelle befindet. Des Weiteren ist ein Überschuss des Alkins **27** von etwa 3.0 bis 4.0 Äquivalenten von Nöten, um einen quantitativen Umsatz zu erreichen.

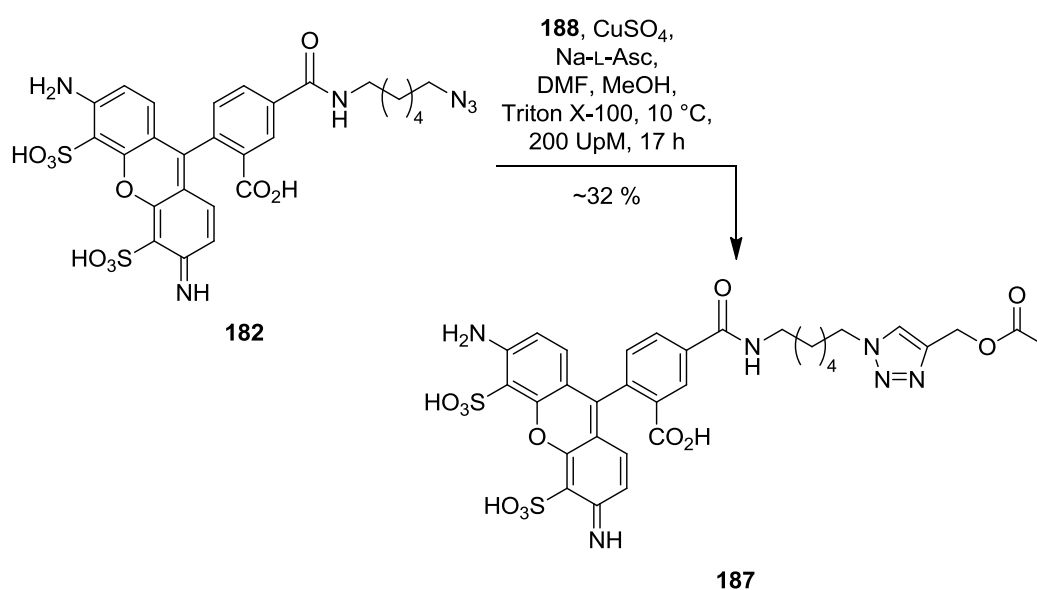
Nachdem eine erfolgreiche Optimierung der 1,3-dipolaren Alkin-Azid-Cycloaddition im Modell durchgeführt werden konnte, wurde im Folgenden die Einführung der AlexaFluor®488-Fluoreszenzmarkierung untersucht (Schema 4-54). Hierzu wurde das kommerziell erhältliche azidfunktionalisierte AlexaFluor®488-Derivat **182** mit 4.0 Äquivalenten propargylveresterter Modellverbindung **27**, 0.8 Äquivalenten Natrium-L-ascorbat sowie 0.4 Äquivalenten Kupfer(II)sulfat in einem Gemisch aus *N,N*-Dimethylformamid, Wasser, Methanol und Triton X-100 (1:4:7:24) bei 50 °C und 200 UpM im Thermomixer in 15 Stunden umgesetzt. Die



Schema 4-54: Darstellung der fluoreszenzmarkierten Modellverbindung **42**

erhaltene Reaktionslösung wurde im Anschluss ohne weitere vorherige Reinigung mittels HPLC getrennt. Dabei konnte die fluoreszenzmarkierte Modellverbindung **42** in einer geschätzten Ausbeute von 9 % erhalten werden. Diese wurde über die Konzentration aus dem UV-Spektrum bei einer Wellenlänge von 492 nm, dem Absorptionsmaximum des Fluorophors, berechnet. Der Extinktionskoeffizient wurde unter Verwendung eines AlexaFluor®488-1,5-diaminopentyl-Derivats experimentell bestimmt. Der Ausbeuteberechnung liegt dabei die Annahme zu Grunde, dass das Produkt **42** und das 1,5-Diaminopentyl-Derivat einen ähnlichen Extinktionskoeffizienten haben.

Für die geplanten fluoreszenzspektroskopischen Experimente war es des Weiteren nötig eine entsprechende Referenzverbindung darzustellen, welche die Lipidstruktur nicht aufweist. Um



Schema 4-55: Darstellung der Referenzverbindung **187**

eine strukturell möglichst ähnliche Verbindung zu erhalten, wurde die analoge, acetatveresterte Verbindung **187** dargestellt (Schema 4-55). Hierzu wurde das azidfunktionalisierte AlexaFluor®488-Derivat **182** mit 140 Äquivalenten Propargylacetat **188**, 2.0 Äquivalenten Natrium-L-ascorbat sowie 1.0 Äquivalenten Kupfer(II)sulfat in einem Gemisch aus Methanol, *N,N*-Dimethylformamid, Wasser und Triton X-100 (7:10:10:24) für 17 Stunden bei 10 °C und 200 UpM im Thermomixer umgesetzt. Die Reaktionstemperatur musste dabei aufgrund des niedrigen Siedepunkts des Propargylacetats **188** niedriger als in der Darstellung der fluoreszenzmarkierten Modellverbindung **42** gewählt werden. Die erhaltene Reaktionslösung wurde analog zur Modellverbindung **42** ohne weitere vorherige Reinigung mittels HPLC getrennt. Das AlexaFluor®488-Acetat-Konjugat **187** konnte dabei in einer geschätzten Ausbeute von 32 % erhalten werden. Die Ausbeute wurde analog zur lipidierten Verbindung **42** über das UV-Spektrum berechnet.

4.3.3 Untersuchungen mittels FRET-Methodik

Im Rahmen dieser Arbeit sollten erste Erkenntnisse zu den Eigenschaften der Lipidseitenkette des Muraymycin A1 **12** gewonnen werden. Dabei sollten Untersuchungen hinsichtlich der in Kapitel 2.3 postulierten Mechanismen durchgeführt werden. Hierbei wurde zunächst ein experimenteller Aufbau untersucht, welcher auf dem Förster-Resonanz-Energietransfer (FRET) beruhte. Die theoretischen Grundlagen zum FRET-Effekt sind in Kapitel 2.4.3 beschrieben. Im Rahmen dieses Experiments sollten Vesikel verwendet werden, welche mit AlexaFluor®555, einem FRET-Partner der verwendeten Fluoreszenzmarkierung AlexaFluor®488, gefüllt waren. Zu einer Lösung dieser Vesikel sollte eine Lösung der fluoreszenzmarkierten Modellverbindung **42** gegeben werden. Eine schematische Darstellung des geplanten Versuchsaufbaus zeigt Abbildung 4-12.

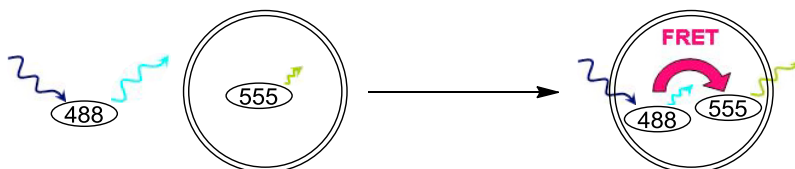


Abbildung 4-12: Schematische Darstellung des geplanten FRET-Experiments

Falls die Modellverbindung **42** in der Lage sein sollte die Lipidmembran zu überwinden, müsste, nach Anregung des AlexaFluor®488 bei 492 nm und anschließender Energie-Übertragung mittels FRET-Effekt, im Fluorometer eine Emission des AlexaFluor®555 bei 568 nm zu beobachten sein. Die jeweiligen Absorptions- beziehungsweise Emissionsspektren der beiden Fluoreszenzfarbstoffe sind in Abbildung 4-13 normiert dargestellt.

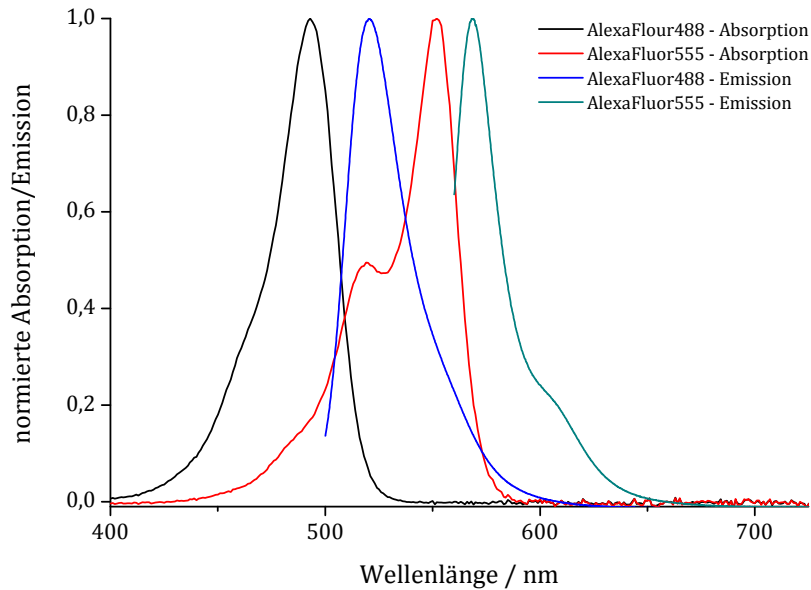


Abbildung 4-13: Absorptions- und Emissionsspektren der Fluoreszenzfarbstoffe

In einem Modellaufbau sollte zunächst jedoch der zu erwartende FRET-Effekt untersucht werden. Hierzu wurden Vesikel präpariert, welche beide Fluoreszenzfarbstoffe, AlexaFluor®488 und AlexaFluor®555 als 1,5-Diaminopentan(Cadaverin)-Derivate, enthielten. Aufgrund der Präparation in PBS-Puffer konnte die Konzentration der Vesikel in der Stammlösung durch Bestimmung des Phosphatgehalts nicht bestimmt werden. Eine erste Untersuchung der allgemeinen Durchführbarkeit des Experiments ist jedoch auch ohne Kenntnis der exakten Konzentration möglich. Hierzu wurde eine Lösung dieser Vesikel (A: 600 μ L PBS-Puffer, 6 μ L Vesikelstammlösung) im Fluorometer untersucht (Abbildung 4-14). Nach einer Anregung bei 493 nm, dem Absorptionsmaximum von AlexaFluor®488, konnte weder eine Fluoreszenz des AlexaFluor®488 noch des AlexaFluor®555 beobachtet werden. Auch die Verdopplung der

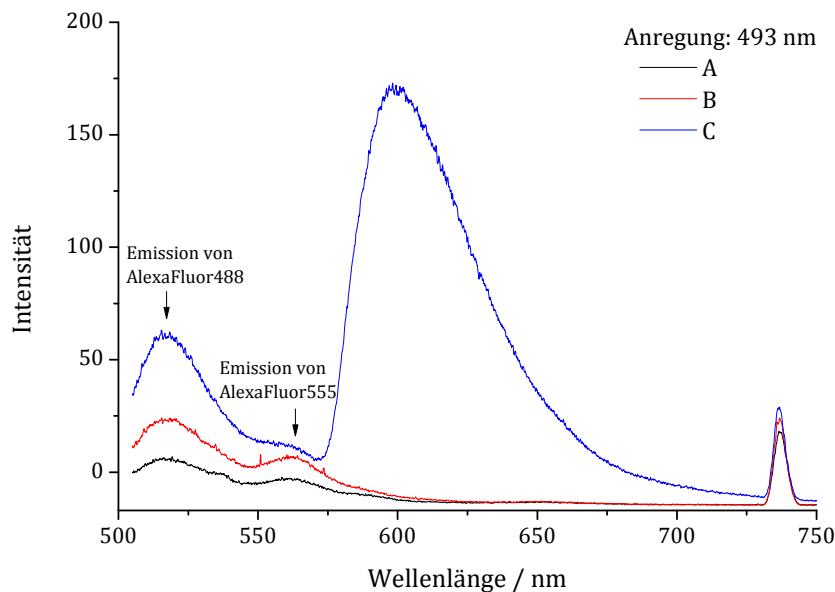


Abbildung 4-14: Fluoreszenzspektren AlexaFluor®488- und AlexaFluor®555-Cadaverin gefüllter Vesikel zur Untersuchung des zu erwartenden FRET-Effekts

Vesikel-Konzentration (Abbildung 4-14, B) führt zu keiner signifikanten Erhöhung der Emission. Erst die Zerstörung der Vesikel durch Zugabe von Triton X-100 (Abbildung 4-14, C) führte zu einem Anstieg der AlexaFluor®488-Emission. Das Verhalten der Fluoreszenzfarbstoffe im Vesikel kann durch Selbstquench-Prozesse erklärt werden, sodass es zu einer strahlungslosen Rückkehr der angeregten Moleküle in den Grundzustand kommt. Aufgrund der begrenzten Reichweite des Energietransfers ist jedoch eine bestimmte Konzentration erforderlich, um bei gleichmäßiger Verteilung die benötigte Nähe zwischen den Molekülen zu erreichen. Die benötigten Konzentrationen scheinen in diesem Fall zu hoch zu sein, um eine Fluoreszenz zu beobachten. Nach Zugabe von Triton X-100 kam es durch die Zerstörung der Vesikel zu einer Verdünnung durch das die Vesikel umgebende Medium. Hierdurch wurden die Selbstquench-Prozesse unterbunden und es konnte eine Fluoreszenz-Emission des AlexaFluor®488 beobachtet werden, da die Konzentration für eine Energieübertragung auf den Akzeptorfarbstoff ebenfalls zu gering war.

Im Rahmen des Versuchsaufbaus war es nicht möglich diese Probleme zu umgehen. Daher wurde aufgrund dieser Schwierigkeiten der experimentelle Ansatz unter Verwendung des FRET-Effekts nicht weiter verfolgt.

4.3.4 Fluoreszenzmikroskopische Experimente

In einem weiteren experimentellen Ansatz sollte die Membrangängigkeit der fluoreszenzmarkierten Modellverbindung **42** mittels Fluoreszenzmikroskopie untersucht werden. Die praktischen Arbeiten der im Folgenden beschriebenen Experimente wurden in Kooperation mit Dr. Christian Carnarius (Arbeitskreis Prof. Steinem, Georg-August-Universität Göttingen) durchgeführt. Hierzu wurden unilamellare Riesenvesikel (GUVs, giant unilamellar vesicles) präpariert, welche über ein Avidin-Biotin-System an einer festen Oberfläche fixiert wurden.^[111] Zu diesen Vesikeln wurde anschließend die fluoreszenzmarkierte Modellverbindung **42** beziehungsweise entsprechend die Acetyl-derivatisierte Verbindung **187** als Negativkontrolle gegeben. Dabei wurde jeweils eine Endkonzentration von 0.8 μM in PBS-Puffer eingestellt.

Zunächst wurden aus Palmitoyl-oleoyl-*sn*-glycerophosphatidylcholin (POPC) präparierte GUVs verwendet (Abbildung 4-14, Oben). Dabei lässt sich in der links gezeigten Abbildung bereits unmittelbar nach Zugabe der fluoreszenzmarkierten Modellverbindung **42** eine Anreicherung an den Membranen der GUVs beobachten (A). Dies lässt sich durch eine Wechselwirkung zwischen den unter physiologischen Bedingungen positiv geladenen Hydroxyguanidin-Gruppen und den negativ geladenen Phosphatidyl-Einheiten der Lipidkopfgruppen erklären. Die Vesikel wurden im Anschluss für 40 Minuten mit der fluoreszenzmarkierten Modellverbindung **42**

inkubiert. Dabei konnte eine deutliche Zunahme der Anreicherung an den Membranen festgestellt werden (B).

Des Weiteren konnten Vesikel beobachtet werden, welche ebenfalls im Inneren eine Fluoreszenz zeigten. Im Hinblick auf die Fähigkeit zur Membranpenetration wurde daher eine statistische Auswertung durchgeführt. Abbildung 4-16A zeigt eine Auftragung der auf die Fluoreszenzintensität der umgebenden Lösung normierten Fluoreszenzintensität der Vesikel gegen die statistische Häufigkeit. Alle Vesikel, welche eine normierte Fluoreszenzintensität von mindestens 0.5 hatten, wurden im Folgenden als gefüllt angesehen. Demnach ergab sich für die POPC-GUVs mit fluoreszenzmarkierter Lipidseitenkette **42** (Abbildung 4-15A) ein Anteil an gefüllten Vesikeln von 24 %. Um diesen Wert qualitativ einordnen zu können, wurde die entsprechende Negativkontrolle benötigt. Durch die Anbindung der GUVs an eine feste

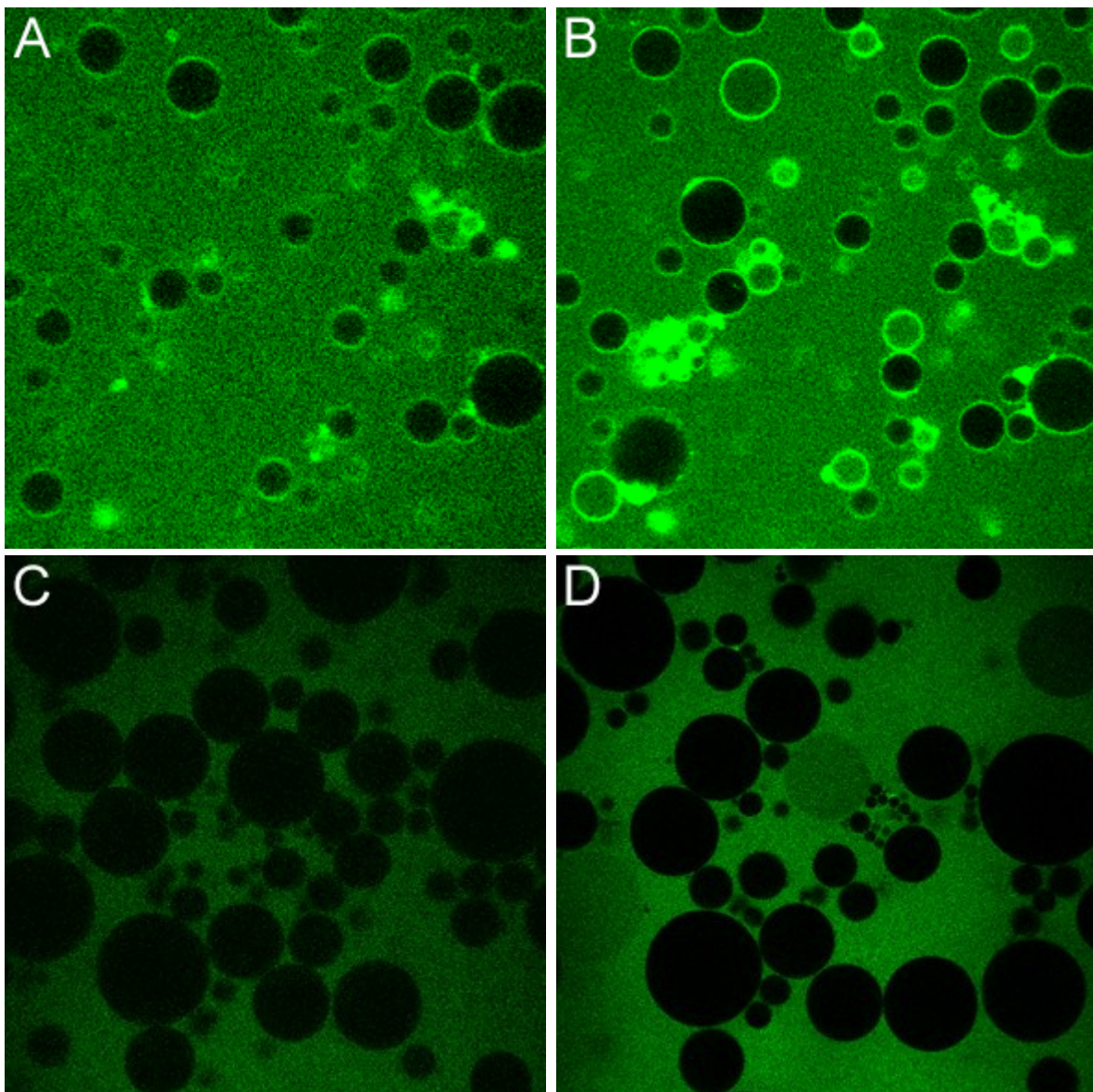


Abbildung 4-15: POPC-Vesikel mit fluoreszenzmarkierter Modellverbindung **42** ($c_{42} = 0.8 \mu\text{M}$) (A: zu Beginn der Messung; B: nach 40 Minuten); POPC-Vesikel mit Verbindung **187** als Negativkontrolle ($c_{187} = 0.8 \mu\text{M}$) (C: zu Beginn der Messung; D: nach 40 Minuten)

Oberfläche werden die Vesikel unterschiedlichsten Abstoßungs- und Scherkräften ausgesetzt. Dabei kann es zu lokalen Undichtigkeiten der Membranen kommen und auf diese Weise Farbstoff in die Vesikel eindringen. Da dieser Effekt unabhängig von der An- beziehungsweise Abwesenheit der Lipidseitenkette ist, wurde eine Negativkontrolle mit dem Acetyl-Derivat **187** durchgeführt (Abbildung 4-14, Unten). In der linken Abbildung ist dabei die Situation unmittelbar nach Zugabe des Acetyl-Derivats **187** gezeigt (C). Im Unterschied zum vorangegangenen Experiment mit der fluoreszenzmarkierten Lipidseitenkette **42** ist deutlich zu erkennen, dass es keine Anreicherung der Verbindung an der Vesikelmembran gab. Nach Inkubation für 40 Minuten zeigte sich hierbei keine Änderung (D). Somit kann die Anreicherung des Fluoreszenzfarbstoffs auf die Anwesenheit der Lipidseitenkette zurückgeführt werden. In Bezug auf die Fähigkeit zur Membranpenetration zeigte die statistische Auswertung, welche analog zur obig beschriebenen durchgeführt wurde, dass ein Vesikelanteil von 6 % als gefüllt angesehen werden konnte (Abbildung 4-16A). Dies ist ein deutlich geringerer Wert verglichen mit dem Ergebnis für die fluoreszenzmarkierte Modellverbindung **42**. Auch wenn an dieser Stelle keine Erkenntnisse bezüglich des Mechanismus gewonnen werden konnten, muss die Anwesenheit der Lipidseitenkette dennoch einen signifikanten Einfluss auf die Fähigkeit zur Membranpenetration haben.

In Bezug auf die biologische Relevanz wurden in einem weiteren Experiment GUVs untersucht, welche aus einer Lipidmischung, bestehend aus POPC und POPE (Palmitoyl-oleoyl-*sn*-glyceroethanolamin) im Verhältnis 70:30, präpariert wurden. Dies ist damit zu begründen, dass die natürliche *E. coli*-Membran aus einem Gemisch verschiedener Lipide besteht. Dabei nehmen Phosphatidylethanolamine wie POPE einen Anteil von bis zu 75 % ein.^[112,113]

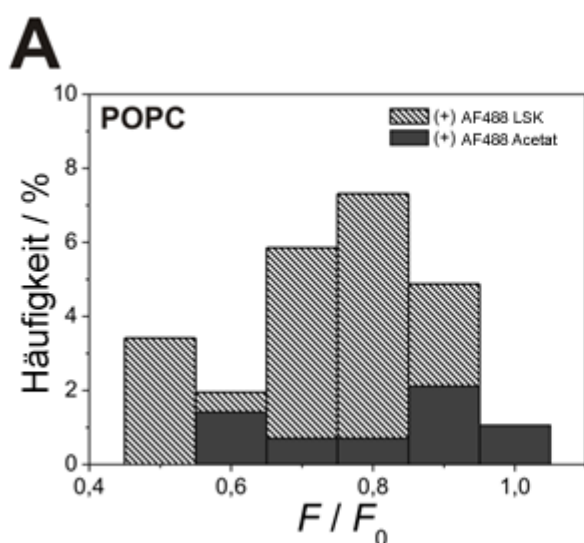


Abbildung 4-16A: Vergleich der gefüllten POPC-Vesikel nach Inkubation mit fluoreszenzmarkierter Modellverbindung **42** (AF488 LSK) beziehungsweise mit Verbindung **187** als Negativkontrolle (AF488 Acetat)

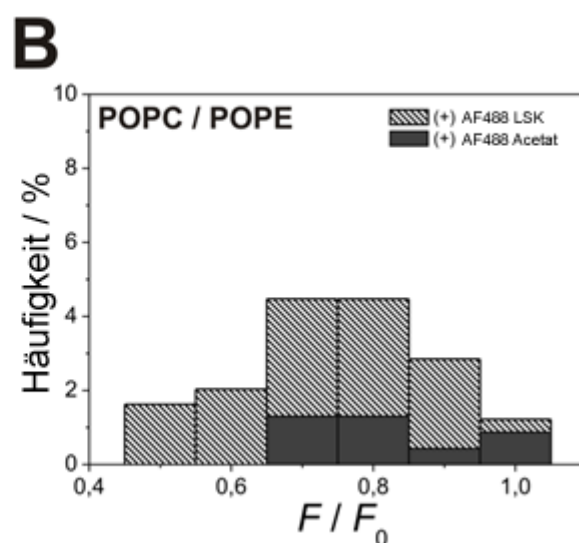


Abbildung 4-16B: Vergleich der gefüllten POPC/POPE-Vesikel nach Inkubation mit fluoreszenzmarkierter Modellverbindung **42** (AF488 LSK) beziehungsweise mit Verbindung **187** als Negativkontrolle (AF488 Acetat)

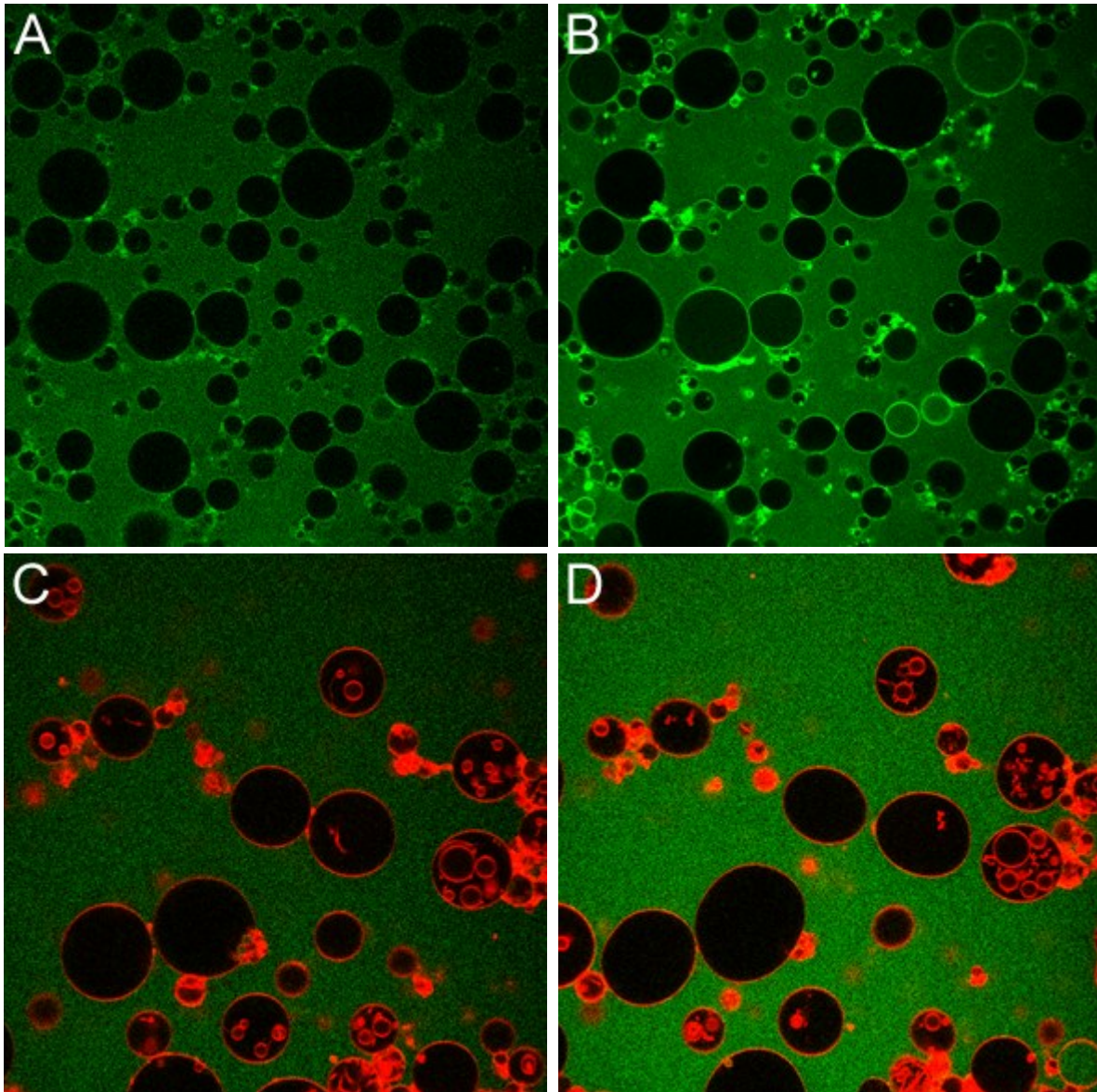


Abbildung 4-17: POPC/POPE-Vesikel (70:30) mit fluoreszenzmarkierter Modellverbindung **42** ($c_{42} = 0.8 \mu\text{M}$) (A: zu Beginn der Messung; B: nach 53 Minuten); POPC/POPE-Vesikel (70:30) (TxRd-DHPE-markiert) mit Verbindung **187** als Negativkontrolle ($c_{187} = 0.8 \mu\text{M}$) (C: zu Beginn der Messung; D: nach 38 Minuten)

Die Ergebnisse dieses Experiments unter Verwendung der fluoreszenzmarkierten Modellverbindung **42** sind in Abbildung 4-17 gezeigt. In Abbildung 4-17A ist dabei erneut die Situation zu Beginn der Messung gezeigt. Dabei war, analog zum Experiment mit reinen POPC-Vesikeln, bereits eine Anreicherung der Modellverbindung **42** an der Vesikelmembran zu beobachten. Nach Inkubation für 53 Minuten konnte ebenfalls eine deutlich erhöhte Anreicherung beobachtet werden (B). Somit scheint der POPE-Anteil in der Lipidmischung keinen Einfluss auf die Anreicherung an der Membran zu haben. Die statistische Auswertung zur Vesikelfüllung ergab in diesem Fall einen Anteil von 14 % als gefüllt anzusehender Vesikel (Abbildung 4-16B). Dies ist vermutlich damit zu erklären, dass es durch den POPE-Anteil in der Membran zu einer dichteren Packung der Lipidmoleküle kommt. Dadurch ist die Membran weniger zugänglich und es können weniger Moleküle in die Membran eindringen.

Die entsprechende Negativkontrolle mit Acetyl-Derivat **187** ist in Abbildung 4-17 (Unten) gezeigt. Um eine bessere Visualisierung gefüllter Vesikel zu gewährleisten, wurden die Membranen mit *N*-(TexasRed®sulfonyl)-1,2-dihexadecanoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamin (TxRd-DHPE) markiert. Zu Beginn beziehungsweise nach 38 Minuten zeigte sich, dass auch hier keine Anreicherung an der Vesikelmembran stattfand (C, D). Die Auswertung der normierten Fluoreszenzintensität ergab für die POPC/POPE-GUVs einen Wert von 4 %. In diesem Fall war der Effekt der Lipidseitenkette kleiner als im Fall der reinen POPC-Vesikel. Es war dennoch ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen (Abbildung 4-16B).

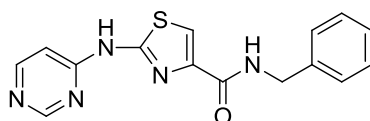
Zusammenfassend konnte in den durchgeführten Fluoreszenzexperimenten durch Verwendung der fluoreszenzmarkierten Modellseitenkette **42** und des analogen Acetyl-Derivats **187** gezeigt werden, dass die Anwesenheit der Lipidkette zu einer Anreicherung der Verbindung an der Vesikelmembran führte. Statistische Auswertungen konnten des Weiteren zeigen, dass die Lipidseitenkette ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Fähigkeit zur Membranpenetration hat. Übertragen auf die Muraymycine bedeutet dies, dass die Lipidseitenkette das Eindringen der Muraymycine in die Bakterienzelle erleichtern sollte und diese an der Zellmembran anreichert. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich bei dem zu inhibierenden Enzym um ein Transmembranprotein handelt, führt die Anwesenheit der Lipidseitenkette zu einer räumlichen Nähe zwischen Enzym und Inhibitor, wodurch sich die teilweise deutlich erhöhte Aktivität der lipidierten Muraymycine im Vergleich zu den nicht-lipidierten Derivaten erklärt. Dies hat auch Implikationen für die Durchführung von *MraY*-Assays. Diese sollten optimaler Weise mit *MraY* in Membranen oder *MraY*, welches in Vesikeln rekonstituiert wurde, durchgeführt werden, da der beschriebene Effekt bei solubilisiertem *MraY* entfällt.

4.4 Synthese von Thiazovivin

4.4.1 Einleitung

Innerhalb der letzten drei Jahrzehnte hat sich die Stammzellforschung zu einem der hoffnungsvollsten Bereiche in der biomedizinischen Forschung entwickelt, auch wenn diese Forschungsrichtung kontrovers diskutiert wird.^[114] Stammzellen bieten eine Vielzahl von Möglichkeiten für die Behandlung früher unheilbarer Erkrankungen und die Entwicklung zukünftiger Therapien.^[115] Ein großer Nachteil dabei ist jedoch der Bedarf an pluripotenten Stammzellen (pluripotent stem cells, PSCs), aus welchen alle Zelltypen gewonnen werden können.^[116] Eine ethisch problematische Quelle solcher PSCs sind embryonale Stammzellen. Eine weitere Quelle ist die Reprogrammierung heterogener Zellen eines multizellularen Organismus. Da in diesem Fall die Pluripotenz in der Zelle von außen induziert wird, spricht man in diesem Fall von induzierten pluripotenten Stammzellen (induced pluripotent stem cells, iPSCs).^[117] In der Generierung solcher iPSCs wurden bereits viele Fortschritte erzielt,^[118-120] jedoch benötigt das Verfahren weiterhin bis zu vier Wochen und liefert nur eine kleine Anzahl an heterogenen Zellpopulationen.

2009 beschrieben *Ding* und Mitarbeiter eine chemische Methode, welche die Effizienz der iPSC-Generierung aus humanen Fibroblasten (Zellen im Bindegewebe) um einen Faktor >200 erhöhte. Diese drastische Erhöhung konnten sie durch die Verwendung von *N*-Benzyl-2-(pyrimidin-4'-yl)-thiazol-4-carboxamid **30** (*Thiazovivin*, Abbildung 4-17) erreichen.^[53] Zugabe von *Thiazovivin* zu den iPSC-Kolonien förderte das Überleben nach Trypsinisierung und führte zu einem hohen Anteil von endogener mRNA und der Proteinexpression von Pluripotenzmarkern. Die nach diesem Verfahren erzeugten iPSC-Kolonien wuchsen des Weiteren unter konventionellen Bedingungen für humane embryonale Stammzellen (human embryonic stem cells, hESCs). In Bezug auf ihre Morphologie, die Expression von typischen Pluripotenzmarkern und das Differentiationspotential der Kolonien zeigten sie große Ähnlichkeit zu hESCs.



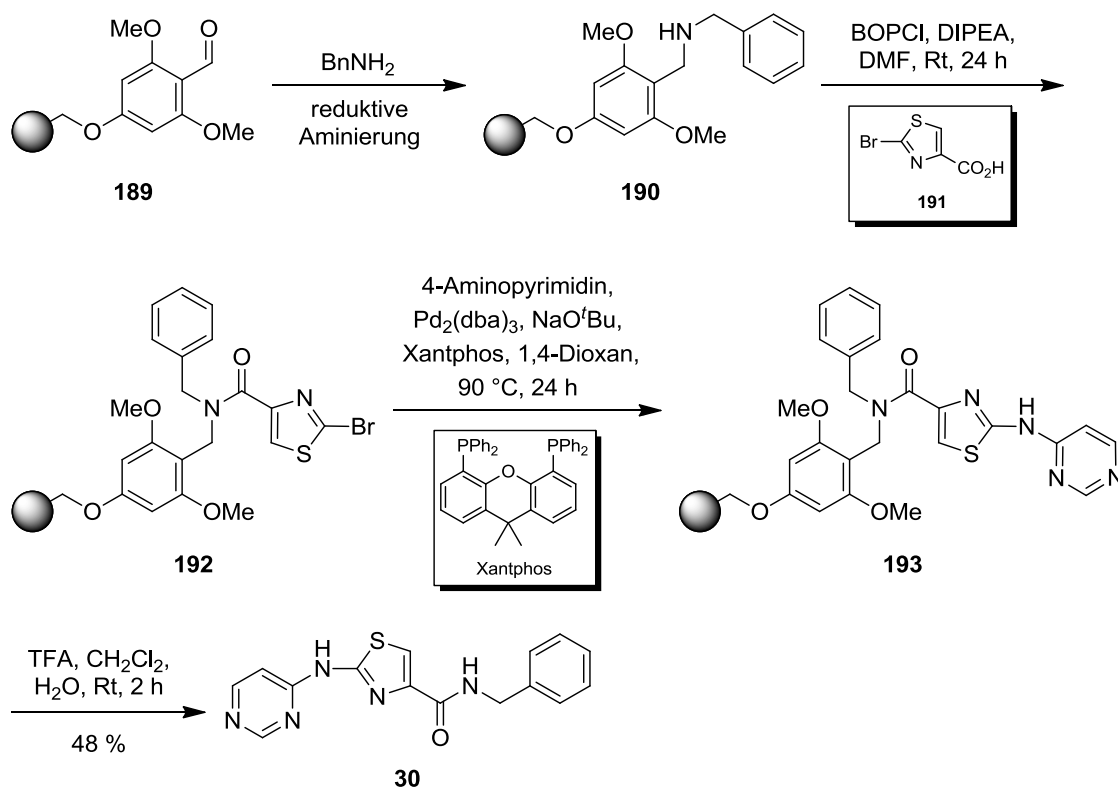
30

Abbildung 4-18: Struktur von *Thiazovivin* **30**

4.4.2 Synthese

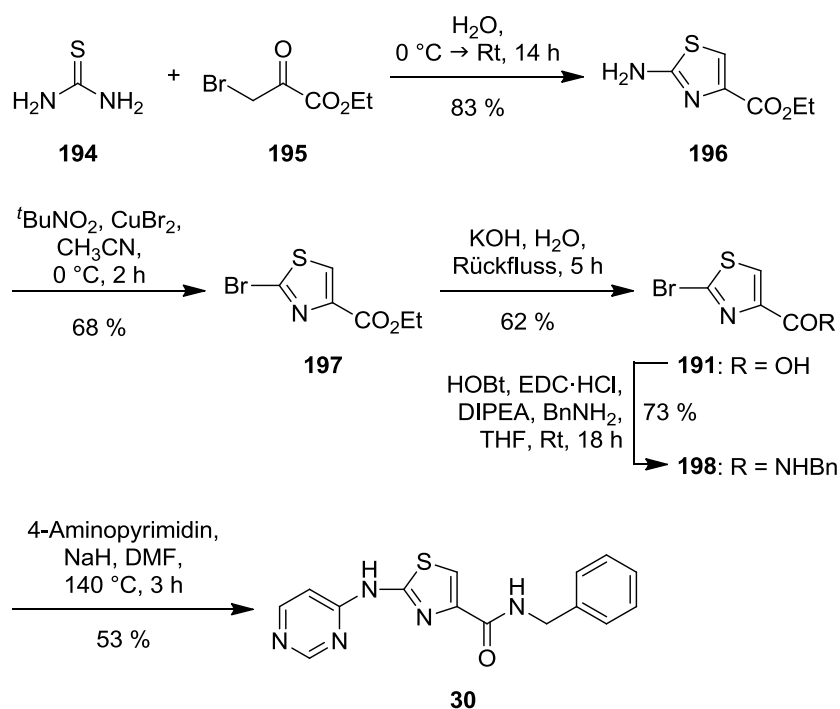
In der ursprünglichen Darstellung von *Thiazovivin* wurde eine festphasenunterstützte Synthese mit einer Palladium-katalysierten Reaktion als Schlüsselschritt verwendet (Schema 4-56).^[121]

Ding und Mitarbeiter gingen dabei von einem 4-Formyl-3,5-dimethoxyphenoxyethyl-funktionalisierten Polystyrolharz (PAL) **189** aus, welches im ersten Schritt mit Benzylamin unter reduktiven Bedingungen zum PAL-Benzylamin-Harz **190** umgesetzt wurde. Anschließende Amidierung mit Bromthiazol **191** unter Verwendung von Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid (BOPCl) als Kupplungsreagenz lieferte **192**, an welches 4-Aminopyrimidin zu Verbindung **193** in einer *Buchwald-Hartwig*-Kupplung mit Xantphos als Liganden gekuppelt wurde. Abschließende Abspaltung vom Harz mit Trifluoressigsäure in einem Gemisch aus Dichlormethan und Wasser lieferte nach HPLC-Reinigung *Thiazovivin* **30** in 48 % Ausbeute.



Schema 4-56: Darstellung von *Thiazovivin* **30** nach Ding

Im Gegensatz zu der von Ding und Mitarbeitern publizierte Synthese sollte die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Darstellung in Lösung durchgeführt werden und auf teure Schwermetallkatalysatoren verzichten, um einen Zugang zu einer Synthese im Multigramm-Maßstab zu ermöglichen (Schema 4-57). Hierzu wurde Thioharnstoff **194** in einer Kondensationsreaktion mit 3-Brombrenztraubensäureethylester **195** umgesetzt. Aminothiazol **196** konnte nach Umkristallisation aus Ethanol in einer guten Ausbeute von 83 % isoliert werden. Im Anschluss wurde die Aminogruppe in einer *Sandmeyer*-artigen Bromierung mit *tert*-Butylnitrit und Kupfer(II)bromid in Acetonitril substituiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte Bromthiazol **197** mit einer moderaten Ausbeute von 68 % erhalten werden. Nachfolgende Verseifung mit Kaliumhydroxid in Wasser lieferte zunächst die freie Säure **191** (62 % Ausbeute), welche im darauffolgenden Schritt zum entsprechenden Benzylamid **198**



Schema 4-57: Darstellung von *Thiazovivin* **30**

umgesetzt wurde. Die Verwendung von Benzylamin lieferte mit 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid und 1-Hydroxybenzotriazol als Kupplungsreagenzien nach säulenchromatographischer Trennung das gewünschte Produkt in 73 % Ausbeute. Die abschließende Einführung des Aminopyrimidins gelang durch nukleophile Substitution mit Natriumhydrid als Base in *N,N*-Dimethylformamid bei einer Temperatur von 140 °C. Das erhaltene *Thiazovivin* **30** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung und anschließender Reinigung mittels HPLC in einer akzeptablen Ausbeute von 53 % erhalten werden. Ausgehend von Thioharnstoff **194** und 3-Brombrenztraubensäureethylester **195** konnte *Thiazovivin* **30** in fünf Stufen und abschließender Reinigung durch HPLC in einer Gesamtausbeute von 14 % dargestellt werden. Ausgehend von Carbonsäure **191**, welche in der Synthese nach *Ding* die erste nicht kommerziell erhältliche Verbindung darstellt, liefert die hier gezeigte Synthese eine Ausbeute von 39 % und liegt damit in einem ähnlichen Bereich wie die bereits publizierte Synthese (45 %), jedoch ohne Verwendung von teuren Harzen für die Festphasensynthese beziehungsweise von Schwermetallkatalysatoren.

