



Universität Bielefeld

β^2 -Aminosäuren als Bausteine funktionalisierter Cryptophycin-Analoga

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld

vorgelegt von

Markus Nahrwold

aus Minden in Westfalen

Bielefeld, März 2009

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier im Sinne von DIN-ISO 9706.

1. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Sewald

2. Gutachter: Prof. Dr. Jochen Mattay

Eingereicht am 11. März 2009

Tag der mündlichen Prüfung: 17. April 2009

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von
Herrn Prof. Dr. Norbert Sewald
an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Norbert Sewald für die Überlassung des interessanten und vielseitigen Themas, für die Schaffung hervorragender Arbeitsbedingungen, für die gewährten Freiräume bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit und für sein stetes Interesse an ihrem Fortgang. Herrn Prof. Dr. Jochen Mattay danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Herrn Dr. Arvydas Stončius möchte ich für seine wertvolle Vorarbeit auf dem Gebiet der β^2 -Aminosäure- und Cryptophycin-Synthese danken, sowie für seine „chemischen Träume“, deren Inhalt sich an verschiedenen Stellen in dieser Arbeit wiederfindet. Herrn Dr. Stefan Eißler danke ich herzlich für die enge und erfolgreiche Zusammenarbeit am Cryptophycin-Projekt, für zahlreiche fruchtbare Diskussionen innerhalb und außerhalb unseres Fachbereichs, sowie für die sorgfältige Durchsicht von Teilen dieser Arbeit. Herrn Benedikt Sammet möchte ich für die gute Zusammenarbeit und für die sorgfältige Korrektur von Teilen dieser Arbeit danken. Frau Dr. Soledad Royo danke ich für die Synthese und Überlassung eines cyclischen RGD-Peptids und Herrn Tobias Bogner für sein beharrliches Bestreben, die Bioaktivität der synthetisierten Cryptophycin-Analoga nachzuweisen. Frau Claudia Prange und Frau Claudia Ruwe danke ich für die tatkräftige und hilfreiche Unterstützung im Rahmen ihrer Ausbildung zur Chemielaborantin. Allen derzeitigen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe OC III danke ich für die freundliche Aufnahme, die kollegiale Zusammenarbeit und das angenehme Betriebsklima.

Frau Anna Penner möchte ich für ihre engagierte und hilfreiche Mitarbeit im Rahmen eines Forschungspraktikums danken, sowie für ihre Gastfreundschaft bei verschiedenen Unternehmungen außerhalb des Labors. Ebenso danke ich den Herren Daniel Felsmann, Thomas Preuße, Spart Verma und Ansgar Zobel für ihre engagierte und hilfreiche Mitarbeit im Rahmen sechswöchiger Forschungspraktika und Bachelorarbeiten.

Herrn Klaus-Peter Mester und Herrn Gerd Lipinski gilt mein Dank für die zuverlässige und unermüdliche Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren, ebenso wie Frau Sandra Heitkamp und Herrn Dr. Matthias C. Letzel für die Durchführung der nicht minder zahlreichen massenspektrometrischen Analysen. Frau Katharina Gaus und Frau Carolin Plattner danke ich für ihren stets verlässlichen Einsatz als „NMR-Feuerwehr“ in eiligen und schwierigen Fällen. Frau Beate Neumann und Herrn Dr. Hans-Georg Stammer danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse. Für den freundlichen Service in ihrem einmalig gut sortierten Chemikalien- und Materiallager möchte ich mich herzlich bei Frau Heike Kosellek und bei Frau Stefanie Boese bedanken.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern für ihre in jeder Hinsicht gewährte Unterstützung, ohne die weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wäre.

Abkürzungverzeichnis

$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [cm^{-1}]
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut (wasserfrei)
Ac	Acetyl
ADDP	Azodicarbonsäuredipiperidid
All	Allyl
Äq.	Äquivalent(e)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat = $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$
C ^{ar}	Arylkohlenstoffatom
Cbz	Benzyloxycarbonyl (Carbobenzoxy)
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
COSY	<i>correlated spectroscopy</i> (Korrelationsspektroskopie)
CPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
Cy	Cyclohexyl
d	<i>day</i> (Tag); Dublett (NMR)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
<i>de</i>	<i>diastereomeric excess</i> (Diastereomerenüberschuß)
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarisation transfer</i>
DFT	Dichtefunktionaltheorie
(DHQD) ₂ PHAL	Dihydrochinidinphthalazin-1,4-diyldiether
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIB	Diacetoxiodosobenzol
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin (<i>N</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -diisopropylamin, Hünigs Base)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DME	Dimethoxyethan (Ethylenglykoldimethylether, Glyme)

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N,N'</i> -propylenharnstoff (1,3-Dimethyl-2-oxo-hexahydropyrimidin)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DPPA	Diphenylphosphorylazid
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuß)
EI	<i>electron impact ionisation</i> (Elektronenstoß-Ionisierung)
<i>er</i>	<i>enantiomeric ratio</i> (Enantiomerenverhältnis)
ESI	Elektrospray-Ionisierung
Et	Ethyl
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
FID	Flammenionisationsdetektor
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
FmocOSu	<i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimid
FT	Fourier-Transformation
GC	Gas-Chromatographie
GDP	Guanosin-5'-diphosphat
ges.	gesättigt(e)
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
h	<i>hour</i> (Stunde)
HATU	<i>N</i> -[Dimethylamino](<i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-yl)-methylen]- <i>N</i> -methylmethanaminium- <i>N</i> -oxid-hexafluorophosphat
HBTU	<i>N</i> -[Dimethylaminomethylen]- <i>N</i> -methylmethanaminium- <i>N</i> -oxid-hexafluorophosphat
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum correlation</i>
HOAt	1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HV	Hochvakuum (Drehschieberpumpe)
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IC ₅₀	Konzentration der halbmaximalen Wirkung
ID	Innendurchmesser
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl

IR	Infrarot
i. Vak.	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid
Lsg.	Lösung
m	Multiplett (NMR); <i>medium</i> (Intensität einer IR-Bande)
MALDI	<i>matrix-assisted laser desorption ionisation</i>
mdr	<i>multiple drug resistant</i> (mehrfach medikamentenresistent)
Me	Methyl
Mes	Mesityl (= 2,4,6-Trimethylphenyl)
min	Minute
MMP	Matrixmetalloproteinase
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle(n)
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid, Natriumbis(trimethylsilyl)amid
n. b.	nicht bestimmbar
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernmagnetresonanz)
p. a.	<i>pro analysi</i> (zur Analyse)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
pdb	<i>protein database</i> (Proteindatenbank der Royal Chemical Society)
PE	Petrolether (Erdölfraction)
P-gp	P-Glykoprotein
Ph	Phenyl
Pht	Phthaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
Poc	Propargyloxycarbonyl
ppm	<i>parts per million</i> (1 000 000 ⁻¹)
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett (NMR)
R	beliebiger Substituent
<i>rac</i>	racemisch
RCM	<i>ring closing metathesis</i> (Ringschlußmetathese)
RP	<i>reversed phase</i> (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR); <i>strong</i> (stark, Intensität einer IR-Bande)

SAR	<i>structure–activity relationship</i>
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
SG	Schutzgruppe
SPPS	<i>solid phase peptide synthesis</i> (Festphasenpeptidsynthese)
SRS	Selbstregeneration stereogener Zentren
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS(Cl)	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl(chlorid)
TBS(Cl)	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl(chlorid)
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TCP	Tetrachlorphthaloyl
<i>tert</i> -	tertiär-
TES	Triethylsilan
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS(Cl)	Triisopropylsilyl(chlorid)
TMS	Trimethylsilyl, Tetramethylsilan
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSE	Trimethylsilylethyl
ToF	<i>time of flight</i> (Flugzeit)
t_R	Retentionszeit (GC, HPLC)
Troc	Trichlorethyloxycarbonyl
Trt	Trityl (Triphenylmethyl)
uA	<i>unit A</i> (= Cryptophycin-Fragment A)
uB	<i>unit B</i> (= Cryptophycin-Fragment B)
uC	<i>unit C</i> (= Cryptophycin-Fragment C)
uD	<i>unit D</i> (= Cryptophycin-Fragment D)
UV	Ultraviolett
vs	<i>very strong</i> (sehr stark, Intensität einer IR-Bande)
v/v	Volumenverhältnis
w	<i>weak</i> (schwach, Intensität einer IR-Bande)
X	soweit nicht anders vermerkt = Cl, Br oder I
X_c	chirales Auxiliar

Inhaltsverzeichnis

I. Allgemeiner Teil	1
1. Einleitung	3
2. Cryptophycine	5
2.1. Entdeckung, Struktur und Nomenklatur	5
2.2. Biologische Aktivität	8
2.2.1. Tubulin als Zielmolekül für Krebsmedikamente	8
2.2.2. Interaktion zwischen Cryptophycin und Tubulin	10
2.2.3. Cytotoxizität	13
2.2.4. Antitumoraktivität und klinische Studien	14
2.3. Struktur-Aktivitäts-Studien	14
2.3.1. Fragment A-Analoga	14
2.3.2. Fragment-B-Analoga	18
2.3.3. Fragment-C-Analoga	19
2.3.4. Fragment-D-Analoga	21
2.3.5. Austausch ringständiger Esterbindungen	22
2.4. Cryptophycin-Totalsynthese	24
2.4.1. Synthese des A-Fragments und Einführung des Epoxids	25
2.4.2. Synthese der Fragmente B, C und D	31
2.4.3. Makrocyclisierung	33
3. β^2-Aminosäuren	37
3.1. Struktur und Nomenklatur der β -Aminosäuren	37
3.2. β^2 -Aminosäuren in Peptiden	38
3.3. Enantioselektive β^2 -Aminosäure-Synthesen	40
3.3.1. Synthesestrategien im Überblick	40
3.3.2. Substituierte Evans-Auxiliare als β^2 -Aminosäure-Vorläufer	41
3.3.3. Hydropyrimidinone als cyclische β^2 -Aminosäure-Vorläufer	57

II. Spezieller Teil	67
4. Zielsetzung	69
5. 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one als β^2-Aminosäurevorläufer	71
5.1. Problemstellung und Syntheseplanung	71
5.2. Synthese racemischer 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one	72
5.3. Synthese enantiomerenreiner 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one	74
5.3.1. Derivate zur Racematspaltung	74
5.3.2. Diastereoselektive Synthese ausgehend von L-Asparagin	79
5.4. Diastereoselektive Alkylierung	85
5.5. Ringöffnung und Isolierung der β^2 -Aminosäure	90
6. Fragment-C-funktionalisierte Cryptophycin-Analoga	93
6.1. Syntheseplanung	93
6.2. Synthese funktionalisierter Fragment C-Bausteine	97
6.2.1. β^2 -Aminosäuren mit Allylester-funktionalisierter Seitenkette	97
6.2.2. β^2 -Aminosäuren mit Allylether-funktionalisierter Seitenkette	106
6.2.3. β^2 -Aminosäuren mit Alkylazid-funktionalisierter Seitenkette	108
6.2.4. β^2 -Aminosäure mit Carbamat-funktionalisierter Seitenkette	112
6.3. Synthese eines Cryptophycin-DAB-Segments	116
6.3.1. Synthese des Fragment A-Bausteins	117
6.3.2. Synthese des Fragment B-Bausteins	122
6.3.3. Verknüpfung der Fragmente A, B und D	126
6.4. Synthese und Derivatisierung der Makrocyclen	131
6.4.1. Segmentkondensation und Makrolactamisierung	131
6.4.2. Diol-Epoxid-Transformation	133
6.4.3. Modifikation der Seitenketten	135
7. Cryptophycin-Triazol-Analoga	143
7.1. Motivation und Syntheseplanung	143
7.2. Synthese des Fragment-B-Alkin-Bausteins	145
7.3. Synthese und Derivatisierung des Makrocyclen	146
7.3.1. Cyclisierungs-Variante 1: Makrolactamisierung	146
7.3.2. Cyclisierungs-Variante 2: „Click“-Cyclisierung	148
7.3.3. Diol-Epoxid-Transformation	153
8. Zusammenfassung und Ausblick	155
9. Summary and Outlook	163

III. Experimenteller Teil	169
10. Methoden und Materialien	171
11. β^2-Aminosäure-Synthesen	175
11.1. 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one	175
11.1.1. Synthese racemischer 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one	175
11.1.2. Synthese enantiomerenreiner 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one	180
11.1.3. Diastereoselektive Alkylierung	188
11.1.4. Ringspaltung und Isolierung der β^2 -Aminosäure	192
11.2. Evans-Auxiliar-vermittelte β^2 -Aminosäure-Synthesen	194
11.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	194
11.2.2. β^2 -Homoasparaginsäure	196
11.2.3. Derivatisierung von β^2 -Homoasparaginsäure	208
11.2.4. β^2 -Aminosäure mit Allylbutanoyl-Seitenkette	215
11.2.5. β^2 -Aminosäuren mit Allyloxypropyl-Seitenkette	223
11.2.6. β^2 -Aminosäuren mit Azidopropyl-Seitenkette	231
11.2.7. β^2 -Aminosäure mit Carbamat-funktionalisierter Seitenkette	240
12. Cryptophycin-Synthesen	249
12.1. Synthese eines Cryptophycin-DAB-Segments	249
12.1.1. Fragment A	249
12.1.2. Fragment B	255
12.1.3. Fragment D	262
12.1.4. Verknüpfung der Fragmente A, B und D	266
12.2. Einbau der C-Fragmente und Ringschluss	274
12.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	274
12.2.2. Esterfunktionalisierte Seitenketten	275
12.2.3. Allylether-funktionalisierte Seitenkette	282
12.2.4. Alkylazid-funktionalisierte Seitenkette	288
12.2.5. Aminomethyl-Seitenkette	292
12.3. Derivatisierung des Makrocyclus	295
12.3.1. Diol-Epoxid-Transformation	295
12.3.2. Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung	306
12.4. Synthese eines Cryptophycin-52-Triazol-Analogons	311
12.4.1. Synthese der Fragmente B und C	311
12.4.2. Kupplungsstrategie 1: Makrolactamisierung	313
12.4.3. Kupplungsstrategie 2: „Click“-Cyclisierung	319
12.4.4. Diol-Epoxid-Transformation	327

IV. Anhang	329
13. Röntgenstrukturanalyse	331

Teil I.

Allgemeiner Teil

1. Einleitung

In den alternden Gesellschaften der industrialisierten Welt stellen Krebsleiden nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Allein in Deutschland sind zur Zeit etwa 4 bis 5 Millionen Menschen an Krebs erkrankt und die Zahl der jährlichen Krebs-Neuerkrankungen wird vom Robert Koch-Institut auf ca. 436 500 geschätzt.^[1]

Nur bei wenigen Krebsarten führt eine medikamentöse Behandlung allein zur vollständigen Heilung. Häufig jedoch begleiten Chemotherapien andere Behandlungsmethoden wie den operativen Eingriff oder die Strahlentherapie. In vielen Fällen kann der Krankheitsverlauf durch den Einsatz von Chemotherapeutika entscheidend verzögert werden. Die Suche nach effektiveren antineoplastischen Wirkstoffen, die Aufklärung ihrer Wirkmechanismen und die Optimierung ihrer pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sind daher Betätigungsfeld für Naturforscher unterschiedlichster Fachrichtungen. Viele besonders potente Substanzen sind komplexe Naturstoffe, die erst durch chemische Totalsynthese vollständig charakterisiert und in ausreichender Menge bereitgestellt werden können. Häufig werden derartige Naturstoffe strukturell verändert, um ihre Wirksamkeit zu verbessern.

Eine neuartige und vielversprechende Wirkstoff-Familie bilden die hochaktiven Zellgifte aus der Substanzklasse der Cryptophycine.^[2-5] Die toxische Wirkung dieser Naturstoffe ist jedoch nur bedingt tumorselektiv. Daraus resultierende Nebenwirkungen müssen vor einem möglichen Einsatz in der Krebstherapie vermindert werden. Da Cryptophycine als Depsipeptide¹ aus insgesamt vier Aminosäure- und Hydroxycarbonsäure-Bausteinen aufgebaut sind, kann jedes der vier Fragmente auf der Suche nach einer neuen Leitstruktur einzeln und systematisch modifiziert werden. Im Idealfall sollten strukturell optimierte Cryptophycin-Analoga allein im Tumorgewebe eine therapeutisch wirksame Konzentration erreichen.

Nicht zuletzt aufgrund ihres modularen Aufbaus sind peptidische Wirkstoffe ein attraktives Forschungsobjekt. In der belebten Natur sind aus α -L-Aminosäuren aufgebaute Peptide und Proteine an sämtlichen Lebensfunktionen beteiligt, sei es als Gewebebaustein oder Transportmolekül, als Enzym, Hormon oder Antikörper. Angesichts der Vielfalt ihrer biologischen Funktionen erscheinen Peptide als pharmazeutische Wirkstoffe interessant.

¹ Depsipeptide enthalten neben Aminosäure-Bausteinen auch über Esterbindungen verknüpfte Hydroxycarbonsäuren.

Indessen werden die meisten α -L-Aminosäurepolyamide im Organismus innerhalb kurzer Zeit enzymatisch abgebaut. Durch den Einbau strukturell veränderter Aminosäurebausteine wird die metabolische Stabilität peptidischer Wirkstoffe hingegen deutlich erhöht. Unter anderem kann das Kohlenstoffgrundgerüst der α -Aminosäuren um eine Methylen-einheit zu entsprechenden β -Aminosäuren verlängert werden. Eine α -monosubstituierte „ β^2 -Aminosäure“ ist auch als Baustein im Naturstoff Cryptophycin-1 enthalten. Ungeachtet ihrer einfach anmutenden Struktur ist die stereoselektive Synthese von β^2 -Aminosäuren jedoch eine Herausforderung und die Entwicklung effizienter und generell anwendbarer Synthesestrategien daher Gegenstand aktueller Forschung.

Die vorliegende Abhandlung beschreibt die stereoselektive Synthese funktionalisierter β^2 -Aminosäuren und ihre Verwendung zum Aufbau von Cryptophycin-Analoga.

2. Cryptophycine

2.1. Entdeckung, Struktur und Nomenklatur

Cyanobakterien besiedeln die Erde seit 3.5 Milliarden Jahren und sind damit die stammesgeschichtlich ältesten photoautotrophen Organismen. Zu ihrer Verteidigung produzieren viele Cyanobakterien toxische Sekundärmetabolite, die selektiv bestimmte Mikroorganismengruppen abtöten.^[6] Die Cyanobakterienart *Nostoc* sp. ATCC 53789 bildet zusammen mit Pilzen eine als Flechte bezeichnete Lebensgemeinschaft. Aus ihrem methanolischen Zellextrakt isolierten Forscher der Firma MERCK, SHARP & DOHME Ende der 1980er Jahre das Toxin **1** (siehe Abbildung 2.1).^[7] Die Substanz erwies sich als hochgradig toxisch gegenüber Pilzen der Gattung *Cryptococcus* und wurde daher „Cryptophycin“ genannt.

Die Stereochemie, sowie das vollständige biologische Potential dieser Verbindung blieben unbekannt, bis im Jahre 1994 MOORE und Mitarbeiter weitergehende Erkenntnisse veröffentlichten.^[8] Sie isolierten Cryptophycin (**1**) aus der Cyanobakterienart *Nostoc* sp. GSV 224 und erkannten die cytostatische Wirkung von **1** gegenüber mehrfach medikamentenresistenten humanen Krebszellen. Bislang konnten MOORE *et al.* 28 strukturell eng verwandte Cryptophycine aus Cyanobakterien isolieren und charakterisieren (siehe Tabelle 2.1).^[9–11] Sämtliche von dieser Arbeitsgruppe untersuchten natürlichen und synthetischen Cryptophycine wurden mit arabischen Ziffern nummeriert^[9–12] – eine Nomenklatur, die mittlerweile allgemeine Anwendung findet. Die Verbindung **1** ist das am längsten bekannte, in der Natur häufigste und biologisch aktivste Mitglied der Cryptophycin-Familie und erhielt daher den Namen „Cryptophycin-1“.

Ebenfalls im Jahr 1994 gelang der Arbeitsgruppe von KOBAYASHI und KITAGAWA die erste lückenlose Aufklärung der absoluten Konfiguration eines Cryptophycins.^[13] Auch die erste Cryptophycin-Totalsynthese wurde von dieser Arbeitsgruppe veröffentlicht.^[14] Der in ihren Arbeiten beschriebene Naturstoff „Arenastatin A“ (**2**) ist zwar strukturell eng mit Cryptophycin-1 (**1**) verwandt, wurde jedoch interessanterweise aus dem Tiefseeschwamm *Dysidea arenaria* isoliert. Als eigentliche Produzenten der Substanz werden symbionte Cyanobakterien vermutet.^[15] Arenastatin A (**2**) wurde nachträglich auch von MOORE *et al.* aus *Nostoc* sp. GSV 24 isoliert und in Cryptophycin-24 umbenannt.^[9]

Cryptophycine sind makrocyclische Depsipeptide. Sie bestehen aus vier, mit den Buchstaben A-D bezeichneten Bausteinen, die den einzelnen Amino- oder Hydroxycarbonsäu-

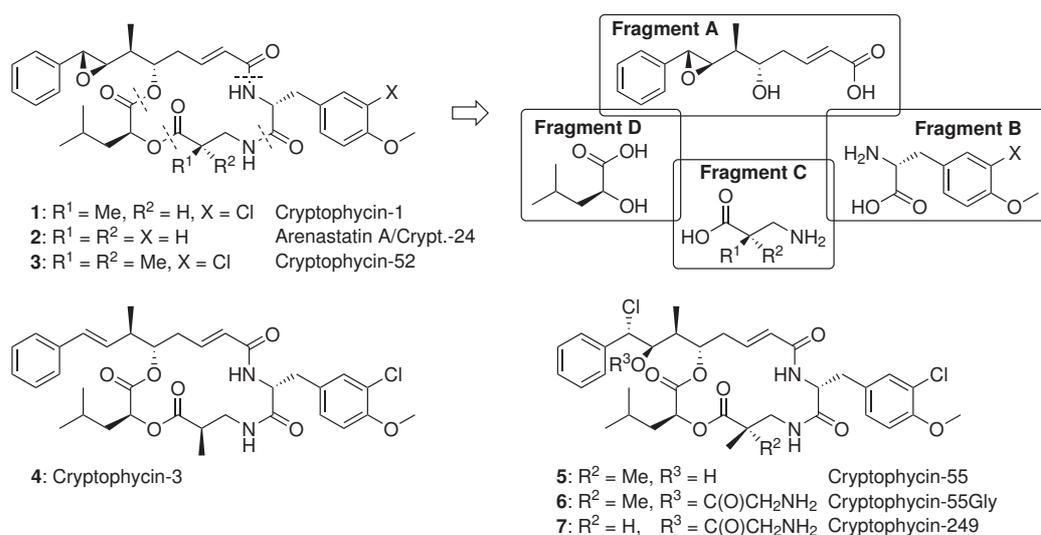
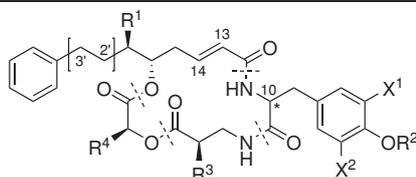


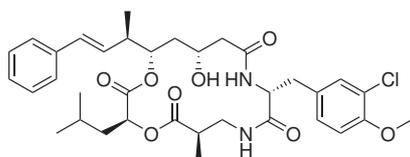
Abbildung 2.1.: Struktur und Retrosynthese natürlicher und synthetischer Cryptophycine.

ren entsprechen (siehe Abbildung 2.1). Fragment A ist eine für Cryptophycine charakteristische α,β -ungesättigte δ -Hydroxycarbonsäure. Im Cryptophycin-1 (**1**) enthält dieser Baustein ein benzylisches β -Epoxid. Viele der aus *Nostoc* sp. isolierten Cryptophycine, wie z. B. Cryptophycin-3 (**4**), enthalten an gleicher Stelle ein *trans*-Olefin. Derartige Desepoxy-Cryptophycine stellen eine biosynthetische Vorstufe der entsprechenden Epoxide dar^[16] und sind biologisch deutlich weniger aktiv als diese. Fragment B besteht im Falle von **1** aus *O*-methyliertem und in 3'-Position chloriertem D-Tyrosin. Der als Fragment C bezeichnete Baustein entspricht entweder 3-Aminopropionsäure (β -Alanin) oder (*R*)-3-Amino-2-methylpropionsäure ((*R*)- β -Aminoisobuttersäure). Somit gehören einige der natürlichen Cryptophycine zu den wenigen peptidischen Naturstoffen, die eine α -chirale β -Aminosäure enthalten. Komplettiert wird der 16-gliedrige Makrocyclus durch eine als Fragment D bezeichnete α -Hydroxycarbonsäure. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um L-Leucinsäure.

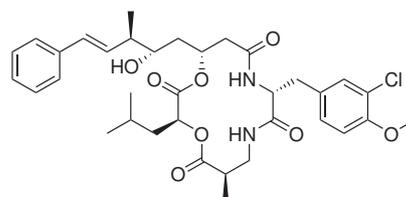
Im Rahmen von Struktur-Aktivitäts-Studien wurden zahlreiche synthetische Analoga untersucht. Verglichen mit dem Naturstoff **1** weist die strukturell vereinfachte Substanz Cryptophycin-52 (**3**) eine ähnlich hohe biologische Aktivität auf. Sie wurde im Auftrag der Firma ELI LILLY in klinischen Studien als Krebsmedikament erprobt.^[17–20] In vorklinischen Studien erwies sich das durch Öffnung des Epoxidringes von Cryptophycin-52 erhaltene Chlorhydrin **5** (Cryptophycin-55), sowie dessen Glycinat **6** (Cryptophycin-55Gly) und das Chlorhydringlycinat **7** (Cryptophycin-249) ebenfalls als hochaktiv.^[21] Insbesondere **7** ist aufgrund seiner gegenüber Cryptophycin-52 erhöhten Wasserlöslichkeit und seiner höheren *in vivo*-Aktivität ein vielversprechender Wirkstoffkandidat der zweiten Generation.

Tabelle 2.1.: Von MOORE *et al.* aus *Nostoc* sp. isolierte Cryptophycine.^[9-11]

Fragment:	A			B				C	D
	C ^{2'} -C ^{3'}	R ¹	C ¹³ =C ¹⁴	C ¹⁰	R ²	X ¹	X ²	R ³	R ⁴
Cryptophycin-1	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-2	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	H	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-3	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-4	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	H	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-16	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	H	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-17	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	H	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-18	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>s</i> -Bu
Cryptophycin-19	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>i</i> -Pr
Cryptophycin-21	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	H	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-23	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	H	Cl	Cl	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-24	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	H	H	H	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-28	β -Epoxid	H	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-29	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	H	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-31	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	Cl	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-38	α -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-40	CH=CH	H	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-43	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	H	H	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-45	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	H	Cl	Cl	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-46	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>S</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-49	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>n</i> -Pr
Cryptophycin-50	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>n</i> -Pr
Cryptophycin-54	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>s</i> -Bu
Cryptophycin-175	CH=CH	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	Cl	Me	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-176	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	H	Cl	H	H	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-326	β -Epoxid	Me	<i>trans</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	Cl	H	<i>i</i> -Bu
Cryptophycin-327	β -Epoxid	Me	<i>cis</i>	(<i>R</i>)	Me	Cl	H	Me	<i>i</i> -Bu



Cryptophycin-26



Cryptophycin-30

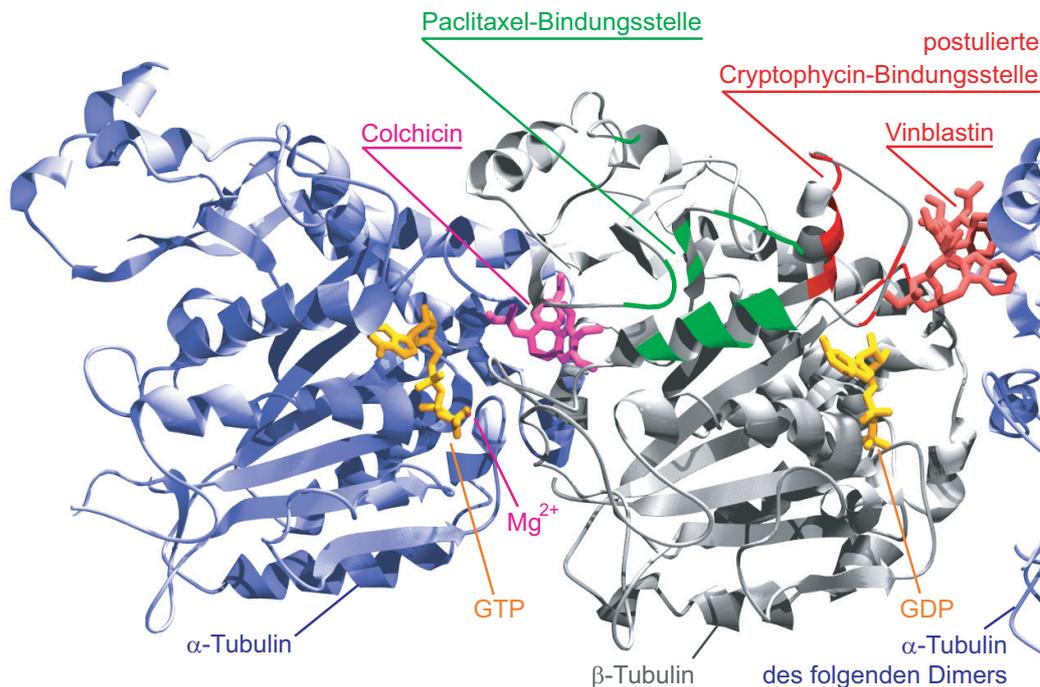


Abbildung 2.2.: Kristallstruktur von Tubulin im Komplex mit Colchicin, Vinblastin und dem hier nicht gezeigten Protein RB3-SLD (pdb-Eintrag: ^[22] 1Z2B). ^[23] Farblich gekennzeichnet ist die durch Kristallstrukturanalyse ermittelte Bindungsstelle von Paclitaxel (grün), ^[24, 25] sowie eine auf Grundlage von *molecular modelling*-Studien postulierte Cryptophycin-Bindungsstelle (rot). ^[26]

2.2. Biologische Aktivität

2.2.1. Tubulin als Zielmolekül für Krebsmedikamente

Die hohe und selektive Toxizität von Cryptophycinen gegenüber Krebszellen ist auf eine Interaktion dieser Wirkstoffe mit dem Protein Tubulin zurückzuführen. Zum näheren Verständnis des Wirkmechanismus wird daher in einem kurzen Exkurs auf die Eigenschaften des Zielmoleküls eingegangen.

Tubulin besteht als Heterodimer aus den beiden Untereinheiten α -Tubulin und β -Tubulin (Abbildung 2.2). Jede Tubulinuntereinheit besteht aus ca. 440 Aminosäuren (50 kDa), die einen von α -Helices umgebenen Kern aus zwei β -Faltblättern ausbilden. Beide Untereinheiten enthalten jeweils einen Guanin-Nucleotid-Liganden. Das an α -Tubulin gebundene GTP ist fixiert, während der an β -Tubulin koordinierende GTP/GDP-Ligand austauschbar ist. Die α -/ β -Tubulin-Heterodimere ordnen sich reversibel zu polymeren, röhrenförmigen Filamenten an. Diese als Mikrotubuli bezeichneten Filamente weisen einen Durchmesser

von 24 nm auf und erreichen eine Länge von bis zu mehreren Mikrometern. Mikrotubuli sind Bestandteil des Cytoskeletts eukaryotischer Zellen. Während der Interphase dienen sie unter anderem dem Erhalt der Zellform und als Leitachse für den Transport von Organellen. Während der Zellteilung bilden Mikrotubuli den Spindelapparat, der die Chromosomen der Zelle in einer Ebene anordnet, die Chromatiden trennt und sie in die beiden Tochterzellhälften transportiert. Die für diese Aufgaben erforderliche rasche Längenänderung der Mikrotubuli wird durch fortwährende Angliederung und Abspaltung einzelner Tubulin-Dimere ermöglicht. Mikrotubuli sind daher hochgradig dynamische Filamente.^[27]

Auf- und Abbau der Mikrotubuli werden durch ihre Interaktion mit Regulationsproteinen, sowie durch Expression verschiedener α - und β -Tubulin-Subtypen und deren posttranslationale Modifikation koordiniert. Primär wird die Polymerisation und Depolymerisation durch den Phosphorylierungsgrad des Guanosin-Nucleotid-Liganden am β -Tubulin beeinflusst. Im Komplex mit GTP nehmen freie Tubulindimere eine gestreckte Konformation ein, nach Hydrolyse des GTP zu GDP und Freisetzung des Phosphats eine gekrümmte. Das an β -Tubulin gebundene GTP wird während der Angliederung von freiem Tubulin an das Ende eines Mikrotubulus zu GDP und Phosphat hydrolysiert. Dennoch bleibt auch im Polymer die gestreckte Konformation des ursprünglichen GTP-Komplexes erhalten. Die Tubulin-Bausteine sind daher konformativ gespannt im Mikrotubulus verankert. Der rasche Abbau des Polymers wird durch eine als GTP-Kappe bezeichnete Schicht von GTP-koordiniertem Tubulin an den Enden des Mikrotubulus verhindert. Geht diese Kappe verloren, so können die Tubulin-GDP-Bausteine unter Entspannung ihrer Konformation abdissoziieren.^[27, 28]

Die Fähigkeit der Mikrotubuli zur Längenveränderung durch Auf- und Abbau ist entscheidend für den Erfolg der Zellteilung. Wird die Mikrotubuli-Dynamik gestört, so verharren die betroffenen Zellen in einem Zwischenstadium des Zellcyclus und leiten daraufhin den programmierten Zelltod (Apoptose) ein. Dieser Befund ist von therapeutischem Nutzen, da Krebszellen gegenüber den meisten gesunden Zellarten eine deutlich erhöhte Teilungsrates aufweisen und die Dynamik mitotischer Mikrotubuli im Vergleich zu Interphasen-Mikrotubuli den 4- bis 100-fachen Wert erreicht.^[27] Antimitotische Wirkstoffe mit Tubulin als Zielmolekül beeinflussen daher mit größerer Wahrscheinlichkeit die sich häufiger teilenden Krebszellen.

Die überwiegende Mehrzahl der mit Tubulin interagierenden niedermolekularen Cytostatika binden an eine von drei Domänen des Tubulin-Dimers.^[27-31] Diese Koordinationsstellen werden als Taxol-Bindungsstelle, *Vinca*-Domäne und Colchicin-Domäne bezeichnet (siehe Abbildung 2.2).

Alle an der Taxol-Bindungsstelle koordinierenden Substanzen binden nicht an freies Tubulin, sondern koordinieren bevorzugt an der Innenseite der Mikrotubuli-Oberfläche. Ne-

ben den Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel) sind dies unter anderem die Epothilone (Ixempra, ZK-EPO) und Discodermolid. Diese Substanzen wirken stabilisierend auf Mikrotubuli. In hohen Konzentrationen fördern sie den Aufbau von Mikrotubuli und verhindern deren Abbau. Vermutlich erhöht die durch den Wirkstoff hervorgerufene Konformationsänderung die Affinität zwischen benachbarten Tubulin-Dimeren. Die Lage der Bindestelle am Protein wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse eines Tubulin-Paclitaxel-Komplexes ermittelt.^[24, 25]

Alle an oder in der Nähe der *Vinca*-Domäne bindenden Substanzen bewirken eine Destabilisierung von Mikrotubuli und induzieren in hohen Konzentrationen einen Mikrotubuli-Abbau. Beispiele solcher Substanzen sind neben den *Vinca*-Alkaloiden (Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunin, Vinorelbin) insbesondere auch verschiedenartige (Depsi)peptide, wie z. B. die Cryptophycine, Dolastatin 10, Hemiasterlin und Phomopsin A. Die *Vinca*-Domäne befindet sich am β -Tubulin in der Kontaktregion zum α -Tubulin des folgenden Tubulin-Dimers. Die Lage der Bindestelle wurde vor kurzem durch Röntgenstrukturanalyse eines Kristalls von Tubulin im Komplex mit Vinblastin, Colchicin und dem Protein RB3-SLD eindeutig lokalisiert.^[23] Die Bindung von Vinblastin bewirkt in Tubulin-Dimeren eine Konformationsänderung und infolgedessen ihre Selbstaggregation zu spiralförmigen Oligomeren. Auf zellulärer Ebene bewirken *Vinca*-Alkaloide einen Arrest der Mitose im Stadium der Metaphase. Einzelne Chromosomen werden nicht in der Äquatorialebene angeordnet und die Zelle leitet daraufhin die Apoptose ein.

Ebenfalls eine Mikrotubuli-destabilisierende Wirkung zeigen Substanzen, die an der Colchicin-Domäne an Tubulin koordinieren. Die Colchicin-Bindungsstelle befindet sich innerhalb des Tubulin-Dimers im Kontaktbereich zwischen α - und β -Untereinheit.^[32] Das namensgebende Colchicin bindet vermutlich nicht direkt an Mikrotubuli-Enden, sondern bildet einen Komplex mit freien Tubulin-Dimeren. Durch die Komplexierung kann das Tubulin nicht von der gekrümmten in die gestreckte Konformation übergehen.^[32] Die Copolymerisation des Colchicin-Tubulin-Komplexes mit nicht komplexiertem Tubulin führt daher zur Destabilisierung des Mikrotubuli-Gerüsts. An der Colchicin-Domäne koordinieren unter anderem auch Methoxybenzolsulfonamid und Methoxyöstradiol. Die hohe systemische Toxizität aller an dieser Position bindenden Cytostatika verhinderte jedoch bislang ihren Einsatz in der Krebstherapie.

2.2.2. Interaktion zwischen Cryptophycin und Tubulin

Cryptophycine binden mit sehr hoher Affinität an Tubulin unter Ausbildung eines überaus stabilen Komplexes.^[33] Die Bindungsverhältnisse im Cryptophycin-Tubulin-Komplex sind jedoch ebenso ungeklärt, wie die exakte Lage der Bindungsstelle am Protein.

Eine kovalente Bindung durch nucleophile Öffnung des Epoxids in einer Reaktion mit

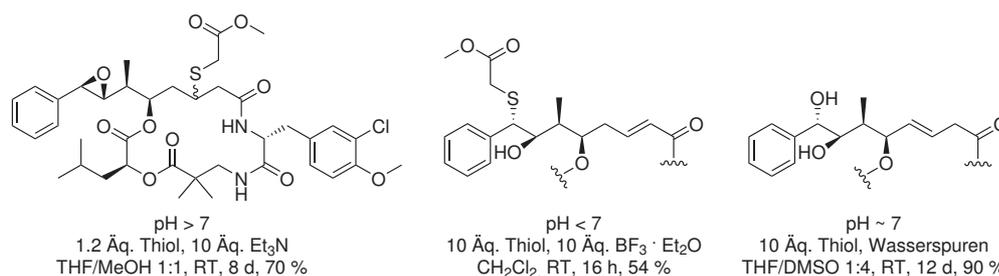


Abbildung 2.3.: Hauptprodukte der Reaktion von Cryptophycin-52 mit Methyl-2-mercaptoacetat in Abhängigkeit vom pH-Wert.^[35]

Aminosäureseitenketten ist denkbar. Da jedoch Cryptophycin nach thermischer oder chemischer Denaturierung des Tubulins aus dem Komplex zurückerhalten werden kann, erscheint eine nicht-kovalente Koordination wahrscheinlicher.^[33, 34] Zudem inhibieren Cryptophycine die Tubulinpolymerisation auch in Gegenwart von Dithiothreitol, β -Mercaptoethanol, Histidin, Lysin und Glutaminsäure.^[33, 34] Ein messbarer Aktivitätsverlust tritt nicht auf, so daß unter physiologischen Bedingungen von einer geringen Reaktivität der Cryptophycine gegenüber Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelnucleophilen ausgegangen werden kann. Im Rahmen einer Untersuchung zur Reaktivität von Cryptophycin-52 gegenüber dem Schwefelnucleophil Methyl-2-mercaptoacetat konnte die nucleophile Ringöffnung des benzylichen Epoxids nur im sauren pH-Bereich beobachtet werden (siehe Abbildung 2.3).^[35] Unter basischen Bedingungen reagiert bevorzugt die α,β -ungesättigte Amidfunktion als Michael-Akzeptor in einer konjugaten 1,4-Addition. In einem neutralen Gemisch aprotischer, organischer Lösungsmittel erfolgt innerhalb von 24 h kein messbarer Umsatz. Erst nach mehrtägiger Reaktionszeit wird eine vollständige Hydrolyse des Epoxids durch vorhandene Wasserspuren zum benzylichen Diol beobachtet. In gepufferter wässriger Lösung (pH 7.4) entsteht innerhalb von mehreren Tagen – bei unvollständigem Umsatz – ein Gemisch aller beschriebenen Produkte.^[35]

Bislang wurden keine Röntgenstrukturdaten eines Tubulin-Cryptophycin-Komplexes veröffentlicht. Kinetische Vergleichsstudien mit Tubulin-Bindern, deren Wirkmechanismus bekannt ist, ermöglichen jedoch Rückschlüsse auf die wahrscheinliche Position der Tubulin-Bindungsstelle. So beeinflussen Paclitaxel und Cryptophycin einander nicht in ihrem Bindungsverhalten zu Tubulin.^[36] Gleiches gilt für Cryptophycin und Colchicin, wobei Cryptophycin zusätzlich die Abnahme der Affinität von in Lösung vorliegendem Tubulin gegenüber Colchicin verhindert.^[37–39] Andererseits inhibieren Cryptophycine nicht-kompetitiv die Bindung von Vinblastin an Tubulin.^[39] Das Fragmentierungsmuster des Tubulins nach tryptischem und chymotryptischem Verdau wird von Vinblastin und Cryptophycinen in gleicher Weise beeinflusst. Die zur Erzielung des gleichen Effektes erforderliche Cryptophycin-Menge ist jedoch deutlich geringer.^[40] Vinblastin und die Cryptophy-

cine inhibieren jeweils die GTPase-Aktivität des Tubulins.^[38] Der Austausch des Nucleotids wird von Vinblastin jedoch generell inhibiert, von Cryptophycinen nur nach Vorinkubation des Tubulins mit dem Wirkstoff und nachfolgender Zugabe des für den Austausch vorgesehenen Nucleotids.^[39] Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, daß die Bindungsstelle der Cryptophycine mit der *Vinca*-Domäne überlappt. Die antimittotischen (Depsi)Peptide Cryptophycin-1, Dolastatin 10, Hemiasterlin und Phomopsin A inhibieren einander kompetitiv in ihrer Bindung an Tubulin.^[41] Trotz ihrer strukturellen Diversität koordinieren sie offensichtlich an der gleichen Position am Zielmolekül. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wurde als Resultat einer *molecular modelling*-Studie eine gemeinsame Koordinationsstelle am β -Tubulin postuliert (siehe Abbildung 2.2).^[26] Die einzig offensichtliche strukturelle Gemeinsamkeit der genannten (Depsi)Peptide ist ihre ausgeprägte Hydrophobizität. Vermutlich beruht ihre hohe Affinität gegenüber Tubulin in erster Linie auf einer Verkleinerung der gegenüber dem umgebenden wässrigen Medium exponierten hydrophoben Oberfläche. Für ihre gemeinsame Bindungsstelle wurde von HAMEL der Begriff „*peptide site*“ geprägt.^[39, 42]

Die von Cryptophycinen im Tubulin-Heterodimer hervorgerufene Konformationsänderung bewirkt bei hohen Wirkstoffkonzentrationen die Aggregation von freiem Tubulin zu ringförmigen Oligomeren, bestehend aus acht oder neun Tubulin-Dimeren (Abbildung 2.4).^[44–46] In gleicher Weise binden Cryptophycine auch an die Enden von Mikrotubuli. Als Folge einer Konformationsänderung ihrer Tubulinbausteine lösen sich daraufhin die Protofilamente aus dem Mikrotubuli-Verband und oligomerisieren ebenfalls zu kleinen Ringen.^[45, 46] Die geringe Größe und die enge Größenverteilung der durch Cryptophycine induzierten Tubulin-Oligomere stehen im deutlichen Gegensatz zu den größeren und flexibleren Oligomer-Strukturen, die durch andere Tubulin-destabilisierende Substanzen erzeugt werden.^[44, 47]

Cryptophycin-1 inhibiert die GTP-induzierte Tubulin-Polymerisation bereits in substöchiometrischer Konzentration. In Abhängigkeit von der Tubulin-Konzentration (15–20 μM) bewegen sich die IC_{50} -Werte im Bereich von 1–2 μM .^[37] Eine effektive Störung der Mikrotubuli-Dynamik durch Cryptophycine wird jedoch bereits bei deutlich geringeren Konzentrationen beobachtet. So reduzieren Cryptophycin-1 und Cryptophycin-52 die Mikrotubuli-Dynamik bei einer Konzentration von 25 nM bzw. 20 nM um jeweils 50%.^[34, 47] Im Fall von Cryptophycin-52 entspricht dies einer Größenordnung von nur fünf bis sechs Wirkstoffmolekülen an jedem einzelnen Mikrotubulus.^[47]

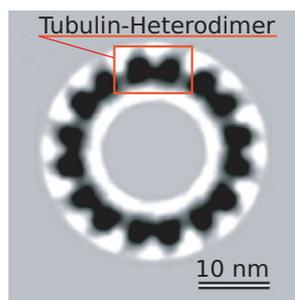


Abbildung 2.4.: Cryoelektronenmikroskopische Aufnahme eines durch Cryptophycin-1 induzierten Tubulinrings (elektronische Überlagerung mehrerer Einzelbilder).^[43, 44]

2.2.3. Cytotoxizität

In ihrer antiproliferativen Wirkung übertreffen Cryptophycine die etablierten Chemotherapeutika Paclitaxel und Vinblastin um den Faktor 100 bis 1000. Abhängig vom untersuchten Zelltyp bewegen sich die aus *in vitro*-Cytotoxizitätstest erhaltenen IC₅₀-Werte im niedrigen picomolaren Bereich (z. B. KB-Zellen: 4.6 pM, LoVo-Zellen: 7.6 pM).^[81] Visuell erkennbare Veränderungen des Cytoskeletts oder interphasiger Mikrotubuli treten nicht auf.^[48, 49] Eine Studie mit A10-Zellen zeigt, daß eine hohe Dosis von Cryptophycin zum Abbau von Mikrotubuli führt. Der Effekt wird jedoch durch Vorinkubation mit Paclitaxel reduziert.^[48]

Ein gravierender Nachteil von Wirkstoffen wie Paclitaxel und Vinblastin ist ihre verminderte Wirkung auf mehrfach medikamentenresistente (*multiple drug resistant*, MDR) Krebszellen. Diese Zelltypen exprimieren häufig aktive Transmembrantransporter wie P-Glykoprotein, mit denen sie verschiedenartigste Substanzen aus dem Zellinneren entfernen können.^[50–53] Gegenüber Cryptophycinen sind P-Glykoprotein-exprimierende Zelllinien jedoch weitaus weniger resistent als gegenüber Vinblastin, Paclitaxel oder Colchicin.^[36, 48] Möglicherweise sind Cryptophycine schlechtere Substrate für diesen Transmembrantransporter. Darüber hinaus könnte die eingeschränkte Reversibilität der Cryptophycin-Tubulin-Bindung die Verfügbarkeit der Substanz für den Transporter reduzieren.^[47] So bleibt die antiproliferative Aktivität von Cryptophycin, im Gegensatz zu der von Taxol und Vinblastin, auch nach dem Ende der Wirkstoffgabe über einen längeren Zeitraum erhalten.^[48, 54]

Cryptophycine werden rasch durch Tumorzellen aufgenommen und im Zellinneren angereichert. So wurden HeLa-Zellen in Gegenwart einer konstanten Cryptophycin-52-Konzentration von 11 pM kultiviert. Innerhalb von 20 h stieg die intrazelluläre Konzentration des Wirkstoffs auf 8 nM an, was dem 730-fachen Wert der Umgebungskonzentration entspricht.^[47]

Die Behandlung von Zellen mit Cryptophycinen führt überaus rasch zum Zelltod durch Apoptose, wobei das Apoptose-Effektorenzym Caspase 3 aktiviert wird.^[49, 55] Eine längere Phase des mitotischen Stillstands wird nicht beobachtet. Stattdessen treten die charakteristischen morphologischen Veränderungen innerhalb der Zelle deutlich schneller auf, als beispielsweise nach Behandlung mit Paclitaxel, Cisplatin oder Etoposid.^[9] Viele tubulinbindende Substanzen bewirken eine Phosphorylierung des ApoptosSuppressorproteins Bcl2, das daraufhin seine apoptosehemmende Wirkung verliert. Die induzierende Wirkung von Cryptophycin-52 und Cryptophycin-55 auf die Bcl2-Phosphorylierung ist um drei Größenordnungen höher, als die von Paclitaxel.^[56, 57]

2.2.4. Antitumoraktivität und klinische Studien

Bereits frühe *in vivo*-Studien am Mausmodell zeigten, daß Cryptophycine eine bemerkenswert hohe Aktivität gegenüber mehrfach medikamentenresistenten soliden Tumoren aufweisen.^[8] Darüber hinaus können Cryptophycine in einer Kombinationstherapie mit anderen Chemotherapeutika eingesetzt werden. Als vorteilhaft erwies sich eine Kombination mit Wirkstoffen, deren Effekt nicht auf der Interaktion mit Tubulin beruht. Insbesondere sind dies DNA-interagierende Substanzen wie DNA-Vernetzer (z. B. Platinkomplexe wie Cisplatin), Interkalantien (z. B. Doxorubicin) und Basen- oder Nucleosid-Analoga (z. B. 5-Fluoruracil, Gemcitabin).^[58] Die jeweiligen Wirkstoffkombinationen ergeben eine über die Summe der Einzeleffekte hinausgehende Aktivitätssteigerung.

Cryptophycin-52 wurde im Auftrag der Firma ELI LILLY als Antitumorwirkstoff in klinischen Phase-I- und Phase-II-Studien erprobt.^[17–20] Aufgrund seiner hohen, wenngleich reversiblen Neurotoxizität konnte der Wirkstoff nicht in der therapeutisch notwendigen Dosierung verabreicht werden. Obgleich die Antitumoraktivität gering war, wurde im Verlauf der Phase-II-Untersuchungen eine signifikante Stabilisierung des Krankheitsbildes beobachtet.^[18, 20]

Eine das therapeutische Fenster einengende Neurotoxizität ist von allen tubulinbindenden Chemotherapeutika bekannt. Die Ursache für diesen Befund ist nicht vollständig geklärt. Tubulin erreicht innerhalb des menschlichen Organismus in Nervenzellen die höchste Konzentration und ist u. a. entscheidend am axonalen Transport beteiligt.^[27]

2.3. Struktur-Aktivitäts-Studien

Vor dem Hintergrund der unzureichenden Tumorselektivität und der geringen Wasserlöslichkeit des klinischen Kandidaten Cryptophycin-52 wurden zahlreiche Struktur-Aktivitäts-Studien durchgeführt. Dabei wurde der Einfluß nahezu jedes Strukturelements auf die *in vitro*-Bioaktivität untersucht.^[2–4]

2.3.1. Fragment A-Analoga

Die benzyliche, (*R,R*)-konfigurierte β -Epoxidfunktion des A-Fragments ist für eine hohe biologische Aktivität des Gesamtmoleküls von entscheidender Bedeu-

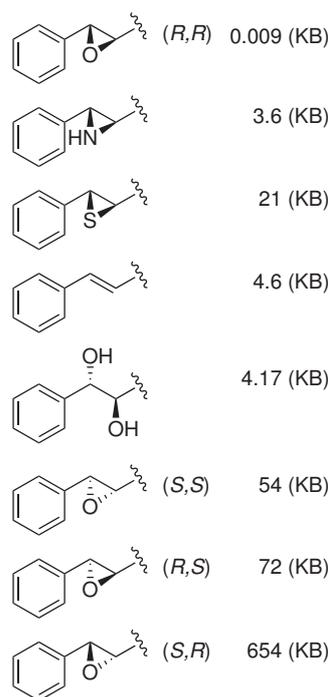


Abbildung 2.5.: IC₅₀-Werte [nM] nach Modifikation des β -Epoxids. Verwendete Zelllinie: KB – humanes Gebärmutterhals-Karzinom.^[9, 11, 12, 59, 60]

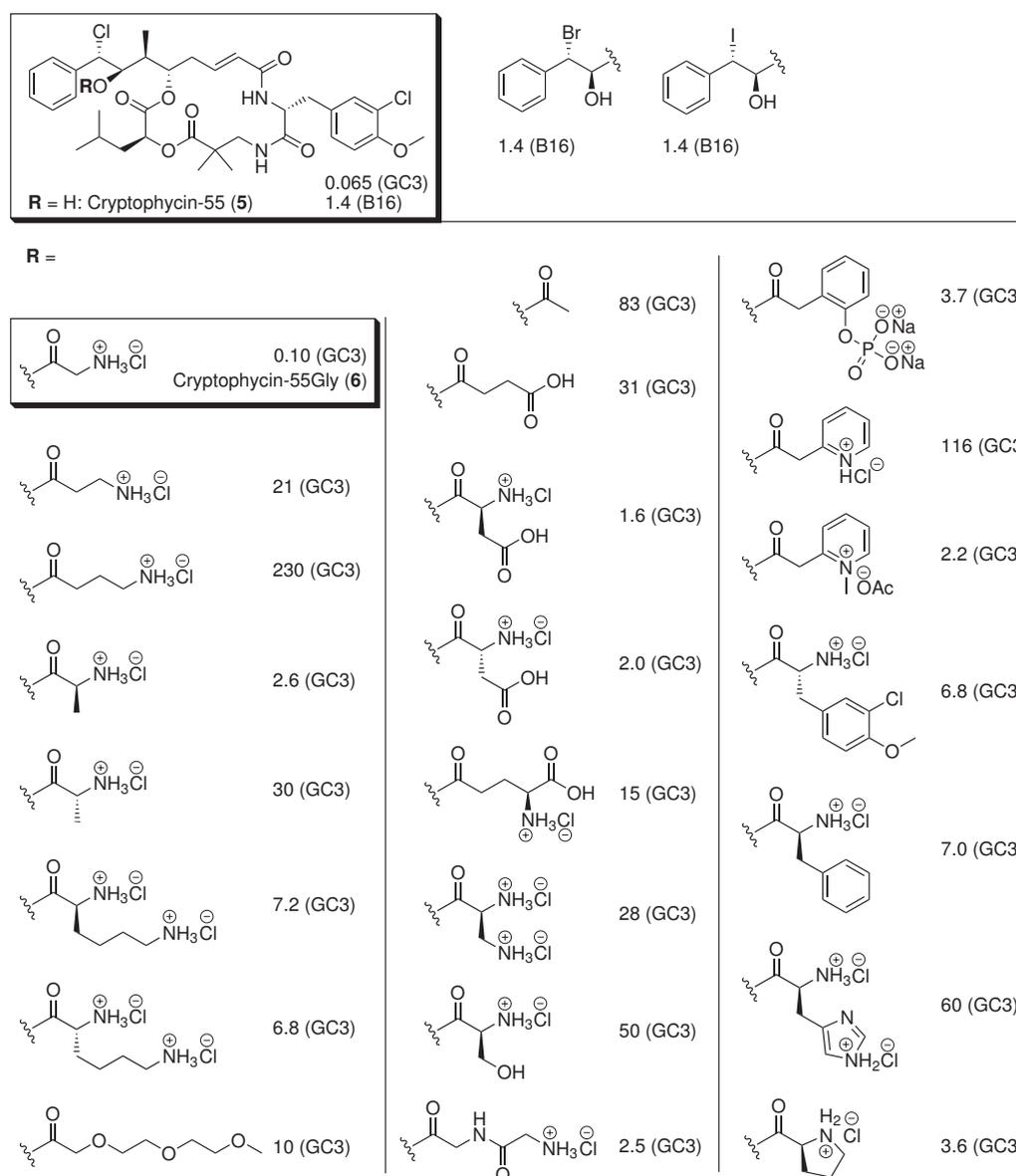


Abbildung 2.6.: Cytotoxizität von Halohydrin-Derivaten des Cryptophycin-52 (IC₅₀-Werte in nM). Zelllinien: GC3 – humanes Darmkarzinom, B16V – murines Melanom.^[61–63]

tung. Ihr Ersatz durch ein Aziridin, Thiiran oder *trans*-Styrol reduziert die *in vitro*-Cytotoxizität ebenso signifikant,^[12] wie die Hydrolyse des β -Epoxids zum geminalen Diol.^[9] Eine noch deutlichere Aktivitätsabnahme wird nach Inversion der Stereochemie an beiden oder an einem der beiden stereogenen Zentren beobachtet. Das entsprechende (*S,S*)-konfigurierte α -Epoxid^[59, 60] und die (*R,S*)- oder (*S,R*)-konfigurierten *cis*-Epoxide^[11] büßen jeweils deutlich an Effektivität ein (siehe Abbildung 2.5).