Ergänzend zu dieser neuen Synthese von *Thiazovivin* **30** konnte durch spontane Kristallisation aus der gereinigten Substanz nach Entfernung von Lösungsmittelresten ein Einkristall gewonnen werden. Dieser konnte von Markus Granitzka (Arbeitskreis Prof. Stalke, Georg-August-Universität Göttingen) mittels Röntgenstrukturanalyse (100 K, $\lambda = 71\text{ pm}$) untersucht werden. Die gelöste Kristallstruktur ist in Abbildung 4-19 dargestellt. Die Verbindung kristallisierte zusammen mit einem formalen halben Molekül Dichlormethan in einem tetragonalen Kristallsystem mit der Raumgruppe $I4_1/a$.

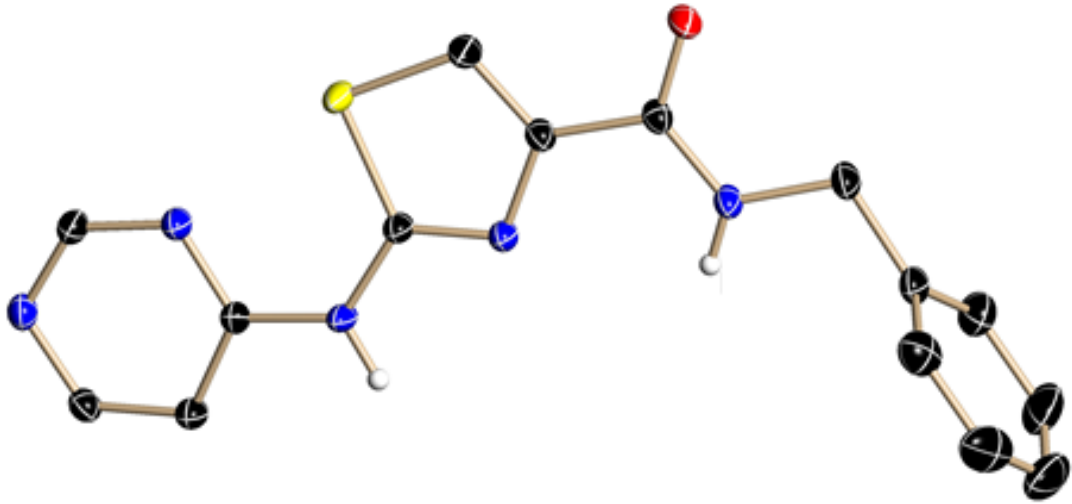
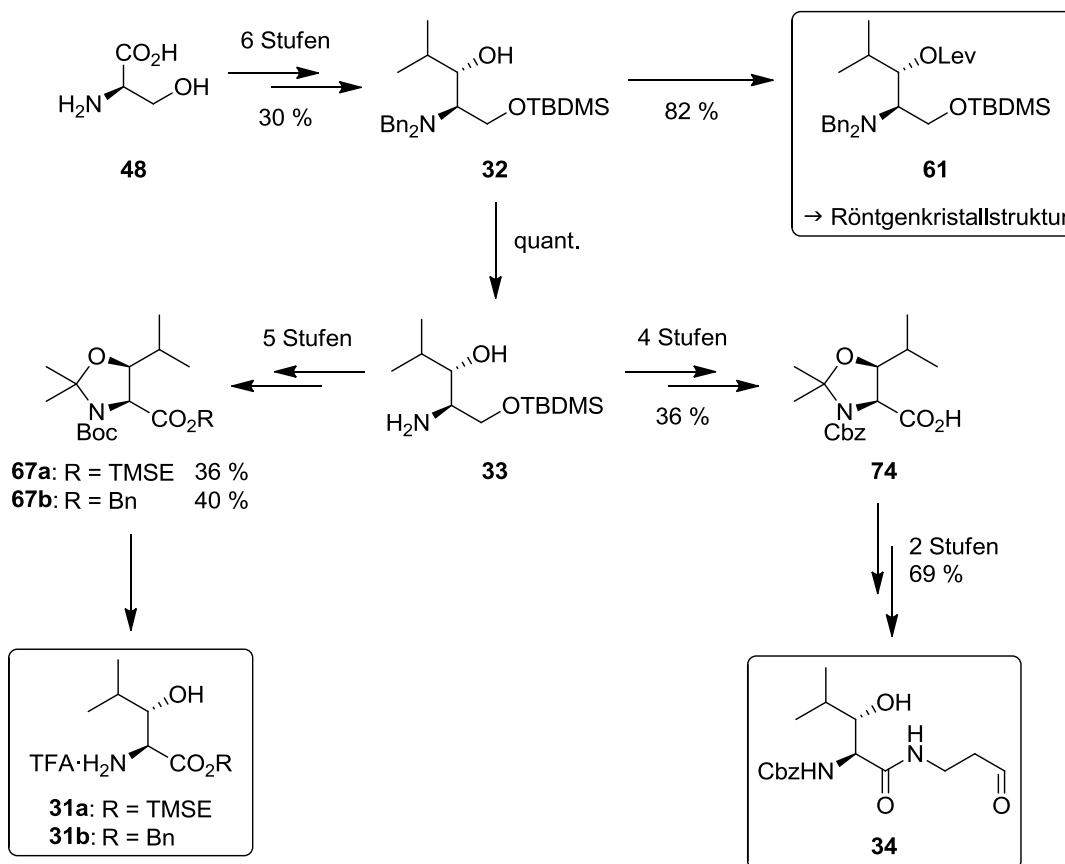


Abbildung 4-19: Röntgenstrukturanalyse von *Thiazovivin 30*; ORTEP-Plot mit 50 % Wahrscheinlichkeitsellipsoiden (schwarz: C, rot: O, blau: N, gelb: S, weiß: H)

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Zentrales Thema dieser Arbeit sind die Darstellung und die Eigenschaften der Lipidseitenkette des Muraymycins A1 **12** sowie die Darstellung verschiedener Derivate der nicht-proteinogenen Aminosäure (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin als Modellverbindungen für Lipidierungsstudien und für die Totalsynthese von Muraymycin-Analoga.

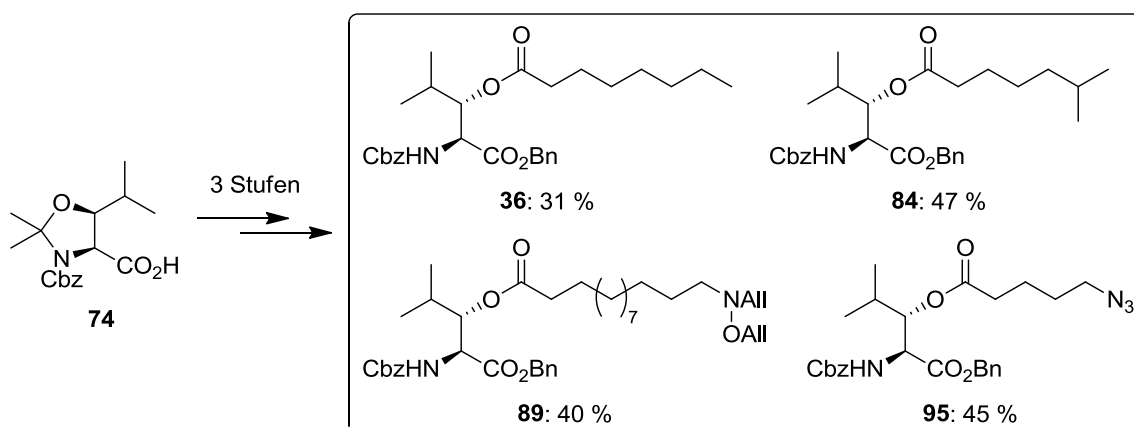
Im Rahmen der Synthese von (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin konnte zunächst basierend auf Arbeiten von *Zhu* und Mitarbeitern die Zwischenstufe **32** dargestellt werden (Schema 5-1).^[55] Ausgehend von Aminoalkohol **32** konnte im Anschluss, durch Einführung einer Lävulinylschutzgruppe an der sekundären Hydroxyfunktion, Verbindung **61** erhalten werden, welche spontan kristallisierte. Dies ermöglichte die Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse (M. Granitzka, Arbeitsgruppe Prof. Stalke, Georg-August-Universität Göttingen) und die Verifizierung der Konfiguration der beiden Stereozentren als (2*R*,3*S*) im untersuchten Alkohol **61** beziehungsweise (2*S*,3*S*) in der entsprechenden Aminosäure. Nach Debenzylierung von Zwischenstufe **32** konnte Aminoalkohol **33** erhalten werden, welcher als Schlüsselverbindung in der weiteren Synthese der (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate diente. Nach Einführung einer Boc- sowie Acetonid-Schutzgruppe konnte der primäre Alkohol mittels Entschützung und Ruthenium-katalysierter Periodat-Oxidation in die entsprechende Carbonsäure überführt werden, welche



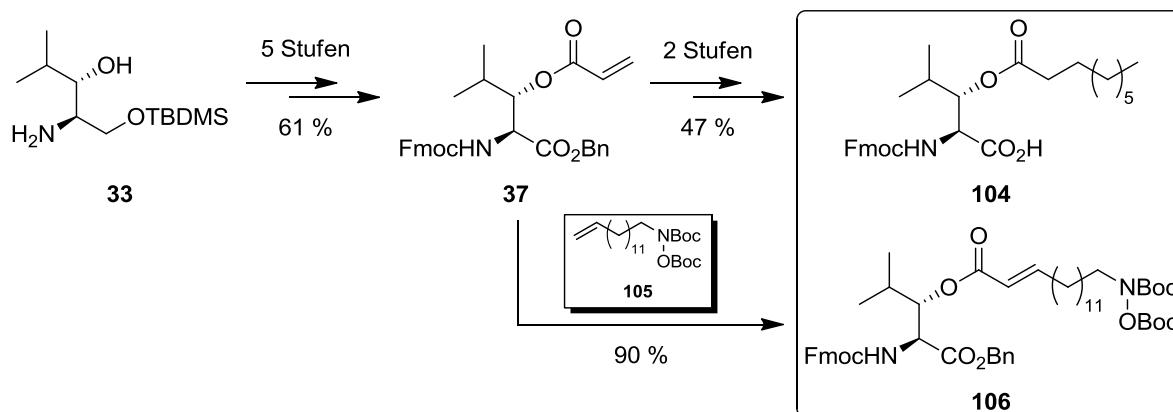
Schema 5-1: Darstellung des Aminoalkohols **61** sowie der (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate **31a,b** und **34** für die Totalsynthese von Muraymycinen

im Anschluss nach Veresterung als TMSE- (**67a**) beziehungsweise Benzylester (**67b**) erhalten wurde. Die anschließende saure Entschützung lieferte den TMSE- beziehungsweise Benzylester des (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucins als Trifluoressigsäure-Salz (**31a,b**). Diese Bausteine konnten durch M. Büschleb erfolgreich in das Muraymycin-Peptidrückgrad eingebaut werden. Eine alternative Route ging ebenfalls von Aminoalkohol **33** aus. Nach Einführung einer Cbz- sowie Acetonid-Schutzgruppe konnte die primäre Hydroxyfunktion nach Entschützung mittels Ruthenium-katalysierter Periodat-Oxidation in die entsprechende Carbonsäure **74** überführt werden. Im Anschluss gelang die Peptidkupplung mit 1,1-Diethoxy-3-aminopropan, sodass nach saurer Entschützung das (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat **34** erhalten wurde, welches von A. Spork in der Totalsynthese eines Muraymycin-Analogons erfolgreich verwendet wurde.

In der Darstellung lipidierter Derivate des (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucins wurden zwei unterschiedliche Synthesestrategien verfolgt. Ausgehend vom geschützten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat **74** konnte nach Einführung eines Benzylesters und saurer Spaltung der Acetonid-Schutzgruppe ein (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat erhalten werden, welches im Folgenden mit verschiedenen Carbonsäuren gekuppelt wurde (Schema 5-2). Dabei konnte sowohl in einer ersten Modellreaktion die Octanoyl-veresterte Verbindung **36** als auch Derivat **84** erhalten werden, welches einen synthetischen Zugang zu den Muraymycinen B6 und B7 ermöglicht. Des Weiteren konnte eine Vorstufe der Lipidseitenkette des Muraymycins A1 **12** (Verbindung **89**) erhalten und eine Azid-funktionalisierte Seitenkette in der Darstellung von Derivat **95** eingeführt werden. In weiterführenden Arbeiten könnten in Bezug auf Verbindung **89** weitere Möglichkeiten der Allyl-Entschützung beziehungsweise ein neuer Zugang durch die Verwendung einer alternativen Schutzgruppe untersucht werden. Verbindung **95** bietet zudem die Möglichkeit zur Einführung von Lipidseitenketten durch Alkin-Azid-Cycloaddition, um durch die Verwendung geeigneter Katalysatoren gezielt 1,4- beziehungsweise 1,5-substituierte Triazole mit definierter Konformation für die Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufzubauen.



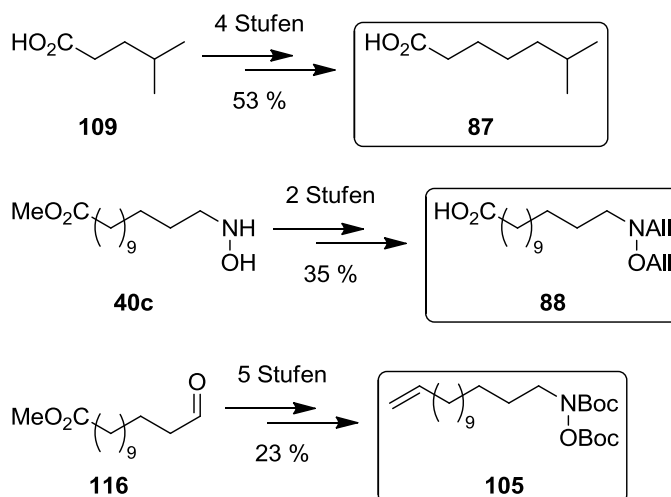
Schema 5-2: Darstellung lipidierter (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate mittels Veresterung



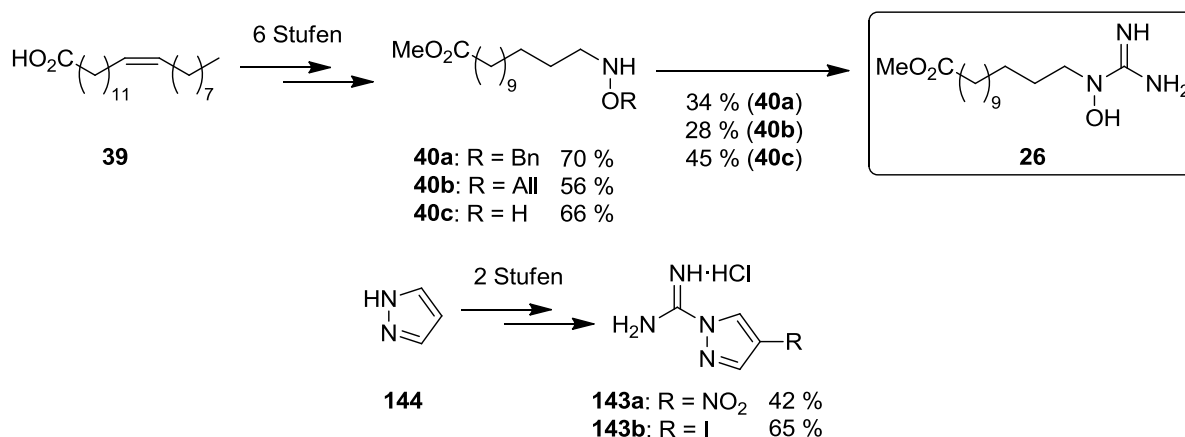
Schema 5-4: Darstellung lipidiertes (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate mittels Kreuzmetathese

In einer alternativen Strategie wurde die Einführung der Lipidseitenkette auf einer späten synthetischen Stufe mittels Kreuzmetathese untersucht (Schema 5-3). Ausgehend von Aminoalkohol **33** konnte das Fmoc- und benzylgeschützte (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat **37** dargestellt werden, welches an der sekundären Hydroxyfunktion als Acrylsäureester für die Kreuzmetathese funktionalisiert wurde. Eine Kreuzmetathese mit 1-Octen als Modellreaktion mit anschließender Hydrogenolyse lieferte das Nonanoyl-lipidierte (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat **104**. Die Kreuzmetathese mit Olefin **105** führte zum lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivat **106** als Vorstufe zur Synthese von Analoga von Muraymycin A1 **12**. Die Synthese eines lipidierten Hydroxyguanidin-funktionalisierten Aminosäure-Derivats konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr fertiggestellt werden. Hier könnte in zukünftigen Arbeiten für die Entschützung und Guanidinylierung von Verbindung **106** eine zweistufige Synthese untersucht werden. Des Weiteren sollte auch die Entschützung des Benzylesters mittels Hydrierung auf verschiedenen synthetischen Stufen versucht werden, um den Anteil einer möglichen Spaltung der N-O-Bindung gering zu halten.

Für die Darstellung der lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivate war es von Nöten, die entsprechenden Carbonsäuren beziehungsweise ein für die Kreuzmetathese geeignetes Alken



Schema 5-3: Synthese verschiedener Seitenketten-Derivate

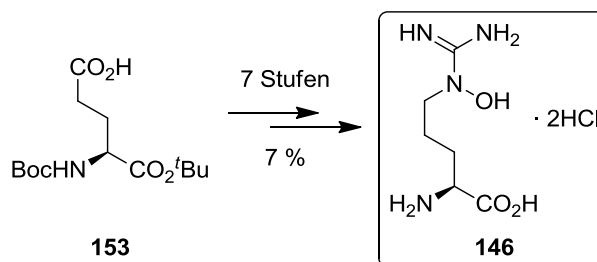


Schema 5-5: Darstellung der Modellverbindung **26** sowie der Guanidinylierungsreagenzien **143a,b**

synthetisch darzustellen (Schema 5-4). Dabei konnte sowohl, ausgehend von 4-Methylvaleriansäure **109**, die Lipidseitenkette **87** der Muraymycine B6 und B7 dargestellt werden als auch, durch Verwendung geeigneter Zwischenstufen aus der Synthese der Lipidseitenkette **26**, ein synthetischer Vorläufer der Lipidseite des Muraymycin A1 **12** (Verbindung **88**) und das für die Kreuzmetathese funktionalisierte Derivat **105**.

Im Rahmen der Entwicklung eines synthetischen Zugangs zur Lipidseitenkette des Muraymycins A1 **12** konnten in einem ersten Schritt die *N*-Alkyl-*N*-hydroxylamine **40a-c** als synthetische Vorläufer dargestellt werden (Schema 5-5). Anschließend konnten diese, durch Wahl geeigneter Guanidinylierungsreagenzien sowie entsprechender Entschützungsverfahren, in das gewünschte *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidin in Form von Modellverbindung **26** überführt werden. Dabei wurde neben der Verwendung der Schutzgruppen-Systeme Bn/Cbz und Allyl/Alloc auch eine schutzgruppenfreie Synthese untersucht. Die Modellverbindung **26** konnte dabei in moderaten Ausbeuten von 28-45 % isoliert werden. Dies ist vor allem auf den amphiphilen Charakter der Verbindung und damit verbundene Schwierigkeiten in der chromatographischen Reinigung zurückzuführen. Die Identität der erhaltenen Produkte aus den unterschiedlichen Synthesewegen konnte durch Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren bestätigt werden. Im Rahmen der schutzgruppenfreien Synthese konnten ebenfalls die pyrazolbasierten Guanidinylierungsreagenzien **143a,b** dargestellt werden, welche jedoch unter Verwendung verschiedener organischer und anorganischer Basen keinen positiven Effekt in Bezug auf die chromatographische Reinigung und Ausbeuten hatten. Guanidinylierungsreagenz **143b** bietet zudem mit dem eingeführten Iod-Atom eine Möglichkeit für eine weitere Funktionalisierung dieses Reagenzes mittels verschiedener Kreuzkupplungsmethoden. Hier könnten in nachfolgenden Arbeiten verschiedene polare und unpolare Reste eingeführt werden, um das chromatographische Verhalten zu beeinflussen.

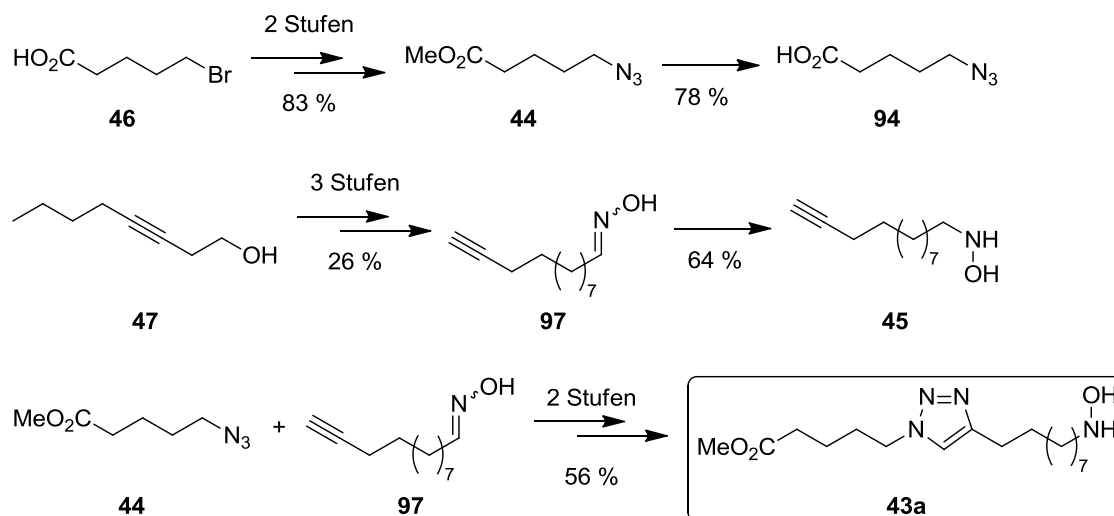
Als weiteres Beispiel zur Darstellung von *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidinen entlang der neu entwickelten schutzgruppenfreien Synthesestrategie wurde die Darstellung der nicht-



Schema 5-6: Darstellung von *N*⁵-Hydroxyarginin-dihydrochlorid **146**

proteinogenen Aminosäure *N*⁵-Hydroxyarginin **146** durchgeführt (Schema 5-6). Die Aminosäure konnte dabei als das entsprechende Dihydrochlorid, nach einem ersten Versuch ausgehend von (*S*)-Pyroglutaminsäure **147**, in einer alternativen Synthese unter Verwendung von partiell geschützter (*S*)-Glutaminsäure **153** als Ausgangsverbindung dargestellt werden.

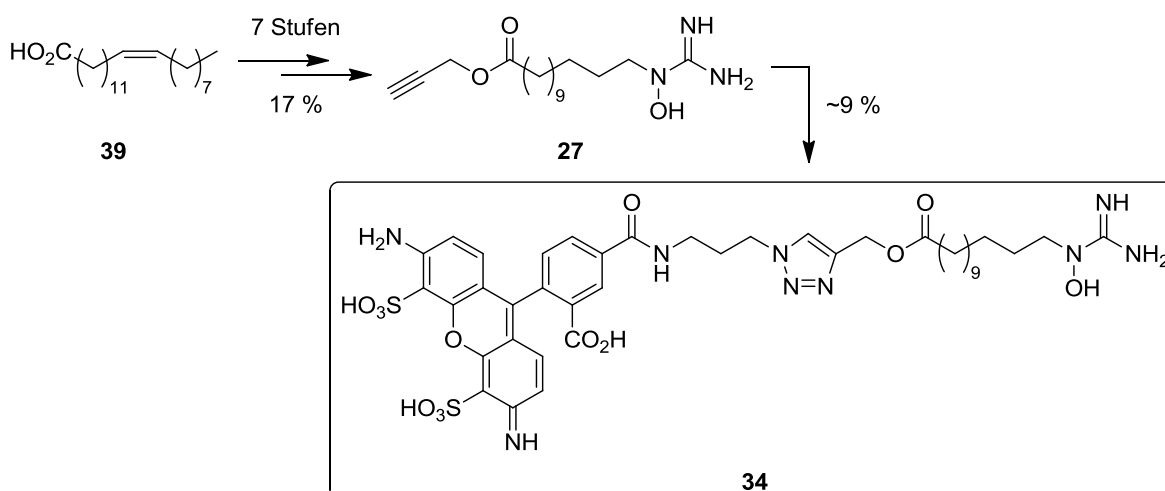
Im Hinblick auf die Synthese einer Lipidseitenkette mit definierter Konformation konnte das Triazol-verknüpfte Analogon **43a** als Modellverbindung dargestellt werden (Schema 5-7). Die für die Kupplung benötigten Bausteine **44** sowie **97** konnten zuvor, ausgehend von 5-Bromvaleriansäure **46** beziehungsweise 3-Octin-1-ol **47**, dargestellt werden. Ein erster Syntheserversuch unter Verwendung von Alkinbaustein **45** lieferte als Produkt ein reoxidiertes Oxim-Derivat, sodass die eigentliche Synthese des Kupplungsprodukts mit Alkinbaustein **97** durchgeführt wurde. Eine analoge Synthese des U-förmigen 1,5-substituierten Triazols unter Ruthenium-Katalyse konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. In weiterführenden Arbeiten könnte die Alkin-Azid-Cycloaddition zum 1,5-substituierten Triazol mit einem frühen Zwischenprodukt in der Alkin-Synthese durchgeführt werden. Alternativ sollte auch die Verwendung von Schutzgruppen für das Oxim **97** und das Hydroxylamin **45** untersucht werden. Im Anschluss an diese Vorarbeiten könnten dann die Alkin-Azid-Cycloadditionen mit Aminosäure **95** zu den entsprechenden lipidierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Derivaten durchgeführt werden. Des Weiteren sollte auch nach der Guanidinylierung der Hydroxylamin-



Schema 5-7: Darstellung von Triazol-verknüpftem *N*-Alkylhydroxylamin **43a** sowie der entsprechenden synthetischen Bausteine

Funktionalität eine Fluoreszenzmarkierung dieser Verbindungen für biophysikalische Untersuchungen in Betracht gezogen werden.

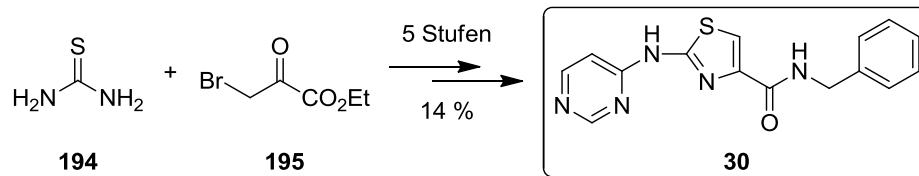
Im Rahmen der biophysikalischen Untersuchungen konnte das Propargyl-veresterte Derivat der Lipidseitenkette **27**, ausgehend von Erucasäure **39**, entlang der für die methylveresterte Modellverbindung **26** etablierten Syntheseroute dargestellt werden (Schema 5-8). Nach einer Optimierung der Alkin-Azid-Cycloaddition unter Verwendung von Fmoc-geschütztem 2-Azidoethylamin **184** konnte die Propargyl-funktionalisierte Modellverbindung **27** mit AlexaFluor®488-Azid fluoreszenzmarkiert werden. Die anschließenden biophysikalischen Experimente an unilamellaren Riesenvesikeln, durchgeführt von C. Carnarius (Arbeitsgruppe Prof. Steinem, Georg-August-Universität Göttingen), zeigten im Fluoreszenzkonfokalmikroskop eine deutliche Anreicherung der Verbindung an der Vesikelmembran. Des Weiteren konnte durch die Verwendung einer nicht-lipidierten Verbindung als Negativkontrolle und anschließende statistische Auswertung der Ergebnisse für die lipidierte Verbindung **42** ein höherer prozentualer Anteil gefüllter Vesikel beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass die Lipidseitenkette einen Einfluss auf die membranpenetrierenden Eigenschaften des Moleküls hat. Ob die Lipidseitenkette selbst einen Beitrag zur inhibitorischen Aktivität aufweist beziehungsweise wie der Mechanismus der Membranpenetration verläuft, konnte anhand des verwendeten experimentellen Aufbaus nicht untersucht werden. In weiterführenden Arbeiten sollten jedoch weitere fluoreszenzmarkierte endständig funktionalisierte Derivate der Lipidseitenkette mit verschiedenen funktionellen Gruppen synthetisiert werden, um den Einfluss der Kopfgruppe auf die Anreicherung und die Fähigkeit zur Membranpenetration zu untersuchen. Es sollten dabei funktionelle Gruppen verwendet werden, welche sich in Bezug auf ihre Basizität vom Hydroxyguanidin unterscheiden. Im Rahmen dieser Arbeiten könnten zum Beispiel die entsprechenden Derivate mit Guanidin-, Amino- oder Hydroxy-Kopfgruppe synthetisiert werden. Ebenfalls könnten die bereits erwähnten 1,4- beziehungsweise 1,5-substituierten Triazole nach Guanidinylierung und Fluoreszenzmarkierung in biophysikalischen



Schema 5-8: Darstellung der fluoreszenzmarkierten Lipidseitenkette **42**

Experimenten eingesetzt werden, um die Auswirkung der Konformation in der Lipidseitenkette zu untersuchen. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse sollten zukünftige *MraY*-Assays mit *MraY* in Membranen oder mit in Vesikeln rekonstituiertem *MraY* durchgeführt werden, da der beschriebene Effekt einer Anreicherung bei solubilisiertem *MraY* entfällt.

In einem Nebenprojekt gelang zudem die Darstellung von *Thiazovivin* **30** als wertvollem Zusatz für die Gewinnung induzierter pluripotenter Stammzellen aus humanen Fibroblasten (Schema 5-9).^[53] Ausgehend von Thioharnstoff **194** und 3-Brombrenztraubensäureethylester **195** konnte nach abschließender Kupplung mit 4-Aminopyrimidin die Zielverbindung **30** über fünf Stufen erhalten werden.



Schema 5-9: Darstellung von *Thiazovivin* **30**

6 EXPERIMENTALTEIL

6.1 Allgemeine Methoden

6.1.1 Präparative Methoden

Inertgasbedingungen

Reaktionen unter Inertgasbedingungen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen in einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die benötigten Lösungsmittel wurden nach den in Kapitel 6.1.4 angegebenen Methoden getrocknet.

Gefriertrocknung

Die Gefriertrocknung größerer Volumina wurden an einem Gerät Alpha2-4 der Firma *Christ* durchgeführt.

SpeedVak

Zur Entfernung kleiner Lösungsmittelmengen in Mikroreaktionsgefäßen wurde ein Concentrator 5301 der Firma *Eppendorf* bei einer Temperatur von 45°C verwendet.

Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie

Experimente mit konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie wurden an einem LSM 710 ConfoCor 3 der Firma *Zeiss* durchgeführt. Es wurden folgende Mikroskop-Einstellungen verwendet: 1 AU, Mastergain: 698, Digital gain: 3.7, Anregung: 488 nm, Detektion: 492-630 nm, Laser: 5 %.

PBS-Puffer

Zusammensetzung: 1.0 L PBS-Puffers enthielten 8.0 g Natriumchlorid, 0.2 g Kaliumchlorid und 1.42 g Dinatriumhydrogenphosphat.

6.1.2 Edukte und Reagenzien

Käufliche Substanzen wurden, soweit nicht anders angegeben, von den Firmen Acros, Alfa Aesar, Fluka, Honeywell, Merck, GL Biochem und Sigma-Aldrich in Synthesequalität bezogen und ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt.

Isobutyraldehyd: über K_2CO_3 getrocknet, unter Inertgas abdestilliert und über Molekularsieb (0.3 nm) aufbewahrt.

6.1.3 Lösungsmittel

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

Dichlormethan: destilliert.

Diethylether: destilliert.

Ethylacetat: destilliert.

Petrolether: destilliert, Siedebereich 30/75.

6.1.4 Absolute Lösungsmittel

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

Dichlormethan: unter Rückfluss über Calciumhydrid 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.

Dimethylsulfoxid: absolut über Molekularsieb (0.4 nm).

Ethanol: absolut über Molekularsieb (0.3 nm).

Methanol: absolut über Molekularsieb (0.3 nm).

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

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

Chlorbenzol: über P_2O_5 getrocknet, unter Inertgas abdestilliert und über Molekularsieb (0.4 nm) aufbewahrt.

6.1.5 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC):

Zur dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle wurden Kieselgel-beschichtete Aluminiumfolien 60 F254 mit Fluoreszenzindikator der Firma *Merck* verwendet. Die Laufstrecke betrug 4-5 cm. Alle R_f -Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. Die Detektion der UV-aktiven Verbindungen erfolgte mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm. Des Weiteren dienten eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (4 g Vanillin, 25 mL konz. H_2SO_4 , 80 mL Essigsäure, 680 mL Methanol), eine Ninhydrin-Lösung (100 mL Butanol, 3 mL Essigsäure, 0.3 g Ninhydrin) sowie eine Kaliumpermanganat-Lösung (100 mL Wasser, 1.5 mL 5 % NaOH, 6 g

K₂CO₃, 1 g KMnO₄) als Anfärbereagenzien. Für die Dünnschichtchromatographie stark polarer Verbindungen wurde eine mit NaCl gesättigte Lösung (50 mL Isopropanol, 20 mL Wasser, 10 mL Essigsäure) verwendet, welche im Folgenden mit „PL4“ bezeichnet wird.

Säulenchromatographie:

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit VWR Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040-0.063 mm) durchgeführt. Bei einfachen Trennproblemen wurde unter erhöhtem Druck gearbeitet.

Größenaustauschchromatographie:

Trennungen durch Größenaustauschchromatographie wurden an einer LC-9101 Recycling Preparative HPLC ausgestattet mit einem UV-Detektor 310 bei 254 nm und einem Brechungsindex-Detektor RI-7s der Firma *Japan Analytical Industry Co.* durchgeführt. Das Gerät wurde mit Chloroform als mobile Phase und einer Flussrate von 3.5 ml/min betrieben. Die Trennung erfolgte über eine Jaigel-2H- und eine Jaigel-2.5H-Säule der Firma *Japan Analytical Industry Co.*

6.1.6 Instrumentelle Analytik

Drehwert:

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Modell 241 der Firma *Perkin-Elmer* bzw. einem Modell P-2000 der Firma *Jasco* gemessen. Die Konzentration ist in g/100 mL angegeben.

UV-Spektren:

UV-Spektren wurden mit einem UV-Spektrometer Modell Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* bzw. einem Spectrophotometer V-630 der Firma *Jasco* aufgenommen.

IR-Spektren:

IR-Spektren wurden mit einem IR-Spektrometer Modell Vector 22 der Firma *Bruker* bzw. einem Modell FT/IR-4100 der Firma *Jasco* aufgenommen. Flüssige Substanzen wurden als Film zwischen NaCl-Platten gemessen. Zur Kalibrierung diente die Polystyrolbande bei 1601 cm⁻¹.

¹H-NMR-Spektren:

Die Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit den Modellen Mercury-300 (300 MHz) und Unity-300 (300 MHz) der Firma *Varian*. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ-Skala angegeben. Als interner Standard diente das jeweils verwendete Lösungsmittel. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale werden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Quintett), sept (Septett), dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplet), td (Triplet vom Dublett), tt (Triplet vom Triplet), tq (Triplet vom Quartett), dsept (Dublett vom Septett). Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) in absteigender Größe angegeben. Die Reihenfolge der Multiplizitäten bezieht sich dabei direkt auf die Reihenfolge der Kopplungskonstanten. Im Falle diastereotoper Protonen kennzeichnet ein tiefgestelltes „a“ das hochfeldverschobene und ein tiefgestelltes „b“ das tieffeldverschobene Signal. Unsichere Zuordnungen sind mit dem Index * gekennzeichnet.

¹³C-NMR-Spektren:

Die Aufnahme von ¹³C-NMR-Spektren erfolgte mit den Modellen Mercury-300 (75 MHz), Unity-300 (76 MHz) und Inova-500 (126 MHz) der Firma *Varian*. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente das jeweils verwendete Lösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind den ¹H-breitbandentkoppelten Spektren entnommen. Im Falle diastereotoper Kohlenstoffatome kennzeichnet ein tiefgestelltes „a“ das hochfeldverschobene und ein tiefgestelltes „b“ das tieffeldverschobene Signal.

Massenspektren:

DCI-Spektren wurden mit einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan* aufgenommen. Die Messung der ESI-Spektren erfolgte an einem Triplett-Quadrupol-Instrument TSQ 7000 oder einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan*. ESI-HRMS-Spektren wurden an einem 7 Tesla-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma *Bruker* aufgenommen, welches mit einer Apollo-Quelle der Firma *Bruker* und einer Spritzenpumpe 74900 Series der Firma *Cole-Palmer* ausgestattet ist.

LC-MS:

Die Trennung der Analysensubstanz erfolgte an einer Synergi-Säule (4 μ m, MAX-RP, 150 x 2 mm) der Firma *Phenomenex*, welche mit einem 851-AS Autosampler der Firma *Jasco* und einer Rheos 4000 Pumpe von *Flux Instruments* betrieben wurde. Zur Trennung wurde ein Methanol/Wasser-Gradient (0 min: H₂O/CH₃OH 70:30 → 15 min: CH₃OH → 23 min: H₂O/CH₃OH 70:30) mit einem Fluss von 0.3 mL/min verwendet. Die Detektion erfolgte mittels eines UV-Detektors Surveyor PDA Detector der Firma *Finnigan* und einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan*.

HPLC:

Die Reinigung durch HPLC erfolgte an einer semipräparativen LiChrosorb RPselect B Säule der Firma *Merck* welche mit zwei Pumpen des Typs PU-1587 Intelligent Prep. Pump der Firma *Jasco* betrieben wurde. Die Detektion erfolgte durch einen UV-1575 Intelligent UV/VIS Detektor der Firma *Jasco*.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Oxim-Derivaten (AAV 1)

Die Reaktion wurde unter Argon als Schutzgas durchgeführt, um Feuchtigkeit auszuschließen. Eine Lösung von 1.0-5.0 Äq des Hydroxylaminhydrochlorids und 1.0 Äq des Aldehyds in einem Gemisch aus abs. Ethanol und abs. Pyridin (3 mL pro mmol Aldehyd, 1:1) mit frisch aktiviertem Molsieb 3 Å wurde 48-72 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vom Molsieb abfiltriert und der Rückstand mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Hydroxylamin-Derivaten (AAV 2)

Variante I:

Zu einer Lösung von 1.0 Äq des Oxims und einer Spatelspitze Methylorange als Indikator in Methanol (3 mL pro mmol Oxim) wurden abwechselnd portionsweise 1.5-10.5 Äq Natriumcyanoborhydrid und 1 M methanolische Salzsäure gegeben, bis die Lösung dauerhaft milchig pink war. Es wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung mit Triethylamin neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Variante II:

Abweichend von *Variante I* wurde Isopropanol anstelle von Methanol als Lösungsmittel verwendet.

6.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N,N,N'*-geschützten Hydroxyguanidin-Derivaten (AAV 3)

Variante I:

Zu 1.0 Äq *O*-geschütztem Hydroxylamin wurde unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur 1.0 Äq Triethylamin (2 M in abs. Tetrahydrofuran, 5 mL pro mmol Hydroxylamin) gegeben und 15 min gerührt. Es wurde eine Lösung von 2.0 Äq Guanidinylierungsreagenz in abs. Tetrahydrofuran (5 mL pro mmol Hydroxylamin) zugegeben und 72 h gerührt. Die Lösung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL pro mmol Hydroxylamin) versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, durch eine kurze Schicht Celite filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Variante II:

Zu einer Lösung von 1.0 Äq *O*-geschütztem Hydroxylamin in abs. Tetrahydrofuran (5 mL pro mmol Hydroxylamin) wurde unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur eine Lösung von

1.0 Äq Guanidinylierungsreagenz in abs. Tetrahydrofuran (5 mL pro mmol Hydroxylamin) gegeben und 72 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt.

6.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acylierung von Hydroxyleucin-Derivaten (AAV 4)

Zu einer Lösung von 1.0 Äq Alkohol, 1.5 Äq Säure und 2.4 Äq 4-Dimethylaminopyridin in abs. Tetrahydrofuran (ca. 35 mL/mmol) wurden unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur 2.4 Äq *N,N*-Diisopropylcarbodiimid gegeben und für die angegebene Zeit gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 0.5 M Salzsäure (ca. 175 mL/mmol) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x ca. 175 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

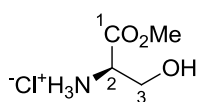
6.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Guanidinylierung mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (AAV 5)

Zu einer Lösung von 1.0 Äq Hydroxylamin und 2.4 Äq Triethylamin in abs. *N,N*-Dimethylformamid wurden unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur 1.4 Äq 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid gegeben. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt.

6.3 Synthesen

6.3.1 Synthese des Aminoalkohols 33

6.3.1.1 D-Serinmethylesterhydrochlorid 50

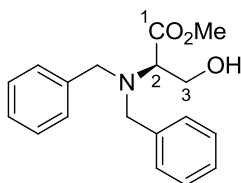


Zu abs. Methanol (12 mL) wurde bei 0 °C langsam Acetylchlorid (2.10 mL, 2.31 g, 29.5 mmol, 3.1 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 20 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde D-Serin (1.00 g, 9.52 mmol, 1.0 Äq) portionsweise zugegeben. Die Lösung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Ausbeute: 1.37 g (8.81 mmol, 93 %) eines weißen Feststoffs.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 160$ °C (Zersetzung); **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6): 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 3-H₂), 4.06 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 2-H), 5.60 (bs, 1H, OH), 8.62 (bs, 3H, NH₃⁺); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO- d_6): 52.62 (OCH₃), 54.37 (C-2), 59.38 (C-3), 168.36 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3343, 2918, 1744, 1509, 1241, 1093, 1038, 966, 565; **Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = -4.2^\circ$ (c = 1.0, CH₃OH); **MS (DCI):** m/z (%) (für C₄H₉NO₃) = 120.0 (85) [M+H]⁺, 137.1 (100) [M+NH₄]⁺; C₄H₁₀ClNO₃ (155.58)

6.3.1.2 N,N-Dibenzyl-D-serinmethylester 51

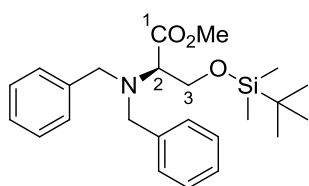


Zu einer Lösung von **50** (13.0 g, 83.6 mmol, 1.0 Äq) und Kaliumcarbonat (57.7 g, 0.418 mol, 5.0 Äq) in Acetonitril (200 mL) wurde Benzylbromid (25 mL, 36 g, 0.21 mol, 2.5 Äq) getropft. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (200 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 21.8 g (72.9 mmol, 87 %) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.43; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6): 3.36 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 2-H), 3.57 (d, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Hz, 2 x CH_aCH_bPh), 3.61-3.70 (m, 1H, 3-H_a), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.75-3.86 (m, 1H, 3-H_b), 3.82 (d, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Hz, 2 x CH_aCH_bPh), 4.72 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, OH), 7.17-7.42 (m, 10H, Ph-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO- d_6): 50.89 (OCH₃), 54.60 (CH₂Ph), 60.28 (C-3), 63.06 (C-2), 126.80 (C_{tert}-Ph), 128.09 (C_{tert}-Ph), 128.29 (C_{tert}-Ph), 139.42 (C_{quart}-Ph), 171.45 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3449, 1728, 1195, 1041, 1028, 745, 734, 697; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.31); **Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = +131.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃); **MS (ESI):** m/z = 300.2 [M+H]⁺, 322.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₈H₂₁NO₃ (299.36) ber.: 300.1594 [M+H]⁺, gef.: 300.1600.

6.3.1.3 *N,N*-Dibenzyl-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*D*-serinmethylester **49**

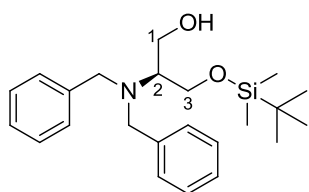


Eine Lösung von **51** (3.90 g, 13.0 mmol, 1.0 Äq), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (3.23 g, 21.4 mmol, 1.6 Äq) und Imidazol (1.46 g, 21.4 mmol, 1.6 Äq) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (18 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre 24 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser (30 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.41 g (10.7 mmol, 82 %) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 10:1) = 0.41; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): -0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.83 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 3.53 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 2-H), 3.67 (d, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, 2 x $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Ph}$), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.80-4.03 (m, 2H, 3- H_2), 3.93 (d, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Ph}$), 7.10-7.45 (m, 10H, Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl_3): -5.68 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -5.62 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.10 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 25.73 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 51.07 (OCH_3), 55.41 (CH_2Ph), 62.66 (C-3), 62.93 (C-2), 126.87 ($\text{C}_{\text{tert-Ph}}$), 128.17 ($\text{C}_{\text{tert-Ph}}$), 128.67 ($\text{C}_{\text{tert-Ph}}$), 139.84 ($\text{C}_{\text{quart-Ph}}$), 172.00 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2928, 1734, 1253, 1101, 1075, 834, 775, 743, 731, 696; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 205 nm (4.31); **Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = +54.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 414.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ (413.63), ber.: 414.2459 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 414.2461.

6.3.1.4 (2*S*)-2-Dibenzylamino-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-propan-1-ol **52**



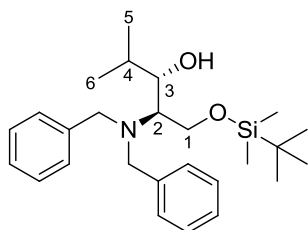
Zu einer Lösung von **49** (2.00 g, 4.84 mmol, 1.0 Äq) in abs. Diethylether (46 mL) wurde bei 0 °C unter Argon-Atmosphäre Lithiumborhydrid (2 M in Tetrahydrofuran, 9.70 mL, 19.4 mmol, 4.0 Äq) gegeben. Anschließend wurde bei 0 °C portionsweise Methanol (0.78 mL, 0.62 g, 19 mmol, 4.0 Äq) zugetropft. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde die Lösung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Bei Raumtemperatur wurde ges. Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde am Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 1.67 g (4.32 mmol, 89 %) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.33; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6): 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 2.73 (tt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 2-H), 3.46-3.66 (m, 2H, 1- H_2), 3.68-3.86 (m, 2H, 3- H_2), 3.74-3.80 (m,

4H, CH₂Ph), 4.34 (t, 1H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, OH), 7.12-7.48 (m, 10H, Ph-H); ¹³C-NMR: δ [ppm] (75 MHz, DMSO-d₆): -5.64 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.60 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 17.74 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 25.70 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 54.22 (CH₂Ph), 59.24 (C-1), 60.31 (C-2), 61.55 (C-3), 126.43 (C_{tert}-Ph), 127.91 (C_{tert}-Ph), 128.15 (C_{tert}-Ph), 140.62 (C_{quart}-Ph); **MS (ESI)**: *m/z* = 386.3 [M+H]⁺; **HRMS (ESI)**: C₂₃H₃₅NO₂Si (385.62), ber.: 386.2510 [M+H]⁺, gef.: 386.2510.

6.3.1.5 (2R,3S)-2-(Dibenzylamino)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methylpentan-3-ol 32



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.74 mL, 8.7 mmol, 2.0 Äq) in abs. Dichlormethan (16 mL) unter Argon-Atmosphäre wurde bei -78 °C abs. Dimethylsulfoxid (1.21 mL, 17.0 mmol, 4.0 Äq) getropft und 10 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Alkohol **52** (1.65 g, 4.27 mmol, 1.0 Äq) in abs. Dichlormethan (16 mL) tropfenweise zugegeben. Es wurde 1 h

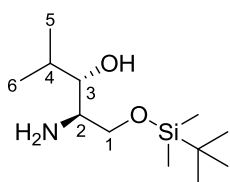
bei -78 °C gerührt und anschließend abs. Triethylamin (5.00 mL, 35.9 mmol, 8.4 Äq) langsam zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser (30 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt 30 min am Hochvakuum getrocknet.

Der erhaltene Aldehyd wurde unter Argon-Atmosphäre in abs. Diethylether (13 mL) aufgenommen und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung (2 M in Tetrahydrofuran, 4.30 mL, 8.60 mmol, 2.0 Äq) zugetropft und die Reaktionslösung 1 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) und Wasser (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 40 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 919 mg (2.15 mmol, 50 %) als klares Öl.

DC: *R_f*-Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.51; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d₆): 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.40 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 5-H₃), 0.73 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 6-H₃), 0.95 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 1.96 (qqd, 1H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 4-H), 2.66 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 2-H), 3.38 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 3-H), 3.76 (s, 4H, CH₂Ph), 3.90-4.10 (m, 2H, 3-H₂), 4.14 (d, 1H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, OH), 7.14-7.40 (m, 10H, Ph-H); ¹³C-NMR: δ [ppm] (75 MHz, DMSO-d₆): -5.59 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.52 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 15.25 (C-5), 17.79 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 20.20 (C-6), 25.79 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 29.17 (C-4), 54.50 (CH₂Ph), 59.42 (C-2), 61.23 (C-1), 73.65 (C-3), 126.52 (C_{tert}-Ph), 127.91 (C_{tert}-Ph), 128.60 (C_{tert}-Ph), 140.40 (C_{quart}-Ph); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3492, 2953, 1453, 1362, 1253, 1066, 834, 775, 745, 697; Drehwert: [α]²⁰_D = -40.6° (c = 1.1, CHCl₃); **MS (ESI):** *m/z* = 428.3 [M+H]⁺, 450.3 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₆H₄₁NO₂Si (427.69), ber.: 428.2979 [M+H]⁺, gef.: 428.2976.

6.3.1.6 (2R,3S)-2-Amino-1-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4-methylpentan-3-ol 33



Zu einer Lösung von Aminoalkohol **32** (900 mg, 2.10 mmol, 1.0 Äq) in abs. Methanol (30 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre *Pearlmans* Katalysator (20 %, 310 mg, 0.221 mmol, 0.1 Äq) gegeben. Anschließend wurde unter DC-Kontrolle (PE/EtOAc 6:1) 5 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Die Lösung wurde durch Celite

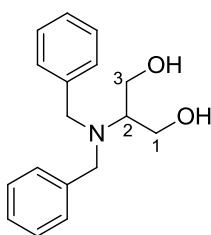
filtriert und mit warmem Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Zu analytischen Zwecken wurde eine Probe säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 519 mg (2.10 mmol, quant.) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1) = 0.12; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 51^\circ\text{C}$; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d₆): 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.81 (d, 3H, ³ $J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 5-H₃), 0.86 (d, 3H, ³ $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 6-H₃), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 1.26 (bs, 2H, NH₂), 1.84 (qqd, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 4-H), 2.62 (dt, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, 2-H), 3.38 (dd, 1H, ² $J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 1-H_a), 3.77 (dd, 1H, ² $J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, 1-H_b), 4.20 (bs, 1H, OH); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO-d₆): -5.40 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.38 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 16.24 (C-5), 17.88 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 19.93 (C-6), 25.76 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 28.78 (C-4), 54.44 (C-2), 65.69 (C-1), 76.22 (C-3); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3356, 2953, 2928, 1471, 1254, 1095, 836, 775; **Drehwert:** $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +14.4$ (c = 1.7, CH₃OH); **MS (ESI):** $m/z = 248.2$ [M+H]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₂H₂₉NO₂Si (247.45), ber.: 248.2040 [M+H]⁺, gef.: 248.2046.

6.3.2 Synthese der HPLC-Referenz 54

6.3.2.1 2-(N,N-Dibenzylamino)-1,3-propandiol 56



Zu einer Lösung von 2-Aminopropan-1,3-diol (299 mg, 3.28 mmol, 1.0 Äq) in Acetonitril (10 mL) wurden Kaliumcarbonat (2.27 g, 16.4 mmol, 5.0 Äq) und Benzylbromid (0.98 mL, 1.4 g, 8.3 mmol, 2.5 Äq) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL)

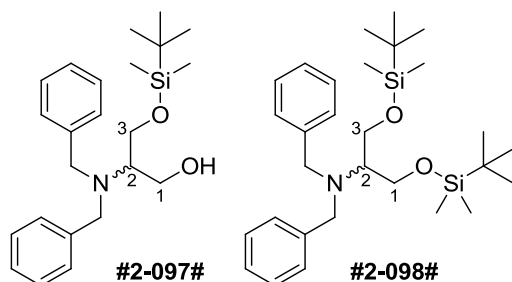
extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 716 mg (2.64 mmol, 80 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.20; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 113^\circ\text{C}$; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): 2.30 (bs, 2H, OH), 2.93 (tt, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 2-H), 3.37 (dd, 2H, ² $J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1-H_a, 3-H_a), 3.48 (dd, 2H, ² $J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1-H_b, 3-H_b), 3.53-3.66 (m, 4H,

CH₂Ph), 7.01-7.32 (m, 10H, Ph-H); ¹³C-NMR: δ [ppm] (76 MHz, C₆D₆): 54.37 (CH₂Ph), 60.15 (C-1, C-3), 60.26 (C-2), 127.37 (C_{tert}-Ph), 128.69 (C_{tert}-Ph), 129.23 (C_{tert}-Ph), 140.11 (C_{quart}-Ph); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3245, 1493, 1451, 1049, 1025, 999, 741, 730, 695; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ε) = 206 nm (4.28), 259 nm (2.77); **MS (ESI):** m/z = 272.2 [M+H]⁺, 294.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₇H₂₁NO₂ (271.35), ber.: 294.1465 [M+Na]⁺, gef.: 294.1466.

6.3.2.2 3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(N,N-dibenzylamino)-propanol **54**



Eine Lösung von **56** (600 mg, 2.21 mmol, 1.0 Äq), Imidazol (168 mg, 2.47 mmol, 1.1 Äq) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (368 mg, 2.44 mmol, 1.1 Äq) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (3 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL)

beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 361 mg (0.936 mmol, 43 %, 52 % bezogen auf reisoliertes Edukt) monosilylierte Verbindung **54** als klares Öl, 300 mg (0.600 mmol, 27 %, 33 % bezogen auf reisoliertes Edukt) disilylierte Verbindung **57** als klares Öl sowie 105 mg (0.387 mmol, 18 %) Edukt **56**.

Analytische Daten für **54**:

DC: R_F-Wert (PE/EtOAc 10:1) = 0.16; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): -0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.00 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.93 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 2.56 (bs, 1H, OH), 3.04 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2-H), 3.47-3.64 (m, 4H, 1-H₂, 3-H₂), 3.59 (d, 2H, ³J_{HH} = 13.5 Hz, CH_aH_bPh), 3.81 (d, 2H, ³J_{HH} = 13.5 Hz, CH_aH_bPh), 7.03-7.11 (m, 2H, Ph-H), 7.12-7.21 (m, 4H, Ph-H), 7.28-7.35 (m, 4H, Ph-H); ¹³C-NMR: δ [ppm] (75 MHz, C₆D₆): -5.51 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.48 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.28 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 26.03 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 54.63 (CH₂Ph), 59.88, 61.46 (C-1, C-3), 60.33 (C-2), 127.33 (C_{tert}-Ph), 128.67 (C_{tert}-Ph), 129.21 (C_{tert}-Ph), 140.32 (C_{quart}-Ph); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1252, 1090, 1070, 1026, 834, 775, 744, 726, 696; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ε) = 205 nm (4.29); **MS (ESI):** m/z = 386.25 [M+H]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₃H₃₅NO₂Si (385.62), ber.: 386.2510 [M+H]⁺, gef.: 386.2507.

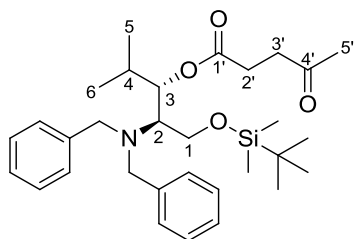
Analytische Daten für **57**:

DC: R_F-Wert (PE/EtOAc 10:1) = 0.68; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.97 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 3.05 (tt, 1H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 2-H), 3.84 (dd, 2H, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1-H_a, 3-H_a), 3.89 (dd, 2H, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1-H_b, 3-H_b), 3.91 (s, 4H, CH₂Ph), 7.06-7.13 (m, 2H, Ph-H), 7.18-7.25 (m, 4H, Ph-H), 7.46-7.53 (m, 4H, Ph-H); ¹³C-NMR: δ [ppm] (75 MHz, C₆D₆): -5.37 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.35 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.38 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 26.12

(Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 55.88 (CH₂Ph), 60.64 (C-2), 62.14 (C-1, C-3), 127.04 (C_{tert}-Ph), 128.47 (C_{tert}-Ph), 128.92 (C_{tert}-Ph), 141.32 (C_{quart}-Ph); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1253, 1090, 833, 773, 742, 696; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 205 nm (4.27); **MS (ESI):** m/z = 500.34 [M+H]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₉H₄₉NO₂Si₂ (499.88), ber.: 500.3375 [M+H]⁺, gef.: 500.3373.

6.3.3 Versuchte (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucin-Synthese mit Lävulinylschutzgruppe

6.3.3.1 (2*R*,3*S*)-2-(Dibenzylamino)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-lävulinyl-4-methylpentan 61



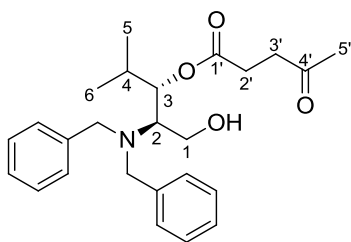
Eine Lösung von Lävulinsäure (0.21 mL, 2.1 mmol, 2.9 Äq) und 4-Dimethylaminopyridin (255 mg, 2.08 mmol, 3.0 Äq) in abs. Dichlormethan (7.5 mL) wurde 10 min bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde Diisopropylcarbodiimid (0.32 mL, 2.1 mmol, 3.0 Äq) zugetropft und weitere 5 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von **32** (298 mg,

0.697 mmol, 1.0 Äq) in abs. Dichlormethan (7.5 mL) zugetropft und 14 h gerührt, währenddessen sich die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte. Die Lösung wurde durch eine kurze Schicht Kieselgel (EtOAc) filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 303 mg (0.576 mmol, 82 %) als schwach gelber Feststoff.

DC: R_F-Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.29; **Schmelzpunkt:** T_{Smp} = 67 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): 0.29 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.30 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.73 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 5-H₃), 0.98 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 6-H₃), 1.15 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.68 (s, 3H, 5'-H₃), 2.15 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 17.9 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 3'-H_a), 2.24-2.56 (m, 4H, 2'-H₂, 3'-H_b, 4-H), 3.33 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 2-H), 3.97 (d, 2H, ³J_{HH} = 13.6 Hz, CH_aH_bPh), 4.06 (d, 2H, ³J_{HH} = 13.6 Hz, CH_aH_bPh), 4.12 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1-H_a), 4.18 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1-H_b), 5.44 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, 3-H), 7.13-7.33 (m, 6H, Ph-H), 7.50-7.59 (m, 4H, Ph-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, C₆D₆): -5.39 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.35 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 15.81 (C-5), 18.41 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 20.35 (C-6), 26.24 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 28.13 (C-2'), 29.13 (C-5'), 29.23 (C-4), 37.49 (C-3'), 55.49 (CH₂Ph), 58.68 (C-2), 61.34 (C-1), 76.57 (C-3), 127.18 (C_{tert}-Ph), 127.86 (C_{tert}-Ph), 128.49 (C_{tert}-Ph), 129.58 (C_{tert}-Ph), 140.71 (C_{quart}-Ph), 172.23 (C-1'), 204.58 (C-4'); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1718, 1361, 1215, 1156, 1115, 1080, 973, 856, 840, 775, 745, 697; **UV:** keine Absorption im Messbereich; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_D = -18.1^\circ$ (c = 1.5, CHCl₃); **MS (ESI):** m/z = 526.3 [M+H]⁺, 548.3 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₃₁H₄₇NO₄Si (525.79), ber.: 526.3347 [M+H]⁺, gef.: 526.3342.

6.3.3.2 (2R,3S)-2-(Dibenzylamino)-3-lävulinyloxy-4-methylpentan-1-ol 59



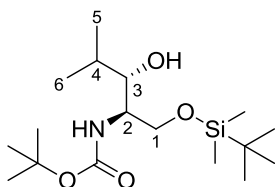
Zu einer Lösung von **61** (100 mg, 0.190 mmol, 1.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (8 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre Salzsäure (1.0 M in abs. Methanol, 1.90 mL, 1.90 mmol, 10.0 Äq) getropft und die Reaktionslösung 23 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 78 mg (0.19 mmol, quant.) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 2:1) = 0.24; **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, C_6D_6): 0.71 (d, 3H, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, 5-H₃), 0.81 (d, 3H, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, 6-H₃), 1.57 (s, 3H, 5'-H₃), 1.98 (ddd, 1H, $^2J_{HH} = 17.0$ Hz, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, $^3J_{HH} = 3.7$ Hz, 3'-H_a), 2.09 (qqd, 1H, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, 4-H), 2.11-2.27 (m, 3H, 2'-H₂, 3'-H_b), 3.02 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 2-H), 3.70 (d, 2H, $^2J_{HH} = 13.7$ Hz, CH_aH_bPh), 3.78 (d, 2H, $^2J_{HH} = 13.7$ Hz, CH_aH_bPh), 3.96 (d, 2H, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 1-H₂), 5.40 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, 3-H), 7.03-7.09 (m, 2H, Ph-H), 7.13-7.19 (m, 4H, Ph-H), 7.30-7.36 (m, 4H, Ph-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, C_6D_6): 16.53 (C-5), 19.96 (C-6), 28.10 (C-2'), 29.02 (C-5'), 29.82 (C-4), 37.50 (C-3'), 54.59 (CH₂Ph), 58.07 (C-1), 59.39 (C-2), 75.52 (C-3), 127.31 (C_{tert}-Ph), 127.91 (C_{tert}-Ph), 128.29 (C_{tert}-Ph), 128.62 (C_{tert}-Ph), 129.45 (C_{tert}-Ph), 140.16 (C_{quart}-Ph), 172.82 (C-1'), 205.21 (C-4'); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1716, 1363, 1207, 1158, 1043, 1026, 747, 733, 698; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.29); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_D = +2.8^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃); **MS (ESI):** $m/z = 412.2$ [M+H]⁺, 434.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₅H₃₃NO₄ (411.53), ber.: 412.2481 [M+H]⁺, gef.: 412.2482.

6.3.4 Synthese der (2S,3S)-3-Hydroxyleucinester 31a,b

6.3.4.1 (2R,3S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methylpentan-3-ol 62

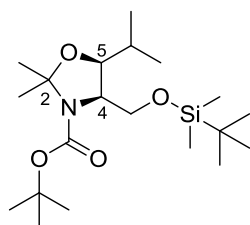


Zu einer Lösung von **33** (500 mg, 2.02 mmol, 1.0 Äq) in Tetrahydrofuran (4 mL) und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) wurde bei 0 °C Di-tert-butyldicarbonat (885 mg, 4.05 mmol, 2.0 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 19 h bei Raumtemperatur gerührt, währenddessen sich die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließend wurde mit Wasser (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 554 mg (1.59 mmol, 79 %) als schwach gelbes Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 9:1) = 0.17; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C_6D_6): -0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.76 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 5-H₃), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 1.07 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6-H₃), 1.47 (s, 9H, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.65-1.80 (m, 1H, 4-H), 2.77 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, OH), 3.21-3.33 (m, 1H, 3-H), 3.76-3.93 (m, 3H, 1-H₂, 2-H), 5.30 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, NH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, C_6D_6): -5.65 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.62 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.25 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.37 (C-6), 19.39 (C-5), 25.92 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.48 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.71 (C-4), 52.49 (C-2), 63.79 (C-1), 78.85 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.92 (C-3), 155.56 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3448, 2929, 1697, 1498, 1471, 1365, 1252, 1168, 1099, 1069, 1005, 835, 776; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -19.1^\circ$ ($c = 1.1$, CH_3OH); **MS (ESI):** $m/z = 348.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 370.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ (347.57), ber.: 370.2384 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 370.2386.

6.3.4.2 (4R,5S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin 63

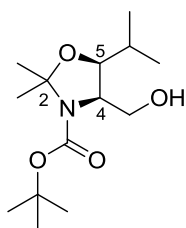


Eine Suspension von **62** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq), (\pm)-Campher-sulfonsäure (5 mg, 0.02 mmol, 0.15 Äq) und Magnesiumsulfat (60 mg) in 2,2-Dimethoxypropan (1 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre für 24 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 12:1) gereinigt.

Ausbeute: 52 mg (0.13 mmol, 93 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 9:1) = 0.52; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C): 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.43-1.47 (m, 15H, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 10-H₃, 2 x 2-CH₃), 1.99 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.53 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 4- CH_aH_b), 3.62 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, 5-H), 3.75 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 4- CH_aH_b), 3.80-3.88 (m, 1H, 4-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C): -6.22 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -6.17 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.28 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.96 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.14 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.16 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.02 (C-7), 27.60 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2 x 2-CH₃), 59.26 (C-4), 60.05 (4-CH₂), 78.48 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.25 (C-5), 90.89 (C-2), 150.50 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2960, 1703, 1382, 1257, 1088, 1051, 1012, 794; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -9.2^\circ$ ($c = 0.60$, CH_3OH); **MS (ESI):** $m/z = 388.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 410.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$ (387.63), ber.: 410.2697 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 410.2699.

6.3.4.3 (4*R*,5*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-4-hydroxymethyl-5-isopropyl-2,2-dimethyl-oxazolidin 64

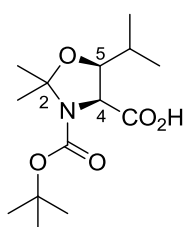


Eine Lösung von **63** (49 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq) und Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-trihydrat (60 mg, 0.19 mmol, 1.5 Äq) in Tetrahydrofuran (1 mL) wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 29 mg (0.11 mmol, 80 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.15; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 65\text{ °C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 0.96 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, CH(CH $_3$) $_2$), 0.97 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, CH(CH $_3$) $_2$), 1.44 (s, 9H, NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 1.46 (s, 6H, 2 x 2-CH $_3$), 2.01 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, CH(CH $_3$) $_2$), 3.42 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.8\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5\text{ Hz}$, 4-CH $_a$ H $_b$), 3.60 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.8\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.8\text{ Hz}$, 4-CH $_a$ H $_b$), 3.61 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 4.7\text{ Hz}$, 5-H), 3.79-3.88 (m, 1H, 4-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 18.80 (CH(CH $_3$) $_2$), 19.26 (CH(CH $_3$) $_2$), 23.39 (2-CH $_3$), 23.47 (2-CH $_3$), 25.98 (CH(CH $_3$) $_2$), 27.63 (NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 58.88 (4-CH $_2$), 59.52 (C-4), 78.40 (NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 81.41 (C-5), 90.86 (C-2), 150.85 (NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$); **IR (ATR):** ν (cm $^{-1}$) = 3402, 29.62, 1692, 1660, 1405, 1389, 1363, 1173, 1128, 1065, 1042; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -4.6^\circ$ ($c = 0.52$, CH $_3$ CN); **MS (ESI):** $m/z = 274.2$ [M+H] $^+$, 296.2 [M+Na] $^+$; **HRMS (ESI):** C $_{14}$ H $_{27}$ NO $_4$ (273.37), ber.: 296.1832 [M+Na] $^+$, gef.: 296.1840.

6.3.4.4 (4*S*,5*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-4-carbon-säure 66



Zu einer Lösung von **64** (200 mg, 0.732 mmol, 1.0 Äq) und Natriumperiodat (545 mg, 2.55 mmol, 3.5 Äq) in einem Gemisch aus Acetonitril (8 mL), Tetrachlormethan (4 mL) und Wasser (4 mL) wurde bei 0 °C Ruthenium(III)chlorid (16 mg, 77 μmol , 0.1 Äq) gegeben und 4 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M Salzsäure (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die

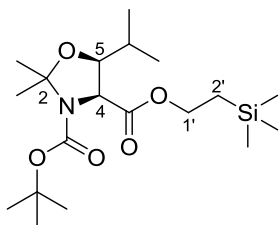
vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 172 mg (0.599 mmol, 82 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.27; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 0.97 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, CH(CH $_3$) $_2$), 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, CH(CH $_3$) $_2$), 1.41 (s, 9H, NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 1.46 (s, 3H, 2-CH $_3$), 1.60 (s, 3H, 2-CH $_3$), 1.70 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, CH(CH $_3$) $_2$), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, 5-H), 4.24 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, 4-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 18.41 (CH(CH $_3$) $_2$), 18.70 (CH(CH $_3$) $_2$), 23.61 (2-CH $_3$), 24.66 (2-CH $_3$), 27.55 (NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 27.94 (CH(CH $_3$) $_2$), 61.53 (C-4), 78.70 (NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 80.75 (C-5), 92.54 (C-2), 150.32 (NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 170.63 (CO $_2$ H); **IR (ATR):** ν (cm $^{-1}$) = 3141, 2973, 1747, 1709, 1670,

1417, 1365, 1183, 1162, 1127, 1091, 884; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -5.33^{\circ}$ ($c = 0.42$, CH_3OH); **MS (ESI):** $m/z = 310.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (287.35), ber.: 310.1625 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 310.1624.

6.3.4.5 (4S,5S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin-4-carbon-säuretrimethylsilylester 67a



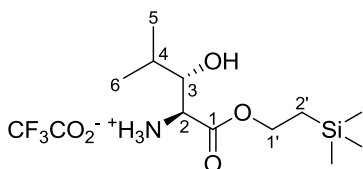
Zu einer Lösung von **66** (20 mg, 70 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$), 2-Trimethylsilylethanol (50 μL , 41 mg, 0.35 mmol, 5.0 $\text{\AA}q$) und 4-Dimethylaminopyridin (13 mg, 0.11 mmol, 1.5 $\text{\AA}q$) in abs. Tetrahydrofuran (1 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre Diisopropylcarbodiimid (20 μL , 16 mg, 0.13 mmol, 1.8 $\text{\AA}q$) gegeben und die Reaktionslösung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

Reaktionslösung wurde mit 0.5 M Salzsäure (5 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (52 μmol , 74 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 20:1) = 0.28; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6 , 100 $^{\circ}\text{C}$): 0.06 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.99 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $2'\text{-H}_2$), 1.40 (bs, 9H, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 (s, 3H, 2- CH_3), 1.52-1.68 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.63 (s, 3H, 2- CH_3), 3.86 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 5-H), 4.18 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $1'\text{-H}_2$), 4.31 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 4-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-d_6 , 100 $^{\circ}\text{C}$): -2.23 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 16.69 (C-2'), 18.29 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.69 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.56 (2- CH_3), 24.64 (2- CH_3), 27.52 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.88 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 61.53 (C-5), 61.95 (C-1'), 78.87 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.86 (C-4), 92.71 (C-2), 150.10 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 169.32 (4-CO₂); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1708, 1365, 1248, 1162, 1126, 1088, 1052, 1026, 884, 737; **UV:** keine Absorption im Messbereich; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -2.3^{\circ}$ ($c = 0.19$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 388.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 410.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$ (387.59), ber.: 410.2333 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 410.2333.

6.3.4.6 (2S,3S)-3-Hydroxyleucintrimethylsilylester-hydrotrifluoracetat 31a

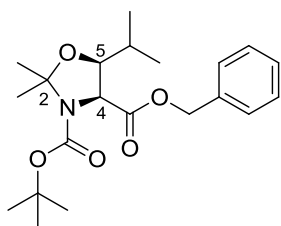


Eine Lösung von **67a** (34 mg, 88 μmol) in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure (1 mL) und Dichlormethan (9 mL) wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Toluol (5 mL) verdünnt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde am Hoch-

vakuum getrocknet und ohne weitere Aufarbeitung von Martin Büschleb eingesetzt.^[60]

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (300 MHz, CD_3OD): 0.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.90-1.17 (m, 8H, 5- H_3 , 6- H_3 , $2'\text{-H}_2$), 1.85-2.08 (m, 1H, 4-H), 3.39-3.50 (m, 1H, 3-H), 4.09-4.18 (m, 1H, 2-H), 4.28-4.41 (m, 2H, $1'\text{-H}_2$); **MS (ESI):** $m/z = 248.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 270.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_5\text{Si}$ (361.43), ber.: 248.1676 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef.: 248.1678.

6.3.4.7 (4*S*,5*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin-4-carbonsäurebenzylester 67b



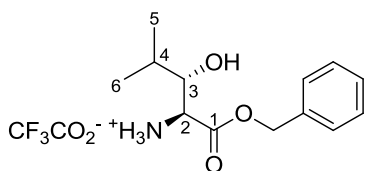
Zu einer Lösung von **66** (235 mg, 0.819 mmol, 1.0 Äq) und Cäsiumcarbonat (803 mg, 2.46 mmol, 3.0 Äq) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (12 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre Benzylbromid (0.97 mL, 1.4 g, 8.2 mmol, 9.9 Äq) gegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (50 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1) vorgereinigt und anschließend durch Größenaustauschchromatographie gereinigt.

Ausbeute: 252 mg (0.668 mmol, 82%) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 19:1) = 0.34; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): 0.93 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, CH(CH $_3$) $_2$), 0.94 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, CH(CH $_3$) $_2$), 1.37 (bs, 9H, NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 1.48 (s, 3H, 2-CH $_3$), 1.51-1.66 (m, 1H, CH(CH $_3$) $_2$), 1.61 (s, 3H, 2-CH $_3$), 3.87 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 5-H), 4.41 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 4-H), 5.11-5.22 (m, 2H, CH $_2$ Ph), 7.30-7.42 (m, 5H, Ph-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): 18.13 (CH(CH $_3$) $_2$), 18.43 (CH(CH $_3$) $_2$), 23.72 (2-CH $_3$), 24.74 (2-CH $_3$), 27.36 (NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 27.68 (CH(CH $_3$) $_2$), 61.53 (C-4), 65.58 (CH $_2$ Ph), 79.06 (NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$), 80.68 (C-5), 92.62 (C-2), 127.24 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 127.44 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 127.62 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 127.75 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 135.08 (C $_{\text{quart}}$ -Ph), 169.02 (4-CO $_2$), NCO $_2$ C(CH $_3$) $_3$ nicht detektierbar; **IR (ATR):** ν (cm $^{-1}$) = 1747, 1706, 1375, 1365, 1262, 1216, 1161, 1125, 1086, 1052, 1028, 882, 697; **UV (CH $_3$ CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.06), 252 nm (2.46), 257 nm (2.51), 262 nm (2.44); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -19.3^\circ$ (c = 1.5, CHCl $_3$); **MS (ESI):** $m/z = 378.2$ [M+H] $^+$, 400.2 [M+Na] $^+$; **HRMS (ESI):** C $_{21}$ H $_{31}$ NO $_5$ (377.47), ber.: 400.2094 [M+Na] $^+$, gef.: 400.2093.

6.3.4.8 (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucinbenzylester-hydrotrifluoracetat 31b



Eine Lösung von #6-137# (256 mg, 0.678 mmol, 1.0 Äq) in Trifluoressigsäure (2.5 mL) und Dichlormethan (22.5 mL) wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Toluol (10 mL) versetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand ohne

weitere Reinigung nach Trocknung am Hochvakuum von Martin Büschleb eingesetzt.^[60]

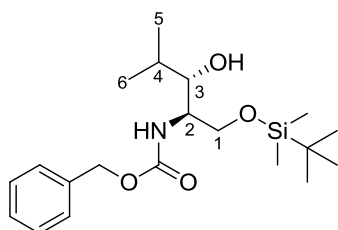
Ausbeute: 297 mg als gelbes Öl (100 % Ausbeute: 238 mg).

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CD $_3$ OD): 0.95 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 5-H $_3$), 1.00 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6-H $_3$), 1.91 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 4-H), 3.43 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 3-H), 4.22 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 2-H), 4.88 (bs, 4H, OH, NH), 5.22-5.33 (m, 2H, CH $_2$ Ph), 7.30-7.45 (m, 5H, Ph-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CD $_3$ OD): 19.34 (C-5), 19.91 (C-6), 32.29 (C-4), 56.91 (C-2), 69.02 (CH $_2$ Ph), 77.73 (C-3), 129.53 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 129.54 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 129.58

(C_{tert}-Ph), 136.21 (C_{quart}-Ph), 168.08 (C-1); **MS (ESI)**: $m/z = 238.2$ [M+H]⁺, 260.1 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI)**: C₁₅H₂₀F₃NO₅ (351.13), ber.: 238.1438 [M+H]⁺, gef.: 238.1440.

6.3.5 Synthese *O*-acylierter 3-Hydroxyleucin-Derivate

6.3.5.1 (2*R*,3*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylpentan-3-ol 71



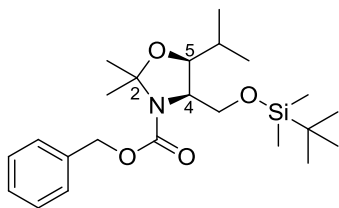
Zu einer Lösung von **33** (1.27 g, 5.13 mmol, 1.0 Äq) und Natriumcarbonat (1.63 g, 15.4 mmol, 3.0 Äq) in einem Gemisch aus Wasser (12 mL) und 1,4-Dioxan (20 mL) wurde bei 0 °C Chlorameisensäurebenzylester (1.30 mL, 1.56 g, 9.14 mmol, 1.8 Äq) gegeben und 16 h gerührt, währenddessen sich die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Die

Reaktionslösung wurde mit Wasser (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.45 g (3.80 mmol, 74 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 9:1) = 0.08; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.90 (d, 3H, ³ $J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 5-H₃), 1.03 (d, 3H, ³ $J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6-H₃), 1.66-1.82 (m, 1H, 4-H), 2.95 (d, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, OH), 3.25 (ddd, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, 3-H), 3.68-3.78 (m, 1H, 2-H), 3.84 (dd, 1H, ² $J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1-H_a), 3.98 (dd, 1H, ² $J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, 1-H_b), 5.09 (s, 2H, NCO₂CH₂Ph), 5.61 (d, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, NH), 7.24-7.38 (m, 5H, Ph-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): -5.63 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.55 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.15 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.94 (C-5), 19.29 (C-6), 25.85 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 31.84 (C-4), 51.97 (C-2), 63.60 (C-1), 66.68 (NCO₂CH₂Ph), 79.45 (C-3), 127.97 (C_{tert}-Ph), 128.00 (C_{tert}-Ph), 128.42 (C_{tert}-Ph), 136.47 (C_{quart}-Ph), 155.81 (NCO₂CH₂Ph); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3442, 2954, 1700, 1503, 1470, 1252, 1214, 1098, 1066, 1005, 834, 775, 734, 695; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (6.96), 253 nm (2.19), 258 nm (2.28); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -26.9^\circ$ (c = 0.52, CHCl₃); **MS (ESI):** $m/z = 382.2$ [M+H]⁺, 404.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₀H₃₅NO₄Si (381.58), ber.: 404.2228 [M+Na]⁺, gef.: 404.2230.

6.3.5.2 (4*R*,5*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin 72

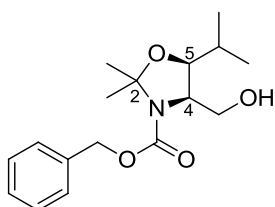


Eine Lösung von **71** (292 mg, 0.765 mmol, 1.0 Äq), (±)-Camphersulfonsäure (27 mg, 0.12 mmol, 0.15 Äq) und Magnesiumsulfat (306 mg, 2.54 mmol, 3.3 Äq) in 2,2-Dimethoxypropan (6 mL) wurde 27 h bei 50 °C unter Argon-Atmosphäre gerührt. Anschließend wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 12:1) gereinigt.

Ausbeute: 256 mg (0.607 mmol, 79 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 12:1) = 0.45; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.95 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.97 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.46 (s, 6H, 2 x 2-CH₃), 1.99 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, CH(CH₃)₂), 3.54 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 4-CH_aH_b), 3.65 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 5-H), 3.74 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 4-CH_aH_b), 3.92 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 4-H), 5.07 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, NCO₂CH_aH_bPh), 5.11 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, NCO₂CH_aH_bPh), 7.26-7.37 (m, 5H, Ph-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO- d_6 , 35 °C, Rotamere): -5.82, -5.65, -5.62 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 17.72, 17.78 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 19.47, 19.54 (CH(CH₃)₂), 19.82, 19.88 (CH(CH₃)₂), 24.29, 24.34 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 25.57, 25.65, 26.47, 26.49 (2 x 2-CH₃), 27.45 (CH(CH₃)₂), 59.23, 59.74 (C-4), 59.90, 60.60 (4-CH₂), 65.72, 66.16 (NCO₂CH₂Ph), 81.33, 81.85 (C-5), 91.41, 91.61 (C-2), 127.11, 127.52, 127.68, 127.92, 128.16, 128.21 (C_{tert}-Ph), 136.38 (C_{quart}-Ph), 151.03 (NCO₂CH₂Ph); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2956, 1705, 1403, 1350, 1255, 1091, 1053, 834, 776, 696; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 253 nm (2.40), 257 nm (2.45); **Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.5^\circ$ (c = 0.48, CHCl₃); **MS (ESI):** $m/z = 422.3$ [M+H]⁺, 444.3 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₃H₃₉NO₄Si (421.65), ber.: 422.2721 [M+H]⁺, gef.: 422.2718.

6.3.5.3 (4*R*,5*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-4-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin 73

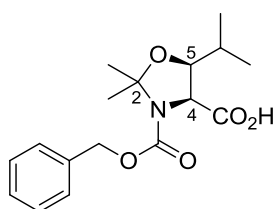


Eine Lösung von **72** (1.19 g, 2.82 mmol, 1.0 Äq) und Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (1.31 g, 4.15 mmol, 1.5 Äq) in Tetrahydrofuran (25 mL) wurde für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 821 mg (2.67 mmol, 95 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.14; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 0.96 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, 2- CH_3), 1.48 (s, 3H, 2- CH_3), 2.02 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.39-3.50 (m, 1H, 4- CH_aH_b), 3.57-3.69 (m, 1H, 4- CH_aH_b), 3.64 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, 5-H), 3.88-3.98 (m, 1H, 4-H), 4.25-4.37 (m, 1H, OH), 5.11 (s, 2H, CH_2Ph), 7.26-7.43 (m, 5H, Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 18.78 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.30 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.99 (2 x 2- CH_3), 58.72 (C-4), 59.52 (4- CH_2), 65.40 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 81.66 (C-5), 91.32 (C-2), 126.96 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 127.15 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 127.78 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 136.45 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 151.35 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3456, 2959, 1694, 1406, 1351, 1253, 1128, 1078, 1042, 766, 735, 697; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 252 nm (2.75), 257 nm (2.75); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +2.6^\circ$ ($c = 0.45$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 308.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 330.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (307.38), ber.: 308.1856 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 308.1854.

6.3.5.4 (4*S*,5*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin-4-carbonsäure 35



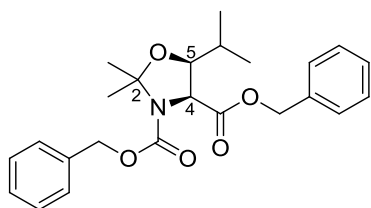
Zu einer Lösung von **73** (821 mg, 2.67 mmol, 1.0 Äq) und Natriumperiodat (2.01 g, 9.69 mmol, 3.6 Äq) in einem Gemisch aus Acetonitril (50 mL), Tetrachlormethan (25 mL) und Wasser (25 mL) wurde bei 0 °C Ruthenium(III)chlorid (57 mg, 0.27 mmol, 0.1 Äq) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit 1 M Salzsäure (50 mL) versetzt. Die wässrige

Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 561 mg (1.75 mmol, 65 %) als zähes Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 2:3) = 0.12; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, 2- CH_3), 1.63 (s, 3H, 2- CH_3), 1.72 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.88 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 5-H), 4.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 4-H), 5.00-5.18 (m, 2H, CH_2Ph), 7.25-7.42 (Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO- d_6 , 50 °C, Rotamere): 18.77, 18.79, 19.21, 19.26 (2 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.67, 24.77 (2- CH_3), 24.86, 26.03 (2- CH_3), 28.31, 28.34 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 61.26, 62.03 (C-4), 65.54, 66.28 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 80.64, 81.20 (C-5), 92.82, 93.16 (C-2), 126.65, 127.29, 127.38, 127.62, 127.96, 128.10 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 136.09, 136.37 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 150.80, 151.64 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 170.52, 170.69 (4- CO_2H); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2962, 1712, 1405, 1351, 1163, 1125, 1091, 1051, 1026, 882, 767, 737, 696; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 252 nm (2.25), 257 nm (2.30); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -12.9^\circ$ ($c = 0.89$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 320.1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (321.37), ber.: 320.1503 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, gef.: 320.1504.

6.3.5.5 (4*S*,5*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin-4-carbonsäurebenzylester **85**

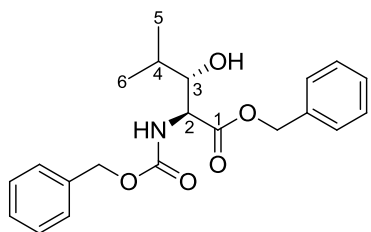


Eine Lösung von **74** (280 mg, 0.871 mmol, 1.0 Äq), Benzylbromid (1.10 mL, 1.58 g, 9.25 mmol, 10.6 Äq) und Cäsiumcarbonat (853 mg, 2.62 mmol, 3.0 Äq) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) wurde 18 h unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (150 mL) beendet und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 249 g (0.605 mmol, 70 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 9:1) = 0.26; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, CH(CH $_3$) $_2$), 0.93 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, CH(CH $_3$) $_2$), 1.49 (s, 3H, 2-CH $_3$), 1.52-1.69 (m, 1H, CH(CH $_3$) $_2$), 1.62 (s, 3H, 2-CH $_3$), 3.92 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 5-H), 4.53 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 4-H), 4.95-5.21 (m, 4H, CH $_2$ Ph), 7.18-7.45 (m, 10H, Ph-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO- d_6 , 50 °C, Rotamere): 18.60, 18.63 (CH(CH $_3$) $_2$), 19.16, 19.23 (CH(CH $_3$) $_2$), 23.65, 24.70 (2-CH $_3$), 24.80, 25.95 (2-CH $_3$), 28.13, 28.20 (C-7), 61.23, 62.03 (C-4), 65.75, 66.05, 66.14, 66.45 (CO $_2$ CH $_2$ Ph, NCO $_2$ CH $_2$ Ph), 80.79, 81.31 (C-5), 93.04, 93.38 (C-2), 126.90, 127.44, 127.67, 127.74, 127.82, 127.87, 127.91, 127.99, 128.01, 128.11 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 135.03, 135.17, 135.95, 136.09 (C $_{\text{quart}}$ -Ph), 150.62, 151.69 (NCO $_2$ CH $_2$ Ph), 169.09, 169.21 (4-CO $_2$); **IR (ATR):** ν (cm $^{-1}$) = 1746, 1712, 1403, 1347, 1262, 1216, 1161, 1124, 1088, 1052, 1027, 735, 695; **UV (CH $_3$ CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (4.24), 252 nm (2.66), 258 nm (2.72), 262 nm (2.67); **Drehwert:** $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -24.1^\circ$ ($c = 0.36$, CHCl $_3$); **MS (ESI):** $m/z = 412.2$ [M+H] $^+$, 434.2 [M+Na] $^+$; **HRMS (ESI):** C $_{24}$ H $_{29}$ NO $_5$ (411.49), ber.: 434.1938 [M+Na] $^+$, gef.: 434.1939.