Die nach nucleophiler Öffnung des Epoxid-Ringes mit HX erhaltenen Halohydrine sind *in*

vitro vergleichbar aktiv, wie die Ausgangsverbindungen selbst (siehe Abbildung 2.6).^[9, 62] Im Vergleich zu epoxidischen Cryptophycinen erreichen die analogen Chlorhydrine, wie z. B. Cryptophycin-55 (**5**), jedoch eine 100- bis 1000-fach höhere *in vivo*-Aktivität gegenüber verschiedenartigen Tumoren und zeigen darüber hinaus ein breiteres therapeutisches Fenster.^[21] In wässriger Lösung reagieren die Halohydrine in einer intramolekularen S_N -Reaktion zurück zu den Epoxiden. Die Reaktivität der Halohydrine nimmt mit steigender Abgangsgruppenqualität des Halogens zu und ihre Stabilität in wässriger Lösung nimmt dementsprechend ab.^[62] Im Falle des Chlorhydrins wird innerhalb von 48 h ein Umsatz von 9% beobachtet.^[21] Eine Veresterung der sekundären Alkoholfunktion des Chlorhydrins **5** ergibt jedoch in wässriger Lösung stabile Analoga mit vorteilhaftem Wirkspektrum.^[21, 61, 63] Da die Chlorhydrinester wahrscheinlich erst im Serum oder innerhalb der Zelle in biologisch aktive Substanzen überführt werden, können sie als Vorstufen (*prodrugs*) der aktiven Epoxide angesehen werden. Aus diesem Grund kommt der selektiven Spaltbarkeit des Esters unter physiologischen Bedingungen eine zentrale Rolle zu. Zur Ermittlung der optimalen Struktur wurde eine Bibliothek von Chlorhydrin-Estern synthetisiert und deren *in vitro*-Cytotoxizität und *in vivo*-Aktivität in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Carbonsäure untersucht (Abbildung 2.6).^[61, 63] Von den untersuchten Cryptophycin-55-Esterderivaten weist der Glycinester Cryptophycin-55Gly (**6**) die mit Abstand höchste *in vitro*-Cytotoxizität auf. Seine hohe *in vivo*-Aktivität gegenüber verschiedenen mehrfach medikamentenresistenten Tumorarten wird noch übertroffen von dem von Cryptophycin-1 abgeleiteten Chlorhydringlycinat Cryptophycin-249 (**7**, siehe Abbildung 2.1).^[21]

In weiteren Studien wurde der Einfluß von Modifikationen des Phenylrings auf die Bioaktivität von Cryptophycin-52 untersucht. Der Austausch der Phenylgruppe gegen eine Methylgruppe oder einen Thiophenring verringert die Cytotoxizität ebenso, wie zusätzliche Methylsubstituenten an unterschiedlichen Positionen des Phenylrings.^[12] Andererseits erhöhen polare Substituenten am Phenylring die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes und viele der polar funktionalisierten Cryptophycin-52-Analoga zeigen eine deutlich erhöhte biologische Aktivität (Abbildung 2.7 A).^[61, 64] Im Vergleich zu Cryptophycin-52 sind viele dieser polaren Analoga jedoch deutlich weniger aktiv gegenüber medikamentenresistenten Zelllinien.^[61] Eine besonders ausgeprägte Cryptophycin-Resistenz zeigen HL-60/Vinc-Zellen, die den aktiven Transmembrantransporter P-Glykoprotein (P-gp) exprimieren. Im Gegensatz dazu sind HL-60/Adr-Zellen, die den MRP1-Transporter enthalten, gegenüber Cryptophycinen kaum resistent. Anscheinend überführen polare funktionelle Gruppen am Phenylring die entsprechenden Cryptophycin-Analoga in bessere Substrate der Transmembranpumpe P-gp.^[61] Besonders hohe Resistenzfaktoren weisen aminosubstituierte Analoga auf. Dieser Befund stimmt mit der Erkenntnis überein, daß die P-gp-Pumpe generell hydrophobe und dabei schwach kationische Substrate bevorzugt.^[50, 53] *In vivo*-Experimente

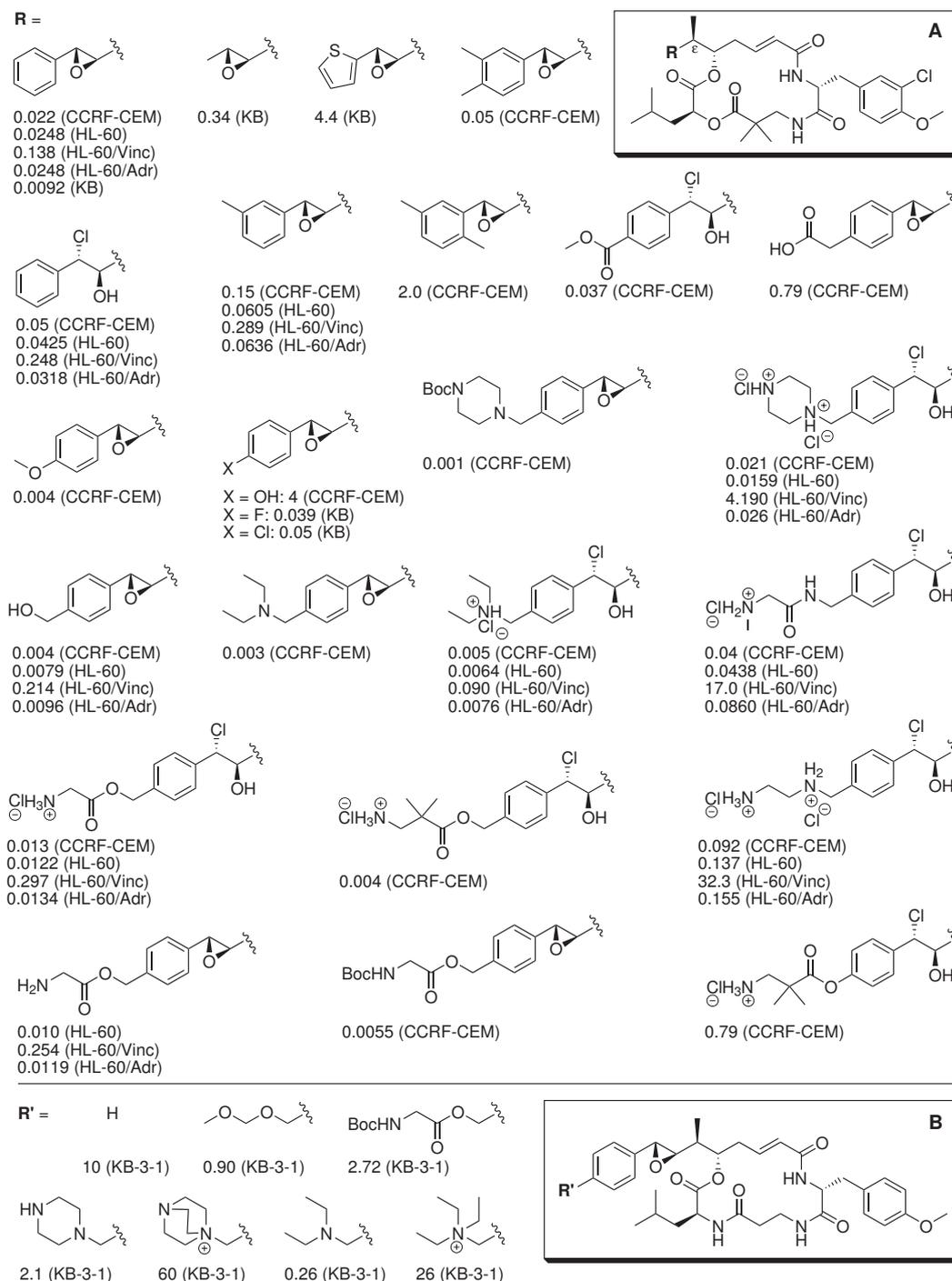


Abbildung 2.7.: Cytotoxizität von Cryptophycin-Fragment-A-Analoga (IC₅₀-Werte in nM). Zelllinien: CCRF-CEM – humane T-Zell-Leukämie; HL-60 – humane akute myeloide Leukämie; HL-60/Vinc – P-gp-exprimierender, Vincristin-resistenter Subklon von HL-60; HL-60/Adr – MRP1-exprimierender, Adriamycin-resistenter Subklon von HL-60; KB-3-1 – humanes Gebärmutterhalskarzinom. [12, 61, 64, 65]

im Mausmodell ergaben zudem, daß viele der *in vitro* besonders aktiven Amino-Analoga eine ausgeprägte systemische Toxizität und somit ein sehr enges therapeutisches Fenster aufweisen.^[64]

Andererseits wird ein in Wasser schwerlösliches Cryptophycin-24-Triamid-Analogon durch Einführung polarer Substituenten am Phenylring in besser wasserlösliche und *in vitro* aktive Derivate überführt (Abbildung 2.7 B). Das aktivste der Analoga zeigt darüber hinaus im Mausmodell eine hohe *in vivo*-Aktivität gegenüber dem murinen S180-Sarcom.^[65]

Unabhängig vom Substitutionsmuster in der benzylichen Region des A-Fragmentes ist sowohl die Anwesenheit der Methylgruppe an C^ε, als auch die *S*-Konfiguration dieses stereogenen Zentrums für eine hohe Bioaktivität erforderlich.^[9, 60, 66]

2.3.2. Fragment-B-Analoga

Die Struktur des B-Fragments von Cryptophycin-1 und -52 ist für eine maximale biologische Aktivität dieser Wirkstoffe unabdingbar (siehe Abbildung 2.8). Änderungen am Substitutionsmusters des 3-Chlor-*O*-methyl-D-Tyrosin-Bausteins werden zwar in engen

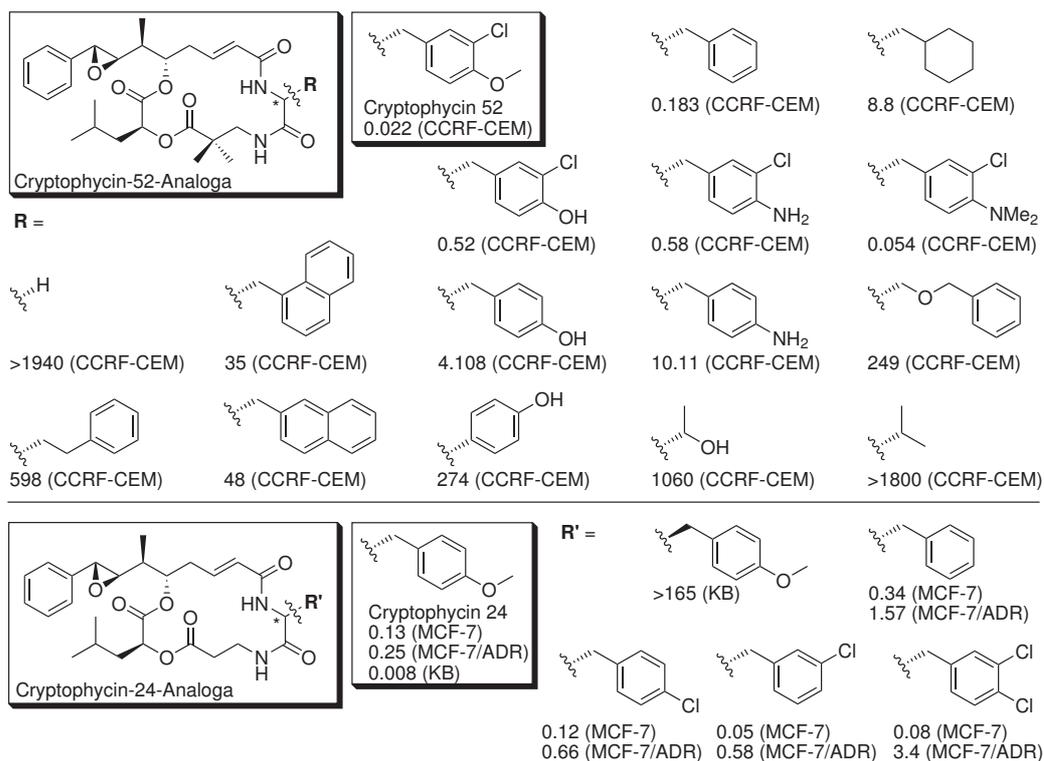


Abbildung 2.8.: Cytotoxizität von Cryptophycin-Fragment-B-Derivaten (IC₅₀-Werte in nM). Zelllinien: CCRF-CEM – humane T-Zell-Leukämie; MCF-7 – humaner Brustkrebs; MCF-7/ADR – Adriamycin-resistenter Subklon von MCF-7, KB – humanes Gebärmutterhals-Karzinom.^[59, 60, 67]

Grenzen toleriert, aber eine Verbesserung der biologischen Aktivität durch Modifikation des nativen B-Fragments konnte bisher nicht erzielt werden. Ein zweiter *meta*-ständiger Chlorsubstituenten verringert beispielsweise die *in vitro* Cytotoxizität im Vergleich zu Cryptophycin-1 um den Faktor 60-340.^[59, 67] Andererseits kann die *p*-Methoxyfunktion unter Aktivitätserhalt gegen andere polare Reste wie *N,N*-Dimethylamino- oder Chlorsubstituenten ausgetauscht werden.^[9] Jedoch bewirkt der *p*-Chlorsubstituent eine deutlich verminderte Wirksamkeit des entsprechenden Analogons gegenüber der medikamentenresistenten, P-Glykoprotein exprimierenden Zelllinie MCF-7/ADR.^[67] Auch eine freie phenolische Hydroxylfunktion in *para*-Position führt zu einer deutlich geringeren Aktivität.^[59] Sobald der komplette Benzylsubstituent des B-Fragments gegen strukturell abweichende Alkyl- oder Arylgruppen ersetzt wird, führt dies zu einem drastischen Aktivitätsverlust.^[59] Die gleiche Wirkung hat eine Inversion der Konfiguration am stereogenen Zentrum.^[60]

2.3.3. Fragment-C-Analoga

Natürliche Cryptophycine enthalten als Fragment C entweder (*R*)- β -Aminoisobuttersäure (z. B. Cryptophycin-1) oder den α -unsubstituierten Baustein β -Alanin (z. B. Cryptophycin-21 und -24). Das β -Alanin-haltige Cryptophycin-24 (**2**) erzielt jedoch nur eine marginale *in vivo*-Aktivität. Da dessen C-Fragment keinen α -Substituenten enthält, ist die Esterbindung zwischen den Fragmenten C und D sterisch nur unzureichend abgeschirmt. Dadurch ist Cryptophycin-24 (**2**) unter physiologischen Bedingungen hydrolyseempfindlich. Die Halbwertszeit von **2** in Mäuseserum beträgt lediglich zehn Minuten.^[72] Im Gegensatz dazu ist die durch einen α -Methylsubstituenten abgeschirmte Esterbindung im Cryptophycin-1 (**1**) *in vivo* deutlich stabiler und die Substanz weist eine entsprechend hohe *in vivo*-Aktivität auf. Erste Hinweise auf die Labilität der Fragment-C-D-Esterbindung in Cryptophycinen ergaben sich bereits während der Isolierung der Naturstoffe aus Cyanobakterien. Im Verlauf der methanolischen Extraktion wurde der Makrocyclus durch Methanolyse der Fragment-C-D-Esterbindung geöffnet.^[8] Bislang ist jedoch kein Fall einer solvolytischen Spaltung des entsprechenden Esters zwischen den Fragmenten A und D bekannt.

Auf Grundlage der Hypothese, daß sterisch effektiv abgeschirmte C-D-Esterbindungen zu einem stabilen Makrocyclus mit hoher biologischer Aktivität führen, wurden verschiedene α,α -dialkylierte β -Aminosäuren als C-Fragmente in das Cryptophycin-Gerüst eingebaut (siehe Abbildung 2.9).^[69] Die α,α -Dimethylverbindungen Cryptophycin-52 und Cryptophycin-55 weisen eine außerordentlich hohe *in vitro*-Cytotoxizität auf, während die entsprechenden α,α -Diethylverbindungen um den Faktor 30 bis 50 weniger aktiv sind, die α,α -Di-*n*-propylverbindungen sogar um den Faktor 175 bis 400. Die Aktivitäten der entsprechenden cyclopropyl-, cyclopentyl- und cyclohexylsubstituierten Spiroverbindungen zeigen die gleiche Tendenz. Das Cyclopropyl-Analogon weist eine mit Cryptophycin-52

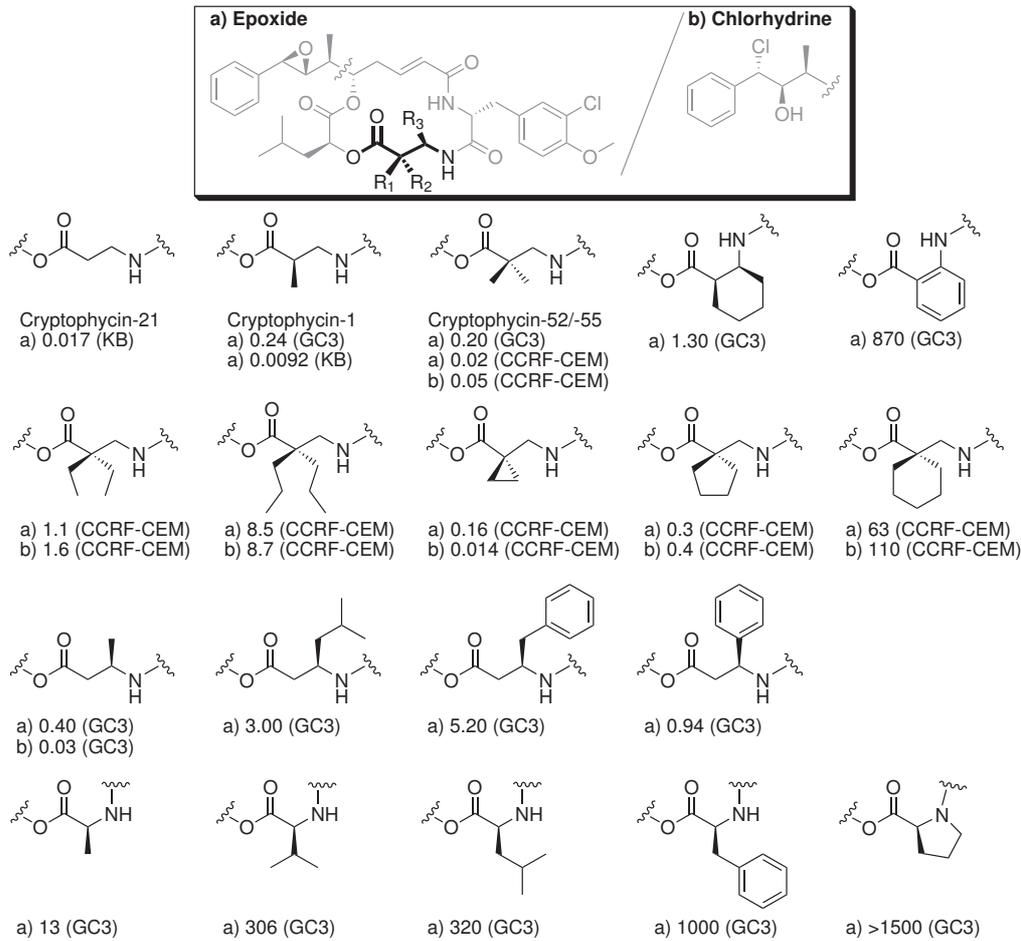


Abbildung 2.9.: Cytotoxizität von Cryptophycin-Fragment-C-Derivaten (IC₅₀-Werte in nM). Zelllinien: CCRF-CEM – humane T-Zell-Leukämie, GC3 – humanes Darmkarzinom, KB – humanes Gebärmutterhalskarzinom.^[9, 68, 69]

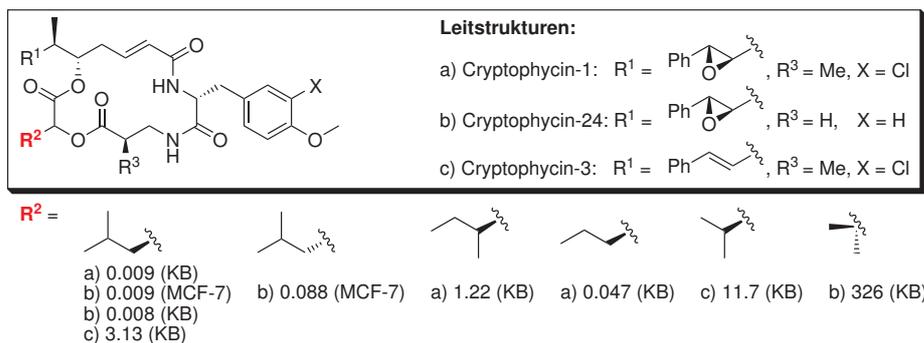


Abbildung 2.10.: Einfluß struktureller Variationen im Fragment D auf die Cytotoxizität von Cryptophycinen (IC₅₀-Werte in nM). Zelllinien: KB – humanes Gebärmutterhalskarzinom, MCF-7 – humanes Brust-Adenokarzinom.^[9, 70, 71]

bzw. Cryptophycin-55 vergleichbare Aktivität auf, während die beiden höher substituierten Spiroverbindungen deutlich niedrigere *in vitro*-Cytotoxizitäten erzielen.^[69] Zwar übertrifft die *in vitro*-Aktivität der Cryptophycine 52 und -55 diejenige von Cryptophycin-1. Für ihre *in vivo*-Aktivität gilt dies jedoch nicht generell.^[61]

Eine Verlagerung des Methylsubstituenten im C-Fragment des Cryptophycin-1 von der α -Position auf das β -Kohlenstoffatom führt zu keiner signifikanten Verringerung der *in vitro*-Cytotoxizität. Mit zunehmender Größe der Alkyl- oder Arylreste in β -Position verringert sich die *in vitro*-Aktivität jedoch deutlich.^[68] Einerseits können sterische Effekte die Interaktion der höher substituierten Analoga mit Tubulin erschweren. Andererseits begrenzt die mit zunehmender Lipophilie abnehmende Wasserlöslichkeit der Analoga ihre Wirksamkeit. Im Mausmodell erwies sich die *in vivo*-Aktivität dieser α -unsubstituierten Analoga jedoch ebenfalls als gering.^[68] Dieser Umstand kann auf die bekannte hydrolytische Instabilität der sterisch nicht abgeschirmten Fragment-C-D-Esterbindung zurückgeführt werden. Der α,β -disubstituierte C-Fragment-Baustein *cis*-2-Aminocyclohexansäure führt zu einem lediglich siebenfach weniger toxischen Analogon. Die konformativ stark eingeschränkte 2-Aminobenzoessäure ergibt dagegen ein praktisch inaktives Cryptophycin.^[68]

Die stereoselektive Synthese α -chiraler β -Aminosäuren ist aufwändig. Ein Austausch des β -Aminosäurebausteins gegen einfach zugängliche, proteinogene L- α -Aminosäuren hat jedoch drastische Aktivitätseinbußen zur Folge.^[68] Den geringsten Aktivitätsverlust verursacht der Einbau von L-Alanin (30- bis 50-fach verringerte Aktivität), während die höher substituierten L-Aminosäuren Valin, Leucin, Phenylalanin und Prolin zu praktisch inaktiven Analoga führen. Vermutlich kann der verengte 15-gliedrige Makrocyclus im Gegensatz zum flexibleren 16-gliedrigen Ring nicht die für eine effektive Interaktion mit Tubulin erforderliche Konformation einnehmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß Modifikationen des β -Aminosäurebausteins in einigen Fällen hochaktive Analoga mit einer gegenüber den Naturstoffen erhöhten biologischen Aktivität ergeben. Die Höhe der biologischen Aktivität wird durch zwei Faktoren beeinflusst: Einerseits können größere Substituenten durch ihren Raumanpruch eine effektive Wechselwirkung mit Tubulin unterbinden. Andererseits können sterische Wechselwirkungen oder eingeschränkt flexible Fragment C-Bausteine den Makrocyclus in der Einnahme einer aktiven Konformation behindern.

2.3.4. Fragment-D-Analoga

Die aus *Nostoc* sp. isolierten Cryptophycine zeigen eine bemerkenswerte strukturelle Variation im Bereich der Alkylseitenkette des D-Fragments. Neben dem am häufigsten auftretenden *iso*-Butylrest der L-Leucinsäure werden auch *sec*-Butyl-, *iso*-Propyl- und *n*-Propylsubstituenten gefunden.^[9] Die entsprechenden Cryptophycine sind im Vergleich zum *iso*-

butylsubstituierten Naturstoff um den Faktor 4 bis 135 weniger cytotoxisch (siehe Abbildung 2.10). Ein *neo*-pentylsubstituiertes D-Fragment führt hingegen zu einer erhöhten *in vivo*-Aktivität.^[58] Obwohl natürlich vorkommende Cryptophycine ausschließlich L-konfigurierte α -Hydroxycarbonsäuren enthalten, hat ein Austausch der in Cryptophycin-24 enthaltenen L-Leucinsäure gegen D-Leucinsäure nur einen mäßigen Aktivitätsverlust um den Faktor 10 zur Folge.^[70] Dies ist das bisher einzige Beispiel dafür, daß eine Inversion der Konfiguration an einem stereogenen Zentrum des Cryptophycins weitgehend toleriert wird. Ein deutlicher Rückgang der Aktivität um den Faktor 40 000 resultiert aus dem Einbau eines achiralen, α,α -dimethylierten D-Fragments.^[71] Das resultierende Cryptophycin-Analogon ist in Mäuseserum stabil, so daß eine instabile Fragment-C-D-Esterbindung als Ursache der geringen Aktivität ausgeschlossen werden kann. Vielmehr liegt der Schluss nahe, daß die Alkylseitenkette des D-Fragments direkt an der Interaktion des Wirkstoffs mit Tubulin beteiligt ist.

2.3.5. Austausch ringständiger Esterbindungen

Die labile Fragment-C-D-Esterbindung des Cryptophycin-24 kann unter Abnahme der Cytotoxizität durch eine hydrolysestabile Amidbindung ersetzt werden.^[71, 74] Ein Tetraamid-Analogon, in dem beide Esterbindungen durch Amide ersetzt wurden, erwies sich dagegen als vollkommen inaktiv.^[74] Ein Grund für die geringe oder fehlende Aktivität der beiden Amid-Analoga ist sicherlich ihre geringe Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie Wasser, DMSO oder Alkoholen.^[74] Bemerkenswert ist, daß Amid-Analoga von Cryptophycin-24 nach Einführung polarer funktioneller Gruppen am A-Fragment nicht

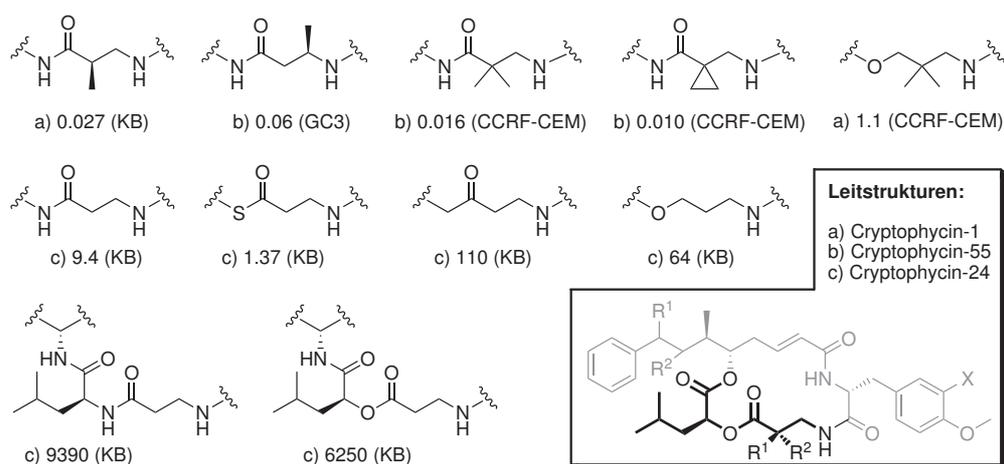


Abbildung 2.11.: Austausch der Esterbindungen in Cryptophycinen durch hydrolysestabile Bindungen (IC_{50} -Werte in nM). Zelllinien: CCRF-CEM – humane T-Zell-Leukämie, GC3 – humanes Darmkarzinom, KB – humanes Gebärmutterhalskarzinom.^[68, 69, 71, 73–75]

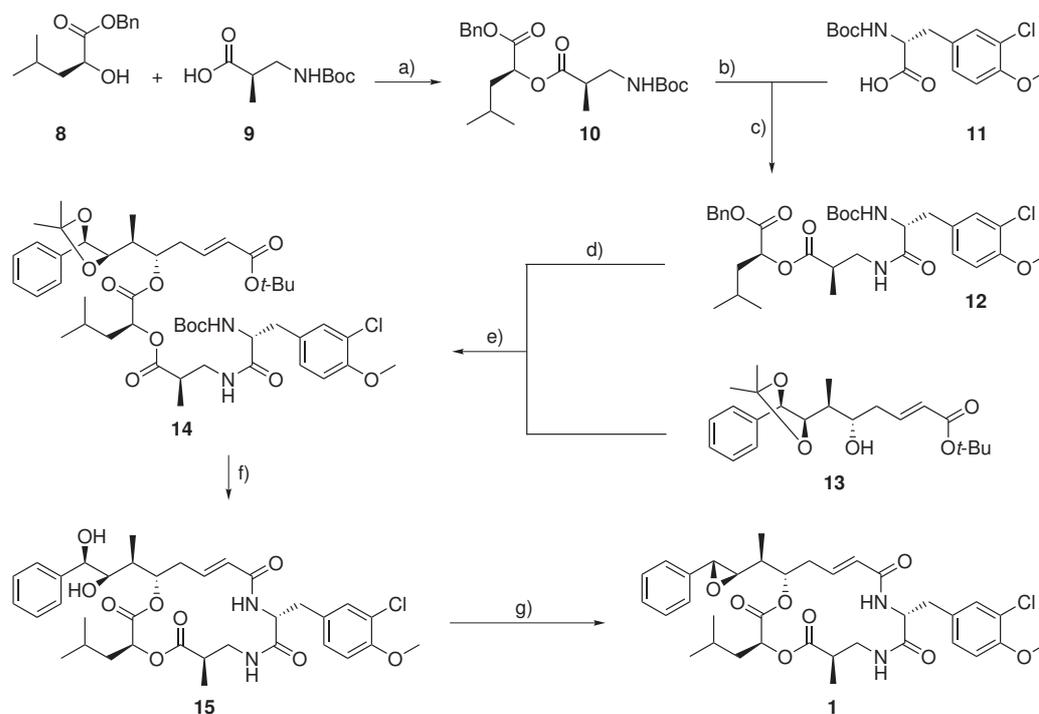
nur deutlich besser wasserlöslich sind, sondern auch *in vitro* wie *in vivo* eine deutlich höhere biologische Aktivität zeigen (siehe auch Abschnitt 2.3.1 und Abbildung 2.7).^[65] Der Austausch der Fragment-A-D-Esterbindung durch eine Amidbindung führt hingegen zu einer schlecht wasserlöslichen Verbindung, die nach wie vor die labile Fragment-C-D-Esterbindung enthält und daher biologisch weitgehend inaktiv ist.^[74]

Ein Austausch der labilen Fragment-C-D-Esterbindung gegen eine Etherbindung hat eine Abnahme der Cytotoxizität um das 200-fache zur Folge.^[73] Ein entsprechendes Keto-Analogon sollte die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen ermöglichen, ist jedoch sogar um den Faktor 300 inaktiver als der Naturstoff.^[73] Ein Fragment-C-D-Thioester ist zwar *in vitro* biologisch hoch aktiv, aber Stabilitätstests in Mäuseserum ergaben, dass diese Substanz noch hydrolyseempfindlicher ist, als der entsprechende Oxo-Ester.

Sowohl von Cryptophycin-1, als auch von Cryptophycin-55 und von dessen Fragment-C-Cyclopropyl-Derivat wurden die entsprechenden Fragment-C-D-Amid-Analoga synthetisiert (siehe Abbildung 2.11, obere Reihe).^[69, 75] Im Gegensatz zu den Cryptophycin-24-Derivaten sind die *in vitro*-Aktivitäten der Cryptophycin-1- und -55-Amidanaloga vergleichbar mit jenen der analogen Ester. Auch sind keinerlei Löslichkeitsprobleme in polaren Lösungsmitteln bekannt. Andererseits ergaben *in vivo*-Tests im Mausmodell eine geringere Aktivität des Cyclopropyl-C-D-Amid-Analogons im Vergleich zum entsprechenden Fragment-C-D-Ester.^[69]

2.4. Cryptophycin-Totalsynthese

Der modulare Aufbau des Depsipeptids Cryptophycin ermöglicht seine konvergente Synthese aus den entsprechenden Amino- und Hydroxycarbonsäurebausteinen (für eine Übersicht siehe Lit.^[2-5]). Als Beispiel einer möglichen Syntheseroute ist in Schema 2.1 die von SEWALD *et al.* entwickelte Cryptophycin-1-Synthese skizziert.^[76] Die vier Fragmente A bis D entsprechen hier den Bausteinen **8** (D), **9** (C), **11** (B) und **13** (A). Diese werden zunächst zum acyclischen *seco*-Depsipeptid **14** kondensiert, dessen Cyclisierung den sechzehngliedrigen Makrocyclus **15** ergibt. Wegen ihrer vergleichsweise hohen Reaktivität wird die benzyliche Epoxidfunktion des A-Fragments erst am Ende der Cryptophycin-Totalsynthese eingeführt. Die Synthesen der einzelnen Cryptophycin-Bausteine, sowie mögliche Varianten der Epoxideinführung und der Makrocyclisierung werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.



Schema 2.1: Cryptophycin-1-Synthese nach SEWALD *et al.*^[76]

a) EDC · HCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 98 %; b) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C; c) EDC · HCl, Et₃N, HOAt, CH₂Cl₂, 95 % (2 Stufen); d) H₂, 10 % Pd/C, EtOAc; e) EDC · HCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 98 % (2 Stufen); f) 1. TFA, CH₂Cl₂/H₂O, 0 °C; 2. HATU, DIPEA, DMF, 0 °C, 77 % (2 Stufen); g) 1. (CH₃O)₃CH, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 2 h; 2. AcBr, CH₂Cl₂, RT, 6 h; 3. KHCO₃, [(*n*-Bu)₄NBr], DME/EtOH 3:2 v/v, 40 °C, 24 h, 71 % (3 Stufen).

2.4.1. Synthese des A-Fragments und Einführung des Epoxids

Der A-Fragmentbaustein von Cryptophycin-1 ist die (5*S*,6*S*,*E*)-5-Hydroxy-6-((2*R*,3*R*)-3-phenyloxiran-2-yl)hept-2-ensäure (siehe Abbildung 2.1 auf Seite 6). Die stereoselektive Synthese dieser δ -Hydroxycarbonsäure mit ihren vier stereogenen Zentren, der *trans*-Doppelbindung und der benzylichen Epoxidfunktion stellt eine der zentralen Herausforderungen in der Cryptophycin-Totalsynthese dar.

Zur Einführung des im A-Fragment enthaltenen benzylichen Epoxids wurden bislang drei unterschiedliche Strategien entwickelt (Abbildung 2.12): Die Epoxidierung eines Styrols (Variante A), die Transformation eines geminalen Diols zum Epoxid (Variante B) und schließlich die Einführung des Epoxids zusammen mit dem Phenylring des A-Fragments durch Addition eines Schwefel-Ylids an einen Aldehyd (Variante C). Entsprechend dieser drei Synthesewege werden unterschiedliche Anforderungen an die Struktur des jeweiligen Fragment-A-Vorläufers gestellt.

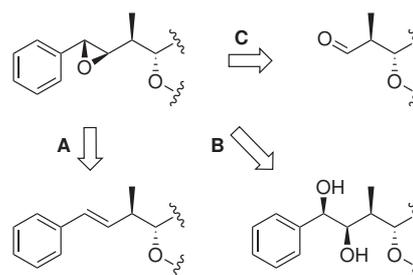
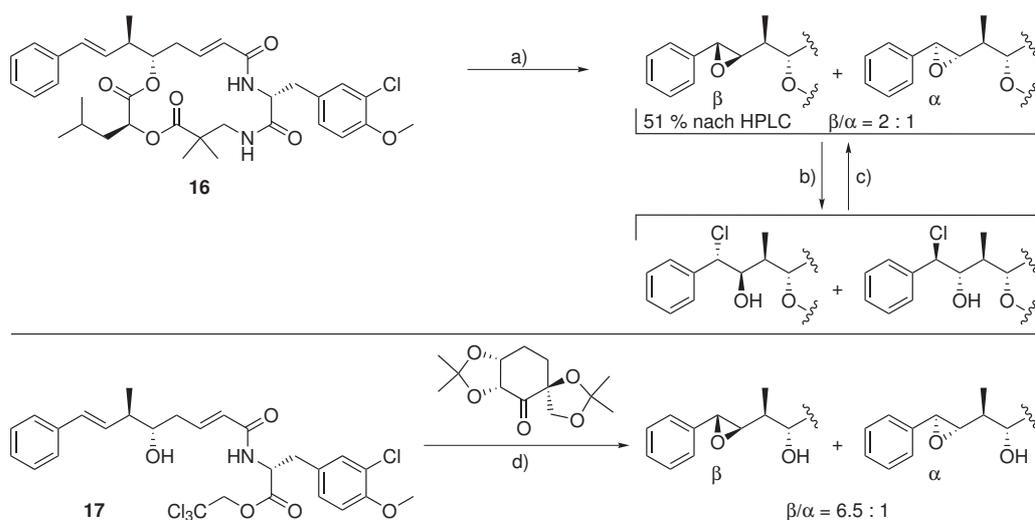


Abbildung 2.12.: Struktur möglicher Fragment-A-Vorläufer, entsprechend den drei bekannten Varianten A–C zur Einführung der benzylichen Epoxidfunktion.

2.4.1.1. Variante A: Epoxidierung eines Olefins

Die formal einfachste Synthesevariante zur Einführung der Epoxidfunktion ist die diastereoselektive Epoxidierung eines Cryptophycin-Vorläufers mit benzylicher Doppelbindung. Als Reagenzien wurden vielfach *meta*-Chlorperbenzoesäure^[59, 64, 68, 69, 77–80] und Dimethyldioxiran^[14, 60, 67, 70, 71, 73, 74, 81–84] verwendet, sowie Kaliumperoxomonosulfat (Oxon[®]) in Gegenwart eines chiralen Ketonkatalysators nach SHI (siehe Schema 2.2).^[85] Die erzielten Diastereoselektivitäten bei der Oxidation am vollständig aufgebauten Depsipeptid erreichen moderate Werte von $\alpha/\beta = 1 : 1.1 - 1 : 3.5$. Die höchste Diastereoselektivität zeigt dabei die Shi-Epoxidierung, allerdings bei nur sehr geringem Umsatz. Desepoxy-Cryptophycine wie **16** sind aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit und als Folge ihres hohen sterischen Anspruchs keine guten Substrate für diese Reaktion.^[85] Im Rahmen einer Reihenuntersuchung erprobten MOHER *et al.* weitere Epoxidierungsreagenzien und alternative Edukte. Sie erkannten, daß die Shi-Epoxidierung des acyclischen Cryptophycin-Vorläufers **17** mit einer deutlich höheren Diastereoselektivität von $\alpha/\beta = 1 : 6.5$ erfolgt (siehe Schema 2.2 unten).^[85]

Die Trennung der diastereomeren, α - und β -Epoxid-haltigen Cryptophycine gelingt ausschließlich mittels präparativer HPLC-Aufreinigung. Durch Umsetzung dieser Epoxide



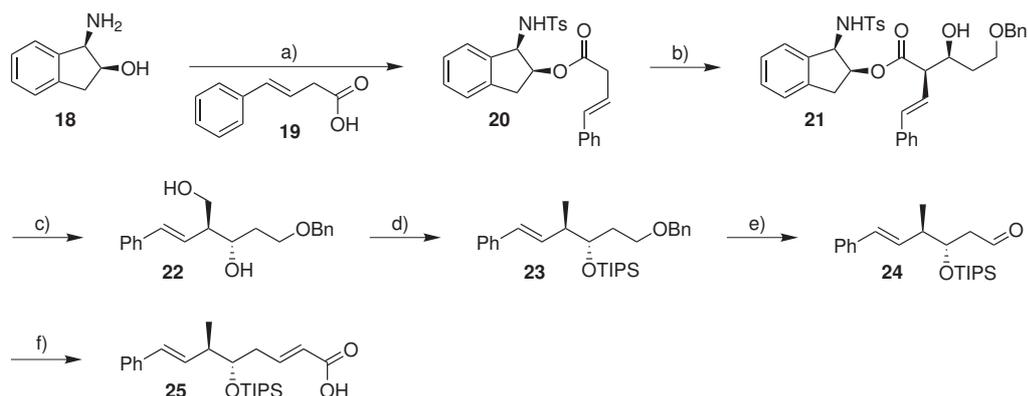
Schema 2.2: Epoxidierung olefinischer Cryptophycin-Vorläufer^[59, 85] und Überführung von Epoxiden und Chlorhydrinen ineinander.^[69, 75] a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, RT; b) TMS-Cl, Et₂O, -60°C → RT; c) Na₂CO₃, CH₃CN/H₂O, RT oder K₂CO₃, Aceton, Rückfluß; d) Oxon[®], K₂CO₃, (*n*-Bu)₄NHSO₄, Na₂B₄O₇, Na₂EDTA, CH₃CN/H₂O, pH 10.3-10.7 (Rohprodukt, 71 % Ausbeute über 2 Stufen nach Veresterung mit Fragment-C-D-Baustein).

mit HCl oder Trimethylchlorsilan entsteht jedoch ein Diastereomengemisch der entsprechenden Chlorhydrine, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel trennbar ist.^[69, 75] Durch Umsetzung mit Natriumcarbonat in Wasser/Acetonitril^[69, 75] oder mit Kaliumcarbonat in refluxierendem Aceton^[86] können die Chlorhydrine stereospezifisch zurück zu den Epoxiden umgesetzt werden.

Auch die Cryptophycin-Biosynthese in *Nostoc* sp. verläuft über eine Styrolvorstufe.^[16] Die benötigte Cryptophycin-CYP450-Epoxidase (CrpE) kann in *E. coli* exprimiert und anschließend *in vitro* zur Epoxidierung eines Desepoxy-Cryptophycins verwendet werden.^[87] Die Reaktion verläuft vollständig diastereoselektiv mit einem HPL-chromatographisch ermittelten Umsatz von 75 %. Isolierte Ausbeuten wurden bisher nicht angegeben.

Für die beschriebene Epoxidierungsstrategie wird im Rahmen der chemischen Totalsynthese ein strukturell vereinfachter Fragment-A-Baustein mit nur zwei stereogenen Zentren benötigt. Die effizienteste Synthese dieses Bausteins wurde von GOSH und BISCHOFF veröffentlicht.^[82] Beide stereogenen Zentren werden auxiliumvermittelt im Rahmen einer diastereoselektiven Aldoladdition eingeführt. Ausgangsprodukt ist (*E*)-3-Phenylbut-3-ensäure (**19**), die zunächst mit dem chiralen Auxiliar **18** verestert wird (siehe Schema 2.3). Das entsprechende Titan-Enolat wird mit 3-(Benzyloxy)propanal umgesetzt und das Auxiliar anschließend reaktiv wieder abgespalten. Die neu entstandene primäre Hydroxylgrup-

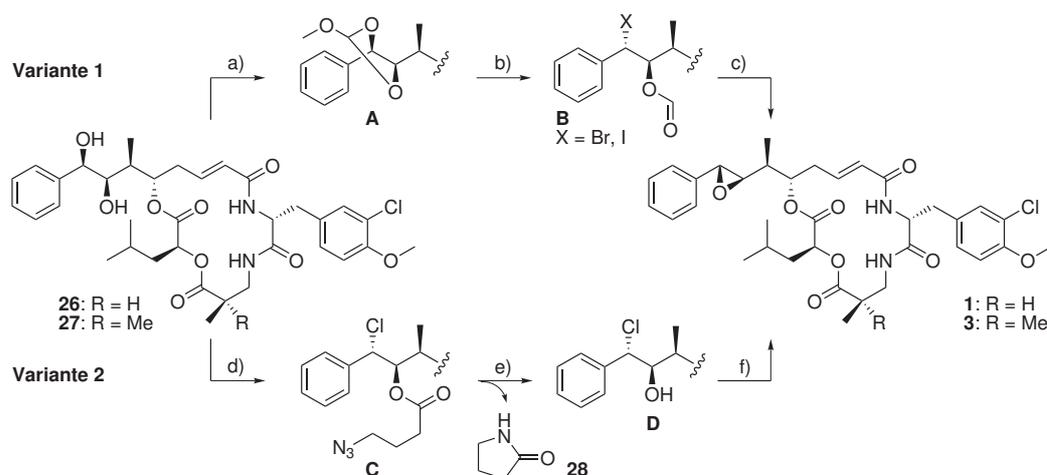
pe in **22** wird selektiv tosyliert und die anhängende Methylengruppe durch anschließende Reduktion mit Lithiumalanat zum Methylsubstituenten des A-Fragmentes desoxygeniert. Die sekundäre Hydroxylgruppe wird als Silylether geschützt und der Benzylether in **23** durch Umsetzung mit Bortribromid gespalten. Der freie primäre Alkohol wird zum Aldehyd **24** oxidiert und in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum vollständigen Fragment A-Baustein verlängert. Nach Verseifung des Ethylesters wird die Carbonsäure **25** in einer bemerkenswert hohen Gesamtausbeute von 59 % erhalten.



Scheme 2.3: Fragment-A-Synthese nach GOSH und BISCHOFF.^[82] a) TsCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, dann **19**, EDC, RT, 98 %; b) TiCl₄, DIPEA, 0 °C → RT, dann BnO(CH₂)₂CHO, -78 °C, 98 %; c) LiAlH₄, THF, 0 °C, 92 %; d) 1. PhLi, THF, -78 °C, dann TsCl, -20 °C, dann LiAlH₄, 0 °C; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, RT, 95 % (2 Stufen); e) 1. BBr₃, K₂CO₃, CH₂Cl₂, 0 °C; 2. PCC, Molekularsieb 4 Å, CH₂Cl₂, RT, 81 % (2 Stufen); f) 1. (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, THF, 0 °C; 2. LiOH, EtOH/H₂O (1 : 1), RT, 86 % (2 Stufen).

2.4.1.2. Variante B: Diol-Epoxid-Transformation

Alternativ kann das Strukturmotiv des benzylichen *syn*-Epoxids ausgehend von einem geminalen *syn*-Diol erhalten werden.^[76, 86, 88–91] Das dreistufige Verfahren zur Umwandlung des Diols zum Epoxid wurde von SHARPLESS *et al.* entwickelt^[92] und von HOARD *et al.* an die Erfordernisse basensensitiver Substrate angepasst (Schema 2.4, Variante 1).^[89] Da diese Reaktionssequenz stereospezifisch unter Gesamtretention verläuft, wird die Stereochemie des Epoxids durch die Konfiguration des Diols vorgegeben. Im ersten Schritt wird das Diol **26/27** mit Trimethylorthoformiat zum cyclischen Orthoester **A** umgesetzt, der nachfolgend mit Acetylbromid oder Trimethyliodsilan zum entsprechenden Halohydrin-formiat **B** geöffnet wird. Im letzten Schritt der Transformation wird das Formiat verseift und gleichzeitig der Epoxidring durch intramolekularen nucleophilen Angriff geschlossen. Problematisch ist bei dieser Reaktion, daß der Ameisensäureester durch Angriff eines nucleophilen Alkoholats gespalten wird. Die Reaktionsbedingungen müssen dabei so mild

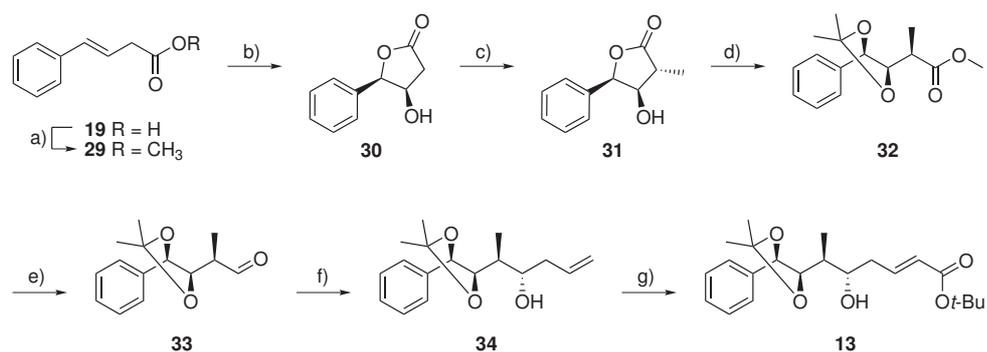


Schema 2.4: Diol-Epoxid-Transformation – **Variante 1** nach HOARD *et al.*:^[89] a) $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, PPTS, CH_2Cl_2 , RT; b) AcBr (X = Br) oder TMSI (X = I), CH_2Cl_2 , RT; c) KHCO_3 , 40°C , 15 h oder K_2CO_3 , 0°C , 6 h, Lösungsmittelgemisch, R = Me: 93-94 %, R = H: 70 % (jeweils über 3 Stufen);^[76, 89, 90] – **Variante 2** nach LEAHY und GARDINIER (R = H):^[86] d) $\text{N}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{OCH}_3)_3$, TMSCl, CH_2Cl_2 , RT, 63 %; e) PPh_3 , 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin, THF/ H_2O , Rückfluß, 2,5 d, 63 %; f) K_2CO_3 , Aceton, Rückfluß, 24 h, 98 %.

gewählt werden, daß die Esterbindungen innerhalb des Depsipeptidrings erhalten bleiben. Entscheidend für den Erfolg der Reaktion ist eine geeignete Kombination aus Base (KHCO_3 oder K_2CO_3), Lösungsmittel (DME/Ethanol/Methanol oder DME/Ethylenglykol), Temperatur und Reaktionsdauer.

Das Problem der selektiven Esterverseifung wird von LEAHY und GARDINIER umgangen, indem sie an Stelle des Trimethylorthoformiats einen von 4-Azidobuttersäure abgeleiteten Orthoester verwenden (Schema 2.4, Variante 2).^[86] Das resultierende Azid **C** wird durch eine Staudinger-Reaktion zum Amin umgesetzt, welches unter den vorherrschenden neutralen Reaktionsbedingungen zu γ -Butyrolactam (**28**) und dem Cryptophycin-Chlorhydrin **D** fragmentiert. Abschließende Umsetzung mit Kaliumcarbonat im aprotischen Lösungsmittel Aceton ergibt das Epoxid **1**.

Der für die Diol-Epoxid-Transformationsstrategie erforderliche Fragment A-Baustein enthält mit vier stereogenen Zentren bereits die vollständige stereochemische Information. Die kürzeste und effizienteste Synthese dieses Bausteins wurde von EISSLER *et al.* entwickelt und geht ebenfalls von (*E*)-3-Phenylbut-3-ensäure (**19**) aus (Schema 2.5).^[91, 93] Der entsprechende Methylester **29** wird in einer asymmetrischen Dihydroxylierung nach SHARPLESS zum Lacton **30** umgesetzt. Die nachfolgenden Reaktionen erfolgen substratkontrolliert diastereoselektiv. Daher entstammt die Stereoinformation des gesamten Bau-

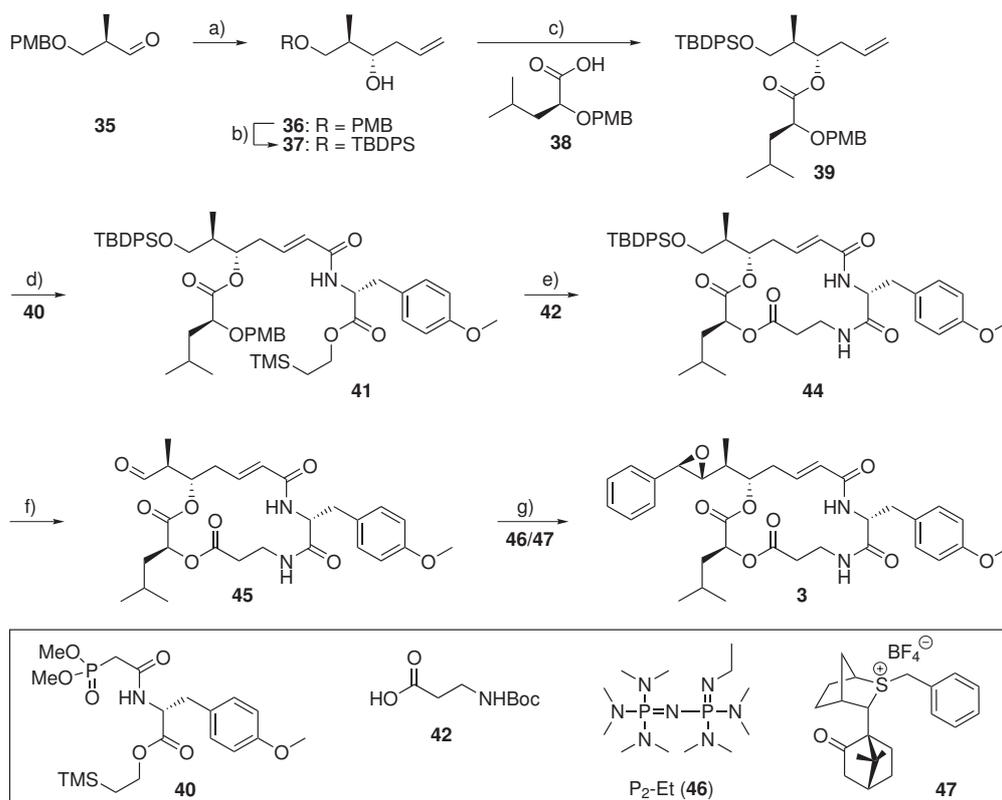


Schema 2.5: Synthese eines Fragment-A-Vorläufers mit benzylichem *syn*-Diol nach EISSLER *et al.* ^[91, 93] a) MeI, Cs₂CO₃, Aceton, Rückfluß, 97 %; b) Asymmetrische Dihydroxylierung, (DHQD)₂PHAL, 0 °C, 78 %, 99 % *ee*; c) LDA, MeI, THF, –78 °C, 87 %; d) (CH₃)₂C(OCH₃)₂, MeOH, Amberlyst-15, RT, 88 %; e) DIBAL-H, CH₂Cl₂, –78 °C; f) AllSn(*n*-Bu)₃, MgBr₂·Et₂O, CH₂Cl₂, –78 °C, 77 % (e-f); g) *tert*-Butylacrylat, Grubbs II-Katalysator, CH₂Cl₂, RT, 71 %.

steins vollständig dem während der Dihydroxylierung verwendeten chiralen Katalysator (DHQD)₂PHAL. Das Lacton **30** wird mit LDA in sein Lithiumdianion überführt und anschließend diastereoselektiv und chemoselektiv alkyliert. In einer Eintopfreaktion wird der Lactonring **31** zum Methylester geöffnet und das freie Diol als Acetonid geschützt. Der Reduktion des Methylesters **32** zum Aldehyd **33** folgt eine Magnesiumbromid-vermittelte diastereoselektive Allylierung zum Homoallylalkohol **34**. Dieser enthält alle vier stereogenen Zentren des A-Fragments und kann daher bereits als Fragment-A-Baustein eingesetzt werden. Durch eine Kreuzmetathesereaktion von **34** mit Acrylsäure-*tert*-butylester in Gegenwart von Grubbs-II-Katalysator wird *trans*-selektiv der entsprechende *tert*-Butylester **13** der α,β -ungesättigten δ -Hydroxysäure erhalten.

2.4.1.3. Variante C: Schwefel-Ylid-vermittelte Epoxidierung

Eine dritte Methode zur Synthese des benzylichen Epoxids wurde von KOBAYASHI *et al.* eingeführt. ^[94] In ihrem Ansatz verwenden die Autoren eine von AGGARWAL *et al.* entwickelte Epoxidsynthese durch Umsetzung von Aldehyden mit chiralen Schwefel-Yliden (Schema 2.6). ^[95] Im Rahmen dieser Strategie wird ein verkürzter Fragment A-Baustein **37** eingesetzt, dessen Synthese zuvor von WHITE *et al.* veröffentlicht wurde. ^[96] Ausgangsmaterial ist der chirale α -Hydroxyaldehyd **35**, der SnCl₄-vermittelt mit Allyl-*n*-butylzinn zum Homoallylalkohol **36** umgesetzt wird (*dr* 20 : 1). Nach Umschützung der primären Alkoholfunktion wird die verbleibende sekundäre Hydroxylfunktion mit dem Fragment D-Baustein **38** zum AD-Segment **39** verestert. Die olefinische Doppelbindung wird oxidativ gespalten und der erhaltene Aldehyd in einer HWE-Reaktion mit dem Fragment-B-Baustein **40** zum DAB-Segment **41** umgesetzt. Die Wahl der Base ist entscheidend



Schema 2.6: Cryptophycin-Synthese nach KOBAYASHI *et al.* [94, 96]

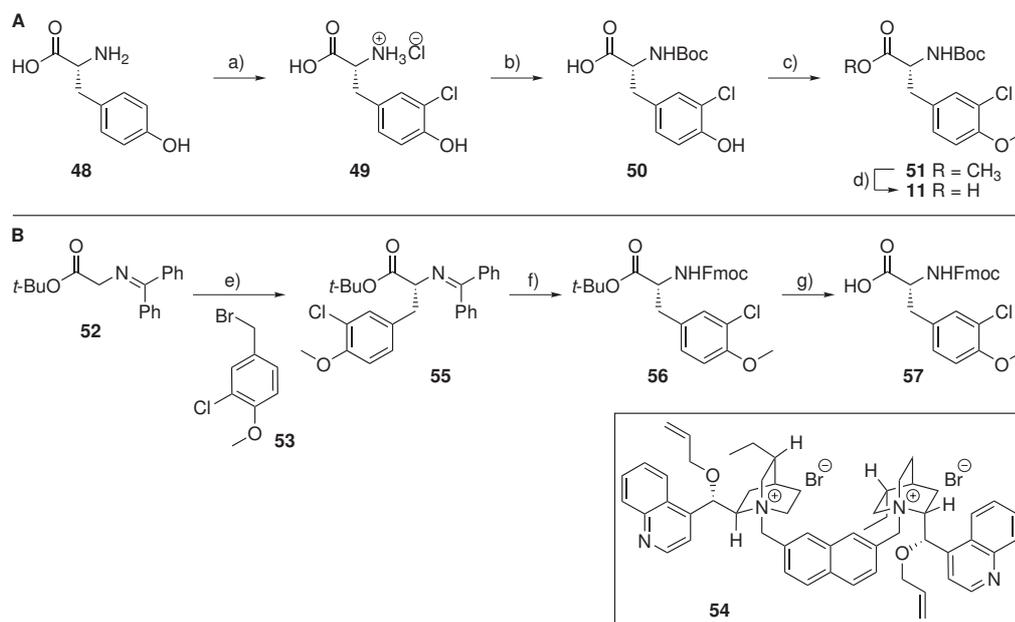
a) $\text{AllSn}(n\text{-Bu})_3$, SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -100°C , 76 %, *dr* 20 : 1; b) 1. HCl/MeOH , Rückfluß, 80 %; 2. TBDPSCl , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 , 95 %; c) **39**, $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$, DMAP , CH_2Cl_2 , 87 %; d) 1. OsO_4 , NMO , $\text{THF}/\text{wässr. pH 7.0-Puffer}$; 2. NaIO_4 ; 3. **41**, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 40 : 1 v/v, 60 % (3 Stufen, von **40**); e) 1. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhSH , CH_2Cl_2 , -45°C , 71 %; 2. **43**, $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$, DMAP , CH_2Cl_2 , 98 %; 3. TFA , CH_2Cl_2 , 0°C ; 4. DPPA , NaHCO_3 , DMF , 61 % (2 Stufen); f) 1. $\text{HF}/\text{Pyridin}$, THF , 84 %; 2. DMP , CH_2Cl_2 ; g) $\text{P}_2\text{-Et}$ (**46**)/**47**, CH_2Cl_2 , -78°C , 79 % (2 Stufen, von **44**).

für den Erfolg dieser Reaktion. In vorliegenden Fall ergibt Bariumhydroxid das beste Resultat. Die α -Hydroxygruppe des D-Fragments wird entschützt und mit *N*-Boc- β -Alanin (**42**) verestert. Sowohl die Boc-Schutzgruppe, als auch der TMSE-Ester werden in einem Schritt mit TFA abgespalten und das *seco*-Depsipeptid **43** wird zum Makrocyclus **44** kondensiert. Der silylgeschützte primäre Alkohol des A-Fragments wird durch Umsetzung mit Fluorid entschützt und die freie Hydroxylgruppe zum Aldehyd **45** oxidiert. Abschließend wird das mit der Phosphazenen-Base P_2Et (**46**) erzeugte Ylid des Benzylsulfoniumsalzes **47** in stöchiometrischer Menge mit dem Aldehyd **45** zum Epoxid **3** umgesetzt. In diesem letzten Schritt der Synthese wird gleichzeitig das Arylmotiv des A-Fragments eingeführt.