6.3.5.6 (2*S*,3*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-Hydroxyleucinbenzylester **86**

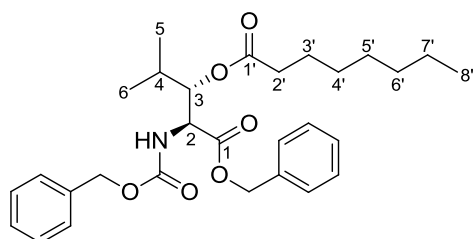


Eine Lösung von **85** (240 mg, 0.583 mmol) in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure (0.5 mL) und Chloroform (12 mL) wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Natriumhydrogen-carbonat-Lösung (50 mL) beendet und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 152 mg (0.409 mmol, 71 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.14; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 0.93 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 5- H_3), 0.95 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 6- H_3), 1.69 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 4-H), 2.54 (bs, 1H, OH), 3.47 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 3-H), 4.56 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 2-H), 5.09 (s, 2H, CH_2Ph), 5.16 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.3$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 5.20 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.3$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 5.83 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, NH), 7.24-7.38 (m, 10H, Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 18.64 (C-6), 19.14 (C-5), 31.11 (C-4), 56.66 (C-2), 67.15 (CH_2Ph), 67.28 (CH_2Ph), 78.66 (C-3), 128.00 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.10 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.13 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.34 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.40 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.47 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 134.93 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 135.96 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 155.92 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 170.57 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3425, 1704, 1498, 1214, 1187, 1173, 1050, 1005, 735, 695; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207 nm (4.17), 253 nm (2.41), 258 nm (2.50); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +3.2^\circ$ ($c = 2.3$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 372.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 394.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (371.43), ber.: 372.1805 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 372.1800.

6.3.5.7 (2*S*,3*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-*O*-octanoyl-3-hydroxyleucinbenzylester 36



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4 aus Kapitel 6.2.4 durchgeführt.

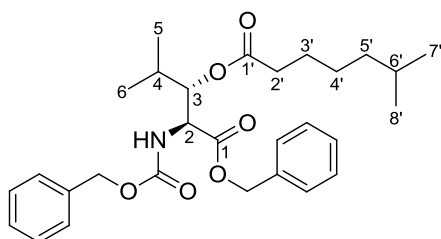
Es wurden 10 mg (27 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) **86**, 6.5 μL (41 μmol , 1.5 $\text{\AA}q$) Octansäure, 7.8 mg (64 μmol , 2.4 $\text{\AA}q$) 4-Dimethylaminopyridin, 10 μL (8.2 mg, 65 μmol , 2.4 $\text{\AA}q$) *N,N*-Diisopropyl-carbodiimid und

1 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionszeit betrug 20 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.4 mg (17 μmol , 63 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.42; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 0.86 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 8'- H_3), 0.88 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 5- H_3), 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 6- H_3), 1.16-1.35 (m, 8H, 4'- H_2 -7'- H_2), 1.44-1.59 (m, 2H, 3'- H_2), 1.98-2.19 (m, 3H, 4-H, 2'- H_2), 4.69 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 2-H), 4.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 3-H), 5.09 (s, 2H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.17 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.65 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, NH), 7.25-7.40 (m, 10H, Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 14.12 (C-8'), 18.43 (C-5), 19.24 (C-6), 22.64, 28.94, 29.12, 31.70 (C-4'-C-7'), 24.84 (C-3'), 29.44 (C-4), 34.11 (C-2'), 55.69 (C-2), 67.11 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 67.38 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 79.00 (C-3), 128.01 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.08 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.31 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.38 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.42 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.48 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 134.99 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 136.05 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 155.53 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 169.10 (C-1), 173.52 (C-1'); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1723, 1499, 1256, 1215, 1160, 1110, 1042, 1028, 1002, 736, 696; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207 nm (4.20), 252 nm (2.40), 258 nm (2.51), 262 nm (2.44); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -15.4^\circ$ ($c = 0.84$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 520.3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ (497.62), ber.: 520.2670 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 520.2664.

6.3.5.8 (2*S*,3*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-*O*-(6'-methylheptanoyl)-3-hydroxyleucinbenzylester **84**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4 aus Kapitel 6.2.4 durchgeführt.

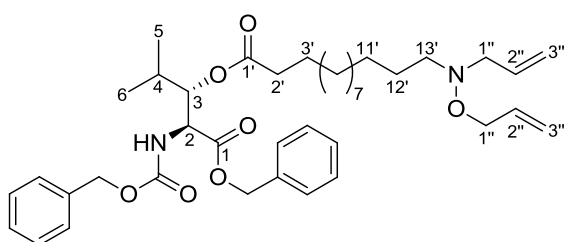
Es wurden 10 mg (27 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) **86**, 6.0 mg (42 μmol , 1.5 $\text{\AA}q$) **87**, 8.0 mg (66 μmol , 2.4 $\text{\AA}q$) 4-Dimethylaminopyridin, 10 μL (8.2 mg, 65 μmol , 2.4 $\text{\AA}q$) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid und 1 mL abs.

Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 13 mg (25 μmol , 94 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.39; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 0.84 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 7'-H₃, 8'-H₃), 0.87 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 5-H₃), 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 6-H₃), 1.06-1.31 (m, 4H, 4'-H₂, 5'-H₂), 1.40-1.59 (m, 3H, 3'-H₂, 6'-H), 1.97-2.24 (m, 3H, 4-H, 2'-H₂), 4.69 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, 2-H), 4.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, 3-H), 5.09 (s, 2H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.16 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.63 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, NH), 7.22-7.42 (m, 10H, Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 18.45 (C-5), 19.25 (C-6), 22.62, 22.64 (C-7', C-8'), 25.09 (C-3'), 26.95 (C-4'), 27.89 (C-6'), 29.44 (C-4), 34.16 (C-2'), 38.56 (C-5'), 55.70 (C-2), 67.13 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 67.39 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 79.02 (C-3), 128.03 (C_{tert}-Ph), 128.09 (C_{tert}-Ph), 128.33 (C_{tert}-Ph), 128.40 (C_{tert}-Ph), 128.43 (C_{tert}-Ph), 128.49 (C_{tert}-Ph), 135.00 (C_{quart}-Ph), 136.06 (C_{quart}-Ph), 155.54 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 169.10 (C-1), 173.52 (C-1'); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2954, 1724, 1499, 1215, 1163, 1002, 735, 695; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (4.20), 258 nm (2.91); **Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.2^\circ$ ($c = 12.4$, CH_3OH); **MS (ESI):** $m/z = 520.3$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ (497.62), ber.: 520.2670 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 520.2663.

6.3.5.9 (2*S*,3*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-*O*-(13'-(*N,O*-diallylhydroxylamin)tridecanoyl)-3-hydroxyleucinbenzylester **89**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4 aus Kapitel 6.2.4 durchgeführt.

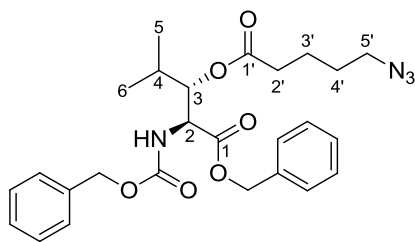
Es wurden 10 mg (27 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) **86**, 13 mg (41 μmol , 1.5 $\text{\AA}q$) **87**, 8.1 mg (66 μmol , 2.5 $\text{\AA}q$) 4-Dimethylamino-pyridin, 10 μL (8.2 mg, 65 μmol , 2.4 $\text{\AA}q$) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid und 1.35 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionszeit betrug 17 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 12.2 mg (18.0 μmol , 67 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.39; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 0.87 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 5-H₃), 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 6-H₃), 1.17-1.36 (m, 16H, 4'-H₂-11'-H₂), 1.43-1.62 (m, 4H, 3'-H₂, 12'-H₂), 1.97-2.21 (m, 3H, 4-H, 2'-H₂), 2.58-2.68 (m, 2H, 13'-H₂), 3.33 (dt, 2H,

$^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2 \text{ Hz}$, $1''_{\text{N-H}_2}$, 4.18 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2 \text{ Hz}$, $1''_{\text{o-H}_2}$), 4.69 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5 \text{ Hz}$, 2-H), 4.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5 \text{ Hz}$, 3-H), 5.09 (s, 2H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.10-5.27 (m, 4H, $3''_{\text{o-H}_2}$, $3''_{\text{N-H}_2}$), 5.16 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.63 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5 \text{ Hz}$, NH), 5.82-6.01 (m, 2H, $2''_{\text{o-H}}$, $2''_{\text{N-H}}$), 7.25-7.40 (m, 10H, Ph-H); $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 18.45 (C-5), 19.25 (C-6), 24.86, 27.29 (C-3', C-12'), 27.52, 29.18, 29.30, 29.44, 29.53, 29.65, 29.67 (C-4'-C-11'), 34.13 (C-2'), 55.70 (C-2), 58.72 (C-13'), 62.10 (C-1''_N), 67.12 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 67.39 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 74.86 (C-1''_o), 79.02 (C-3), 117.52, 117.99 (C-3''_N, C-3''_o), 128.02 (C_{tert}-Ph), 128.09 (C_{tert}-Ph), 128.32 (C_{tert}-Ph), 128.39 (C_{tert}-Ph), 128.43 (C_{tert}-Ph), 128.49 (C_{tert}-Ph), 134.12, 134.25 (C-2''_N, C-2''_o), 134.99 (C_{quart}-Ph), 136.06 (C_{quart}-Ph), 155.53 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 169.10 (C-1), 173.53 (C-1'); **IR (ATR)**: ν (cm^{-1}) = 2925, 2853, 1726, 1499, 1455, 1216, 1170, 993, 919, 733, 696; **UV (CH₃CN)**: λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.31), 258 nm (3.02); **Drehwert**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -10.4^\circ$ ($c = 1.4$, CH_3OH); **MS (ESI)**: $m/z = 679.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 701.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI)**: $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_7$ (678.90), ber.: 701.4136 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 701.4131.

6.3.5.10 (2S,3S)-N-(Benzyloxycarbonyl)-O-(5'-azidopentanoyl)-3-hydroxyleucinbenzylester **95**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4 aus Kapitel 6.2.4 durchgeführt.

Es wurden 34 mg (91 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) **86**, 26 mg (0.18 mmol, 1.5 $\text{\AA}q$) **94**, 25 mg (0.20 mmol, 2.5 $\text{\AA}q$) 4-Dimethylaminopyridin, 30 μL (24 mg, 0.19 mmol, 2.4 $\text{\AA}q$) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid und 3 mL abs.

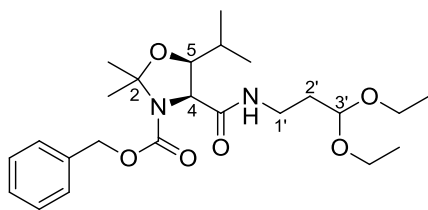
Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionszeit betrug 17 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (81 μmol , 90 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.32; **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 0.88 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$, 5-H₃), 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$, 6-H₃), 1.49-1.65 (m, 4H, 3'-H₂, 4'-H₂), 2.05 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$, 4-H), 2.10-2.23 (m, 2H, 2'-H₂), 3.22 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5 \text{ Hz}$, 5'-H₂), 4.70 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5 \text{ Hz}$, 2-H), 4.84 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5 \text{ Hz}$, 3-H), 5.09 (s, 2H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.13-5.20 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.65 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4 \text{ Hz}$, NH), 7.27-7.38 (m, 10H, Ph-H); $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 18.42 (C-5), 19.19 (C-6), 21.92 (C-3'), 28.22 (C-4'), 29.35 (C-4), 33.36 (C-2'), 51.00 (C-5'), 55.62 (C-2), 67.12 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 67.42 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 79.15 (C-3), 128.00 (C_{tert}-Ph), 128.09 (C_{tert}-Ph), 128.29 (C_{tert}-Ph), 128.35 (C_{tert}-Ph), 128.41 (C_{tert}-Ph), 128.48 (C_{tert}-Ph), 134.93 (C_{quart}-Ph), 136.02 (C_{quart}-Ph), 155.51 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 169.06 (C-1), 172.78 (C-1'); **IR (ATR)**: ν (cm^{-1}) = 2093, 1721, 1499, 1455, 1255, 1215, 1153, 1002, 737, 696; **UV (CH₃CN)**: λ_{max} (lg ϵ) = 207 nm (4.16), 258 nm (2.53); **Drehwert**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -14.7^\circ$ ($c = 2.5$, CHCl_3); **MS (ESI)**: $m/z = 497.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 519.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI)**: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$ (496.56), ber.: 497.2395 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef.: 497.2390.

6.3.6 Synthese des amidierten 3-Hydroxyleucin-Bausteins 34

6.3.6.1 (4*S*,5*S*)-*N*²-(Benzyloxycarbonyl)-*N*-(3',3'-diethoxypropan-1'-yl)-5-isopropyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-4-carbonsäureamid 76



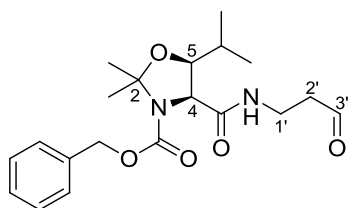
Zu einer Lösung von **35** (280 mg, 0.871 mmol, 1.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (5 mL) wurden unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur 1-Hydroxybenzotriazol (131 mg, 0.970 mmol, 1.1 Äq) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (186 mg, 0.970 mmol, 1.1 Äq) gegeben und 30 min bei Raum-

temperatur gerührt. Anschließend wurden 3,3-Diethoxy-1-aminopropan (0.18 mL, 164 mg, 1.11 mmol, 1.3 Äq) und Diisopropylethylamin (0.22 mL, 167 mg, 1.29 mmol, 1.5 Äq) zugegeben und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Ethylacetat (20 mL) zugefügt, die organische Phase mit Wasser (1 x 10 mL), 1 M Salzsäure (1 x 10 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 x 10 mL) und Wasser (1 x 10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 301 mg (0.668 mmol, 77 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 2:1) = 0.25; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 93\text{ }^\circ\text{C}$; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$): 0.93 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, CH(CH $_3$) $_2$), 0.97 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, CH(CH $_3$) $_2$), 1.12 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0\text{ Hz}$, OCH $_2$ CH $_3$), 1.13 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0\text{ Hz}$, OCH $_2$ CH $_3$), 1.48 (s, 3H, 2-CH $_3$), 1.60-1.79 (m, 3H, CH(CH $_3$) $_2$, 2'-H $_2$), 1.67 (s, 3H, 2-CH $_3$), 3.00-3.25 (m, 2H, 1'-H $_2$), 3.39-3.63 (m, 4H, OCH $_2$ CH $_3$), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, 5-H), 4.31 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, 4-H), 4.50 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5\text{ Hz}$, 3'-H), 5.03 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.8\text{ Hz}$, CH $_a$ H $_b$ Ph), 5.11 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.8\text{ Hz}$, CH $_a$ H $_b$ Ph), 7.25-7.40 (m, 5H, Ph-H), 7.41-7.49 (m, 1H, NH); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO- d_6 , 35 $^\circ\text{C}$, Rotamere): 15.22 (OCH $_2$ CH $_3$), 19.38, 19.41 (2 x CH(CH $_3$) $_2$), 23.61, 24.80 (2-CH $_3$), 25.04, 26.17 (2-CH $_3$), 27.79, 27.85 (CH(CH $_3$) $_2$), 33.22, 33.33 (C-2'), 34.67, 34.72 (C-1'), 60.55, 60.72, 60.77 (OCH $_2$ CH $_3$), 61.80, 62.57 (C-4), 65.44, 66.28 (NCO $_2$ CH $_2$ Ph), 81.02, 81.49 (C-5), 92.79, 93.11 (C-2), 100.28 (C-3'), 126.70 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 127.33 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 127.50 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 127.72 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 127.98 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 128.22 (C $_{\text{tert}}$ -Ph), 136.47 (C $_{\text{quart}}$ -Ph), 150.97 (NCO $_2$ CH $_2$ Ph), 168.06 (4-CO $_2$); **IR (ATR):** ν (cm $^{-1}$) = 3327, 2975, 1710, 1402, 1346, 1257, 1221, 1124, 1049, 883, 767, 696; **UV (CH $_3$ CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (2.30), 258 nm (2.34); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -15.1^\circ$ (c = 0.32, CHCl $_3$); **MS (ESI):** $m/z = 473.3$ [M+Na] $^+$; **HRMS (ESI):** C $_{24}$ H $_{38}$ N $_2$ O $_6$ (450.57), ber.: 473.2622 [M+Na] $^+$, gef.: 473.2624.

6.3.6.2 (4*S*,5*S*)-*N*'-(Benzyloxycarbonyl)-*N*-(3'-oxopropyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyl-oxa-zolidin-4-carbonsäureamid **77**



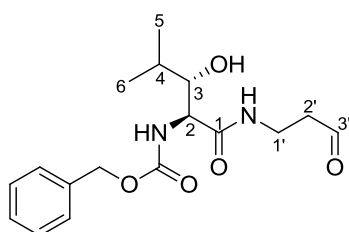
Zu einer Lösung von **76** (33 mg, 73 μmol , 1.0 Äq) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) wurde bei Raumtemperatur 0.5 M Salzsäure (0.15 mL, 75 μmol , 1.0 Äq) gegeben und 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x

10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (61 μmol , 83 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.27; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (s, 3H, 2- CH_3), 1.62-1.75 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.66 (s, 3H, 2- CH_3), 2.47-2.54 (m, 2H, 2'- H_2), 3.24-3.49 (m, 2H, 1'- H_2), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 5-H), 4.31 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 4-H), 5.02 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 5.11 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 7.26-7.41 (m, 5H, Ph-H), 7.60-7.71 (m, 1H, NH), 9.61-9.65 (m, 1H, 3'-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO- d_6 , 35 °C, Rotamere): 19.35, 19.40, 19.45 (2 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.64, 24.80 (2- CH_3), 25.04, 26.17 (2- CH_3), 27.69, 27.77 (C-7), 32.59, 32.63 (C-1'), 42.93, 42.93, 42.97 (C-2'), 61.68, 62.46 (C-4), 65.46, 66.32 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 81.03, 81.07, 81.50 (C-5), 92.80, 93.12 (C-2), 126.73 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 126.76 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 126.86 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 127.36 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 127.42 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 127.54 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 127.75 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.04 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.24 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 136.48 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 150.96 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 168.34, 168.38 (4- CO_2), 201.73, 201.89 (C-3'); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1706, 1663, 1523, 1403, 1347, 1256, 1125, 1091, 1047, 1028, 882, 750, 697; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 252 nm (2.24), 257 nm (2.30); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -25.2^\circ$ ($c = 1.8$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 377.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 399.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (376.45), ber.: 377.2071 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 377.2067.

6.3.6.3 (2*S*,3*S*)-*N*'-(Benzyloxycarbonyl)-*N*'-(oxopropyl)-3-hydroxyleucinamid **34**



Eine Lösung von **76** (33 mg, 73 μmol) in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure (0.5 mL) und Dichlormethan (4.5 mL) wurde bei Raumtemperatur für 2.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten

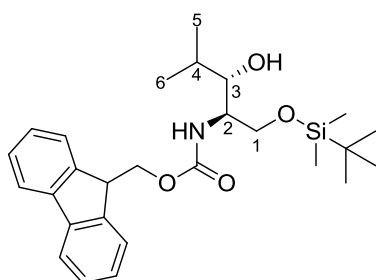
organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 22 mg (65 μmol , 89 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (EtOAc) = 0.30; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 74\text{ }^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CD_3CN , $70\text{ }^\circ\text{C}$): 0.91 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, 5- H_3), 0.94 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, 6- H_3), 1.76 (qqd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, 4-H), 2.60 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 1.3\text{ Hz}$, 2'- H_2), 3.35-3.57 (m, 3H, 3-H, 1'- H_2), 4.16 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, 2-H), 4.99-5.18 (m, 2H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.20 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8\text{ Hz}$, NH), 7.16-7.41 (m, 5H, Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CD_3CN , $50\text{ }^\circ\text{C}$): 17.56 (C-5), 19.75 (C-6), 31.13 (C-4), 34.20 (C-1'), 43.74 (C-2'), 57.29 (C-2), 67.59 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 77.70 (C-3), 128.67 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.87 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.96 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 129.36 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 137.87 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 156.95 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 172.99 (C-1), 202.11 (C-3'); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3329, 2959, 1707, 1663, 1403, 1347, 1256, 1091, 1047, 1027, 882, 697; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 251 nm (2.24), 258 nm (2.26); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -31.4^\circ$ ($c = 0.13$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 337.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 359.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (336.38), ber.: 359.1577 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 359.1579.

6.3.7 Synthese festphasengeeigneter *O*-acylierter 3-Hydroxyleucin-Derivate durch Kreuzkupplungsmetathese

6.3.7.1 (2*R*,3*S*)-2-(Fluorenylmethyloxycarbonylamino)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-4-methylpentan 100



Zu einer Lösung von **33** (1.50 g, 6.06 mmol, 1.0 Äq) und Triethylamin (4.23 mL, 3.07 g, 30.3 mmol, 5.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (70 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argon-Atmosphäre Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid (4.71 g, 18.2 mmol, 3.0 Äq) gegeben und 5 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser (70 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x

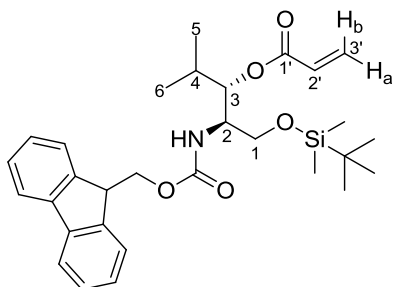
70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1 \rightarrow 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.39 g (5.08 mmol, 84 %) als blass gelbes Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.33; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C_6D_6): -0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.76 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, 5- H_3), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, 6- H_3), 1.65 (qqd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, 4-H), 2.63 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4\text{ Hz}$, OH), 3.21 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, 3-H), 3.76 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 2.7\text{ Hz}$, 1- H_2), 3.69-3.90 (m, 1H, 2-H), 4.07 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 4.38-4.53 (m, 2H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 5.25 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4\text{ Hz}$, NH), 7.11-7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.39-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.60 (m, 2H, Ar-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, C_6D_6): -5.66 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.64 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.08 (C-5), 18.23 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.38 (C-6), 25.89 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.45 (C-4), 47.77 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 53.00 (C-2), 63.65 (C-1), 66.62 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 78.48 (C-3), 120.21 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 125.35 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 127.27 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 127.28 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 141.80 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ar}$), 144.51 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ar}$), 144.54 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ar}$), 156.02

(NCO₂CH₂CHAr); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2953, 1705, 1251, 1069, 835, 777, 757, 767; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 206 nm (4.69), 265 nm (4.30), 289 nm (3.70), 300 nm (3.76); **Drehwert:** $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -19.2^{\circ}$ (c = 0.63, CHCl₃); **MS (ESI):** $m/z = 492.3$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₇H₃₉NO₄Si (469.69), ber.: 492.2541 [M+Na]⁺, gef.: 492.2546.

6.3.7.2 (2R,3S)-3-Acryloyloxy-2-(fluorenylmethoxycarbonylamino)-1-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-4-methylpentan **101**



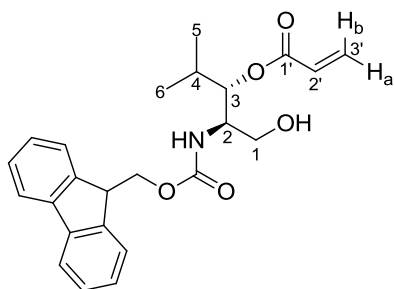
Zu einer Lösung von **100** (600 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äq) und Diisopropylethylamin (1.80 mL, 1.37 g, 10.6 mmol, 8.3 Äq) in abs. Dichlormethan (30 mL) unter Argon-Atmosphäre wurde bei 0 °C Acryloylchlorid (0.42 mL, 0.47 g, 5.2 mmol, 4.0 Äq) getropft. Die Lösung wurde 4 h bei 0 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert

und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 629 mg (1.20 mmol, 94 %) als farbloses Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.47; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): -0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.90 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 5-H₃), 0.94 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.03 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 6-H₃), 1.83-2.01 (m, 1H, 4-H), 3.47 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ²J_{HH} = 3.5 Hz, 1-H_a), 3.53 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ²J_{HH} = 3.5 Hz, 1-H_b), 4.05 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, NCO₂CH₂CHAr), 4.09-4.22 (m, 1H, 2-H), 4.44 (d, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, NCO₂CH₂CHAr), 4.88 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, NH), 5.13 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ³J_{HH} = 3.5 Hz, 3-H), 5.26 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ²J_{HH} = 1.5 Hz, 3'-H_a), 5.92 (dd, 1H, ³J_{HH} = 17.3 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 2'-H), 6.25 (dd, 1H, ³J_{HH} = 17.3 Hz, ²J_{HH} = 1.5 Hz, 3'-H_b), 7.13-7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.40-7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.61 (m, 2H, Ar-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, C₆D₆): -5.43 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -5.21 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 16.50 (C-5), 18.63 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 20.18 (C-6), 26.19 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 29.45 (C-4), 47.90 (NCO₂CH₂CHAr), 53.17 (C-2), 62.47 (C-1), 66.67 (NCO₂CH₂CHAr), 76.01 (C-3), 120.21 (C_{tert}-Ar), 120.24 (C_{tert}-Ar), 125.30 (C_{tert}-Ar), 125.35 (C_{tert}-Ar), 127.24 (C_{tert}-Ar), 127.26 (C_{tert}-Ar), 127.91 (C_{tert}-Ar), 128.10 (C_{tert}-Ar), 128.63 (C-2'), 130.54 (C-3'), 141.81 (C_{quart}-Ar), 144.46 (C_{quart}-Ar), 155.95 (NCO₂CH₂CHAr), 165.17 (C-1'); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1722, 1506, 1404, 1253, 1185, 1044, 982, 835, 776, 758, 737; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 205 nm (4.73), 265 nm (4.27), 289 nm (3.68), 300 nm (3.74); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -20.4^{\circ}$ (c = 1.4, CHCl₃); **MS (ESI):** $m/z = 546.3$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₃₀H₄₁NO₅Si (523.74), ber.: 546.2646 [M+Na]⁺, gef.: 546.2643.

6.3.7.3 (2*R*,3*S*)-3-Acryloyloxy-2-(fluorenylmethoxycarbonylamino)-4-methylpentan-1-ol **102**

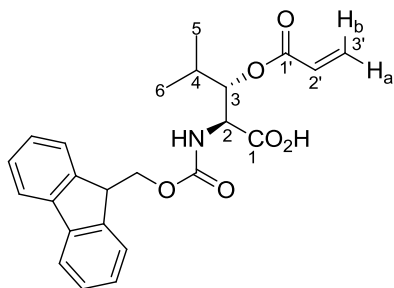


Eine Lösung von **101** (125 mg, 0.239 mmol, 1.0 Äq) in abs. Methanol (1.5 mL) wurde bei 0 °C unter Argon-Atmosphäre mit Acetylchlorid (4.3 µL, 4.7 mg, 0.06 mmol, 0.3 Äq) versetzt und 3 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 91 mg (0.22 mmol, 93 %) als farbloser Schaum.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.42; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 48$ °C; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 5- H_3), 1.01 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 6- H_3), 1.97 (qqd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, 4-H), 2.78 (bs, 1H, OH), 3.44-3.67 (m, 2H, 1- H_2), 3.89 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 2-H), 4.20 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 4.38 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $\text{NCO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHAr}$), 4.46 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $\text{NCO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHAr}$), 4.79 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 3-H), 5.42 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, NH), 5.92 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 3'- H_a), 6.15 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, 2'-H), 6.47 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 3'- H_b), 7.25-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.70-7.79 (m, 2H, Ar-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 15.75 (C-6), 19.98 (C-5), 28.27 (C-4), 47.26 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 52.36 (C-2), 61.54 (C-1), 66.74 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 76.68 (C-3), 119.92 ($\text{C}_{\text{tert-Ar}}$), 119.96 ($\text{C}_{\text{tert-Ar}}$), 124.99 ($\text{C}_{\text{tert-Ar}}$), 125.03 ($\text{C}_{\text{tert-Ar}}$), 127.01 ($\text{C}_{\text{tert-Ar}}$), 127.64 ($\text{C}_{\text{tert-Ar}}$), 127.66 (C-2'), 132.40 (C-3'), 141.30 ($\text{C}_{\text{quart-Ar}}$), 143.73 ($\text{C}_{\text{quart-Ar}}$), 143.83 ($\text{C}_{\text{quart-Ar}}$), 156.10 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 167.36 (C-1'); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3326, 2963, 1697, 1530, 1449, 1404, 1266, 1188, 1044, 980, 758, 738; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 205 nm (4.72), 265 nm (4.27), 289 nm (3.68), 300 nm (3.75); **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -34.5^\circ$ ($c = 0.63$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 432.2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (409.47), ber.: 432.1781 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 432.1790.

6.3.7.4 (2*S*,3*S*)-*O*-Acryloyl-*N*-(fluorenylmethoxycarbonyl)-3-hydroxyleucin **103**



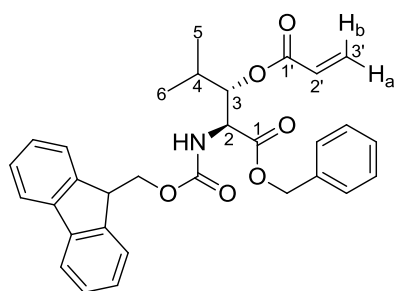
Zu einer Lösung von **102** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq) in Aceton (1.5 mL) und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.4 mL) wurden bei 0 °C Natriumbromid (1.3 mg, 13 µmol, 0.1 Äq) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (0.4 mg, 3 µmol, 0.02 Äq) gegeben. Anschließend wurde portionsweise über 13 min Trichlorcyanursäure (57 mg, 0.25 mmol, 2.0 Äq) zugegeben und die Reaktionslösung 4 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand

wurde in 0.5 M Salzsäure (5 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 → 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 43 mg (0.10 mmol, 85 %) als weißer Feststoff.

DC: *R_F*-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1) = 0.11; **Schmelzpunkt:** *T_{Smp}* = 89 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-d₆, 35 °C): 0.83 (d, 3H, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, 5-H₃), 0.93 (d, 3H, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, 6-H₃), 2.19 (qqd, 1H, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, 4-H), 4.13-4.25 (m, 3H, 2-H, NCO₂CH₂CHAr, NCO₂CH_aH_bCHAr), 4.27-4.35 (m, 1H, NCO₂CH_aH_bCHAr), 5.02-5.11 (m, 1H, 3-H), 5.88 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 10.4 Hz, ²*J*_{HH} = 1.2 Hz, 3'-H_a), 6.10 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 17.3 Hz, ³*J*_{HH} = 10.4 Hz, 2'-H), 6.29 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 17.3 Hz, ²*J*_{HH} = 1.2 Hz, 3'-H_b), 7.09 (bs, 1H, NH), 7.28-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.72 (m, 2H, Ar-H), 7.85-7.91 (m, 2H, Ar-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO-d₆, 35 °C): 17.77 (C-5), 19.40 (C-6), 28.30 (C-4), 46.63 (NCO₂CH₂CHAr), 55.78 (C-2), 65.65 (NCO₂CH₂CHAr), 77.86 (C-3), 119.89 (C_{tert}-Ar), 119.90 (C_{tert}-Ar), 125.04 (C_{tert}-Ar), 125.11 (C_{tert}-Ar), 126.86 (C_{tert}-Ar), 126.89 (C_{tert}-Ar), 127.43 (C_{tert}-Ar), 128.46 (C-2'), 130.84 (C-3'), 140.49 (C_{quart}-Ar), 143.59 (C_{quart}-Ar), 143.64 (C_{quart}-Ar), 155.28 (NCO₂CH₂CHAr), 164.93 (C-1'), 170.82 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1701, 1589, 1405, 1263, 1191, 1049, 981, 759, 738, 539; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ε) = 205 nm (4.47), 266 nm (4.04), 300 nm (3.50); **Drehwert:** [α]_D²⁰ = -15.7° (c = 0.86, CHCl₃); **MS (ESI):** *m/z* = 422.2 [M-H]⁻; **HRMS (ESI):** C₂₄H₂₅NO₆ (423.46), ber.: 422.1609 [M-H]⁻, gef.: 422.1609.

6.3.7.5 (2S,3S)-O-Acryloyl-N-(fluorenylmethoxycarbonyl)-3-hydroxyleucinbenzylester 37



Zu einer Lösung von **103** (45 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (1 mL) wurden unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur Cäsiumcarbonat (103 mg, 0.316 mmol, 3.0 Äq) und Benzylbromid (0.13 mL, 0.19 g, 1.1 mmol, 10.3 Äq) gegeben. Die Lösung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL)

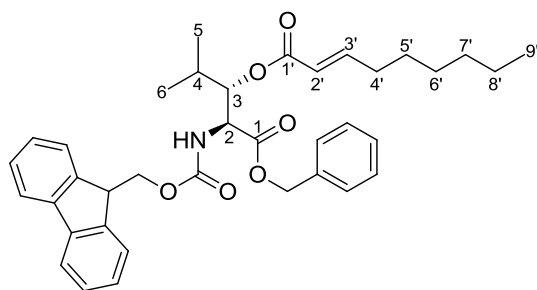
extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 53 mg (0.10 mmol, 97 %) als klares Öl.

DC: *R_F*-Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.34; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 0.91 (d, 3H, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz, 5-H₃), 1.03 (d, 3H, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz, 6-H₃), 2.10 (qqd, 1H, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz, 4-H), 4.21 (t, 1H, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, NCO₂CH₂CHAr), 4.32-4.38 (m, 2H, NCO₂CH₂CHAr), 4.75 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 8.6 Hz, ³*J*_{HH} = 3.7 Hz, 2-H), 4.96 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, ³*J*_{HH} = 3.7 Hz, 3-H), 5.18

(s, 2H, CH₂Ph), 5.71 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, NH), 5.80 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 3'-H_a), 5.99 (dd, 1H, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 2'-H), 6.32 (dd, 1H, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 3'-H_b), 7.24-7.43 (m, 9H, Ar-H), 7.53-7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.72-7.78 (m, 2H, Ar-H); ¹³C-NMR: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 18.31 (C-5), 19.24 (C-6), 29.55 (C-4), 47.13 (NCO₂CH₂CHAr), 55.57 (C-2), 67.32 (NCO₂CH₂CHAr), 67.52 (CH₂Ph), 79.39 (C-3), 119.87, 119.88, 119.92, 125.06, 125.09, 126.96, 126.99, 127.59, 128.42, 128.50 (C_{tert}-Ar), 131.61 (C-3'), 134.89, 140.15, 141.16, 143.64, 143.69 (C_{quart}-Ar), 155.48 (NCO₂CH₂CHAr), 165.68 (C-1'), 169.11 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1720, 1508, 1449, 1404, 1257, 1182, 1045, 983, 757, 739, 697; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ε) = 205 nm (4.75), 266 nm (4.25), 299 nm (3.67); **Drehwert:** [α]²⁰_D = -19.6° (c = 1.5, CHCl₃); **MS (ESI):** m/z = 514.4 [M+H]⁺, 536.4 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₃₁H₃₁NO₆ (513.58), ber.: 536.2044 [M+Na]⁺, gef.: 536.2044.

6.3.7.6 (2S,3S)-O-(E-Non-2'-enoyl)-N-(fluorenylmethoxycarbonyl)-3-hydroxyleucinbenzylester 38



Eine Lösung von **37** (10 mg, 19 μmol, 1.0 Äq), 1-Octen (7 μL, 44.9 μmol, 2.3 Äq) und Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethyl-phenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro(tricyclohexylphosphin)-ruthenium(II) (*Grubbs* II-Katalysator, 1.7 mg, 2.0 μmol, 0.1 Äq) wurde in entgastem abs. Dichlormethan (2 mL) für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am

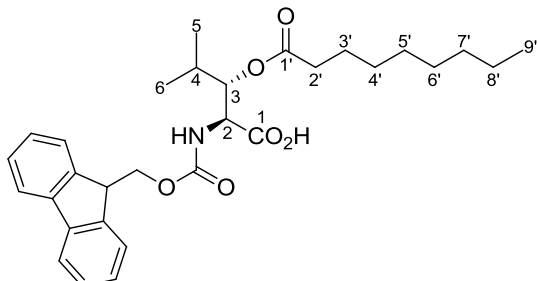
Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.3 mg (12 μmol, 63 %) als klares Öl.

DC: R_f-Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.26; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 0.88 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 9'-H₃), 0.91 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 5-H₃), 1.04 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 6-H₃), 1.19-1.35 (m, 6H, 6'-H₂-8'-H₂), 1.36-1.49 (m, 2H, 5'-H₂), 2.03-2.20 (m, 1H, 4-H), 2.15 (dt, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 4'-H₂), 4.21 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, NCO₂CH₂CHAr), 4.27-4.43 (m, 2H, NCO₂CH₂CHAr), 4.74 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 2-H), 4.92 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 3-H), 5.18 (s, 2H, CH₂Ph), 5.69 (d, 1H, ³J_{HH} = 15.6 Hz, 2'-H), 5.77 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, NH), 6.92 (dt, 1H, ³J_{HH} = 15.6 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3'-H), 7.22-7.44 (m, 9H, Ar-H), 7.51-7.61 (m, 2H, Ar-H), 7.71-7.79 (m, 2H, Ar-H); ¹³C-NMR: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 14.02 (C-9'), 18.29 (C-5), 19.19 (C-6), 22.50, 28.85, 31.55 (C-6', C-7', C-8'), 27.82 (C-5'), 29.55 (C-4), 32.30 (C-4'), 47.09 (NCO₂CH₂CHAr), 55.65 (C-2), 67.30 (NCO₂CH₂CHAr), 67.41 (CH₂Ph), 79.03 (C-3), 119.92 (C_{tert}-Ar), 119.93 (C_{tert}-Ar), 120.17 (C-2'), 125.16 (C_{tert}-Ar), 125.19 (C_{tert}-Ar), 127.03 (C_{tert}-Ar), 127.06 (C_{tert}-Ar), 127.65 (C_{tert}-Ar), 127.66 (C_{tert}-Ar), 128.38 (C_{tert}-Ar), 128.42 (C_{tert}-Ar), 128.53 (C_{tert}-Ar), 135.08 (C_{quart}-Ar), 140.24 (C_{quart}-Ar), 141.25 (C_{quart}-Ar), 143.78 (C_{quart}-Ar), 143.82 (C_{quart}-Ar), 151.06 (C-3'), 155.64 (NCO₂CH₂CHAr), 166.44 (C-1'), 169.35 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1718, 1500, 1449, 1254, 1220, 1190, 1163, 1011, 757, 738, 696; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ε) = 207 nm (4.79), 266 nm (4.24),

299 nm (3.68); **Drehwert**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -17.9^{\circ}$ ($c = 0.71$, CHCl_3); **MS (ESI)**: $m/z = 598.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 620.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI)**: $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NO}_6$ (597.74), ber.: 620.2983 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 620.2984.

6.3.7.7 (2*S*,3*S*)-*O*-(Nonanoyl)-*N*-(fluorenylmethyloxycarbonyl)-3-hydroxyleucin 104



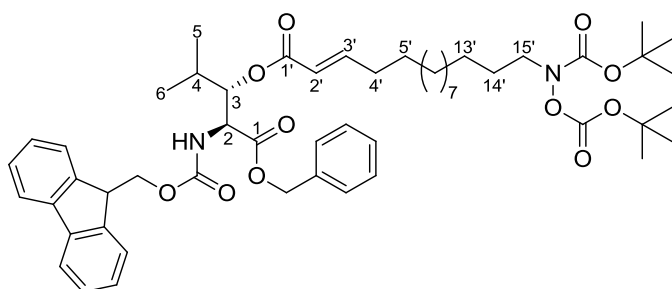
Zu einer Lösung von **38** (7.0 mg, 12 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) in Methanol (1 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre 10 % Palladium auf Aktivkohle (1.3 mg, 1.2 μmol , 0.1 $\text{\AA}q$) gegeben und anschließend 16 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar, Ballon) gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch einen SPARTAN®-Spritzenvorsatzfilter

filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Ausbeute: 4.5 mg (8.8 μmol , 75 %) als weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 0.83 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 9'-H₃), 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 5-H₃), 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 6-H₃), 1.14-1.32 (m, 10H, 4'-H₂-8'-H₂), 1.51-1.63 (m, 2H, 3'-H₂), 2.05-2.15 (m, 1H, 4-H), 2.21-2.33 (m, 2H, 2'-H₂), 4.16-4.25 (m, 2H, $\text{NCO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHAr}$, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 4.32-4.38 (m, 1H, $\text{NCO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHAr}$), 4.52-4.59 (m, 1H, 2-H), 4.89-4.96 (m, 1H, 3-H), 5.99 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, NH), 7.25-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.69-7.76 (m, 2H, Ar-H); **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 14.05 (C-9'), 18.16 (C-5), 19.30 (C-6), 22.60, 29.14, 29.18, 29.22, 31.79 (C-4'-C-8'), 24.87 (C-3'), 28.88 (C-4), 34.39 (C-2'), 47.09 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 56.01 (C-2), 67.20 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 78.85 (C-3), 119.91 (C_{tert}-Ar), 125.19 (C_{tert}-Ar), 126.89 (C_{tert}-Ar), 126.91 (C_{tert}-Ar), 127.04 (C_{tert}-Ar), 127.64 (C_{tert}-Ar), 141.22 (C_{quart}-Ar), 143.79 (C_{quart}-Ar), 143.91 (C_{quart}-Ar), 156.11 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 173.66 (C-1), 174.42 (C-1'); **MS (ESI)**: $m/z = 508.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$; **HRMS (ESI)**: $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ (509.63), ber.: 508.2705 $[\text{M}-\text{H}]^-$, gef.: 508.2702.