2.4.2. Synthese der Fragmente B, C und D

Die weitaus meisten der bislang veröffentlichten Synthesen eines Fragment B-Bausteins gehen von D-Tyrosin (**48**) aus. Sie unterscheiden sich lediglich in der Reihenfolge der Reaktionen und in der Struktur der verwendeten Schutzgruppen.^[77, 97] Beispielhaft wird in Schema 2.7 A eine solche, von LAUTENS *et al.* ausgearbeitete Fragment-B-Synthese skizziert.^[97] Der Phenylring der freien Aminosäure D-Tyrosin (**48**) wird zunächst durch Umsetzung mit Sulfurylchlorid monochloriert. Nach Einführung einer Boc-Schutzgruppe werden Carbonsäure und Phenol in einem Reaktionsschritt methyliert. Die Verseifung des Methylesters **51** ergibt den Fragment B-Baustein **11**.

Eine enantioselektive Variante der Fragment-B-Synthese wurde von MAIER *et al.* veröffentlicht (Schema 2.7 B).^[98] Nach einer von O'DONNELL *et al.*^[99] entwickelten Methode wird ein Benzophenonimin- und *tert*-Butylester-geschütztes Glycin **52** unter Phasentransferbedingungen enantioselektiv alkyliert. Durch den Einsatz des *p*-methoxy- und *m*-chlorsubstituierten Benzylbromids **53** als Elektrophil wird die vollständig funktionalisierte Seitenkette des B-Fragments in einem Schritt eingeführt. Der chirale Katalysator **54** bewirkt einen Enantiomerenüberschuss des Alkylierungsproduktes **55** von über 99 %.



Schema 2.7: Synthesen des Cryptophycin-Fragment B-Bausteins.^[97, 98]

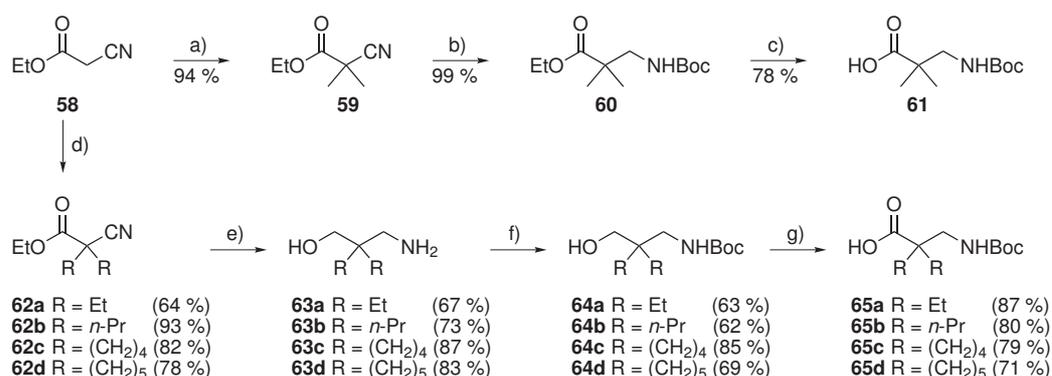
A: a) SO₂Cl₂, AcOH, RT, 94 %; b) Boc₂O, NaOH, H₂O/*t*-BuOH, 99 %; c) Me₂SO₄, K₂CO₃, CH₃CN, Rückfluß, 96 %; d) LiOH, MeOH, H₂O, THF, 99 %.^[97]

B: e) **53**, 50 %ige wässrige KOH-Lösung, Toluol/CHCl₃ (7:3), **54** (0.01 Äq.), 0 °C, 20 h, 87 %, >99 % *de*; f) 1. 15 %ige Zitronensäure, THF, RT, 16 h; 2. FmocCl, Na₂CO₃, RT, 14 h, 72 % (2 Stufen, von **55**); g) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 5 h, 93 %.^[98]

Das chirale C-Fragment des Naturstoffs Cryptophycin-1 erfordert eine vergleichsweise aufwändige stereoselektive Synthese. Der Aufbau derartiger β^2 -Aminosäure-Bausteine wird im folgenden Kapitel 3 detailliert beschrieben.

Vergleichsweise einfach zugänglich sind hingegen achirale, α,α -dialkylierte β -Aminosäuren, wie z. B. die als C-Fragment im synthetischen Cryptophycin-52 eingesetzte 3-Amino-2,2-dimethylpropionsäure (**61**, Schema 2.8). Ausgangsmaterial ist Ethylcyanoacetat (**58**), das als Malonsäurederivat leicht durch Umsetzung mit Cäsiumcarbonat in DMF enolisiert wird. Durch den jeweiligen Einsatz der Base und eines Alkylhalogenids im Überschuss erfolgt eine Dialkylierung.^[69, 100] Das Nitril kann anschließend durch katalytische Hydrierung an einem Rhodium- oder Platinkatalysator in eine Aminomethyleneinheit überführt werden. Durch Zusatz von Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O) zum Reaktionsgemisch wird die Boc-Schutzgruppe in einer Eintopfreaktion eingeführt. Anschließende Verseifung des Ethylesters ergibt den Fragment C-Baustein **61**.^[91, 100] Alternativ können dialkylierte Ethylcyanoacetate **62a-d** mit Lithiumalanat zu den Aminoalkoholen **63a-d** reduziert werden.^[69] Die Aminofunktion wird daraufhin Urethan-geschützt und der Alkohol wieder zur Carbonsäure oxidiert.

Bei Fragment D handelt es sich im Allgemeinen um L-Leucinsäure. Diese ist kommerziell erhältlich und zudem leicht durch eine Diazotierungsreaktion im wässrigen Milieu aus der α -Aminosäure L-Leucin zugänglich. Nach Einführung geeigneter Schutzgruppen kann dieser Baustein direkt zur Cryptophycin-Synthese eingesetzt werden.



Schema 2.8: Synthese achiraler Cryptophycin-Fragment C-Bausteine.^[69, 100]

a) MeI, Cs_2CO_3 , DMF, -10°C \rightarrow RT; b) 5% Rh/Al, Boc_2O , THF, H_2 (4 bar), 70°C ; c) 5 N wässr. NaOH; d) RX (EtI, *n*-PrI, $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$, $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{Br}$), Cs_2CO_3 , DMF, 0°C \rightarrow RT; e) LiAlH_4 , THF; f) Boc_2O , wässr. NaOH/THF; g) $[\text{RuCl}_3]$, NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$.

2.4.3. Makrocyclisierung

Der Makrocyclus von Cryptophycinen kann auf vielfältige Weise geschlossen werden. Entsprechende retrosynthetische Schnitte am Cryptophycin-Molekül sind in Abbildung 2.13 skizziert. Ausgewählte Beispiele aller bisher angewendeten Makrocyclisierungs-Strategien sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

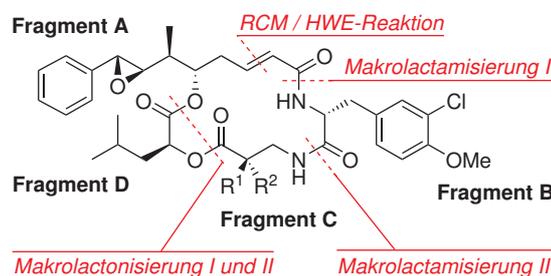


Abbildung 2.13.: Retrosynthetische Schnitte zur Makrocyclisierung des Depsipeptids.

Die am häufigsten verwendete Cyclisierungsmethode ist die Makrolactamisierung, wobei die finale Amidbindung sowohl zwischen den Fragmenten A und B (Makrolactamisierung I),^[66, 67, 70, 76, 78, 81, 86, 96, 98, 101–103] als auch zwischen den Fragmenten B und C (Makrolactamisierung II)^[59, 68, 69, 71, 75, 77, 79, 82, 85, 88–90, 104, 105] geknüpft werden kann. Eine Reaktionsführung unter Pseudohochverdünnungsbedingungen unterdrückt die Bildung acyclischer Oligomere.^[76] Für eine effektive Kupplungsreaktion im derartig niedrigen Konzentrationsbereich muss die jeweilige Carbonsäurefunktion durch hochaktive Kupplungsreagenzien wie DPPA, FDPP, HBTU oder HATU aktiviert werden.

Eine erstmals von FRAY beschriebene Variante der Makrolactamisierung verzichtet auf den Einsatz von Kupplungsreagenzien.^[104] Der Ringschluss erfolgt stattdessen durch 2-Hydroxypyridin-vermittelte, intramolekulare Aminolyse der Trichlorethylesters von Fragment B durch die Aminofunktion des C-Fragments.^[88–90, 104] Diese Form des Ringschlusses kann auch in einer Eintopfreaktion mit der Abspaltung einer Fmoc-Schutzgruppe am C-Fragment kombiniert werden (siehe Tabelle 2.2, Eintrag 2).^[85] Durch Umsetzung des entsprechenden acyclischen Vorläufermoleküls **66** mit Piperidin in DMF wird nicht nur die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe induziert, sondern auch die selektive intramolekulare Aminolyse des Trichlorethylesters. Die Reaktionsbedingungen dieser Cyclisierungsvariante sind zudem mit der benzyllischen Epoxidfunktion des A-Fragments kompatibel.

Ebenfalls sehr milde Reaktionsbedingungen bietet eine Makrocyclisierung durch Ringschlussmetathese (RCM). Auch diese Cyclisierungsmethode ist kompatibel mit der benzyllischen Epoxidfunktion des A-Fragments, die folglich zu einem früheren Zeitpunkt der Totalsynthese eingeführt werden kann (siehe Tabelle 2.2, Eintrag 3).^[106] Die Reaktion erfolgt zwischen dem terminalen Alken eines verkürzten A-Fragments und dem Acrylamid-Derivat des B-Fragments und kann sowohl durch einen Ruthenium-basierten GRUBBS-Katalysator der ersten,^[97, 106] wie auch der zweiten Generation^[91, 97] vermittelt werden. Durch Auswahl einer geeigneten Kombination aus Katalysator, Lösungsmittel und Reaktionstemperatur verläuft die Ringschlussreaktion selbst in Gegenwart einer benzyllischen

Doppelbindung am A-Fragment regioselektiv.^[97] Unter sämtlichen bislang ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen entsteht das α,β -ungesättigte Amid vollständig *E*-selektiv.

Die Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE)-Reaktion wurde häufig im Zuge von Fragment-A-Synthesen zur Einführung der α,β -ungesättigten Carbonsäureesterfunktion verwendet. In ihrer Pionierarbeit zur Synthese des Cryptophycin-Gerüsts setzten KOBAYASHI *et al.* jedoch auch diese Reaktion als Ringschlussreaktion ein (Tabelle 2.2, Eintrag 4).^[14] Die terminale Hydroxylfunktion eines verkürzten A-Fragments wird zunächst durch Dess-Martin-Periodinan (DMP) zum Aldehyd oxidiert. Dieser reagiert in Folge mit dem Diethylphosphonoacetamid des B-Fragments unter Einwirkung der Base DBU in Gegenwart von LiCl in mäßiger Ausbeute zum *E*-konfigurierten α,β -ungesättigten Amid **69**.

Eine alternative Ringschlussreaktion durch Makrolactonisierung zwischen den Fragmenten C und D wurde von GEORG *et al.* entwickelt.^[83, 84] Die Synthese erfolgt über einen β -Lactam-Vorläufer des C-Fragments, der unter Zusatz von 10 mol% Tetrabutylammoniumcyanid mit der sekundären Alkoholfunktion des D-Fragments zum makrocyclischen Ester **71** reagiert (Tabelle 2.2, Eintrag 5).^[83]

Im Rahmen ihrer Studien zur Aufklärung des Cryptophycin-Biosyntheseweges in *Nostoc* sp. ATCC 53789 identifizierten SHERMAN *et al.* das für die Makrocyclisierung erforderliche Enzym Cryptophycin-Thioesterase (CrpD-TE).^[107] Cryptophycine werden im Cyanobakterium an einem Multi-Enzymkomplex aufgebaut, der eine Kombination von Polyketidsynthasen und nichtribosomalen Peptidsynthetasen beinhaltet.^[16] Nachdem das A-Fragment am Polyketidsynthase-Teil aufgebaut wurde, verknüpfen es die anhängenden Peptidsynthetasen mit den übrigen Fragmenten zum acyclischen Depsipeptid. Die Cryptophycin-Thioesterase CrpD-TE spaltet schließlich den acyclischen Vorläufer unter Cyclisierung vom Multi-Enzymkomplex ab. Weitere Enzyme, die nicht Teil des Multi-Enzymkomplexes sind, bewirken unter anderem die Chlorierung des Phenylrings im B-Fragment (Cryptophycin-Halogenase, CrpH) und die Epoxidierung des Styrols im A-Fragment (Cryptophycin-Epoxidase, CrpE).^[16, 87] Die enzymatische Makrolactonisierung durch CrpD-Thioesterase kann an dem synthetischen Cryptophycin-Vorläufermolekül **72** nachvollzogen werden (Tabelle 2.2, Eintrag 6). Die Carboxylgruppe des D-Fragments liegt darin als *N*-Acetylcysteaminester vor und wird enzymkatalysiert unter Ringschluss in einer isolierten Ausbeute von 56 % mit der freien Hydroxylfunktion des A-Fragments verestert.^[107] Als Nebenprodukt wird das acyclische Hydrolyseprodukt des Thioesters in einer Ausbeute von 9 % isoliert. Die beiden finalen Stufen der Cryptophycin-Biosynthese können auch in einer kombinierten Eintopfsynthese durchgeführt werden. So wurde ein *seco*-Cryptophycin-4-Intermediat in Gegenwart der Thioesterase CrpD-TE und der Epoxidase CrpE cyclisiert und das so entstandene Desepoxy-Cryptophycin *in situ* direkt weiter zum Epoxid umgesetzt.^[16]

Tabelle 2.2.: Ausgewählte Cyclisierungsreaktionen in der Cryptophycin-Synthese.

Nr.	Methode	Lit.
1	Makrolactamisierung I: Ringschluss zwischen Fragment A und B	[76]
	<p>1. TFA/H₂O/CH₂Cl₂, 0 °C 2. DMF, DIPEA, HATU, 0 °C 77 %</p>	
2	Makrolactamisierung II: Ringschluss zwischen Fragment B und C	[85]
	<p>Piperidin, DMF 16 h, RT 79 %</p>	
3	Ringschlussmetathese (RCM)	[106]
	<p>10 mol% Grubbs I CH₂Cl₂, 6 h, Rückfluss 70 %</p>	
4	Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE)-Reaktion	[14]
	<p>1. DMP 2. DBU/LiCl, CH₃CN 40 %</p>	
5	Makrolactonisierung I: Ringschluss zwischen Fragment C und D	[83]
	<p>10 mol% Bu₄NCN CH₂Cl₂ oder THF 30 min, RT 65 %</p>	
6	Makrolactonisierung II: Ringschluss zwischen Fragment A und D	[107]
	<p>CrpD TE, aq. Phosphat-Puffer, pH 7.0 5% DMSO 30 °C, 40 h 56 %</p>	

3. β^2 -Aminosäuren

3.1. Struktur und Nomenklatur der β -Aminosäuren

β -Aminosäuren enthalten im Vergleich zu α -Aminosäuren eine zusätzliche Methylen- ein- heit zwischen Carboxyl- und Aminogruppe. Dementsprechend kann ihr 3-Aminopropan- säuregerüst sowohl am α -, als auch am β -Kohlenstoffatom substituiert sein. Eine von SEEBACH eingeführte Nomenklatur veranschaulicht die möglichen Substitutionsmuster (siehe Tabelle 3.1). In α -Stellung substituierte β -Aminosäuren werden als β^2 -Amino- säuren bezeichnet, in β -Position substituierte als β^3 -Aminosäuren. Die SEEBACH-No- menklatur umfasst auch die Beschreibung komplexerer Substitutionsmuster. Beispiele sind α,α -disubstituierte $\beta^{2,2}$ -Aminosäuren und die an beiden Gerüstkohlenstoffatomen sub- stituierten $\beta^{2,3}$ -Aminosäuren. Falls die Seitenkette einer einfach substituierten β -Amino- säure mit derjenigen einer proteinogenen α -Aminosäure identisch ist, so erhält das Mo- lekül die Bezeichnung „ β^n -Homoaminosäure“. Die Vorsilbe „Homo-“ in Kombination mit einem Aminosäuretrivialnamen verdeutlicht dabei die zusätzliche Methylengruppe, die Ziffer „n“ die Position der Seitenkette. β -Alanin erhält die Bezeichnung „ β -Homoglycin“.

Tabelle 3.1.: β -Aminosäure-Nomenklatur nach SEEBACH.^[108]

Aminosäure:	α -Aminosäure	β^2 -(Homo)Aminosäure	β^3 -(Homo)Aminosäure
3-Buchstabencode:	Xaa	β^2 hXaa	β^3 hXaa
Beispiel:	 L-Alanin	 (R)- β^2 -Homoalanin	 (S)- β^3 -Homoalanin
Sonderfälle:	 β -hGly (β -Alanin)	 $\beta^{2,2}$ -Aminosäure	 $\beta^{2,3}$ -Aminosäure

3.2. β^2 -Aminosäuren in Peptiden

In der belebten Natur sind DNA-kodierte Proteine i. A. aus den 22 proteinogenen α -Aminocarbonsäuren aufgebaut. Diese Bausteine bilden die Schnittstelle zwischen dem im Erbgut gespeicherten Bauplan jedes Lebewesens und dem komplexen Stoffwechsel seines Organismus. Im Vergleich zu den ubiquitären α -Aminosäuren sind β^2 -Aminosäuren in der Natur wesentlich weniger verbreitet. Insbesondere β^2 -Aminosäuren sind außerordentlich selten, sowohl in freier Form, wie auch als Baustein peptidischer Naturstoffe. β^2 -Homoalanin ist die einzige β^2 -Aminosäure, die als Primärmetabolit in höheren Lebewesen auftritt. Der menschliche Organismus produziert diese Substanz sowohl in der (*R*)-Konfiguration (als Zwischenprodukt des Abbaus von Thymin zu Succinyl-CoA), als auch in der (*S*)-Konfiguration (als Nebenprodukt des L-Valin-Katabolismus).^[109]

β^2 -Homoalanin ist auch die bislang einzige β^2 -Aminosäure, die als Baustein in peptidischen Sekundärmetaboliten gefunden wurde. Sie ist zum einen in den von *Nostoc* sp. produzierten Cryptophycinen enthalten (siehe Kapitel 2), zum anderen in einer Klasse von Lipopeptiden, die aus verschiedenartigen Pilzen isoliert wurden (Abbildung 3.1). Das cyclische, von *Thermospora alba* str. 1520 produzierte Topostatin (**74a**) inhibiert die Kern-Topoisomerasen I und II. Die Substanz, deren Stereochemie bislang unbekannt ist, interkaliert nicht in DNA und wirkt selektiv toxisch gegenüber Nerventumorzelllinien wie SNB-75 und SNB-78.^[110] Aus einem Pilz der Gattung YL-03606F wurde die offenkettige Verbindung YM-170320 (**75**) isoliert, ein Inhibitor der Ergosterol-Biosynthese.^[111] Kürzlich wurden mit Fusaristatin A (**74b**) und B (**74c**) zwei weitere Vertreter dieser Substanzklasse aus einer Kultur des endophytischen Pilzes *Fusarium* sp. YG-45 erhalten.^[112]

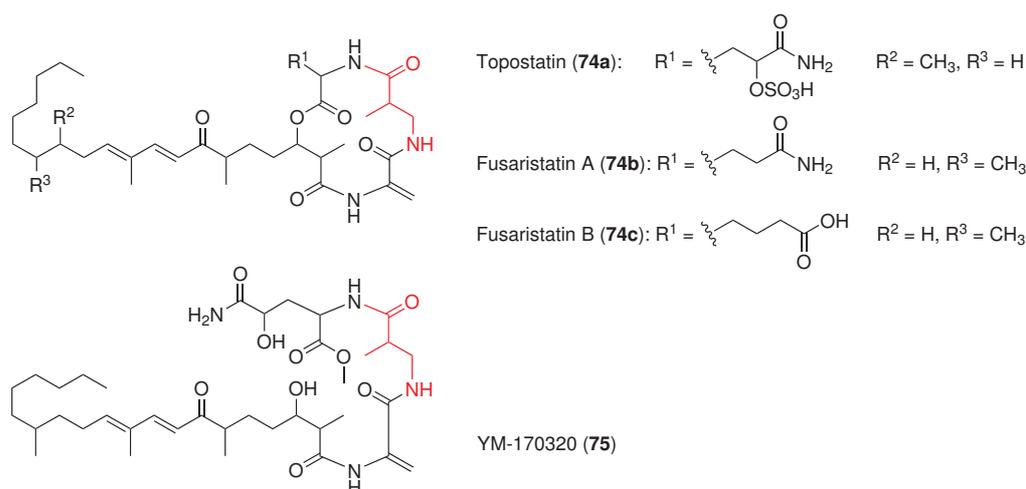


Abbildung 3.1.: Aus Pilzen isolierte Substanzklasse β^2 -Homoalanin-haltiger Lipopeptide.^[110-112]

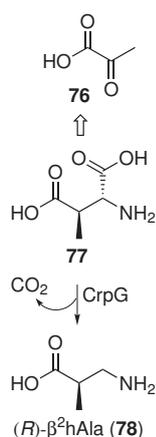


Abbildung 3.2.: Biosynthese von β^2 hAla in *Nostoc* sp.^[16, 113]

Der Biosyntheseweg von (*R*)- β^2 -Homoalanin (**78**) in *Nostoc* sp. wurde detailliert untersucht.^[16, 113] Die Ausgangssubstanz (*2S,3R*)-3-Methylaspartat (**77**) wird durch eine β -Methylaspartat- α -Decarboxylase (CrpG) decarboxyliert (Abbildung 3.2). Zwar setzt dieses Enzym auch L-Aspartat um, allerdings mit einer um zwei bis drei Größenordnungen geringeren Reaktionsgeschwindigkeit.^[113] Aufgrund der vergleichsweise hohen L-Aspartat-Konzentration im Organismus ist es dennoch wahrscheinlich, daß auf diesem Wege in nennenswertem Umfang β -Alanin synthetisiert wird. Die geringe Substratspezifität der Cryptophycin-aufbauenden Peptidsynthetasen gewährleistet auch den Einbau von β -Alanin in das Cryptophycin-Gerüst. Dies stellt eine plausible Erklärung für die Existenz der zahlreichen β -Alanin-haltigen Cryptophycine dar. Das für die Synthese von β^2 -Homoalanin erforderliche Methylaspartat **77** wird wahrscheinlich ausgehend von Pyruvat (**76**) aufgebaut, analog zur Biosynthese verzweigtkettiger Aminosäuren. So

produzieren in Gegenwart von ^{13}C -markiertem Pyruvat kultivierte *Nostoc*-Cyanobakterien Cryptophycine mit einem isotoopenmarkierten β^2 -Aminosäurebaustein.^[16]

Synthetische Oligomere von β -Homoaminosäuren – sogenannte β -Peptide – zeigen bereits ab einer Kettenlänge von 4 Bausteinen eine ausgeprägte Tendenz zur Ausformung stabiler Sekundärstrukturen wie Schleifen,^[115] Faltblätter^[116] und Helices.^[117, 118] Aufgrund ihres um eine Methyleneinheit verlängerten Gerüsts sind β -Aminosäuren konformativ weniger stark eingeschränkt als α -Aminosäuren. Daher zeigen β -Peptide im Vergleich zu „normalen“ α -Peptiden vielfältigere und in ihrer Geometrie abweichende Sekundärstrukturen. Das diesen Strukturen zugrundeliegende Wasserstoffbrückenmuster innerhalb der β -Peptide hängt sehr stark vom Substitutionsmuster der Bausteine ab. Mögliche Variablen sind Anzahl, Position, Größe und Polarität der Substituenten, sowie die jeweilige Konfiguration an C^α und C^β .^[119, 120]

β -Peptide sind sowohl *in vitro*,^[121, 122] als auch *in vivo*^[123] stabil gegenüber enzymatischer Proteolyse. Einige dieser Peptidomimetika zeigen darüber hinaus eine hohe biologische Aktivität. Beispielsweise bindet das β^2/β^3 -Tetrapeptid Ac- β^3 hThr- β^2 hLys- β^3 hTrp- β^3 hPhe-NH₂ (**79**) als Ligand mit nanomolarer Affinität an humane Rezeptoren des Peptidhormons Somatostatin (**80**).^[114, 124, 125]

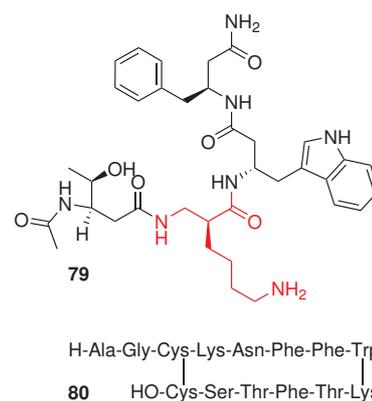


Abbildung 3.3.: Primärstrukturen des natürlichen Tetradeka-Peptidhormons Somatostatin (**80**) und des synthetischen, β -peptidischen Somatostatin-Mimetikums **79**.^[114]

3.3. Enantioselektive β^2 -Aminosäure-Synthesen

3.3.1. Synthesestrategien im Überblick

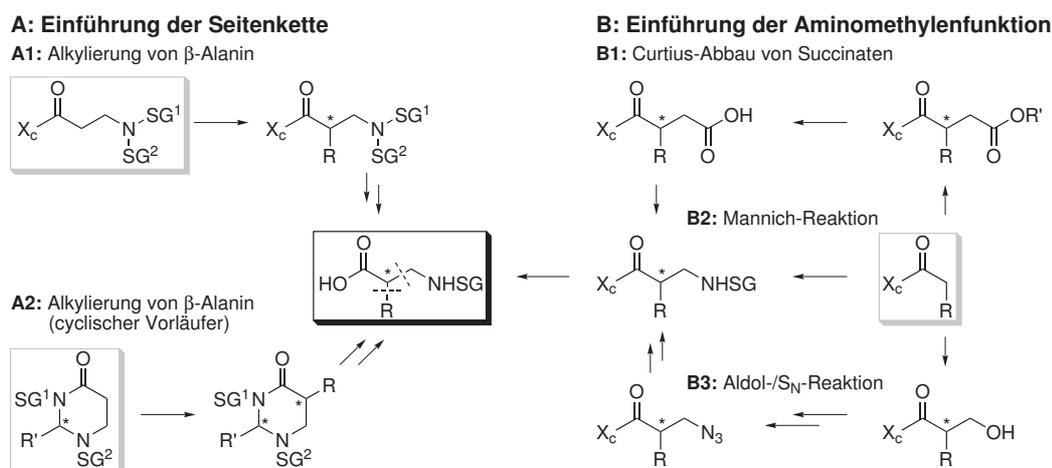
Während enantiomerenreine β^3 -Homoaminosäuren durch Arndt-Eistert-Homologisierung aus den entsprechenden α -Aminosäuren erhalten werden können,¹ ist keine derartige Homologisierungssequenz zur Synthese von β^2 -Homoaminosäuren bekannt. Zwar gelingt auch die Umwandlung von α -Aminosäuren in β^2 -Homoaminosäuren, jedoch nicht unter gleichzeitigem Erhalt der stereochemischen Information.^[127, 128] Der Aufbau enantiomerenreiner β^2 -Aminosäuren erfordert daher entweder eine spätere Racematspaltung oder eine mehrstufige stereoselektive Totalsynthese.^[109, 129]

Eine durch Auxiliare vermittelte, diastereoselektive Synthese von β^2 -Aminosäuren kann grundsätzlich auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen (siehe Schema 3.1 **A** und **B**): Im ersten Fall wird die Seitenkette der β^2 -Aminosäure durch Alkylierung eines β -Alanin-Äquivalents eingeführt (Schema 3.1, **A**). Zur Übertragung der stereochemischen Information ist das β -Aminosäuregerüst entweder mit einem chiralen Auxiliar („ X_c “) verknüpft (**A1**) oder Bestandteil eines chiralen Heterocyclus (**A2**). Alternativ kann anstelle der Seitenkette auch die zum Grundgerüst der β^2 -Aminosäure gehörende Aminomethylenfunktion eingeführt werden (Schema 3.1, **B**). Ausgangssubstanz ist in diesem Fall eine Carbonsäure, die bereits die Seitenkettenfunktionalität der zu synthetisierenden β^2 -Aminosäure enthält. Für eine solche Aminomethylierung stehen drei unterschiedliche Methoden zur Auswahl: die Carboxymethylierung mit anschließendem Curtius-Abbau der Carboxylfunktion zum Amin oder Urethan (**B1**), die direkte Umsetzung mit einem Amidomethylierungsreagenz in einer Mannich-artigen Reaktion (**B2**), sowie eine Hydroxymethylierung (Aldoladdition an Formaldehyd) mit nachfolgender nucleophiler Substitutionsreaktion zum Alkylazid (**B3**).

Zwar sind neben den vorgestellten stöchiometrischen Methoden des Chiralitätstransfers auch β^2 -Aminosäuresynthesen bekannt, bei denen die stereochemische Information z. B. durch chirale Organokatalysatoren^[130, 131] oder durch die substöchiometrische Menge von chiralen Liganden eines Übergangsmetallkatalysators übertragen wird. Die weitaus meisten dieser Methoden zeigen jedoch ein enges Substratspektrum oder eine unvollständige Stereoselektivität. Häufig erfordert zudem die Isolierung des Endprodukts harsche Reaktionsbedingungen. Daher sind katalytische Methoden i. A. nicht für den raschen Aufbau beliebig funktionalisierter β^2 -Aminosäuren geeignet. Eine Übersicht über katalytische asymmetrische β^2 -Aminosäuresynthesen bietet Lit.^[109]

Als vielseitigste β^2 -Aminosäurevorläufer haben sich bislang substituierte Evans-Auxiliare

¹ Die β^3 -Homologen der 20 häufigsten proteinogenen α -Aminosäuren sind bekannt und fast alle davon sind kommerziell erhältlich. Ausnahmen sind lediglich β^3 -Homocystein und β^3 -Homohistidin.^[126]



Schema 3.1: Strategien zur Auxiliar-vermittelten bzw. substratkontrolliert diastereoselektiven β^2 -Aminosäure-Synthese. X_c = chirales Auxiliar, SG = Schutzgruppe.

erwiesen. Sehr gut untersucht sind zudem die chiralen und cyclischen β -Alanin-Derivate aus der Substanzklasse der Tetrahydropyrimidin-4-one. Möglichkeiten und Grenzen dieser beiden β^2 -Aminosäurevorläufer-Klassen werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

3.3.2. Substituierte Evans-Auxiliare als β^2 -Aminosäure-Vorläufer

3.3.2.1. Synthese von und mit Evans-Auxiliaren

Oxazolidin-2-one wurden erstmals im Jahr 1981 von EVANS *et al.* als chirale Auxiliare verwendet. ^[132] Mittlerweile sind sie als Evans-Auxiliare bekannt und werden überaus häufig eingesetzt. Hauptgründe dafür sind die hohen mit ihrer Hilfe erzielbaren Stereoselektivitäten, sowie die milden Reaktionsbedingungen ihrer Abspaltung, die zu vielfältigen funktionellen Gruppen kompatibel sind. Verschiedene Übersichtsartikel bieten eine Zusammenfassung ihrer Anwendungsmöglichkeiten. ^[133, 134]

Auxiliar und Substrat sind nur über eine drehbare Imidbindung miteinander verknüpft. Dennoch schirmt das Auxiliar durch seinen sterisch anspruchsvollen Alkylrest effektiv eine der beiden diastereotopen Seiten des Auxiliar-Substrat-Konjugats ab. Dies ist möglich, da der stereoselektiven Reaktion eine Metall-Enolat-Zwischenstufe vorausgeht, in der das Konjugat eine bevorzugte Konformation einnimmt. Deren dreidimensionale Struktur ist entweder durch die Chelatisierung eines Metallkations ^[135] oder durch die Minimierung des Gesamtdipolmoments bedingt. ^[132, 136]

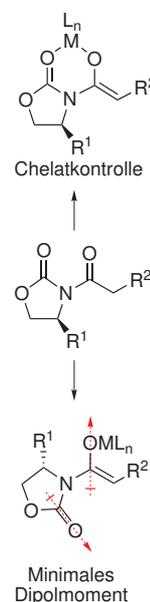
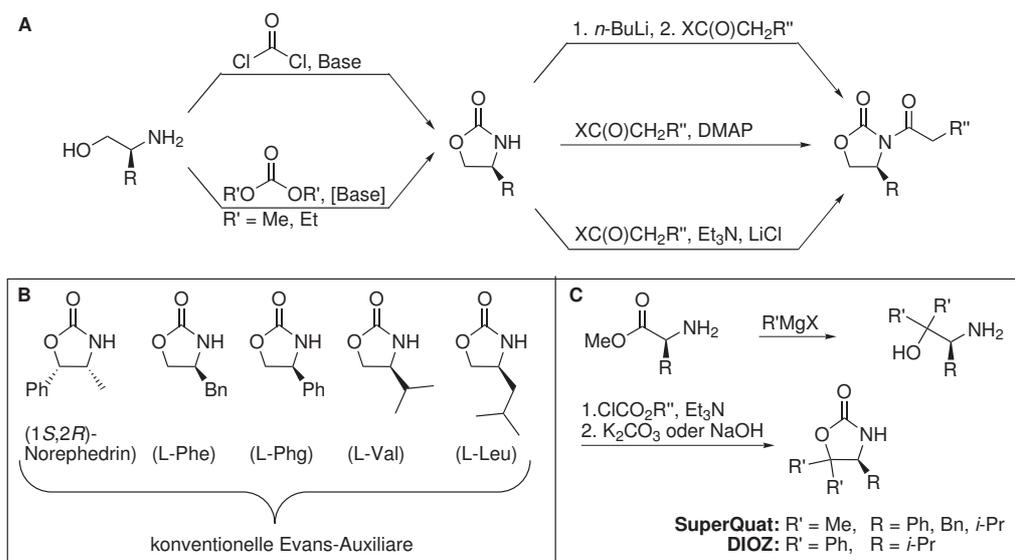


Abbildung 3.4.: Enolat-Konformationen.



Schema 3.2: **A:** Synthese und *N*-Acylierung von Evans-Auxiliaren; **B:** Struktur konventioneller Evans-Auxiliare (in Klammern die jeweilige Ausgangssubstanz); **C:** Synthese und Struktur 4,4-disubstituierter Auxiliare der zweiten Generation.

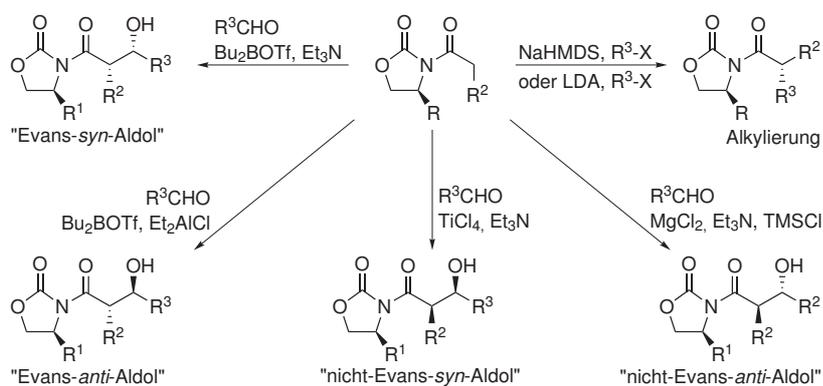
Die direkteste Methode zur Synthese von Oxazolidin-2-onen ist die Umsetzung chiraler α -Aminoalkohole mit Phosgen oder Dialkylcarbonaten, wobei in jüngerer Zeit die zweite Variante bevorzugt wird (Schema 3.2 A). Alkylfunktionalisierte α -Aminoalkohole sind leicht durch Reduktion entsprechender Aminosäuren wie Phenylalanin, Phenylglycin, Valin oder Leucin zugänglich. Einige Aminoalkohole werden zudem großtechnisch erzeugt, wie z. B. Norephedrin. Ihre Umsetzung mit Dimethyl- oder Diethylcarbonat erfolgt basenkatalysiert in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder einem Natriumalkoxid.^[137]

Eine strukturelle Variante der klassischen Evans-Auxiliare sind 4,4-disubstituierte Oxazolidinone, wie beispielsweise die von DAVIES *et al.* entwickelten **SuperQuats**^[138, 139] und das aus Valin zugängliche **DIOZ** nach SEEBACH *et al.*^[140] Ihre Synthese beginnt durch Umsetzung von Grignard-Reagenzien mit α -Aminosäureestern zu Aminoalkoholen. Diese werden in Ethyl- oder Trichlorethylcarbonate überführt und abschließend durch Reaktion mit K_2CO_3 oder NaOH in alkoholischer Lösung cyclisiert (Schema 3.2 C).^[139, 140] Die geminale 4,4-Disubstitution fixiert die Konformation am benachbarten stereogenen Zentrum und erhöht dadurch den Abschirmungseffekt des Substituenten in 5-Position. Vorteilhaft ist ferner die hohe Kristallinität dieser Auxiliare im *N*-acylierten Zustand, weshalb sich Zwischenprodukte häufig durch Umkristallisation reinigen lassen. Zudem vereinfacht ihre geringe Neigung zu Ringöffnungsreaktionen im basischen Milieu die hydrolytische Abspaltung dieser Auxiliare am Ende der Synthese.

Bei der ursprünglich von EVANS *et al.* verwendeten Methode zur *N*-Acylierung wird das Oxazolidinon zunächst durch *n*-Butyllithium lithiiert und greift anschließend nucleophil an einem Carbonsäurechlorid oder -anhydrid an.^[132] Einige neuere Acylierungsmethoden vermeiden die Verwendung von *n*-Butyllithium (Schema 3.2 A). So gelingt die Acylierung von Oxazolidinonen mit verschiedenartig aktivierten Säuren in Gegenwart einer katalytischen Menge 4-DMAP.^[141, 142] Alternativ können die *N*-Acylimide auch durch Reaktion des Oxazolidinons mit gemischten Anhydriden in Gegenwart von Triethylamin und einem geringen Überschuss an Lithiumchlorid erhalten werden.^[143]

Die *N*-Acylimide werden durch Umsetzung mit starken, nicht-nucleophilen Basen wie LDA^[144] oder Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS)^[132] enolisiert. In Gegenwart eines tertiärenamins ist auch eine Enolisierung durch Dibutylbortriflat^[136] oder Titan(IV)chlorid^[145] möglich. Die in allen Fällen mit hoher Diastereoselektivität (*dr* > 100:1) entstehenden *Z*-Enolate können durch eine Vielzahl unterschiedlicher Kohlenstoff-Elektrophile abgefangen werden (Schema 3.3). Im einfachsten Fall erfolgt durch Umsetzung mit Alkylhalogeniden eine diastereoselektive α -Alkylierung. Insbesondere mit NaHMDS erzeugte Natriumenolate erzielen dabei hohe Ausbeuten und Selektivitäten.

Durch Aldolreaktion der Enolate mit Aldehyden sind α -substituierte β -Hydroxyverbindungen zugänglich. Die effizienteste Reaktion erfolgt mit Borenolaten,^[146] die aufgrund der kurzen B-C- und B-O-Bindungen konformativ besonders stark fixiert sind. Daraus resultiert eine überaus hohe und reproduzierbare *syn*-Selektivität der Aldolreaktion.^[136] Bei dieser Reaktion entsteht das sogenannte „Evans-*syn*“-Produkt. Durch Variation der Reaktionsbedingungen sind aber auch die drei übrigen Stereoisomere zugänglich (Schema 3.3). Nach Vorkomplexierung des Aldehyds mit einer sterisch anspruchsvollen Lewisäure wie Et_2AlCl verläuft die Aldol-Reaktion mit dem Borenolat *anti*-selektiv („Evans-*anti*“-Produkt).^[135] Andererseits erfolgt unter Verwendung von Titan-Enolaten eine chelatkon-

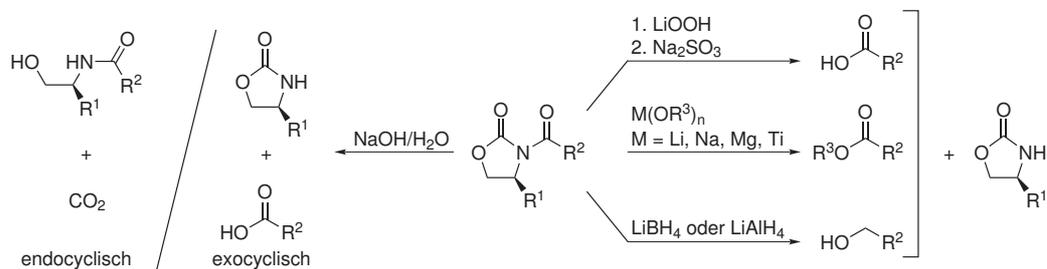


Schema 3.3: Diastereoselektive Alkylierung bzw. Aldol-Reaktion; Abhängigkeit der relativen Konfiguration des Produkts vom verwendeten Enolisierungsreagenz.

trollierte Reaktion, die *syn*-selektiv das zum Bor-Enolat-Produkt entgegengesetzt konfigurierte, sogenannte „nicht-Evans-*syn*“-Produkt ergibt.^[147, 148] Das entsprechende *anti*-Diastereomer („nicht-Evans-*anti*“) kann durch MgCl_2 - oder $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -katalysierte Aldolreaktion in Gegenwart von TMSCl erhalten werden.^[149, 150] Mechanistischen Studien zufolge ist dabei die Silylierung des Metall-Enolats entscheidend für den katalytischen Prozess. In einem Gleichgewicht aus Aldol- und retro-Aldolreaktion wird bevorzugt das *anti*-Aldol-Produkt silyliert. Diese Silylierung wiederum verlagert das Gleichgewicht zur Aldolproduktseite. Ein Mukaiyama-Aldol-Additionsmechanismus über eine Silylenolether-Zwischenstufe kann ausgeschlossen werden, da ein gesondert synthetisiertes Silylketenacetal unter den genannten Reaktionsbedingungen nicht reaktiv ist.^[149, 150]

Generell sind durch diastereoselektive konjugate Addition von Organocupraten an α, β -ungesättigte *N*-Acyloxazolidinone auch β -verzweigte Produkte zugänglich.^[151, 152] Ebenso ist der umgekehrte Fall bekannt – eine konjugate Addition nucleophiler Oxazolidinon-Substrate an α, β -ungesättigte Verbindungen. Ein Beispiel dafür ist die Addition eines Titan-Enolats an Michael-Akzeptoren.^[153]

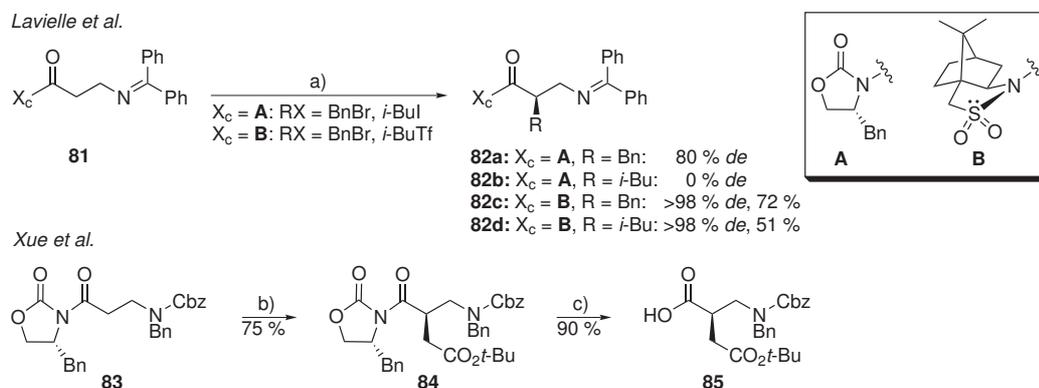
Die Abspaltung des Auxiliars vom gewünschten Reaktionsprodukt kann auf unterschiedliche Weise erfolgen (Schema 3.4). In wässriger Alkalihydroxidlösung verläuft die Reaktion häufig nicht regioselektiv, da neben der gewünschten Spaltung der exocyclischen Imidbindung auch eine Öffnung des Oxazolidinonrings unter Decarboxylierung erfolgt (endocyclische Reaktion). Durch Verwendung von Lithiumhydroperoxid als Reagenz wird hingegen eine hohe exocyclische Regioselektivität erreicht.^[154] Die zunächst entstehende Persäure wird anschließend mit Natriumsulfit zur Carbonsäure reduziert. Durch Umsetzung mit Lithium- oder Natriumalkoholaten wird anstelle der freien Carbonsäure ein entsprechender Ester erhalten.^[132, 144] Auch Magnesium-^[155] und Titanalkoholate^[156, 157] können als Abspaltungsreagenzien eingesetzt werden. Die reduktive Abspaltung des Oxazolidinons mit Lithiumboranat^[158–160] oder Lithiumalanat^[161] bietet einen Zugang zu chiralen Alkoholen. Da der Oxazolidinon-Ring bei allen drei vorgestellten Abspaltungsvarianten erhalten bleibt, kann das Auxiliar jeweils erneut verwendet werden.



Schema 3.4: Varianten zur selektiven Abspaltung des Auxiliars vom Substrat.

3.3.2.2. Alkylierung von β -Alanin

Der formal direkteste Weg zur Synthese α -substituierter β -Aminosäuren ist die Alkylierung von β -Alanin (siehe Seite 41, Schema 3.1, Variante A1). Entscheidend für den Erfolg dieser Reaktion ist die Auswahl einer geeigneten Aminoschutzgruppe. In ersten Studien erprobten LAVIELLE *et al.* die Umsetzung von unterschiedlich *N*-geschützten β -Alanin-Derivaten in Verbindung mit dem Oppolzer-Sultam **B** als chiralem Auxiliar und Carboxylschutzgruppe (Schema 3.5, oben).^[162] Die Umsetzung eines diacylgeschützten *N*-Boc-*N*-Benzoyl- β -Alanin-Derivats mit LDA führt zur β -Eliminierung. Auch die Alkylierung des Lithium-Dianions von einfach *N*-Boc-geschütztem β -Alanin gelingt nicht. Erfolgreich verläuft hingegen die Alkylierung von Lithiumenolaten der Benzophenonimine **81**. Neben dem Oppolzer-Sultam **B** wurde auch das Evans-Auxiliar **A** erfolgreich eingesetzt, das Sultam induziert jedoch eine höhere Diastereoselektivität.



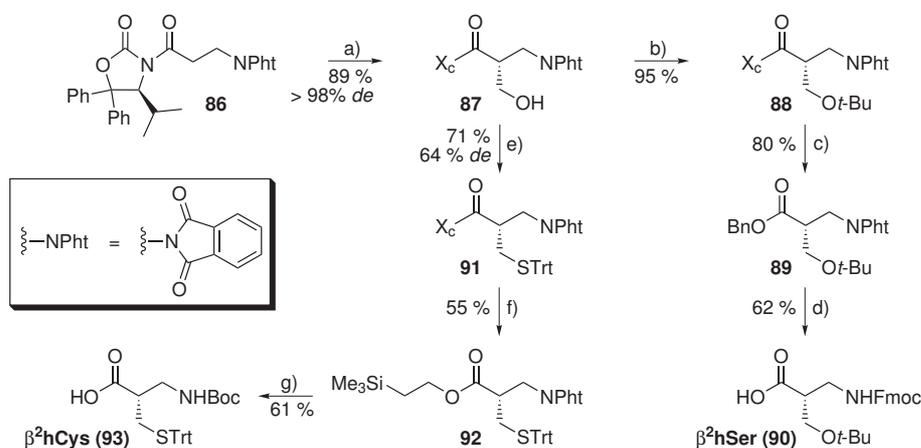
Schema 3.5: Einführung der Aminosäureseitenkette durch Alkylierung eines geschützten β -Alanin-Derivats: Synthese von β^2 hPhe und β^2 hLeu nach LAVIELLE *et al.*,^[162] sowie von β^2 hAsp nach XUE *et al.*^[163] a) 1. LDA, -78°C , THF ($X_c = \mathbf{B}$: THF/DMPU); 2. RX, -78°C b) 1. LDA, -78°C , THF; 2. $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -30^\circ\text{C}$; c) $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, 0°C .

Ausgehend von *N*-Benzyl-*N*-Cbz-geschütztem β -Alanin gelang XUE *et al.* die Darstellung von (*R*)- β^2 -Homaspargat **85** (Schema 3.5, unten).^[163] Das mit LDA gebildete Lithiumenolat von **83** wird dazu mit dem Elektrophil *tert*-Butylbromacetat umgesetzt. Die diastereoselektive Alkylierung wird durch ein von D-Phenylalanin abgeleitetes Evans-Auxiliars vermittelt.

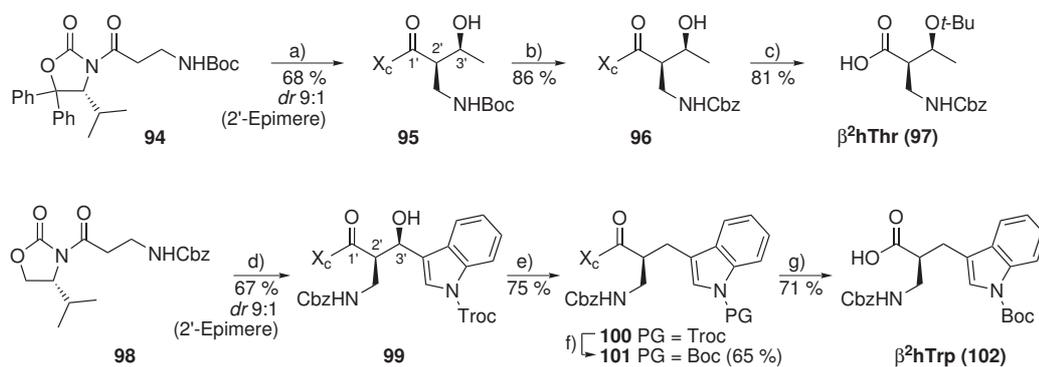
SEEBACH und Mitarbeiter wählten eine diastereoselektive Aldolreaktion mit Formaldehyd als direkte Route zur Einführung der Hydroxymethylen-Seitenkette von β^2 -Homoserin (siehe Schema 3.6).^[164] Die Ausgangsverbindung ist *N*-Phthaloyl- β -alanin, das zunächst als Säurechlorid aktiviert und dann mit dem Auxiliar **DIOZ** zu **86** verknüpft wird. Das entsprechende Titanenolat reagiert mit 1,3,5-Trioxan als Formaldehydquelle in einer Al-

dolreaktion zum diastereomerenreinen „nicht-Evans“-Additionsprodukt **87**. Nach Einführung einer *tert*-Butyletherschutzgruppe wird das Auxiliar abgespalten. Eine Umsetzung mit Lithiumhydroperoxid führt zur teilweisen Öffnung des Phthalimids und verhindert dadurch die Trennung der Reaktionsprodukte. Eine Behandlung von **88** mit Lithiumbenzylalkoholat ermöglicht hingegen die saubere Abspaltung des β^2 -Homoserins als Benzylester **89**. Die Reaktion muss bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt werden, da der entstehende Ester **89** bei höherer Temperatur teilweise epimerisiert. Durch Umsetzung von **89** mit Ethylendiamin in *n*-Butanol kann die Phthaloylschutzgruppe selektiv in Gegenwart des Benzylesters abgespalten werden. Anschließende Hydrogenolyse des Benzylesters und Fmoc-Schutz der Aminofunktion ergibt (*R*)-Fmoc- β^2 hSer(*t*-Bu)-OH (**90**).

Das Hydroxymethylierungsprodukt **87** stellt darüber hinaus ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Synthese von β^2 -Homocystein dar.^[164] Dazu wird der Alkohol **87** unter modifizierten Mitsunobu-Bedingungen mit Tritylmercaptan, Tri-*n*-butylphosphin und Azodicarbonyldipiperidid (ADDP) zum Thioether **91** umgesetzt. Zwar erfolgt die Reaktion unter teilweiser Epimerisierung (*dr* 82:18), aber die Diastereomere können chromatographisch getrennt werden. Da ein Benzylester mit der Tritylschutzgruppe inkompatibel wäre, wird das erhaltene β^2 -Aminosäurederivat analog als Trimethylsilylethylester **92** abgespalten. Abschließend wird die Aminofunktion vom Phthalimid zum *tert*-Butylcarbamat umgeschützt und die Carboxylschutzgruppe fluoridvermittelt entfernt. Als Endprodukt entsteht (*R*)-Boc- β^2 hCys(Trt)-OH (**93**).



Schema 3.6: Einführung der Aminosäureseitenkette durch Aldolreaktion mit Formaldehyd (Hydroxymethylierung): Synthese von β^2 hSer und β^2 hCys nach SEEBACH *et al.*^[164] a) 1. $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; 2. 1,3,5-Trioxan, TiCl_4 ; b) Isobuten, $[\text{H}_2\text{SO}_4]$, CH_2Cl_2 , RT, 4 d; c) BnOLi , THF, $-30\text{ }^\circ\text{C}$; d) 1. $(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, *n*-BuOH, RT; 2. H_2 , Pd/C, MeOH, RT; 3. FmocOSu, Na_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT; e) $(n\text{-Bu})_3\text{P}$, TrtSH, ADDP, THF, RT; f) *n*-BuLi/ $(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -30\text{ }^\circ\text{C}$; g) 1. $(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, *n*-BuOH, RT; 2. Boc_2O , MeOH/Dioxan, RT; 3. $(n\text{-Bu})_4\text{F}$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.



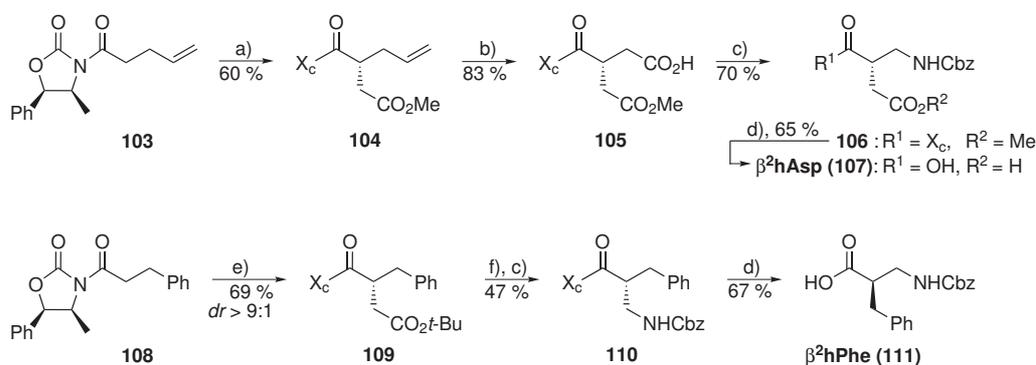
Scheme 3.7: Einführung von Aminosäuresideketten durch diastereoselektive Aldolreaktion: Synthese von β^2 hThr und β^2 hTrp nach SEEBACH *et al.* [126] a) 1. $(n\text{-Bu})_2\text{BOTf}$ (2.2 Äq.), Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C ; 2. MeCHO , -78°C ; b) 1. TFA, CH_2Cl_2 , 0°C ; 2. CbzCl , NaHCO_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, RT; c) 1. Isobuten, $[\text{H}_2\text{SO}_4]$, CH_2Cl_2 , RT; 2. $(n\text{-Bu})_4\text{NOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; d) 1. $(n\text{-Bu})_2\text{BOTf}$ (2.2 Äq.), Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C ; 2. $[(1\text{-Troc})\text{-Indol-3-yl}]\text{CHO}$, -78°C ; e) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , 0°C ; f) 1. Zn -Pulver/ AcOH , RT; 2. Boc_2O , 4-DMAP, CH_3CN ; g) $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, 0°C .

Zur Einführung der beiden stereogenen Zentren in β^2 -Homothreonin verwenden SEEBACH *et al.* ebenfalls eine Aldoladdition (Schema 3.7, oben). [126] Ausgangssubstanz ist Boc- β -Alanin, das durch Pivaloylchlorid unter Zusatz von Triethylamin als gemischtes Anhydrid aktiviert wird und daraufhin in Gegenwart von LiCl mit dem Auxiliar zum Acylimid **94** reagiert. Während der nachfolgenden Aldolreaktion des Bor-Enolat-Dianions mit Acetaldehyd entsteht neben dem gewünschten Evans-*syn*-Additionsprodukt **95** auch das entsprechende 2'-Epimer im Verhältnis 1:9. Die Aminofunktion wird vom *tert*-Butyl- zum Benzyl-Carbamat umgeschützt, so daß die sekundäre Hydroxylgruppe säurekatalysiert zum *tert*-Butylether umgesetzt werden kann. Durch abschließende Reaktion mit $(n\text{-Bu})_4\text{NOOH}$ wird $(2R,3S)$ -Cbz- β^2 hThr(*t*-Bu)-OH (**97**) vom Auxiliar abgespalten.

Die milden Reaktionsbedingungen der Aldoladdition ermöglichen ferner die Einführung einer indolfunktionalisierten Tryptophan-Seitenkette (Schema 3.7, unten). [126] Die Aldoladdition aromatischer Aldehyde an Acylimid-Enolate des 4,4-disubstituierten Auxiliars DIOZ verläuft jedoch nur mit geringer Diastereoselektivität. Daher wurde in diesem Fall auf ein klassisches, von D-Valin abgeleitetes Evans-Auxiliar zurückgegriffen. Nach Aldoladdition von *N*-Troc-Indol-3-carbaldehyd an das Borenolat von **98** wird das Evans-*syn*-Aldolprodukt **99** durch Umsetzung mit Triethylsilan/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ desoxygeniert. Das im Produkt **100** enthaltene Trichlorethylcarbamat wird durch Reaktion mit Zn/AcOH gespalten und das freie Amin daraufhin als *tert*-Butylcarbamat **101** geschützt. Anschließende Abspaltung des Auxiliars mit Lithiumhydroperoxid ergibt nach reduktiver Aufarbeitung die β^2 -Aminosäure (*S*)-Cbz- β^2 hTrp(Boc)-OH (**102**).

3.3.2.3. Curtius-Abbau substituierter Succinate

β^2 -Aminosäuren können auch durch den einseitigen Curtius-Abbau eines chiralen Bernsteinsäure-Derivats erhalten werden (vgl. Seite 41, Schema 3.1, Variante B1). Die ersten Anwendungen dieses Synthesekonzepts wurden von WYATT *et al.* veröffentlicht.^[165, 166] Im ersten Beispiel wird ein aus (1*R*,2*S*)-Norephedrin abgeleitetes Evans-Auxiliar mit aktivierter Pent-4-ensäure zum Acylimid **103** umgesetzt (Schema 3.8, oben).^[165] Das entsprechende Natriumenolat reagiert mit Bromessigsäuremethylester diastereoselektiv zum Alkylierungsprodukt **104**, welches nach Kristallisation isomerenrein erhalten wird. Die terminale C=C-Doppelbindung wird durch Reaktion mit RuCl₃/NaIO₄ oxidativ gespalten und die erhaltene Carbonsäure **105** mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) in Gegenwart von Benzylalkohol und Triethylamin zum Benzylcarbamat **106** umgesetzt. Bei dieser von YAMADA *et al.* entwickelten Variante der Curtius-Umlagerung wird eine Azidogruppe vom Reagenz DPPA auf die Carbonsäure übertragen, wodurch ein Acylazid entsteht. Carbonsäureaktivierung und nucleophile Substitution erfolgen in einem Schritt.^[167] Nach thermischer N₂-Abspaltung wird das als Produkt einer Sextettumlagerung entstehende Isocyanat durch Benzylalkohol zum Benzylcarbamat **106** abgefangen. Abschließend wird durch Umsetzung von **106** mit LiOOH sowohl das Evans-Auxiliar abgespalten, als auch der Methyl ester verseift. Als Endprodukt entsteht die Aminosäure (*S*)-Cbz- β^2 hAsp-OH (**107**).

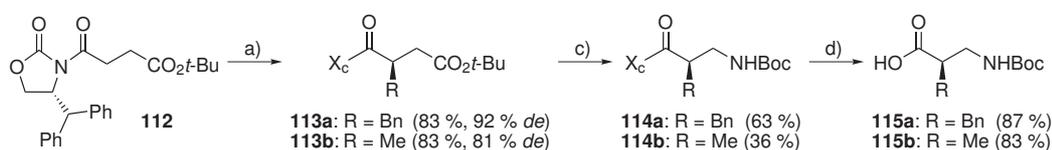


Schema 3.8: Aminomethylierung durch Alkylierung und nachfolgende Curtius-Umlagerung: Synthese von β^2 hAsp und β^2 hPhe nach WYATT *et al.*^[165, 166] a) 1. NaHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 2. BrCH₂CO₂Me, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -15\text{ }^\circ\text{C}$; b) RuCl₃, NaIO₄, CH₃CN, CCl₄, H₂O, RT; c) DPPA, Et₃N, BnOH, Toluol, Rückfluß; d) LiOH/H₂O₂, H₂O/THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; e) 1. NaHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 2. BrCH₂CO₂*t*-Bu; f) TFA, RT, 1 h.

Die analoge Synthese von β^2 -Homophenylalanin beginnt mit dem aus 3-Phenylpropionsäure erhaltenen Acylimid **108** (Schema 3.8, unten).^[166] Dessen Natriumenolat wird mit Bromessigsäure-*tert*-butylester zum Alkylierungsprodukt **109** umgesetzt, wobei das Diastereomerenverhältnis mit $dr \geq 9:1$ angegeben wird. Der *tert*-Butylester **109** wird durch

Behandlung mit TFA gespalten und die freie Carbonsäure wie zuvor beschrieben zum Urethan **110** abgebaut. Nach LiOOH-vermittelter Abspaltung des Auxiliars wird (*S*)-Cbz- β^2 hPhe-OH (**111**) erhalten.

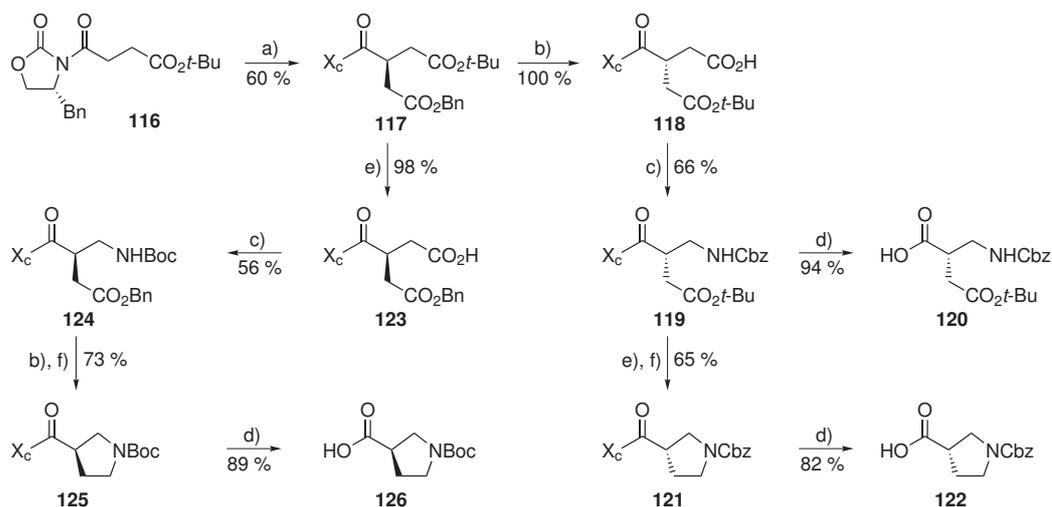
In ihrer Synthese von β^2 hAla und β^2 hPhe gehen SIBI *et al.* von Bernsteinsäuremono-*tert*-butylester aus, der DCC/LiCl-vermittelt mit einem modifizierten Evans-Auxiliar zur difunktionalisierten Bernsteinsäure **112** verknüpft wird (Schema 3.9).^[168] Das Acylimid **112** wird durch Behandlung mit NaHMDS in das *Z*-Enolat überführt und daraufhin durch die reaktiven Alkylhalogenide Benzylbromid bzw. Methyljodid elektrophil angegriffen. Während das Natriumenolat bei Temperaturen unterhalb von $-48\text{ }^\circ\text{C}$ stabil ist, erwies sich das entsprechende Lithiumenolat bereits unterhalb von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ als instabil. Die Alkylierungsreaktionen verlaufen vollständig regioselektiv, eine Seitenkettenalkylierung wird nicht beobachtet. Nach Spaltung der *tert*-Butylester **113a/b** mit TFA werden die freien Carbonsäuren einem klassischen, dreistufigen Curtius-Abbau unterzogen. Darin werden die Säuren zunächst als gemischte Anhydride aktiviert und anschließend mit Natriumazid in wässriger Lösung zu den Acylaziden umgesetzt. Diese Intermediate werden in Toluol aufgenommen und enthaltene Wasserreste werden durch azeotrope Destillation entfernt. In der Siedehitze lagern sich die Acylazide zu den Isocyanaten um und werden durch *tert*-Butanol als *tert*-Butylcarbamate **114a/b** abgefangen. Die Abspaltung der Endprodukte (*R*)-Boc- β^2 hPhe-OH (**115a**) und (*R*)-Boc- β^2 hAla-OH (**115b**) erfolgt unter Standardbedingungen mit Lithiumhydroperoxid.



Schema 3.9: Chirales Succinat als β^2 -Aminosäure-Vorläufer: Synthese von β^2 hAla und β^2 hPhe nach SIBI *et al.*^[168] a) 1. NaHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 2. BnBr oder MeI, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -48\text{ }^\circ\text{C}$; b) TFA, CH_2Cl_2 , RT; c) 1. ClCO_2Et , Et_3N , Aceton, $0\text{ }^\circ\text{C}$; 2. NaN_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$; 3. Toluol/*t*-BuOH, Rückfluß; d) $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Das Synthesekonzept des „chiralen Succinats“ verwenden STONCIUS *et al.* zur Darstellung weiterer funktionalisierter β^2 -Aminosäuren (Schema 3.10).^[169] Die Ausgangssubstanz **116** wird durch direkte Umsetzung des lithiierten Auxiliars mit Bernsteinsäureanhydrid und anschließenden Schutz der freien Carbonsäure als *tert*-Butylester aufgebaut. Damit entfällt die nicht unproblematische Synthese von Mono-*tert*-butylsuccinat. Das Natriumenolat von **116** wird bei $-95\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Bromessigsäurebenzylester umgesetzt. Der Reaktionsmischung zugesetztes Natriumiodid überführt das Alkylbromid *in situ* in das reaktivere Alkyljodid. Dadurch verkürzt sich die Reaktionszeit von mehreren Tagen auf we-

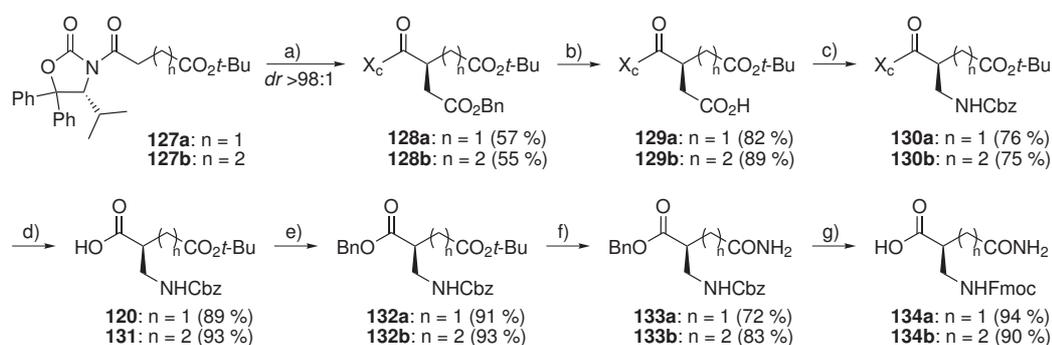
nige Stunden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes wurden Signale verschiedener Regioisomere identifiziert, bei denen es sich gemäß massenspektrometrischer Untersuchungen unter anderem um Seitenkettenalkylierungsprodukte handelt. Eine Reinigung durch Chromatographie und Kristallisation ergibt jedoch isomerenreines **117**. Die drei Carbonsäurefunktionen dieses Moleküls sind orthogonal geschützt. Daher werden durch selektive Spaltung des *tert*-Butyl- oder Benzylesters und einen nachfolgenden Curtius-Abbau der jeweiligen freien Carbonsäure **118** und **123** beide Enantiomere von β^2 -Homoaspartat erhalten. Die verbliebenen *tert*-Butyl- bzw. Benzylester in den Verbindungen **120** und **124** können wiederum selektiv gespalten werden. Die freien Carbonsäuren werden durch Reduktion mit $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ zu den entsprechenden Pyrrolidinen **121** und **125** cyclisiert, so daß nach Abspaltung des Auxiliars die beiden Enantiomere **122** und **126** von β^2 -*iso*-Prolin (β -Prolin) erhalten werden. Somit sind ausgehend von dem Produkt einer einzigen Alkylierung (**117**) vier unterschiedliche β^2 -Aminosäuren zugänglich.



Schema 3.10: Chirales Succinat als gemeinsamer Vorläufer von (*R*)- und (*S*)- β^2 hAsp, sowie von (*R*)- und (*S*)- β^2 -*iso*-Prolin (STONCIUS *et al.*).^[169] a) 1. NaHMDS, THF, -78°C ; 2. $\text{BrCH}_2\text{-CO}_2\text{Bn}/\text{NaI}$, $-95^\circ\text{C} \rightarrow -78^\circ\text{C}$; b) H_2 , Pd/C, EtOAc, RT; c) 1. ClCO_2Et , Et_3N , THF, $-15^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2. NaN_3 , H_2O , 0°C ; 3. Toluol, **118**: BnOH, **123**: *t*-BuOH, Rückfluß; d) $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, 0°C ; e) TFA, CH_2Cl_2 , RT; f) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

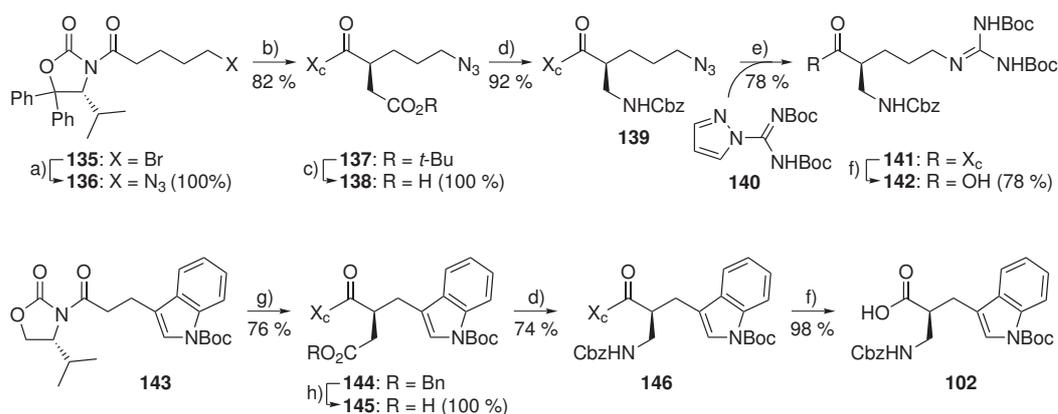
Im gleichen Zeitraum wie STONCIUS *et al.* veröffentlichten SEEBACH und Mitarbeiter ihre Synthese von β^2 -Homoaspartat, β^2 -Homoglutamat, β^2 -Homoasparagin und β^2 -Homoglutamin (Schema 3.11).^[170] Das von ihnen verwendete (*R*)-DIOZ-Auxiliar wird zunächst durch LiCl-vermittelte Reaktion mit gemischten Pivaloyl-Anhydriden von Mono-*tert*-butylsuccinat bzw. Mono-*tert*-butylglutarat *N*-acyliert. Die Lithiumenolate der *N*-Acyloxazolidinone **127a/b** reagieren mit Iodessigsäurebenzylester zu den Alkylierungs-

produkten **128a/b**. Die nachfolgende Hydrogenolyse der Benzylester **128a/b** erfolgt in trockenem THF und muß nach sorgfältiger Beobachtung des Reaktionsfortschritts rechtzeitig beendet werden. Andernfalls wird auch der Fünfring des Auxiliars unter Decarboxylierung geöffnet. Die Carbonsäuren **129a/b** werden durch Curtius-Abbau in die Cbz-geschützten β^2 -Aminosäurederivate **130a/b** überführt. Die Abspaltung des Auxiliars mit LiOOH ergibt (*S*)-Cbz- β^2 hAsp(*Ot*-Bu)-OH (**120**) und (*S*)-Cbz- β^2 hGlu(*Ot*-Bu)-OH (**131**). Zur Synthese der entsprechenden Seitenkettenamide werden zunächst die freien Carbonsäuren **120** und **131** in die Benzylester **132a/b** überführt – eine direkte Abspaltung dieser Benzylester vom Auxiliar durch Behandlung mit LiOBn führt zu teilweiser Epimerisierung. Die *tert*-Butylester in den Seitenketten von **132a/b** werden sauer gespalten, gefolgt von einer CDI-vermittelten Kupplung der freien Carbonsäuren mit Ammoniak zu den Amiden **133a/b**. Sowohl der Benzylester, wie auch die Cbz-Schutzgruppe werden hydrogenolytisch gespalten und die freien Aminosäuren in die Fmoc-geschützten Endprodukte (*S*)-Fmoc- β^2 hAsn-OH (**134a**) und (*S*)-Fmoc- β^2 hGln-OH (**134b**) umgewandelt.



Schema 3.11: Chirales Succinat bzw. Glutarat: Synthese von β^2 hAsx und β^2 hGlx nach SEEBACH *et al.*^[170] a) 1. LiHMDS, -78°C ; 2. $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -50^\circ\text{C}$; b) H_2 , Pd/C, THF, RT, 1 h; c) DPPA, Et_3N , BnOH, Toluol, 110°C ; d) LiOH/ H_2O_2 , THF/ H_2O , 0°C ; e) BnBr, NaHCO_3 , (*n*-Bu) $_4\text{NI}$, DMF, RT, 20 h; f) 1. TFA, CH_2Cl_2 , TES, RT; 2. CDI, THF, RT; 3. $\text{NH}_3(\text{g})$; g) 1. H_2 , Pd/C, MeOH, RT; 2. FmocOSu, Na_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT.

Ebenfalls mit Hilfe einer Curtius-Umlagerung synthetisierten SEEBACH *et al.* die Aminosäuren β^2 -Homoarginin^[171] und β^2 -Homotryptophan (Schema 3.12).^[172] Ausgangsmaterial zum Aufbau der Argininseitenkette ist das durch nucleophile Substitution aus dem Alkylbromid **135** erhaltene Alkylazid **136**. Dieses wird zunächst mit *tert*-Butylbromacetat als Elektrophil diastereoselektiv alkyliert. Nach Curtius-Abbau der entschützten Carbonsäure **138** zum Benzylcarbamat **139** wird die darin enthaltene Azidofunktion unter Staudinger-Bedingungen in das entsprechende Amin überführt. Die Aminofunktion wird *in situ* mit dem Pyrazol **140** abgefangen und zur Boc-geschützten Guanidino-Verbindung **141** umgesetzt. Eine Abspaltung des Auxiliars ergibt (*S*)-Cbz- β^2 hArg(Boc) $_2$ -OH (**142**).



Schema 3.12: Synthese von β^2 hArg (**142**) und β^2 hTrp (**102**) nach SEEBACH *et al.* [171, 172] a) NaN₃, DMF, RT; b) 1. NaHMDS, THF, -78 °C; 2. BrCH₂CO₂*t*-Bu; c) TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -10 °C → 0 °C; d) DPPA, Et₃N, BnOH, Toluol, Rückfluß; e) PPh₃, **140**, THF/H₂O, RT; f) LiOH/H₂O₂, H₂O/THF, 0 °C → RT; g) 1. NaHMDS, THF, -78 °C; 2. BrCH₂CO₂Bn; h) H₂, Pd/C, abs. THF, 4 h, RT.

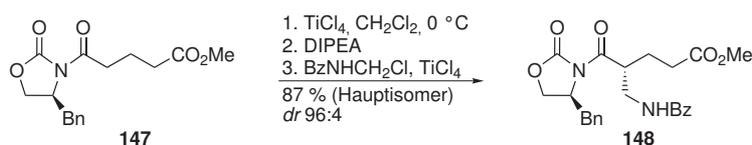
Die Azidofunktion kann somit als wertvoller Amino- und Guanidinogruppenvorläufer angesehen werden, da sie unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen chemisch inert und stabil ist.

Alternativ zu der in Schema 3.7 auf Seite 47 skizzierten Synthese von β^2 -Homotryptophan kann auch das Boc-geschützte Indolderivat **143** als Vorläufermolekül dienen (siehe Schema 3.12, unten).^[170] Die Boc-Schutzgruppe ist kompatibel zu den basischen Bedingungen der Enolatbildung mit NaHMDS und der anschließenden Carboxymethylierung mit Bromessigsäurebenzylester als Elektrophil. Zwar wird der neu eingeführte Benzylester orthogonal zur Boc-Schutzgruppe durch Palladium-katalysierte Hydrogenolyse gespalten. Da der Fünfring eines DIOZ-Auxiliars jedoch unter diesen Reaktionsbedingungen geöffnet wird, muss auf ein klassisches Evans-Auxiliar zurückgegriffen werden. Bei längerer Reaktionsdauer oder in einem polaren Lösungsmittelgemisch wird zudem die Doppelbindung innerhalb des Indolfünfrings von **145** hydriert. Die Hydrierungsreaktion muss daher in absolutem THF durchgeführt und der Reaktionsfortschritt sorgfältig kontrolliert werden. Curtius-Abbau der freien Carbonsäure **145** und anschließende Abspaltung des Auxiliars ergibt in guter Ausbeute die geschützte Aminosäure (*S*)-Cbz- β^2 hTrp(Boc)-OH (**102**).

3.3.2.4. Amidomethylierung durch Mannich-Reaktion

Titan-Enolate von *N*-Acyloxazolidinonen können in einer Mannich-artigen Reaktion mit Elektrophilen umgesetzt werden, die einem [NH₂CH₂]⁺-Syntheseäquivalent entsprechen.

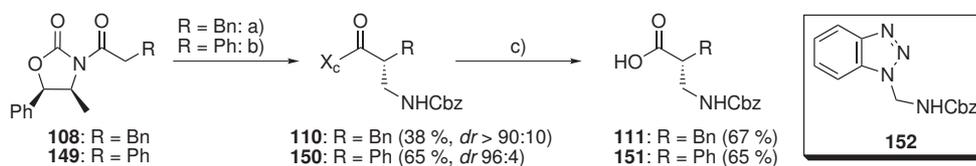
Durch eine derartige diastereoselektive Aminomethylierungsreaktion werden α -unsubstituierte Carbonsäuren auf direktem Weg in β^2 -Aminosäuren überführt (vgl. Seite 41, Schema 3.1, Variante B2). Ein erstes Beispiel ist der von EVANS *et al.* durch Umsetzung des Titan-Enolats von **147** mit *N*-(Chlormethyl)benzamid erhaltene β^2 -Homoglutamat-Vorläufer **148** (Schema 3.13).^[145] Unter Anwendung der gleichen Methode synthetisierten SEEBACH *et al.* und später auch ROBERTS *et al.* die alkylsubstituierten Aminosäuren β^2 -Homoalanin, β^2 -Homoleucin, β^2 -Homophenylalanin und β^2 -Homovalin.^[108, 173, 174]



Schema 3.13: Erste Synthese eines β^2 -Aminosäurevorläufers durch Amidomethylierung nach EVANS *et al.*^[145]

Das Amidomethylierungsreagenz *N*-(Chlormethyl)benzamid hat jedoch zwei Nachteile: Zum einen ist diese Substanz vergleichsweise instabil und zum anderen lässt sich ein damit eingeführtes Benzoylamid nur in refluxierender Mineralsäure hydrolysieren. Der *N*-Benzoylschutz ist somit inkompatibel zu (säure)empfindlichen funktionellen Gruppen. Mit Hilfe alternativer Mannich-Reagenzien kann jedoch stattdessen eine Cbz-geschützte Aminomethyleneinheit eingeführt werden. Als erste verwendeten WYATT *et al.* derartige Reagenzien in der β^2 -Aminosäuresynthese (siehe Schema 3.14).^[166] In Anwesenheit eines α -Arylsubstituenten kann ein entsprechendes Lithiumenolat mit dem Benzotriazol-Derivat **152** umgesetzt werden. Die Cbz-geschützte Aminomethyleneinheit wird dabei diastereoselektiv und in guter Ausbeute eingeführt. In Abwesenheit einer α -Arylgruppe ist die Reaktivität des Benzotriazols **152** jedoch gering. α -Alkylsubstituierte Titan-Enolate reagieren zwar mit dem alternativen Mannich-Elektrophil CbzNHCH₂OAc, das gewünschte Produkt wird jedoch nur in geringer Ausbeute erhalten.

Abhilfe verschafft ein von EVANS entwickeltes Mannich-Reagenz, das als Abgangsgruppe anstelle von Acetat eine Methoxyfunktion enthält.^[175] Durch Umsetzung von Titan-



Schema 3.14: Synthese von β^2 hPhg und β^2 hPhe durch Amidomethylierung nach WYATT *et al.*^[166] a) TiCl₄, DIPEA, CbzNHCH₂OAc, CH₂Cl₂, 20 °C; b) 1. LDA, THF, -78 °C, 2. **152**; c) LiOH/H₂O₂, H₂O/THF, 0 °C.

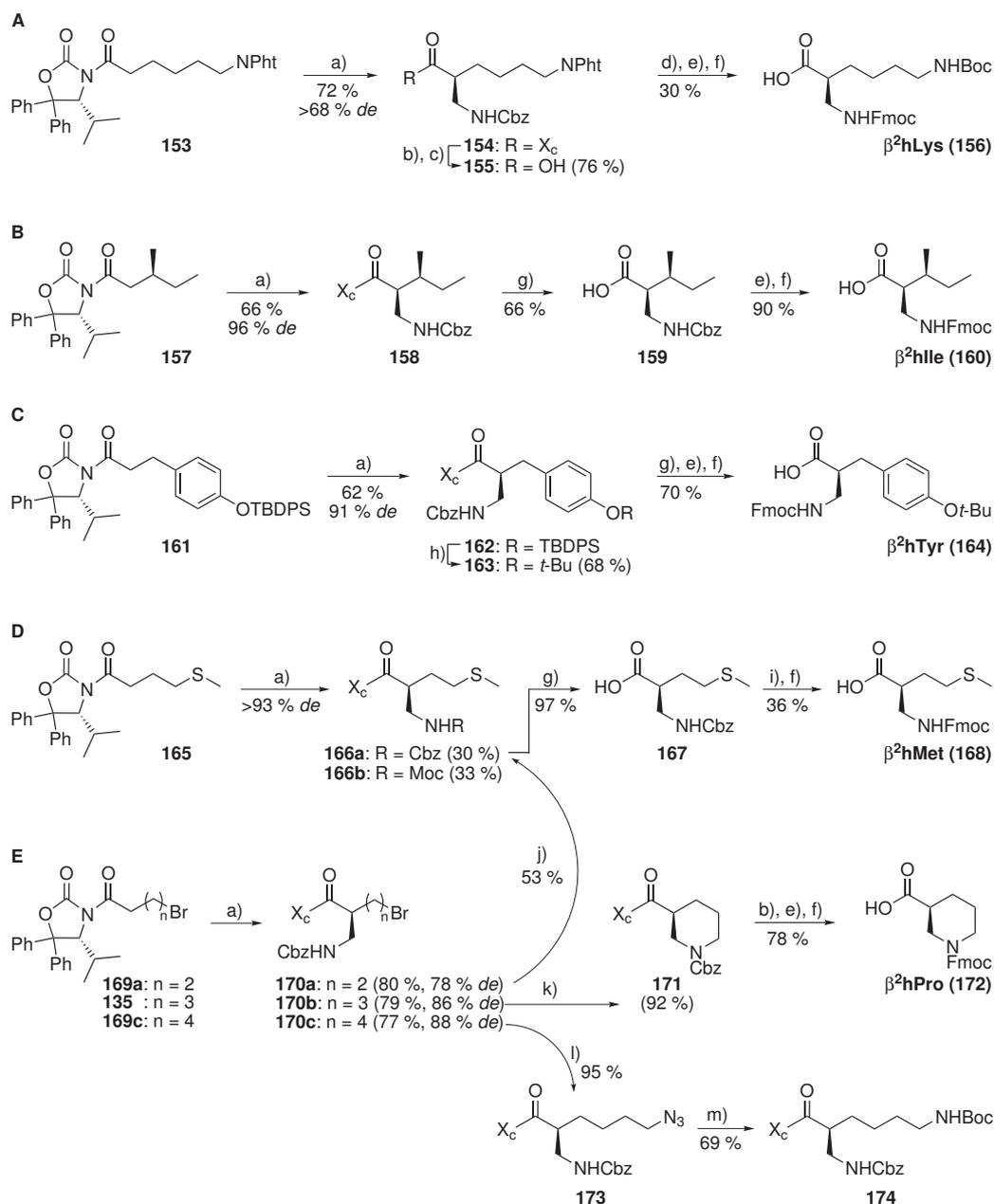
Enolaten mit diesem *N*-Methoxymethylbenzylcarbammat (CbzNHCH₂OMe) werden unter vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen hohe Ausbeuten erzielt. Damit eröffnet sich ein direkter Zugang zu vielfältig funktionalisierten β^2 -Aminosäuren (siehe Schema 3.15). Die hohe Lewis-Acidität des Enolisierungsreagenz TiCl₄ verhindert jedoch eine erfolgreiche Amidomethylierungsreaktion in Gegenwart säurelabiler Funktionen.^[170] Seitenketten-Schutzgruppen, wie sie für Festphasenpeptidsynthesen nach der Fmoc/*t*-Bu-Strategie erforderlich sind, müssen daher nachträglich eingeführt werden.

Ein Beispiel für diesen Umstand ist die von der Arbeitsgruppe SEEBACH beschriebene Synthese von β^2 -Homolysin (Schema 3.15A).^[114] Da die Reaktionsbedingungen einer Enolisierung mit Titan(IV)chlorid generell mit Carbamatschutzgruppen inkompatibel sind, beginnt die Synthese mit dem *N*^ε-Phthalimid-geschützten Homolysin-Vorläufer **153**. Auf eine diastereoselektive Amidomethylierung folgt die Abspaltung der Aminosäure vom Auxiliar durch Behandlung mit LiOOH. Wie bereits erwähnt, wird unter den basischen Reaktionsbedingungen auch der Phthalimidring hydrolytisch geöffnet. Da ein offenkettiges Phthalsäuremonoamid-Intermediat nur schwer abspaltbar ist, wird der Phthalimid-Fünfring zunächst mit Hilfe des Kupplungsreagenz CDI wieder geschlossen. Anschließende Hydrazinolyse führt zur glatten Spaltung des Phthalimids **155**, woraufhin die freie ϵ -Aminogruppe als *tert*-Butylcarbammat geschützt wird. Eine Umschützung der Cbz-geschützten β -Aminofunktion führt zum Endprodukt (*S*)-Fmoc- β^2 hLys(Boc)-OH (**156**).

Auch in Gegenwart des im Isoleucin-Vorläufer **157** enthaltenen zweiten stereogenen Zentrums erfolgt die entsprechende Amidomethylierungsreaktion hochgradig diastereoselektiv (Schema 3.15B).^[176] Das stabile DIOZ-Auxiliar kann durch Reaktion von **158** mit NaOH in einem Wasser/THF/MeOH-Lösungsmittelgemisch abgespalten werden. Dies erfordert jedoch eine Reaktionszeit von 24 h. Als Nebenprodukt entstehen größere Mengen des Methylesters, wodurch die Ausbeute an **159** moderat ausfällt. Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe und nachfolgender Fmoc-Schutz führt zu (*2S,3S*)-Fmoc- β^2 hIle-OH (**160**).

Da auch *tert*-Butylether gegenüber TiCl₄ nicht stabil sind, wird für die Synthese von β^2 -Homotyrosin der *tert*-Butyldiphenylsilyl-geschützte Vorläufer **161** verwendet (Schema 3.15C).^[176] Die fluoridlabile Silylschutzgruppe kann nach erfolgter Amidomethylierung durch Umsetzung mit TBAF selektiv entfernt werden. Das freie Phenol wird anschließend in einer säurekatalysierten Reaktion mit Isobuten als *tert*-Butylether verkappt. Interessanterweise kann diese β -Aminosäure mit Hilfe einer NaOH-Lösung rasch und in hoher Ausbeute vom Auxiliar abgespalten werden. Umschützung der Aminogruppe ergibt (*S*)-Fmoc- β^2 hTyr(*t*-Bu)-OH (**164**).

Im Verlauf der Amidomethylierung des Methylsulfanyl-Derivats **165** entsteht neben dem erwarteten Benzylcarbammat **166a** auch das Methylcarbammat **166b** (Schema 3.15D).^[176] Beide Substanzen sind jedoch chromatographisch trennbar. Das Benzylcarbammat **166a**



Schema 3.15: Synthese von β^2 hLys, β^2 hIle, β^2 hTyr, β^2 hMet und β^2 hPro durch Amidomethylierung nach SEEBACH *et al.*^[114, 126, 176] a) 1. TiCl_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , -20°C ; 2. $\text{CbzNHCH}_2\text{OCH}_3$; b) $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 0°C ; c) CDI , THF , RT ; d) 1. N_2H_4 , EtOH , RT ; 2. Boc_2O , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, RT ; e) H_2 , Pd/C , THF , RT ; f) FmocOSu , Na_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT ; g) NaOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$, RT ; h) 1. TBAF , THF , RT ; 2. Isobuten , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, CH_2Cl_2 , RT ; i) HBr/AcOH , EtSMe , RT ; j) MeSNa , DMF , RT ; k) NaH , $[(n\text{-Bu}_4)\text{NI}]$, DMF , 70°C ; l) NaN_3 , DMF , RT ; m) H_2 , Lindlar-Kat. , Boc_2O , MeOH , RT .

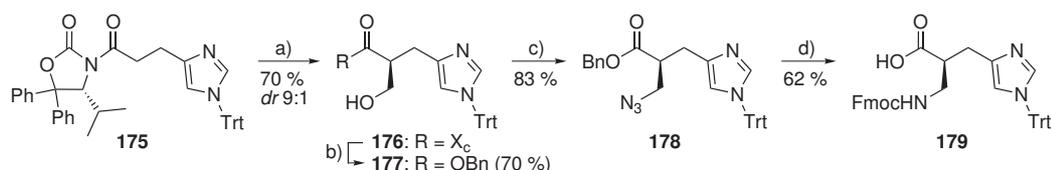
wird in NaOH-Lösung in hoher Ausbeute zur freien Carbonsäure **167** hydrolysiert. Die Cbz-Schutzgruppe dieser schwefelhaltigen Aminosäure kann nicht durch katalytische Hydrierung abgespalten werden. Erfolgreicher verläuft dagegen die Entschützung durch HBr in AcOH. Der Reaktionsmischung zugesetztes EtSMe vermindert als Abfangreagenz die Reaktion der Thioether-Seitenkette mit freigesetztem Benzylbromid zum Sulfoniumsalz. Die freie β^2 -Aminosäure wird durch Ionenaustausch-Chromatographie gereinigt und schließlich in die *N*-geschützte Aminosäure (*S*)-Fmoc- β^2 hMet-OH (**168**) überführt.

Besonders vielseitige β^2 -Aminosäurevorläufer sind die ω -Bromalkylderivate **135** und **169a/c** (Schema 3.15E).^[126] Alle drei Acylimide können unter Standardbedingungen amidomethyliert werden, ohne daß als Folge der Enolisierung mit TiCl₄/Et₃N ein drei-, vier- oder fünfgliedriger Ring entsteht. Eine Br/SCH₃-Substitution durch Umsetzung von **169a** mit MeSNa in DMF führt direkt zum β^2 -Homomethioninvorläufer **166a**. Die analoge Br/N₃-Substitutionsreaktion mit **135** und **169c** führt zu entsprechenden β^2 -Homornithin- und β^2 -Homolysin-Vorläufern. Das Alkylazid **173** wird durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Boc₂O zum Boc-geschützten Amin **174** reduziert. Da das Azid unter Vermittlung eines deaktivierten Lindlar-Katalysators hydriert wird, bleibt die Cbz-Schutzgruppe dieses β^2 -Homolysin-Vorläufers erhalten. Weiterhin bewirkt die Deprotonierung von **170b** mit NaH eine intramolekulare *N*-Alkylierung. Das Cyclisierungsprodukt **171** wird mit LiOOH umgesetzt und nach Schutzgruppenaustausch wird (*S*)-Fmoc- β^2 -Homoprolin (**172**) erhalten. Eine analoge Cyclisierung von **170a** führt zum fünfgliedrigen Pyrrolidinring des entsprechenden β^2 -*iso*-Prolins.

3.3.2.5. Aldolreaktion mit Formaldehyd/nucleophile Substitution

Auch die im Abschnitt 3.3.2.2 vorgestellte Aldoladdition von Formaldehyd an Titanenolate kann zur α -Aminomethylierung von Carbonsäuren verwendet werden. Ein Beispiel ist die Synthese von β^2 -Homohistidin nach SEEBACH *et al.* (Schema 3.16).^[164] Die Anwesenheit eines nucleophilen Stickstoffs in der (1*H*-Imidazolyl)methyl-Seitenkette erschwert den Aufbau dieser Aminosäure. So führt eine Amidomethylierung des Titan-Enolats von **175** durch CbzNHCH₂OMe zu einem komplexen und untrennbaren Gemisch aus gewünschtem Produkt und einer Vielzahl von Nebenprodukten. Ursächlich dafür ist die geringe Reaktivität des Elektrophils und eine damit einhergehende lange Reaktionszeit. Die Reaktion mit dem reaktiveren Elektrophil 1,3,5-Trioxan führt stereoselektiv und in hoher Ausbeute zum Hydroxymethylierungsprodukt **176**. Die Abspaltung vom Auxiliar erfolgt durch Umsetzung mit Benzylalkoholat. Die Alkoholfunktion des Benzylesters **177** wird anschließend durch eine Mitsunobu-Reaktion in das Alkylazid **178** überführt. Falls in umgekehrter Reihenfolge zunächst das Azid erzeugt und danach das Auxiliar abgespalten wird, kommt es unter den basischen Reaktionsbedingungen zu einer Eliminierungsreaktion. Durch ka-

talytische Hydrierung in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle werden in einem Reaktionsschritt sowohl der Benzylalkohol gespalten, als auch die Azidofunktion zum Amin reduziert. Da auch die Tritylschutzgruppe der Seitenkette unter diesen Reaktionsbedingungen nur bedingt stabil ist, muss der Fortschritt der Reaktion sorgfältig kontrolliert werden. Ein abschließender Fmoc-Schutz der freien Aminosäure ergibt als Endprodukt (*S*)-Fmoc- β^2 hHis(Trt)-OH (**179**).



Schema 3.16: Synthese von β^2 hHis nach SEEBACH *et al.* durch Hydroxymethylierung und nachfolgende nucleophile Substitution.^[164] a) 1. TiCl_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , -15°C ; 2. 1,3,5-Trioxan, TiCl_4 , $-30^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; b) BnOLi , THF, 0°C ; c) DIAD, PPh_3 , HN_3 , Benzol, RT; d) 1. H_2 , Pd/C, EtOH, RT; 2. FmocOSu, Na_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$.

3.3.3. Hydropyrimidinone als cyclische β^2 -Aminosäure-Vorläufer

3.3.3.1. Die Selbstregeneration stereogener Zentren (SRS)

Der stereochemische Verlauf einer Reaktion kann entweder durch die asymmetrische Induktion eines chiralen Reagenzes oder durch ein bereits im Substrat enthaltenes stereogenes Zentrum beeinflusst werden. In einem von SEEBACH als „Selbstregeneration von Stereozentren“ (*self regeneration of stereocenters*, SRS) bezeichneten Synthesekonzept wird hingegen das einzelne stereogene Zentrum einer chiralen Ausgangsverbindung zunächst um ein zweites stereogenes Hilfszentrum ergänzt (Abbildung 3.5, **A** \rightarrow **B**).^[177] Die Einführung dieses Hilfszentrums geschieht substratkontrolliert diastereoselektiv, z. B. durch Cyclisierung eines bifunktionalen Edukts **A** ($\text{X}/\text{Y} = \text{OH}, \text{NH}_2, \text{CO}_2\text{H}, \text{CONH}_2$ etc.) mit einem achiralen Aldehyd zu einem cyclischen Acetal **B**. Im nächsten Schritt wird das ursprüngliche stereogene Zentrum entfernt (**B** \rightarrow **C**) und das Intermediat unter dem Einfluß der stereogenen Hilfszentrums diastereoselektiv funktionalisiert (z. B. durch Alkylierung eines Enolats; **C** \rightarrow **D**). Abschließend wird die temporäre Hilfsgruppe wieder entfernt (**D** \rightarrow **E**). Durch

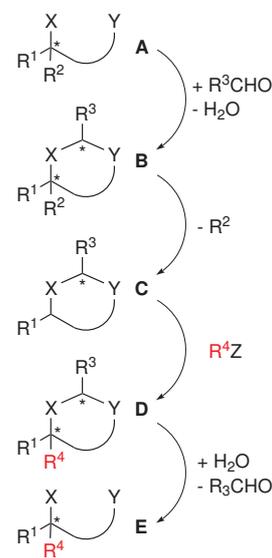
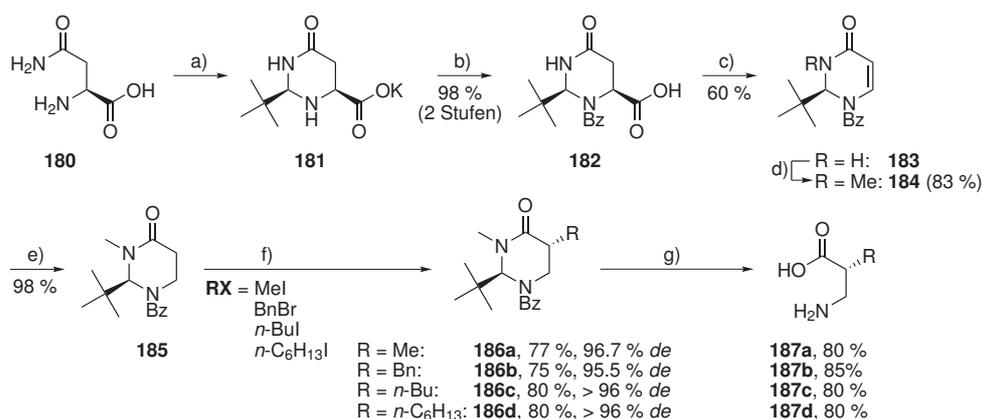


Abbildung 3.5.: Konzept der Selbstregeneration von Stereozentren nach SEEBACH.^[177]

diesen Kunstgriff bestimmt die Konfiguration des stereogenen Zentrums der Ausgangssubstanz den stereochemischen Verlauf der Reaktion, ohne dabei selbst anwesend zu sein. Das Produkt der vierstufigen Reaktionssequenz kann wie das Edukt nur ein einzelnes stereogenes Zentrum enthalten, das jedoch im Vergleich zum Edukt anders substituiert, anders konfiguriert oder sogar an einem anderen Zentralatom lokalisiert sein kann. Chirale Auxiliare oder chirale Reagenzien kommen nicht zum Einsatz.

3.3.3.2. β^2 -Aminosäure-Synthese nach dem SRS-Prinzip

Wie in Schema 3.17 skizziert, kann das SRS-Prinzip auch zur Synthese enantiomerenreiner β^2 -Aminosäuren eingesetzt werden. Als Chiralitätsquelle bietet sich die proteinogene α -Aminosäure L-Asparagin (**180**) an, da sie aufgrund ihrer Seitenkettenfunktionalität bereits ein β -Aminosäure-Gerüst enthält.^[178] Die entsprechende Synthesesequenz geht in Teilen auf KONOPELSKI *et al.* zurück,^[178, 184] wurde jedoch von JUARISTI *et al.* modifiziert und erstmals zur β^2 -Aminosäure-Synthese eingesetzt.^[179, 181] Durch Kondensation von L-Asparagin (**180**) mit Pivalaldehyd entsteht *cis*-selektiv das sechsgliedrige cyclische *N,N*-Acetal **181**. Der Aminostickstoff von **181** wird benzoyliert und das Produkt **182** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Gegenwart einer katalytischen Menge $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ umgesetzt. Dabei erfolgt eine oxidative Decarboxylierungsreaktion, durch welche die Carboxylgruppe entfernt und das ursprüngliche stereogene Zentrum zerstört wird. Der Amidstickstoff des erhaltenen α,β -ungesättigten Dihydropyrimidinons **183** wird durch Methylierung verkappt. Hierfür wird das Amid **183** durch eine starke Base wie LDA oder *n*-Butyllithium

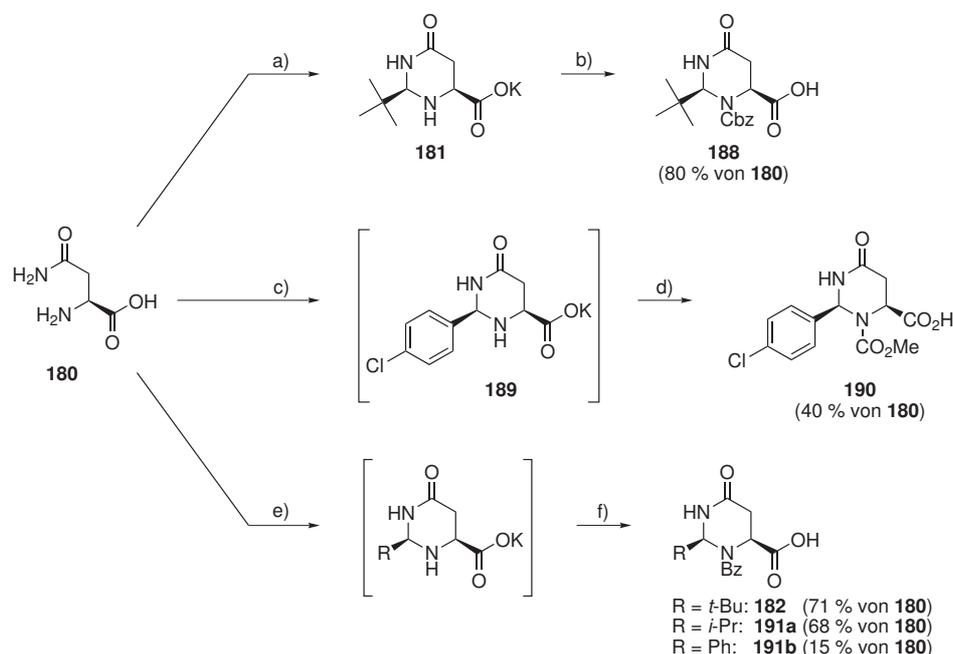


Schema 3.17: β^2 -Aminosäure-Synthese nach dem SRS-Prinzip mit Hilfe von Tetrahydropyrimidin-4-on-Intermediaten.^[178-183] a) 1. $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$; 2. *t*-BuCHO, MeOH, 60 °C; b) PhCOCl , NaHCO_3 , H_2O , 0 °C \rightarrow RT; c) $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]$, Toluol/THF, Pyridin, 0 °C \rightarrow RT, dann $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, \rightarrow 70 °C; d) LDA, MeI, THF, -78 °C \rightarrow RT; e) H_2 (45 atm), Pd/C, EtOAc, 45 °C; f) LDA, RX, THF, -78 °C; g) 6 N HCl in H_2O , 100 °C im verschlossenen Gefäß, dann Dowex[®] 50WX8.

deprotoniert und anschließend mit Iodmethan umgesetzt.^[183] Die Doppelbindung des Dihydropyrimidinons **184** wird unter Palladiumkatalyse und erhöhtem H_2 -Druck hydriert. Das gesättigte Tetrahydropyrimidinon **185** wird durch LDA oder LiHMDS enolisiert und reagiert daraufhin mit Kohlenstoff-Elektrophilen diastereoselektiv zu den Alkylierungsprodukten **186a-d**. Vollständige saure Hydrolyse von **186a-d** ergibt die entsprechenden β^2 -Aminosäuren **187a-d**.^[179, 181, 182]

3.3.3.3. Synthese und Struktur von Tetrahydropyrimidin-4-onen

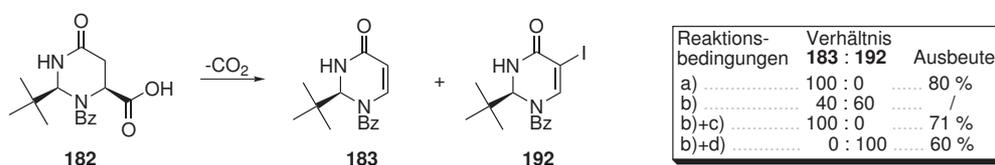
Der Tetrahydropyrimidinon-Heterocyclus kann durch Kondensation von Asparagin mit verschiedenartigen Aldehyden erhalten werden. So ergibt die Reaktion von Pivalaldehyd mit dem Kaliumsalz von L-Asparagin (**180**) in methanolischer Lösung in guter Ausbeute das Cyclisierungsprodukt **181** (Schema 3.18, oben).^[180] Dessen freie Aminofunktion kann unter Schotten-Baumann-Bedingungen als Benzylcarbammat **188** geschützt werden.^[182] Unter optimierten Reaktionsbedingungen lassen sich auch aromatische Aldehyde zu Tetrahydropyrimidinonen umsetzen. Die Resonanzstabilisierung der entsprechenden acyclischen Schiff-Basen erschwert jedoch die Cyclisierungsreaktion, so daß i. d. R. niedrigere



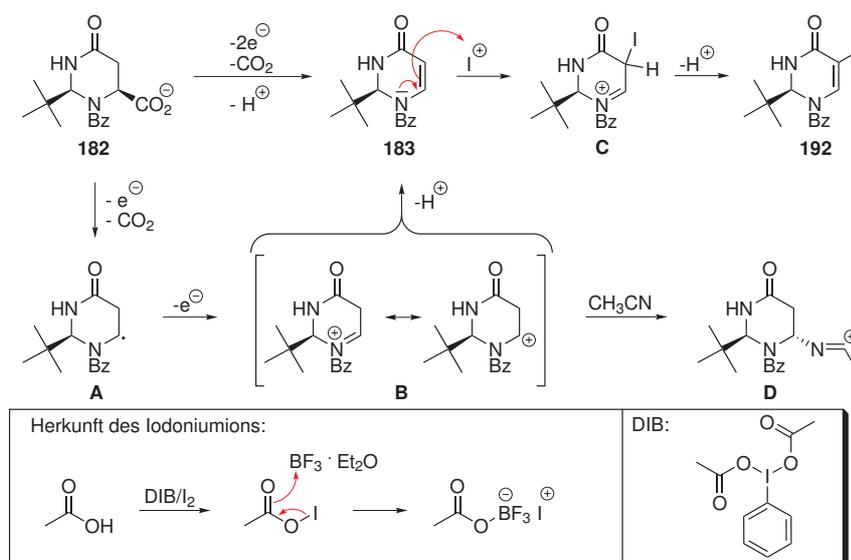
Schema 3.18: Diastereoselektive Kondensation von L-Asparagin mit verschiedenen Aldehyden zu Tetrahydropyrimidinonen.^[180, 182, 185, 186] a) 1. KOH/ H_2O , RT; 2. abs. MeOH, $t\text{-BuCHO}$, Rückfluß; b) Cbz-Cl, $NaHCO_3$, H_2O , $0^\circ C \rightarrow RT$; c) $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CHO}$, H_2O/DME , RT; d) $MeO-COCl$, $NaHCO_3$, H_2O , $0^\circ C \rightarrow RT$; e) KOH/MeOH, R-CHO, Rückfluß; f) BzCl, $NaHCO_3$, H_2O , $0^\circ C \rightarrow RT$.

Ausbeuten erzielt werden. Beispielsweise gelang KONOPELSKI *et al.* die Synthese von **190** durch Umsetzung von *p*-Chlorbenzaldehyd mit Kalium-Asparaginat und anschließende *in situ* Reaktion des cyclischen Kaliumsalzes **189** mit Methylchlorformiat (Schema 3.18, Mitte).^[185] Trotz der mit 40 % moderaten Ausbeute ist die Synthese von **190** im Multigramm-Maßstab durchführbar. Die Reaktivitätsunterschiede zwischen aromatischen und aliphatischen Aldehyden werden im direkten Vergleich besonders deutlich. JUARISTI *et al.* setzten L-Asparagin (**180**) unter identischen Reaktionsbedingungen in methanolischer KOH-Lösung mit Pivalaldehyd, Isobutyraldehyd und Benzaldehyd um (Schema 3.18, unten).^[186] Während die cyclischen Derivate **182** und **191a** der beiden aliphatischen Aldehyde in guter Ausbeute erhalten werden, entsteht das cyclische Kondensationsprodukt **191b** von Benzaldehyd nur in einer geringen Ausbeute von 15 %. Alle beschriebenen Tetrahydropyrimidin-4-on-Synthesen verlaufen jedoch hochgradig *cis*-selektiv und ergeben diastereomerenreine Produkte.

Zur oxidativen Decarboxylierung von **182** wurden verschiedene Reaktionsvarianten erfolgreich eingesetzt (Schema 3.19). Eine davon ist die von MCMURRY *et al.* für β -Keto-Carbonsäuren entwickelte Decarboxylierung durch Reaktion mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Gegenwart einer katalytischen Menge $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.^[187] Unter diesen Reaktionsbedingungen wird das Dihydropyrimidinon **183** in hoher Ausbeute erhalten.^[180, 181] Eine Alternative zum Reagenz $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ist das Oxidationsmittel Iodosobenzoldiacetat (Diacetoxyiodbenzol, DIB). In Gegenwart von elementarem Iod ergibt die Umsetzung der Carbonsäure **182** mit DIB jedoch ein Gemisch aus Alkenon **183** und Iodalkenon **192**.^[188, 189] Das Iodalkenon **192** kann allerdings nach einer Vorschrift von OLAH^[190] bzw. $\text{HO}^{[191]}$ durch Umsetzung mit TMSI zum gewünschten Alkenon **183** hydrodehalogeniert werden (Schema 3.20).^[189] Die Reaktion verläuft über ein intermediäres Silylketenacetal, das abschließend hydrolysiert wird.^[190, 191] Andererseits besteht auch die Möglichkeit, das Iodalkenon **192** durch Zusatz von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als alleiniges Oxidationsprodukt zu erhalten.^[186] Als reaktive Spezies der Iodierungsreaktion wird ein Iodoniumion (I^+) angenommen, das elektrophil am Alkenon **183** angreift. Aus dem intermediären Kation **C** entsteht schließlich das Iodoenon



Schema 3.19: Oxidative Decarboxylierung von **182**: Ausbeute und Produktverteilung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.^[180, 181, 183, 186] a) $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]$, Toluol/THF, Pyridin, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, dann $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\rightarrow 70^\circ\text{C}$; b) DIB/ I_2 , CH_2Cl_2 , RT; c) TMSI/NaI, CH_3CN , RT; d) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , RT.