6.3.7.8 (2*S*,3*S*)-*O*³-(*N*,*O*-bis(*tert*-butyloxycarbonyl)-*E*-pentadec-2'-enoyl)-*N*-(fluorenylmethyloxycarbonyl)-3-hydroxyleucinbenzylester 106



Eine Lösung von **37** (10 mg, 19 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$), **105** (13 mg, 30 μmol , 1.5 $\text{\AA}q$) und Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]-dichloro(tricyclohexylphosphin)ruthenium(II) (*Grubbs* II-Katalysator, 1.5 mg, 1.8 μmol , 0.1 $\text{\AA}q$) wurde in entgastem abs. Dichlormethan (2 mL) für 4 h

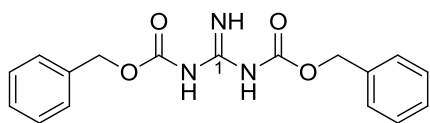
unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 15 mg (16 μmol , 84 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.33; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 0.91 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 5- H_3), 1.03 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 6- H_3), 1.18-1.34 (m, 16H, 6'- H_2 -13'- H_2), 1.35-1.43 (m, 2H, 5'- H_2), 1.46 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (tt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 14'- H_2), 2.06-2.17 (m, 1H, 4-H), 2.14 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 4'- H_2), 3.54 (bs, 2H, 15'- H_2), 4.17-4.24 (m, 1H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 4.31 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $\text{NCO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHAr}$), 4.37 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $\text{NCO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHAr}$), 4.73 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 2-H), 4.91 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 3-H), 5.17 (s, 2H, CH_2Ph), 5.68 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, 2'-H), 5.77 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, NH), 6.92 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3'-H), 7.25-7.40 (m, 9H, Ar-H), 7.53-7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.71-7.76 (m, 2H, Ar-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 18.27 (C-5), 19.18 (C-6), 26.53, 29.21, 29.36, 29.49, 29.52, 29.57, 29.65 (C-4, C-6'-C-13'), 26.97 (C-14'), 27.59 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.86 (C-5'), 28.10 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.30 (C-4'), 47.07 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 50.12 (C-15'), 55.63 (C-2), 67.28 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 67.39 (CH_2Ph), 79.00 (C-3), 82.02 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 84.56 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 119.91 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 119.96 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 120.18 (C-2'), 125.15 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 127.02 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 127.05 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 127.64 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 128.36 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 128.40 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 128.51 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ar}$), 135.06 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ar}$), 141.23 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ar}$), 143.75 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ar}$), 143.80 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ar}$), 151.05 (C-3'), 152.31 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 154.91 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.62 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CHAr}$), 166.42 (C-1'), 169.33 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1715, 1368, 1251, 1164, 1137, 740; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207 nm (4.78), 266 nm (4.24), 299 nm (3.68); **Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.6^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 935.6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{53}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{11}$ (913.15), ber.: 935.5028 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 935.5056.

6.3.8 Synthese der Guanidinylierungsreagenzien

6.3.8.1 N,N' -Bis(benzyloxycarbonyl)guanidin 129



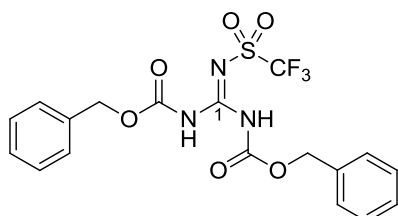
Zu einer Lösung von Guanidinhydrochlorid (2.01 g, 21.0 mmol, 1.0 Äq) und Natriumhydroxid (4.21 g, 0.105 mol, 5.0 Äq) in Dichlormethan (42 mL) und Wasser (21 mL) wurde bei 0 °C Chlorameisensäurebenzylester (9.0 mL, 11 g, 63 mmol, 3.0 Äq) über 20 min getropft und die Reaktionslösung 20 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Dichlormethan (50 mL) zugegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 x 100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5.42 g (15.6 mmol, 79 %) als weißer, kristalliner Feststoff.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 144$ °C; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6): 5.12 (s, 4H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.20-7.50 (m, 10H, Ph-H), 8.67 (bs, 2H, NH, N'H), 10.83 (bs, 1H, N''H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO-d_6): 66.17 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 127.63 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 127.82 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.29 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$),

136.33 ($C_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 158.71, 158.78 (C-1, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); **IR (ATR)**: ν (cm^{-1}) = 3397, 3233, 1732, 1617, 1539, 1440, 1381, 1264, 1208, 750, 721, 695, 661, 578; **UV (CH_3CN)**: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 231 nm (4.44); **MS (ESI)**: m/z = 328.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 350.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI)**: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (327.33), ber.: 328.1292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef.: 328.1293.

6.3.8.2 *N,N'*-Bis(benzyloxycarbonyl)-*N''*-(trifluormethylsulfonyl)-guanidin 126



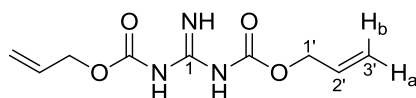
Zu einer Lösung von **129** (730 mg, 3.21 mmol, 1.5 Äq) in Chlorbenzol (20 mL) wurde bei 0 °C unter Argon-Atmosphäre Natriumhydrid (60 % Mineralöl-dispersion, 244 mg, 6.10 mmol, 2.8 Äq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und auf -60 °C gekühlt. Nach Zugabe von Trifluormethylsulfon-

säureanhydrid (0.37 mL, 0.62 g, 2.2 mmol, 1.0 Äq) wurde das Kältebad entfernt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Ethylacetat (40 mL) und 2 M Kaliumhydrogensulfat-Lösung (14 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 x 40 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 40 mL) gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt.

Ausbeute: 601 mg (1.67 mmol, 76 %) eines schwach gelben Öls, welches nach einigen Tagen im Vakuum zu einem weißen Feststoff erstarrte.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 99:1) = 0.33; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 64$ °C; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6): 5.22 (s, 4H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.25-7.55 (m, 10H, Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO-d_6): 67.84 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 118.94 (q, $^3J_{\text{CF}} = 320.4$ Hz, CF_3), 128.19 ($C_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.38 ($C_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.41 ($C_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 134.93 ($C_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 151.32, 152.08 (C-1, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (282 MHz, DMSO-d_6): -79.04; **IR (ATR)**: ν (cm^{-1}) = 1742, 1618, 1552, 1336, 1191, 1172, 1107, 754, 738, 697, 596, 581; **UV (CH_3CN)**: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 209 nm (4.60); **MS (ESI)**: m/z = 460.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 482.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI)**: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (459.40), ber.: 460.0785 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef.: 460.0785.

6.3.8.3 *N,N'*-Bis(allyloxycarbonyl)guanidin 130



Eine Lösung von Guanidinhydrochlorid (5.00 g, 52.3 mmol, 1.0 Äq) und Benzyltriethylammoniumchlorid (240 mg, 1.10 mmol, 0.02 Äq) in 6 M Natronlauge

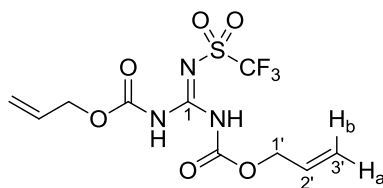
(40 mL) und Dichlormethan (120 mL) wurde 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Chlorameisensäureallylester (22.5 mL, 25.5 g, 0.212 mol, 4.0 Äq) zugetropft und die Reaktionslösung 4 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und das

Filtrat mit Dichlormethan (80 mL) und Wasser (80 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 20:1 \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.04 g (31.0 mmol, 59 %) eines weißen Feststoffs.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 20:1) = 0.09; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 91$ °C; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 4.64 (ddd, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1'-H₂), 5.25 (ddt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 3'-H_a), 5.34 (ddt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 3'-H_b), 5.91 (ddt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 2'-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl_3): 67.26 (C-1'), 119.30 (C-3'), 131.22 (C-2'), 148.07 (C-1), 152.22 (NCO₂); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3400, 3235, 1620, 1540, 1526, 1270, 1210, 999, 919, 760, 656; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 230 nm (4.23); **MS (ESI):** m/z = 228.1 [M+H]⁺, 250.1 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₉H₁₃N₃O₄ (227.22), ber.: 228.0979 [M+H]⁺, gef.: 228.0979.

6.3.8.4 *N,N'*-Bis(allyloxycarbonyl)-*N''*-(trifluormethylsulfonyl)-guanidin **127**



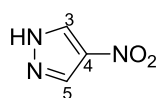
Eine Lösung von **130** (4.91 g, 21.6 mmol, 1.0 Äq) in abs. Chlorbenzol (140 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C mit Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 1.59 g, 39.8 mmol, 1.8 Äq) versetzt und die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde bei -60 °C Trifluor-

methyilsulfonsäureanhydrid (2.67 mL, 4.57 g, 22.0 mmol, 1.0 Äq) zugegeben und weitere 18 h gerührt, wobei sich die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (300 mL) und 2 M Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 100 mL), die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 80 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (2 x 80 mL) gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt.

Ausbeute: 3.54 g (9.84 mmol, 45 %) eines klaren Öls.

DC: R_f -Wert (CH_2Cl_2) = 0.16; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C_6D_6): 4.10 (ddd, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1'-H₂), 4.90 (ddt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 3'-H_a), 4.97 (ddt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 16.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 3'-H_b), 5.44 (ddt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 2'-H), 9.83 (bs, 2H, NH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, C_6D_6): 68.05 (C-1'), 119.90 (C-3'), 120.05 (q, $^1J_{\text{CF}} = 319.4$ Hz, CF₃), 130.44 (C-2'), 149.71 (C-1), 150.67 (NCO₂); **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (282 MHz, C_6D_6): -79.02 (CF₃); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1793, 1742, 1619, 1554, 1339, 1183, 1143, 1103, 938, 820, 767, 630; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 211 nm (4.39); **MS (ESI):** m/z = 382.0 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₀H₁₂F₃N₃O₆ (359.28), ber.: 382.0291 [M+Na]⁺, gef.: 382.0288.

6.3.8.5 4-Nitropyrazol 145

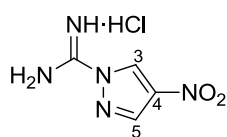


Unter Eiskühlung wurde Pyrazol (850 mg, 12.5 mmol, 1.0 Äq) zu konz. Schwefelsäure (6 mL) gegeben, sodass die Temperatur 40 °C nicht überstieg. Anschließend wurde konz. Salpetersäure (0.86 mL, 14 mmol, 1.1 Äq) zugetropft und die Temperatur dabei unter 50 °C gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde 5 h bei 55 °C gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit 50 %iger wässriger Natronlauge sowie ges. Ammoniumchlorid-Lösung auf pH 9 eingestellt. Nach Zugabe von Ethylacetat (30 mL) wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 753 mg (6.66 mmol, 53 %) als weißer, kristalliner Feststoff.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 153$ °C; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CD_3OD): 5.09 (bs, 1H, NH), 8.33 (s, 2H, 3-H, 5-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CD_3OD): 132.95 (C-3, C-5), 137.35 (C-4); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3129, 2819, 1501, 1408, 1356, 1286, 995, 936, 890, 847, 815, 752, 651, 589, 545; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 193 nm (3.95), 223 nm (3.56), 270 nm (3.92); **MS (ESI):** $m/z = 136.0$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; **HRMS (ESI):** $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (113.07), ber.: 136.0117 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 136.0118.

6.3.8.6 4-Nitro-1H-pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid 143

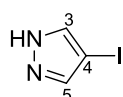


Zu einer Lösung von **145** (500 mg, 4.42 mmol, 1.0 Äq) und Cyanamid (205 mg, 4.88 mmol, 1.1 Äq) in abs. 1,4-Dioxan (4.7 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre 4 M Salzsäure in 1,4-Dioxan (1.2 mL, 4.8 mmol, 1.1 Äq) gegeben. Anschließend wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, die Lösung bei Raumtemperatur mit abs. Diethylether (1 mL) versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit abs. Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 672 mg (3.51 mmol, 79 %) als weißer Feststoff.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 198$ °C (Zersetzung); **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6): 8.82 (s, 1H, 5-H), 10.02 (s, 1H, 3-H), 10.04 (bs, 4H, NH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO-d_6): 131.81 (C-3), 138.06 (C-4), 139.26 (C-5), 151.85 (NCN_2); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3382, 2946, 1710, 1641, 1560, 1521, 1412, 1390, 1310, 1190, 949, 823, 744, 654, 629, 570; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 201 nm (4.27), 256 nm (4.11); **MS (ESI):** $m/z = 156.0$ [$\text{M}-\text{Cl}$]⁻; **HRMS (ESI):** $\text{C}_4\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}_2$ (191.58), ber.: 156.0516 [$\text{M}-\text{Cl}$]⁻, gef.: 156.0518.

6.3.8.7 4-Iodpyrazol 145



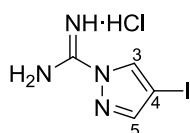
Zu einer Lösung von Pyrazol (1.00 g, 14.7 mmol, 1.0 Äq) und Natriumcarbonat (0.82 g, 7.74 mmol, 0.5 Äq) in Wasser (12 mL) wurde unter Rückfluss eine Lösung von Iod (3.73 g, 14.7 mmol, 1.0 Äq) und Kaliumiodid (5.20 g, 31.3 mmol,

2.1 Äq) in Wasser (19 mL) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min unter Rückfluss erhitzt, mit Wasser (14 mL) verdünnt und erneut kurz unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde heiß filtriert und das Filtrat 3 h bei 3 °C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, mit eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2.20 g (11.4 mmol, 77 %) als farblose, kristalline Nadeln.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 114 \text{ °C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 7.63 (s, 2H, 3-H, 5-H), 10.68 (bs, 1H, NH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl_3): 56.61 (C-4), 138.79 (C-3, C-5); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1363, 1321, 1141, 1030, 933, 868, 801, 647, 607; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 224 nm (3.38); **MS (ESI):** $m/z = 192.9$ [M-H]⁻; **HRMS (ESI):** $\text{C}_3\text{H}_3\text{IN}_2$ (193.97), ber.: 192.9268 [M-H]⁻, gef.: 192.9268.

6.3.8.8 4-Iod-1H-pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid 143



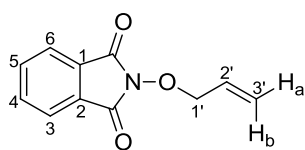
Zu einer Lösung von **145** (500 mg, 2.58 mmol, 1.0 Äq) und Cyanamid (119 mg, 2.83 mmol, 1.1 Äq) in abs. 1,4-Dioxan (3.5 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre eine Lösung von 4 M Salzsäure in 1,4-Dioxan (0.71 mL, 2.8 mmol, 1.1 Äq) gegeben. Anschließend wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, bei Raumtemperatur mit abs. Diethylether (1 mL) verdünnt und weitere 30 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit abs. Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 594 mg (2.18 mmol, 84 %) als weißer Feststoff.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 238 \text{ °C}$ (Zersetzung); **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6 , 35 °C): 8.19 (s, 1H, 5-H), 9.07 (s, 1H, 3-H), 9.63 (bs, 4H, NH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO-d_6 , 35 °C): 66.15 (C-4), 135.20 (C-3), 149.73 (C-5), 151.10 (NCN_2); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2962, 1703, 1541, 1519, 1390, 1310, 1180, 1096, 956, 638, 575; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 265 nm (3.86); **MS (ESI):** $m/z = 237.0$ [M-Cl]⁺; **HRMS (ESI):** $\text{C}_4\text{H}_6\text{ClIN}_4$ (272.47), ber.: 236.9633 [M-Cl]⁺, gef.: 236.9632.

6.3.9 Synthese der Lipidseitenkette von Muraymycin A1

6.3.9.1 N-Allyloxyphthalimid 123



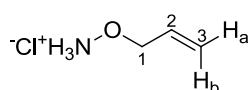
Zu einer Lösung von *N*-Hydroxyphthalimid (10.0 g, 61.3 mmol, 1.0 Äq) und Allylbromid (5.9 mL, 68 mmol, 1.1 Äq) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (120 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (9.2 mL, 9.47 g, 62 mmol, 1.0 Äq) getropft und 25 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C kalte 1 M Salzsäure (800 mL) gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde

abfiltriert und getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 9.73 g (47.9 mmol, 78 %) eines weißen Feststoffs.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.33; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 66\text{ }^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 4.68 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.8\text{ Hz}$, 1'-H₂), 5.32 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2\text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 1.4\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.8\text{ Hz}$, 3'-H_a), 5.35 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1\text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 1.4\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2\text{ Hz}$, 3'-H_b), 6.10 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.8\text{ Hz}$, 2'-H), 7.70-7.83 (m, 4H, Ph-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 78.83 (C-1'), 122.49 (C-3'), 123.43 (C-3, C-6), 128.75 (C-1, C-2), 131.18 (C-2'), 134.35 (C-4, C-5), 163.57 (C=O); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1720, 1351, 1183, 1121, 1080, 988, 935, 875, 789, 699, 637, 517; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 220 nm (4.57), 294 nm (3.24); **MS (ESI):** $m/z = 226.1$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ (203.19), ber.: 226.0475 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 226.0473.

6.3.9.2 *O*-Allylhydroxylaminhydrochlorid 121



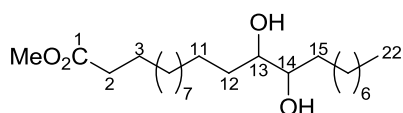
Eine Lösung von **123** (2.46 g, 12.1 mmol, 1.0 Äq) in 6 M Salzsäure (30 mL) wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend im Eisbad gekühlt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das

Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde im Vakuum über Natriumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 1.29 g (11.8 mmol, 98 %) eines weißen Feststoffs.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 169\text{ }^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, D_2O): 4.55 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.9\text{ Hz}$, 1-H₂), 5.50 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2\text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 1.4\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.9\text{ Hz}$, 3-H_a), 5.53 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0\text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 1.4\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3\text{ Hz}$, 3-H_b), 5.96 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, 2-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, D_2O): 78.16 (C-1), 125.83 (C-3), 131.65 (C-2); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2878, 2659, 1517, 1427, 1023, 989, 923, 907; **MS (EI):** m/z (%) = 73 (11) [$\text{M}-\text{HCl}$], 43 (100) [$\text{M}-\text{NO}-\text{HCl}$]; **HRMS (EI):** $\text{C}_3\text{H}_8\text{ClNO}$ (109.55), ber.: 73.0528 [$\text{M}-\text{HCl}$], gef.: 73.0520.

6.3.9.3 *syn*-13,14-Dihydroxybehensäuremethylester 124



Zu einer Suspension von Erukasäure (50.0 g, 0.148 mol, 1.0 Äq.) in Ameisensäure (500 mL) wurde unter Eiskühlung eine Lösung von Wasserstoffperoxid (30 % in

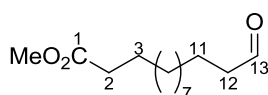
Wasser, 130 mL, 1.27 mol, 8.6 Äq.) in Ameisensäure (500 mL) langsam getropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Suspension 44 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 1 M Kaliumhydroxid-Lösung (1.0 L) für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mit konz. Salzsäure (90 mL) angesäuert und mit Ethylacetat (3 x 500 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer

entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol (1.4 L) aufgenommen und bei 0 °C langsam mit Thionylchlorid (33 mL, 0.45 mol, 3.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 56.8 g (0.147 mol, 99 %) eines weißen Feststoffs.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.60; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 71$ °C; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 22- H_3), 1.10-1.60 (m, 34H, 3- H_2 -12- H_2 , 15- H_2 -21- H_2), 2.28 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2- H_2), 3.15-3.26 (m, 2H, 13-H, 14-H), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, DMSO- d_6): 13.78 (C-22), 21.96, 28.34, 28.54, 28.58, 28.75, 28.85, 28.88, 28.93, 29.11, 29.13, 31.18 (C-4-C-11, C-16-C-21), 24.32 (C-3), 25.48, 32.25 (C-12, C-15), 33.17 (C-2), 50.97 (OCH_3), 73.01 (C-13, C-14), 173.18 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3342, 3263, 2912, 2846, 1740, 1468, 1198, 1168, 1142, 1115, 720, 653; **MS (ESI):** $m/z = 409.4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_4$ (386.61), ber.: 387.3469 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 387.3468.

6.3.9.4 13-Oxotridecansäuremethylester 116

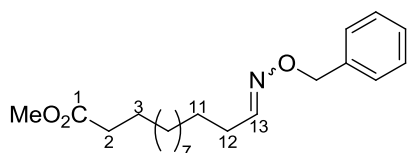


Zu einer Lösung von **124** (3.00 g, 7.79 mmol, 1.0 Äq.) in einem Gemisch aus Dichlormethan (19 mL), Acetonitril (19 mL) und Wasser (3.8 mL) wurde Natriumperodat (2.50 g, 11.7 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in einem Ethylacetat/Wasser-Gemisch (1:1, 120 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (1 x 60 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (1 x 60 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 60 mL) gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.75 g (7.20 mmol, 92 %) als klare Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 10:1) = 0.27; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C_6D_6): 0.98-1.26 (m, 14H, 4- H_2 -10- H_2), 1.32 (tt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 11- H_2), 1.57 (tt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3- H_2), 1.83 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 12- H_2), 2.13 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2- H_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 9.34 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 13-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, C_6D_6): 22.20 (C-11), 25.25 (C-3), 29.36, 29.42, 29.61, 29.66, 29.73, 29.77, 29.84 (C-4-C-10), 34.08 (C-2), 43.79 (C-12), 50.90 (OCH_3), 173.35 (C-1), 200.73 (C-13); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2924, 2853, 2715, 1736, 1462, 1436, 1363, 1195, 1170; **UV (CH_3CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 195 nm (2.74), 216 nm (2.56); **MS (ESI):** $m/z = 243.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 265.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (242.35), ber.: 265.1774 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 265.1775.

6.3.9.5 13-(Benzyloxyimino)tridecansäuremethylester 125a



Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt.

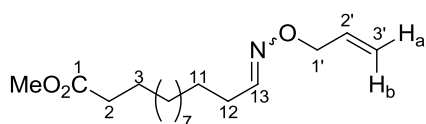
Es wurden 1.00 g (4.14 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **116**, 980 mg (6.14 mmol, 1.5 Äq) *O*-Benzyloxyaminhydrochlorid, 7 mL abs. Ethanol und 7 mL abs. Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit betrug 48 h.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.26 g (3.63 mmol, 88 %) einer farblosen Flüssigkeit als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 43:57. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.47, 0.49; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 35 °C): 1.10-1.60 (m, 36H, 2 x 3-H₂-11-H₂), 2.11 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 1 x 12-H₂), 2.23-2.32 (m, 6H, 2 x 2-H₂, 1 x 12-H₂), 3.58 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.98 (s, 2H, 1 x CH₂Ph), 5.04 (s, 2H, 1 x CH₂Ph), 6.75 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 x 13-H), 7.23-7.42 (m, 10H, 2 x Ph-H), 7.46 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 1 x 13-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO- d_6 , 35 °C): 24.31, 25.83, 28.29, 28.33, 28.52, 28.59, 28.64, 28.71, 28.74, 28.77 (2 x C-3-C-11, 1 x C-12), 25.15, 25.37, 33.18 (2 x C-2, 1 x C-12), 50.98 (2 x OCH₃), 74.35 (1 x CH₂Ph), 74.61 (1 x CH₂Ph), 127.40 (1 x C_{tert}-Ph), 127.41 (1 x C_{tert}-Ph), 127.58 (1 x C_{tert}-Ph), 127.80 (1 x C_{tert}-Ph), 128.07 (1 x C_{tert}-Ph), 128.08 (1 x C_{tert}-Ph), 137.94 (1 x C_{quart}-Ph), 138.14 (1 x C_{quart}-Ph), 151.31 (1 x C-13), 151.97 (1 x C-13), 173.19 (2 x C-1); **MS (ESI):** $m/z = 348.3$ [M+H]⁺, 370.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₁H₃₃NO₃ (347.49), ber.: 348.2533 [M+H]⁺, gef.: 348.2532.

6.3.9.6 13-(Allyloxyimino)tridecansäuremethylester 125b



Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt.

Es wurden 3.50 g (14.4 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **116**, 1.58 g (14.4 mmol, 1.0 Äq) *O*-Allyloxyaminhydrochlorid **121**, 22 mL abs. Ethanol und 22 mL abs. Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit betrug 48 h.

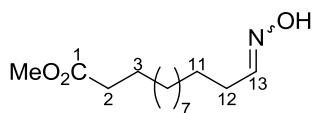
Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.48 g (11.7 mmol, 81 %) einer farblosen Flüssigkeit als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 65:35. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 10:1) = 0.32, 0.38; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): 1.02-1.35 (m, 32H, 2 x 4-H₂-11-H₂), 1.48-1.68 (m, 4H, 2 x 3-H₂), 1.97 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1 x 12-H₂), 2.12 (t, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2 x 2-H₂), 2.27 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1 x 12-H₂), 3.36 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.60 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1 x 1'-H₂), 4.64 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1 x 1'-H₂), 5.06 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 2 x 3'-H_a), 5.23 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.6$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 2 x 3'-H_b), 6.00 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 1 x 2'-H), 6.01 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 1 x 2'-H), 6.52 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1 x 13-H), 7.34 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz,

1 x 13-H); $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (75 MHz, C_6D_6): 25.26 (2 x C-3), 25.97 (1 x C-12), 26.48 (2 x C-11), 26.89, 29.43, 29.62, 29.69, 29.78, 29.80, 29.87 (2 x C-4-C-10), 29.34 (1 x C-12), 34.09 (2 x C-2), 50.89 (2 x OCH_3), 74.56 (1 x C-1'), 74.92 (1 x C-1'), 116.88 (2 x C-3'), 135.18 (2 x C-2'), 150.39 (1 x C-13), 151.45 (1 x C-13), 173.31 (2 x C-1); **MS (ESI)**: $m/z = 320.20$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI)**: $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ (297.23), ber.: 320.2202 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 320.2199.

6.3.9.7 13-(Hydroxyimino)tridecansäuremethylester 125c

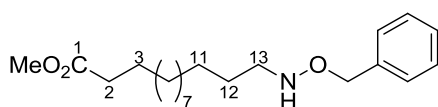


Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt. Es wurden 887 mg (3.66 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **116**, 385 mg (5.54 mmol, 1.5 Äq) Hydroxylaminhydrochlorid, 10 mL abs. Ethanol und 10 mL abs. Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit betrug 29 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 886 mg (3.44 mmol, 94 %) eines weißen Feststoffs als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 69:31. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.26, 0.34; $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (300 MHz, CD_3OD , 35 °C): 1.22-1.40 (m, 28H, 2 x 4- H_2 -10- H_2), 1.42-1.53 (m, 4H, 2 x 11- H_2), 1.54-1.68 (m, 4H, 2 x 3- H_2), 2.15 td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 1 x 12- H_2), 2.31 (t, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2 x 2- H_2), 2.34 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 x 12- H_2), 3.65 (s, 6H, 2 x OCH_3), 6.64 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 x 13-H), 7.35 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 1 x 13-H); $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (75 MHz, CD_3OD): 25.85 (1 x C-12), 26.02 (2 x C-3), 27.17 (2 x C-11), 30.17, 30.36, 30.42, 30.52, 30.54, 30.60, 30.63 (2 x C-4-C-10, 1 x C-12), 34.81 (2 x C-2), 51.96 (2 x OCH_3), 152.51 (1 x C-13), 176.03 (2 x C-1); **MS (ESI)**: $m/z = 280.2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI)**: $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (257.37), ber.: 280.1883 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 280.1893.

6.3.9.8 13-(Benzyloxyamino)tridecansäuremethylester 40a



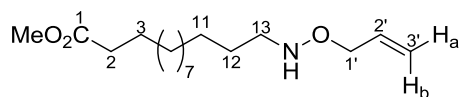
Die Reaktion wurde gemäß AAV 2 aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt. Es wurden 1.21 g (3.49 mmol, 1.0 Äq) Oxim **125**, 330 mg (5.30 mmol, 1.5 Äq) Natriumcyanoborhydrid und 11 mL Methanol verwendet. Die Reaktionszeit betrug 24 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.07 g (3.05 mmol, 87 %) einer farblosen Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.38; $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6 , 35 °C): 1.13 – 1.33 (m, 16H, 4- H_2 – 11- H_2), 1.40 (tt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 12- H_2), 1.51 (tt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3- H_2), 2.28 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2- H_2), 2.76 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 13- H_2), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 4.59 (s, 2H, CH_2Ph), 6.47 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, NH), 7.21 – 7.42 (m, 5H, Ph-H); $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (126 MHz, DMSO-d_6 , 35 °C): 24.33 (C-3), 26.64, 28.35, 28.55, 28.75, 28.85, 28.87 (C-4 – C-11), 26.73 (C-12), 33.19 (C-2), 51.00 (OCH_3), 51.24 (C-13), 74.96 (CH_2Ph),

127.21 (C_{tert}-Ph), 127.88 (C_{tert}-Ph), 127.96 (C_{tert}-Ph), 138.52 (C_{quart}-Ph), 173.22 (C-1); **IR (Film)**: ν (cm⁻¹) = 2926, 2854, 1741, 1437, 1363, 1171, 1126, 1055, 736, 699; **UV (CH₃OH)**: λ_{\max} (lg ϵ) = 251 nm (1.93), 257 nm (1.93); **MS (ESI)**: m/z = 350.3 [M+H]⁺, 372.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI)**: C₂₁H₃₅NO₃ (349.51), ber.: 350.2690 [M+H]⁺, gef.: 350.2691.

6.3.9.9 13-(Allyloxyamino)tridecansäuremethylester 40b



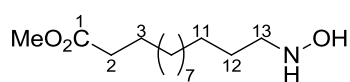
Die Reaktion wurde gemäß AAV 2 aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt.

Es wurden 3.46 g (11.6 mmol, 1.0 Äq) Oxim #1-151#, 1.10 g (17.5 mmol, 1.5 Äq) Natriumcyanoborhydrid und 10 mL Methanol verwendet. Die Reaktionszeit betrug 24 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.69 g (8.98 mmol, 77 %) einer farblosen Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 5:1) = 0.35; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): 1.11-1.33 (m, 16H, 4-H₂-11-H₂), 1.36-1.49 (m, 2H, 12-H₂), 1.50-1.64 (m, 2H, 3-H₂), 2.12 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2-H₂), 2.82 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 13-H₂), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (ddd, 2H, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1'-H₂), 5.06 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ²J_{HH} = 2.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 3'-H_a), 5.23 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 17.3 Hz, ²J_{HH} = 2.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 3'-H_b), 5.97 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 17.3 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 2'-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, C₆D₆): 25.26 (C-3), 27.76 (C-12), 27.56, 29.44, 29.64, 29.83, 29.95, 29.97 (C-4-C-11), 34.09 (C-2), 50.89 (OCH₃), 52.50 (C-13), 75.23 (C-1'), 116.61 (C-3'), 135.64 (C-2'), 173.34 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2923, 2852, 1739, 1463, 1436, 1247, 1196, 1170, 994, 922; **MS (ESI):** m/z = 300.3 [M+H]⁺, 322.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₇H₃₃NO₃ (299.45), ber.: 300.2533 [M+H]⁺, gef.: 300.2533.

6.3.9.10 13-(Hydroxyamino)tridecansäuremethylester 40c



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2 aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt.

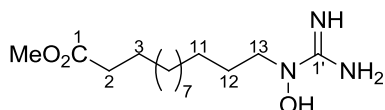
Es wurden 886 mg (3.44 mmol, 1.0 Äq) Oxim #1-023#, 327 mg (5.20 mmol, 1.5 Äq) Natriumcyanoborhydrid und 20 mL Methanol verwendet. Die Reaktionszeit betrug 24 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 687 mg (2.65 mmol, 77 %) eines weißen Feststoffs.

DC: R_f -Wert (EtOAc) = 0.09; **Schmelzpunkt:** T_{Smp} = 72 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CD₃OD): 1.21-1.43 (m, 16H, 4-H₂-11-H₂), 1.45-1.68 (m, 4H, 3-H₂, 12-H₂), 2.31 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2-H₂), 2.84 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 13-H₂), 3.65 (s, 3H, OCH₃); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CD₃OD): 26.06 (C-3), 27.88 (C-12), 28.33, 30.21, 30.39, 30.58, 30.69, 30.70, 30.71, 30.72 (C-4-C-11), 34.83 (C-2), 51.94 (OCH₃), 54.84 (C-13), 175.83 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2914, 2848, 1742, 1471, 1435,

1225, 1199, 1165, 882, 717; **MS (ESI):** $m/z = 260.2$ $[M+H]^+$; **HRMS (ESI):** $C_{14}H_{29}NO_3$ (259.38), ber.: 260.2220 $[M+H]^+$, gef.: 260.2222.

6.3.9.11 13-(*N*-Hydroxyguanidinyl)tridecansäuremethylester 26



Variante I:

Die Reaktion wurde gemäß AAV 5 aus Kapitel 6.2.5 durchgeführt.

Es wurden 50 mg (0.19 mmol, 1.0 Äq) Hydroxylamin **40**, 39 mg (0.27 mmol, 1.4 Äq) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid, 60 μ L (44 mg, 0.43 mmol, 2.3 Äq) Triethylamin und 0.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 41 h. Das Rohprodukt wurde mit Toluol und Dichlormethan am Rotationsverdampfer coevaporiert und mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (86 μ mol, 45 %) als weißer Feststoff.

Variante II:

Zu einer Lösung von **40** (103 mg, 0.295 mmol 1.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (1.5 mL) wurde eine Lösung von **126** (263 mg, 0.572 mmol, 1.9 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (1.5 mL) gegeben und die Reaktionslösung 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in abs. Methanol (20 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit Palladium auf Aluminiumoxid (5 %, 31 mg, 15 μ mol, 0.05 Äq) versetzt und 45 min unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar, Ballon) bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1 \rightarrow CH_3OH) gereinigt.

Ausbeute: 30 mg (0.10 mmol, 34 %) als weißer Feststoff.

Variante III:

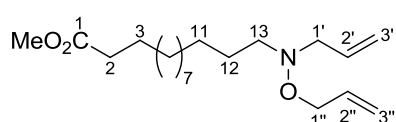
Zu einer Lösung von **40** (102 mg, 0.341 mmol, 1.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (1.8 mL) wurde eine Lösung von **127** (240 mg, 0.668 mmol, 2.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (1.8 mL) gegeben und die Reaktionslösung für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg, 17 μ mol, 0.05 Äq), Dimedon (234 mg, 1.37 mmol, 4.9 Äq) und abs. Tetrahydrofuran (1.5 mL) zugegeben und die Reaktionslösung weitere 18 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser (5 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1 \rightarrow CH_3OH) gereinigt.

Ausbeute: 29 mg (0.10 mmol, 28 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 4:1) = 0.06; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 72\text{ }^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6 , $35\text{ }^\circ\text{C}$): 1.05-1.32 (m, 16H, 4- H_2 -11- H_2), 1.38-1.64 (m, 4H, 3- H_2 , 12- H_2), 2.27 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4\text{ Hz}$, 2- H_2), 3.31 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1\text{ Hz}$, 13- H_2), 3.57 (s, 3H, OCH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO-d_6 , $35\text{ }^\circ\text{C}$): 24.38 (C-3), 26.17 (C-12), 26.22, 28.40, 28.61, 28.83, 28.89, 28.92, 28.95, 29.03 (C-4-C-11), 33.22 (C-2), 50.62 (C-13), 51.02 (OCH_3), 153.17 (C-1'), 173.06 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3334, 3215, 2924, 2851, 2555, 2448, 2371, 1733, 1595, 1546, 1517; **UV (CH_3CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 195 nm (3.94), 246 nm (3.16); **MS (ESI):** $m/z = 302.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ (301.42), ber.: 302.2438 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 302.2439.

6.3.10 Synthese der Kupplungsbausteine 88, 92 und 105

6.3.10.1 13-(*N,O*-Diallylhydroxylamin)tridecansäuremethylester 114



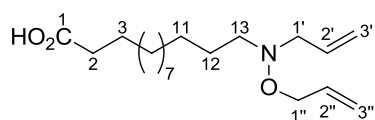
Zu einer Lösung von **40** (300 mg, 1.16 mmol, 1.0 Äq), Tetra-*n*-butylammoniumiodid (20 mg, 54 μmol , 0.05 Äq) und Natriumcarbonat (491 mg, 4.63 mmol, 4.0 Äq) in Dichlormethan (10 mL) und Wasser (1.5 mL) wurde bei

Raumtemperatur Allylbromid (0.40 mL, 0.56 g, 4.6 mmol, 4.0 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (50 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 170 mg (0.501 mmol, 43 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 19:1) = 0.21; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 1.16-1.40 (m, 16H, 4- H_2 -11- H_2), 1.47-1.70 (m, 4H, 3- H_2 , 12- H_2), 2.29 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5\text{ Hz}$, 2- H_2), 2.64 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4\text{ Hz}$, 13- H_2), 3.34 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.1\text{ Hz}$, 1'- H_2), 4.19 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3\text{ Hz}$, 1''- H_2), 5.09-5.29 (m, 4H, 3'- H_2 , 3''- H_2), 5.82-6.04 (m, 2H, 2'-H, 2''-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl_3): 24.93 (C-3), 27.19 (C-12), 27.42, 29.12, 29.22, 29.41, 29.54 (C-4-C-11), 34.08 (C-2), 51.40 (OCH_3), 58.67 (C-13), 62.08 (C-1'), 74.85 (C-1''), 117.58, 118.04 (C-3', C-3''), 134.17, 134.30 (C-2', C-2''), 174.30 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2924, 2853, 1740, 1436, 1170, 993, 919; **UV:** keine Absorption im Messbereich; **MS (ESI):** $m/z = 340.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 362.3 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_3$ (339.51), ber.: 362.2666 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 362.2668.

6.3.10.2 13-(*N,O*-Diallylhydroxylamin)tridecansäure 88



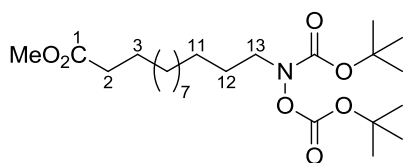
Eine Lösung von **114** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq) in 1,4-Dioxan (1 mL) und 2 M Salzsäure (1 mL) wurde 17 h unter Rückfluss erhitzt und die wässrige Phase anschließend mit Ethylacetat (4 x 5 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 39 mg (0.12 mmol, 81 %) als klares Öl.

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.13 – 1.42 (m, 16H, 4-H₂ – 11-H₂), 1.48 – 1.71 (m, 4H, 3-H₂, 12-H₂), 2.33 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2-H₂), 2.66 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 13-H₂), 3.36 (d, 2H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1'-H₂), 4.20 (d, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1''-H₂), 5.11 – 5.29 (m, 4H, 3'-H₂, 3''-H₂), 5.82 – 6.03 (m, 2H, 2'-H, 2''-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃): 24.66 (C-3), 26.98 (C-12), 27.37, 29.02, 29.18, 29.37, 29.49 (C-4 – C-11), 34.06 (C-2), 58.56 (C-13), 61.92 (C-1'), 74.74 (C-1''), 117.69, 118.29 (C-3', C-3''), 133.98 (C-2', C-2''), 179.70 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2923, 2852, 1708, 992, 919; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 264 nm (2.97), 284 nm (2.90); **MS (ESI):** m/z = 324.3 [M-H]⁻; **HRMS (ESI):** C₁₉H₃₅NO₃ (325.49), ber.: 324.2544 [M-H]⁻, gef.: 324.2544.

6.3.10.3 13-(*N,O*-Di(*tert*-butyloxycarbonyl)hydroxylamin)tridecansäuremethylester 115

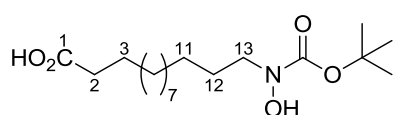


Zu einer Lösung von **40** (687 mg, 2.65 mmol, 1.0 Äq) in Acetonitril (40 mL) wurden Dimethylamino-pyridin (165 mg, 1.35 mmol, 0.5 Äq) und Di-*tert*-butyldicarbonat (1.70 g, 7.79 mmol, 2.9 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung

wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (150 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.10 g (2.39 mmol, 90 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.48; **Schmelzpunkt:** T_{Smp} = 57 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.16-1.35 (m, 16H, 4-H₂-11-H₂), 1.43 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.46-1.64 (m, 4H, 3-H₂, 12-H₂), 1.49 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 2.26 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2-H₂), 3.52 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 13-H₂), 3.62 (s, 3H, OCH₃); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 24.98, 27.02 (C-3, C-12), 26.58, 29.16, 29.24, 29.26, 29.44, 29.51, 29.54, 29.55 (C-4-C-11), 27.64 (CO₂C(CH₃)₃), 28.15 (CO₂C(CH₃)₃), 34.12 (C-2), 50.15 (C-13), 51.39 (OCH₃), 81.98 (CO₂C(CH₃)₃), 84.51 (CO₂C(CH₃)₃), 152.17 (CO₂C(CH₃)₃), 154.77 (CO₂C(CH₃)₃), 174.11 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2919, 1785, 1738, 1709, 1389, 1367, 1256, 1239, 1163, 1134, 1071, 755; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 193 nm (3.83); **MS (ESI):** m/z = 482.3 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₄H₄₅NO₇ (459.62), ber.: 482.3088 [M+Na]⁺, gef.: 482.3088.

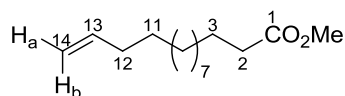
6.3.10.4 13-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-hydroxylamin)tridecansäure **92**

Zu einer Suspension von **115** (100 mg, 0.218 mmol, 1.0 Äq) in einem Gemisch aus Wasser (2 mL) und Methanol (2 mL) wurde Lithiumhydroxid-monohydrat (27 mg,

0.64 mmol, 2.9 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 20 h bei 55 °C gerührt. Die Lösung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde am Hochvakuum getrocknet und nicht weiter gereinigt.

Ausbeute: 67 mg (0.19 mmol, 88 %) als weißer Feststoff.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 61$ °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.17-1.37 (m, 16H, 4-H₂-11-H₂), 1.45 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.52-1.69 (m, 4H, 3-H₂, 12-H₂), 2.31 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2-H₂), 3.45 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 13-H₂); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 24.76, 26.93 (C-3, C-12), 26.50, 29.01, 29.15, 29.20, 29.35, 29.46, 29.51 (C-4-C-11), 28.40 (CO₂C(CH₃)₃), 34.13 (C-2), 50.05 (C-13), 81.82 (CO₂C(CH₃)₃), 157.12 (CO₂C(CH₃)₃), 179.36 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2915, 2848, 1702, 1651, 1409, 1161; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 193 nm (3.41); **MS (ESI):** m/z = 344.3 [M-H]⁻; **HRMS (ESI):** C₁₈H₃₅NO₅ (345.47), ber.: 344.2442 [M-H]⁻, gef.: 344.2441.

6.3.10.5 Tetradec-13-ensäuremethylester **117**

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumiodid (1.80 g, 4.45 mmol, 1.2 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (30 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre *n*-Butyl-

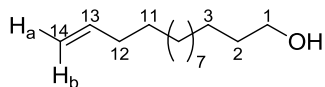
lithium (1.6 M in Hexan, 2.55 mL, 4.08 mmol, 1.1 Äq) getropft und die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Lösung wurde zu einer Lösung von **116** (878 mg, 3.62 mmol, 1.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (15 mL) getropft und 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (50 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/Et₂O 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 511 mg (2.13 mmol, 59 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/Et₂O 19:1) = 0.31; **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 1.21-1.31 (m, 14H, 4-H₂-10-H₂), 1.32-1.38 (m, 2H, 11-H₂), 1.55-1.63 (m, 2H, 3-H₂), 1.99-2.04 (m, 2H, 12-H₂), 2.28 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2-H₂), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.90 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ²J_{HH} = 2.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 14-H_a), 4.96 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ²J_{HH} = 2.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 14-H_b), 5.79 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 13-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 24.94 (C-3), 28.92, 29.12, 29.13, 29.22, 29.41, 29.45, 29.53, 29.54 (C-4-C-11), 33.78 (C-12), 34.09 (C-2), 51.36 (OCH₃), 113.93 (C-14), 139.05 (C-13), 174.08 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2923, 2853,

1740, 1436, 1169, 908; **UV (CH₃CN)**: λ_{\max} (lg ϵ) = 217 nm (2.61); **MS (ESI)**: m/z = 241.2 [M+H]⁺, 263.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI)**: C₁₅H₂₈O₂ (240.38), ber.: 241.2162 [M+H]⁺, gef.: 241.2161.