Schema 3.20: Mechanismus der oxidativen Decarboxylierung von **182**^[189] und der Entstehung des Iodalkens **192** bei Umsetzung mit DIB/I₂ in Gegenwart von BF₃ · Et₂O.^[186]

192. Die Entstehung des erforderlichen I⁺-Ion wird wie folgt erklärt: Die während der Reduktion von DIB freiwerdende Essigsäure reagiert mit DIB/I₂ zu Acetylhypiodit, das daraufhin durch BF₃ · Et₂O aktiviert wird und I⁺ freisetzt (Schema 3.20, Kasten).^[186]

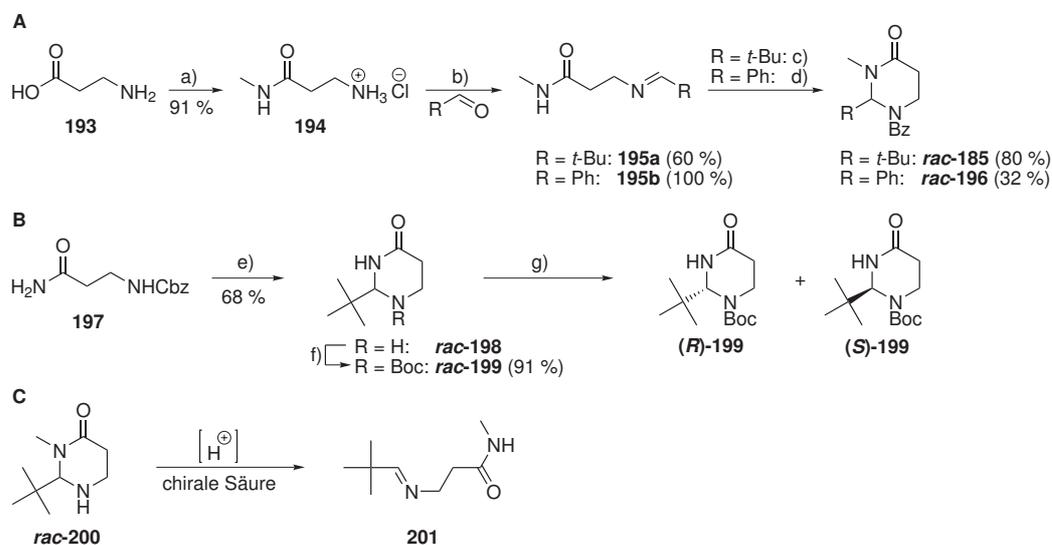
Da die beschriebene oxidative Decarboxylierungsreaktion auch elektrochemisch erfolgen kann,^[184, 189] wurde der Reaktionsweg mit Hilfe der Cyclovoltammetrie untersucht (Schema 3.20).^[189] Die gesamte Oxidationsreaktion verläuft über zwei aufeinanderfolgende Einelektronen-Transfer-Reaktionen (*single electron transfer*, SET). Eine anodische Oxidation des Carboxylats **182** ergibt zunächst ein Carboxyl-Radikal, das sofort unter Decarboxylierung zum C-Radikal **A** weiterreagiert. Nach erneutem SET entsteht das resonanzstabilisierte Kation **B**, das unter anderem mit Acetonitril zum Aminoketal **D** abgefangen werden kann. Im inerten Lösungsmittel Dichlormethan entsteht jedoch nach Abstraktion eines Protons die gewünschte ungesättigte Verbindung **183**.

Eine Alternative zu der von L-Asparagin ausgehenden EPC-Synthese enantiomerenreiner Tetrahydropyrimidin-4-one ist die Synthese der entsprechenden Racemate durch Acetalisierung der achiralen β -Aminosäure β -Alanin (**193**) (Schema 3.21 A).^[179, 192] SEEBACH *et al.* gelang es, das aus dem β -Alanin-Amid **197** erhaltene racemische Gemisch *rac*-**199** durch HPL-Chromatographie an der chiralen stationären Phase *Chiralcel-OD* aufzutrennen (Schema 3.21 B).^[193] Dieser Ansatz eröffnet somit einen direkten und kostengünstigen Zugang zu beiden Enantiomeren dieses Tetrahydropyrimidinons.

Tetrahydropyrimidinone sind in Form der freien Amine instabil gegenüber Säuren. Daher führt der Versuch einer Co-Kristallisation von *rac*-**200** mit chiralen Säuren wie Man-

delsäure nicht zur erhofften Ausbildung diastereomerer Salze. Stattdessen erfolgt eine Ringöffnung zum acyclischen Imin **201** (Schema 3.21 C).^[182] Dieser Befund steht im Gegensatz zur bekannten Stabilität der analogen fünfgliedrigen Imidazolidinone, deren diastereomere Salze von FITZI und SEEBACH erfolgreich durch Kristallisation getrennt wurden.^[194]

Grundlage für die hohe Diastereoselektivität von Alkylierungsreaktionen mit Tetrahydropyrimidin-4-on-Enolaten sind einige strukturelle Besonderheiten, die über die bekannte konformative Einschränkung sechsgliedriger Ringe hinausgehen. Die als Kondensationsprodukte von Asparagin mit Aldehyden erhaltenen 6-Carboxyderivate weisen eine *cis*-Konfiguration der an die beiden stereogenen Zentren gebundenen Reste auf. Eine Röntgenstrukturanalyse des Methylester-Derivats **202** zeigt, daß der Ring eine Boat-Konformation einnimmt und daß die Alkylgruppe am acetalischen C²-Atom axial angeordnet ist (Abbildung 3.6 A).^[192] Dieser bemerkenswerte Befund ist vermutlich auf einen als „allylische 1,3-Spannung“ (*A*^{1,3} *strain*) bezeichneten Einfluß der N³/C⁴-Amidgruppe zurückzuführen (für eine Übersicht über *A*^{1,3}-Effekte siehe Lit.^[195]). Möglicherweise wird durch diese Konformation eine effektive Konjugation zwischen der Carbonylgruppe und den freien Elektronenpaaren der beiden ringständigen Stickstoffatome ermöglicht.^[179] In Überein-



Schema 3.21: Synthese racemischer Tetrahydropyrimidinone (**A**);^[179, 192] Versuche zur Enantiomerentrennung durch HPLC (**B**)^[193] und durch Kristallisation (**C**).^[182] a) 1. MeOH, TMS-Cl, 0 °C → RT; 2. MeNH₂, MeOH/H₂O, 0 °C b) R-CHO, Et₃N, CH₂Cl₂, Rückfluß, -H₂O; c) Ph(CO)₂O, 180 °C; d) PhCOCl, DMAP, Benzol, Rückfluß; e) 1. H₂, Pd/C, MeOH, RT; 2. *t*-BuCHO, CH₂Cl₂, Rückfluß, -H₂O; f) Boc₂O, CH₂Cl₂, Rückfluß; g) HPLC an chiraler stationärer Phase (*Chiralcel OD*, Eluent: Hexan/*i*-PrOH 96:4 v/v).

stimmung mit der Festkörperstruktur des Methylesters **202** zeigen die C^5 - und C^6 -Protonen der entsprechenden freien Carbonsäure **182** im ^1H -NMR-Spektrum ein ABX-System mit 3J -Kopplungskonstanten von 10.2 Hz (axial-axial) und 4.8 Hz (axial-äquatorial).^[178, 180]

Der C^5/C^6 -unsubstituierte Tetrahydropyrimidinon-Ring **185** nimmt eine Sessel- bzw. Umschlag-Konformation ein. Die *tert*-Butylgruppe an C^2 ist ebenfalls axial orientiert und schirmt durch ihren hohen sterischen Anspruch effektiv die ihr zugewandte diastereotopie Seite des Rings gegenüber elektrophilen Angriffen ab (Abbildung 3.6 B).^[179, 192] Gut erkennbar ist dieser Abschirmungseffekt an der *trans*-Konfiguration des Alkylierungsproduktes **186b** (Abbildung 3.6 C). Im entsprechenden Protonen-NMR zeigt die $C^5\text{H}-C^6\text{H}_2$ -Region 3J -Kopplungskonstanten von 6.9 und 4.3 Hz.^[179] Diese niedrigen Werte weisen auf eine axialständige Benzylgruppe am C^5 -Kohlenstoffatom hin, da ein axiales Proton an gleicher Position eine vergleichsweise höhere axial-axial-Kopplungskonstante von ≥ 10 Hz zur Folge hätte.

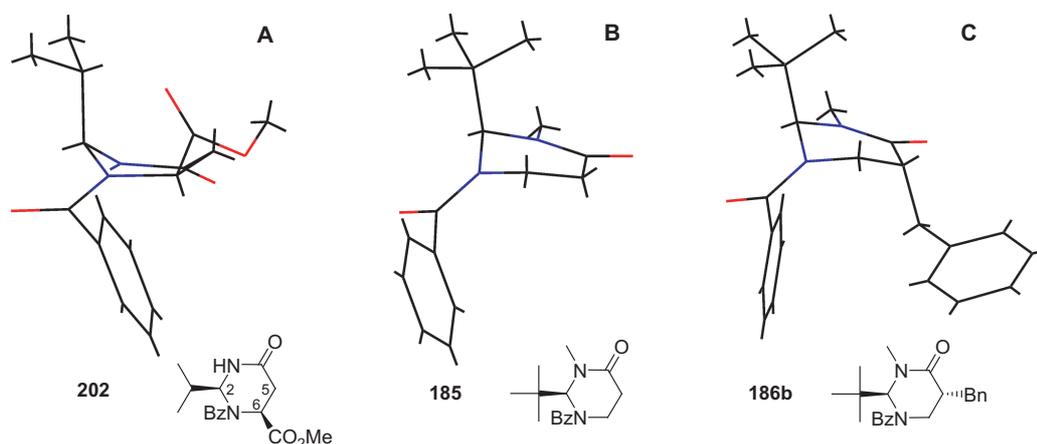
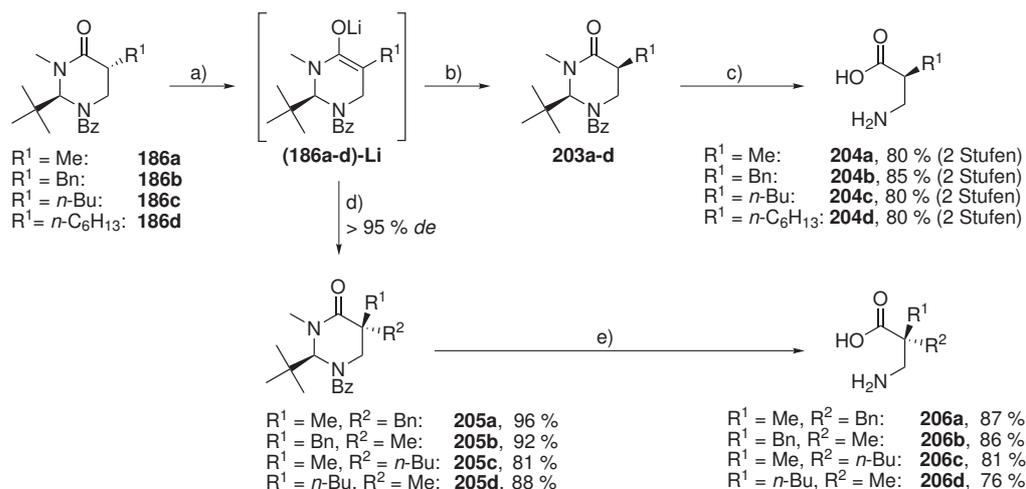


Abbildung 3.6.: Durch Röntgenstrukturanalyse ermittelte Festkörper-Konformationen unterschiedlich substituierter Tetrahydropyrimidin-4-one; blau = Stickstoff, rot = Sauerstoff. Die Strukturdaten wurden aus Lit.^[192] entnommen (CCDC-Hinterlegungsnummern 118438, 142239 und 142249) und mit Hilfe des Programms Mercury visualisiert.^[196]

3.3.3.4. Asymmetrische Synthese mit Hydropyrimidin-4-onen

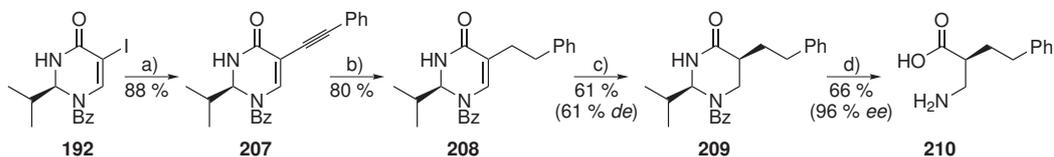
Die überaus große sterische Abschirmungswirkung der axialen Alkylgruppe wird bereits durch die hohe Diastereoselektivität der Alkylierungsreaktionen deutlich (siehe Schema 3.17 auf Seite 58). Darüber hinaus verläuft selbst die Protonierung von Enolaten hochgradig diastereoselektiv. Dadurch sind auf einfache Weise die Epimere **203a-g** der alkylierten Tetrahydropyrimidinone **186a-g** zugänglich (Schema 3.22). Somit können beide Enantiomere einer β^2 -Aminosäure aus der gleichen Ausgangssubstanz erhalten werden.^[182] Auf-



Schema 3.22: α -Epimerisierung^[182] und α,α -Dialkylierung.^[197] a) LDA, THF, -78°C ; b) 20% NH_4Cl -Lsg., $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; c) 6 N HCl in H_2O , 100°C im geschlossenen Gefäß, dann Dowex 50WX8; d) -20°C (20 min), dann $\rightarrow -78^\circ\text{C}$, RX, DMPU; e) 8 N HCl in H_2O , $100\text{--}140^\circ\text{C}$, 45 min - 72 h, Reaktion im geschlossenen Gefäß, dann Dowex[®] 50WX8.

grund der hohen Reaktivität der Tetrahydropyrimidin-4-on-Enolate (**186a-d**)-Li ist ferner eine α,α -Dialkylierung möglich (Schema 3.22). Die Alkylierungsreaktionen zum Aufbau der quartären stereogenen Zentren in **205a-d** erfolgen bei -78°C in Gegenwart von DMPU und zeigen in allen Fällen eine hohe Diastereoselektivität. Bemerkenswert ist, daß Ausbeute und Stereoselektivität weitgehend unabhängig sind vom sterischen Anspruch des Elektrophils, wie auch von dem des zuerst eingeführten α -Substituenten.^[197]

Bereits α -monosubstituierte β^2 -Aminosäuren können nur unter drastischen Reaktionsbedingungen durch Hydrolyse in 6 N wässriger HCl bei 100°C im geschlossenen Reaktionsgefäß aus dem Tetrahydropyrimidinon-Ring isoliert werden. Die Freisetzung der α,α -disubstituierten $\beta^{2,2}$ -Aminosäuren **206a-g** erfordert eine nochmals höhere Säurekonzentration bei gleichzeitig höherer Temperatur und längerer Reaktionszeit. Dennoch wer-

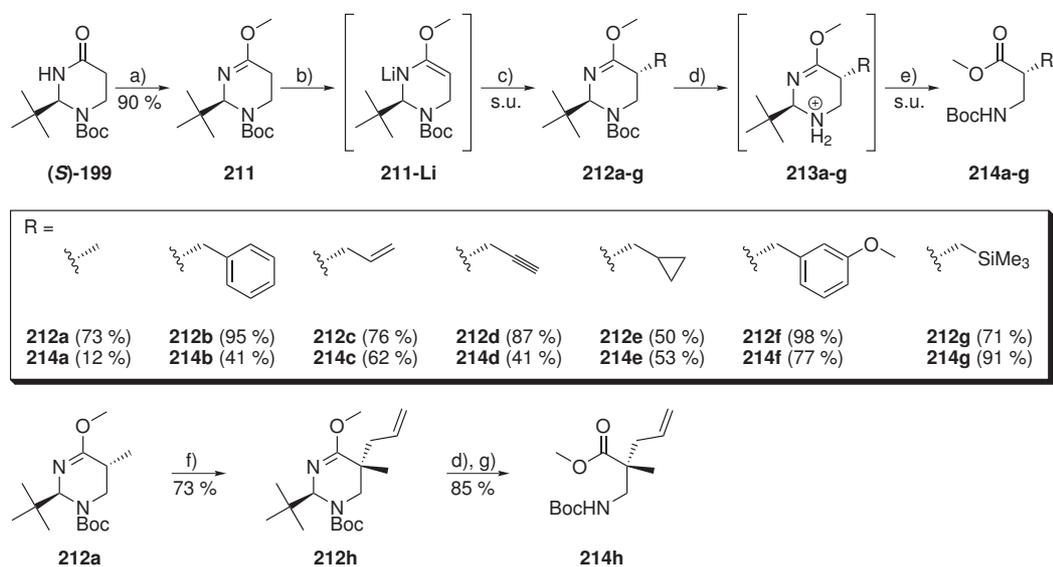


Schema 3.23: β^2 -Aminosäure-Synthese durch Sonogashira-Kupplung von Iod-Dihydropyrimidinonen.^[186] a) PdCl_2 (8 mol %), CuI (8 mol %), PPh_3 , CH_3CN , Et_3N , RT, 30 min; b) H_2 (4 bar), Pd/C, MeOH, RT, 22 h; c) H_2 (120 bar), Raney-Ni, MeOH, 80°C , 24 h; d) 4 N HCl, MW (200 W, 98°C), 6 h.

den sowohl die β^2 -Aminosäuren **204a-d**, als auch die $\beta^{2,2}$ -Aminosäuren **206a-d** nach Ionenaustausch-Chromatographie in hohen Ausbeuten optisch rein erhalten.

Eine interessante Variante zur α -Funktionalisierung von β -Alanin stellt die Sonogashira-Kupplung des Iodenons **192** mit diversen Alkinen dar (Schema 3.23).^[186] Während die Dreifachbindung in der Seitenkette des Kupplungsproduktes **207** problemlos unter Palladiumkatalyse hydriert werden kann, erfordert die Hydrierung der ringständigen Doppelbindung den Einsatz von Raney-Nickel, sowie einen hohen Druck, erhöhte Temperatur und eine ausgedehnte Reaktionszeit. Der erzielte Diastereomerenüberschuss von 61 % ist zwar nur moderat, aber **209** und sein entsprechendes C⁵-Epimer sind chromatographisch trennbar. Saure Hydrolyse von **209** durch Erhitzen in 6 N HCl führt zu einer teilweise racemisierten β^2 -Aminosäure **210**. Die beste Kombination aus hoher Ausbeute und hoher optischer Reinheit wird durch Umsetzung in 4 N HCl unter Mikrowellenbestrahlung erreicht.

Aufgrund der harschen Reaktionsbedingungen während der hydrolytischen Ringspaltung können Tetrahydropyrimidinone nicht zur Synthese von β^2 -Aminosäuren mit säurelabiler Funktionalität verwendet werden. Einen Ausweg bietet der von SEEBACH *et al.* entwickelte Iminoester **211**.^[193] Dieser wird durch *O*-Methylierung des Tetrahydropyrimidinons **199** mit Hilfe des Meerweinsalzes erhalten. Der Iminoester **211** läßt sich durch LDA zum



Schema 3.24: Hydroypyrimidine als β^2 -Aminosäure-Vorläufer.^[193] a) Me_3OBF_4 , CH_2Cl_2 , 0°C ; b) LDA, THF, -78°C ; c) RX , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; d) TMS-OTf, CH_2Cl_2 , -15°C , 12 h; e) 1. TFA (3 Äq.), THF/ H_2O , 4°C , 4 d; 2. Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , RT; f) *t*-BuLi, AllBr, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; g) 1. CH_2Cl_2 /TFA (2/1 v/v), RT, 4 h; 2. 2 N TFA/ H_2O , 0°C , 4 d; 3. Boc_2O , CH_2Cl_2 , RT.

Lithium-Enaminat **211-Li** deprotonieren und reagiert anschließend hochgradig diastereoselektiv mit unterschiedlichsten Elektrophilen wie Alkylhalogeniden, Aldehyden, Aldiminen und Enoaten. Der methylierte Iminoester **212a** kann zudem erneut deprotoniert werden und reagiert mit Allylbromid zum quartär funktionalisierten $\beta^{2,2}$ -Aminosäure-Vorläufer **212h**. Eine direkte und milde Hydrolyse der Alkylierungsprodukte **212a-g** zu den entsprechenden β^2 -Aminosäuren ist zwar nicht möglich. Nach Abspaltung der Aminoschutzgruppe können die deutlich labileren freien Amine **213a-g** jedoch durch Behandlung mit stark verdünnter wässriger Trifluoressigsäure bei niedriger Temperatur in die β^2 -Aminosäuremethylester **214a-g** überführt werden. Die Ringspaltung des dialkylierten Aminosäurevorläufers **212h** zum $\beta^{2,2}$ -Aminosäureester **214h** erfordert jedoch eine höhere Säurekonzentration.

3.3.3.5. Alternative Verwendungen für Hydropyrimidin-4-one

In diesem Zusammenhang soll nicht unerwähnt bleiben, daß Derivate der Hydropyrimidin-4-one nicht nur als β^2 -Aminosäurevorläufer eingesetzt werden können. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist beispielsweise die diastereoselektive α -Alkylierung von Asparagin (Abbildung 3.7 A).^[185] Darüber hinaus ermöglicht der hohe sterische Anspruch der axialständigen acetalischen Alkyl- oder Arylgruppe den Einsatz von Dihydropyrimidinen als chirale Auxiliare (Abbildung 3.7 B).^[180] Die Reaktionsbedingungen der Acylierung, Alkylierung und Auxiliar-Abspaltung ähneln denen der Evans-Auxiliare. Auch die erzielbaren Diastereoselektivitäten sind vergleichbar hoch.

Die strukturellen Eigenschaften des sechsgliedrigen Ringes ermöglichen seine Verwendung als Prolin-Mimetikum in Peptiden (Abbildung 3.7 C).^[198] Ferner dient das Aminal auch als SPPS-kompatible Dipeptidschutzgruppe, die unter mild sauren Bedingungen abspaltbar ist und in organischen Lösungsmitteln gut lösliche Asparagin-Derivate erzeugt.^[199] Schließlich erwiesen sich von Formaldehyd abgeleitete Tetrahydropyrimidinone als potente und selektive Matrix-Metalloproteinase(MMP)-Inhibitoren (Abbildung 3.7 D).^[200]

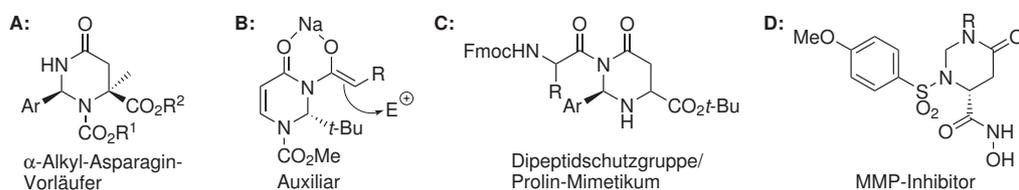


Abbildung 3.7.: Verwendung von Hydropyrimidinonen als α -Alkyl-Asparagin-Vorläufer (A),^[185] als chirales Auxiliar (B),^[180] als Prolin-Mimetikum^[198] und Dipeptid-Schutzgruppe in der Festphasen-Peptidsynthese^[199] (C), sowie als MMP-Inhibitor (D).^[200]

Teil II.
Spezieller Teil

4. Zielsetzung

Cryptophycine sind hochaktive Cytostatika, die jedoch aufgrund ihrer ausgeprägten Neurotoxizität bislang nicht in der Krebstherapie eingesetzt werden können. Als makrocyclische Depsipeptide bestehen Cryptophycine aus vier Hydroxy- und Aminosäurebausteinen (Fragmente A – D). Diese wurden bereits in zahlreichen Studien mit dem Ziel modifiziert, die Spezifität, Stabilität und Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes zu erhöhen.^[2–5]

Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Cryptophycinen im Bereich ihres β -Aminosäurefragments (Fragment C) beschränkten sich jedoch bislang auf den Einbau achiraler $\beta^{2,2}$ -Aminosäuren, natürlicher α -L-Aminosäuren und deren homologer β^3 -Aminosäuren. In sämtlichen Studien wurden zudem ausschließlich Aminosäuren mit unpolaren Seitenketten als Cryptophycin-Bausteine eingesetzt. Zwar ergaben die Untersuchungen, daß derartige Seitenketten bis zu einem gewissen Grad unter Erhalt der Bioaktivität toleriert werden. Gänzlich unbekannt ist jedoch, inwiefern polare funktionelle Gruppen im Bereich des C-Fragments die biologische Aktivität des Wirkstoffes beeinflussen und welchen Einfluss die Stereochemie des natürlichen Fragment-C-Bausteins (*R*)- β^2 -Homoalanin auf die Stabilität und Bioaktivität des Cryptophycins ausübt.

Ein zentrales Ziel dieser Arbeit ist daher, die bisherigen Struktur-Wirkungs-Studien am Fragment C des Cryptophycins zu ergänzen. Zu diesem Zweck sollen chirale β^2 -Aminosäuren, die eine funktionelle Gruppe in der Seitenkette tragen, als Fragment-C-Bausteine in das Cryptophycin-Gerüst eingebaut werden.

Die stereoselektive Synthese funktionalisierter β^2 -Aminosäuren erfordert i. d. R. eine aufwändige Totalsynthese und stellt somit eine synthetische Herausforderung dar. Vor diesem Hintergrund sollen Synthesemethoden erkundet werden, die mit möglichst geringem synthetischen Aufwand eine möglichst große Anzahl divers substituierter β^2 -Aminosäuren ergeben. Einerseits soll dabei eine bekannte, Evans-Auxiliar-gestützte Synthesesequenz auf neuartige Substrate angewandt werden. Andererseits sollen mit 2-phenylsubstituierten Tetrahydropyrimidin-4-onen alternative β^2 -Aminosäure-Vorläufermoleküle entwickelt werden, die im Gegensatz zu bekannten analogen Systemen auch die Synthese polar funktionalisierter und orthogonal geschützter β^2 -Aminosäuren erlauben.

Die effektive Synthese einer Bibliothek unterschiedlich funktionalisierter Cryptophycin-Fragment-C-Analoga erfordert eine Synthesestrategie, welche die Anzahl der Syntheseschritte minimiert. Daher soll ein einheitliches Cryptophycin-Vorläufermolekül entwickelt

werden, das die Cryptophycin-Fragmente A, B und D enthält und den raschen Einbau verschiedener β^2 -Aminosäurebausteine in das Depsipeptidgerüst erlaubt. Darüber hinaus ist ein effektiver Zugang zu größeren Mengen der Cryptophycin-Fragmente A, B und D erforderlich, deren Synthese entsprechend optimiert werden soll.

Neben strukturellen Modifikationen, welche die intrinsische Tumorselektivität von Cryptophycinen erhöhen, besteht ferner die Möglichkeit einer Konjugation des Wirkstoffes mit *tumor-targeting*-Gruppen. Eine entsprechende Ligationsreaktion muss jedoch aufgrund der Labilität insbesondere der benzylichen Epoxidfunktion unter vergleichsweise milden Bedingungen erfolgen. In Vorversuchen sollen daher Reaktionen erprobt werden, die eine Verbindung von Cryptophycinen mit anderen Molekülen über eine im C-Fragment eingeführte funktionelle Gruppe ermöglichen.

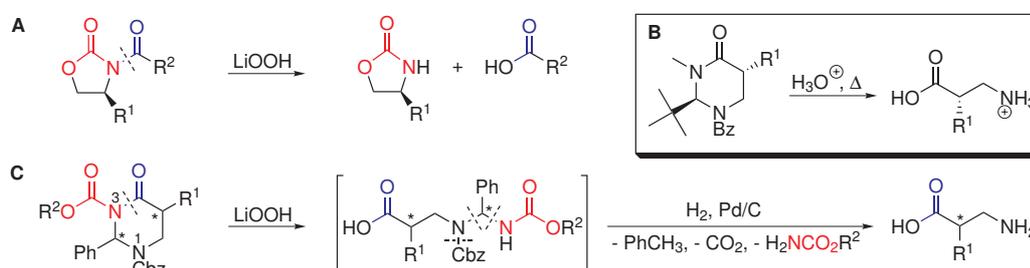
Während die beiden im Cryptophycin-Ring enthaltenen Esterbindungen bereits in vorhergehenden Struktur-Aktivitäts-Studien gegen Amid-, Ether- oder C-C-Einfachbindungen ausgetauscht wurden, waren die im Naturstoff enthaltenen Amidbindungen bislang nicht Gegenstand derartiger Untersuchungen. Im Rahmen dieser Arbeit soll daher die Amid-Bindung zwischen den Fragmenten B und C gegen einen 1,4-disubstituierten Triazolring ausgetauscht werden. Die Aminofunktion des β -Aminosäure-Fragments C wird hierzu durch eine Azidofunktion ersetzt, die Carbonsäurefunktion des α -Aminosäure-Bausteins Fragment B durch ein terminales Alkin.

5. 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one als β^2 -Aminosäurevorläufer

5.1. Problemstellung und Syntheseplanung

„Klassische“ Tetrahydropyrimidin-4-one (Schema 5.1 B) weisen als β^2 -Aminosäurevorläufer zahlreiche Vorteile auf. So sind ihre Enolate gegenüber unterschiedlichsten Elektrophilen reaktiv und entsprechende Alkylierungsreaktionen verlaufen hochgradig diastereoselektiv. Im Verlauf der β^2 -Aminosäuresynthese wird zudem – bedingt durch das Syntheseprinzip – auf den Einsatz chiraler Auxiliare verzichtet. Die β^2 -Aminosäure kann jedoch i. d. R. nur durch Hydrolyse in konzentrierter wässriger Mineralsäure bei hohen Temperaturen und ggf. unter hohem Druck aus dem Heterocyclus isoliert werden. Derart drastische Reaktionsbedingungen schränken die Anwendungsmöglichkeiten der Substanzklasse deutlich ein. Wünschenswert wäre daher ein unter neutralen oder mild basischen Reaktionsbedingungen spaltbares Tetrahydropyrimidinon-Derivat. Dieses könnte einen Zugang zu β^2 -Aminosäuren mit säurelabil geschützten Funktionalitäten eröffnen, wie sie in Festphasenpeptidsynthesen nach der Fmoc/*t*-Bu-Strategie verwendet werden. Im Idealfall blieben dabei die genannten Vorteile der Tetrahydropyrimidinone erhalten.

Seit langem bekannt ist die selektive Spaltbarkeit Urethan-funktionalisierter Imidbindungen im mild basischen Milieu. Bekannteste Anwendung ist die Spaltung der Bindung zwischen Evans-Auxiliaren und entsprechenden *N*-Acylgruppen (Schema 5.1 A). Ein am N^3 -Amidstickstoffatom mit einer Urethan-Schutzgruppe funktionalisierter Tetrahydropy-



Schema 5.1: Struktur- und Reaktivitätsvergleich acylierter Evans-Auxiliare (A), klassischer Tetrahydropyrimidinone (B) und möglicher Carbamat-funktionalisierter Tetrahydropyrimidinone (C).

rimidin-4-on-Ring würde das Strukturmotiv eines solchen *N*-acylierten Evans-Auxiliars nachahmen (Schema 5.1 C). Entsprechend modifizierte Ringe sollten daher regioselektiv unter den gleichen Reaktionsbedingungen geöffnet werden können, die auch zur Abspaltung eines Evans-Auxiliars führen. Wenn, wie in Schema 5.1 C gezeigt, an Stelle eines Pivalaldehyd-Aminals ein Benzaldehyd-Analogon eingesetzt wird und das N^1 -Aminostickstoffatom darüber hinaus als Benzylcarbammat geschützt ist, sollte die entsprechende β^2 -Aminosäure unter den neutralen Reaktionsbedingungen einer katalytischen Hydrierung freigesetzt werden können.

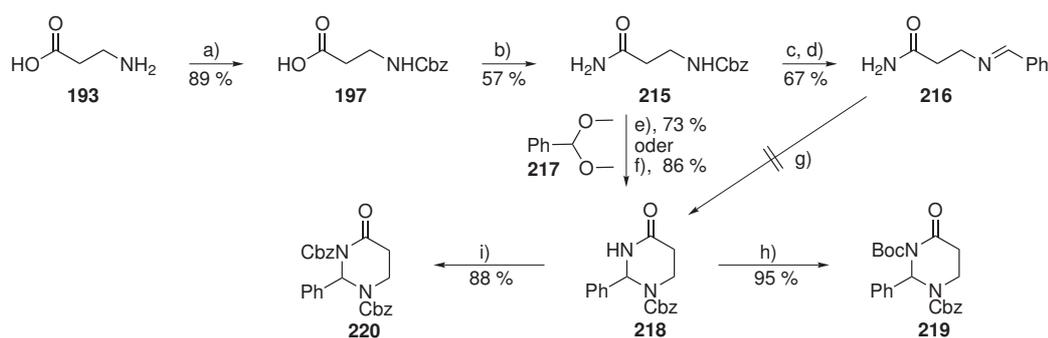
5.2. Synthese racemischer 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one

Da bislang keine effiziente Strategie zur Synthese 2-phenylsubstituierter Tetrahydropyrimidin-4-one bekannt ist, wurde zunächst erkundet, auf welchem Weg diese Substanzen als racemisches Gemisch ausgehend von β -Alanin (**193**) erhalten werden können.

Vorab wurde eine im Labormaßstab praktikable Syntheseroute für das als Ausgangsverbindung benötigte β -Alaninamid **215** ausgearbeitet. Dies war erforderlich, da in entsprechenden Literaturvorschriften^[193] gasförmiger Ammoniak eingesetzt wird, dessen Handhabung einen unverhältnismäßig hohen apparativen Aufwand erfordert. Die Aminofunktion von β -Alanin (**193**) wurde zunächst unter Schotten-Baumann-Bedingungen Cbz-geschützt, die geschützte Aminosäure **197** anschließend durch Ethylchlorformiat aktiviert und mit wässriger Ammoniak-Lösung zum Amid **215** umgesetzt. Die hohe Wasserlöslichkeit des Amids **215** erschwert zwar seine Isolierung aus wässriger Lösung, so daß die Substanz nur in einer Ausbeute von 57 % erhalten wurde. Dennoch ist **215** auf diesem Wege im Multigramm-Maßstab zugänglich.

Die palladiumkatalysierte Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe von **215** in methanolischer Lösung ergibt das entsprechende freie Amin, dessen direkte Umsetzung mit Benzaldehyd in guter Ausbeute zur resonanzstabilisierten Schiff-Base **216** führt (Schema 5.2). Zwar sind in der Literatur Beispiele bekannt, wie derartige Imine durch Umsetzung mit Säurechloriden oder -anhydriden in ihre cyclischen Tautomere überführt werden können.^[192] Entsprechende Versuche zur Cyclisierung von **216** in Gegenwart der Säurechloride Cbz-Cl und Phenylacetylchlorid führten jedoch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zu unvollständigem Umsatz oder zu komplexen Produktgemischen.

Als geeignetere Ausgangssubstanz erwies sich Cbz-geschütztes β -Alaninamid (**215**), das unter zwei verschiedenen Reaktionsbedingungen zum Tetrahydropyrimidin-4-on **218** cyclisiert wurde. Zum einen gelang die *p*-Toluolsulfonsäure-katalysierte Umsetzung von **215** mit Benzaldehyd-Dimethylacetal (**217**) in siedendem Toluol, indem das während der Reak-



Schema 5.2: Synthese Carbamat-geschützter 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one. a) Cbz-Cl, NaOH, H₂O, 0 °C → RT; b) 1. ClCO₂Et, Et₃N, THF, -15 °C; 2. NH₄OH, → RT; c) H₂, Pd/C, MeOH, RT; d) PhCHO, Toluol, 110 °C, Wasserabscheider; e) **217**, [*p*-TsOH], Toluol, 110 °C, azeotrope Destillation; f) **217**, BF₃ · Et₂O (2 Äq.), CH₂Cl₂, RT; g) Cbz-Cl, DMAP, Toluol, 110 °C oder CH₂Cl₂, RT; h) Boc₂O, [DMAP], CH₃CN, RT; i) 1. *n*-BuLi, THF, -78 °C; 2. Cbz-Cl, RT.

tion entstehende Methanol durch azeotrope Destillation aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt wurde. Da der Ringschluss durch „Umacetalisierung“ des Acetals zum *N,N'*-Aminal erfolgte, wurde die Bildung eines resonanzstabilisierten linearen Imids vermieden. Eine höhere Ausbeute wurde jedoch erzielt, indem das während der Kondensation entstehende Methanol durch Reaktion mit Bortrifluorid-Diethyletherat chemisch irreversibel gebunden wurde, wobei für einen vollständigen Umsatz insgesamt zwei Äquivalente BF₃ · Et₂O erforderlich waren. Die Cyclisierungsreaktion verlief bei Raumtemperatur sowohl im polaren Lösungsmittel Acetonitril, als auch im unpolaren Lösungsmittel Dichlormethan schnell und vollständig. Die Ausgangssubstanz **215** war in beiden Lösungsmitteln zunächst schwer löslich, ging jedoch unmittelbar nach Zugabe von BF₃ · Et₂O rasch in Lösung – wahrscheinlich infolge der Ausbildung des entsprechenden BF₃-Addukts. Nach wässriger Aufarbeitung konnte der Heterocyclus **218** sowohl chromatographisch, als auch durch Umkristallisation aus EtOAc/Hexan gereinigt werden. Somit ist **218** ohne Chromatographie in einer dreistufigen Synthese ausgehend von β -Alanin (**193**) zugänglich. Die Substanz ist gegenüber Luftfeuchtigkeit hydrolysestabil und auch bei Raumtemperatur über mehrere Jahre problemlos lagerfähig.

Die Bortrifluorid-vermittelte Variante der Ringschlussreaktion gelang in vergleichbarer Ausbeute durch Umsetzung von **215** mit Benzaldehyd. Hingegen schlugen alle Versuche fehl, **215** in Gegenwart von BF₃ · Et₂O mit Acetophenon-Dimethylketal zu einem cyclischen Aminal umzusetzen.

Die cyclische Struktur von **218** und dessen damit einhergehende Chiralität wurde durch NMR-spektroskopische Analyse bestätigt. Das ¹H-NMR-Spektrum von **218** enthält vier einzelne ddd-Signale, die den vier ringständigen, diastereotopen Methylenprotonen ent-

sprechen. Das charakteristische Signal des benzyllischen Methin-Protons weist in CDCl_3 eine chemische Verschiebung von 6.66 ppm auf, während die Signallage des Amidprotons in hohem Maße von der Probenkonzentration abhängt und Werte von 6.5-8.0 ppm erreicht. Verschiedene Methoden wurden erprobt, um die für eine selektive Spaltung des Tetrahydropyrimidin-4-on-Rings erforderliche Urethanschutzgruppe am N^3 -Amidstickstoffatom einzuführen. Der Boc-Schutz gelang nach einer Vorschrift von GREHN *et al.* [201] durch DMAP-katalysierte Umsetzung des Amids **218** mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O) in trockenem Acetonitril. Der vollständig geschützte Heterocyclus **219** wurde in guter Ausbeute als farbloses, hochviskoses Öl erhalten. Zur Einführung einer Cbz-Schutzgruppe an gleicher Position wurde das Amid **218** zunächst mit *n*-Butyllithium in das Lithiumsalz überführt und anschließend mit Benzylchlorformiat umgesetzt. Das *N,N'*-Cbz-geschützte Derivat **220** wurde daraufhin in einer Ausbeute von 88 % als hochviskoses Öl isoliert.

Zahlreiche Signale innerhalb der ^1H -NMR-Spektren der *N,N'*-diacylierten Heterocyclen **219** und **220** zeigen eine ausgeprägte Signalverbreiterung. Zurückzuführen ist dieses Phänomen auf die Existenz mehrerer, auf der NMR-Zeitskala schnell ineinander überführbarer Ring-Konformere. Hinweise auf die konformative Flexibilität derartiger Ringe liefern bereits die stark variierenden Festkörperstrukturen literaturbekannter, unterschiedlich substituierter Tetrahydropyrimidin-4-on-Derivate. [192] Das ^1H -NMR-Spektrum der Boc-geschützten Verbindung **219** wird durch die Neigung des *tert*-Butylcarbamat zur Ausbildung zweier stabiler Rotamere zusätzlich verkompliziert. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **219** wird die Boc-Rotamer-Bildung durch einen doppelten Signalsatz angezeigt.

5.3. Synthese enantiomerenreiner 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one

5.3.1. Derivate zur Racematspaltung

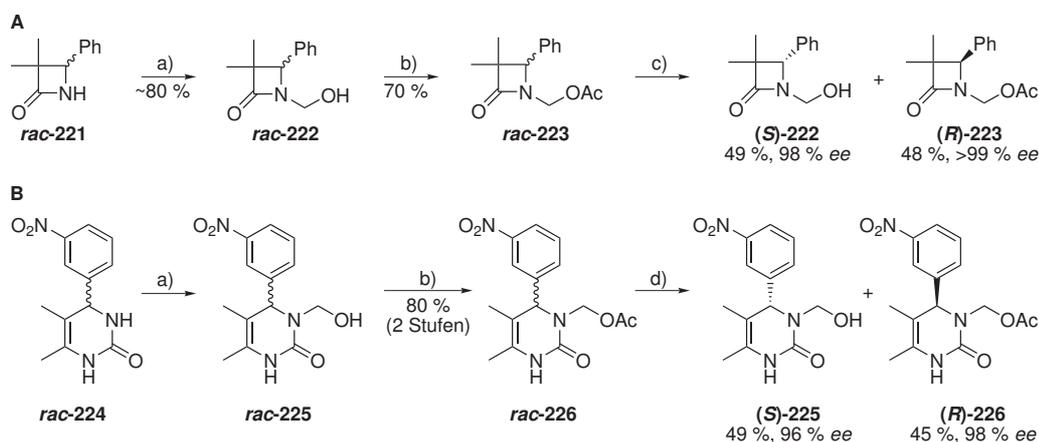
Anders als in der Literatur für 2-*tert*-Butyltetrahydropyrimidin-4-one beschrieben, [193] blieben Versuche zur Enantiomerentrennung der 2-Phenylderivate **218** und **219** durch HPL-Chromatographie an einer chiralen Phase erfolglos. Weder mit einer Chiralcel OD[®]-Säule, noch mit einer Chiralpak AD[®]-Säule konnte eine Trennwirkung erzielt werden (Elution jeweils mit 2-Propanol/Hexan-Gemischen). Daher wurde versucht, das racemische Gemisch des Heterocyclus auf alternativen Wegen in trennbare Derivate zu überführen.

5.3.1.1. Substrate für eine enzymatische kinetische Racematspaltung

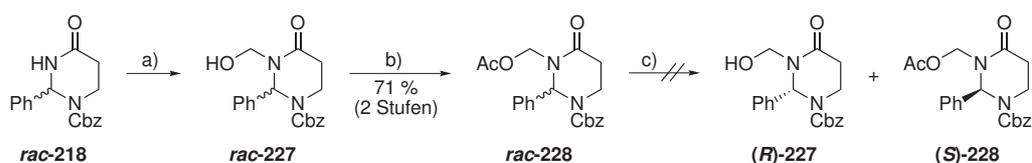
Eine vielfach angewandte Methode zur Trennung enantiomerer Carbonsäureamide oder -ester ist die enzymatische kinetische Racematspaltung. Häufig werden Hydrolasen, wie

z. B. *Candida antarctica* Lipase B (CAL-B), zur enantioselektiven Spaltung von (Fettsäure-)Ethern verwendet. Aufgrund ihrer geringen Substratspezifität bei gleichzeitig hoher Enantioselektivität stellen derartige Enzyme wertvolle „chirale Katalysatoren“ dar.

In Schema 5.3 sind zwei Beispiele für die enzymatische Enantiomerentrennung racemischer Amide durch Lipasen skizziert.^[202, 203] In beiden Fällen weisen die zu trennenden Substrate ähnliche Strukturmodule auf, wie das 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-on **219**. Die Ausgangsverbindungen *rac*-**221** und *rac*-**224** sind jeweils cyclische Amide, deren ringständige stereogene Zentren an einem zum Amidstickstoff benachbarten Kohlenstoffatom lokalisiert und mit einer Arylgruppe substituiert sind. Eine enzymspaltbare Esterbindung wird jeweils dadurch eingeführt, daß zunächst der Amidstickstoff in einer Kaliumcarbonat-katalysierten Reaktion mit Formaldehyd hydroxymethyliert wird. Anschließend wird die freie Hydroxylfunktion acetyliert. Das *S*-Enantiomer des Acetoxymethylen-substituierten β -Lactams **223** wird durch Umsetzung mit CAL-B (E.C. 3.1.1.3) in wassergesättigtem Diisopropylether in die Hydroxymethylenverbindung (*S*)-**222** überführt, während das Enantiomer (*R*)-**223** innerhalb der Reaktionszeit von 8 h nur geringfügig umgesetzt wird.^[202] Die chromatographisch trennbaren Substanzen (*S*)-**222** und (*R*)-**223** werden beide in hoher optischer Reinheit erhalten. Ähnlich verläuft die kinetische Racematspaltung des cyclischen Harnstoffs **224**, der zunächst regioselektiv an einem der beiden Stickstoffatome acetoxymethyliert wird. Als Enzym wird in diesem Fall AMANO CE-Lipase eingesetzt, die in einem Diisopropylether/Phosphatpuffer-Gemisch bei einem pH-Wert von 7 innerhalb von 72 h den Ester des (*S*)-Enantiomers von **226** zum freien Alkohol (*S*)-**225** hydrolysiert.^[203]



Schema 5.3: Literaturbeispiele für die enzymatische kinetische Racematspaltung phenylsubstituierter Lactame mit Hilfe von Lipasen.^[202, 203] a) CH_2O , $[\text{K}_2\text{CO}_3]$, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, Rückfluß; b) AcCl , CH_2Cl_2 bzw. THF , Et_3N , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; c) CAL-B, $\text{H}_2\text{O}/i\text{-Pr}_2\text{O}$, 8 h, RT; d) Amano CE-Lipase, Dextran (260 kDa), $i\text{-Pr}_2\text{O}/\text{Phosphat-Puffer}$ (pH 7), 72 h, RT.



Schema 5.4: Versuch der enzymatischen kinetischen Racematspaltung eines 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-ons durch Novozym-435. a) 37 % wässr. CH_2O , EtOH, $[\text{K}_2\text{CO}_3]$, 1 h Rückfluß, dann RT, 2,5 d; b) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT; c) Novozym 435[®], *i*-Pr₂O/ H_2O , 7 d, RT.

Nach erfolgter Racematspaltung wird der Hydroxymethylen-Substituent in beiden vorgestellten Fällen durch Behandlung mit wässriger Ammoniak-Lösung entfernt, so daß die freien Lactame **221** und **224** schließlich in enantiomerenreiner Form erhalten werden.

In Analogie zu den literaturbekannten Vorschriften wurde das in Ethanol gelöste Tetrahydropyrimidin-4-on **rac-218** in Gegenwart einer katalytischen Menge Kaliumcarbonat hydroxymethyliert (Schema 5.4). Der Formaldehyd wurde dabei in Form einer 37 %igen wässrigen Lösung eingesetzt. Die Reaktion wurde zunächst durch Erhitzen unter Rückfluß initiiert, anschließend aber bei RT fortgesetzt, um Nebenreaktionen durch Solvolyse des Amins zu vermeiden. Auch nach mehrtägigem Rühren bei RT verblieb jedoch eine geringe Menge der Ausgangssubstanz **rac-218** im Reaktionsgemisch. Da **rac-218** und das Hydroxymethylierungsprodukt **rac-227** nicht chromatographisch trennbar sind, wurde das erhaltene Rohprodukt direkt in der nachfolgenden Acetylierungsreaktion eingesetzt. Diese erfolgte durch Umsetzung von **rac-227** mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart der Base Triethylamin und des Acylierungskatalysators DMAP. Das Acetylierungsprodukt **rac-228** wurde nach chromatographischer Reinigung in guter Ausbeute erhalten.

In einer ersten Testreaktion wurde untersucht, inwieweit der Ester **rac-228** als Substrat für eine Lipase-katalysierte Hydrolysereaktion geeignet ist. Zu diesem Zweck wurde **rac-228** bei Raumtemperatur in wassergesättigtem Diisopropylether mit auf Acrylharz immobilisierter *Candida antarctica* Lipase B (Novozym 435[®], ALDRICH) inkubiert und der Reaktionsfortschritt durch analytische RP-HPLC kontrolliert.¹ Wie der Zusatz des internen Standards Phenolphthalein zeigte, waren jedoch selbst nach einer Inkubationszeit von sieben Tagen bei RT noch 83 % der ursprünglich eingesetzten Eduktmenge vorhanden. Ein Umsatz von **rac-228** zum deacetylierten Produkt konnte nicht beobachtet werden. Stattdessen erfolgte innerhalb der langen Reaktionszeit eine allmähliche Solvolyse des Edukts zu verschiedenen Zersetzungsprodukten, die nicht näher charakterisiert wurden. Zwar besteht die Möglichkeit, daß **rac-228** durch ein anderes bzw. durch ein nicht immobilisiertes

¹ Die verwendete Novozym 435[®]-Charge wurde zuvor erfolgreich zur kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol eingesetzt. Als Substrat diente *rac*-1-Phenylethanolpentanoat.

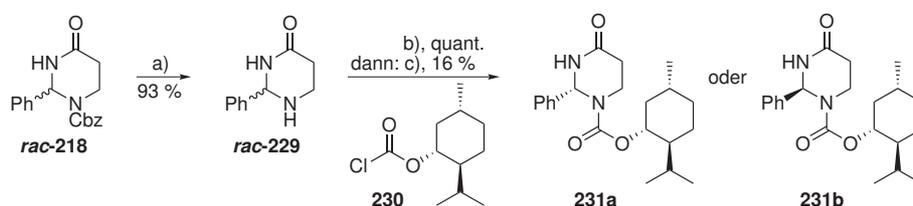
Enzym umgesetzt werden kann. Weitere mögliche Variablen der Reaktionsführung sind die Zusammensetzung des Lösungsmittel-Gemischs, sowie Temperatur und pH-Wert der Reaktionsmischung. Angesichts des zu erwartenden hohen zeitlichen Aufwands wurde die Durchführung entsprechender Reaktivitätsstudien jedoch zunächst zugunsten vielversprechenderer Alternativen zurückgestellt.

5.3.1.2. Diastereomerentrennung durch fraktionierte Kristallisation

Racemische Tetrahydropyrimidin-4-one sind in Form ihrer freien Amine säurelabil und können daher nicht mit chiralen Carbon- oder Sulfonsäuren in entsprechende diastereomere Salze überführt werden.^[182] Die N¹-urethangeschützten Heterocyclen zeigen jedoch eine hohe Kristallisationsneigung. Daher wurde versucht, mit Hilfe einer chiralen Urethan-Schutzgruppe am N¹-Stickstoff fraktioniert kristallisierbare Diastereomere zu erhalten.

Das Tetrahydropyrimidin-4-on **rac-218** wurde zunächst durch Palladium-katalysierte Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe in das freie Amin **rac-229** überführt. Der Reaktionsverlauf muss jedoch sorgfältig durch Dünnschichtchromatographie verfolgt werden, da längere Reaktionszeiten zu einer Ringspaltung unter Freisetzung von β -Alaninamid führen. Diese Nebenreaktion wird auch durch polare Lösungsmittel wie Methanol oder Wasser begünstigt, weshalb die katalytische Hydrierung in wasserfreiem THF durchgeführt wurde. Ein vollständiger Umsatz wird innerhalb von ca. vier Stunden erreicht. Das freie Amin **rac-229** wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Der entschützte Heterocyclen **rac-229** ist zwar hinreichend stabil, um an der Luft gehandhabt zu werden. Aufgrund seiner Hydrolyseempfindlichkeit sollte er jedoch unter Feuchtigkeitsausschluss gelagert werden. Unter Zutritt von Luftfeuchtigkeit entwickelt das ungeschützte Amin **rac-229** innerhalb kurzer Zeit den charakteristischen Geruch von Benzaldehyd.

Unter Schotten-Baumann-Bedingungen wurde das Amin **rac-229** in wässrigem Dioxan und in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat mit (1*R*,2*S*,5*R*)-Menthylchlorformiat (**230**) vollständig zu den diastereomeren Menthylcarbamaten **231a/b** umgesetzt. Eine chromatographische Trennung von **231a** und **231b** ist weder an Kieselgel, noch durch analy-



Schema 5.5: Überführung des Racemats **rac-218** in diastereomere Carbamate und deren teilweise Trennung durch fraktionierte Kristallisation. a) H₂, Pd/C, abs. THF, 4 h, RT; b) **230**, NaHCO₃, Dioxan/H₂O, 0 °C → RT; c) fraktionierte Kristallisation aus Toluol/Hexan.

tische RP-HPLC möglich. Versuche einer fraktionierten Kristallisation ergaben hingegen, daß die erste aus einem Toluol/Hexan-Gemisch isolierbare Kristallfraktion diastereomerenrein ist. Die isomerenreine Substanz fällt jedoch auch nach Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmittelgemischen lediglich in Form mikroskopisch kleiner Nadeln an. Diese sind aufgrund ihrer geringen Größe für eine Aufklärung der relativen Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse ungeeignet. Demgegenüber enthält die in Form großer Plättchen isolierte Hauptkristallfraktion ein 1 : 1-Diastereomergemisch. Da das Isomergemisch **231a/b** eine im Vergleich zu den Reinsubstanzen **231a** und **231b** höhere Kristallisationsneigung aufweist, konnte nur eines der Diastereomere in geringer Menge optisch rein erhalten werden. Die Protonen-NMR-Spektren des Isomeren-Gemisches und der erhaltenen Reinsubstanz unterscheiden sich nur marginal, da sämtliche Signale der beiden Isomere **231a/b** einander überlappen (siehe Abbildung 5.1).

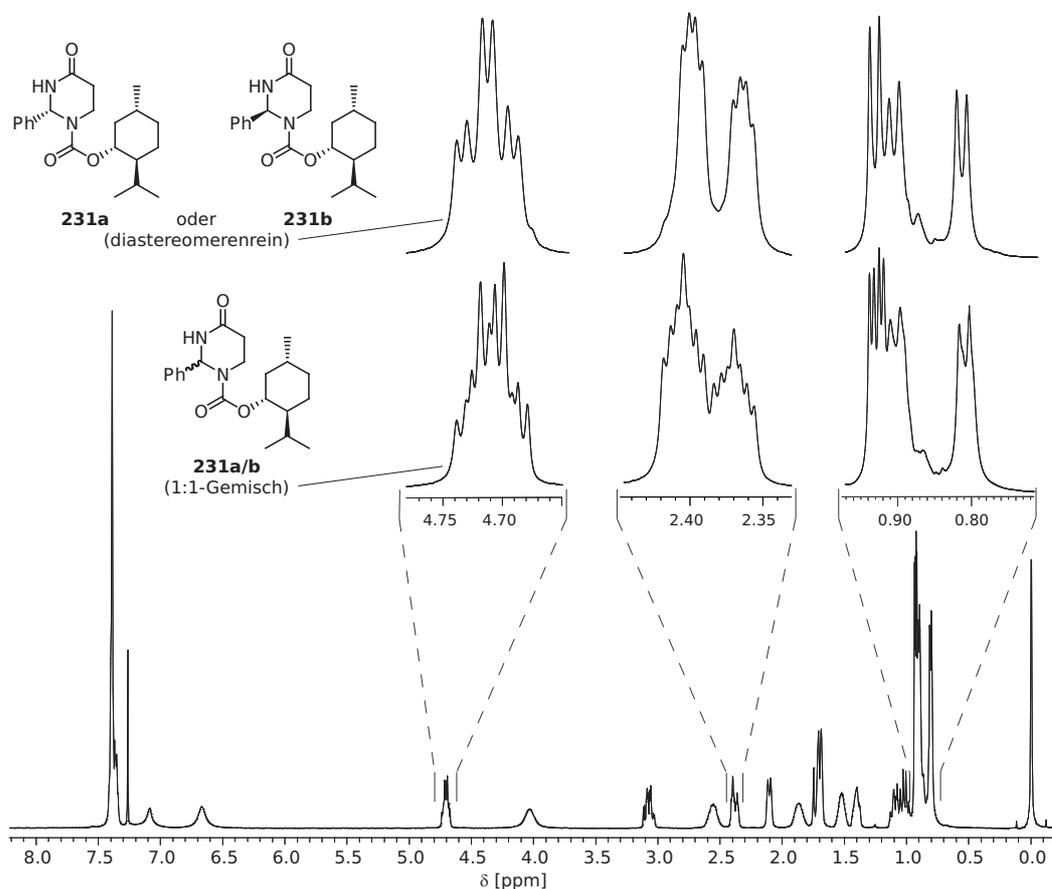
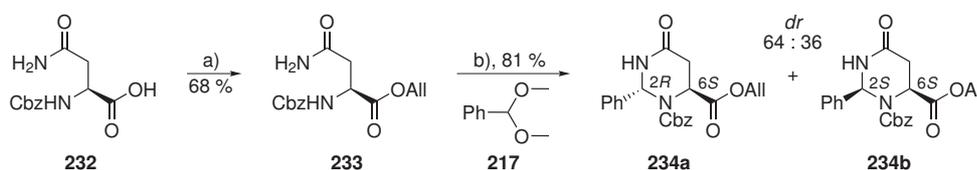


Abbildung 5.1.: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) des Diastereomergemisches **231a/b**. Vergrößert dargestellt sind ausgewählte Signale der diastereomerenreinen Kristallfraktion (obere Reihe) und des kristallisierten 1 : 1-Diastereomergemisches (untere Reihe).

5.3.2. Diastereoselektive Synthese ausgehend von L-Asparagin

5.3.2.1. Diastereoselektiver Ringschluss

Entsprechend dem Prinzip der Selbstregeneration stereogener Zentren (SRS)^[177] wurde versucht, optisch reine 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one durch $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -vermittelte Kondensation von L-Asparagin-Derivaten mit Benzaldehyd-Dimethylacetal zu erhalten. Da die freie Carboxylfunktion der Ausgangsverbindung N^α -Cbz-L-Asparagin (**232**) im Verlauf der Kondensation zu Nebenreaktionen führt, wurde sie zunächst mit Allylbromid in DMF in Gegenwart von KHCO_3 zum Allylester **233** umgesetzt. Analog zur Synthese der racemischen Verbindung *rac*-**218** aus dem β -Alaninamid **215** reagiert **233** in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mit Benzaldehyd-Dimethylacetal (**217**) zum cyclischen Aminal **234**. Lediglich die für eine vollständige Reaktion benötigte BF_3 -Menge ist im vorliegenden Fall deutlich größer. Da bei Raumtemperatur ein komplexes Produktgemisch entsteht, wurde die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt. Benzaldehyd-Dimethylacetal (**217**) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ wurden hierbei nacheinander zu einer auf -30°C vortemperierten Suspension des Allylesters **233** in Dichlormethan gegeben. Aufgrund der niedrigen Reaktionsgeschwindigkeit wurde die Reaktionsmischung anschließend auf -15°C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h konnte das gewünschte Produkt **234** in guter Ausbeute isoliert werden. Allerdings erwies sich die Diastereoselektivität der Kondensationsreaktion als gering. Beide möglichen Diastereomere **234a/b** entstanden in einem Verhältnis von 64 : 36, wobei das Diastereomerengemisch durch Säulenchromatographie an Kieselgel trennbar war (Eluent: EtOAc/Hexan). Als erstes wurde das Hauptprodukt **234a** eluiert ($[\alpha]_D^{RT}$ in CHCl_3 : +12.1), als zweites das in geringerem Umfang entstehende Diastereomer **234b** ($[\alpha]_D^{RT}$ in CHCl_3 : -23.5). Aufgrund ihrer großen strukturellen Ähnlichkeit erforderte die Trennung der beiden Isomere jedoch eine ausreichend dimensionierte Säule, sowie die Elution durch einen Lösungsmittelgradienten. Die Produkte **234a** und **234b** wurden beide in Form hochviskoser Öle erhalten.



Schema 5.6: Diastereoselektive Synthese von 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-onen nach dem SRS-Prinzip. a) AllBr, NaHCO_3 , DMF, RT, 48 h; b) **217**, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6 Äq.), CH_2Cl_2 , $-30^\circ\text{C} \rightarrow -15^\circ\text{C}$, 16 h; anschließend chromatographische Diastereomerentrennung.

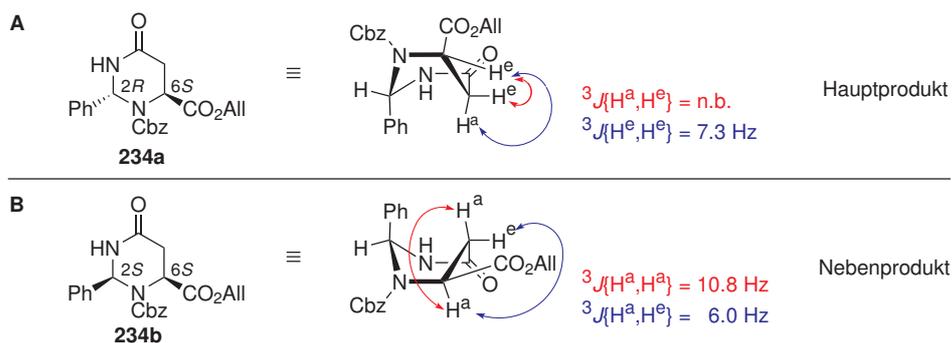


Abbildung 5.2.: Postulierte Konfiguration von **234a** und **234b** auf Grundlage der im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auftretenden 3J -Kopplungskonstanten des an C^5 und C^6 lokalisierten ABX-Systems.

5.3.2.2. NMR-spektroskopische Analyse der Diastereoselektivität

Auf Grundlage literaturbekannter Untersuchungen zur Molekülgeometrie strukturell ähnlicher Verbindungen können Rückschlüsse auf die Konfiguration der beiden Produkte **234a** und **234b** gezogen werden. So ist bekannt, daß 2-*tert*-Butyl- und 2-*iso*-Propyl-substituierte Tetrahydropyrimidinone, die am C^6 eine Carboxyl- oder Carboxymethylfunktion enthalten, im Festkörper und in Lösung eine Bootkonformation einnehmen (siehe z. B. Methyl-ester **202** in Abbildung 3.6 auf Seite 63).^[192] Weiterhin führt ein Austausch der *tert*-Butylgruppe als C^2 -Substituent gegen einen Phenylring nur zu einer marginalen Konformationsänderung.^[192] Daher sollte die Carboxyallylfunktion am C^6 -Kohlenstoff des (2*S*,6*S*)-konfigurierten Isomers **234b** bevorzugt äquatorial und das Proton am gleichen C-Atom axial angeordnet sein (Abbildung 5.2 B). Die daraus resultierende vicinale Kopplung mit dem axialständigen Proton am benachbarten C^5 -Kohlenstoff müsste sich in einer vergleichsweise großen Kopplungskonstante von $\geq 10 \text{ Hz}$ äußern. In der Tat erreicht die entsprechende Kopplungskonstante im Fall von **234b** mit 10.8 Hz einen für axial-axial-Kopplungen charakteristischen Wert. Die axial-äquatoriale Kopplung des gleichen C^6 -Protons mit dem äquatorialen C^5 -Proton weist eine deutlich niedrigere Kopplungskonstante von 6.0 Hz auf. Somit kann dem Nebenprodukt **234b** die (2*S*,6*S*)-Konfiguration zugeordnet werden. Das (2*R*,6*S*)-Epimer sollte demgegenüber eine Konformation bevorzugen, bei der die Esterfunktion am C^6 -Kohlenstoff axialständig und das C^6 -Proton äquatorialständig ist (Abbildung 5.2 A). Folgerichtig sind die Kopplungskonstanten für die 3J -Kopplungen des C^6 -Protons mit den benachbarten C^5 -Protonen beim Hauptprodukt **234a** relativ klein. Während eine der beiden Kopplungskonstanten einen Wert von 7.3 Hz erreicht, konnte der Wert der zweiten Konstante infolge einer Signalverbreiterung nicht exakt ermittelt werden. Qualitativen Betrachtungen zufolge dürfte ihr Wert jedoch ebenfalls deutlich unter 10 Hz liegen (vgl. Abbildung 5.3, oben). Diese Ergebnisse bestätigen die äquatoriale Position des C^6 -Protons von **234a** und damit die (2*R*,6*S*)-Konfiguration dieses Diastereomers.

Entsprechend den vorgestellten Ergebnissen verläuft die Bortrifluorid-vermittelte Ringschlussreaktion mit vergleichsweise geringer *trans*-Selektivität. Dies steht im Gegensatz zu literaturbekannten Cyclisierungen, die hochgradig *cis*-selektiv erfolgen. Die Literatursynthesen erfolgen jedoch i. A. säurekatalysiert und in refluxierenden Lösungsmitteln. Im Zuge einer Gleichgewichtsreaktion entsteht dabei bevorzugt das thermodynamisch stabilere *cis*- bzw. *like*-Produkt. Im vorliegenden Fall bindet jedoch das Reagenz Bortrifluorid das bei der Kondensationsreaktion freigesetzte Methanol irreversibel und verhindert so eine

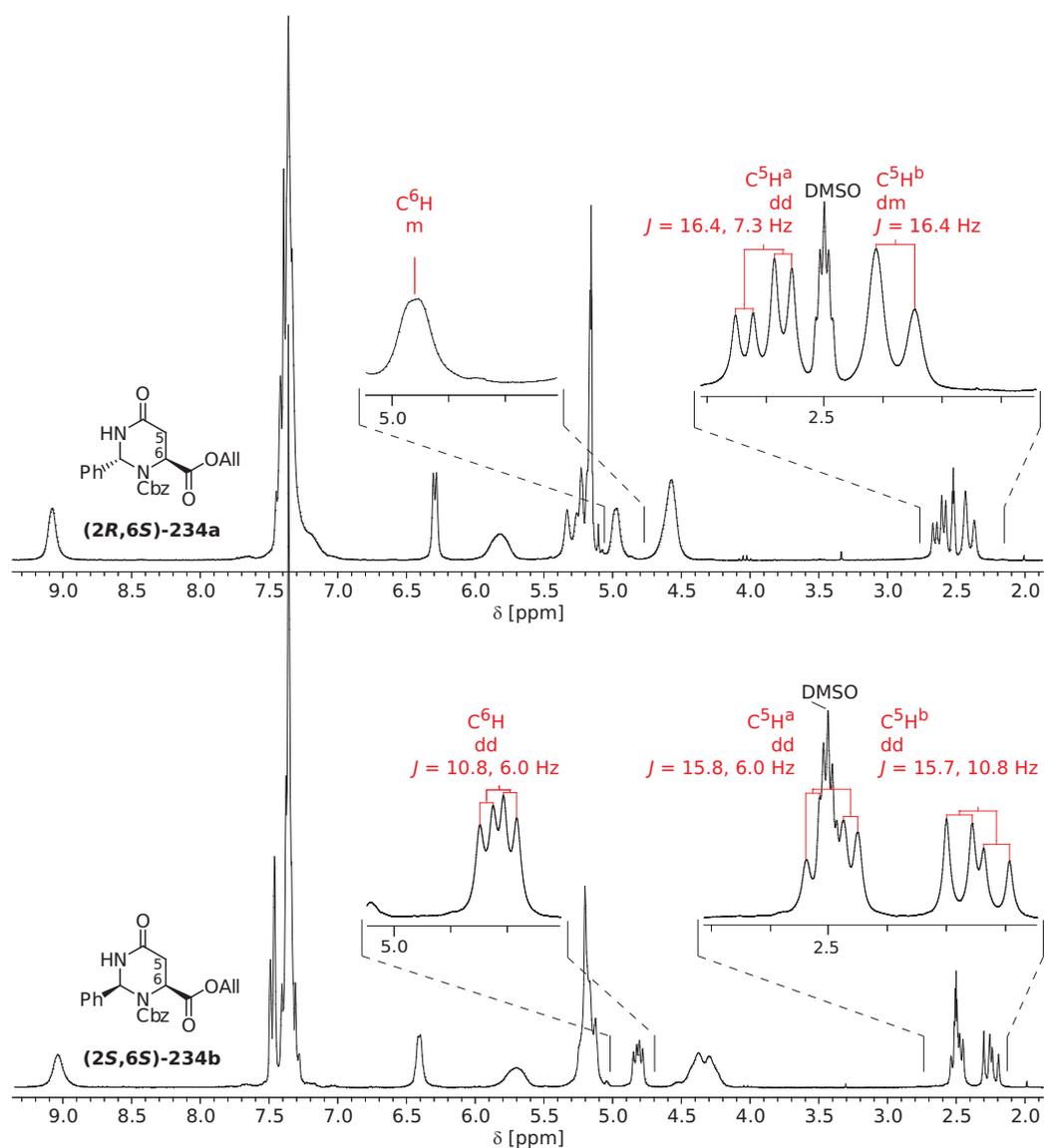


Abbildung 5.3.: ¹H-NMR-Spektren (250 MHz, DMSO-d₆) der diastereomeren Cyclisierungsprodukte; oben: (2*R*,6*S*)-konfiguriertes Hauptprodukt **234a**, unten: (2*S*,6*S*)-konfiguriertes Nebenprodukt **234b**.

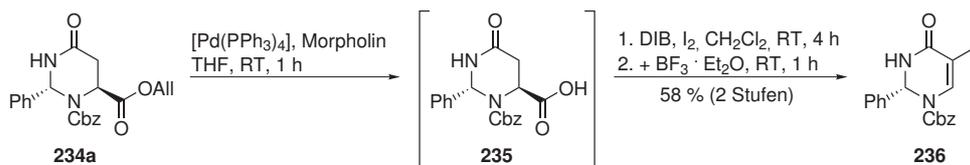
Gleichgewichtseinstellung. Zudem begünstigt die niedrige Temperatur der Reaktionsmischung eine kinetisch kontrollierte Reaktion und somit die Entstehung des aus sterischen Gründen bevorzugten *trans*- bzw. *unlike*-Isomers (**2R,6S**)-**234a**.

5.3.2.3. Oxidative Decarboxylierung und Röntgenstrukturanalyse

Der als Hauptprodukt der Ringschlussreaktion erhaltene Allylester **234a** wurde mit dem Ziel umgesetzt, ein kristallines und zur Röntgenstrukturanalyse geeignetes Derivat zu erhalten. Die auf Grundlage NMR-spektroskopischer Daten getroffenen Aussagen über die Konfiguration des acetalischen stereogenen Zentrums von **234a** und **234b** sollten dadurch bestätigt oder widerlegt werden.

Zur Abspaltung der Allylester-Schutzgruppe wurde **234a** in Gegenwart des Palladium(0)-Katalysators Pd(PPh₃)₄ mit Morpholin umgesetzt. Nach einstündiger Reaktion wurde die Carbonsäure **235** durch wässrige Aufarbeitung aus der Reaktionsmischung isoliert. Zwar konnte **235** auch chromatographisch gereinigt werden. In der Folgereaktion wurde die Substanz jedoch direkt als Rohprodukt eingesetzt. Für eine Röntgenstrukturanalyse erwies sich die Carbonsäure **235** als ungeeignet, da die Substanz lediglich als amorpher Feststoff erhalten wurde und zudem in Lösung nur bedingt stabil war, was ausführlichere Kristallisationsversuche verhinderte.

Gemäß einer Vorschrift von JUARISTI *et al.*^[186] wurde **235** oxidativ decarboxyliert (Schema 5.7). Durch Umsetzung mit Diacetoxyiodosobenzol (DIB) in Gegenwart von Iod und BF₃ · Et₂O entstand dabei das Iodalken **236** (zum Mechanismus siehe Seite 59ff). Aufgrund seiner hohen Kristallisationsneigung konnte **236** nur mit Mühe chromatographisch gereinigt werden. Bereits eine einfache Umkristallisation aus Ethylacetat ergab farblose Kristalle, die einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen wurden. Da **236** mit Iod ein hinreichend schweres Atom enthält, gelang die Bestimmung der absoluten Konfiguration dieser Substanz auf Grundlage der anomalen Röntgenbeugung. Dieser Effekt beruht auf der Einstrahlung von Röntgenstrahlen mit einer Frequenz nahe der Anregungsfrequenz des Schweratoms. Durch Absorption der Strahlung erfolgt eine Phasenverschiebung der von dieser Atomsorte ausgehenden Streustrahlung (anomale Dispersion). Intensitätsabweichungen der Streustrahlung ermöglichen es, zwei Enantiomere zu unterscheiden.^[204, 205]



Schema 5.7: Entschützung und Decarboxylierung/Iodierung von **234a**.

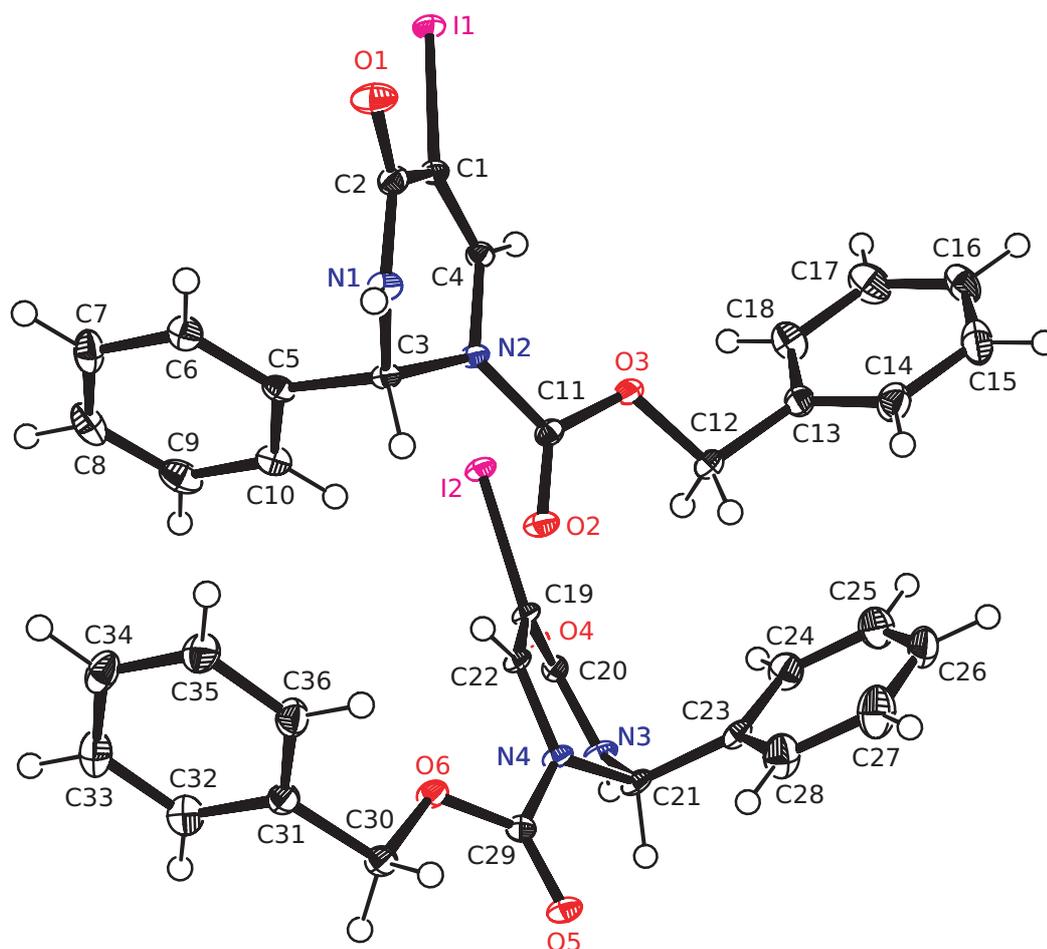


Abbildung 5.4.: ORTEP-Darstellung der durch Röntgenstrukturanalyse ermittelten Festkörperstruktur von **236**. Die Ellipsoide entsprechen einer Elektronen-Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50 %; schwarz = Kohlenstoff, rot = Sauerstoff, blau = Stickstoff, magenta = Iod.

Die in Abbildung 5.4 gezeigte Festkörperstruktur von **236** bestätigt die vorhergesagte (*R*)-Konfiguration des stereogenen Zentrums. Der sechsgliedrige Dihydropyrimidinon-Ring nimmt eine Umschlag- bzw. abgeflachte Bootkonformation ein. Während fünf der sechs ringständigen Atome annähernd planar angeordnet sind, ragt das C²-Atom mit dem axialständigen Phenylsubstituenten aus dieser Ebene heraus.

Das (*2R*)-konfigurierte und N¹-Cbz-geschützte Iodid **236** zeigt zudem als Lösung in Chloroform bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm einen negativen spezifischen Drehwert von -183.5 ($c = 1.02$), während das literaturbekannte, N¹-benzoyl-geschützte (*2S*)-Enantiomer unter gleichen Bedingungen rechtsdrehend ist ($+258.7$, $c = 1$).^[186]

5.3.2.4. Selektive Hydrierung der ringständigen Doppelbindung

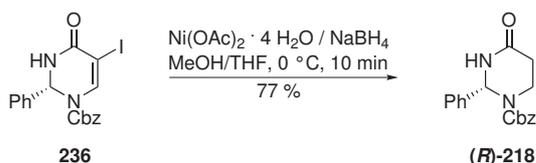
Das enantiomerenreine 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-on (**R**)-**218** ist formal durch Hydrierung und Hydrodehalogenierung des α,β -ungesättigten α -Iodo-Lactams **236** zugänglich. Beide Reduktionsreaktionen müssen jedoch chemoselektiv in Gegenwart der N¹-Cbz-Schutzgruppe und der acetalischen C²-Phenylgruppe durchgeführt werden. Daher kann im vorliegenden Fall keine konventionelle katalytische Hydrierung an Palladium angewandt werden, wie sie z. B. zur Synthese 4-*tert*-butylsubstituierter Tetrahydropyrimidinone aus Dihydropyrimidinonen eingesetzt wurde.^[179, 181]

Ein vergleichbares synthetisches Problem lösten BELLA *et al.*, indem sie α -Halogen-substituierte, α,β -ungesättigte Lactone durch Umsetzung mit NiCl₂/NaBH₄ in THF/Methanol in einem Schritt zu vollständig gesättigten Lactonen hydrierten/hydrodehalogenierten (Abbildung 5.5).^[206] Bereits zuvor wurden ähnliche Reagenzkombinationen zur Hydrierung olefinischer Doppelbindungen in ungesättigten Estern,^[207] sowie zur Hydrodehalogenierung aliphatischer Halogenalkane,^[208] *vic*-Dibromide und α -Haloketone^[209] verwendet. Generell reagieren Nickel(II)-Salze wie NiCl₂ oder Ni(OAc)₂ mit NaBH₄ in wässriger oder alkoholischer Lösung unter lebhafter Entwicklung von Wasserstoff zu einem schwerlöslichen schwarzen Feststoff, der in erster Näherung als Nickelborid (Ni₂B) angesehen werden kann.^[210] Die Umsetzung erfolgt vermutlich gemäß folgender Reaktionsgleichung:^[211]



Das so erhaltene Nickelborid erreicht als Hydrierungskatalysator eine mit Raney-Nickel vergleichbare Aktivität.^[210] Bereits die im Verlauf der Nickelborid-Fällung entwickelte Wasserstoffmenge ist daher ausreichend für eine effektive Hydrierungsreaktion.

Analog zu den beschriebenen Literatursynthesen wurde das Iodalken **236** in einem Methanol/THF-Gemisch unter Eiskühlung mit drei Äquivalenten Ni(OAc)₂ · 4 H₂O und neun Äquivalenten NaBH₄ umgesetzt (Schema 5.8). Bereits nach einer Reaktionszeit von 10 min



Schema 5.8: Chemoselektive Reduktion des 5-Iod-Dihydropyrimidin-4-ons **236** zum gesättigten Tetrahydropyrimidin-4-on (**R**)-**218**.

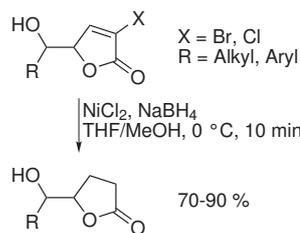


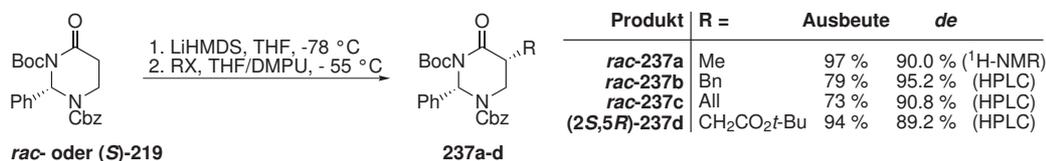
Abbildung 5.5.: Chemo-selektive Reduktion α,β -ungesättigter und α -Halogen-substituierter Lactone durch Ni₂B/NaBH₄.^[206]

ergab eine Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie den vollständigen Umsatz zum gewünschten Tetrahydropyrimidinon (**R**)-**218**. Zur Abtrennung enthaltener Salze wurde die Reaktionsmischung in Ethylacetat aufgenommen und durch Celite filtriert. Nach chromatographischer Reinigung wurde (**R**)-**218** in einer Ausbeute von 77 % isoliert. Die NMR-spektroskopischen Daten der enantiomerenreinen Substanz entsprechen denen des zuvor dargestellten Racemats *rac*-**218**. Aus einer unvollständigen Reaktion resultierende Nebenprodukte wie das entsprechende Iodalkan oder das dehalogenierte Dihydropyrimidinon konnten weder isoliert, noch in der gereinigten Substanz nachgewiesen werden. Die optisch aktive Verbindung (**R**)-**218** weist einen $[\alpha]_D^{RT}$ -Wert von -110 ($c = 0.84$ in CHCl_3) auf. Da vergleichbare Substanzen bislang synthetisch nicht zugänglich waren, sind keine entsprechenden Literaturwerte bekannt.

5.4. Diastereoselektive Alkylierung

Als Testsystem für Alkylierungsstudien wurde zunächst die gut zugängliche racemische Verbindung *rac*-**219** verwendet. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit des N³-Urethan-funktionalisierten Tetrahydropyrimidinons mit einem acylierten Evans-Auxiliar wurde zunächst NaHMDS als Enolisierungs-Base in Betracht gezogen. Bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C und nachfolgender Umsetzung mit dem Elektrophil Benzylbromid konnte jedoch keinerlei Reaktion beobachtet werden. Auch der Zusatz von Natriumiodid zum Reaktionsgemisch erbrachte keine Reaktivitätssteigerung. Anstelle eines Alkylierungsproduktes wurde jeweils die Ausgangsverbindung **219** zurückerhalten.

Auch in Gegenwart der analogen Lithiumbase LiHMDS erfolgte bei einer Temperatur der Reaktionsmischung von -78 °C keinerlei Umsatz. Erst oberhalb von -55 °C wurde eine Alkylierungsreaktion beobachtet, wenngleich der Umsatz auch nach mehr als 20 Stunden Reaktionsdauer unvollständig blieb. Der Zusatz des polaren Co-Solvens 1,3-Dimethyl-2-oxo-hexahydropyrimidin (DMPU)^[212] bewirkte jedoch bei -55 °C innerhalb von 16 h eine vollständige Umsetzung. Unter diesen Reaktionsbedingungen zeigten die Alkylhalogenide Methyljodid, Benzylbromid, Allylbromid und Bromessigsäure-*tert*-butylester ver-



Schema 5.9: Diastereoselektive Alkylierung des 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-ons **219**.
RX = MeI, BnBr, AllBr, BrCH₂CO₂*t*-Bu.

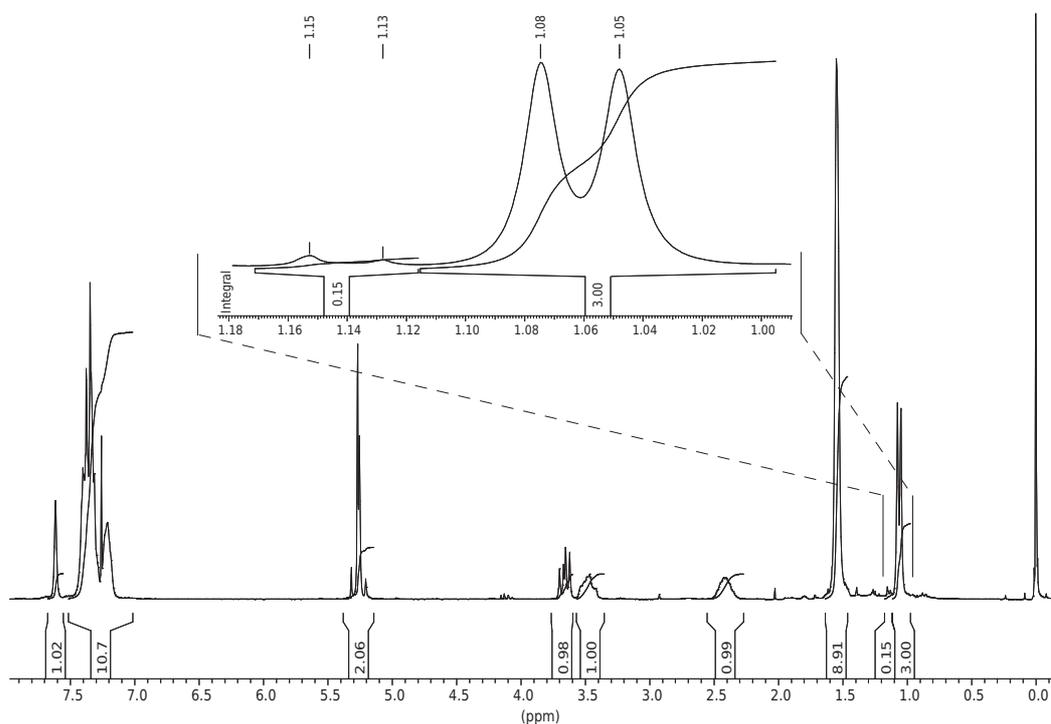


Abbildung 5.6.: Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses von *rac*-**237a** durch Integration der Methylsignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (250 MHz, CDCl_3).

gleichbare Reaktivitäten. Sämtliche Alkylierungsprodukte **237a-d** wurden in guter Ausbeute als hochviskose Öle erhalten (Schema 5.9). Auch die beobachteten Diastereomerenüberschüsse erreichten bei allen der vier eingesetzten Elektrophile mit 89.2 %–95.2 % *de* ein vergleichbar hohes Niveau. Das Isomerenverhältnis des Methylierungsprodukts **237a** wurde durch Integration der Methylprotonen-Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ermittelt. Die beiden Dubletts bei 1.06 ppm für das Hauptisomer und 1.14 ppm für das Nebenprodukt sind Basislinien-getrennt und liegen im Verhältnis 95.0 : 5.0 vor (Abbildung 5.6). Die Diastereomeren-Verhältnisse der drei übrigen Alkylierungsprodukte **237b-d** konnten durch analytische RP-HPLC ermittelt werden (Abbildung 5.7). Sie erreichen Werte von 97.6 : 2.4 (**237b**), 95.4 : 4.6 (**237c**) und 94.6 : 5.4 (**237d**). Keines der erhaltenen Diastereomerenpaare war durch Chromatographie an Kieselgel trennbar.

Unabhängig von der Struktur des Elektrophils konnte in keinem Fall ein α,α -dialkyliertes Produkt nachgewiesen werden, weder in NMR-Spektren, noch durch ESI-Massenspektrometrie. Fraglich ist lediglich, ob im Rahmen der Umsetzung mit Bromessigsäure-*tert*-butylester eine Seitenkettenalkylierung aufgetreten ist. Zwar konnte auch das mögliche Seitenkettenalkylierungsprodukt **237e** nicht im ESI-Massenspektrum nachgewiesen werden. Im analytischen HPL-Chromatogramm des Produktgemischs von **237d** tritt jedoch ein zusätzliches Signal auf, welches auf ein im Vergleich zu den Monoalkylierungspro-

dukten unpolares Nebenprodukt hindeutet (Abbildung 5.7 unten).

Bislang wurden keine kristallinen Derivate der Alkylierungsprodukte **237a-d** erhalten, weshalb eine Analyse des stereochemischen Verlaufs der Alkylierungsreaktion durch Röntgenstrukturanalyse nicht möglich war. Neben dem racemischen Tetrahydropyrimidinon *rac*-**219** wurde daher auch die enantiomerenreine Verbindung (*S*)-**219**² als Edukt einer Umsetzung mit Bromessigsäure-*tert*-butylester eingesetzt. Ziel war die Synthese eines optisch reinen β^2 -Homoaspartat-Derivats. Ein Vergleich des spezifischen Drehwertes der so erhaltenen β^2 -Aminosäure mit dem des literaturbekannten Enantiomers^[170] ergab, daß die Alkylierung von **219** im Gegensatz zu Alkylierungsreaktionen literaturbekannter Tetrahydropyrimidinone nicht *trans*-, sondern *cis*-selektiv erfolgt (siehe Abschnitt 5.5).

Erste Hinweise auf die Richtung der Diastereoselektivität liefert bereits ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Alkylierungsprodukte **237a-d** mit denen literaturbekannter Alkylierungsprodukte (vgl. Abbildung 5.8). Aufgrund der Umschlag- bzw. Bootkonformation der alkylierten Tetrahydropyrimidinone **186a-d** und **203a-d** (vgl. Festkörperstruktur von **186b** in 3.6 auf S. 63) ergeben sich für die ³J-Kopplungskonstanten innerhalb des ABX-Systems der drei Protonen an C⁵ und C⁶ charakteristische Werte. Diese lassen Rückschlüsse auf die relative Konfiguration der beiden stereogenen Zentren des sechsgliedrigen Ringes zu (vgl. Abbildung 5.8 A).

Trotz der im Vergleich zu **186a-d** zusätzliche eingeführten Urethan-Schutzgruppe am N³-Stickstoffatom der Verbindungen **237a-d** entsprechen die jeweiligen ¹H-NMR-Spektren im Bereich der C⁵H- und C⁶H₂-Signale einander weitgehend. Jedoch gleichen die hohen ³J-Kopplungskonstanten innerhalb des ABX-Systems der drei Protonen an C⁵ und C⁶ von **237a-d** nicht denen der *trans*-konfigurierten Substanz **186d**. Vielmehr ähneln sie denen der durch Epimerisierung von **186d** erhaltenen, *cis*-konfigurierten Verbindung **203d**^[197] (siehe Abbildung 5.8 A/B). Der hohe Wert der ³J_{AX}-Kopplungskonstante von ca. 10-11 Hz ändert sich auch dann nicht, wenn die Boc-Schutzgruppe am N³-Stickstoff durch Behandlung mit TFA entfernt wird, wie z. B. im Fall des entschützten Derivats **238b**.^[213]

Einen weiteren Hinweis auf die mögliche *cis*-Konfiguration der Alkylierungsprodukte **237a-d** liefern die chemischen Verschiebungen der Methylsignale der Methylierungsprodukte *cis*-**237a** und *trans*-**237a**. So ist das CH₃-Signal des Hauptprodukts *cis*-**237a** gegenüber dem Signal des Epimers *trans*-**237a** hochfeldverschoben (1.08 ppm vs. 1.14 ppm, siehe Abbildungen 5.6 A und 5.8 D). Auch das literaturbekannte *cis*-Epimer **203a** weist gegenüber dem primären *trans*-Methylierungsprodukt **186a** ein Signal bei höherem Feld auf (1.10 ppm vs. 1.25 ppm, siehe Abbildung 5.8 C).^[182] Erklären läßt sich dieser Effekt durch eine erhöhte magnetische Abschirmung des C⁵-Methylsubstituenten innerhalb der

² Bei Einführung einer Boc-Schutzgruppe am N³-Stickstoffatom von (*R*)-**218** ändert sich gemäß den CIP-Regeln der stereochemische Descriptor, so daß als Produkt (*S*)-**219** erhalten wird.

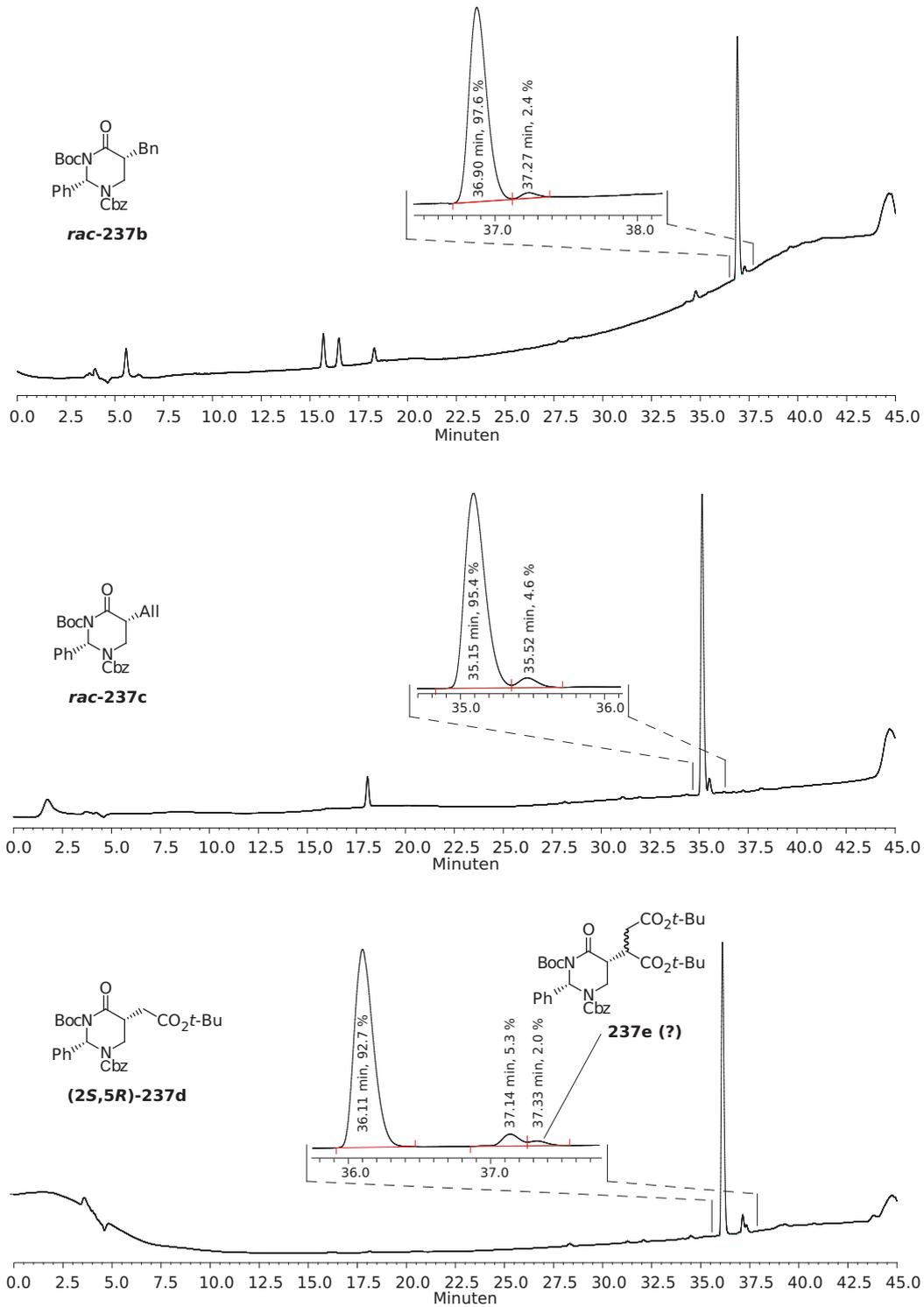


Abbildung 5.7.: Ermittlung der Diastereomerenverhältnisse der Alkylierungsprodukte **237b-d** durch analytische HPLC (Detektion durch UV-Absorptionsmessung bei $\lambda = 254$ nm). In allen Rohproduktgemischen konnte kein restliches Edukt **219** (Retentionszeit 31.3 min) detektiert werden.

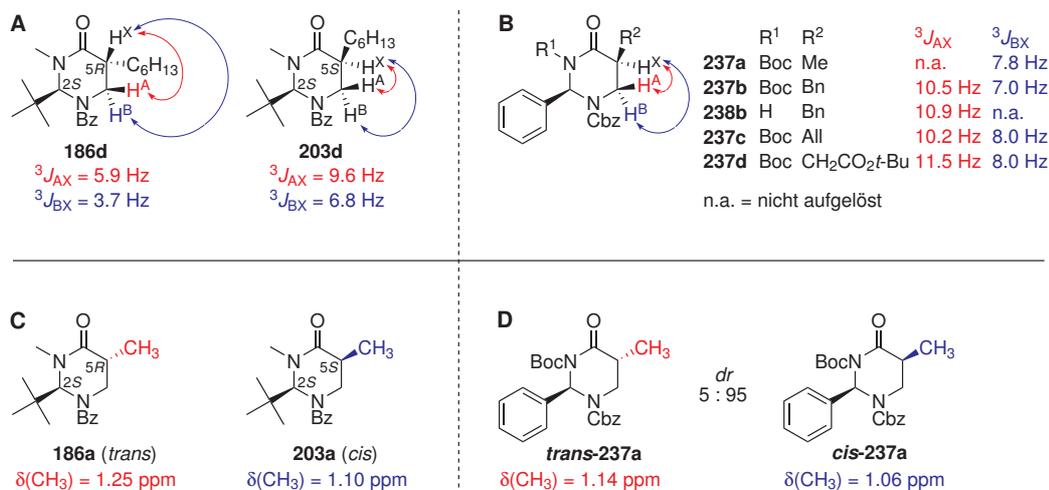


Abbildung 5.8.: Vergleich ${}^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Daten der literaturbekannten Tetrahydropyrimidinone **186d/203d** und **186a/203a** mit denen der alkylierten 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one **237a-d** und **238b**. **A/B:** Kopplungskonstanten des $\text{C}^5\text{-C}^6\text{-ABX}$ -Systems;^[197, 213] **C/D:** Chemische Verschiebungen des Signals eines Methylsubstituenten an C^5 .^[182]

cis-Diastereomere durch den räumlich näheren C^2 -Substituenten.

Der stereochemische Verlauf einer Alkylierung des N^3 -methylierten Tetrahydropyrimidinons **185** wird mit dem sterischen Anspruch der axial positionierten *tert*-Butylgruppe am C^2 -Kohlenstoffatom begründet (vgl. Abbildung 5.9 A). Deren axiale Orientierung wird darauf zurückgeführt, daß die entsprechende Ringkonformation eine effektive Konjugation der freien Elektronenpaare der Stickstoffatome mit der C^4 -Carbonylgruppe ermöglicht.^[179] Innerhalb des Heterocyclus **219** ist der N^3 -Stickstoff jedoch nicht methyliert, sondern durch eine Boc-Schutzgruppe verkappt. Zwar deuten die in Abbildung 5.8 aufgeführten Parallelen zwischen den ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **237a-d** und **186a-d** an, daß die C^2 -Phenylgruppe sowohl innerhalb der Alkylierungsprodukte **237a-d**, als auch innerhalb der Ausgangssubstanz **219** bevorzugt axial orientiert ist. Die großen Alkylreste der N^1 - und N^3 -Urethan-Funktionen innerhalb von **219** könnten jedoch den zur C^2 -Phenylgruppe entgegengesetzten Halbraum des Tetrahydropyrimidinons-Ringes abschirmen. Vermutlich übertrifft der sterische Anspruch der Urethan-Schutzgruppen denjenigen des flachen und daher nur bedingt raumerfüllenden

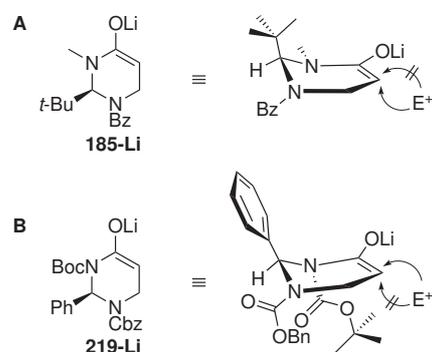


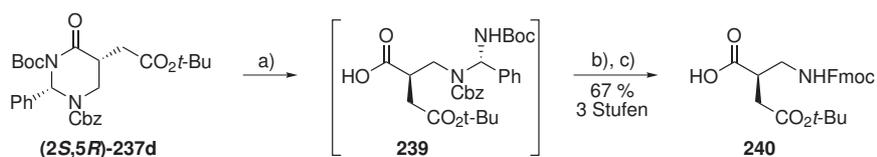
Abbildung 5.9.: Mögliche Konformationen der Enolate **185-Li** (A) und **219-Li** (B), sowie bevorzugte Angriffsrichtungen eines Elektrophils E^+ .

den C²-Phenylsubstituenten. Der Angriff eines Elektrophils würde daher aus dem gegenüber literaturbekannten Beispielen entgegengesetzten Halbraum erfolgen (vgl. Abbildung 5.9 B). Eine partielle Abschirmung der Angriffsseite durch den C²-Phenylsubstituenten würde die im Vergleich zur Alkylierung von **185** verringerte Diastereoselektivität der Alkylierungsreaktion erklären. Über die bislang diskutierten sterischen Einflüsse der Urethanfunktionen hinaus ist zudem eine zusätzliche intramolekulare Komplexierung des Lithiumkations innerhalb des Enolats **219-Li** durch ein Sauerstoffatom der benachbarten N³-Boc-Schutzgruppe denkbar. Ein derartiger Chelatkomplex würde die Enolat-Konformation stabilisieren. Fraglich ist jedoch, in welchem Ausmaß eine solche Komplexierung in Gegenwart des deaggregierend wirkenden Reagenzes DMPU auftritt.

Der entscheidende Einfluß von *N*-Acylsubstituenten auf die Stereoselektivität der Reaktionen fünf- und sechsgliedriger *N,N*- und *N,O*-Acetal-Derivate ist literaturbekannt (für eine Übersicht siehe Lit.^[214]). So zwingen *N*-Acylgruppen die (Alkyl-)Substituenten benachbarter Kohlenstoffatome aus ihrer bevorzugten äquatorialen in eine (quasi-)axiale Position. Entsprechend schirmen die *C*-Alkyl- und die *N*-Acylsubstituenten entgegengesetzte Seiten der Ringebene räumlich ab. Im Falle fünfgliedriger *N,N*- und *N,O*-Acetale wird dabei infolge der hohen Ringspannung eine deutliche Pyramidalisierung der Amidstickstoffe beobachtet, welche bei den flexibleren sechsgliedrigen Ringen deutlich geringer ausgeprägt ist. Die maximale im Festkörper beobachtete Auslenkung eines *N*-Atoms aus der von seinen Substituenten aufgespannten Ebene beträgt bei fünfgliedrigen cyclischen *N*-Acetalen ca. 0.4 Å und bei den entsprechenden Sechsringen ca. 0.1 Å.^[214] Im Gegensatz zu *N*-Acyl-2-*tert*-butyltetrahydropyrimidin-4(1*H*)-onen ist die *tert*-Butylgruppe in den analogen sechsgliedrigen *O,O*-Acetalen nicht axial, sondern äquatorial angeordnet. Folglich verlaufen Alkylierungen der entsprechenden Enolate mit moderater *cis*-Selektivität.^[215]

5.5. Ringöffnung und Isolierung der β^2 -Aminosäure

Das alkylierte Tetrahydropyrimidinon (**2*S*,5*R***)-**237d** wurde durch Umsetzung mit Lithiumhydroperoxid regioselektiv zur Carbonsäure **239** geöffnet (vgl. Schema 5.10). In einem Temperaturbereich von 0 °C bis 20 °C läuft die Reaktion innerhalb von vier Stunden vollständig ab. Zwar wurde die offenkettige Verbindung **239** für analytische Zwecke durch Säulenchromatographie gereinigt. Die Substanz zersetzt sich jedoch bei Zutritt von Luftfeuchtigkeit innerhalb weniger Wochen zur *N*-Cbz-geschützten Aminosäure und sollte daher unmittelbar weiter umgesetzt werden. Das durch palladiumkatalysierte Hydrierung von **239** erhaltene freie Amin wurde nicht isoliert, sondern direkt als Rohprodukt mit FmocOSu in das entsprechende Urethan überführt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde (*R*)-Fmoc- β^2 hAsp(*O**t*-Bu)-OH (**240**) in einer Ausbeute von 67 % über zwei Stufen erhalten. Für die optisch aktive Aminosäure **240** wurde ein



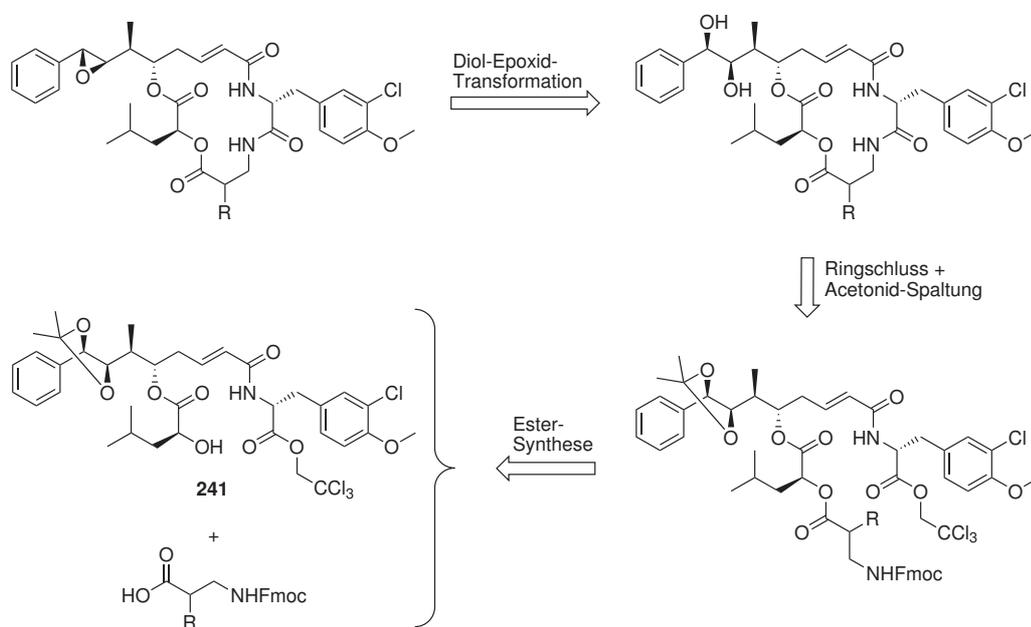
Schema 5.10: Ringöffnung und Isolierung der β^2 -Aminosäure. a) LiOH/H₂O₂, THF/H₂O, 0 °C → RT, dann Na₂SO₃; b) H₂, Pd/C, MeOH, RT; c) FmocOSu, NaHCO₃, Aceton/H₂O, RT.

spezifischer Drehwert von -1.2 ($c = 1.00$ in Chloroform) ermittelt. Demgegenüber wird der Drehwert der literaturbekannten Aminosäure (*S*)-Fmoc- β^2 hAsp(*Ot*-Bu)-OH von SEE-BACH *et al.* mit $+1.4$ ($c = 1.20$ in Chloroform) angegeben.^[170] Die ermittelte optische Aktivität des Endprodukts **240** stimmt mit dessen erwarteter optischer Reinheit von 89 % überein. Der Erwartungswert leitet sich aus dem bekannten Diastereomerenüberschuss des Alkylierungsproduktes (*2S,5R*)-**237d** ab. Weiterhin stimmen die NMR-spektroskopischen Daten von **240** mit denen des literaturbekannten (*S*)-Enantiomers überein. Damit konnte sowohl die Identität, als auch die (*R*)-Konfiguration von **240** nachgewiesen und gleichzeitig der in Abschnitt 5.4 hergeleitete stereochemische Verlauf der Alkylierungsreaktion bestätigt werden. Erstmals wurde somit eine β^2 -Aminosäure mit polar funktionalisierter und säurelabil geschützter Seitenkette diastereoselektiv aus einem Tetrahydropyrimidinon erhalten.

6. Fragment-C-funktionalisierte Cryptophycin-Analoga

6.1. Synthesepanung

Aufschlussreiche Erkenntnisse über Struktur-Aktivitätsbeziehungen von Cryptophycinen im Bereich des C-Fragments sind erst nach Untersuchung einer größeren Anzahl unterschiedlicher Cryptophycin-Analoga zu erwarten. Im Interesse einer effizienten Synthese sollte daher die Anzahl der für jedes einzelne Analogon benötigten Reaktionsschritte auf ein Minimum reduziert werden. Vor diesem Hintergrund erscheint der Einsatz eines gemeinsamen Cryptophycin-Vorläufermoleküls wie **241** sinnvoll, das bereits die übrigen drei Cryptophycin-Fragmente A, B und D enthält (Schema 6.1). Die freie Carboxylfunktion jedes modifizierten C-Fragments muß dadurch lediglich mit der Hydroxylfunktion dieses DAB-Segments verestert werden. Der Abspaltung der Amino- und Carboxylschutzgruppe im *seco*-Depsipeptid folgt ein Ringschluss durch Makrolactamisierung. Unter An-

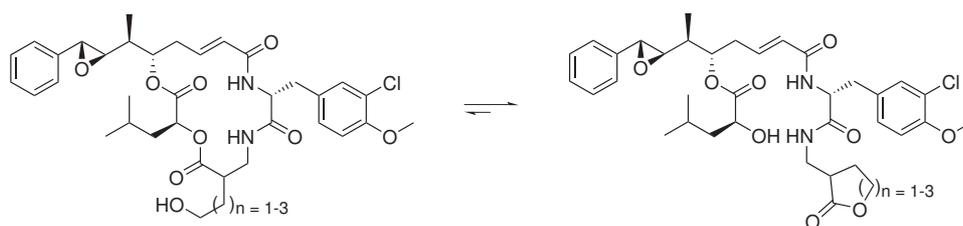


Schema 6.1: Retrosynthese Fragment-C-funktionalisierter Cryptophycin-Analoga.

wendung der von MOHER *et al.* ausgearbeiteten Makrolactamisierungsmethode^[85] lassen sich die beiden Entschützungs Schritte und der Ringschluss in einem Arbeitsgang zusammenfassen (vgl. Seite 35, Tabelle 2.2, Eintrag 2). Zu diesem Zweck wird die Carboxylgruppe des DAB-Segments **241** als Trichlorethylester geschützt und die entsprechende β^2 -Aminosäure in Fmoc-geschützter Form eingesetzt. Die Hydrolyse des Fragment-A-Acetonids und eine anschließende dreistufige Transformation des freien Diols zum Epoxid nach SHARPLESS^[92] und HOARD^[89] (Seite 28, Schema 2.4) vervollständigen die Cryptophycin-Synthese. Die β^2 -Aminosäure-Bausteine werden somit in nur sechs aufeinanderfolgenden Schritten zum entsprechenden Cryptophycin-Analogon umgesetzt.

Als potentielle Fragment C-Bausteine eines Cryptophycins müssen β^2 -Aminosäuren einige Voraussetzungen hinsichtlich ihrer Stabilität und Reaktivität erfüllen. So müssen die funktionellen Gruppen ihrer Seitenketten gegenüber den Reaktionsbedingungen stabil sein, die im Verlauf der Cryptophycin-Totalsynthese auftreten. Diese umfassen eine Carbodiimid-vermittelte Estersynthese, den Piperidin-vermittelten Ringschluss unter Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe des C-Fragments und Aminolyse des Trichlorethylesters am Fragment B, sowie die saure Hydrolyse des benzyllischen Acetonids am Fragment A. Zudem darf die Fragment-C-Seitenkette den Verlauf der Diol-Epoxid-Transformation nicht beeinträchtigen und sollte ggf. die basische Verseifung eines Formiats im protischen Milieu tolerieren. Darüber hinaus sollten die am Fragment C eingeführten Funktionalitäten nicht mit den übrigen funktionellen Gruppen des Cryptophycins reagieren, sondern vielmehr in deren Gegenwart modifizierbar sein. Die hohe Reaktivität des benzyllischen Epoxids und des α,β -ungesättigten Amids im Fragment A sind dabei ebenso zu berücksichtigen, wie die Hydrolyseempfindlichkeit der Esterbindung zwischen den Fragmenten C und D. Im Idealfall sollte die zusätzliche Funktion eine Verknüpfung des Cryptophycin-Analogons mit Molekülen erlauben, die zur Erhöhung der Wirkstoffspezifität oder zur Aufklärung des Wirkmechanismus beitragen. Denkbar ist eine Konjugation über Ester- oder Amidbindungen, sowie durch Cycloadditionen oder regioselektive Kreuzmetathese.

Cryptophycine mit hydroxyfunktionalisierter Fragment-C-Seitenkette erscheinen zwar im Hinblick auf mögliche Konjugationsexperimente attraktiv, sind jedoch hinsichtlich ihrer Synthese und chemischen Stabilität problematisch. Mit dem Einsatz der β -Aminosäure Isoleucin würde eine sekundäre Hydroxyfunktion eingeführt, die eine im Vergleich zu den intermediären Hydroxylgruppen des A-Fragments ähnliche Reaktivität aufweist und daher ein aufwändiges Schutzgruppenkonzept erfordert. Das α -hydroxymethylen-funktionalisierte β^2 -Homoleucin neigt dagegen zur Eliminierung von H₂O, was zum gleichzeitigen Verlust der funktionellen Gruppe und der stereochemischen Information führt. Ein verlängerter Alkyl-Linker zwischen Cryptophycin und Hydroxylgruppe ist ebenfalls keine Alternative. Bei einer Linkerlänge von zwei bis vier Methylenheiten könnte die freie Hydroxyfunktion die Fragment-C-D-Esterbindung nucleophil angreifen und somit den



Schema 6.2: Denkbare Ringöffnung des Cryptophycin-Makrocyclus durch Umesterung.

Makrocyclus unter Ausbildung eines fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Lactonrings öffnen (Schema 6.2). Noch längere Linker vermindern hingegen häufig Aktivität und Spezifität eines Wirkstoffs. Darüber hinaus sind gängige Hydroxylschutzgruppen (*tert*-Butyl-, Benzyl-, PMB- und Silylether, sowie Acetate und Benzoate) nicht uneingeschränkt kompatibel zur geplanten Totalsyntheseroute.

Im Gegensatz dazu können carboxylfunktionalisierte Seitenketten als Allylester geschützt werden. Die Allylschutzgruppe sollte die gesamte Cryptophycin-Synthesesequenz unbeschadet überstehen und auch ihre Pd(0)-katalysierte Spaltung dürfte gegenüber dem Cryptophycin-Molekül kompatibel sein. Vor einer weiteren Derivatisierung sollte die Bioaktivität entsprechender Cryptophycin-Allylester durch *in vitro*-Cytotoxizitätstests evaluiert werden, um den Einfluß der vermutlich unter physiologischen Bedingungen spaltbaren Allylesterfunktion zu untersuchen. Als Vergleichssubstanzen bieten sich neben den freien Carbonsäuren auch Allylether-substituierte Cryptophycin-Analoga an. Letztere enthalten eine unter physiologischen Bedingungen nicht spaltbare Allylfunktion und ergänzen damit die Struktur-Aktivitätsstudie. Darüber hinaus kann die endständige Doppelbindung vor dem Einbau in das Depsipeptid vielfältig modifiziert werden – sei es durch Kreuzmetathese oder Epoxidierung, oxidative Spaltung oder katalytische Hydrierung.