6.3.10.6 Tetradec-13-en-1-ol **118**

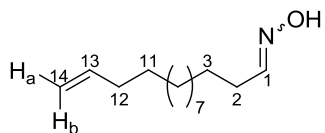


Zu einer Lösung von **117** (99 mg, 0.41 mmol, 1.0 Äq) und Lithiumborhydrid (2 M in Tetrahydrofuran, 0.83 mL, 1.7 mmol, 4.0 Äq) in abs. Diethylether (10 mL) unter Argon-Atmosphäre wurde bei 0 °C Methanol (70 μ L, 1.7 mmol, 4.2 Äq) getropft. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde das Kühlbad entfernt und die Lösung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) beendet und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 68 mg (0.32 mmol, 78 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.24; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.15-1.42 (m, 18H, 3-H₂-11-H₂), 1.48-1.61 (m, 2H, 2-H₂), 1.96-2.07 (m, 2H, 12-H₂), 3.61 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1-H₂), 4.90 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ²J_{HH} = 2.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 14-H_a), 4.97 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ²J_{HH} = 2.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 14-H_b), 5.79 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 13-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 25.80, 29.01, 29.20, 29.49, 29.55, 29.64, 29.65, 29.68 (C-3-C-11), 32.87 (C-2), 33.86 (C-12), 63.09 (C-1), 114.00 (C-14), 139.15 (C-13); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3329, 2922, 2852, 1056, 991; **UV:** keine Absorption im Messbereich; **MS (ESI):** m/z = 213.2 [M+H]⁺, 235.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₄H₂₈O (212.37), ber.: 213.2213 [M+H]⁺, gef.: 213.2217.

6.3.10.7 Tetradec-13-enaloxim **119**



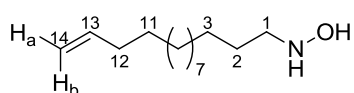
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.23 mL, 0.34 g, 2.7 mmol, 2.1 Äq) in abs. Dichlormethan (5 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei -78 °C abs. Dimethylsulfoxid (0.37 mL, 0.41 g, 5.21 mmol, 4.0 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 10 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von **118** (276 mg, 1.30 mmol, 1.0 Äq) in abs. Dichlormethan (5 mL) zugetropft und weitere 45 min bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit abs. Triethylamin (3.60 mL, 25.8 mmol, 19.9 Äq) versetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde abs. Ethanol (5 mL), Hydroxylaminhydrochlorid (360 mg, 5.18 mmol, 4.0 Äq) und Molekularsieb 3Å zugegeben und die Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wurde mit halbges. Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 287 mg (1.27 mmol, 98 %) eines weißen Feststoffs als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 83:17. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.35, 0.45; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.15-1.40 (m, 32H, 2 x 4-H₂-11-H₂), 1.41-1.54 (m, 4H, 2 x 3-H₂), 1.95-2.08 (m, 4H, 2 x 12-H₂), 2.13-2.22 (m, 2H, 1 x 2-H₂), 2.35 (dt, 2H, ³ J_{HH} = 7.5 Hz, ³ J_{HH} = 5.5 Hz, 1 x 2-H₂), 4.91 (ddt, 2H, ³ J_{HH} = 10.2 Hz, ² J_{HH} = 2.1 Hz, ⁴ J_{HH} = 1.3 Hz, 2 x 14-H_a), 4.97 (ddt, 2H, ³ J_{HH} = 17.3 Hz, ² J_{HH} = 2.1 Hz, ⁴ J_{HH} = 1.9 Hz, 2 x 14-H_b), 5.79 (ddt, 2H, ³ J_{HH} = 17.3 Hz, ³ J_{HH} = 10.2 Hz, ³ J_{HH} = 6.7 Hz, 2 x 13-H), 6.70 (t, 1H, ³ J_{HH} = 5.5 Hz, 1 x 1-H), 7.40 (t, 1H, ³ J_{HH} = 6.1 Hz, 1 x 1-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 24.89 (1 x C-2), 26.05 (1 x C-3), 26.51 (1 x C-3), 28.93, 29.03, 29.13, 29.29, 29.36, 29.48, 29.56 (1 x C-2, 2 x C-4-C-11), 33.81 (2 x C-12), 114.08 (2 x C-14), 139.25 (2 x C-13), 152.44 (1 x C-1), 153.14 (1 x C-1); **MS (ESI):** m/z = 226.2 [M+H]⁺, 248.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₄H₂₇NO (225.37), ber.: 226.2165 [M+H]⁺, gef.: 226.2167.

6.3.10.8 1-(Hydroxyamino)tetradec-13-en 120



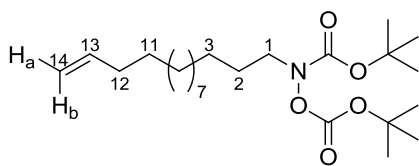
Die Reaktion wurde gemäß AAV 2 aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt.

Es wurden 287 mg (1.27 mmol, 1.0 Äq) Oxim **#1-023#**, 122 mg (1.94 mmol, 1.5 Äq) Natriumcyanoborhydrid und 5 mL Methanol verwendet. Die Reaktionszeit betrug 22 h. Abweichend zu AAV 2 wurde der Rückstand in Wasser (50 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 195 mg (0.858 mmol, 68 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (EtOAc) = 0.16; **Schmelzpunkt:** T_{Smp} = 74 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.16-1.42 (m, 18H, 3-H₂-11-H₂), 1.43-1.58 (m, 2H, 2-H₂), 1.96-2.07 (m, 2H, 12-H₂), 2.91 (t, 2H, ³ J_{HH} = 7.2 Hz, 1-H₂), 4.90 (ddt, 1H, ³ J_{HH} = 10.1 Hz, ² J_{HH} = 2.1 Hz, ⁴ J_{HH} = 1.2 Hz, 14-H_a), 4.97 (ddt, 1H, ³ J_{HH} = 17.1 Hz, ² J_{HH} = 2.1 Hz, ⁴ J_{HH} = 1.6 Hz, 14-H_b), 5.79 (ddt, 1H, ³ J_{HH} = 17.1 Hz, ³ J_{HH} = 10.1 Hz, ³ J_{HH} = 6.7 Hz, 13-H), 5.83 (bs, 2H, OH, NH); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 27.07 (C-2), 27.21, 29.01, 29.21, 29.56, 29.61, 29.66, 29.68 (C-3-C-11), 33.87 (C-12), 54.01 (C-1), 114.01 (C-14), 139.15 (C-13); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3258, 2916, 2849, 1643, 1467, 1381, 1149, 1060, 990, 910, 893, 720; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 235 nm (2.28); **MS (ESI):** m/z = 228.3 [M+H]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₄H₂₉NO (227.39), ber.: 228.2322 [M+H]⁺, gef.: 228.2333.

6.3.10.9 *N,O*-Di(*tert*-butyloxycarbonyl)-1-(hydroxyamino)tetradec-13-en 105



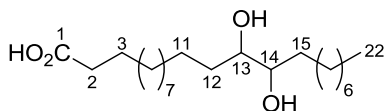
Zu einer Lösung von **120** (100 mg, 0.440 mmol, 1.0 Äq) und 4-Dimethylaminopyridin (27 mg, 0.22 mmol, 0.5 Äq) in Acetonitril (5 mL) wurde bei Raumtemperatur Di-*tert*-butyldicarbonat (191 mg, 0.875 mmol, 2.0 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 140 mg (0.327 mmol, 74 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 9:1) = 0.42; **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 1.19-1.31 (m, 16H, 3-H₂-10-H₂), 1.32-1.38 (m, 2H, 11-H₂), 1.45 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.50 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.53-1.60 (m, 2H, 2-H₂), 2.01 (ddd, 2H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 12-H₂), 3.53 (bs, 2H, 1-H₂), 4.90 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ²J_{HH} = 1.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 14-H_a), 4.97 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ²J_{HH} = 1.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 14-H_b), 5.79 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 13-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 26.64, 29.01, 29.21, 29.30, 29.56, 29.58, 29.63, 29.65, 29.67 (C-3-C-11), 27.08 (C-2), 27.70 (CO₂C(CH₃)₃), 28.21 (CO₂C(CH₃)₃), 33.87 (C-12), 50.22 (C-1), 82.04 (CO₂C(CH₃)₃), 84.56 (CO₂C(CH₃)₃), 114.00 (C-14), 139.16 (C-13), 152.23 (CO₂C(CH₃)₃), 154.82 (CO₂C(CH₃)₃); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2925, 1784, 1715, 1367, 1248, 1133; **UV:** keine Absorption im Messbereich; **MS (ESI):** m/z = 428.3 [M+H]⁺, 450.3 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₂₄H₄₅NO₅ (427.62), ber.: 450.3190 [M+Na]⁺, gef.: 450.3186.

6.3.11 Synthese der fluoreszenzmarkierten Lipidseitenkette von Muraymycin A1

6.3.11.1 *syn*-13,14-Dihydroxybehensäure 178

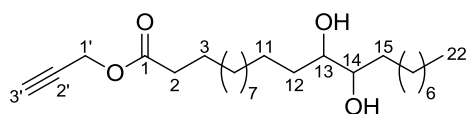


Zu einer Suspension von Erucasäure (5.00 g, 14.8 mmol, 1.0 Äq) in Ameisensäure (50 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser, 15.0 mL, 16.7 g, 147 mmol, 9.9 Äq) in Ameisensäure (50 mL) getropft und die Reaktionsmischung 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Wasserstoffperoxid wurde mit Natriumsulfit reduziert (negativer Iod-Stärke-Test) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde 4 h in 1 M Kaliumhydroxid-Lösung (100 mL) unter Rückfluss erhitzt, anschließend mit 2 M Salzsäure (100 mL) angesäuert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 5.17 g (13.9 mmol, 94 %) als weißer Feststoff.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 35 $^{\circ}\text{C}$): 0.68 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{ Hz}$, 22- H_3), 1.15-1.33 (m, 28H, 4- H_2 -11- H_2 , 16- H_2 -21- H_2), 1.34-1.43 (m, 4H, 12- H_2 , 15- H_2), 1.44-1.57 (m, 2H, 3- H_2), 2.18 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3\text{ Hz}$, 2- H_2), 3.15-3.25 (m, 2H, 13-H, 14-H), 4.06 (bs, 2H, 2 x OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO- d_6 , 35 $^{\circ}\text{C}$): 13.82 (C-22), 21.99, 28.48, 28.61, 28.65, 28.83, 28.92, 28.94, 29.96, 28.99, 29.16, 31.21 (C-4-C-11, C-16-C-21), 24.41 (C-3), 25.51, 32.28 (C-12, C-15), 33.59 (C-2), 73.04 (C-13, C-14), 174.31 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3332, 3254, 2912, 2846, 1703, 1467, 720, 656; **MS (ESI):** $m/z = 373.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 395.4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (372.58), ber.: 373.3312 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 373.3311.

6.3.11.2 *syn*-13,14-Dihydroxybehensäurepropargylester 179



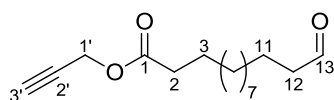
Zu einer Lösung von **178** (1.71 g, 4.56 mmol, 1.0 Äq), Propargylalkohol (5.30 mL, 91.7 mmol, 20.0 Äq) und 4-Dimethylaminopyridin (59 mg, 0.48 mmol, 0.1 Äq)

in abs. Dichlormethan (100 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre Dicyclohexylcarbodiimid (1.22 g, 5.91 mmol, 1.3 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (90 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 90 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 x 90 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 980 mg (2.39 mmol, 52 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 2:1) = 0.36; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 64\text{ }^{\circ}\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 35 $^{\circ}\text{C}$): 0.84 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, 22- H_3), 1.12-1.46 (m, 32H, 4- H_2 -12- H_2 , 15- H_2 -21- H_2), 1.47-1.63 (m, 2H, 3- H_2), 2.28 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4\text{ Hz}$, 2- H_2), 3.13 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.4\text{ Hz}$, 3'-H), 3.14-3.27 (m, 2H, 13-H, 14-H), 3.89 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.0\text{ Hz}$, OH), 4.61 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.4\text{ Hz}$, 1'- H_2); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, DMSO- d_6 , 35 $^{\circ}\text{C}$): 13.64 (C-22), 21.95, 25.34, 28.28, 28.52, 28.59, 28.74, 28.85, 28.90, 28.94, 28.96, 29.13, 31.19, 32.64 (C-4-C-12, C-15-C-21), 24.17 (C-3), 33.11 (C-2), 51.07 (C-1'), 73.12 (C-13, C-14), 77.82 (C-3'), 78.48 (C-2'), 171.74 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3300, 2913, 2846, 1740, 1467, 1170, 721, 640; **MS (ESI):** $m/z = 433.4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_4$ (410.63), ber.: 433.3288 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 433.3288.

6.3.11.3 13-Oxotridecansäurepropargylester 180



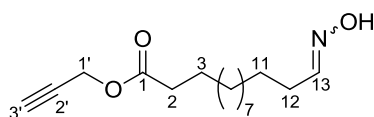
Zu einer Lösung von **179** (857 mg, 2.09 mmol, 1.0 Äq) in Dichlormethan (20 mL) wurde kieselgelgebundenes Natriumperiodat^{108,109} (1.64 g/mmol, 5.14 g, 3.13 mmol, 1.5 Äq)

gegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 473 mg (1.78 mmol, 85 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 6:1) = 0.29; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO- d_6 , 35 °C): 1.15-1.60 (m, 18H, 3-H₂-11-H₂), 2.32 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, 2-H₂), 2.40 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, 12-H₂), 3.47 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.2 Hz, 3'-H), 4.67 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.2 Hz, 1'-H₂), 9.66 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, 13-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, DMSO- d_6 , 35 °C): 24.24 (C-3), 28.23 (C-11), 28.35, 28.45, 28.51, 28.62, 28.68, 28.72, 28.78 (C-4-C-10), 33.06 (C-2), 42.89 (C-12), 51.31 (C-1'), 77.23 (C-3'), 78.39 (C-2'), 172.04 (C-1), 203.25 (C-13); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2924, 2853, 1738, 1724, 1157, 1106, 1025, 997, 666; **MS (ESI):** m/z = 289.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₆H₂₆O₃ (266.38), ber.: 289.1774 [M+Na]⁺, gef.: 289.1778.

6.3.11.4 13-Hydroxyiminotridecansäurepropargylester 181



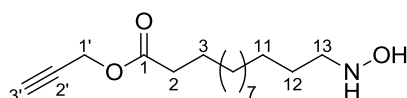
Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt.

Es wurden 359 mg (1.35 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **180**, 470 mg (6.76 mmol, 5.0 Äq) Hydroxylaminhydrochlorid, 5 mL abs. Ethanol und 5 mL abs. Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit betrug 46 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 349 mg (1.24 mmol, 92 %) eines weißen Feststoffs als das *E*- oder *Z*-Isomer.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.22; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): 1.05-1.31 (m, 16H, 4-H₂-11-H₂), 1.43-1.61 (m, 2H, 3-H₂), 2.01 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.4 Hz, 3'-H), 2.06 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, 2-H₂), 2.31 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.4 Hz, 12-H₂), 4.44 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.4 Hz, 1'-H₂), 6.51 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.4 Hz, 13-H), 8.94 (bs, 1H, OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, C₆D₆): 25.19 (C-3), 25.39 (C-12), 26.44 (C-11), 29.42, 29.66, 29.74, 29.76, 29.87, 29.92, 29.97 (C-4-C-10), 34.07 (C-2), 51.60 (C-1'), 74.81 (C-3'), 78.44 (C-2'), 152.16 (C-13), 172.19 (C-1); **MS (ESI):** m/z = 304.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₆H₂₇NO₃ (281.39), ber.: 304.1883 [M+Na]⁺, gef.: 304.1884.

6.3.11.5 13-Hydroxyaminotridecansäurepropargylester 41



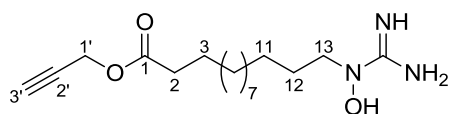
Die Reaktion wurde gemäß AAV 2, Variante II aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt.

Es wurden 500 mg (1.78 mmol, 1.0 Äq) Oxim **181**, 1.18 g (18.8 mmol, 10.5 Äq) Natriumcyanoborhydrid und 25 mL Isopropanol verwendet. Abweichend von der AAV wurde der Rückstand nach Entfernen des Lösungsmittels in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 50 mL) sowie ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 334 mg (1.18 mmol, 66 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (EtOAc) = 0.35; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 62\text{ }^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 1.18-1.38 (m, 16H, 4-H₂-11-H₂), 1.46-1.69 (m, 4H, 3-H₂, 12-H₂), 2.34 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5\text{ Hz}$, 2-H₂), 2.46 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.5\text{ Hz}$, 3'-H), 2.92 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3\text{ Hz}$, 13-H₂), 4.66 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.5\text{ Hz}$, 1'-H₂), 5.83 (bs, 2H, NH, OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 24.84 (C-3), 26.69 (C-12), 27.12, 29.08, 29.14, 29.22, 29.42, 29.47, 29.53, 29.55 (C-4-C-11), 34.02 (C-2), 51.74 (C-1'), 53.62 (C-13), 74.66 (C-3'), 77.79 (C-2'), 172.82 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3299, 2916, 2848, 1740, 1464, 1390, 1276, 1225, 1199, 1175; **MS (ESI):** $m/z = 284.2$ [M+H]⁺, 306.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₆H₂₉NO₃ (283.41), ber.: 284.2220 [M+H]⁺, gef.: 284.2223.

6.3.11.6 13-(*N*-Hydroxyguanidino)tridecansäurepropargylester 27



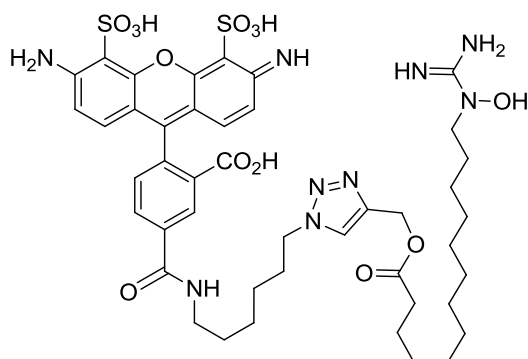
Die Reaktion wurde gemäß AAV 5 aus Kapitel 6.2.5 durchgeführt.

Es wurden 100 mg (0.353 mmol, 1.0 Äq) Hydroxylamin **41**, 72 mg (0.49 mmol, 1.4 Äq) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid, 0.14 mL (0.10 g, 1.00 mmol, 2.9 Äq) Triethylamin und 2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 15 h. Der Rückstand wurde in ges. Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) aufgenommen und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 53 mg (0.16 mmol, 47 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 4:1) = 0.28; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 77\text{ }^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6 , 35 °C): 1.09-1.36 (m, 16H, 4-H₂-11-H₂), 1.41-1.65 (m, 4H, 3-H₂, 12-H₂), 2.30 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3\text{ Hz}$, 2-H₂), 3.50 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.5\text{ Hz}$, 3'-H), 3.54 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0\text{ Hz}$, 13-H₂), 4.66 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.5\text{ Hz}$, 1'-H₂), 7.61 (bs, 4H, NH, OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, DMSO-d_6 , 35 °C): 24.26 (C-3), 25.66, 28.24, 28.53, 28.65, 28.76, 28.85 (C-4-C-11), 25.72 (C-12), 33.09 (C-2), 50.68 (C-13), 51.36 (C-1'), 77.36 (C-3'), 78.41 (C-2'), 157.67 (C-1''), 172.09 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2920, 2848, 1728, 1626, 1468, 1166, 1105; **MS (ESI):** $m/z = 326.2$ [M+H]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₇H₃₁N₃O₃ (325.45), ber.: 326.2438 [M+H]⁺, gef.: 326.2438.

6.3.11.7 AlexaFluor®488-Lipidseitenkette-Konjugat 42



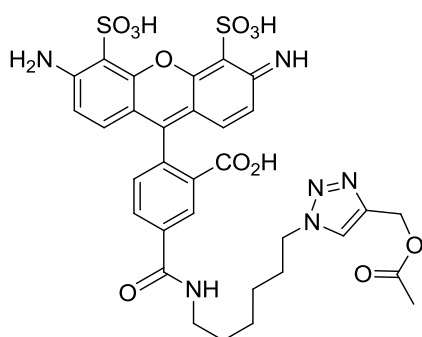
Eine Lösung aus AlexaFluor488®-Azid (50 mM in *N,N*-Dimethylformamid, 2 μL , 0.1 μmol , 1.0 Äq), **27** (50 mM in Methanol, 8 μL , 0.4 μmol , 4.0 Äq), L-Natriumascorbat (20 mM in Wasser, 4 μL , 0.08 μmol , 0.8 Äq), Methanol (6 μL) und Triton X-100 (10 %ig in Wasser, 48 μL) wurde mit Kupfer(II)sulfat (10 mM in Wasser, 4 μL , 0.04 μmol , 0.4 Äq) versetzt und 15 h im

ThermoMixer (50 °C, 200 rpm) zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend durch HPLC an einer LiChroCART 125-4 Purospher STAR RP-18e (5 µm) der Firma Merck (Acetonitril/Wasser + 0.01 % Trifluoressigsäure 85:15 → 50:50, 1 mL/min) getrennt. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss an der SpeedVak entfernt.

Ausbeute: 9.0 nmol (9 %) als roter Feststoff. Die Ausbeute wurde aus dem UV-Vis-Spektrum abgeschätzt.

HPLC: $R_t = 13.3$ min; **MS (ESI):** $m/z = 984.3$ [M+H]⁺, 1006.3 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₄₄H₅₇N₉O₁₃S₂ (984.11), ber.: 984.3590 [M+H]⁺, gef.: 984.3594.

6.3.11.8 AlexaFluor®488-Acetyl-Konjugat 187



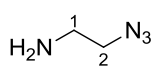
Eine Lösung aus AlexaFluor488®-Azid (5 mM in *N,N*-Dimethylformamid, 20 µL, 0.10 µmol, 1.0 Äq), Propargylacetat (1.0 M in Methanol, 14 µL, 14 µmol, 140 Äq), L-Natriumascorbat (20 mM in Wasser, 10 µL, 0.20 µmol, 2.0 Äq) und Triton X-100 (10 %ig in Wasser, 48 µL) wurde mit Kupfer(II)sulfat (10 mM in Wasser, 10 µL, 0.10 µmol, 1.0 Äq) versetzt und 17 h im ThermoMixer (10 °C, 200 rpm) zur Reaktion gebracht.

Die Reaktionslösung wurde anschließend durch HPLC an einer LiChroCART 125-4 Purospher STAR RP-18e (5 µm) der Firma Merck (Acetonitril/Wasser + 0.01 % Trifluoressigsäure 85:15 → 50:50, 1 mL/min) getrennt. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss an der SpeedVak entfernt.

Ausbeute: 32 nmol (32 %) als roter Feststoff. Die Ausbeute wurde aus dem UV-Vis-Spektrum abgeschätzt.

HPLC: $R_t = 6.8$ min; **MS (ESI):** $m/z = 755.1$ [M-H]⁻; **HRMS (ESI):** C₃₂H₃₂N₆O₁₂S₂ (756.76), ber.: 755.1447 [M-H]⁻, gef.: 755.1446.

6.3.11.9 2-Azidoethylamin 185^[110]

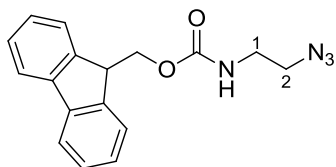


Eine Lösung von 2-Bromaminoethan (1.00 g, 4.93 mmol, 1.0 Äq) und Natriumazid (720 mg, 11.1 mmol, 2.2 Äq) in Wasser (6 mL) wurde für 14 h bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde Natriumhydroxid (195 mg, 4.88 mmol, 1.0 Äq) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 236 mg (2.74 mmol, 56 %) als klares Öl.

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.38 (s, 2H, NH₂), 2.86 (t, 2H, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1-H₂), 3.34 (t, 2H, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 2-H₂); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 41.37 (C-1), 54.62 (C-2); C₂H₆N₄ (86.10).

6.3.11.10 2-Azido-N-(Fluorenylmethoxycarbonyl)ethylamin 184



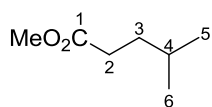
Zu einer Lösung von **185** (225 mg, 2.61 mmol, 1.0 Äq) und Triethylamin (1.82 mL, 1.32 g, 13.1 mmol, 5.0 Äq) in Tetrahydrofuran (30 mL) wurde bei 0 °C Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (2.03 g, 7.85 mmol, 3.0 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 509 mg (1.65 mmol, 63 %) als farbloser Feststoff.

DC: R_F-Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.17; **Schmelzpunkt:** T_{Smp} = 87 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 3.30-3.48 (m, 4H, 1-H₂, 2-H₂), 4.21 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, NCO₂CH₂CHAr), 4.42 (d, 2H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, NCO₂CH₂CHAr), 5.05 (s, 1H, NH), 7.26-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.36-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.72-7.80 (m, 2H, Ar-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃): 40.44 (C-1), 47.17 (NCO₂CH₂CHAr), 51.09 (C-2), 66.82 (NCO₂CH₂CHAr), 119.98 (C_{tert}-Ar), 120.03 (C_{tert}-Ar), 124.67 (C_{tert}-Ar), 124.97 (C_{tert}-Ar), 127.03 (C_{tert}-Ar), 127.56 (C_{tert}-Ar), 127.70 (C_{tert}-Ar), 141.30 (C_{quart}-Ar), 143.78 (C_{quart}-Ar), 156.25 (NCO₂CH₂CHAr); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3330, 2092, 1682, 1541, 1256, 1153, 987, 755, 741, 730, 642, 621, 529; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ε) = 206 nm (4.67), 265 nm (4.28), 289 nm (3.70), 300 nm (3.77); **MS (ESI):** m/z = 331.1 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₇H₁₆N₄O₂ (308.33), ber.: 331.1165 [M+Na]⁺, gef.: 331.1165.

6.3.12 Synthese der Lipidseitenkette von Muraymycin B6 und B7

6.3.12.1 4-Methylvaleriansäuremethylester 110

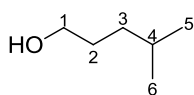


Zu einer Lösung von 4-Methylvaleriansäure (1.00 mL, 7.95 mmol, 1.0 Äq) in Methanol wurde bei 0 °C konz. Schwefelsäure (4.2 mL, 7.7 g, 78.6 mmol, 9.9 Äq) getropft. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 x 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 1.02 g (7.84 mmol, 99 %) als klare Flüssigkeit.

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 0.89 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 5-H₃, 6-H₃), 1.46-1.65 (m, 3H, 3-H₂, 4-H), 2.31 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2-H₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃): 22.19 (C-5, C-6), 27.65 (C-4), 32.15 (C-2), 33.75 (C-3), 51.45 (OCH₃), 174.51 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2955, 1739, 1436, 1258, 1169, 1107; **MS (ESI):** $m/z = 153.1$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₇H₁₄O₂ (130.18), ber.: 153.0886 [M+Na]⁺, gef.: 153.0887.

6.3.12.2 4-Methylpentan-1-ol 111



Variante I:

Zu einer Lösung von **110** (4.55 g, 35.0 mmol, 1.0 Äq) in abs. Diethylether (200 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre Lithiumborhydrid (4 M in Tetrahydrofuran, 35.0 mL, 140 mmol, 4.0 Äq) gegeben. Anschließend wurde abs. Methanol (5.7 mL, 0.14 mol, 4.0 Äq) zugetropft und die Reaktionslösung nach Abklingen der Gasentwicklung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) beendet und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt destillativ im Vakuum (11 mbar) gereinigt.

Ausbeute: 2.42 mg (23.6 mmol, 68 %) als klare Flüssigkeit.

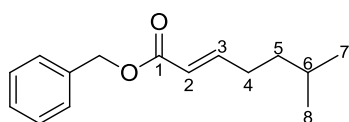
Variante II:

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (4.82 g, 0.127 mol, 2.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (150 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre eine Lösung von 4-Methylvaleriansäure (7.38 g, 63.7 mmol, 1.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (50 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 15 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und mit Wasser (5 mL), 15 %iger Natriumhydroxid-Lösung (15 mL) und Wasser (5 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde destillativ im Vakuum (11 mbar) gereinigt.

Ausbeute: 2.11 g (20.7 mmol, 32 %) als klare Flüssigkeit.

Siedepunkt: $T_{\text{sdp}} = 45$ °C (11 mbar); **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 0.89 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 5-H₃, 6-H₃), 1.17-1.28 (m, 2H, 3-H₂), 1.40 (bs, 1H, OH), 1.48-1.63 (m, 3H, 2-H₂, 4-H), 3.62 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 1-H₂); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 22.54 (C-5, C-6), 27.84 (C-4), 30.63 (C-2), 34.86 (C-3), 63.34 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3336, 2953, 1468, 1385, 1366, 1055, 1020; **MS (EI):** m/z (%) = 84.1 (11) [M-H₂O]⁺, 69.1 (100) [C₅H₁₀]⁺, 56.1 (96) [C₄H₈]⁺; C₆H₁₄O (102.17).

6.3.12.3 6-Methylhept-2-ensäurebenzylester **113**

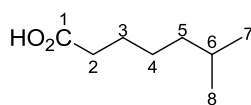


Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.17 mL, 0.25 g, 2.0 mmol, 2.1 Äq) in abs. Dichlormethan (10 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon-Atmosphäre abs. Dimethylsulfoxid (0.28 mL, 0.31 g, 3.9 mmol, 4.1 Äq) getropft und die Reaktionslösung 10 min gerührt. Anschließend wurde **111** (0.12 mL, 0.96 mmol, 1.0 Äq) zugetropft und weitere 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wurde mit abs. Triethylamin (1.10 mL, 7.89 mmol, 8.2 Äq) versetzt und das Kühlbad entfernt. Bei Raumtemperatur wurde 2-(Triphenylphosphoranyliden)-essigsäurebenzylester (522 mg, 1.27 mmol, 1.3 Äq) zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 189 mg (0.814 mmol, 85 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 19:1) = 0.19; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 0.87 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 7- H_3 , 8- H_3), 1.20-1.38 (m, 2H, 5- H_2), 1.46-1.72 (m, 1H, 6- H), 2.13-2.25 (m, 2H, 4- H_2), 5.16 (s, 2H, CH_2Ph), 5.85 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 2- H), 7.01 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3- H), 7.26-7.43 (m, 5H, Ph- H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl_3): 22.33 (C-7, C-8), 27.50 (C-6), 30.13 (C-4), 36.97 (C-5), 65.96 (CH_2Ph), 120.74 (C-2), 128.11 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.16 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.51 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 136.18 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 150.34 (C-3), 166.52 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1717, 1226, 1162, 1128, 1025, 984, 736, 695; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207 nm (4.29), 273 nm (3.51); **MS (ESI):** $m/z = 233.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 255.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232.32), ber.: 233.1536 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 233.1537.

6.3.12.4 6-Methylönanthsäure **87**



Durch eine Lösung von **113** (189 mg, 0.814 mmol, 1.0 Äq) in Methanol wurde Argon geleitet (Ballon) und anschließend *Pearlmans* Katalysator (114 mg, 81.5 μmol , 0.1 Äq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 h unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar, Ballon) bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde durch einen SPARTAN®-Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde am Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung verwendet.

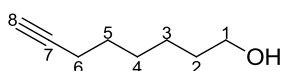
Ausbeute: 107 mg (0.742 mmol, 92 %) als klare Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 0.85 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 7- H_3 , 8- H_3), 1.11-1.22 (m, 2H, 5- H_2), 1.24-1.38 (m, 2H, 4- H_2), 1.52 (qqt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6- H), 1.60 (tt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3- H_2), 2.33 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2- H_2); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm]

(75 MHz, CDCl₃): 22.54 (C-7, C-8), 24.89 (C-3), 26.83 (C-4), 27.78 (C-6), 34.11 (C-2), 38.50 (C-5), 180.35 (C-1); **IR (ATR)**: ν (cm⁻¹) = 2953, 1707, 1466, 1412, 1286, 1238, 1166, 1113, 935; **MS (ESI)**: m/z = 143.1 [M-H]⁻; **HRMS (ESI)**: C₈H₁₆O₂ (144.21), ber.: 143.1078 [M-H]⁻, gef.: 143.1076.

6.3.13 Synthese von Mimetika der Lipidseitenkette durch Huisgen-Cycloaddition

6.3.13.1 7-Octin-1-ol 175

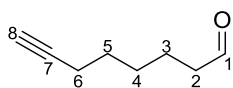


Zu abs. Ethylendiamin (3 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 254 mg, 6.35 mmol, 4.0 Äq) gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 60 °C erhitzt, 1 h gerührt und auf 45 °C abgekühlt. Bei 45 °C wurde 3-Octin-1-ol (0.23 mL, 203 mg, 1.60 mmol, 1.0 Äq) zugetropft und 1 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit Wasser (3 mL) verdünnt und mit 1 M Salzsäure (12 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (1 x 10 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 124 mg (0.983 mmol, 61 %) als klare Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 7:3) = 0.25; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.27-1.65 (m, 8H, 2-H₂-5-H₂), 1.93 (t, 1H, ⁴ J_{HH} = 2.6 Hz, 8-H), 2.18 (td, 2H, ³ J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴ J_{HH} = 2.6 Hz, 6-H₂), 3.63 (t, 2H, ³ J_{HH} = 6.6 Hz, 1-H₂); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 18.22 (C-6), 25.13, 28.28, 28.38, 32.49, (C-2-C-5), 62.77 (C-1), 68.10 (C-8), 84.50 (C-7); **IR (ATR)**: ν (cm⁻¹) = 3295, 2933, 2859, 1054, 624; **UV (CH₃CN)**: λ_{max} (lg ϵ) = 193 nm (2.63), 223 nm (2.05); **MS (CI)**: m/z = 109 [M-H₂O+H]⁺; C₈H₁₄O (126.20).

6.3.13.2 7-Octinal 176

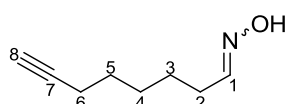


Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.15 mL, 0.22 g, 1.8 mmol, 2.0 Äq) in abs. Dichlormethan (2.5 mL) unter Argon-Atmosphäre wurde bei -78 °C abs. DMSO (0.25 mL, 0.28 g, 3.5 mmol, 4.1 Äq) getropft und die Reaktionslösung 10 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von **175** (109 mg, 0.864 mmol, 1.0 Äq) in abs. Dichlormethan (2.5 mL) zugetropft und die Reaktionslösung weitere 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde abs. Triethylamin (0.96 mL, 6.9 mmol, 8.0 Äq) zugegeben und das Kühlbad entfernt. Bei Raumtemperatur wurde mit Wasser (5 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 x 5 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 81 mg (0.65 mmol, 76 %) als klare Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 9:1) = 0.31; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C_6D_6): 0.95-1.09 (m, 2H, 4- H_2), 1.10-1.24 (m, 4H, 3- H_2 , 5- H_2), 1.71 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz; 2- H_2), 1.78 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 8-H), 1.86 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 6- H_2), 9.26 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 1-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, C_6D_6): 18.50 (C-2), 21.72, 28.38, 28.48 (C-3-C-5), 43.63 (C-6), 69.00 (C-8), 84.16 (C-7), 200.34 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3289, 2935, 2863, 1720, 628; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 193 nm (2.82), 279 nm (1.77); **MS (CI):** m/z (%) = 125 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ (124.18).

6.3.13.3 7-Octinaloxim 97



Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt.

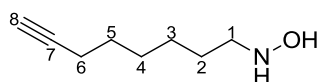
Es wurden 620 mg (5.00 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **176**, 3.10 g (44.6 mmol, 5.0 Äq) Hydroxylaminhydrochlorid sowie 7.5 mL abs.

Ethanol und 7.5 mL abs. Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit betrug 72 h. Abweichend von der AAV wurde der Rückstand in Wasser (50 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 395 mg (2.84 mmol, 57 %) als weißer Feststoff als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 61:39. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 3:1) = 0.17, 0.27; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 0.89-1.21 (m, 12H, 2 x 3- H_2 , 2 x 4- H_2 , 2 x 5- H_2), 1.70-1.75 (m, 2H, 2 x 8-H), 1.75-1.85 (m, 6H, 2 x 6- H_2 , 1 x 2- H_2), 2.14-2.24 (m, 2H, 1 x 2- H_2), 6.35 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 x 1-H), 7.20 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1 x 1-H), 8.75 (bs, 1H, 1 x OH), 9.32 (bs, 1H, 1 x OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl_3): 18.38 (2 x C-6), 25.01 (1 x C-2), 25.58, 26.12, 28.21, 28.30, 28.48 (2 x C-3, 2 x C-4, 2 x C-5), 29.40 (1 x C-2), 68.85 (1 x C-8), 68.87 (1 x C-8), 84.19 (2 x C-7), 151.28 (1 x C-1), 152.00 (1 x C-1); **MS (ESI):** m/z = 140.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 162.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$ (139.19), ber.: 162.0889 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 162.0887.

6.3.13.4 7-Octin-1-hydroxylamin 45



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2 aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt.

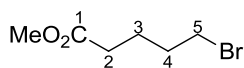
Es wurden 100 mg (0.718 mmol, 1.0 Äq) **97**, 150 mg (2.39 mmol, 1.5 Äq) Natriumcyanoborhydrid und 2 mL Methanol verwendet. Die Reaktionszeit betrug 19 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 65 mg (0.46 mmol, 64 %) als farbloses Öl.

DC: R_f -Wert (EtOAc) = 0.12; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 1.26-1.54 (m, 8H, 2- H_2 -5- H_2), 1.83 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 8-H), 2.16 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 6- H_2), 2.82 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 1- H_2), 6.06 (bs, 2H, NH, OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl_3): 18.28 (C-6), 26.56,

26.75, 28.27, 28.54 (C-2-C-5), 53.71 (C-1), 68.20 (C-8), 84.51 (C-7); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3293, 2932, 2858, 1504, 1461, 1433, 1140, 627; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 239 nm (3.32); **MS (ESI):** m/z = 142.1 [M+H]⁺, 164.1 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₈H₁₅NO (141.21), ber.: 142.1226 [M+H]⁺, gef.: 142.1228.

6.3.13.5 5-Bromvaleriansäuremethylester 174

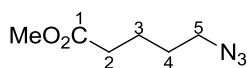


Zu einer Lösung von 5-Bromvaleriansäure (5.00 g, 27.6 mmol, 1.0 Äq) in Methanol (35 mL) wurde langsam Thionylchlorid (6.0 mL, 9.8 g, 82.7 mmol, 3.0 Äq) getropft und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 30 mL), Wasser (1 x 30 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 30 mL) gewaschen, sowie über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 5.12 g (26.2 mmol, 95 %) als braune Flüssigkeit.

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.71-1.83 (m, 2H, 3-H₂), 1.84-1.95 (m, 2H, 4-H₂), 2.34 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2-H₂), 3.40 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 5-H₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 23.45 (C-3), 31.95 (C-4), 32.96 (C-5), 33.01 (C-2), 51.56 (OCH₃), 173.52 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2951, 1733, 1435, 1255, 1201, 1170, 560; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 198 nm (2.65); **MS (ESI):** m/z = 217.0, 219.0 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₆H₁₁BrO₂ (195.05), ber.: 216.9835 [M+Na]⁺, gef.: 216.9836.

6.3.13.6 5-Azidovaleriansäuremethylester 44

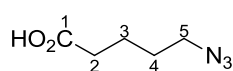


Eine Lösung von **174** (4.50 g, 23.1 mmol, 1.0 Äq), Natriumazid (15.0 g, 0.231 mol, 10.0 Äq) und einer Spatelspitze Kaliumiodid in abs. Dimethylsulfoxid (30 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre für 48 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung bei Raumtemperatur mit Wasser (100 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Petrolether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Rohprodukt nicht weiter gereinigt.

Ausbeute: 3.14 g (20.0 mmol, 87 %) als leicht gelbliches Öl.

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.56-1.78 (m, 4H, 3-H₂, 4-H₂), 2.34 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2-H₂), 3.29 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 5-H₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃): 22.04 (C-3), 28.23 (C-4), 33.36 (C-2), 51.00 (C-5), 51.55 (OCH₃), 173.53 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2952, 2090, 1734, 1436, 1250, 1197, 1157; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 215 nm (2.69), 282 nm (1.42); **MS (CI):** m/z (%) = 158 (100) [M+H]⁺, 130 (15) [M-N₂+H]⁺; C₆H₁₁N₃O₂ (157.17).

6.3.13.7 5-Azidovaleriansäure 94

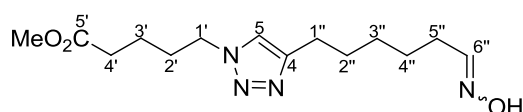


Zu einer Lösung von **44** (1.52 g, 10.6 mmol, 1.0 Äq) in Methanol (10 mL) wurde eine Lösung von Lithiumhydroxid (254 mg, 10.6 mmol, 1.0 Äq) in Wasser (4 mL) gegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in Ethylacetat (17 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 1 M Salzsäure (3 x 15 mL), Wasser (3 x 15 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand nicht weiter gereinigt.

Ausbeute: 1.19 g (8.32 mmol, 78 %) als klares Öl.

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.56-1.77 (m, 4H, 3-H₂, 4-H₂), 2.39 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2-H₂), 3.29 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 5-H₂); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 21.75 (C-3), 28.15 (C-4), 33.37 (C-2), 50.98 (C-5), 179.65 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2938, 2090, 1703, 1413, 1236, 927, 894; **UV (CH₃CN):** λ_{\max} (lg ϵ) = 215 nm (2.69), 285 nm (1.46); **MS (ESI):** m/z = 142.1 [M-H]⁻; **HRMS (ESI):** C₅H₉N₃O₂ (143.14), ber.: 142.0622 [M-H]⁻, gef.: 142.0623.

6.3.13.8 1-(4'-(Methoxycarbonyl)-butyl)-4-(6''-Hydroxyiminohexyl)-1,2,3-triazol 177

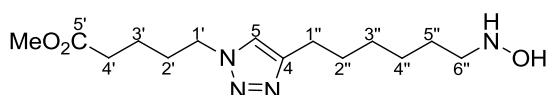


Durch eine Lösung von **44** (22 mg, 0.14 mmol, 1.9 Äq), **97** (11 mg, 76 μ mol, 1.0 Äq) und L-Natriumascorbat (4.5 mg, 23 μ mol, 0.3 Äq) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (1 mL) unter Argon-Atmosphäre wurde bei Raumtemperatur 15 min Argon geleitet. Anschließend wurde die Lösung mit Kupfer(I)iodid (1.6 mg, 8.4 μ mol, 0.1 Äq) versetzt und die Reaktionsmischung für 18 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (68 μ mol, 90 %) als blass gelbes Öl als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 52:48. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: *R_f*-Wert (EtOAc/CH₃OH 9:1) = 0.53; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.31-1.76 (m, 16H, 2 x 3'-H₂, 2 x 2''-H₂-4''-H₂), 1.85-2.00 (m, 4H, 2 x 2'-H₂), 2.18 (td, 2H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1 x 5''-H₂), 2.34 (t, 4H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2 x 4'-H₂), 2.35 (td, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1 x 5''-H₂), 2.69 (td, 4H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 2.0 Hz, 2 x 1''-H₂), 3.65 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.31 (t, 4H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2 x 1'-H₂), 6.67 (t, 1H, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1 x 6''-H), 7.24-7.26 (m, 2H, 2 x 5-H), 7.38 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1 x 6''-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 21.86, 28.58, 28.87, 29.06, 29.33, 29.66 (2 x C-2', 2 x C-3', 2 x C-2'', 2 x C-4'', 1 x C-5''), 24.77, 25.51, 25.52, 25.84, 26.26 (2 x C-1'', 2 x C-3'', 1 x C-5''), 33.22 (2 x C-4'), 49.76 (2 x C-1'), 51.70 (2 x OCH₃), 120.45 (2 x C-5), 148.01 (1 x C-4), 148.03 (1 x C-4), 151.96 (1 x C-6''), 152.65 (1 x C-6''), 173.38 (2 x C-5'); **MS (ESI):** m/z = 297.2 [M+H]⁺, 319.2 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₄H₂₄N₄O₃ (296.37), ber.: 297.1921 [M+H]⁺, gef.: 297.1924.