Neben Allylestern sind auch Propargylester, -amide und -carbamate von Interesse, da sie unter milden Reaktionsbedingungen eine Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung mit Azid-funktionalisierten Molekülen ermöglichen.^[216, 217] Für die kupferkatalysierte Variante der Huisgen-1,3-dipolaren Cycloaddition wurde von SHARPLESS die Bezeichnung „Click-Reaktion“ geprägt.^[218] Als Kupplungsprodukt entsteht ein unter physiologischen Bedingungen inerte, 1,4-disubstituierter 1,2,3-Triazol-Ring.^[218, 219] Ebenso denkbar ist die komplementäre Verknüpfung eines Azid-funktionalisierten Cryptophycins mit substituierten Alkinen. Alkylazid-substituierte β^2 -Aminosäurevorläufer sind literaturbekannt und gut zugänglich.^[126, 171] Daher liegt es nahe, β^2 -Aminosäuren mit Alkylazid-Seitenketten direkt als C-Fragmente einzusetzen. Durch Click-Derivatisierung eines Alkylazid-substituierten Cryptophycins kann mit verhältnismäßig geringem Aufwand eine Bibliothek Triazol-substituierter Cryptophycin-Derivate aufgebaut werden. Die als Reaktionspartner erforderlichen funktionalisierten Alkine sind in großer Vielfalt kommerziell erhält-

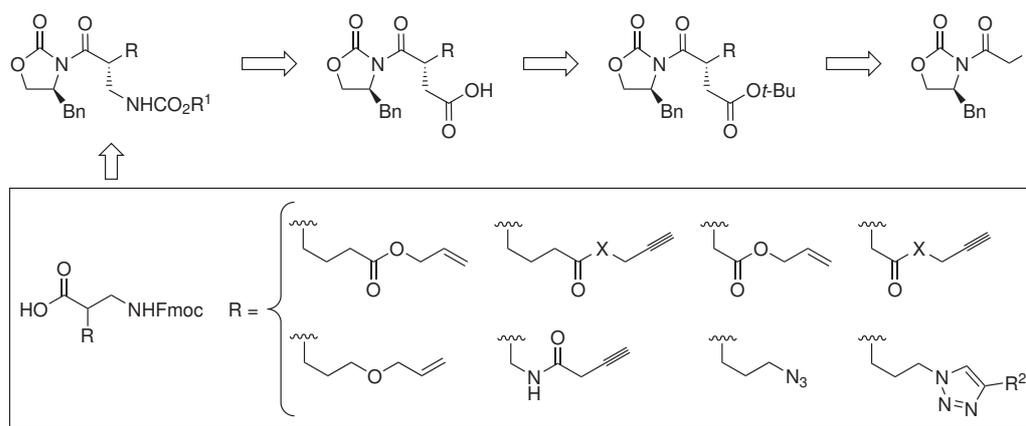


Abbildung 6.1.: Struktur und Retrosynthese möglicher β^2 -Aminosäuren, die als C-Fragmente funktionalisierter Cryptophycin-Analoga interessant sind (X = O, NH).

lich. Hinsichtlich möglicher Ligationsexperimente bietet die Click-Reaktion den Vorteil, viele gängige funktionelle Gruppen zu tolerieren, in unterschiedlichsten Lösungsmitteln durchführbar und zur klassischen Peptidchemie orthogonal zu sein.^[219, 220]

Die verschiedenen funktionellen Gruppen sollten über einen einheitlichen Alkyl-Linker mit dem Cryptophycin-Ring verknüpft werden, um ihren Einfluß auf die Bioaktivität des Wirkstoffs unmittelbar vergleichen zu können. Eine Linkerlänge von drei Methylenheiten bietet dabei einen akzeptablen Kompromiss zwischen dem notwendigem Abstand zum Wirkstoff einerseits, der eine effektive Interaktion zwischen Cryptophycin und Tubulin erlaubt, und einer zu langen Seitenkette andererseits, die durch unspezifische Wechselwirkungen die Affinität zum Tubulin vermindert. Ferner sind die zur Synthese entsprechender β^2 -Aminosäuren erforderlichen Synthesebausteine leicht zugänglich.

Die Strukturen der als C-Fragmente interessanten β^2 -Aminosäuren ergeben sich aus den genannten Anforderungen und sind in Abbildung 6.1 skizziert. Diese Zielverbindungen sind jedoch nicht aus den im vorangegangenen Kapitel beschriebenen 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-onen zugänglich. Im Zuge des hydrogenolytischen Ringabbaus würden Alkylazide zu Alkylaminen, sowie C=C-Doppel- und C \equiv C-Dreifachbindungen zu Alkanen hydriert. Zweckmäßigerweise wird daher für ihre stereoselektive Synthese auf ein Evans-Auxiliar-basiertes Konzept zurückgegriffen, das bereits im Rahmen einer vorangegangenen Diplomarbeit ausgearbeitet wurde.^[169, 221] Diese Synthesestrategie umfasst die Alkylierung funktionalisierter Enolate mit Halogenessigsäureestern und den anschließenden Curtius-Abbau der eingeführten Carboxylfunktion zum Carbamat-geschützten Amin (Abbildung 6.1). Das Konzept kann flexibel an die im vorliegenden Fall erforderlichen funktionellen (Schutz-)Gruppen angepasst werden. Unter Verwendung enantiomerer Auxiliare sind zudem beide Enantiomere der benötigten β^2 -Aminosäuren zugänglich.

6.2. Synthese funktionalisierter Fragment C-Bausteine

6.2.1. β^2 -Aminosäuren mit Allylester-funktionalisierter Seitenkette

6.2.1.1. (*R*)- und (*S*)- β^2 -Homoaspartat

Als Ausgangssubstanzen für die Synthese carboxylfunktionalisierter β^2 -Aminosäuren bieten sich cyclische Dicarbonsäureanhydride an. Die Reaktion von Bernsteinsäureanhydrid **243** mit dem lithiierten Evans-Auxiliar (*R*)-**242** wurde bereits im Rahmen einer vorangegangenen Diplomarbeit erfolgreich durchgeführt.^[169, 221] Das entsprechende *N*-Acylimid **244** wurde nach Reinigung durch Umkristallisation in einer Ausbeute von 96 % erhalten. In Anlehnung an ein in unserem Arbeitskreis entwickeltes Konzept^[169] wurde das chirale Succinat **244** als Edukt zur Synthese beider β^2 -Homoaspartat-Enantiomere eingesetzt (Schema 6.3). Dazu wurde die Carbonsäure **244** einerseits als *tert*-Butylester **116** und andererseits als Allylester **249** geschützt.

Die Synthese des *tert*-Butylesters **116** erfolgte nach einer Vorschrift von WRIGHT *et al.* durch Umsetzung der Carbonsäure **244** mit *tert*-Butanol in absolutem Chloroform.^[222] Die Reaktion wird durch Zugabe einer äquimolaren Menge Diphosphorpentoxid initiiert, das einerseits als Säurekatalysator zur *in situ*-Erzeugung von Isobuten dient und andererseits als Trockenmittel das während der Estersynthese freigesetzte Wasser abfängt. Allerdings ist die Ausbeute an **116** mit 50 % nur mäßig. Da die Reaktion jedoch ohne Bildung von Nebenprodukten abläuft, kann nicht umgesetztes Edukt **244** durch einfache wässrige Aufarbeitung vom Produkt **116** getrennt und erneut umgesetzt werden.

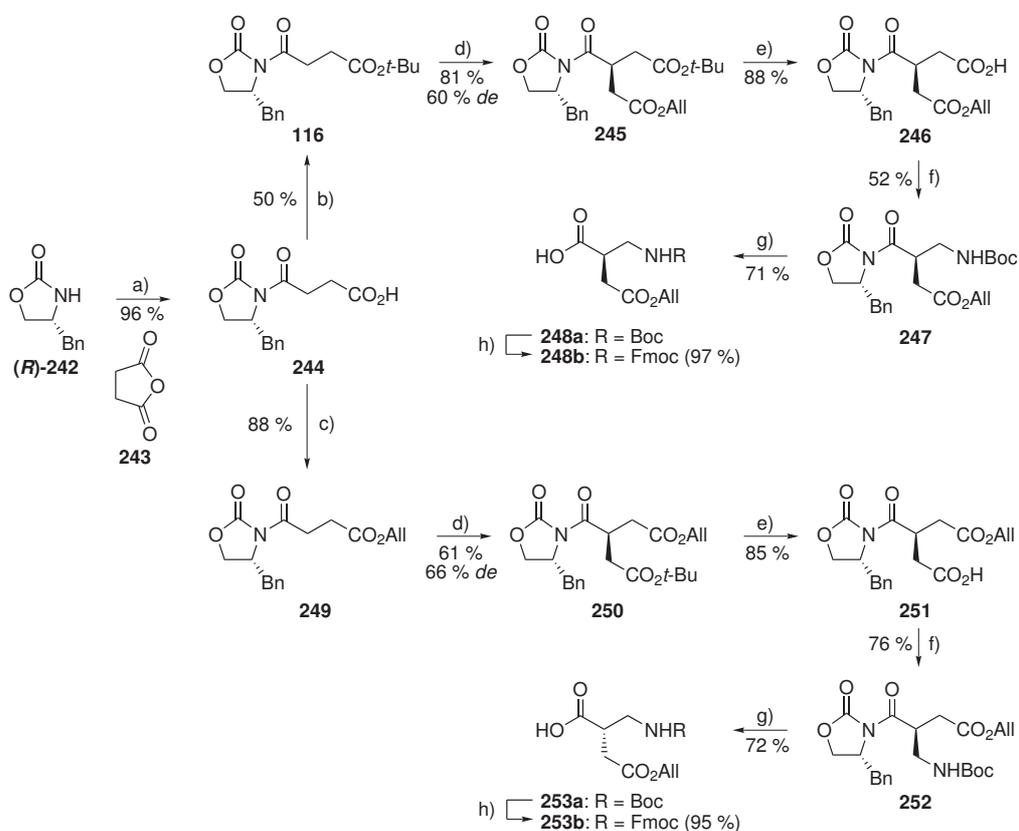
Der Allylester **249** wurde durch Umsetzung der Carbonsäure **244** mit Allylbromid in einer Ausbeute von 88 % erhalten. Die Reaktion erfolgte in absolutem DMF in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat. Zwar sind die milden Reaktionsbedingungen kompatibel zum basenlabilen Substrat, jedoch musste die Reaktionszeit für einen vollständigen Umsatz auf mehrere Tage ausgedehnt werden.

Die Einführung des stereogenen Zentrums der β^2 -Aminosäure erfolgte durch diastereoselektive Alkylierung von **116** bzw. **249** mit Iodessigsäure-*tert*-butyl- bzw. -allylester. Die Verwendung hochreaktiver Alkyliodide als Elektrophile verkürzt die Reaktionszeit der Alkylierung im Vergleich zu Alkylbromiden deutlich. Iodessigsäure-*tert*-butylester wurde unmittelbar vor der Alkylierungsreaktion durch eine Finkelstein-Reaktion aus dem entsprechenden Alkylbromid dargestellt. Analog wurde Iodessigsäureallylester aus Chloressigsäureallylester erhalten. Durch Umsetzung der Chlor- und Bromalkane mit Natriumiodid in THF entsteht jeweils eine Suspension, die neben dem Iodalkan das schwerlösliche Natriumbromid bzw. -chlorid enthält. Anhand des Trübungsgrades der Suspension kann eine qualitative Aussage über den Reaktionsfortgang getroffen werden. Demnach erfordert

ein weitgehend vollständiger Halogenaustausch im Fall des Alkylbromids eine Reaktionszeit von ca. 30 min, während das entsprechende Alkylchlorid erst nach ca. 120 min vollständig umgesetzt ist. Die erhaltenen Suspensionen wurden nicht filtriert, sondern direkt als Alkylierungsreagenzien eingesetzt.

Die *N*-Acylimide **116** und **249** wurden mit Hilfe der Base NaHMDS bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in die jeweiligen *Z*-Enolate überführt, welche daraufhin mit den entsprechenden Alkyljodiden umgesetzt wurden. Der Verlauf der Alkylierungsreaktionen wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Während **116** innerhalb von 4 h vollständig umgesetzt wurde, gelang die Alkylierung von **249** auch innerhalb von 16 h nur unvollständig.

Die Regio- und Stereoselektivität der Alkylierungsreaktionen konnte durch Integration der



Schema 6.3: Synthese von orthogonal geschütztem (*R*)- und (*S*)- β^2 -Homoaspartat. a) 1. *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; 2. **243**, \rightarrow RT; b) P_2O_5 , *t*-BuOH, CHCl_3 , RT, 60 h; c) AlIBr, KHCO_3 , DMF, RT, 64 h; d) 1. NaHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; 2. **116**: $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{All}$, 16 h bzw. **249**: $\text{ICH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, 4 h, $-100\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -78\text{ }^{\circ}\text{C}$; e) TFA (10 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 16 h; f) 1. $\text{ClCO}_2\text{Et}/\text{Et}_3\text{N}$, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow$ RT, 1 h; 2. NaN_3 , THF/ H_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; 3. *t*-BuOH/Toluol, Rückfluß, 16 h; g) 1. $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, THF/ H_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min; Na_2SO_3 , H_2O , \rightarrow RT; h) 1. TFA/ CH_2Cl_2 , RT, 16 h; 2. FmocOSu, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT, 4 h.

tert-Butylsignale im jeweiligen ^1H -NMR-Spektrum der Produktgemische ermittelt werden. Die entsprechenden Singulets erreichen chemische Verschiebungen im Bereich von 1.3–1.7 ppm (vgl. Abbildung 6.2). Durch Alkylierung von **249** mit Iodessigsäure-*tert*-butylester entsteht demnach das Alkylierungsprodukt **250** mit einem Diastereomerenüberschuss von 66 % *de*, während der Umsatz von **116** mit Iodessigsäureallylester das Hauptprodukt **245** in einem Diastereomerenüberschuss von 60 % *de* ergibt. Dieses Ergebnis erscheint plausibel, da der Benzylsubstituent des Auxiliars durch den hohen sterischen Anspruch des *tert*-Butylesters im Elektrophil einen Rückseitenangriff effektiver abschirmen kann. Dagegen ist der große *tert*-Butylester im Fall der Alkylierung von **116** in der Acylimid-Seitenkette lokalisiert. Er konkurriert dort in seinem sterischen Anspruch mit dem Benzylsubstituenten des Auxiliars. In Verbindung mit dem kleineren Elektrophil sinkt daher die Stereoselektivität der Alkylierungsreaktion.

Prinzipiell besteht die Möglichkeit, daß infolge eines geringen Überschusses an Base und Elektrophil eine α -Alkylierung der Allyl- oder *tert*-Butylesterfunktionen erfolgt.^[169] In beiden Fällen konnten keine entsprechenden Dialkylierungsprodukte durch ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Im ^1H -NMR-Spektrum von **245** sind jedoch die *tert*-Butylsignale von sechs unterschiedlichen Alkylierungsprodukten einzeln integrierbar, wobei der Gesamtanteil aller mutmaßlichen Regioisomere am Produktgemisch ca. 14 mol% beträgt. Bei der Alkylierung des *tert*-Butylesters **116** entstanden entsprechende Regioisomere hingegen lediglich in einem Umfang von ca. 1 mol%.

Insgesamt kann keine der beiden durchgeführten Alkylierungsreaktionen gegenüber der jeweils anderen als überlegen angesehen werden. Während **245** in hoher Ausbeute bei gleichzeitig mäßiger Diastereoselektivität erhalten wird, entsteht dessen Diastereomer **250** in niedrigerer Ausbeute, jedoch vergleichsweise stereo- und regioselektiver. Im Vergleich mit dem hier verfolgten divergenten Synthesekonzept verspricht die Verwendung des enantiomeren Auxiliars (*S*)-**242** daher allenfalls geringfügige Vorteile.

Beide Alkylierungsprodukt-Gemische sind chromatographisch nicht trennbar und wurden daher als solche in der Folgereaktion eingesetzt. Die Spaltung der *tert*-Butylester **245** und **250** erfolgte jeweils durch Umsetzung mit einem zehnfachen Überschuss von TFA in CH_2Cl_2 . Während die freie Carbonsäure **251** nach Chromatographie optisch rein erhalten wurde, gelang die chromatographische Aufreinigung des Diastereomers **246** nur unvollständig. Beide Carbonsäuren wurden im Anschluß durch Curtius-Abbau in die *tert*-Butylcarbamate **247** und **252** überführt. Die dazugehörige Reaktionsfolge umfasst die Aktivierung der Carbonsäuren als gemischte Anhydride durch Umsetzung mit Ethylchloroformiat, eine nucleophile Substitutionsreaktion mit Natriumazid in THF/ H_2O zu den Acylaziden, sowie eine thermische N_2 -Abspaltung in trockenem, refluxierendem Toluol. Da die abschließende Umlagerungsreaktion zum Isocyanat in Abwesenheit von Wasser erfolgen muss, wurden in der Reaktionslösung enthaltene Wasserreste vor Reaktionsbeginn

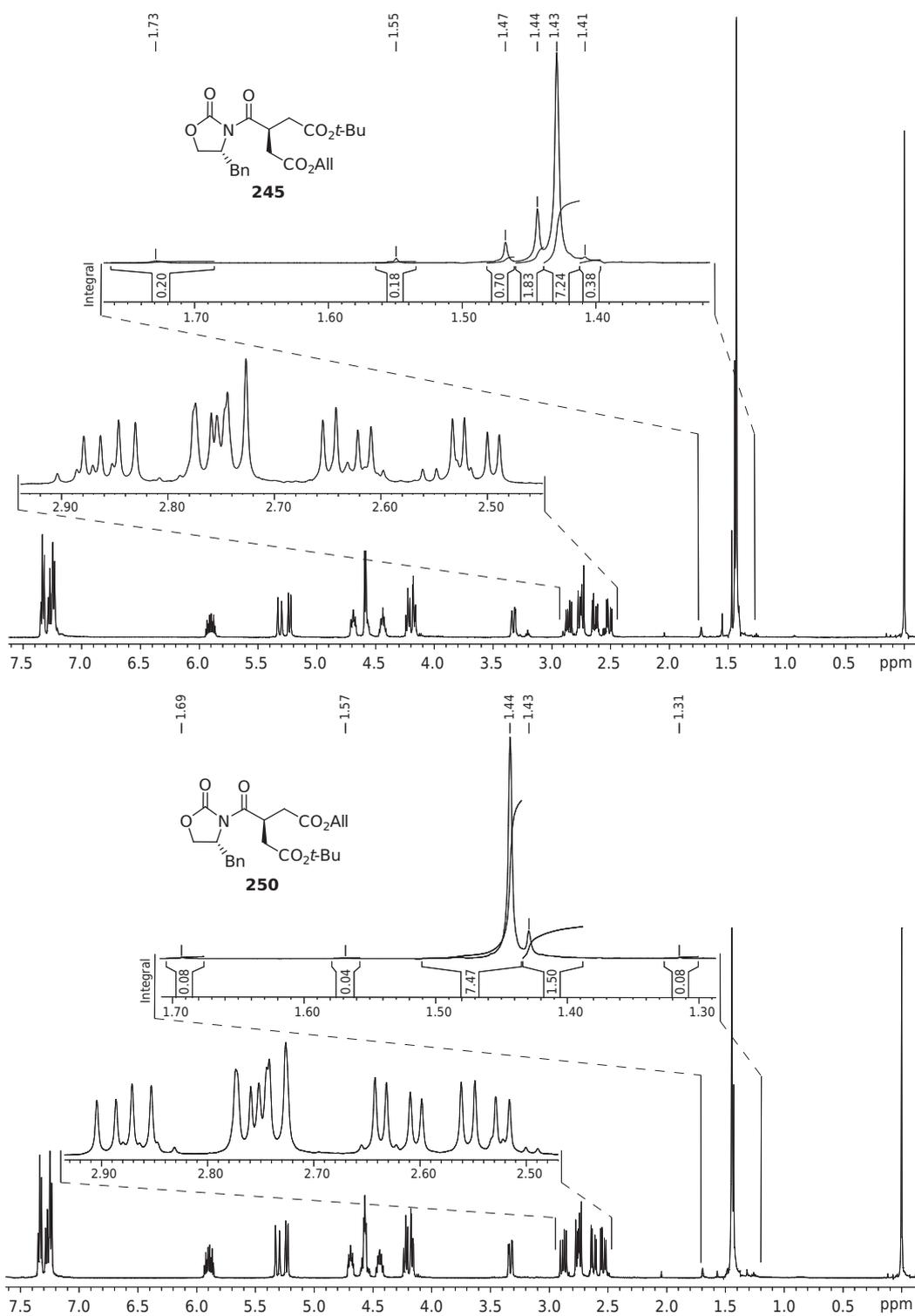


Abbildung 6.2.: ¹H-NMR-Spektren (500 MHz, CDCl₃) von **245** und **250**. Um die Regio- und Stereoselektivität der Alkylierungsreaktionen zu ermitteln, wurden die *tert*-Butylsignale der Produktgemische integriert.

durch azeotrope Destillation entfernt. Dazu wurde eine geringe Menge des Lösungsmittels Toluol unter vermindertem Druck abdestilliert. Die nach Stickstoffabspaltung als Produkte einer konzertierten Curtius-Umlagerung^[223] entstehenden Isocyanate wurden durch *tert*-Butanol abgefangen, welches der Reaktionsmischung im Überschuss beigelegt wurde. Während das *tert*-Butylcarbamat **252** in einer guten Ausbeute von 76 % isoliert wurde, musste das Carbamat **247** zunächst chromatographisch von seinem Diastereomer getrennt werden. Das Diastereomergemisch konnte in einer Gesamtausbeute von 61 % erhalten werden. Während der Chromatographie wurde jedoch eine Mischfraktion isoliert, so daß die Reinausbeute von **247** auf 51 % sank. Die optische Reinheit von **247** und **252** konnte durch Vergleich ihrer ¹H-NMR-Spektren bestätigt werden. Besonders aufschlussreich sind die in Abbildung 6.3 vergrößert dargestellten Doppeldublett-Signale bei 2.75 bzw. 2.77 ppm, die einem der benzylichen Protonen des Auxiliars zugeordnet werden können. Die *tert*-Butyl-Signale der Boc-Schutzgruppe sind hingegen als Folge einer Rotamerbildung verbreitert und können daher nicht zu Bestimmung der Diastereomerenreinheit herangezogen werden. Die Anwesenheit zweier Rotamere äußert sich auch in der Verdopplung einiger ¹³C-NMR-Signale.

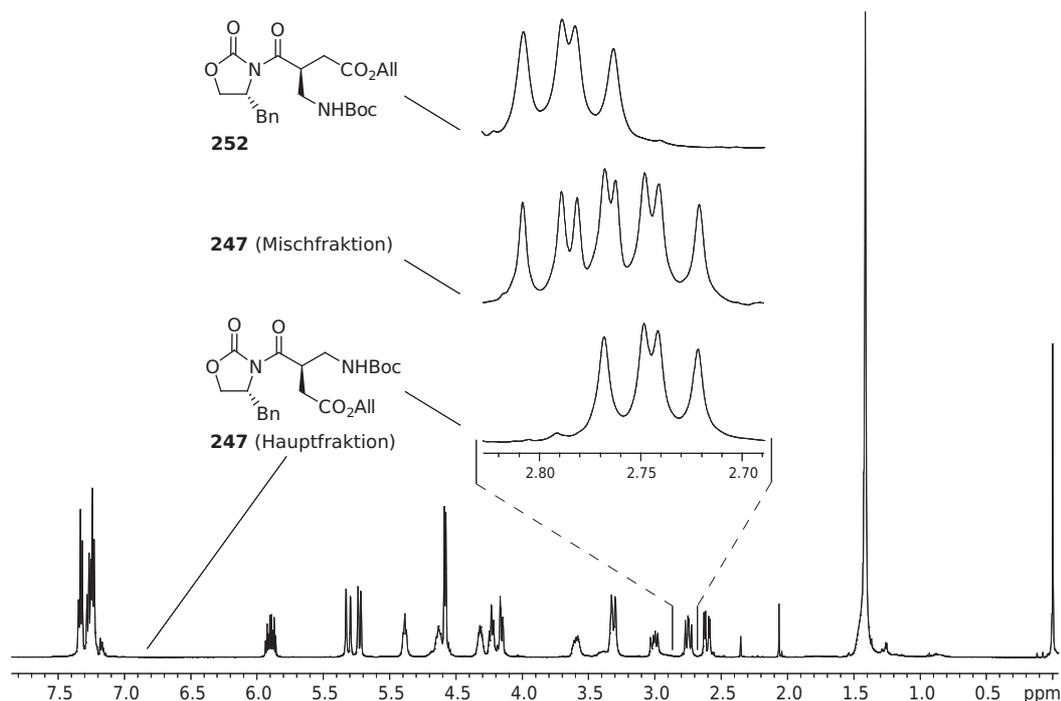


Abbildung 6.3.: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) von **247**. Vergrößert dargestellt ist das Signal eines der benzylichen Protonen des Auxiliars. Ein Vergleich der nach Chromatographie von **247** erhaltenen Mischfraktion mit den Spektren der Reinsubstanzen ergibt, daß **247** zuvor mit **252** verunreinigt war und daß **247** und **252** jeweils diastereomerenrein isoliert wurden.

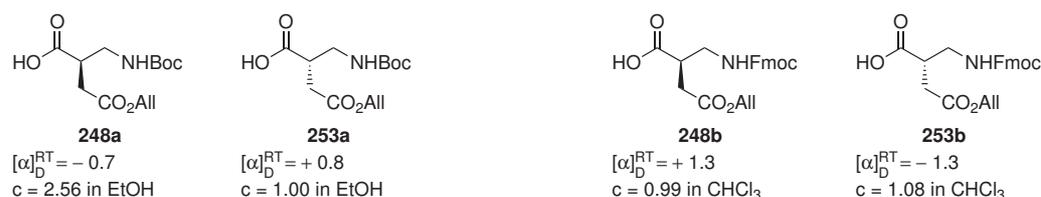


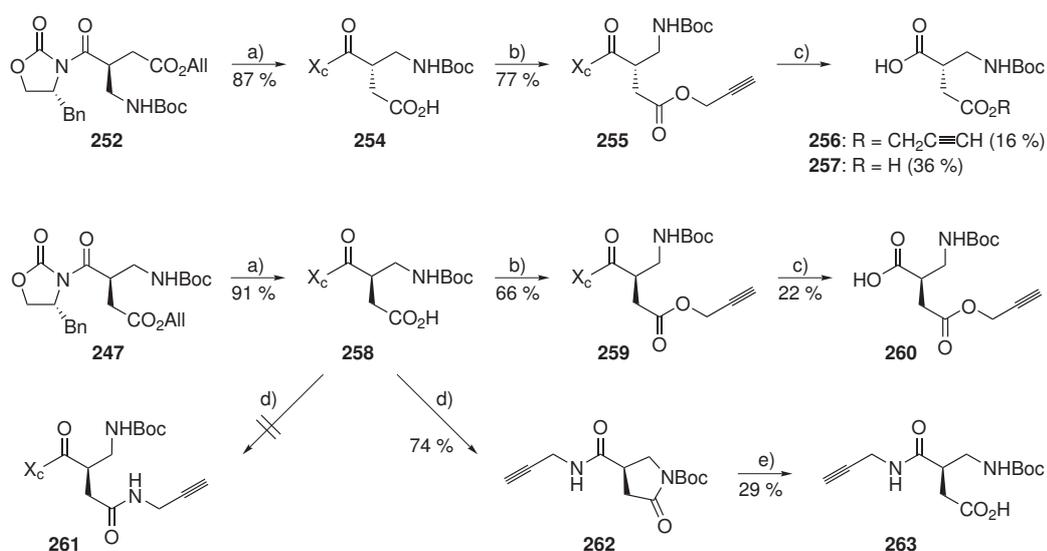
Abbildung 6.4.: Spezifische Drehwerte der erhaltenen (*R*)- und (*S*)- β^2 hAsp-Derivate.

Durch Umsetzung von **247** und **252** mit Lithiumhydroperoxid in THF/H₂O konnten die β^2 -Aminosäuren (*S*)-Boc- β^2 hAsp(OAll)-OH (**248a**) und (*R*)-Boc- β^2 hAsp(OAll)-OH (**253a**) vom Auxiliar (*R*)-**242** abgespalten werden. In Anbetracht der mutmaßlich hydrolyseempfindlichen Allylesterschutzgruppen wurden die Abspaltungsreaktionen bei 0 °C durchgeführt und nach 40 min beendet. Auxiliar und Aminosäuren wurden durch wässrige Aufarbeitung getrennt. Eine chromatographische Aufreinigung der Aminosäuren war nicht erforderlich.

Im Rahmen der geplanten Cryptophycin-Synthesestrategie wurden anstelle der erhaltenen Boc-geschützten β^2 -Aminosäuren deren Fmoc-geschützte Analoga benötigt. Die basenlabile Fmoc-Schutzgruppe ist jedoch zu den Abspaltungsbedingungen des Evans-Auxiliars inkompatibel (vgl. Abschnitt 6.2.3). Daher wurden die Boc-Schutzgruppen von **248a** und **253a** durch Behandlung mit TFA in trockenem Dichlormethan abgespalten und die freien Aminosäuren anschließend mit FmocOSu in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat zu **248b** bzw. **253b** umgesetzt. Die niedrigen spezifischen Drehwerte der isolierten β^2 -Homoaspartat-Derivate befinden sich im Einklang mit den Daten strukturell vergleichbarer β^2 -Homoaspartat-Derivate (Abbildung 6.4).^[169, 170] Sie erlauben jedoch nur eingeschränkt Aussagen über die relative optische Reinheit. Im Verlauf nachfolgender Cryptophycin-Synthesen wurden Kondensationsprodukte der beiden *N*-Fmoc- β^2 -Aminosäuren **248b** und **253b** mit chiralen, nachweislich isomerenreinen Reaktionspartnern dargestellt. Das Auftreten von Diastereomeren wurde dabei in keinem Fall beobachtet.

6.2.1.2. Versuche zur Derivatisierung von β^2 -Homoaspartat

Die β^2 -Homoaspartat-Vorläufer **247** und **252** wurden im Hinblick auf weitere Derivatisierungsmöglichkeiten der Seitenkette untersucht, wobei das Evans-Auxiliar als Carboxylschutzgruppe diente (Schema 6.4). Die Abspaltung der Allylester-Schutzgruppen gelang problemlos und in hohen Ausbeuten durch Palladium(0)-katalysierte Übertragung der Allylgruppe auf Morpholin.^[224] Die Abtrennung der freien Carbonsäuren **254** und **258** vom Katalysator Pd(PPh₃)₄ durch Chromatographie an Kieselgel gelang jedoch nur nach vorhergehender wässriger Aufarbeitung.



Scheme 6.4: Versuche zur Derivatisierung von β^2 -Homoaspartat durch Ester- und Amidsynthese unter Verwendung des Auxiliars als Carboxylschutzgruppe. a) Pd(PPh₃)₄, Morpholin, THF, RT; b) Propargylbromid, KHCO₃, DMF, RT, 64 h; c) LiOH/H₂O₂, THF/H₂O, 0 °C, 45 min; d) Propargylamin (2 Äq.), EDC · HCl, HOBT · H₂O, Molekularsieb 3 Å, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 64 h; e) LiOH/H₂O₂, THF/H₂O, 0 °C → RT, 8 h.

Analog zur bereits beschriebenen Allylestereisynthese konnten beide Carbonsäuren durch Kaliumhydrogencarbonat-vermittelte Reaktion mit Propargylbromid in die Propargylester **255** bzw. **259** überführt werden. Als problematisch erwies sich jedoch die hydrolytische Abspaltung der Propargylester-funktionalisierten β^2 -Aminosäuren **256** und **260** vom Evans-Auxiliar. Einerseits wurde innerhalb einer Reaktionszeit von 45–50 min kein vollständiger Umsatz der Acylimide **255** bzw. **259** erzielt. Andererseits wurden die Propargylester unter den basischen Abspaltungsbedingungen (Lithiumhydroperoxid in H₂O/THF unter Kühlung im Eisbad) zum großen Teil verseift. Entsprechend belief sich die Ausbeute an **260** nach wässriger Aufarbeitung auf 22 %. Im Zuge einer chromatographischen Reinigung wurde **256** in 16%iger Ausbeute erhalten. Weitere Elution mit Ethylacetat ergab in einer Ausbeute von ca. 36 % die in einer Mischfraktion angereicherte Dicarbonsäure **257**. Diese konnte durch ESI-Massenspektrometrie ($m/z = 246.1$, $[M-H]^-$, berechnet für $[C_{10}H_{16}NO_6]^-$: 246.1) eindeutig charakterisiert werden.

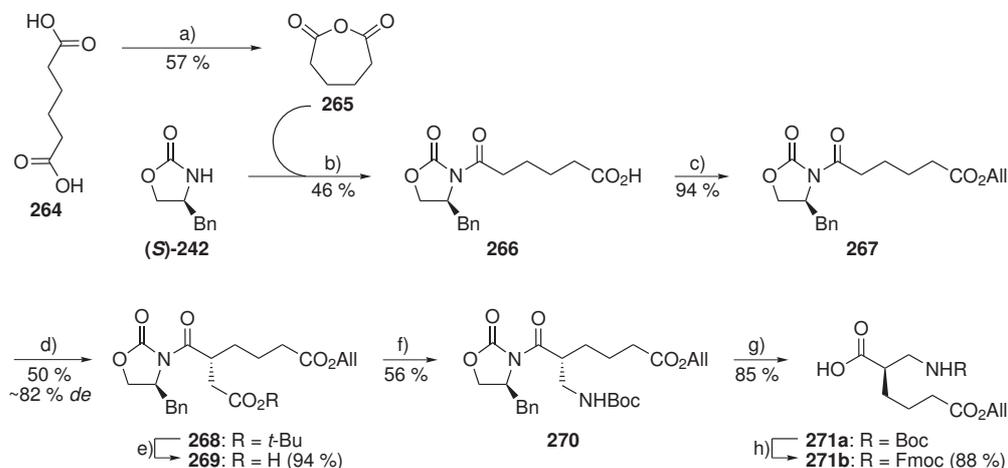
Weiterhin wurde versucht, die Carbonsäure **258** nach Aktivierung durch EDC · HCl und HOBT · H₂O mit Propargylamin zum entsprechenden Amid **261** umzusetzen. Die vollständige Umsetzung der Ausgangssubstanz **258** zu einem Produktgemisch von konstanter Zusammensetzung erforderte dabei eine lange Reaktionszeit von 2.5 Tagen. Anstelle des erwarteten Kupplungsprodukts **261** wurde jedoch das „ β^2 -Aspartlactam“ **262** erhal-

ten. Vermutlich erfolgt unmittelbar nach Aktivierung der Carbonsäure ein sterisch begünstigter und daher rascher nucleophiler Angriff des Carbamat-Stickstoffs unter Ausbildung des fünfgliedrigen Pyrrolidinon-Rings. Das in zweifachem Überschuss eingesetzte Propargylamin bewirkt anschließend die allmähliche Aminolyse der Imid-Bindung zum Auxiliar. Das Produkt **262** konnte sowohl massenspektrometrisch (ESI-MS: $m/z = 267.1$ $[M+H]^+$), als auch durch NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert werden. Die Enantiomerenreinheit von **262** wurde nicht untersucht, die Verbindung ist jedoch optisch aktiv.

Der Pyrrolidinon-Ring **262** konnte durch Umsetzung mit Lithiumhydroperoxid selektiv geöffnet werden (vgl. dazu Abschnitt 5.5, Ringöffnung von Tetrahydropyrimidinonen). Die Reaktion erforderte eine längere Reaktionszeit von 8 h und verlief erst bei Raumtemperatur weitgehend vollständig. Die resultierende γ^3 -Aminosäure **263** wurde nach wässriger Aufarbeitung in einer Ausbeute von 29 % isoliert. Die hohen Substanzverluste sind vermutlich auf Extraktionsprobleme infolge der hohen Polarität des Produktes zurückzuführen.

6.2.1.3. β^2 -Aminosäure mit Allylbutanoylseitenkette

Analog zur Synthese von β^2 -Homoaspartat wurde eine β^2 -Aminosäure mit Allylester-geschützter Butanoylseitenkette synthetisiert (Schema 6.5). Das als Ausgangssubstanz verwendete cyclische Adipinsäureanhydrid **265** neigt zur Polymerisation und ist daher nicht



Schema 6.5: Synthese einer β^2 -Aminosäure mit Allylester-geschützter Butanoylseitenkette.

a) Ac_2O , Rückfluß, 15 h, dann 220°C , 10 min; b) 1. *n*-BuLi, THF, -78°C ; 2. **265**, \rightarrow RT, 16 h; c) AllBr, KHCO_3 , DMF, RT, 64 h; d) 1. NaHMDS, THF, -78°C , 30 min; 2. $\text{ICH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, $-100^\circ\text{C} \rightarrow -78^\circ\text{C}$, 3.5 h; e) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 16 h; f) 1. $\text{ClCO}_2\text{Et}/\text{Et}_3\text{N}$, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ RT, 1 h; 2. NaN_3 , THF/ H_2O , 0°C , 1 h; 3. *t*-BuOH/Toluol, Rückfluß, 16 h; g) 1. LiOH/ H_2O_2 , THF/ H_2O , 0°C , 35 min; Na_2SO_3 , H_2O , \rightarrow RT; h) 1. TFA/ CH_2Cl_2 , RT, 16 h; 2. FmocOSu, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT, 4 h.

kommerziell erhältlich. Die Substanz wurde durch Umsetzung von Adipinsäure (**264**) mit Essigsäureanhydrid synthetisiert. [225] Als Rohprodukt entsteht zunächst ein polymeres Anhydrid, das durch Erhitzen auf 220 °C zum siebengliedrigen cyclischen Anhydrid **265** depolymerisiert wird. [226] Obwohl **265** in frisch destillierter Form mit dem lithiierten Auxiliar (*S*)-**242** umgesetzt wurde, konnte das Acylierungsprodukt **266** nur in einer moderaten Ausbeute von 46 % erhalten werden. Möglicherweise polymerisiert **265** direkt nach der Destillation erneut, was die Zugänglichkeit der Anhydrid-Carbonylkohlenstoffatome für einen nucleophilen Angriff des Auxiliar-Anions einschränkt.

Nach Alkylierung des Allylesters **267** wurde das Alkylierungsprodukt **268** als Diastereomerenmisch erhalten. Aussagen über die Diastereoselektivität der Reaktion sind nur bedingt möglich, da die einzig zur Selektivitätsbestimmung geeignet erscheinenden *tert*-Butyl-Signale im Protonen-NMR-Spektrum einander teilweise überlappen (vgl. Abbildung 6.5). Das durch Integration ermittelte Diastereomerenverhältnis von 91 : 9 (entsprechend 82 % *de*) kann daher nur als Näherungswert angesehen werden. Da Base und Elektrophil jeweils in geringem Überschuß eingesetzt wurden, kam es ferner in geringem Umfang zur Seitenkettenalkylierung. Gemäß ESI-Massenspektrometrie entstand jedoch kein Dialkylierungsprodukt, sondern lediglich ein Regioisomer mit einem durch ¹H-NMR ermittelten Anteil von ca. 7 mol% an der Gesamtproduktmenge. Eine exaktere Bestimmung des Stereo- und Regioisomerenverhältnisses war weder durch analytische RP-HPLC, noch durch Integration von ¹³C-NMR-Signalen möglich.

Da **268** und sämtliche nachfolgenden Zwischenprodukte der Synthesesequenz als hochviskose Öle erhalten wurden, musste die Abtrennung der Isomere chromatographisch erfol-

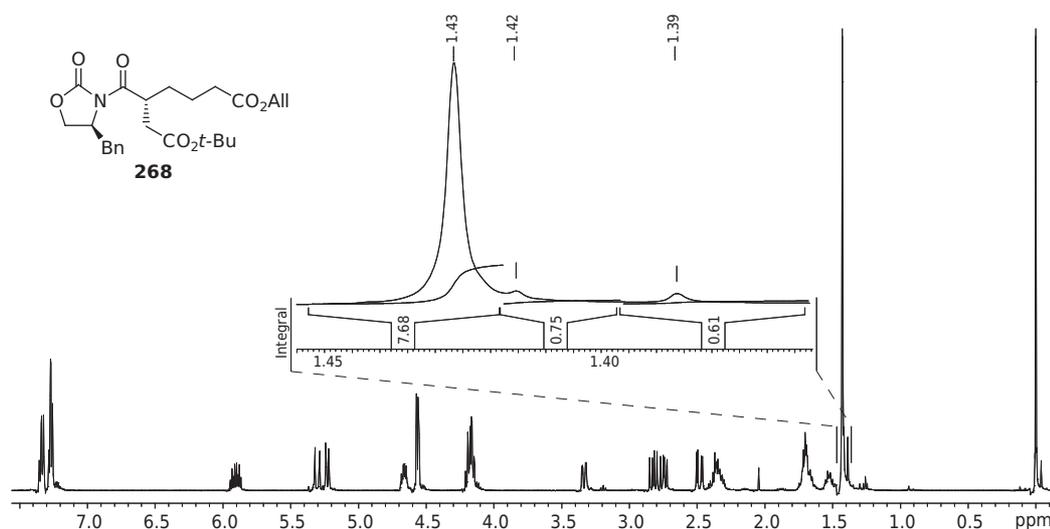
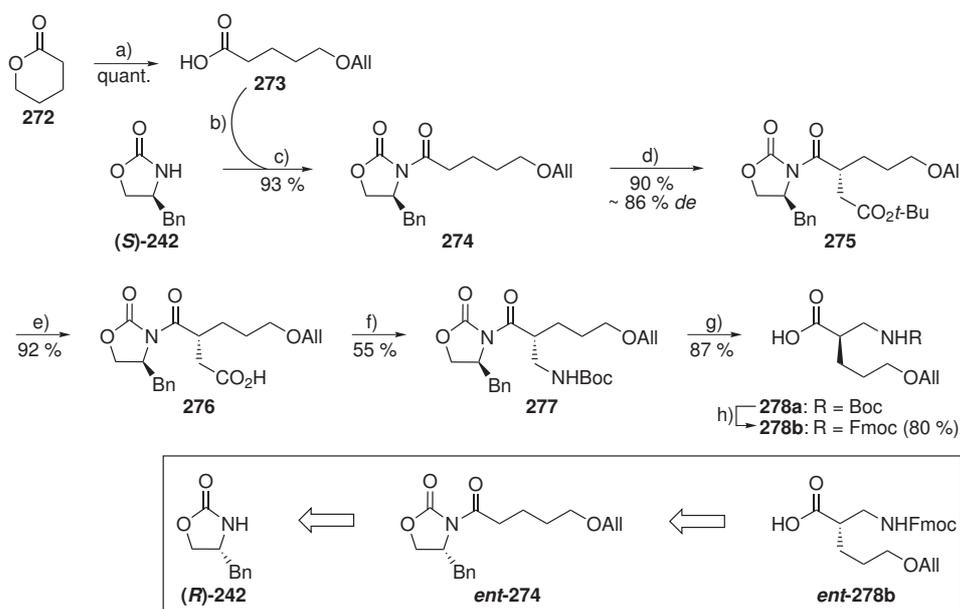


Abbildung 6.5.: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) von **268**. Zur Abschätzung der Regio- und Stereoselektivität der Alkylierung wurden die *tert*-Butylsignale des Produktgemischs integriert.

gen. Durch saure Spaltung des *tert*-Butylesters **268** wurde die Carbonsäure **269** erhalten, die teilweise von ihrem Diastereomer getrennt werden konnte. Erst nach Curtius-Abbau von **269** wurde das *tert*-Butylcarbammat **270** optisch rein erhalten. Verluste durch Mischfraktionen im Verlauf der Chromatographie an Kieselgel reduzierten die Ausbeute der Curtius-Reaktion auf 56 %. Die β^2 -Aminosäure **271a** wurde durch Behandlung von **270** mit Lithiumhydroperoxid-Lösung in guter Ausbeute erhalten. Die Reaktionszeit wurde auf 35 min begrenzt, um eine Spaltung des Allylesters zu vermeiden. Abschließend erfolgte die Umschüttung der *N*-Boc-Aminosäure **271a** zum *N*-Fmoc-geschützten Derivat **271b**.

6.2.2. β^2 -Aminosäuren mit Allylether-funktionalisierter Seitenkette

Als Ausgangssubstanz zur Synthese Allylether-funktionalisierter β^2 -Aminosäuren wurde δ -Valerolacton (**272**) eingesetzt (siehe Schema 6.6). Der Lactonring wurde zunächst in Anlehnung an Literaturvorschriften^[227, 228] durch Umsetzung mit KOH in Toluol zum Carboxylat-Alkohol geöffnet. Dieser reagiert in Gegenwart des Elektrophils Allylbromid direkt weiter zum Kaliumsalz des Allylethers **273**. Nach wässriger Aufarbeitung konnte die Carbonsäure **273** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden. Durch Reaktion



Schema 6.6: Synthese Allylether-funktionalisierter β^2 -Aminosäuren. a) KOH, Toluol, 90 °C, 16 h; b) SOCl₂, [DMF], CH₂Cl₂, Rückfluß, 3 h; c) 1. *n*-BuLi, THF, -78 °C; 2. RCOCl, → RT, 16 h; d) 1. NaHMDS, THF, -78 °C, 30 min; 2. ICH₂CO₂*t*-Bu, -100 °C → -78 °C, 4 h; e) TFA, CH₂Cl₂, RT, 16 h; f) 1. ClCO₂Et/Et₃N, THF, 0 °C → RT, 1 h; 2. NaN₃, THF/H₂O, 0 °C, 1 h; 3. *t*-BuOH/Toluol, Rückfluß, 16 h; g) 1. LiOH/H₂O₂, THF/H₂O, 0 °C, 3 h 45 min; Na₂SO₃/H₂O, → RT; h) 1. TFA, CH₂Cl₂, RT, 16 h; 2. FmocOSu, NaHCO₃, H₂O/Aceton, RT, 4 h.

mit Thionylchlorid in Gegenwart einer katalytischen Menge DMF wurde **273** als Acylchlorid aktiviert und anschließend als Rohprodukt mit dem lithiierten Evans-Auxiliar (*S*)-**242** zum *N*-Acylimid **274** umgesetzt. Analog zu den im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Reaktionen wurde **274** durch Umsetzung mit NaHMDS/Iodessigsäure-*tert*-butylester alkyliert. Der Diastereomerenüberschuss des Alkylierungsprodukts **275** erreichte einen Wert von ca. 86 % *de*. Da sämtliche Signale der beiden Diastereomere im ^1H -NMR-Spektrum einander partiell überlappen, wurde das Isomerenverhältnis durch Integration der ^{13}C -NMR-Signale des C^β -Kohlenstoffatoms bei 26.89 bzw. 26.92 ppm ermittelt (Abbildung 6.6). Zwar liefert die Integration beliebiger ^{13}C -NMR-Signale in breitbandentkoppelten Spektren i. d. R. nicht reproduzierbare Werte. Durch die nahezu identische chemische Umgebung der verglichenen Kohlenstoffatome kann jedoch im vorliegenden Fall eine hinreichend genaue Abschätzung des Diastereomerenverhältnisses erfolgen. Eine chromatographische Trennung der Stereoisomere gelang erst nach saurer Spaltung des *tert*-Butylesters **275** zur Carbonsäure **276**. Deren dreistufiger Curtius-Abbau führte in einer mäßigen Ausbeute von 55 % zum *tert*-Butylcarbammat **277**. Die Abspaltung der Boc-geschützten β^2 -Aminosäure **278a** vom Auxiliar erfolgte unter Standardbedingungen durch Umsetzung mit Lithiumhydroperoxid. Für einen vollständigen Umsatz war eine mehrstündige Reaktionszeit erforderlich, die jedoch aufgrund der stabilen Seitenkettenfunktionalität zu keinerlei unerwünschten Nebenreaktionen führte. Eine abschließende Umschüttung ergab die *N*-Fmoc-geschützte β^2 -Aminosäure **278b**.

Für die geplante SAR-Studie an Cryptophycinen wurde neben der β^2 -Aminosäure **278b** auch deren Enantiomer *ent*-**278b** benötigt. Die Darstellung erfolgte vollständig analog zur Synthese von **278b**, ausgehend von dem Auxiliar (*R*)-**242**.

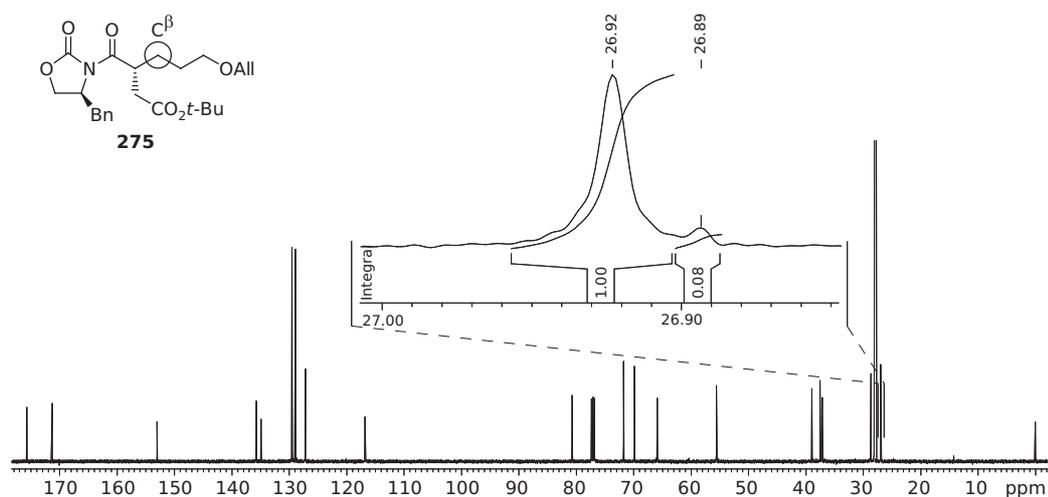
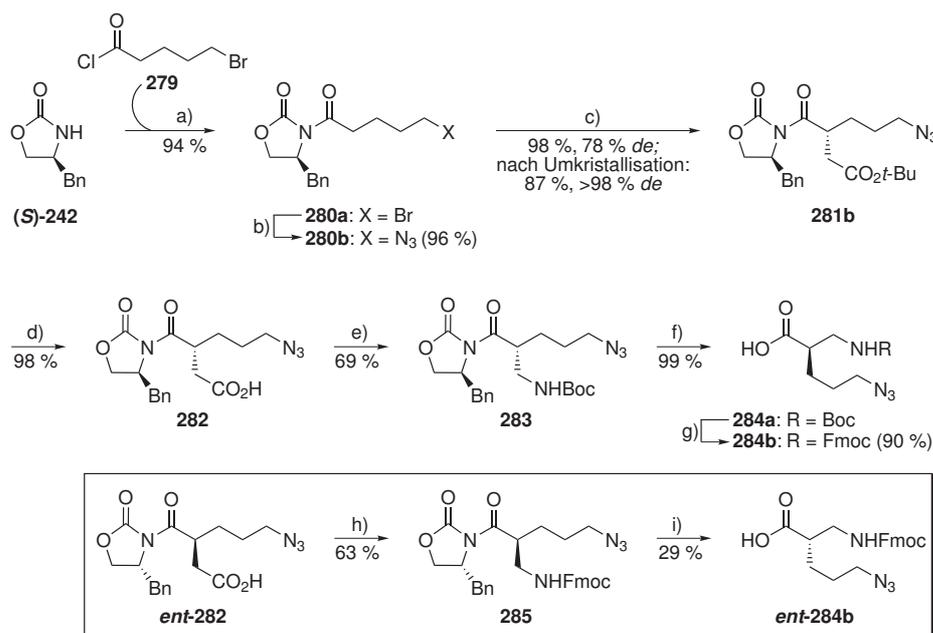


Abbildung 6.6.: ^{13}C -NMR-Spektrum (126 MHz, CDCl_3) von **275**. Die Diastereoselektivität der Alkylierungsreaktion wurde durch Integration der jeweiligen Signale des C^β -Kohlenstoffs ermittelt.

6.2.3. β^2 -Aminosäuren mit Alkylazid-funktionalisierter Seitenkette

Um Cryptophycine durch Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung mit anderen bioaktiven Molekülen zu konjugieren, werden entweder Alkin- oder Alkylazid-funktionalisierte Cryptophycin-Bausteine benötigt. Zur Synthese größerer Substanzbibliotheken sind Alkylazid-funktionalisierte Cryptophycine jedoch im Vergleich zu alkinylfunktionalisierten Derivaten besser geeignet, da zahlreiche substituierte Alkine kommerziell erhältlich sind. Zudem reagieren Alkylazide nach STAUDINGER mit Triarylphosphinen unter Stickstoffabspaltung zu einem Aza-Ylid-Intermediat.^[229] Dessen nucleophiles Stickstoffatom kann durch ein am Arylkern geeignet modifiziertes Triarylphosphan intramolekular abgefangen werden.^[230] Mit der sogenannten „spurlosen Staudinger-Ligation“ steht dabei eine Methode zur Verfügung, um Amidbindungen zwischen zwei Molekülen orthogonal zur klassischen Peptidsynthese zu knüpfen.^[231, 232] Konjugationsreaktionen mit Alkylaziden können somit auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen – durch Cycloaddition und

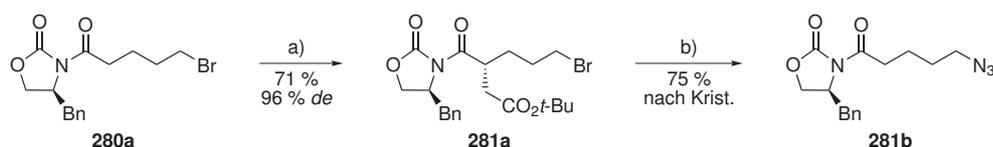


Schema 6.7: Synthese azidopropyl-funktionalisierter β^2 -Aminosäuren. a) 1. *n*-BuLi, THF, -78°C ; 2. **279**, \rightarrow RT, 16 h; b) NaN₃, H₂O/Aceton, Rückfluß, 2 h, dann RT, 3 d c) 1. NaHMDS, THF, -78°C , 30 min; 2. ICH₂CO₂*t*-Bu, $-100^\circ\text{C} \rightarrow -78^\circ\text{C}$, 3 h; d) TFA, CH₂Cl₂, RT, 16 h; e) 1. ClCO₂Et/Et₃N, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ RT, 1 h; 2. NaN₃, THF/H₂O, 0°C , 1 h; 3. *t*-BuOH/Toluol, Rückfluß, 16 h; f) 1. LiOH/H₂O₂, THF/H₂O, 0°C , 4 h; Na₂SO₃/H₂O, \rightarrow RT; g) 1. TFA, CH₂Cl₂, RT, 16 h; 2. FmocOSu, NaHCO₃, H₂O/Aceton, RT, 4 h; h) 1.+2. siehe c); 3. 9-Fluorenylmethanol (1.5 Äq.), Toluol, Rückfluß, 18 h; i) 1. LiOH/H₂O₂, THF/H₂O, 0°C , 75 min; Na₂SO₃/H₂O, \rightarrow RT.

durch Amidsynthese. Vor diesem Hintergrund erscheinen β^2 -Aminosäure-Bausteine mit Alkylazid-Seitenketten gegenüber analogen Alkinen als die attraktiveren Zielstrukturen.

Zur Synthese einer β^2 -Aminosäure mit Azidopropylseitenkette wurde als Ausgangsverbindung 5-Bromvaleroylchlorid (**279**) anstelle von 5-Azidovaleroylchlorid eingesetzt. Gründe dafür waren zum einen die fragliche Stabilität des Alkylazids und zum anderen praktische Erwägungen im Hinblick auf die Reinigung der Intermediate. Nach Reaktion des Acylchlorids **279** mit dem lithiierten Evans-Auxiliar (**S**)-**242** zum *N*-Acylimid **280a** erfolgte die Einführung der Azidfunktion durch nucleophile Substitution (Schema 6.7). Da das Alkylazid **280b** nicht chromatographisch vom Alkylbromid **280a** getrennt werden kann, wurde die Reaktionszeit auf drei Tage ausgedehnt und dadurch ein vollständiger Umsatz von **280a** zu **280b** sichergestellt. Das Reagenz Natriumazid wurde dabei aufgrund seiner Brisanz und Toxizität nur in einem zweifachen Überschuss eingesetzt. Die Reaktionsmischung wurde zudem nach zweistündigem Rückfluß in einem Aceton/Wasser-Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, um eine Zersetzung des möglicherweise thermisch labilen Azids zu vermeiden. Das gemäß NMR- und Massenspektren rein erhaltene Alkylazid **280b** wurde anschließend in Anlehnung an Literaturvorschriften^[169, 233] diastereoselektiv alkyliert. Innerhalb von 3 h konnte gemäß Dünnschichtchromatogramm ein vollständiger Umsatz erzielt werden. Das Alkylierungsprodukt **281b** wurde nach Chromatographie in einer Ausbeute von 98 % erhalten. Im ¹H-NMR erscheinen die *tert*-Butyl-Signale der beiden entstandenen Diastereomere als getrennte Singulets bei 1.43 und 1.46 ppm. Ihre Integration ergibt für **281b** einen Diastereomerenüberschuss von 78 % *de* (vgl. Abbildung 6.7). Während die chromatographische Trennung der Isomere nicht erfolgreich war, konnte **281b** nach Umkristallisation aus einem Hexan/Ethylacetat-Gemisch in 87 %iger Ausbeute isomerenrein erhalten werden. Anfängliche Bedenken bezüglich der Stabilität der Alkylazidfunktion erwiesen sich als unbegründet. Das Azid **281b** ist ein thermisch bemerkenswert stabiler Feststoff, der ohne äußere Anzeichen der Zersetzung bei 85–86 °C schmilzt. Erst bei Temperaturen oberhalb von 190 °C wurde eine Verfärbung der Schmelze unter gelinder Gasentwicklung beobachtet.

Alternativ kann bereits das Alkylbromid **280a** diastereoselektiv alkyliert werden (Schema 6.8). Zwar liegt die Ausbeute des entsprechenden Alkylierungsprodukts **281a** mit 71 %



Schema 6.8: Alkylierung des Alkylbromids **280a**. a) 1. NaHMDS, THF, –78 °C, 30 min; 2. $\text{ICH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, –100 °C \rightarrow –78 °C, 3 h; b) NaN_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, Rückfluß, 2 h, dann RT, 3 d.

deutlich unter der des Azids **281b**. Die Alkylierung verläuft jedoch außerordentlich diastereoselektiv, so daß **281a** mit einem Diastereomerenüberschuss von 96 % *de* isoliert wurde (Abbildung 6.7 oben). Zwar könnte auch das in der Seitenkette von **280a** bzw. **281a** enthaltene primäre Alkylbromid elektrophil am Enolat angreifen. Entsprechende Produkte einer intra- oder intermolekularen Reaktion des Bromids wurden jedoch nicht nachgewiesen. Vermutlich ist das in geringem Überschuss eingesetzte Elektrophil Iodessigsäure-*tert*-butylester um ein mehrfaches reaktiver, als das in keiner Weise aktivierte Seitenketten-Alkylbromid. Dies gilt insbesondere für die zu Beginn der Alkylierungsreaktion vorherrschenden Temperaturen im Bereich von –100 °C.

Bromalkylderivate wie **280a** und **281a** stellen generell vielseitig einsetzbare Bausteine dar und wurden unter anderem von SEEBACH *et al.* zur Synthese der β^2 -Homoaminosäuren β^2 hArg,^[171] β^2 hLys, β^2 hMet und β^2 hPro^[126] eingesetzt (siehe Seite 52, Schema 3.12 und Seite 55, Schema 3.15). Im vorliegenden Fall wurde das Bromalkan **281a** durch nucleophile Substitution in das Alkylazid **281b** überführt, welches nach Umkristallisation in einer Reinausbeute von 75 % erhalten wurde.