6.3.13.9 1-(4'-(Methoxycarbonyl)-butyl)-4-(6''-Hydroxyaminohexyl)-1,2,3-triazol 43



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2 aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt.

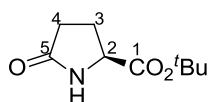
Es wurden 14 mg (47 μmol , 1.0 \AA q) Oxim **177**, 5.0 mg (80 μmol , 1.7 \AA q) Natriumcyanoborhydrid und 1 mL Methanol verwendet. Die Reaktionszeit betrug 24 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/CH₃OH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 10 mg (35 μmol , 73 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (EtOAc/CH₃OH 4:1) = 0.24; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.26-1.41 (m, 4H, 3''-H₂, 4''-H₂), 1.43-1.70 (m, 6H, 3'-H₂, 2''-H₂, 5''-H₂), 1.80-1.99 (m, 2H, 2'-H₂), 2.31 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 4'-H₂), 2.65 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1''-H₂), 2.89 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 6''-H₂), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1'-H₂), 6.10 (s, 2H, NH, OH), 7.24 (s, 1H, 5-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃): 21.70 (C-3'), 25.41 (C-1''), 26.52 (C-5''), 26.65, 28.89 (C-3'', C-4''), 29.19 (C-2''), 29.53 (C-2'), 33.07 (C-4'), 49.62 (C-1'), 51.56 (OCH₃), 53.55 (C-6''), 120.46 (C-5), 148.18 (C-4), 173.36 (C-5''); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2925, 1729, 1437, 1258, 1212, 1159, 1124, 1045; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ϵ) = 219 nm (3.62); **MS (ESI):** m/z = 299.2 [M+H]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₄H₂₆N₄O₃ (298.38), ber.: 299.2078 [M+H]⁺, gef.: 299.2084.

6.3.14 Synthese von N⁵-Hydroxyarginin

6.3.14.1 (S)-Pyroglutaminsäure-*tert*-butylester 148

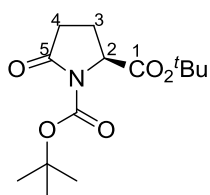


Zu einer Lösung von (S)-Pyroglutaminsäure (3.70 g, 28.7 mmol, 1.0 \AA q) in Toluol (75 mL) und *tert*-Butanol (36 mL) wurde unter Rückfluss über 40 min *N,N*-Dimethylformamidopentylacetal (22 mL, 79 mmol, 2.7 \AA q) getropft und die Reaktionslösung 5 h unter Rückfluss erhitzt. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumcarbonat-Lösung (2 x 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.14 g (17.0 mmol, 59 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1) = 0.54; **Schmelzpunkt:** T_{Smp} = 101 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, C₆D₆): 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.54-1.78 (m, 2H, 3-H₂), 1.82 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 16.5 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 4-H_a), 2.04 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 16.5 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 4-H_b), 3.56 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2-H), 7.39 (bs, 1H, NH); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 24.70 (C-3), 27.78 (C(CH₃)₃), 29.38 (C-4), 56.21 (C-2), 82.10 (C(CH₃)₃), 171.42 (C-1), 177.70 (C-5); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 3340, 2920, 1741, 1509, 1229, 1093, 1038, 575; **Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.2^\circ$ (c = 1.7, CHCl₃); **MS (ESI):** m/z = 208.1 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₉H₁₅NO₃ (185.22), ber.: 208.0944 [M+Na]⁺, gef.: 208.0946.

6.3.14.2 (S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)pyroglutaminsäure-tert-butylester 149



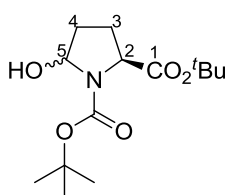
Zu einer Lösung von **148** (3.10 g, 16.7 mmol, 1.0 Äq), 4-Dimethylaminopyridin (205 mg, 1.68 mmol, 0.1 Äq) und abs. Triethylamin (3.5 mL, 25 mmol, 1.5 Äq) in abs. Dichlormethan (80 mL) wurde über 30 min unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur eine Lösung von Di-tert-butylidicarbonat (5.50 g, 25.2 mmol, 1.5 Äq) in abs. Dichlormethan

(20 mL) getropft und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 45 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser (50 mL) versetzt und 1 h gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.62 g (16.2 mmol, 97 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.43; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 66\text{ °C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.96 (dddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 2.6\text{ Hz}$, 3- H_a), 2.25 (dddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.4\text{ Hz}$, 3- H_b), 2.43 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 17.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.3\text{ Hz}$, 4- H_a), 2.58 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 17.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.4\text{ Hz}$, 4- H_b), 4.44 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 2.6\text{ Hz}$, 2-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl_3): 21.61 (C-3), 27.87 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 27.88 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 31.09 (C-4), 59.55 (C-2), 82.22 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 83.26 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 149.27 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 170.33 (C-1), 173.52 (C-5); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2975, 1771, 1718, 1365, 1306, 1287, 1255, 1141, 1023, 842, 777, 752; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -33.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 308.1$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (285.34), ber.: 308.1468 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 308.1470.

6.3.14.3 (2S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-5-hydroxyprolin-tert-butylester 150



Zu einer Lösung von **149** (4.62 g, 16.2 mmol, 1.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (105 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei -78 °C eine Lösung von Lithiumtriethylborhydrid (1 M in Tetrahydrofuran, 19.5 mL, 19.5 mmol, 1.2 Äq) getropft und die Reaktionslösung 5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Methanol (30 mL)

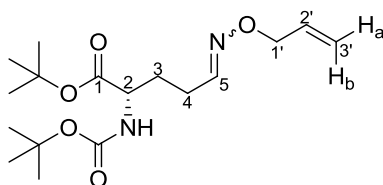
und Wasser (30 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (700 mL) und Wasser (700 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.46 g (15.5 mmol, 96 %) als farbloses Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.53; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C_6D_6 , 70 °C): 1.22-1.54 (m, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.56-1.77 (m, 2H, 3- H_a , 4- H_a), 1.79-2.04 (m, 1H, 4- H_b), 2.08-2.33 (m, 1H, 3- H_a), 4.12-4.32 (m, 1H, 2-H), 5.49-5.78 (m, 1H, 5-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, C_6D_6 , 70 °C): 27.91 (C-3),

28.03 ($\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 28.42 ($\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 31.23 (C-4), 60.50 (C-2), 80.15 ($\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 80.20 ($\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 82.90 (C-5), $\underline{N}CO_2C(\underline{C}H_3)_3$ nicht detektierbar, 171.55 (C-1); **MS (ESI):** $m/z = 310.2$ $[M+Na]^+$; **HRMS (ESI):** $C_{14}H_{25}NO_5$ (287.35), ber.: 310.1625 $[M+Na]^+$, gef.: 310.1625.

6.3.14.4 *O*-Allyl-*N*²-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-glutaminsäure-5-aldehydoxim-*tert*-butylester **151**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt.

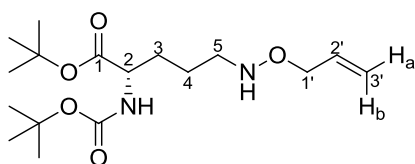
Es wurden 4.46 g (15.5 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **150**, 3.41 g (31.1 mmol, 2.0 Äq) *O*-Allylhydroxylamin **121**, 50 mL abs. Ethanol und 50 mL Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit

betrug 70 h. Das Rohprodukt wurde abweichend zur AAV in Wasser (100 mL) aufgenommen und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 7:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.35 g (12.7 mmol, 82 %) eines klaren Öls als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 56:44. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.33, 0.38; **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 100 °C): 1.48 (s, 18H, 2 x $C(\underline{C}H_3)_3$), 1.50 (s, 18H, 2 x $C(\underline{C}H_3)_3$), 1.79-1.88 (m, 2H, 2 x 3- H_a), 1.96-2.07 (m, 2H, 2 x 3- H_b), 2.25-2.32 (m, 2H, 1 x 4- H_2), 2.40-2.46 (m, 2H, 1 x 4- H_2), 4.13-4.21 (m, 2H, 2 x 2-H), 4.53 (d, 2H, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 1 x 1'- H_2), 4.59 (d, 2H, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 1 x 1'- H_2), 4.96 (bs, 2H, 2 x NH), 5.20 (d, 2H, $^3J_{HH} = 10.6$ Hz, 2 x 3'- H_a), 5.29 (d, 2H, $^3J_{HH} = 16.8$ Hz, 2 x 3'- H_b), 6.01 (ddt, 2H, $^3J_{HH} = 16.8$ Hz, $^3J_{HH} = 10.6$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 2 x 2'-H), 6.69 (t, 1H, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 1 x 5-H), 7.45 (t, 1H, $^3J_{HH} = 5.7$ Hz, 1 x 5-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 100 °C): 21.72 (1 x C-4), 25.44 (1 x C-4), 27.78 (1 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 27.80 (1 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 27.84 (1 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 27.86 (1 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 28.12 (1 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 28.18 (1 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 29.16 (1 x C-3), 29.52 (1 x C-3), 53.85 (1 x C-2), 53.90 (1 x C-2), 74.08 (1 x C-1'), 74.37 (1 x C-1'), 79.51 (2 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 81.81 (1 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 81.87 (1 x $\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 116.60 (1 x C-3'), 116.86 (1 x C-3'), 134.26 (2 x C-2'), 149.22 (1 x C-5), 149.94 (1 x C-5), 154.85 (1 x $\underline{C}O_2C(\underline{C}H_3)_3$), 154.89 (1 x $\underline{C}O_2C(\underline{C}H_3)_3$), 170.95 (1 x C-1), 171.04 (1 x C-1); **MS (ESI):** $m/z = 365.2$ $[M+Na]^+$; **HRMS (ESI):** $C_{17}H_{30}N_2O_5$ (342.43), ber.: 365.2047 $[M+Na]^+$, gef.: 365.2047.

6.3.14.5 *N*⁵-Allyloxy-*N*²-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-ornithin-*tert*-butylester **152**



Zu einer Lösung von Oxim **151** (2.54 g, 7.41 mmol, 1.0 Äq) in Essigsäure (25 mL) wurde bei Raumtemperatur Natriumcyanoborhydrid (1.02 g, 16.2 mmol, 2.2 Äq) gegeben und 2 h gerührt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (150 mL) verdünnt und mit ges.

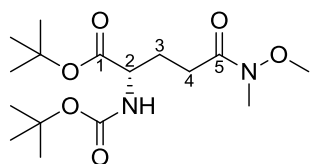
Natriumcarbonat-Lösung (2 x 150 mL), Wasser (1 x 150 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1 → 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.11 g (3.21 mmol, 43 %) als klares Öl. Als Nebenprodukt konnten 1.00 g (3.69 mmol, 50 %) *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-prolin-*tert*-butylester als klares Öl isoliert werden.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.14; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C_6D_6): 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21-1.64 (m, 3H, 3- H_a , 4- H_2), 1.66-1.85 (m, 1H, 3- H_b), 2.68 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 5-H), 4.15 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1'- H_2), 4.40 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 2-H), 5.05 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 3'- H_a), 5.15 (bs, 1H, 5-NH), 5.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 3'- H_b), 5.29 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2-NH), 5.91 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 2'-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, C_6D_6): 23.45 (C-4), 27.87 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 28.40 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 30.68 (C-3), 51.68 (C-5), 54.27 (C-2), 75.15 (C-1'), 79.05 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 81.07 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 116.78 (C-3'), 135.43 (C-2'), 155.55 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 172.09 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 2976, 1741, 1705, 1365, 1258, 1150, 1080, 1064, 1012, 797; **UV:** keine Absorption im Messbereich; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +1.7^\circ$ ($c = 0.73$, CHCl_3); **MS (ESI):** $m/z = 345.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 367.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (344.45), ber.: 367.2203 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 367.2201.

6.3.14.6 *N*²-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*N*⁵-methoxy-*N*⁵-methyl-L-glutamin-*tert*-butylester 154



Zu einer Lösung von *N*²-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-L-glutaminsäure-*tert*-butylester (1.50 g, 4.94 mmol, 1.0 Äq) in abs. Dichlormethan (50 mL) wurden unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP) (2.58 g, 4.96 mmol, 1.0 Äq) und abs. Triethylamin

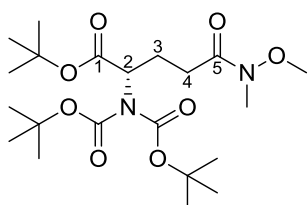
(0.69 mL, 0.50 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt und *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (0.70 g, 7.2 mmol, 1.5 Äq) sowie weiteres abs. Triethylamin (1.38 mL, 1.00 g, 9.90 mmol, 2.0 Äq) zugegeben. Die Lösung wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit 5 %iger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 x 50 mL), Wasser (1 x 50 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 x 50 mL), Wasser (2 x 50 mL), ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) und Wasser (1 x 50 mL) gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1 → 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.59 g (4.59 mmol, 93 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 2:1) = 0.12; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.79-1.96 (m, 1H, 3- H_a), 2.01-2.18 (m, 1H, 3- H_b), 2.34-2.59 (m, 2H, 4- H_2), 3.12 (s, 3H, NCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 4.06-4.20 (m, 1H, 2-H), 5.18 (bd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, NH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 27.44 (C-3), 27.86 (C-4, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 28.20 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 32.12 (NCH_3), 53.66 (C-2), 61.08 (OCH_3), 79.41 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 81.75 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 155.39 ($\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 171.46 (C-1), 173.52 (C-5); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 3330, 2977, 2935, 1711, 1657, 1508, 1452,

1390, 1365, 1246, 1148, 1048, 1026, 996, 847; **MS (ESI):** $m/z = 347.2 [M+H]^+$, $369.2 [M+Na]^+$; **HRMS (ESI):** $C_{16}H_{30}N_2O_6$ (346.42), ber.: 369.1996 $[M+Na]^+$, gef.: 369.1997.

6.3.14.7 *N*²,*N*²-Bis-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N*⁵-methoxy-*N*⁵-methyl-L-glutamin-*tert*-butylester **155**

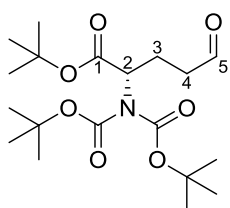


Zu einer Lösung von **154** (1.50 g, 4.33 mmol, 1.0 Äq) und 4-Dimethylaminopyridin (106 mg, 0.868 mmol, 0.2 Äq) in abs. Acetonitril (16 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (1.89 g, 8.66 mmol, 2.0 Äq) in abs. Acetonitril (8 mL) getropft. Die Reaktionslösung wurde 62 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1 → 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.26 g (2.81 mmol, 65 %, 93 % bezogen auf reisoliertes Edukt) als gelbes Öl.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 2:1) = 0.18; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (s, 9H, $CO_2C(CH_3)_3$), 1.48 (s, 18H, $NCO_2C(CH_3)_3$), 2.01-2.22 (m, 1H, 3- H_a), 2.34-2.61 (m, 3H, 3- H_b , 4- H_2), 3.15 (s, 3H, NCH_3), 3.65 (OCH₃), 4.75-4.85 (m, 1H, 2-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, $CDCl_3$): 24.35 (C-3), 27.93 ($CO_2C(CH_3)_3$), 27.96 ($NCO_2C(CH_3)_3$), 28.60 (C-4), 32.16 (NCH_3), 58.37 (C-2), 61.10 (OCH₃), 81.73 ($CO_2C(CH_3)_3$), 82.73 ($NCO_2C(CH_3)_3$), 152.27 ($NCO_2C(CH_3)_3$), 169.37 (C-1), 173.72 (C-5); **MS (ESI):** $m/z = 469.3 [M+Na]^+$; **HRMS (ESI):** $C_{21}H_{38}N_2O_8$ (446.54), ber.: 469.2520 $[M+Na]^+$, gef.: 469.2517.

6.3.14.8 *N*²,*N*²-Bis-(*tert*-butyloxycarbonyl)-L-glutaminsäure-5-aldehyd-*tert*-butylester **156**



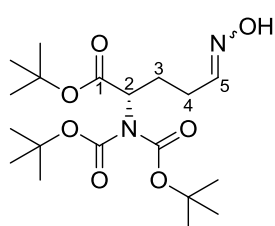
Zu einer Lösung von **155** (1.24 g, 2.78 mmol, 1.0 Äq) in abs. Diethylether (40 mL) unter Argon-Atmosphäre wurde bei -78 °C langsam Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, 3.4 mL, 3.4 mmol, 1.2 Äq) getropft und die Reaktionslösung 20 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (0.8 mL) beendet und das Kühlbad entfernt. Bei Raumtemperatur wurde die Lösung durch Celite filtriert und mit Diethylether (3 x 35 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 941 mg (2.43 mmol, 87 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 4:1) = 0.37; **Schmelzpunkt:** $T_{Smp} = 62$ °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, $CDCl_3$): 1.44 (s, 9H, $CO_2C(CH_3)_3$), 1.50 (s, 18H, $NCO_2C(CH_3)_3$), 2.02-2.22 (m, 1H, 3- H_a), 2.35-2.65 (m, 3H, 3- H_b , 4- H_2), 4.73 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 9.4$ Hz, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 2-H), 9.76 (t, 1H, $^3J_{HH} = 1.2$ Hz, 5-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, $CDCl_3$): 21.96 (C-3), 27.91 ($CO_2C(CH_3)_3$), 27.99 ($NCO_2C(CH_3)_3$), 40.68

(C-4), 58.11 (C-2), 81.51 (CO₂C(CH₃)₃), 83.06 (NCO₂C(CH₃)₃), 152.35 (NCO₂C(CH₃)₃), 169.18 (C-1), 201.24 (C-5); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 2980, 1738, 1708, 1365, 1274, 1244, 1143, 1108, 996, 867, 848, 800, 765; **Drehwert:** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -17.9^{\circ}$ (c = 22.9, CH₃OH); **MS (ESI):** $m/z = 410.2$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₉H₃₃NO₇ (387.47), ber.: 410.2149 [M+Na]⁺, gef.: 410.2143.

6.3.14.9 *N*²,*N*²-Bis-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-glutaminsäure-5-aldehydoxim-*tert*-butylester **157**

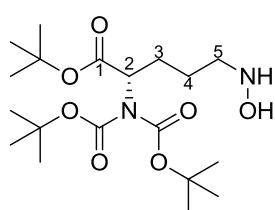


Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt. Es wurden 803 mg (2.07 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **156**, 290 mg (4.17 mmol, 2.0 Äq) Hydroxylaminhydrochlorid, 4 mL abs. Ethanol und 4 mL abs. Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit betrug 48 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 759 mg (1.89 mmol, 91 %) eines klaren Öls als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 51:49. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 2:1) = 0.26, 0.39; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.42 (s, 18H, 2 x CO₂C(CH₃)₃), 1.48 (s, 36H, 2 x NCO₂C(CH₃)₃), 1.91-2.13 (m, 2H, 2 x 3-H_a), 2.16-2.34 (m, 4H, 2 x 3-H_b, 1 x 4-H₂), 2.35-2.54 (m, 2H, 1 x 4-H₂), 4.67-4.79 (m, 2H, 2 x 2-H), 6.71 (t, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1 x 5-H), 7.40 (t, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 x 5-H), 7.55 (bs, 1H, 1 x OH), 7.94 (bs, 1H, 1 x OH); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 22.12 (1 x C-4), 25.90, 26.35, 26.59 (2 x C-3, 1 x C-4), 27.90 (2 x CO₂C(CH₃)₃), 27.98 (2 x 2 x NCO₂C(CH₃)₃), 58.20 (1 x C-2), 58.48 (1 x C-2), 81.41 (2 x CO₂C(CH₃)₃), 82.95 (2 x 2 x NCO₂C(CH₃)₃), 151.02 (1 x C-5), 151.63 (1 x C-5), 152.34 (2 x 2 x NCO₂C(CH₃)₃), 169.36 (2 x C-1); **MS (ESI):** $m/z = 425.2$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₁₉H₃₄N₂O₇ (402.48), ber.: 425.2258 [M+Na]⁺, gef.: 425.2257.

6.3.14.10 *N*²,*N*²-Bis-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N*⁵-hydroxy-*L*-ornithin-*tert*-butylester **158**



Zu einer Lösung von **157** (506 mg, 1.26 mmol, 1.0 Äq) in Essigsäure (5 mL) wurde Natriumcyanoborhydrid (162 mg, 2.58 mmol, 2.0 Äq) gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (50 mL) verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 50 mL), Wasser (1 x 50 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die organische

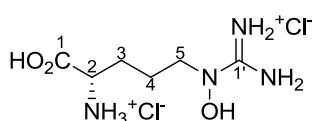
Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 270 mg (0.667 mmol, 53 %) als klares Öl.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1) = 0.47; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.39 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.45 (s, 18H, NCO₂C(CH₃)₃), 1.32-1.62 (m, 2H, 4-H₂), 1.70-2.15 (m, 2H, 3-H₂), 2.90 (t,

2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 5-H₂), 4.71 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 2-H), 5.56 (bs, 2H, NH, OH); **¹³C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 23.51 (C-4), 26.75 (C-3), 27.86 (CO₂C(CH₃)₃), 27.94 (NCO₂C(CH₃)₃), 53.38 (C-5), 58.71 (C-2), 81.10 (CO₂C(CH₃)₃), 82.72 (NCO₂C(CH₃)₃), 152.53 (NCO₂C(CH₃)₃), 169.71 (C-1); **IR (ATR)**: ν (cm⁻¹) = 1735, 1698, 1365, 1251, 1231, 1147, 1122, 1035, 845, 794; **UV (CH₃CN)**: λ_{max} (lg ϵ) = 243 nm (3.10); **Drehwert**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -17.8^\circ$ (c = 0.96, CHCl₃); **MS (ESI)**: $m/z = 405.3$ [M+H]⁺, 427.3 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI)**: C₁₉H₃₆N₂O₇ (404.50), ber.: 405.2595 [M+H]⁺, gef.: 405.2589.

6.3.14.11 N⁵-Hydroxy-L-arginin-dihydrochlorid 146



Die Reaktion wurde gemäß AAV 5 aus Kapitel 6.2.5 durchgeführt. Es wurden 50 mg (0.12 mmol, 1.0 Äq) Hydroxylamin **158**, 26 mg (0.18 mmol, 1.5 Äq) 1H-Pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid, 43 μ L (31 mg, 0.31 mmol, 2.6 Äq) Triethylamin und 0.5 mL abs.

N,N-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 18 h. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an RP-Kieselgel 90 C₁₈ (H₂O \rightarrow H₂O/CH₃CN 1:1 \rightarrow CH₃CN) gereinigt. Das geschützte N⁵-Hydroxyarginin **159**, ein Gemisch der reinen Verbindung und des Monohydrochlorids, wurde in 3 M Salzsäure (1 mL) gelöst und die Reaktionslösung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Vakuum entfernt und das Produkt nicht weiter gereinigt.

Ausbeute: 9.0 mg (34 μ mol, 29 %) als klares Öl.

Analytische Daten für **159·HCl**:

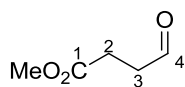
¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, CD₃OD): 1.46 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.52 (s, 18H, NCO₂C(CH₃)₃), 1.69-1.79 (m, 2H, 4-H₂), 1.86-1.95 (m, 1H, 3-H_a), 2.04-2.14 (m, 1H, 3-H_b), 3.58 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 5-H_a), 3.65 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 5-H_b), 4.75 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 2-H); **¹³C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, CD₃OD): 24.45 (C-4), 27.24 (C-3), 28.25 (CO₂C(CH₃)₃), 28.32 (NCO₂C(CH₃)₃), 52.17 (C-5), 59.82 (C-2), 82.78 (CO₂C(CH₃)₃), 84.48 (NCO₂C(CH₃)₃), 154.02 (NCO₂C(CH₃)₃), 159.75 (C-1'), 171.00 (C-1); **IR (ATR)**: ν (cm⁻¹) = 1735, 1698, 1365, 1250, 1231, 1143, 1120, 848; **UV (CH₃CN)**: λ_{max} (lg ϵ) = 194 nm (4.11); **Drehwert**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -19.2^\circ$ (c = 1.7, CH₃OH); **MS (ESI)**: $m/z = 447.3$ [M+H]⁺; **HRMS (ESI)**: C₂₀H₃₈N₄O₇ (446.54), ber.: 447.2813 [M+H]⁺, gef.: 447.2814.

Analytische Daten für **146**:

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CD₃OD): 1.82-2.26 (m, 4H, 3-H₂, 4-H₂), 3.77 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 5-H₂), 4.21 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 2-H); **¹³C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, CD₃OD): 24.19 (C-4), 29.36 (C-3), 53.12 (C-5), 55.31 (C-2), 160.53 (C-1'), 174.51 (C-1); **IR (ATR)**: ν (cm⁻¹) = 2850, 1731, 1498, 1449, 1407, 1367, 1205, 1155, 1122, 816, 760, 518; **UV (CH₃OH)**: λ_{max} (lg ϵ) = 232 nm (3.11); **Drehwert**: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +14.1^\circ$ (c = 0.53, 3 M HCl); **MS (ESI)**: $m/z = 191.1$ [M+H]⁺; **HRMS (ESI)**: C₆H₁₄N₄O₃ (190.20), ber.: 191.1139 [M+H]⁺, gef.: 191.1143.

6.3.15 Synthesen der *N*-Hydroxyguanidine 171, 173 und 172 sowie die versuchte Synthese von 160

6.3.15.1 4-Oxobuttersäuremethylester 165

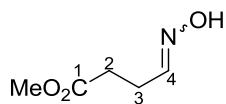


Zu einer Lösung von γ -Butyrolacton (0.50 mL, 0.57 g, 6.6 mmol, 1.0 Äq) in Methanol (20 mL) wurde Triethylamin (13.8 mL, 10.0 g, 99.0 mmol, 15.1 Äq) gegeben und die Reaktionslösung 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (15 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit 2-Iodoxybenzoesäure versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Suspension im Eisbad gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 420 mg (3.62 mmol, 55 %) als gelbe Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.45; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 2.62 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3-H₂), 2.80 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 2-H₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 9.81 (s, 1H, 4-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl_3): 26.26 (C-3), 38.48 (C-2), 51.88 (OCH₃), 172.88 (C-1), 199.91 (C-4); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1730, 1438, 1366, 1204, 1171, 1077, 1036, 985, 867; **MS (ESI):** $m/z = 139.0$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₅H₈O₃ (116.12), ber.: 139.0366 [M+Na]⁺, gef.: 139.0362.

6.3.15.2 4-Hydroxyiminobuttersäuremethylester 166

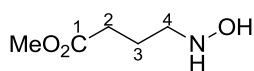


Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt. Es wurden 298 mg (2.57 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **165**, 715 mg (10.3 mmol, 4.0 Äq) Hydroxylaminhydrochlorid, 4.5 mL abs. Ethanol und 4.5 mL abs. Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit betrug 48 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 249 mg (1.90 mmol, 74 %) eines klaren Öls als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 52:48. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.32, 0.41; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl_3): 2.48-2.60 (m, 6H, 2 x 2-H₂, 1 x 3-H₂), 2.62-2.73 (m, 2H, 1 x 3-H₂), 3.69 (s, 3H, 1 x OCH₃), 3.70 (s, 3H, 1 x OCH₃), 6.79 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1 x 4-H), 7.45-7.51 (m, 1H, 1 x 4-H), 8.06 (bs, 1H, 1 x OH), 8.52 (bs, 1H, 1 x OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl_3): 20.54 (1 x C-3), 24.87 (1 x C-3), 30.29 (1 x C-2), 30.48 (1 x C-2), 51.83 (2 x OCH₃), 150.07 (1 x C-4), 150.57 (1 x C-4), 172.82 (1 x C-1), 172.91 (1 x C-1); **MS (ESI):** $m/z = 132.1$ [M+H]⁺, 154.1 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₅H₉NO₃ (131.13), ber.: 154.0475 [M+Na]⁺, gef.: 154.0480.

6.3.15.3 4-Hydroxyaminobuttersäuremethylester 160

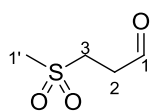


Die Reaktion wurde gemäß AAV 2 aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt.

Es wurden 20 mg (0.15 mmol, 1.0 Äq) Oxim **166**, 14 mg (0.22 mmol, 1.5 Äq) Natriumcyanoborhydrid und 0.5 mL Methanol verwendet. Die Reaktionszeit betrug 23 h. Eine versuchte säulenchromatographische Trennung des Rohprodukts an Kieselgel (EtOAc → EtOAc/CH₃OH 9:1 → CH₃OH) lieferte laut ESI-MS-Analyse ein Gemisch aus Produkt, *N*-Hydroxypyrrolidin-2-on und weiteren, nicht identifizierten Verbindungen.

MS (ESI): $m/z = 134.1$ [M+H]⁺; **HRMS (ESI):** C₅H₁₁NO₃ (133.15), ber.: 134.0812 [M+H]⁺, gef.: 134.0813.

6.3.15.4 3-Methylsulfonylpropanal 169



Zu einer Lösung von 3-Methylthioprop-1-ol (3.0 mL, 33 mmol, 1.0 Äq) in Wasser (12 mL) wurde bei 0 °C Wasserstoffperoxid-Lösung (30 % in Wasser, 17.0 mL, 18.9 g, 0.166 mol, 5.0 Äq) getropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C,

24 h bei Raumtemperatur und anschließend 2 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ein alkalischer pH-Wert eingestellt und das überschüssige Wasserstoffperoxid mit Natriumsulfit reduziert (negativer Iod-Stärke-Test). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Aceton (3 x 20 mL) extrahiert und das Lösungsmittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Sulfonylalkohol **199** wurde in Ethylacetat (70 mL) aufgenommen, mit 2-Iodoxybenzoesäure (9.30 g, 33.2 mmol, 1.3 Äq) versetzt und die Reaktionslösung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde im Eisbad gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:4 → EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 885 mg (6.50 mmol, 20 %) als blass gelbes Öl.

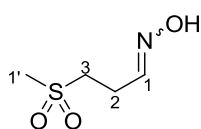
Analytische Daten für 199:

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 1.99-2.21 (m, 3H, 2-H₂, OH), 2.91 (s, 3H, 1'-H₃), 3.09-3.22 (m, 2H, 3-H₂), 3.76 (t, 2H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1-H₂); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃): 25.29 (C-2), 40.71 (C-1'), 51.70 (C-3), 60.33 (C-1); **MS (ESI):** $m/z = 161.0$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₄H₁₀O₃S (138.19), ber.: 161.0243 [M+Na]⁺, gef.: 161.0245.

Analytische Daten für 169:

DC: R_F-Wert (EtOAc) = 0.29; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 2.93 (s, 3H, 1'-H₃), 3.06 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2-H₂), 3.33 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3-H₂), 9.79 (s, 1H, 1-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, CDCl₃): 36.08 (C-2), 41.49 (C-1'), 47.33 (C-3), 197.18 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm⁻¹) = 1720, 1412, 1288, 1238, 1168, 1122, 1039, 964, 902, 862, 767, 508; **UV (CH₃CN):** λ_{max} (lg ε) = 209 nm (2.34), 264 nm (1.47); **MS (ESI):** $m/z = 159.0$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₄H₈O₃S (136.17), ber.: 159.0086 [M+Na]⁺, gef.: 159.0093.

6.3.15.5 3-Methylsulfonylpropanaloxim 170



Die Reaktion wurde gemäß AAV 1 aus Kapitel 6.2.1 durchgeführt.

Es wurden 885 mg (6.50 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **169**, 1.81 g (26.0 mmol, 4.0 Äq) Hydroxylaminhydrochlorid, 10 mL abs. Ethanol und 10 mL abs.

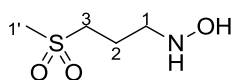
Pyridin verwendet. Die Reaktionszeit betrug 65 h. Das Rohprodukt wurde

säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 1:4) gereinigt.

Ausbeute: 820 mg (5.42 mmol, 83 %) eines weißen Feststoffs als Gemisch des *E*- und *Z*-Isomers im Verhältnis 76:23. Die Isomere wurden nicht getrennt.

DC: R_f -Wert (EtOAc) = 0.27, 0.35; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CD_3OD): 2.63-2.72 (m, 2H, 1 x 2- H_2), 2.82 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1 x 2- H_2), 2.97-3.00 (m, 6H, 2 x 1'- H_3), 3.28-3.37 (m, 4H, 2 x 3- H_2), 4.58 (bs, 1H, 1 x OH), 4.86 (bs, 1H, 1 x OH), 6.80 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1 x 1-H), 7.43 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1 x 1-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 19.63 (1 x C-2), 24.00 (1 x C-2), 40.54 (1 x 1'- CH_3), 40.84 (1 x 1'- CH_3), 51.57 (1 x C-3), 52.06 (1 x C-3), 148.21 (1 x C-1), 148.28 (1 x C-1); **MS (ESI):** $m/z = 174.0$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (151.18), ber.: 174.0195 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 174.0201.

6.3.15.6 *N*-(3-(Methylsulfonyl)-propyl)-hydroxylamin 161



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2 aus Kapitel 6.2.2 durchgeführt.

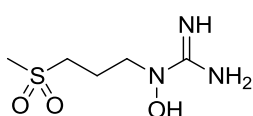
Es wurden 51 mg (0.34 mmol, 1.0 Äq) Oxim **170**, 32 mg (0.51 mmol, 1.5 Äq) Natriumcyanoborhydrid und 2 mL Methanol verwendet. Die

Reaktionszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/ CH_3OH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg (0.23 mmol, 68 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (EtOAc/ CH_3OH 9:1) = 0.19; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 54$ °C; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, CD_3OD): 1.98-2.12 (m, 2H, 2- H_2), 2.97 (s, 3H, 1'- H_3), 2.98 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3- H_2), 3.16-3.21 (m, 2H, 1- H_2), 4.86 (bs, 2H, NH, OH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CD_3OD): 21.34 (C-2), 40.57 (C-1'), 52.68 (C-3), 53.17 (C-1); **IR (ATR):** ν (cm^{-1}) = 1313, 1282, 1245, 1120, 1065, 1005, 969, 903, 774, 757, 728; **UV (CH_3CN):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 240 nm (2.38); **MS (ESI):** $m/z = 154.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 176.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (153.20), ber.: 154.0532 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 154.0534.

6.3.15.7 *N*-Hydroxy-*N*-(3-(Methylsulfonyl)-propyl)-guanidin 171



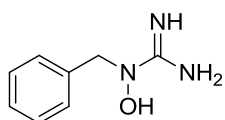
Die Reaktion wurde gemäß AAV 5 aus Kapitel 6.2.5 durchgeführt.

Es wurden 26 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq) Hydroxylamin **161**, 35 mg (0.24 mmol, 1.4 Äq) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid, 60 μL

(44 mg, 0.43 mmol, 2.5 Äq) Triethylamin und 0.7 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 14 h. Der Umsatz wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

Umsatz: >98 %.

6.3.15.8 *N*-Benzyl-*N*-hydroxyguanidin **173**

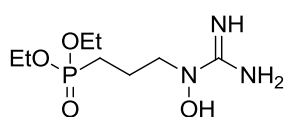


Die Reaktion wurde gemäß AAV 5 aus Kapitel 6.2.5 durchgeführt.

Es wurden 50 mg (0.41 mmol, 1.0 Äq) Benzylhydroxylamin **163**, 83 mg (0.57 mmol, 1.4 Äq) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid, 0.12 mL (87 mg, 0.43 mmol, 2.5 Äq) Triethylamin und 1 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 18 h. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Umsatz: >98 %.

6.3.15.9 *N*-((3-Diethylphosphonyl)prop-1-yl)-*N*-hydroxyguanidin **172**



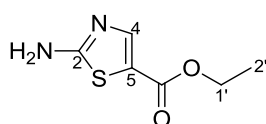
Die Reaktion wurde gemäß AAV 5 aus Kapitel 6.2.5 durchgeführt.

Es wurden 10 mg (47 µmol, 1.0 Äq) Benzylhydroxylamin **162**, 10 mg (68 µmol, 1.4 Äq) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid, 15 µL (11 mg, 0.11 mmol, 2.3 Äq) Triethylamin und 0.15 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 23 h. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Umsatz: >98 %.

6.3.16 Synthese von *N*-Benzyl-2-(pyrimidin-4-ylamino)-thiazol-4-carboxamid (*Thiazovivin*) **30**

6.3.16.1 2-Aminothiazol-4-carbonsäureethylester **196**



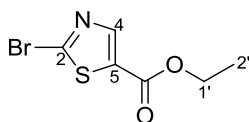
Zu einer Lösung von Thioharnstoff **194** (606 mg, 7.96 mmol, 1.1 Äq) in Wasser (2 mL) wurde bei 0 °C 3-Brombrenztraubensäureethylester **195** (1.00 mL, 7.18 mmol, 1.0 Äq) getropft. Die Reaktionslösung wurde 14 h gerührt, währenddessen die Lösung auf Raum-

temperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Wasser (2 mL) verdünnt und mit 25 %iger Ammoniak-Lösung auf pH 10 eingestellt. Der entstandene Feststoff wurde isoliert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.03 g (5.99 mmol, 83 %) als gelber, kristalliner Feststoff.

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp}} = 169 \text{ C}$; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.25 (t, 3H, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, 2'-H₃), 4.20 (q, 2H, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, 1'-H₂), 7.19 (bs, 2H, NH₂), 7.44 (s, 1H, 4-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆): 14.14 (C-2'), 59.99 (C-1'), 116.71 (C-4), 141.98 (C-5), 160.78 (5-CO₂), 167.94 (C-2); **IR (KBr):** ν (cm⁻¹) = 3441, 3127, 1693, 1619, 1539, 1371, 1339, 1240, 1023, 962, 876, 748, 558; **UV (CH₃OH):** λ_{max} (lg ε) = 211 nm (4.26), 237 nm (3.80), 284 nm (3.59); **MS (ESI):** $m/z = 195.0$ [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₆H₈N₂O₂S (172.20), ber.: 195.0199 [M+Na]⁺, gef.: 195.0203.

6.3.16.2 2-Bromthiazol-4-carbonsäureethylester 197

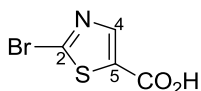


Zu einer Lösung von **196** (500 mg, 2.87 mmol, 1.0 Äq) und Kupfer(II)bromid (962 mg, 4.31 mmol, 1.5 Äq) in abs. Acetonitril (15 mL) wurde bei 0 °C langsam *tert*-Butylnitrit (0.57 mL, 4.3 mmol, 1.5 Äq) getropft. Die Lösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit Dichlormethan (15 mL) und Wasser (15 mL) verdünnt. Anschließend wurde mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/Et₂O 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 463 mg (1.96 mmol, 68 %) als gelber Feststoff.

DC: R_f-Wert (PE/Et₂O 3:1) = 0.21; **Schmelzpunkt:** T_{Smp} = 65 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d₆): 1.30 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2'-H₃), 4.31 (q, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1'-H₂), 8.51 (s, 1H, 4-H); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, DMSO-d₆): 13.97 (C-2'), 61.02 (C-1'), 133.32 (C-5), 136.84 (C-2), 145.86 (C-4), 159.45 (5-CO₂); **IR (KBr):** ν (cm⁻¹) = 3090, 2986, 1719, 1488, 1431, 1329, 1225, 1121, 1010, 930, 874, 847, 789, 774, 610; **UV (CH₃OH):** λ_{max} (lg ε) = 203 nm (4.29), 243 nm (3.83); **MS (ESI):** m/z = 257.9 [M+Na]⁺, 259.9 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI):** C₆H₆BrNO₂S (236.09), ber.: 259.9174 [M+Na]⁺, gef.: 259.9171.

6.3.16.3 2-Bromthiazol-4-carbonsäure 191

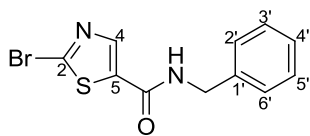


Eine Suspension von **197** (400 mg, 1.69 mmol, 1.0 Äq) und Kaliumhydroxid (195 mg, 3.48 mmol, 2.1 Äq) in Wasser (1.5 mL) wurde für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur mit Wasser (5 mL) verdünnt und mit Diethylether (1 x 5 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen der zweiten Extraktion wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 217 mg (1.04 mmol, 62 %) als schwach gelber, kristalliner Feststoff.

Schmelzpunkt: T_{Smp} = 217 °C; **¹H-NMR:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d₆): 8.44 (s, 1H, 4-H), 13.23 (bs, 1H, COOH); **¹³C-NMR:** δ [ppm] (75 MHz, DMSO-d₆): 132.88 (C-5), 136.39 (C-2), 147.12 (C-4), 160.78 (5-CO₂H); **IR (KBr):** ν (cm⁻¹) = 3096, 1675, 1491, 1448, 1323, 1232, 1117, 1016, 865, 740, 652, 552; **UV (CH₃OH):** λ_{max} (lg ε) = 243 nm (3.70); **MS (ESI):** m/z = 205.9 [M-H]⁻, 207.9 [M-H]⁻; **HRMS (ESI):** C₄H₂BrNO₂S (208.03), ber.: 207.8896 [M-H]⁻, gef.: 207.8904.

6.3.16.4 *N*-Benzyl-2-bromthiazol-4-carboxamid **198**

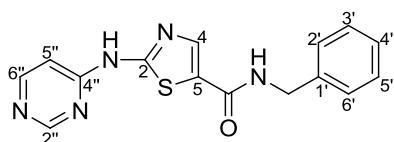


Zu einer Lösung von **191** (101 mg, 0.486 mmol, 1.0 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (2.5 mL) wurden 1-Hydroxybenzotriazol (78 mg, 0.58 mmol, 1.2 Äq), 1-Ethyl-3-(3'-dimethylamino-propyl)carbodiimidhydrochlorid (110 mg, 0.574 mmol, 1.2 Äq) und Diisopropylethylamin (0.10 mL, 76 mg, 0.59 mmol, 1.2 Äq) gegeben. Die Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von Benzylamin (80 µL, 79 mg, 0.73 mmol, 1.5 Äq) in abs. Tetrahydrofuran (1 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 18 h gerührt und mit Ethylacetat (2.5 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit 0.5 M Salzsäure (1 x 5 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 5 mL) und Wasser (2 x 5 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 106 mg (0.36 mmol, 73 %) als weißer Feststoff.

DC: R_f -Wert (PE/EtOAc 1:1) = 0.41; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 78\text{ °C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, C_6D_6): 4.32 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3\text{ Hz}$, CH_2Ph), 6.96-7.17 (m, 5H, 3'-H - 7'-H), 7.19 (bs, 1H, NH), 7.51 (s, 1H, 4-H); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (75 MHz, C_6D_6): 43.25 (CH_2Ph), 127.08 (C-5), 127.41 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.00 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.72 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 135.66 (C-2), 138.92 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 150.51 (C-4), 159.24 (5-CONH); **IR (KBr):** ν (cm^{-1}) = 3388, 3092, 1665, 1542, 1487, 1429, 1239, 1014, 764, 718, 605, 577; **UV (CH_3OH):** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.42), 235 nm (4.07); **MS (ESI):** $m/z = 319.0$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 321.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; **HRMS (ESI):** $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ (297.17), ber.: 320.9491 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 320.9487.

6.3.16.5 *N*-Benzyl-2-(pyrimidin-4"-ylamino)-thiazol-4-carboxamid **30**



Zu einer Lösung von **198** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq) und 4-Aminopyrimidin (48 mg, 0.50 mmol, 3.0 Äq) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (3 mL) unter Argon-Atmosphäre wurde bei Raumtemperatur Natriumhydrid (60 % Mineralöldispersion, 20 mg, 0.50 mmol, 3.0 Äq) gegeben. Die Lösung wurde 3 h bei 140 °C gerührt und das Lösungsmittel anschließend mit Toluol und Dichlormethan coevaporiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) und durch präparative HPLC ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{Wasser}$ 70:30, 8 mL/min, 310 nm) gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 28 mg (90 µmol, 53 %) als gelbbrauner Feststoff.

DC: R_f -Wert (EtOAc) = 0.20; **Schmelzpunkt:** $T_{\text{Smp}} = 216\text{ °C}$; **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (300 MHz, DMSO-d_6): 4.49 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2\text{ Hz}$, CH_2Ph), 7.15 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9\text{ Hz}$, $^5J_{\text{HH}} = 1.1\text{ Hz}$, 5"-H), 7.20-7.38 (m, 5H, 2'-H-6'-H), 7.79 (s, 1H, 4-H), 8.33 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2\text{ Hz}$, 5-CONH), 8.47 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9\text{ Hz}$, 6"-H), 8.84 (d, 1H, $^5J_{\text{HH}} = 1.1\text{ Hz}$, 2"-H), 11.79 (bs, 1H, 2-NH); **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO-d_6): 42.20 (CH_2Ph), 107.70 (C-5"), 117.06 (C-5), 126.62 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 127.07 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 128.11 ($\text{C}_{\text{tert}}\text{-Ph}$), 139.16 ($\text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$), 144.40 (C-4), 155.97 (C-6"), 156.38 (C-4"), 156.95 (C-2"), 158.00

(C-2), 160.53 (5-CONH); **IR (KBr)**: ν (cm⁻¹) = 3403, 3086, 1655, 1615, 1554, 1527, 1495, 1445, 1393, 1327, 765, 698, 565; **UV (CH₃OH)**: λ_{max} (lg ϵ) = 210 nm (4.39), 225 nm (4.27), 258 nm (4.07), 299 nm (4.24), 345 nm (3.05); **MS (ESI)**: m/z = 312.1 [M+H]⁺, 334.1 [M+Na]⁺; **HRMS (ESI)**: C₁₅H₁₃N₅OS (311.36), ber.: 334.0733 [M+Na]⁺, gef.: 334.0733.

6.3.17 Biophysikalische Experimente

6.3.17.1 Präparation der Vesikel zur Untersuchung des FRET-Effekts

Zu POPC (0.5 mg) wurde eine Lösung der Fluoreszenzfarbstoffe (100 μ L, 0.45 mM AlexaFluor®488, 1.50 mM AlexaFluor®555) in PBS-Puffer gegeben und das Gemisch 30 min quellen gelassen. Die Lösung wurde dreimal jeweils für 30 sek am Vortexer durchmischt und 5 min stehen gelassen. Anschließend wurden die Vesikel mit einem Liposofast (Porengröße: 400 nm, 31 Durchgänge) gebildet und durch Säulenchromatographie an einer NAP-25 Säule (*GE Healthcare*) gereinigt. Hierzu wurde die Säule mit Milli-Q-Wasser (30 μ L) und PBS-Puffer (30 μ L) equilibriert bevor die Vesikel-Lösung aufgetragen wurde. Die Vesikel wurden mit PBS-Puffer eluiert und in 500 μ L-Fractionen aufgefangen. Die mit Vesikellösung gefüllten Fractionen wurden optisch bestimmt.

6.3.17.2 Präparation der unilamellaren Riesenvesikel

Die Präparation der GUVs wurde durch C. Carnarius analog zu der von *Canarius et al.* beschriebenen Methode durchgeführt.^[122] Eine Lipid-Stammlösung (2 mg/mL in Chloroform, 25 μ L) wurde jeweils auf zwei Indiumzinnoxid-beschichtete Glasobjektträger bei Raumtemperatur aufgebracht. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum für 3 h entfernt. Zur Fixierung der GUVs an der Avidin-beschichteten Siliziumoberfläche wurde 0.5 mol% DSPE-PEG(2000)-Biotin zur Lipid-Stammlösung gegeben. Für fluoreszenzmarkierte Membranen wurde im Anschluss zusätzlich 0.5 mol% TexasRed®-DHPE hinzugefügt. Anschließend wurde der Lipidfilm durch Zugabe von 0.3 M wässriger Sucroslösung (1 mL) rehydratisiert und die GUVs durch Anlegen eines Wechselfelds (3 V, 5 Hz, Sinus-Welle) für 3 h gebildet.

6.3.17.3 Vesikel-Assay

Um das Verhalten der fluoreszenzmarkierten Lipidseitenkette **42** zu untersuchen, wurden GUVs durch Avidin-Biotin-Wechselwirkung fixiert. Hierfür wurden Siliziumscheiben mit Isopropanol und Wasser gereinigt. Anschließend wurden sie durch Inkubation für 20 min bei 70 °C in einer H₂O/NH₃/H₂O₂-Lösung (5:1:1) hydrophilisiert. Die Siliziumscheiben wurden mit 50 μ M Avidin-Lösung in PBS-Puffer (2.7 mM KCl, 136.9 mM NaCl, 1.5 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, pH 7.4) für 1 h inkubiert, mit PBS-Puffer gewaschen und mit DSPE-PEG(2000)-Biotin-dotierten GUVs für mindestens 15 min inkubiert, um eine Anbindung zu gewährleisten. Anschließend wurde eine 0.8 μ M Lösung der fluoreszenzmarkierten Lipidseitenkette **42** beziehungsweise der Verbindung **187** als Negativkontrolle zugegeben, um den Einfluss auf die Lipidmembran zu untersuchen. Die Proben wurden mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie analysiert.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. A. Waksman; History of the Word 'Antibiotic'; *J. Hist. Med. Allied Sci.* **1973**, *28*, 284–286.
- [2] 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.
- [3] E. Chain, H. Florey, A. Gardner, N. Heatley, M. Jennings, J. Orr-Ewing, A. Sanders; Penicillin as a chemotherapeutic agent; *The Lancet* **1940**, *236*, 226–228.
- [4] A. Coates, Y. Hu, R. Bax, C. Page; The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 895–910.
- [5] Helmholtz-Zentrum; Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen; *Helmholtz-Zentrum München - FLUGS-Informationsdienst*, **2007**.
- [6] M. T. Madigan, J. M. Martinko, J. Parker; Brock Mikrobiologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin **2001**.
- [7] C. Walsh; Opinion — anti-infectives: Where will new antibiotics come from?; *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 65–70.
- [8] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich; Antibakterielle Naturstoffe in der medizinischen Chemie – Exodus oder Renaissance?; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129.
- [9] Robert-Koch-Institut; Problem MRSA - Strategien gegen multiresistente Krankheitserreger umsetzen; **2005**.
- [10] C. Cram; Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt und Trockenpräparaten; *Fortschr. Med.* **1884**, *2*, 185–189.
- [11] D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt; Lehrbuch der Biochemie, Wiley-VCH, Weinheim **2002**.
- [12] T. D. H. Bugg, C. T. Walsh; Intracellular steps of bacterial cell wall peptidoglycan biosynthesis: enzymology, antibiotics, and antibiotic resistance; *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 199–215.
- [13] J. van Heijenoort; Recent advances in the formation of the bacterial peptidoglycan monomer unit (1985 to 2000); *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 503–519.
- [14] M. T. Madigan, J. M. Martinko, P. V. Dunlap, D. P. Clark; Brock Biology of Microorganisms, Pearson Benjamin Cummings, 12th edition, San Francisco **2008**.
- [15] D. S. Boyle, W. D. Donachie; *mraY* Is an Essential Gene for Cell Growth in *Escherichia coli*; *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 6429–6432.
- [16] W. Vollmer, D. Blanot, M. A. de Pedro; Peptidoglycan structure and architecture; *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 149–167.
- [17] 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.
- [18] Y. Ma, D. Munch, 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.

- [19] M. Ikeda, M. Wachi, H. K. Jung, F. M. M. Ishino; The *Escherichia coli* *mraY* gene encoding UDP-*N*-acetylmuramoyl-pentapeptide: undecaprenyl-phosphate phospho-*N*-acetylmuramoyl-pentapeptide transferase; *J. Bacteriol.* **1991**, *173*, 1021–1026.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] F. C. Neuhaus; Initial translocation reaction in the biosynthesis of peptidoglycan by bacterial membranes; *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 297–303.
- [23] 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.
- [24] J. N. Umbreit, J. L. Strominger; Complex Lipid Requirements for Detergent-Solubilized Phosphoacetylmuramyl-Pentapeptide Translocase from *Micrococcus luteus*; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1972**, *69*, 1972–1974.
- [25] A. Geis, R. Plapp; Phospho-*N*-acetylmuramoyl-pentapeptide-transferase of *Escherichia coli* K12 Properties of the membrane-bound and the extracted and partially purified enzyme; *Biochim. Biophys. Acta - Enzymology* **1978**, *527*, 414–424.
- [26] M. G. Heydanek, F. C. Neuhaus, R. Linzer; Initial stage in peptidoglycan synthesis. IV. Solubilization of phospho-*N*-acetylmuramyl-pentapeptide translocase; *Biochemistry* **1969**, *8*, 1474–1481.
- [27] K.-i. Kimura, T. D. H. Bugg; Recent advances in antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall biosynthesis; *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 252–273.
- [28] M. Winn, R. J. M. Goss, K.-i. Kimura, T. D. H. Bugg; Antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall assembly: Recent advances in structure–function studies and nucleoside biosynthesis; *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 279–304.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] A. Yamashita, E. 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.

- [33] T. Tanino, S. Ichikawa, B. Al-Dabbagh, A. Bouhss, H. Oyama, A. Matsuda; Synthesis and Biological Evaluation of Muraymycin Analogues Active against Anti-Drug-Resistant Bacteria; *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 258–262.
- [34] 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.
- [35] P. J. Davis, B. D. Fleming, K. P. Coolbear, K. M. W. Keough; Gel to liquid-crystalline transition temperatures of water dispersions of two pairs of positional isomers of unsaturated mixed-acid phosphatidylcholines; *Biochemistry* **1981**, *20*, 3633–3636.
- [36] R. M. Epand; Diacylglycerols, lysolecithin, or hydrocarbons markedly alter the bilayer to hexagonal phase transition temperature of phosphatidylethanolamines; *Biochemistry* **1985**, *24*, 7092–7095.
- [37] M. Luckey; Membrane structural biology, Cambridge University Press, Cambridge **2008**.
- [38] R. Winter; Struktur und Dynamik von Modell-Biomembranen; *Chem. Unserer Zeit* **1990**, *24*, 71–81.
- [39] M. Eeman, M. Deleu; From biological membranes to biomimetic model membranes; *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **2010**, *14*, 719–736.
- [40] A. Orth; Einfluss des Zellkortex auf die Plasmamembran: Modulation von Mikrodomänen in Modellmembranen; *Dissertation* **2012**, Georg-August-Universität Göttingen.
- [41] www.wikipedia.de; Phospholipide_in_Wasser.svg, **21.08.2012**.
- [42] A. S. Ulrich; Biophysical Aspects of Using Liposomes as Delivery Vehicles; *Biosci. Rep.* **2002**, *22*, 129–150.
- [43] J. R. Lakowicz; Principles of fluorescence spectroscopy, Springer, 3rd edition, New York **2006**.
- [44] P. W. Atkins, A. Höpfner; Physikalische Chemie, Wiley-VCH, 3. korrigierte Auflage, 1. Nachdruck, Weinheim **2004**.
- [45] J. W. Lichtman, J.-A. Conchello; Fluorescence microscopy; *Nat. Methods* **2005**, *2*, 910–919.
- [46] T. Förster; Zwischenmolekulare Energiewanderung und Fluoreszenz; *Ann. Phys.* **1948**, *437*, 55–75.
- [47] L. Stryer; Fluorescence Energy Transfer as a Spectroscopic Ruler; *Annu. Rev. Biochem.* **1978**, *47*, 819–846.
- [48] I. Johnson; Molecular probes handbook, Life Technologies Corporation, 11th edition, Carlsbad **2010**.
- [49] M. Minsky; Memoir on inventing the confocal scanning microscope; *Scanning* **1988**, *10*, 128–138.
- [50] J.-A. Conchello, J. W. Lichtman; Optical sectioning microscopy; *Nat. Methods* **2005**, *2*, 920–931.
- [51] F. Sarabia, L. Martín-Ortiz; Synthetic studies on nucleoside-type muraymycins antibiotics based on the use of sulfur ylides. Synthesis of bioactive 5'-epimuraymycin analogues; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11850–11865.

- [52] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda; Total synthesis of (+)-FR-900493 and establishment of its absolute stereochemistry; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2798–2804.
- [53] T. Lin, R. Ambasadhan, X. Yuan, W. Li, S. Hilcove, R. Abujarour, X. Lin, H. S. Hahm, E. Hao, A. Hayek, S. Ding; A chemical platform for improved induction of human iPSCs; *Nat. Methods* **2009**, *6*, 805–808.
- [54] O. Ries; Arbeiten zur Synthese des Lipidteils von Muraymycinen der A-Serie; *Diplomarbeit* **2008**, Georg-August-Universität Göttingen.
- [55] T. Laib, J. Chastanet, J. Zhu; Diastereoselective Synthesis of γ -Hydroxy- β -amino Alcohols and (2*S*,3*S*)- β -Hydroxyleucine from Chiral D-(*N,N*-Dibenzylamino)serine (TBDMS) Aldehyde; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709–1713.
- [56] A. N. Hulme, C. H. Montgomery, D. K. Henderson; A flexible and efficient synthesis of the pyrrolidine α -glycosidase inhibitor 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (DAB-1); *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1837–1841.
- [57] A. T. Khan, E. Mondal; A Highly Efficient and Useful Synthetic Protocol for the Cleavage of tert-Butyldimethylsilyl (TBS) Ethers Using a Catalytic Amount of Acetyl Chloride in Dry Methanol; *Synlett* **2003**, 694–698.
- [58] P. Garner, J. M. Park; 1,1-Dimethylethyl (S)- or (R)-4-Formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate: A useful Serinal Derivative; *Org. Synth.* **1992**, *70*, 18–24.
- [59] 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.
- [60] M. Büschleb; Synthese von Capreomycin- und Epicapreomycin-haltigen Naturstoff-Bausteinen; *Dissertation* **2012**, Georg-August-Universität Göttingen.
- [61] A. P. Spork; Synthetische Untersuchungen zur Nucleosid-Einheit von Muraymycin-Antibiotika; *Dissertation* **2012**, Georg-August-Universität Göttingen.
- [62] E. Quagraine, H.-B. Kraatz, R. Reid; Peptides mimicking the N-terminal Cu(II)-binding site of bovine serum albumin: synthesis, characterization and coordination with Cu(II) ions; *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *85*, 23–32.
- [63] T. M. Trnka, R. H. Grubbs; The Development of L 2 X 2 RuCHR Olefin Metathesis Catalysts: An Organometallic Success Story; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.
- [64] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs; A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [65] A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs; Synthesis of Functionalized Olefins by Cross and Ring-Closing Metatheses; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.
- [66] T.-L. Choi, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs; Synthesis of α,β -Unsaturated Amides by Olefin Cross-Metathesis; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1317–1319. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1277–1279.
- [67] 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.

- [68] 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.
- [69] J. N. Kim, K. M. Kim, E. K. Ryu; Improved Synthesis of *N*-Alkoxyphthalimides; *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1427–1432.
- [70] M. Austin, O. J. Egan, R. Tully, A. C. Pratt; Quinoline synthesis: scope and regiochemistry of photocyclisation of substituted benzylidenecyclopentanone *O*-alkyl and *O*-acetyloximes; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3778–3786.
- [71] T. Haemers, J. Wiesner, R. Busson, H. Jomaa, S. van Calenbergh; Synthesis of α -Aryl-Substituted and Conformationally Restricted Fosmidomycin Analogues as Promising Antimalarials; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3856–3863.
- [72] C. F. Lane; Sodium Cyanoborohydride - A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups; *Synthesis* **1975**, 135–146.
- [73] 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**, *63*, 8432–8439.
- [74] C. W. Zapf, M. Goodman; Synthesis of 2-Amino-4-pyrimidinones from Resin-Bound Guanidines Prepared Using Bis(allyloxycarbonyl)-Protected Triflylguanidine; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10092–10097.
- [75] V.-D. Le, C.-H. Wong; Synthesis of 2-Substituted Polyhydroxytetrahydropyrimidines (*N*-Hydroxy Cyclic Guanidino-Sugars): Transition-State Mimics of Enzymatic Glycosidic Cleavage; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2399–2409.
- [76] A. Merzouk, F. Guibé, A. Loffet; On the use of silylated nucleophiles in the palladium catalysed deprotection of allylic carboxylates and carbamates; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 477–480.
- [77] M. Dessolin, M. Guillerez, N. Thieriet, F. Guibé, A. Loffet; New allyl group acceptors for palladium catalyzed removal of allylic protections and transacylation of allyl carbamates; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5741–5744.
- [78] C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel; Enantioselective Synthesis of Propargylamines by Copper-Catalyzed Addition of Alkynes to Enamines; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2651–2654. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535–2538.
- [79] A. B. Smith, A. K. Charnley, E. F. Mesaros, O. Kikuchi, W. Wang, A. Benowitz, C.-L. Chu, J.-J. Feng, K.-H. Chen, A. Lin, F.-C. Cheng, L. Taylor, R. Hirschmann; Design, Synthesis, and Binding Affinities of Pyrrolinone-Based Somatostatin Mimetics; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 399–402.
- [80] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda; 1H-Pyrazole-1-carboxamide hydrochloride an attractive reagent for guanylation of amines and its application to peptide synthesis; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2497–2502.
- [81] R. S. Gross, Z. Guo, B. Dyck, T. Coon, C. Q. Huang, R. F. Lowe, D. Marinkovic, M. Moorjani, J. Nelson, S. Zamani-Kord, D. E. Grigoriadis, S. R. J. Hoare, P. D. Crowe, J. H. Bu, M. Haddach, J. McCarthy, J. Saunders, R. Sullivan, Chen, J. P. Williams; Design and Synthesis of Tricyclic Corticotropin-Releasing Factor-1 Antagonists; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5780–5793.

- [82] G. Mezei, R. G. Raptis; Effect of pyrazole-substitution on the structure and nuclearity of Cu(II)-pyrazolato complexes; *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 3279–3288.
- [83] M. Tomoi, Y. Kato, H. Kakiuchi; Polymer-supported bases, 2. Polystyrene-supported 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene as reagent in organic syntheses; *Makromol. Chem.* **1984**, *185*, 2117–2124.
- [84] CambridgeSoft; ChemDraw Ultra 12, Version 12.0.2.1076.
- [85] H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, A. Eschenmoser; Die Reaktion von Carbonsäuren mit Acetalen des N,N-Dimethylformamids: eine Veresterungsmethode; *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1746–1771.
- [86] C. Pedregal, J. Ezquerra, A. Escribano, M. Carreño, J. L. García Ruano; Highly chemoselective reduction of N-Boc protected lactams; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2053–2056.
- [87] T. Sakamoto, H. Li, Y. Kikugawa; A Total Synthesis of Nannochelin A. A Short Route to Optically Active N^{ω} -Hydroxy- α -amino Acid Derivatives; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8496–8499.
- [88] A. Ahmed, N. R. Peters, M. K. Fitzgerald, J. A. Watson, F. M. Hoffmann, J. S. Thorson; Colchicine Glycorandomization Influences Cytotoxicity and Mechanism of Action; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14224–14225.
- [89] B. H. Lee, M. J. Miller, C. A. Prody, J. B. Neilands; Artificial siderophores. 1. Synthesis and microbial iron transport capabilities; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 317–323.
- [90] C. Guibourdenche, M. Roumestant, P. Viallefont; Enantiospecific synthesis of quisqualic acid; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2041–2046.
- [91] C. Ducho, R. B. Hamed, E. T. Batchelar, J. L. Sorensen, B. Odell, C. J. Schofield; Synthesis of regio- and stereoselectively deuterium-labelled derivatives of L-glutamate semialdehyde for studies on carbapenam biosynthesis; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2770–2779.
- [92] W. Wang, C. Xiong, J. Yang, V. J. Hruby; An Efficient Synthesis of (2*S*,6*S*)- and meso-Diaminopimelic Acids via Asymmetric Hydrogenation; *Synthesis* **2002**, *2002*, 94–98.
- [93] E. J. Corey, J. O. Albright, A. E. Barton, S. Hashimoto; Chemical and enzymic syntheses of 5-HPETE, a key biological precursor of slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS), and 5-HETE; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1435–1436.
- [94] F. Rui, W. Boland; Algal Pheromone Biosynthesis: Stereochemical Analysis and Mechanistic Implications in Gametes of *Ectocarpus siliculosus*; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3958–3964.
- [95] H. C. Brown, K. A. Kebly; Rates and Equilibria in the Reaction of γ -Butyrolactone with Alcohols. A Convenient Synthesis of 4-Hydroxybutyrates; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 485–487.
- [96] O. Aberkane, J. L. Mieloszynski, D. Robert, M. Born, D. Paquer; Synthesis of Polysulfides, Sulfoxides and Sulfones Containing Reactive Groups; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *79*, 245–256.
- [97] R. Huisgen; 1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
- [98] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen; CuI-Catalyzed Alkyne-Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 51–68.

- [99] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia; Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [100] H. Nulwala, K. Takizawa, A. Odukale, A. Khan, R. J. Thibault, B. R. Taft, B. H. Lipshutz, C. J. Hawker; Synthesis and Characterization of Isomeric Vinyl-1,2,3-triazole Materials by Azide–Alkyne Click Chemistry; *Macromolecules* **2009**, *42*, 6068–6074.
- [101] R. Srinivasan, L. P. Tan, H. Wu, P.-Y. Yang, K. A. Kalesh, S. Q. Yao; High-throughput synthesis of azide libraries suitable for direct “click” chemistry and in situ screening; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1821–1828.
- [102] W. Shi, S. Dolai, S. Averick, S. S. Fernando, J. A. Saltos, W. L’Amoreaux, P. Banerjee, K. Raja; A General Methodology Toward Drug/Dye Incorporated Living Copolymer–Protein Hybrids: (NIRF Dye-Glucose) Copolymer–Avidin/BSA Conjugates as Prototypes; *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1595–1601.
- [103] S. R. Macaulay; Isomerization of internal triple bonds of alkyne-1-ols with sodium hydride in 1,3-diaminopropane; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 734–735.
- [104] C. A. Brown, A. Yamashita; Saline hydrides and superbases in organic reactions. IX. Acetylene zipper. Exceptionally facile contrathermodynamic multipositional isomerization of alkynes with potassium 3-aminopropylamide; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891–892.
- [105] S. E. Denmark, S.-M. Yang; Intramolecular Silicon-Assisted Cross-Coupling Reactions: General Synthesis of Medium-Sized Rings Containing a 1,3-*cis-cis* Diene Unit; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102–2103.
- [106] S. E. Denmark, S.-M. Yang; Sequential ring-closing metathesis/Pd-catalyzed, Si-assisted cross-coupling reactions: general synthesis of highly substituted unsaturated alcohols and medium-sized rings containing a 1,3-*cis-cis* diene unit; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9695–9708.
- [107] S. H. Yang, S. Chang; Highly Efficient and Catalytic Conversion of Aldoximes to Nitriles; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4209–4211.
- [108] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing; Efficient and Facile Glycol Cleavage Oxidation Using Improved Silica Gel-Supported Sodium Metaperiodate; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624.
- [109] N. K. Dunlap, J. Drake, A. Ward, T. L. J. Salyard, L. Martin; Concise Synthesis of Enantiomers of 4-Aminobutane-1,2,3-triol; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2928–2930.
- [110] S. Angelos, Y.-W. Yang, K. Patel, J. F. Stoddart, J. I. Zink; pH-Responsive Supramolecular Nanovalves Based on Cucurbit[6]uril Pseudorotaxanes; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2254–2258. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2222–2226.
- [111] A. Boll, A. Jatho, N. Czudnochowski, M. Geyer, C. Steinem; Mechanistic insights into the translocation of full length HIV-1 Tat across lipid membranes; *Biochim. Biophys. Acta - Biomembranes* **2011**, *1808*, 2685–2693.
- [112] C. L. Randle, P. W. Albro, J. C. Dittmer; The phosphoglyceride composition of gram-negative bacteria and the changes in composition during growth; *Biochim. Biophys. Acta - Lipids and Lipid Metabolism* **1969**, *187*, 214–220.
- [113] J. E. Cronan; Bacterial Membrane Lipids; *Annu. Rev. Microbiol.* **2003**, *57*, 203–224.

- [114] N. DeWitt; Stem-cell Biology; *Nature* **2006**, *441*, 1059.
- [115] D. A. Williams; Rapid Development of Pluripotent Stem Cells as a Potential Therapeutic Modality; *Mol. Ther.* **2009**, *17*, 929–930.
- [116] A. Smith; A glossary for stem-cell biology; *Nature* **2006**, *441*, 1060.
- [117] K. Hochedlinger, R. Jaenisch; Nuclear reprogramming and pluripotency; *Nature* **2006**, *441*, 1061–1067.
- [118] K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, S. Yamanaka; Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors; *Cell* **2007**, *131*, 861–872.
- [119] J. Yu, M. A. Vodyanik, K. Smuga-Otto, J. Antosiewicz-Bourget, J. L. Frane, S. Tian, J. Nie, G. A. Jonsdottir, V. Ruotti, R. Stewart, I. I. Slukvin, J. A. Thomson; Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells; *Science* **2007**, *318*, 1917–1920.
- [120] L. U. W. Müller, G. Q. Daley, D. A. Williams; Upping the Ante: Recent Advances in Direct Reprogramming; *Mol. Ther.* **2009**, *17*, 947–953.
- [121] Y. Xu, X. Zhu, H. S. Hahm, W. Wei, E. Hao, A. Hayek, S. Ding; Revealing a core signaling regulatory mechanism for pluripotent stem cell survival and self-renewal by small molecules; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 8129–8134.
- [122] C. Carnarius, M. Kreir, M. Krick, C. Methfessel, V. Moehrle, O. Valerius, A. Bruggemann, C. Steinem, N. Fertig; Green Fluorescent Protein Changes the Conductance of Connexin 43 (Cx43) Hemichannels Reconstituted in Planar Lipid Bilayers; *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 2877–2886.
- [123] A. Bouhss, A. Trunkfield, T. Bugg, D. Mengin-Lecreulx; The biosynthesis of peptidoglycan lipid-linked intermediates; *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 208-233.

8 ANHANG

8.1 Abkürzungsverzeichnis

A ₂ pm	Diaminopimelinsäure
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AcCl	Acetylchlorid
AcOH	Essigsäure
Ala	Alanin (Dreibuchstabencode)
All	Allyl
Alloc	Allyloxycarbonyl
AllocCl	Chlorameisensäureallylester
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
Äq	Äquivalente
AS	Aminosäure
Asc	Ascorbinsäure
Asp	Asparaginsäure (Dreibuchstabencode)
ATR	attenuated total reflection
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
BOPCI	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorsäurechlorid
bs	breites Singulett (NMR)
<i>c</i> ₀	kritische Konzentration
ca.	circa
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CbzCl	Chlorameisensäurebenzylester
CLSM	confocal laser scanning microscope (Konfokales Laser-Scanning-Mikroskop)
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
δ	chemische Verschiebung (NMR)
d	Dublett (NMR)
D	Asparaginsäure (Einbuchstabencode)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	Chemische Ionisation
dd	Dublett vom Dublett (NMR)
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DBU(PS)	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en auf Polystyrol als Trägermaterial

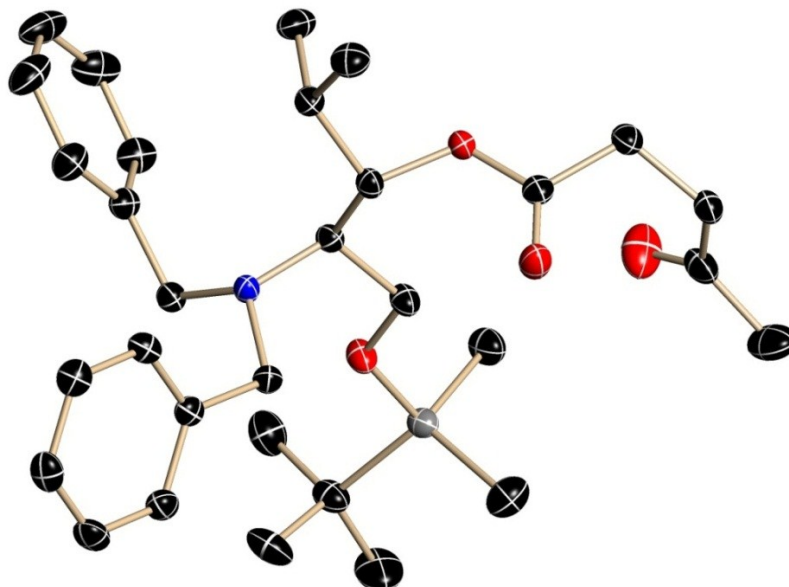
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin, <i>Hünig</i> -Base
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DPA	<i>N,N</i> -Dimethylformamidineopentylacetal
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett vom Triplett (NMR)
E	Enzym
<i>E</i>	Energie (<i>Jablonski</i> -Diagramm)
<i>E</i>	Effizienz der Energieübertragung (<i>Förster</i> -Resonanzenergietransfer)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EI	Elektronenstoss-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
<i>et al.</i>	und Andere
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyl
FmocCl	Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid
FRET	<i>Förster</i> -Resonanzenergietransfer
Fru	Fructose
gef.	gefunden
Glc	Glucose
GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin
Glu	Glutaminsäure (Dreibuchstabencode)
GUV	giant unilamellar vesicle
H	Stunde(n)
hESC	human embryonic stem cell
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	high performance liquid chromatography
HPLC-MS	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Pbf	2,2,4,6,7-Pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>i</i> PrOH	Isopropanol

iPSC	induced pluripotent stem cell (induzierte pluripotente Stammzelle)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Überlappungsintegral (<i>Förster</i> -Resonanzenergietransfer)
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante (NMR)
K	Lysin (Einbuchstabencode)
<i>K</i>	Orientierungsfaktor
λ	Wellenlänge
L_{α}	flüssig-kristalline Phase
L_{β}'	Gelphase
Lev	Lävulinyl
LevOH	Lävulinsäure
Lys	Lysin (Dreibuchstabencode)
m	Multiplett (NMR)
M	molar
<i>M. luteus</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
Me	Methyl
MeOH	Methanol
meth.	methanolisch
MIC	minimal inhibitory concentration
min	Minute(n)
mRNA	messenger RNA
MS	Molekularsieb
MS	Massenspektrometrie
MurNAc	<i>N</i> -Acetylmuraminsäure
<i>n</i>	Brechungsindex
<i>N'</i>	Moleküle/Millimol
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NEt ₃	Triethylamin
NMR	nuclear magnetic resonance
ORF	open reading frame
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
PAL	4-Formyl-3,5-dimethoxyphenoxyethyl-funktionalisiertes Polystyrolharz
P_{β}'	<i>Ripple</i> -Phase
PBS	phosphate buffered saline
PE	Petrolether
POPE	1-Palmitoyl-2-oleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphatidylethanolamin
POPC	1-Palmitoyl-2-oleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphatidylcholin
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
PS	Polystyrol
PSC	pluripotent stem cell
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
<i>Q₀</i>	Quantenausbeute
qqd	Quartett vom Quartett vom Dublett (NMR)

quant.	quantitativ
r	Abstand
R_0	Förster-Radius
R_f	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
RNA	Ribonucleinsäure
R_t	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (HPLC)
s	Singulett (NMR)
S_0	Elektronischer Grundzustand
S_1	erster elektronisch angeregter Zustand
S_2	zweiter elektronisch angeregter Zustand
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAR	structure activity relationship
Sg	Schutzgruppe
t	Triplett (NMR)
T_1	erster elektronisch angeregter Triplettzustand
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
^tBu	<i>tert</i> -Butyl
$^t\text{BuOH}$	<i>tert</i> -Butanol
TCCA	Trichlorcyanursäure
Tces	Trichlorethoxysulfonyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf_2O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	Trimethylsilylethyl
TMSEOH	Trimethylsilylethanol
T_{Sdp}	Siedetemperatur
T_{Smp}	Schmelztemperatur
tt	Triplett vom Triplett (NMR)
TxRd-DHPE	<i>N</i> -(TexasRed®sulfonyl)-1,2-dihexadecanoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphatidyl-ethanolamin
UDP	Uridindiphosphat
UMP	Uridinmonophosphat
UpM	Umdrehungen pro Minute
UV	Ultraviolett

8.2 Röntgenstrukturanalysen

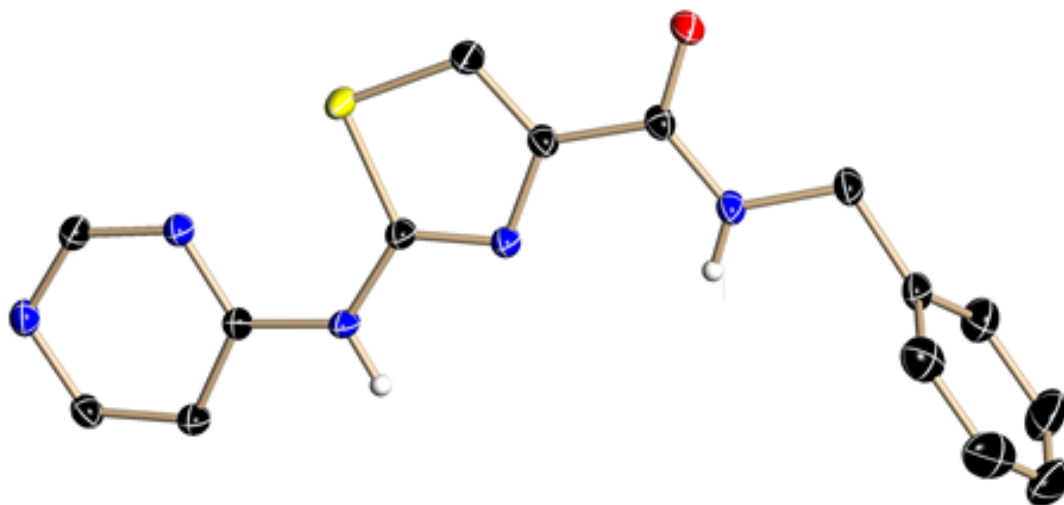
8.2.1 Röntgenstrukturanalyse von (2*R*,3*S*)-2-(Dibenzylamino)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-lävulinyloxy-4-methylpentan **61**



Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **61**: ORTEP-Plot mit 50% Wahrscheinlichkeitsellipsoiden (schwarz: C, rot: O, blau: N, grau: Si, Wasserstoffatome nicht dargestellt)

Röntgenkristallographische Daten für Verbindung **61**:

Empirische Formel:	C ₃₁ H ₄₇ NO ₄ Si	b [pm]:	1180.65(17)
CCDC-Nummer:	791647	c [pm]:	2237.1(3)
<i>M</i> [g/mol]:	525.79	α [°]:	90
<i>T</i> [K]:	100(2)	β [°]:	90
Kristallsystem:	Orthorhombisch	γ [°]:	90
Raumgruppe:	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>V</i> [nm ³]:	3.1045(8)
a [pm]:	1175.38(17)	Wellenlänge [Å]:	0.71073

8.2.2 *N*-Benzyl-2-(pyrimidin-4"-ylamino)-thiazol-4-carboxamid **30**

Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **30**: ORTEP-Plot mit 50% Wahrscheinlichkeitsellipsoiden
(schwarz: C, rot: O, blau: N, gelb: S, weiß: H)

Röntgenkristallographische Daten für Verbindung **30**:

Empirische Formel:	C _{15.5} H ₁₄ ClN ₅ OS	Z	16
CCDC-Nummer:	890786	ρ_{calc} [g/cm ³]	1.431
<i>M</i> [g/mol]:	353.83	<i>F</i> (000)	2928
<i>T</i> [K]:	100(1)	θ -Bereich der Messung [°]	1.57 bis 28.30
Kristallsystem:	Tetragonal	Anzahl der Reflexe	88495
Raumgruppe:	I ₄ /a	Unabhängige Reflexe	4076
<i>a</i> [pm]:	1940.4(2)	Daten / Restraints / Parameter	4076 / 61 / 260
<i>b</i> [pm]:	1940.4(2)	GooF	1.032
<i>c</i> [pm]:	1744.7(2)	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0358, 0.0852
α [°]:	90	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (alle Daten)	0.0427, 0.0891
β [°]:	90	Intensitätsmaximum, -minimum [e/Å ³]	0.291 / -0.312
γ [°]:	90		
<i>V</i> [nm ³]:	6.5691(14)		
Wellenlänge [Å]:	0.7073		

8.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Christian Ducho für die interessante Aufgabenstellung, seine stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft, die angenehme Arbeitsatmosphäre und die Möglichkeit eigene Ideen zu verwirklichen.

Zudem danke ich Prof. Dr. Claudia Steinem für die Übernahme des Koreferats dieser Arbeit und die Kooperation im Rahmen der biophysikalischen Experimente.

Für die Teilnahme in der Prüfungskommission gilt mein Dank Prof. L. Ackermann, Prof. H. Laatsch, PD D. B. Werz sowie Prof. J. Stülke.

Des Weiteren möchte ich Dr. Christian Carnarius für die gute Kooperation im Rahmen der biophysikalischen Experimente und die sehr angenehme Atmosphäre danken. Dabei geht auch ein herzlicher Dank an Daniel und Jutta für die Unterstützung bei den FRET-Experimenten, sowie Dany für ihre Ideen und ihren Einsatz beim Buchen der Messzeiten.

Meiner Bachelor-Studentin Anne danke ich für ihre Arbeiten an der Lipidseitenkette und die gute Atmosphäre, sowie den vielen Praktikanten, die mir die Arbeit erleichtert haben.

Ich danke der NMR-Abteilung um Herrn Machinek für die stets schnellen Messungen der Proben. Der Analytik um Herrn Dr. Frauendorf danke ich für die Messung der Massenspektren, die HPLC-Analysen und die Möglichkeit selbständig messen zu können. Frau Evelyn Pfeil danke ich für die Messung der UV- und IR-Spektren, sowie für die Erlaubnis auch eigenständig messen zu dürfen. Frau Martina Pretor danke ich für die schnelle Hilfe in allen Computerfragen.

Nina und Timo, sowie der Abteilung Werz danke ich für die schnelle unbürokratische Hilfe in Zeiten der Chemikalienknappheit, sowie Markus Granitzka für die Messung der Kristallstruktur.

Bei den Mitarbeitern meiner Arbeitsgruppe möchte ich mich für die gute Atmosphäre, die stete Diskussionsbereitschaft und die schönen Kaffeepausen, auch über die Ländergrenzen hinweg, bedanken. Besonderer Dank gilt dabei auch Martin und Anatol aus dem ‚Muraymycin-Team‘ für die gute Zusammenarbeit und Anke und Stephe für die gute Stimmung im Büro.

Für das gründliche und schnelle Korrekturlesen danke ich Nina, Martin, Annika und Christian.

Meinen Göttinger Freunden danke ich für die schöne Studienzeit, die vielen gemeinsamen Mittagessen und fröhlichen Abende, die so manche Zeit deutlich angenehmer gestaltet haben, sowie den Göttinger7 für ihr Verständnis, wenn ich es mal wieder nicht zum Training oder zum Turnier geschafft habe.

Ich möchte meiner Familie für ihre stete Unterstützung, sowie die vielen Besuche und Anrufe danken.

Ein letzter Dank geht an Annika, für das stets offene Ohr, wenn die Reaktion mal wieder nicht so gelaufen ist, wie sie sollte, für die vielen aufmunternden Worte und Gesten, und die vielen schönen gemeinsamen Stunden, die in letzter Zeit etwas zu kurz gekommen sind.

8.4 Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name	Oliver Ries
Geburtsdatum, -ort	20.06.1983, Bonn
Staatsangehörigkeit	deutsch

Ausbildung

seit 2009	Promotion am Institut für Organische und Biomolekular Chemie der Georg-August-Universität Göttingen Dissertation: Synthese und Eigenschaften der Lipid-Einheit von Muraymycin-Antibiotika Betreuer der Dissertation: Prof. Dr. Christian Ducho
10/2003 – 12/2008	Studium der Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen Abschluss: Diplom, Note: sehr gut Diplomarbeit: Arbeiten zur Synthese des Lipidteils von Muraymycinen der A-Serie Betreuer der Diplomarbeit: Jun.-Prof. Dr. Christian Ducho
10/2002 – 09/2003	Grund- und freiwilliger Wehrdienst, Heinrich-Hertz-Kaserne, Daun
06/2002	Abitur, Ville-Gymnasium Erftstadt, Note: 2.1

Publikationen

O. Ries, A. Ochmann, C. Ducho; Synthesis of *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidines: A Comparative Study Using Different Protecting Group Strategies; *Synthesis* **2011**, 2357-68.

Ausgewählte Konferenzbeiträge

Chemie-Forum, Göttingen, 2009; Poster, „Novel Approach for the Synthesis of *N*-Alkyl-*N*-hydroxyguanidines“.

JCF Frühjahrssymposium, Göttingen, 2010; Poster, „Towards the Synthesis of *O*-Lipidated 3-Hydroxyleucine Derivatives for the Preparation of Muraymycin Nucleoside Antibiotics“.

ORCHEM, Weimar, 2010; Poster, „Synthesis of *O*-Acylated 3-Hydroxyleucine Derivatives for the Preparation of Muraymycin Nucleoside Antibiotics“.

SFB 803-Symposium, Göttingen, 2010; Poster, „Towards the Synthesis of *O*-Lipidated 3-Hydroxyleucine Derivatives for the Preparation of Muraymycin Nucleoside Antibiotics“.

10th German Peptide Symposium, Berlin, 2011; Poster, „Synthesis of *O*-Acylated 3-Hydroxyleucine Derivatives for the Preparation of Muraymycin Nucleoside Lipopeptide Antibiotics“.

Chemie-Forum, Göttingen, 2012; Vortrag, „Synthetische Studien zur Lipideinheit von Muraymycin-Antibiotika“.

Meine akademischen Lehrer waren u.a. die folgenden Professoren und Dozenten:

B. Abel, P. Botschwina, A. de Meijere, U. Diederichsen, H. Desel, C. Ducho, G. Eckold, H. Frauendorf, S. Grond, F. Güthoff, W. Hack, U. Klingebiel, H. Laatsch, J. Magull, F. Meyer, C. Möschanetti, R. Oswald, H. W. Roesky, C. Schulzke, G. M. Sheldrick, C. Steinem, J. Stülke, M. Suhm, L. F. Tietze, S. Tsogoeva, D. B. Werz, A. Zeeck, P. von Zezschwitz.