Die saure Spaltung des *tert*-Butylesters **281b**, der Curtius-Abbau der entstehenden Carbonsäure **282** zum *tert*-Butylcarbammat **283**, sowie die Abspaltung der Boc-geschützten β^2 -Aminosäure **284a** vom Auxiliar und ihre Umschützung zur *N*-Fmoc-Aminosäure **284b** erfolgten jeweils analog zu bereits in vorigen Abschnitten beschriebenen Prozeduren. Sämtliche Intermediate wurden in hohen Ausbeuten erhalten.

Die für Struktur-Aktivitätsstudien am Cryptophycin erforderliche enantiomere β^2 -Aminosäure **ent-284b** wurde ausgehend vom enantiomeren Auxiliar (*R*)-**242** aufgebaut. Abweichend vom bisherigen Vorgehen wurde dabei untersucht, inwiefern das beim Curtius-Abbau der Carbonsäure **ent-282** entstehende Isocyanat direkt durch 9-Fluorenylmethanol zum *N*-Fmoc-Derivat **285** abgefangen werden kann (siehe Kasten in Schema 6.7).^[234] Während das zum Abfangen von Isocyanaten als *tert*-Butylcarbammat erforderliche *tert*-Butanol vergleichsweise unreaktiv ist und daher bei der Curtius-Umlagerung als Co-Solvens eingesetzt wird, ist der hier verwendete primäre Alkohol deutlich nucleophiler. Er wurde daher nur in einem 1.5-fachen Überschuss eingesetzt. Das 9-Fluorenylmethylcarbammat **285** wurde daraufhin in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 63 % erhalten. Erwartungsgemäß erwies sich jedoch die Abspaltung der Fmoc- β^2 -Aminosäure **ent-284b** vom Auxiliar durch Behandlung mit Lithiumhydroperoxid als problematisch. Unter den basischen Reaktionsbedingungen wurde die basenlabile Fmoc-Schutzgruppe in größerem Umfang abgespalten. Die dadurch entstandene, vollständig entschützte β^2 -Aminosäure wirkte zudem phasenvermittelnd und erschwerte durch Emulsionsbildung die Isolierung des gewünschten Produkts **ent-284b** im Rahmen einer wässrigen Aufarbeitung. Dennoch konnte die Fmoc- β^2 -Aminosäure **ent-284b** in einer Ausbeute von 29 % isoliert werden.

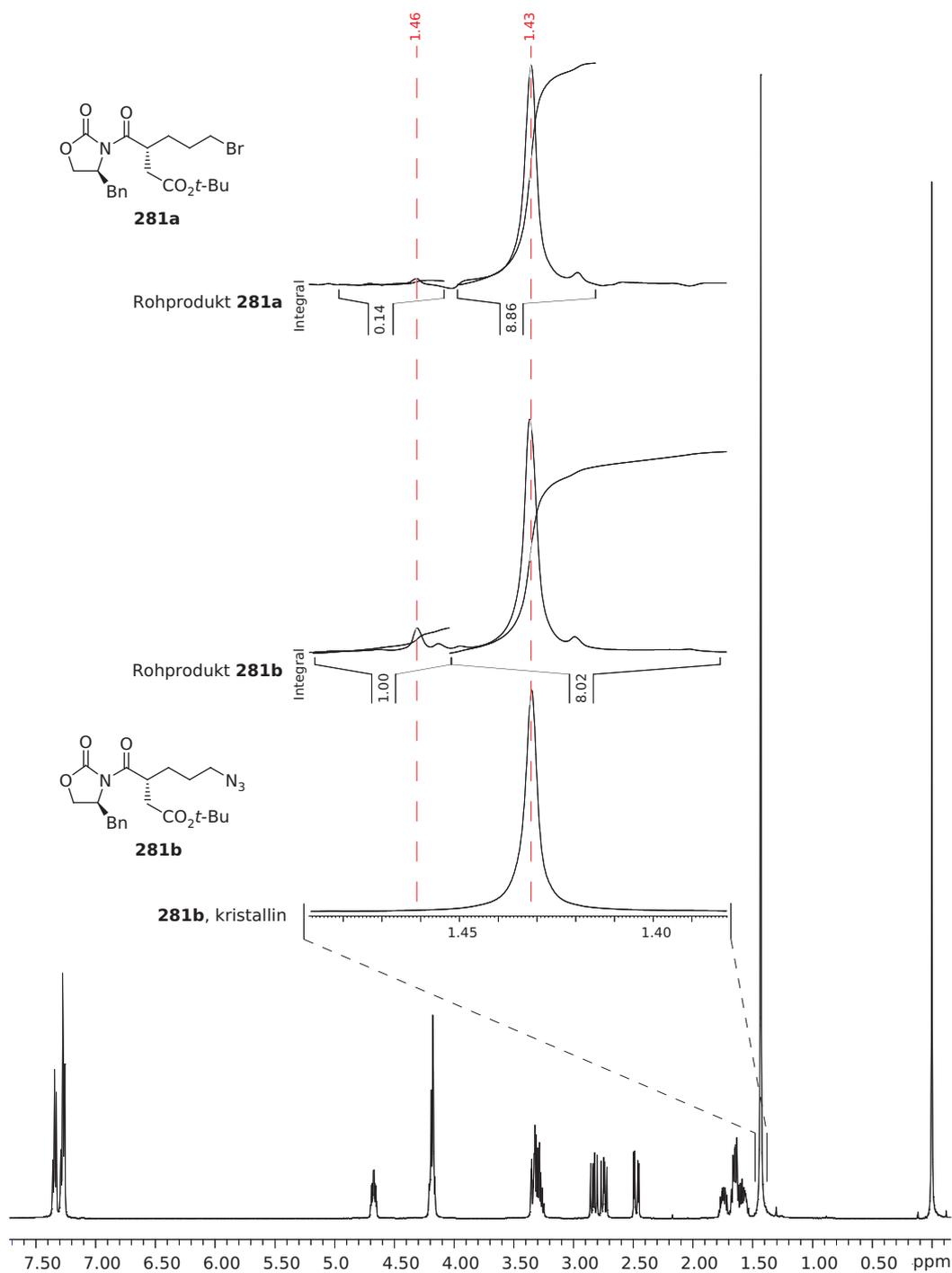


Abbildung 6.7.: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) von **281b** nach Alkylierung von **280b** und Umkristallisation aus Hexan/Ethylacetat. Zum Vergleich der Diastereomerenreinheit sind die jeweiligen *tert*-Butylsignale der Kristallfraktion und des Rohproduktgemischs von **281b**, sowie des alkylierten Alkylbromids **281a** vergrößert dargestellt.

6.2.4. β^2 -Aminosäure mit Carbamat-funktionalisierter Seitenkette

Eine β^2 -Aminosäure mit Urethan-geschützter Aminomethylen-Seitenkette wurde durch direkte α -Alkylierung eines chiralen β -Alanin-Derivats synthetisiert. Analog zu den in vorangegangenen Abschnitten besprochenen Aminosäure-Synthesen wurde dabei zunächst diastereoselektiv eine Carboxymethylen-Seitenkette eingeführt. Deren Carboxylgruppe wurde anschließend durch Curtius-Abbau in eine zweite Aminomethylenfunktion umgewandelt. Im Verlauf eines Curtius-Abbaus besteht jedoch die Gefahr, daß die aktivierte Carboxylgruppe der eingeführten Seitenkette vom Stickstoffatom des β -Alanins nucleophil angegriffen wird. Als Produkt dieser intramolekularen Reaktion entstünde ein fünf-gliedriger Pyrrolidinon-Ring (Beispiel: **258** \rightarrow **262**, Seite 102f). Um dies zu vermeiden, wurde die Aminofunktion des β -Alanins zu Beginn der Synthesesequenz vollständig verkappt. In ihren Synthesen der β^2 -Homoaminosäuren β^2 hLys,^[114] β^2 hSer und β^2 hCys^[164] verwenden SEEBACH *et al.* zu diesem Zweck eine Phthalimid-Schutzgruppe. Diese erwies sich jedoch unter den basischen Standard-Abspaltungsbedingungen des Evans-Auxiliars als instabil. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher zunächst alternative Aminoschutzgruppen erprobt – insbesondere hinsichtlich ihrer Stabilität gegenüber den basischen Reaktionsbedingungen der Alkylierungsreaktion (Abbildung 6.8).

Die Tetrachlorphthalimid-(TCP)-Schutzgruppe ist im Vergleich zum unsubstituierten Phthalimid deutlich basenlabiler^[235, 236] und könnte daher möglicherweise orthogonal zum Evans-Auxiliar abgespalten werden. Ein entsprechendes β -Alanin-Derivat **286** zersetzte sich jedoch in Gegenwart von NaHMDS zu einem komplexen Produktgemisch. Ebenfalls als basenlabil erwies sich die zweifach Boc-geschützte Verbindung **287**, deren Umsetzung zur Abspaltung von NH(Boc)₂ (**288**) führte. Bei der Umsetzung des Azids **289** erfolgte u. a. eine Eliminierungsreaktion unter Ausbildung des α,β -ungesättigten Imids **290**. In allen drei Fällen wurde keinerlei Alkylierungsprodukt isoliert. Für die Synthese der α -Methylenamino-funktionalisierten β^2 -Aminosäure wurde daher auf die bekanntermaßen stabile Phthaloylschutzgruppe zurückgegriffen (Schema 6.9).

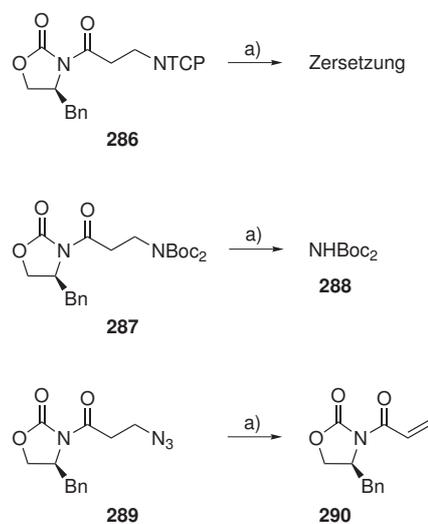
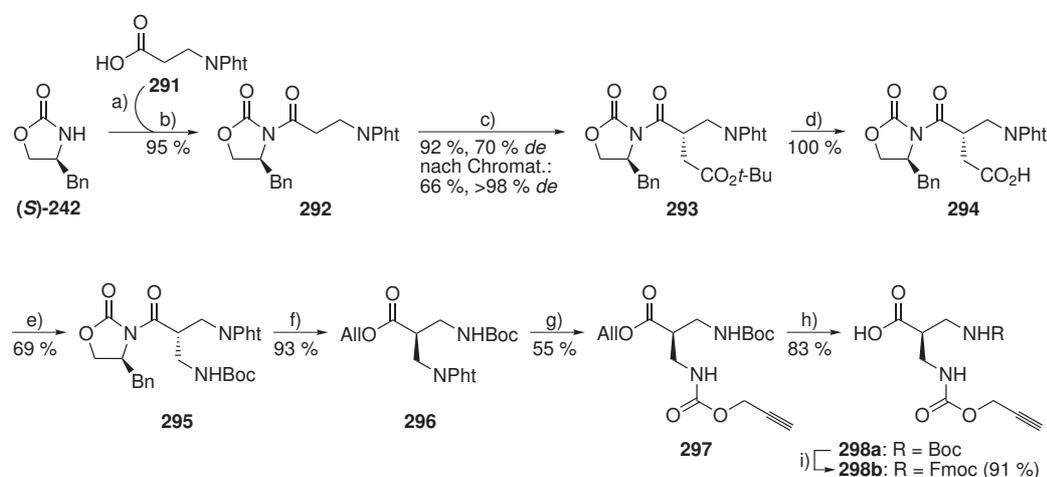


Abbildung 6.8.: Verhalten unterschiedlicher Aminoschutzgruppen unter den Reaktionsbedingungen einer Alkylierung; TCP = Tetrachlorphthaloyl.

a) 1. NaHMDS, THF, -78°C , 30 min; 2. $\text{ICH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, $-100^\circ\text{C} \rightarrow -78^\circ\text{C}$.

Die Phthaloylierung von β -Alanin gelang durch direkte Umsetzung der Aminosäure in einer Schmelze mit Phthalsäureanhydrid. Nach Umkristallisation des Rohprodukts aus Wasser wurde das Phthalimid **291** analysenrein erhalten.^[164, 237] Das Auxiliar (*S*)-**242** wurde analog zu bereits beschriebenen Synthesen acyliert. Im Verlauf der diastereoselektiven Alkylierung des *N*-Acylimids **292** entstand das Alkylierungsprodukt **293** mit einem Diastereomerenüberschuss von 70 % *de* gegenüber seinem Diastereomer *epi*-**293**. Die Gesamtausbeute der beiden Stereoisomere betrug 94 %. Beide Substanzen sind chromatographisch trennbar und wurden in Reinausbeuten von 66 % (**293**) bzw. 20 % (*epi*-**293**) erhalten. Die Diastereoselektivität der Alkylierungsreaktion und die optische Reinheit der isolierten Produkte wurde durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum ermittelt. Die weitgehend basisliniengetrennten Singulets der *tert*-Butylgruppe bei 1.40 bzw. 1.42 ppm sind dafür ebenso geeignet, wie die deutlich getrennten Doppeldublett-Signale der beiden Diastereomere bei 3.25 bzw. 3.54 ppm, hervorgerufen durch ein benzyliches Proton am Auxiliar (siehe Abbildung 6.9). Demnach konnte das Hauptprodukt **293** nach einmaliger Chromatographie mit einem Diastereomerenüberschuss von ≥ 98 % erhalten werden, während das Nebenprodukt *epi*-**293** mit 95 % *de* isoliert wurde.

Sowohl die Spaltung des *tert*-Butylesters **293**, als auch der nachfolgende Curtius-Abbau der freien Carbonsäure **294** zum *tert*-Butylcarbammat **295** erfolgten unter Standardbedin-



Schema 6.9: Synthese einer Propargylcarbammat-funktionalisierten β^2 -Aminosäure. a) SOCl_2 , [DMF], CH_2Cl_2 , Rückfluß, 3 h; b) 1. *n*-BuLi, THF, -78 °C; 2. RCOCl , \rightarrow RT, 16 h; c) 1. NaHMDS, THF, -78 °C, 30 min; 2. $\text{ICH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, -100 °C \rightarrow -78 °C, 3 h; d) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 16 h; e) 1. $\text{ClCO}_2\text{Et}/\text{Et}_3\text{N}$, THF, 0 °C \rightarrow RT, 1 h; 2. NaN_3 , THF/ H_2O , 0 °C, 1 h; 3. *t*-BuOH/Toluol, Rückfluß, 16 h; f) 1. All-OH, *n*-BuLi, THF, -30 °C, 90 min; g) 1. $(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, *n*-BuOH, RT, 2 h; $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, Pyridin, Dioxan/ H_2O , 0 °C \rightarrow RT, 16 h; h) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, THF, RT, 16 h; i) 1. TFA, CH_2Cl_2 , RT, 16 h; 2. FmocOSu, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT, 4 h.

gungen. Da Phthalimide durch Lithiumhydroperoxid partiell geöffnet werden, wurde die β^2 -Aminosäure in Anlehnung an eine von SEEBACH *et al.* ausgearbeitete Vorschrift als Allylester **296** vom Auxiliar abgespalten.^[164] Als Abspaltungsreagenz diente Lithium-Allylalkoholat, das *in situ* aus *n*-Butyllithium und Allylalkohol erzeugt wurde. Gemäß der Literaturvorschrift wurde die Reaktion bei einer Temperatur von $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt, um eine partielle Racemisierung des β^2 -Aminosäureesters zu unterbinden. Nach Chromatographie wurde der Allylester **296** in einer Ausbeute von 93 % erhalten.

Zur Abspaltung der Phthalimid-Schutzgruppe wurde **296** mit Ethanolamin in *n*-Butanol umgesetzt.^[164] Anders als die allgemein übliche Hydrazinolyse erlauben diese milden Reaktionsbedingungen eine Entschützung des Amins ohne gleichzeitige Aminolyse der Allylester-Funktion. Überschüssiges Ethanolamin wurde durch wiederholte azeotrope Destillation mit Ethanol und Toluol entfernt. Das als Rohprodukt erhaltene Amin wurde anschließend unter Schotten-Baumann-Bedingungen mit Propargylchlorformiat zum entsprechenden Propargylcarbamat **297** umgesetzt. Die vergleichsweise niedrige Ausbeute von 55 % über zwei Stufen ist möglicherweise auf eine partielle Aminolyse des Allylesters, sowie auf eine eventuell unvollständige Abtrennung des Ethanolamins zurückzuführen. Der Allylester **297** wurde unter $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -Katalyse in Gegenwart von Morpholin gespalten. Nachdem der Übergangsmetallkatalysator durch wässrige Aufarbeitung und chromatographische Reinigung entfernt wurde, konnte die Boc-geschützte β^2 -Aminosäure **298a** in einer Ausbeute von 83 % isoliert werden. Deren Umschützung zur Fmoc-Aminosäure **298b** erfolgte problemlos. Nach Derivatisierung der β^2 -Aminosäure **298b** mit chiralen Cryptophycin-Bausteinen konnten keinerlei Diastereomere nachgewiesen werden.

Die eingeführte Propargylcarbamat-(Poc)-Seitenkette stellt einerseits ein mögliches Substrat für eine Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung („Click“-Reaktion) dar. Darüber hinaus kann die Poc-Schutzgruppe chemoselektiv durch Umsetzung mit Benzyltriethylammonium-Thiomolybdat abgespalten werden.^[238, 239]

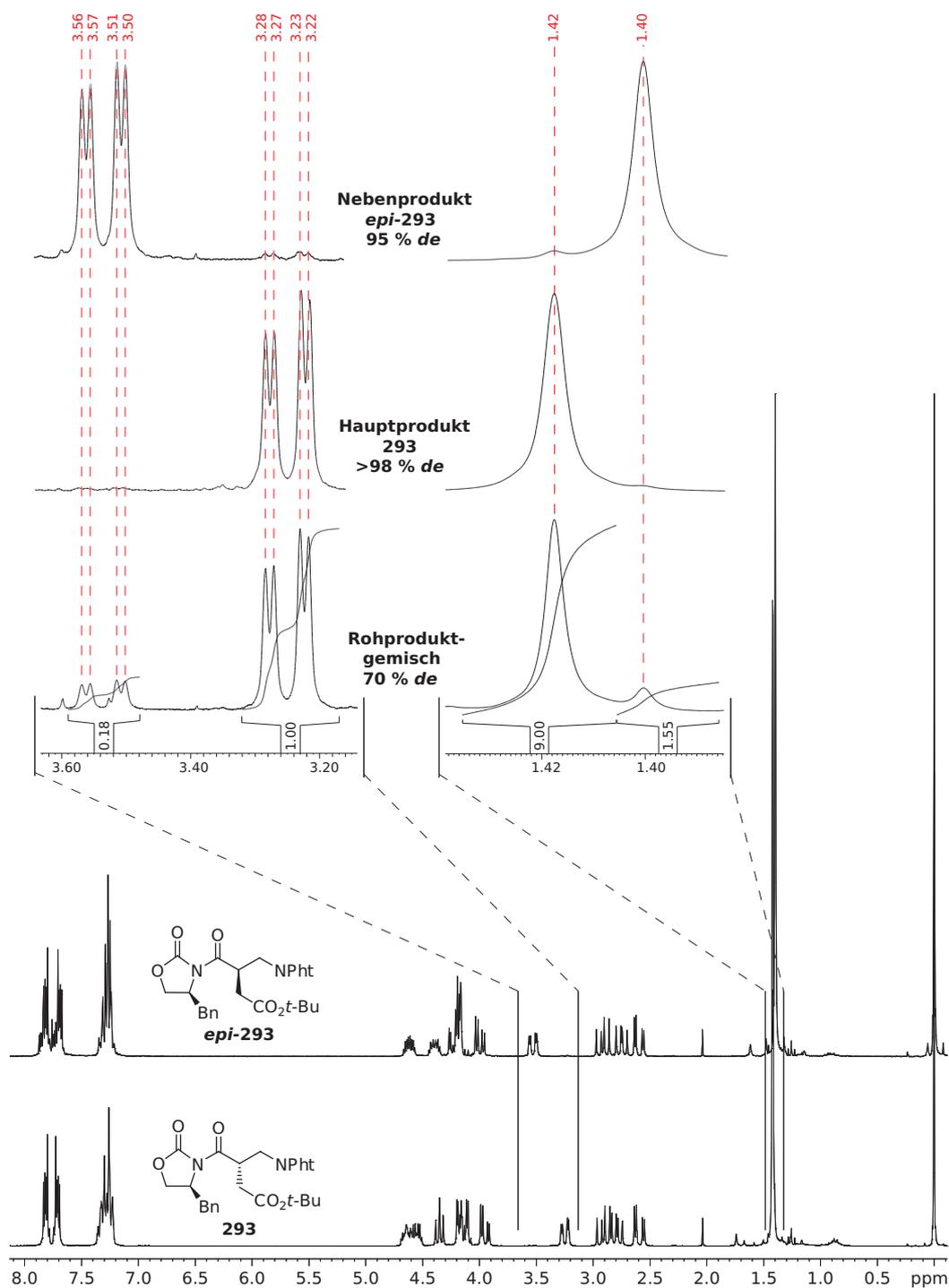
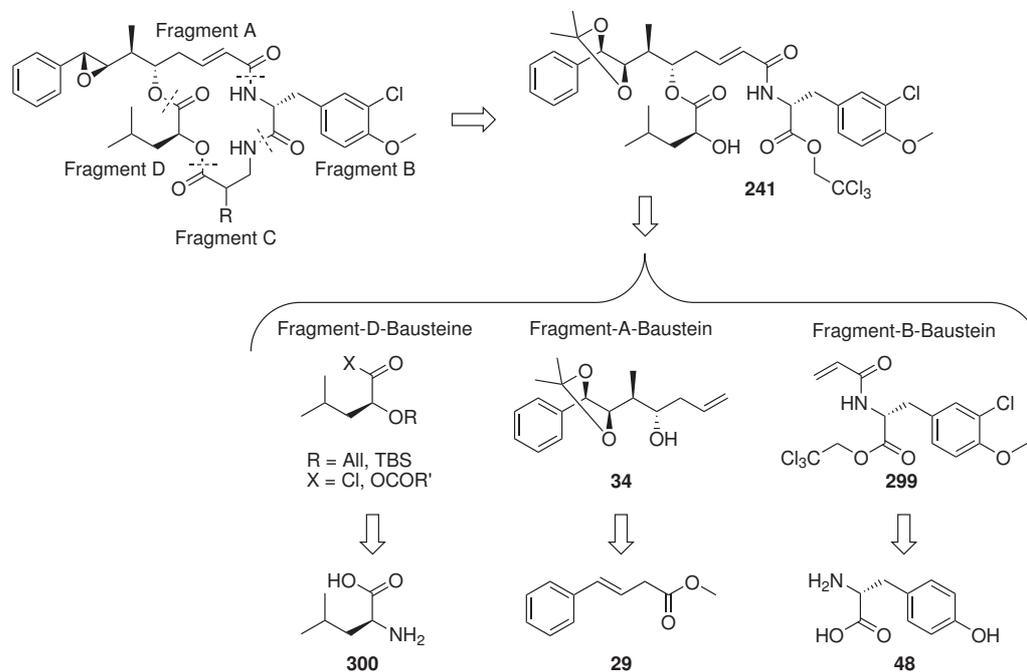


Abbildung 6.9.: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (500 MHz, CDCl_3) von **293** und *epi*-293. Zur Ermittlung der Diastereoselektivität der Alkylierungsreaktion wurden die jeweiligen *tert*-Butyl- und $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$ -Signale des Rohproduktgemischs integriert. Die vergrößert dargestellten Signale der diastereomeren, durch Chromatographie getrennten Alkylierungsprodukte verdeutlichen deren optische Reinheit.

6.3. Synthese eines Cryptophycin-DAB-Segments

Die Synthese einer Bibliothek von Cryptophycin-Fragment-C-Analoga wird durch Verwendung eines Vorläufermoleküls erleichtert, das bereits die Cryptophycin-Fragmente A, B und D enthält. Ein derartiges Cryptophycin-DAB-Segment wurde beispielsweise von KOBAYASHI *et al.* im Rahmen einer Cryptophycin-24-Synthese eingesetzt (vgl. Seite 30, Schema 2.6).^[94] Das im vorliegenden Fall verwendete, neuartige Cryptophycin-DAB-Segment **241** kann auf die drei in Schema 6.10 gezeigten Bausteine zurückgeführt werden. Als Fragment-A-Baustein wird der Homoallylalkohol **34** eingesetzt, der nach S. EISSLER *et al.*^[91, 93] ausgehend von *E*-1-Phenylcrotonsäuremethylester (**29**) zugänglich ist (vgl. S. 29, Schema 2.5). Seine Verknüpfung mit Fragment B erfolgt über eine α,β -ungesättigte Amidbindung, deren *trans*-Doppelbindung im Rahmen einer Kreuzmetathese zugänglich ist. Entsprechend wird Fragment B in Form des Acrylamid-Bausteins **299** eingeführt, der seinerseits durch Derivatisierung der α -Aminosäure D-Tyrosin (**48**) erhalten wird. Alternativ ist eine Verknüpfung der Fragmente A und B durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion denkbar. Aufgrund der literaturbekannten Basenlabilität des entsprechenden Fragment-A-Aldehyds wurde diese Variante jedoch nicht verfolgt.^[94] Ausgehend von L-Leucin (**300**) wurden schließlich verschiedenartig geschützte und aktivierte Derivate der L-Leucinsäure dargestellt und als Fragment D-Bausteine eingesetzt.

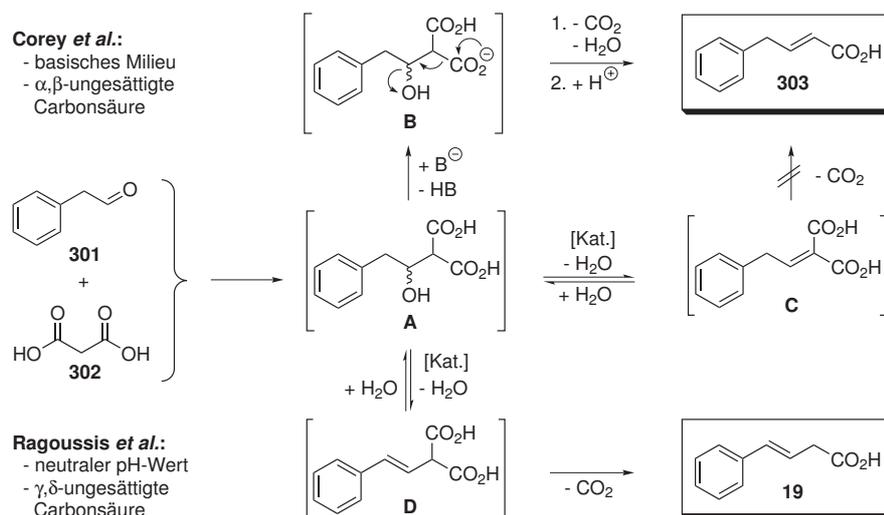


Schema 6.10: Retrosynthetische Analyse des Cryptophycin-DAB-Segments **241**.

6.3.1. Synthese des Fragment A-Bausteins

Die von S. EISSLER in unserem Arbeitskreis entwickelte Synthese des Fragment-A-Bausteins **34**^[91, 93] wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit an die Erfordernisse größerer Ansätze angepasst. Als Ausgangssubstanz wurde (*E*)-1-Phenylcrotonsäuremethylester (**29**) in zwei Stufen ausgehend von Phenylacetaldehyd (**301**) dargestellt. Da Phenylacetaldehyd zur Polymerisation neigt, wurde er zuvor destilliert und durch Zusatz einer geringen Menge Malonsäure stabilisiert.^[240] Im ersten Schritt erfolgte die Umsetzung des Aldehyds mit Malonsäure (**302**) im Rahmen einer unter neutralen Reaktionsbedingungen durchgeführten Knoevenagel-Kondensation. Als Kondensationsprodukt wurde die γ,δ -ungesättigte Carbonsäure *trans*-1-Phenylcrotonsäure (**19**) in guter Ausbeute erhalten. Die Reaktion verlief vollständig regio- und stereoselektiv, so daß im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes keinerlei Isomere nachgewiesen werden konnten.

Während klassische Knoevenagel-Kondensationen im basischen Milieu durchgeführt werden, erfolgte die Reaktion im vorliegenden Fall gemäß einer von RAGOISSIS entwickelten^[242] und von EISSLER optimierten^[91] Vorschrift unter neutralen Bedingungen. Im basischen Milieu würde das primäre Aldoladditionsprodukt **A** nach COREY^[241] über die Carboxylat-Zwischenstufe **B** unter Decarboxylierung und Abspaltung von Wasser zur (*E*)-konfigurierten, α,β -ungesättigten Carbonsäure **303** reagieren (Schema 6.11 oben).^[241] In Abwesenheit einer Base und in Gegenwart des Dehydratisierungskatalysators Piperidiniumacetat kehrt sich die Regioselektivität der Eliminierungsreaktion jedoch um. Nach einem von RAGOISSIS postulierten Mechanismus^[242] erfolgt unter neutralen Reaktionsbe-



Schema 6.11: Mechanismus nach COREY^[241] zur Synthese α,β -ungesättigter Carbonsäuren durch klassische Knoevenagel-Kondensation, sowie der postulierte Mechanismus einer Variante nach RAGOISSIS zur Synthese γ,δ -ungesättigter Isomere.^[242] [Kat.] = Piperidiniumacetat.

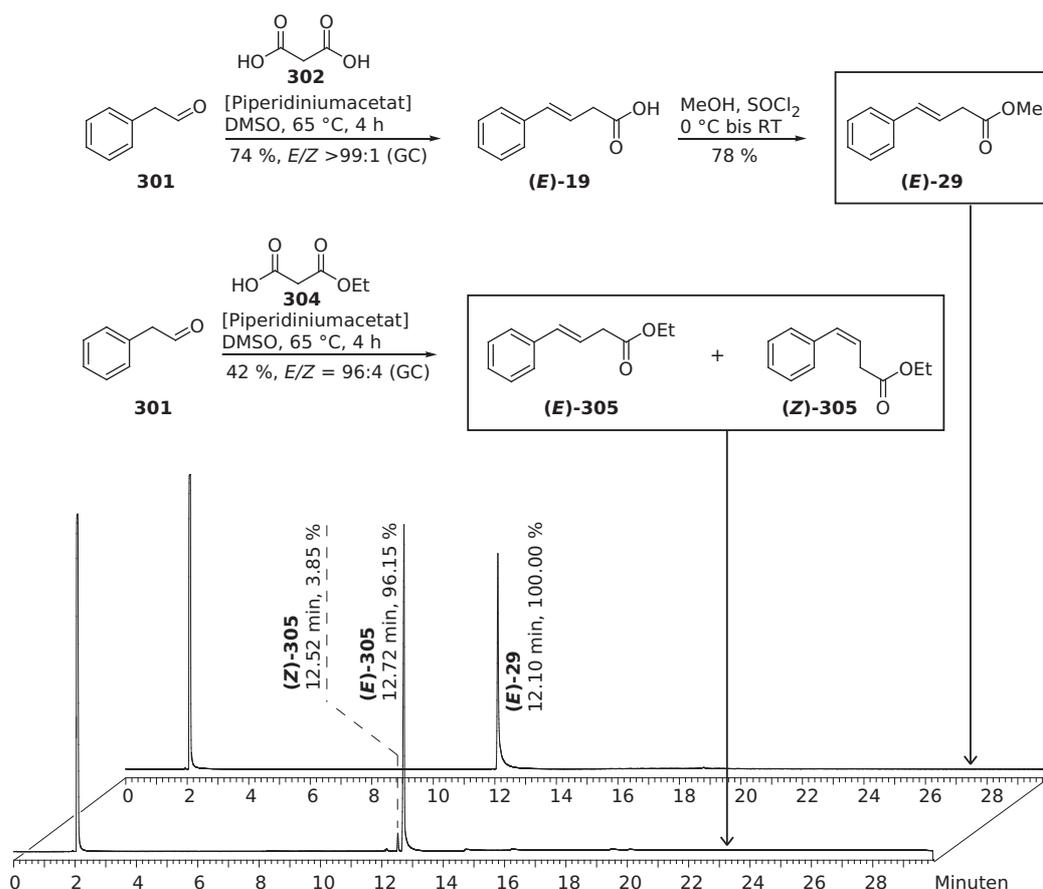
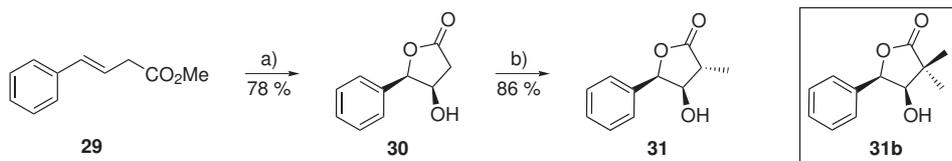


Abbildung 6.10.: Synthese von *trans*-1-Phenylcrotonsäureestern durch Knoevenagel-Kondensation und Bestimmung der *E/Z*-Verhältnisse der Produkte durch GC-FID.

dingungen zunächst die reversible Abspaltung von H₂O (Schema 6.11 unten). Die beiden Dehydratisierungsprodukte **C** und **D** befinden sich somit im Gleichgewicht mit der Hydroxycarbonsäure **A**. Da nur das γ,δ -ungesättigte Malonsäurederivat **D** decarboxylieren kann, entsteht als einziges Produkt die gewünschte γ,δ -ungesättigte Carbonsäure **19**.

Die Carbonsäure **19** wurde durch Umkristallisation aus Toluol/Hexan gereinigt und anschließend durch Reaktion mit Thionylchlorid in Methanol zum entsprechenden Methyl-ester **29** umgesetzt. Dieser wurde durch Destillation gereinigt und gemäß GC-FID isomerenrein erhalten (siehe Abbildung 6.10). Alternativ wurde kommerziell erhältlicher Malonsäuremonoethylester (**304**) in einer Knoevenagel-Kondensation zu *trans*-1-Phenylcrotonsäureethylester (**305**) umgesetzt. Das Kondensationsprodukt wurde jedoch in einer vergleichsweise niedrigen Ausbeute von 42% isoliert und entstand zudem als Isomeregemisch aus (E)- und (Z)-**305** im Verhältnis *E/Z* = 96 : 4 (GC-FID, Abbildung 6.10). Die beiden Isomere konnten weder destillativ, noch chromatographisch getrennt werden. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemisches konnte aufgrund weitgehender Signalüberlap-



Schema 6.12: Synthese des Fragment A-Bausteins, Teil 1: Einführung dreier stereogener Zentren durch asymmetrische Dihydroxylierung und diastereoselektive Methylierung. a) K_2OsO_4 (1 mol%), $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (1 mol%), $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (2.5 Äq.), K_2CO_3 (3.0 Äq.), $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ (1.0 Äq.), *t*-BuOH/ H_2O (1:1 v/v, 0.11 M), 0 °C, 42 h; b) 1. LDA (2.5 Äq.), THF, -78 °C, 1 h; 2. MeI (3.0 Äq.), -78 °C, 15 h.

pungen nur die $^3J_{\gamma\text{H}-\delta\text{H}}$ -Kopplungskonstante des Hauptprodukts ermittelt werden. Deren hoher Wert von 15.9 Hz bestätigt die (*E*)-Konfiguration des Hauptprodukts.

Die zuvor von SHARPLESS,^[243] sowie von HARCKEN und BRÜCKNER^[244] beschriebene asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung von **29** konnte im 30 g- bzw. 0.2 mol-Maßstab erfolgreich nachvollzogen werden. Die Umsetzung erfolgte in Gegenwart von 1 mol% des Oxidationskatalysators Kaliumosmat(VI), welcher durch das in stöchiometrischer Menge zugesetzte Oxidationsreagenz $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ *in situ* (re)oxidiert wurde. Durch den Einsatz von 1 mol% des chiralen Osmat-Liganden $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ wurde eine enantioselektive Reaktion erzielt. Das Alken **29** wurde innerhalb von 42 h bei 0 °C vollständig zum β -Hydroxy- γ -lacton **30** umgesetzt. Das Lacton wurde aus Ethylacetat/Hexan-Gemischen kristallisiert und der Kristallisationsrückstand anschließend chromatographisch gereinigt, wodurch **30** in einer Gesamtausbeute von 78 % isoliert wurde.

Die δ -Methylgruppe des Cryptophycin-A-Fragments wurde gemäß einer Vorschrift von EISSLER durch α -Methylierung des ungeschützten β -Hydroxylactons **30** eingeführt.^[91, 93] Durch Zugabe von 2.5 Äq. LDA in THF bei -78 °C wurde **30** zunächst in sein Lithium-Dianion überführt und dieses daraufhin mit einem dreifachen molaren Überschuss an Iodmethan umgesetzt. In der Originalvorschrift^[91, 93]

Tabelle 6.1.: α -Methylierung des Lactons **30**: Konzentrationsabhängige α,α -Dimethylierung.

Nr.	c(30) ^[a]	Ausbeute 31 ^[b]	Anteil 31b ^[c]
1	0.20 M	75 %	9 mol%
2	0.10 M	77 %	4 mol%
3	0.07 M	86 %	2 mol%

^[a] Finale Substratkonzentration im Reaktionsgemisch nach Zugabe aller Reagenzien.

^[b] Reinausbeute von **31** nach Chromatographie.

^[c] Anteil von **31b** am Rohprodukt ($^1\text{H-NMR}$).

beträgt die finale Substratkonzentration 0.65 M und das Methylierungsprodukt **31** wird vollständig diastereoselektiv in 87 %iger Ausbeute erhalten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden größere Mengen des Fragment-A-Vorläufermoleküls benötigt. Um die Handhabung entsprechend größerer Reaktionsansätze zu vereinfachen, wurde der Einfluß einer höheren Substratkonzentration auf den Reaktionsverlauf untersucht. Als Nebenre-

aktion wurde dabei eine mit steigender Konzentration zunehmende α,α -Dimethylierung beobachtet (Tabelle 6.1). Das Dimethylierungsprodukt **31b** konnte jedoch säulenchromatographisch vom Monomethylierungsprodukt **31** abgetrennt werden. Edukt **30** und Methylierungsprodukt **31** sind hingegen nicht chromatographisch trennbar. Entsprechend ist ein vollständiger Ablauf der Methylierungsreaktion mit höherer Priorität anzustreben, als die vollständige Vermeidung der Nebenreaktion. Daher wurde nicht versucht, die Dimethylierung durch einen geringeren Iodmethan-Überschuss zu unterbinden.

Die Struktur des Nebenproduktes **31b** wurde durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **31** und **31b** bestätigt (siehe Abbildung 6.11). Im Falle von **31b** treten anstelle eines Dubletts (1.38 ppm) für die α -Methylgruppe zwei Singulets (1.32 und 1.38 ppm) für die beiden geminalen Methylgruppen auf. Zudem fehlt im Spektrum von **31b** das Signal des C^α -Protons. Das Produktverhältnis **31/31b** wurde durch Integration der C^βH -Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktgemischs ermittelt, da sich deren chemische Verschiebungen von 4.12 bzw. 4.37 ppm hinreichend unterscheiden. Ein *O*-Methylierungsprodukt wurde in keinem der erhaltenen Rohproduktgemische nachgewiesen.

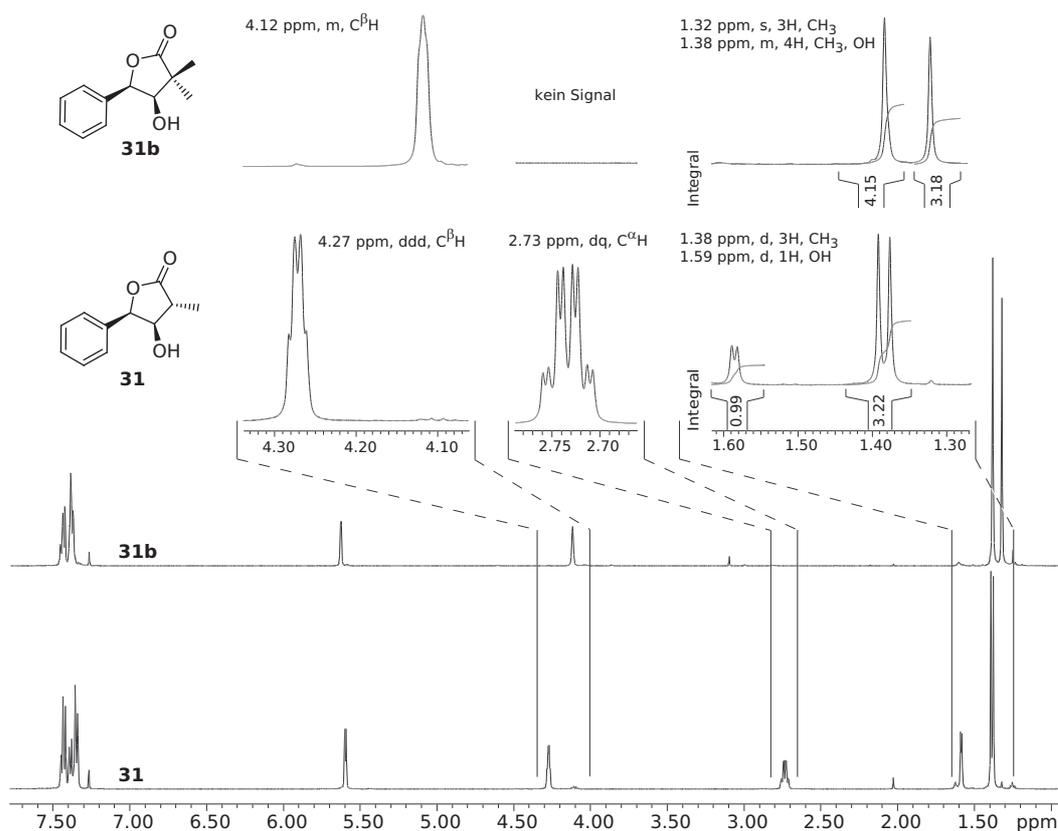
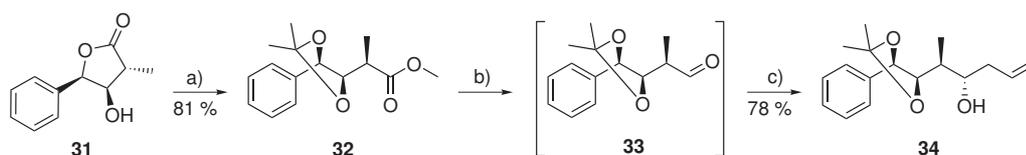


Abbildung 6.11.: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (500 MHz, CDCl_3) des Monomethylierungsprodukts **31** und des bei hoher Substratkonzentration entstehenden Dimethylierungsprodukts **31b**.



Schema 6.13: Synthese des Fragment A-Bausteins, Teil 2: Kettenverlängerung und Einführung des vierten stereogenen Zentrums durch diastereoselektive Allylierung. a) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$, MeOH, Amberlyst-15[®], RT, 4.5 d; b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 4 h; c) *n*-Bu₃SnAll, MgBr₂ · Et₂O, CH_2Cl_2 , -78°C , 17 h.

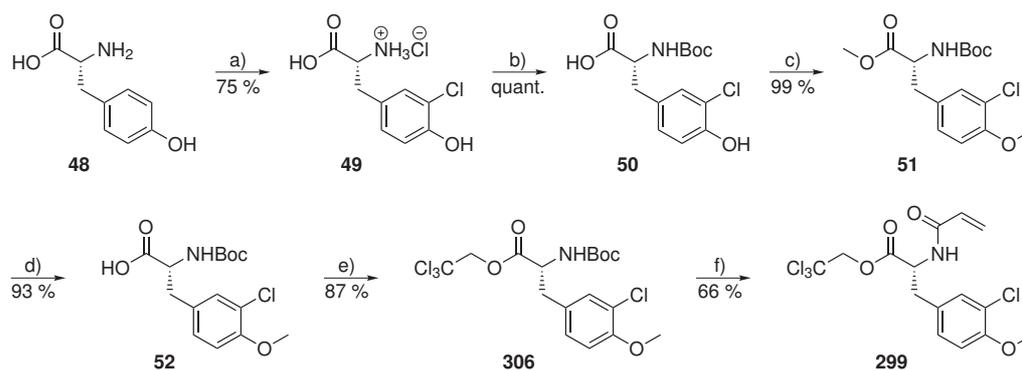
Im Folgenden wurde das monomethylierte β -Hydroxylacton **31** in einem Acetondimethylacetal/Methanol-Gemisch gelöst und in Gegenwart des polymeren Säurekatalysators Amberlyst-15[®] zum Methylester **32** geöffnet (Schema 6.13).^[91, 93, 244] Nach mehrtägiger Gleichgewichtsreaktion wurde der in Form kleiner Kügelchen eingesetzte Katalysator abfiltriert und das Produkt **32** nach wässriger Aufarbeitung – gemäß gaschromatographischer Analyse – in hoher Reinheit erhalten. Bei dünnenschichtchromatographischer Untersuchung der Reaktionsmischung wurden hingegen eine Vielzahl in geringer Menge enthaltener Zwischen- und Abbauprodukte mit hoher Empfindlichkeit detektiert. Der Reaktionsverlauf kann daher nicht zuverlässig durch Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Die Kettenverlängerung des Fragment A-Bausteins bei gleichzeitiger Einführung des vierten stereogenen Zentrums erfolgte in einer zweistufigen Reaktionssequenz (Schema 6.13). Der Methylester **32** wurde zunächst selektiv durch DIBAL-H im unpolaren Lösungsmittel Dichlormethan bei -78°C zum Aldehyd **33** reduziert. Nach vierstündiger Reaktion wurde gemäß GC-FID ein vollständiger Umsatz erreicht. Zur Vermeidung einer Epimerisierung wurde der α -chirale Aldehyd **33** ohne chromatographische Reinigung weiter umgesetzt. Nach einer von S. EISSLER entwickelten Vorschrift ergab die Magnesiumbromid-Diethyletherat-vermittelte Reaktion von **33** mit Allyl-tri-*n*-butylzinn chelatkontrolliert diastereoselektiv den Homoallylkohol **34**.^[91, 93] Bei dieser Reaktion ist auf einen vollständigen Umsatz zu achten, da Edukt **33** und Produkt **34** nur schwer durch Chromatographie trennbar sind. Zudem können die als Reaktionsprodukt entstehenden Zinnorganyle weder durch wässrige Aufarbeitung, noch durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Erhitzen des Produkts im Hochvakuum vollständig entfernt werden.¹ Überschüssiges Allyl-tri-*n*-butylzinn wurde hingegen größtenteils chromatographisch abgetrennt. Alle eventuell im chromatographisch gereinigten Homoallylkohol **34** enthaltenen Verunreinigungen beeinflussen jedoch nicht die Folgereaktionen.

¹ Eine Extraktion der Zinnorganyle mit wässriger Kaliumfluoridlösung blieb erfolglos. Der Homoallylkohol **34** und die enthaltenen Zinnverbindungen haben zudem ähnliche Siedepunkte und werden darüberhinaus im Verlauf einer Säulenchromatographie an Kieselgel über viele Fraktionen hinweg coeluiert.

6.3.2. Synthese des Fragment B-Bausteins

Der Fragment B-Baustein **299** wurde durch Derivatisierung von D-Tyrosin **48** aufgebaut (siehe Schema 6.14). Gemäß einer von LAUTENS *et al.* entwickelten Synthese wurde dabei der aromatische Ring der Ausgangssubstanz zunächst durch Umsetzung mit Sulfurylchlorid in Essigsäure regioselektiv chloriert.^[97] Unter Anwendung der Literaturvorschrift wurde jedoch ein Gemisch aus Monochlorierungsprodukt **49**, Dichlorierungsprodukt **49a** und unchloriertem D-Tyrosin-Hydrochlorid (**48-HCl**) erhalten (vgl. Abbildung 6.12 A). Die Reaktionsbedingungen wurden daher in Zusammenarbeit mit EISSLER optimiert.^[91]

Als problematisch erwies sich, daß sowohl die Ausgangsverbindung D-Tyrosin, als auch die als Produktgemisch erhaltenen Aminosäure-Hydrochloride im Lösungsmittel Essigsäure schwerlöslich sind. Wird das Sulfurylchlorid langsam zur Reaktionsmischung gegeben, so bleibt das Gemisch zu jedem Zeitpunkt heterogen. Dadurch besteht die Möglichkeit, daß ein Teil des Edukts der Reaktion mit Sulfurylchlorid entzogen wird und unchloriert im Reaktionsgemisch verbleibt. Das überschüssige Reagenz bewirkt daraufhin bei dem gelösten Anteil des Monochlorierungsprodukts eine zweite Chlorierung. Edukt, Mono- und Dichlorierungsprodukt können anhand ihrer charakteristischen Signale im Aromatenbereich des ¹H-NMR-Spektrums unterschieden und quantifiziert werden (siehe Abbildung 6.12 A). Bei zügiger Zugabe des Chlorierungsreagenzes entsteht hingegen kurzzeitig eine klare Reaktionslösung, vermutlich durch rasche Bildung eines löslichen Zwischenprodukts in Verbindung mit einer geringfügigen Erwärmung der Reaktionsmischung. In dieser homogenen Lösung wird das Edukt vollständig umgesetzt. Um die Auflösung des Edukts sicherzustellen, wurde die Tyrosin/AcOH-Suspension vor Beginn der Sulfu-



Schema 6.14: Synthese des Fragment B-Bausteins **299**. a) SO_2Cl_2 (1.2 Äq.), AcOH, $\leq 20^\circ\text{C}$, 90 min; b) Boc_2O , NaOH, *t*-BuOH/ H_2O , RT, 16 h; c) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , Aceton, Rückfluß, 4 h; d) LiOH (1.5 Äq.), $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$, RT, 1 h; e) $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OH}$, DCC, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C , 16 h; f) 1. TFA, RT, 1 h; 2. $\text{ClCOCH}=\text{CH}_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 16 h.

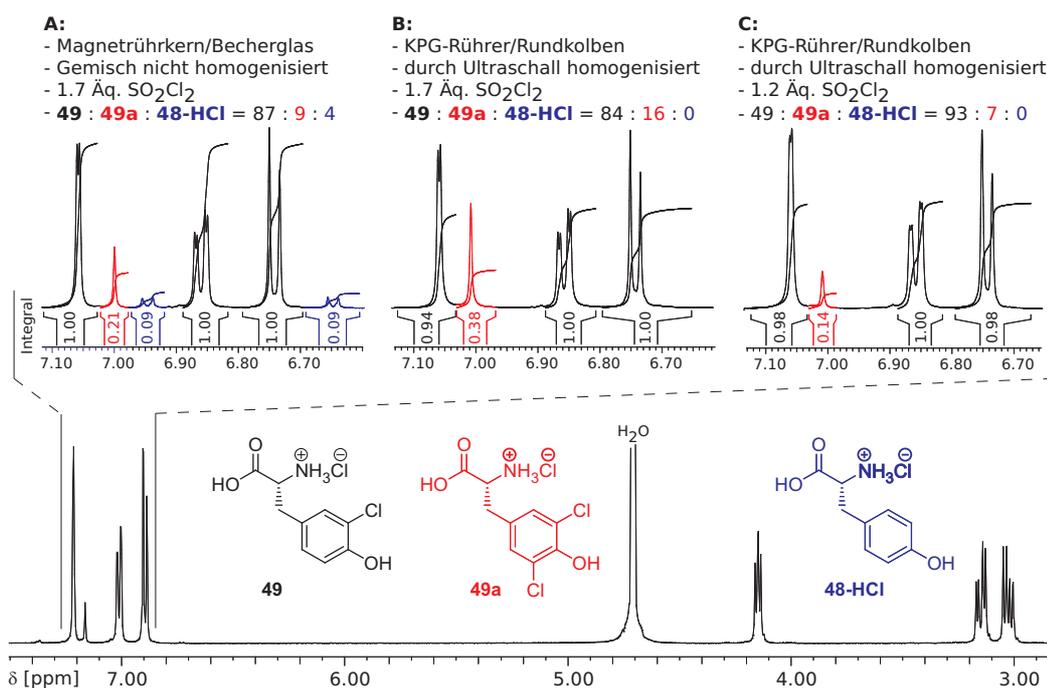
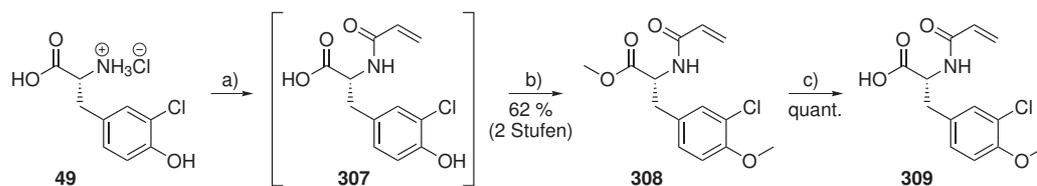


Abbildung 6.12.: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, D₂O) des nach Chlorierung von D-Tyrosin erhaltenen Rohproduktgemischs. Die Ausschnitte A–C zeigen die Signale der aromatischen Protonen von unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erhaltenen Produktgemischen.

rylchlorid-Zugabe im Ultraschallbad homogenisiert und während der Zugabe des Chlorierungsreagenzes mit einem mechanischen Rührwerk durchmischt. Die Chlorierungsprodukte fielen bereits nach kurzzeitigem Rühren als amorpher Feststoff aus der Reaktionslösung aus und wurden nach Ablauf der Reaktion durch Zugabe von Diethylether vollends ausgefällt.^[245] Der Anteil des Dichlorierungsproduktes konnte durch Verringerung des Sulfurylchlorid-Überschusses reduziert werden (vgl. Abbildung 6.12 B/C). Da das Dichlorierungsprodukt jedoch im Gegensatz zum unchlorierten Tyrosin-Derivat im Verlauf der Fragment-B-Synthese abgetrennt werden kann, wurde dem vollständigen Umsatz eine höhere Priorität eingeräumt, als der vollständigen Vermeidung einer zweifachen Chlorierung. Die Aminosäure **49** wurde nach einer Literaturvorschrift^[97] in das *tert*-Butylcarbammat **50** überführt, das nach wässriger Aufarbeitung in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Ohne zusätzliche Reinigung wurde **50** mit Dimethylsulfat in refluxierendem Aceton umgesetzt, wodurch sowohl die Carboxylgruppe, als auch die phenolische Hydroxylgruppe methyliert wurden. Das Methylierungsprodukt **51** konnte durch Säulenchromatographie von Resten des dichlorierten Nebenproduktes befreit werden, das als Vorfraktion abgetrennt wurde. Nach Verseifung des Methylesters **51** wurde die Carbonsäure **52** als Rohprodukt in einer DCC-vermittelten Steglich-Veresterung zum Trichlorethylester **306** umgesetzt. Gegenüber der Literaturvorschrift von MOORE, TIUS *et al.*^[77] wurde die

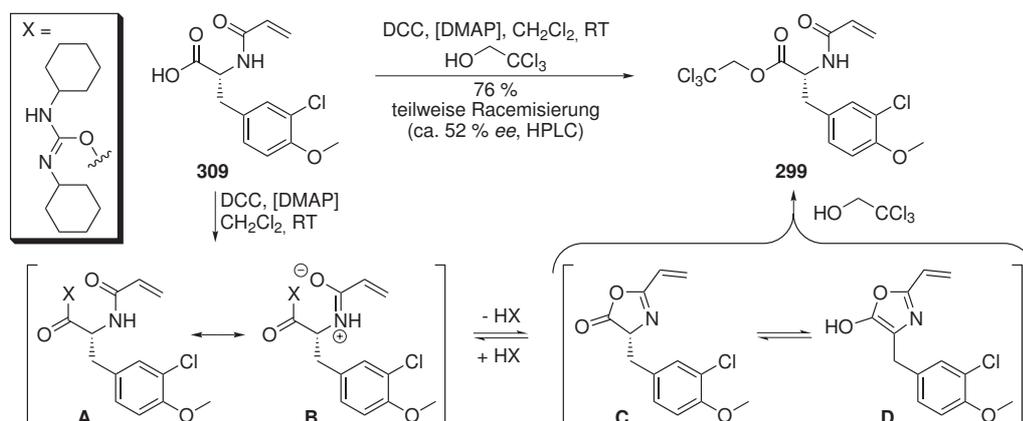


Schema 6.15: Verkürzte Synthese des Fragment B-Bausteins **309**. a) $\text{ClCOCH}=\text{CH}_2$ (10 Äq.), NaOH (2 M in H_2O), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h; b) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , Aceton, Rückfluß, 4 h; c) LiOH (1.1 Äq.), $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$, RT, 4 h.

Menge des als Base und Acylierungs-Katalysator eingesetzten Pyridins von 0.7 Äq. auf 2.0 Äq. erhöht. Dadurch stieg die Ausbeute von **306** nach Reinigung durch Kristallisation von 65 % auf 87 %. Der für **306** ermittelte spezifische Drehwert in CHCl_3 entsprach mit -10.9 weitgehend dem Literaturwert von -11 .^[77] Abschließend wurde die in **306** enthaltene Boc-Schutzgruppe mit Hilfe von TFA entfernt und das nach basischer Aufarbeitung erhaltene freie Amin mit Acryloylchlorid zum Acrylamid **299** umgesetzt. Da Acrylamide basen- und säurekatalysiert, sowie lichtinduziert radikalisch polymerisieren, sollte der Fragment B-Baustein **299** mit Vorsicht und nach Möglichkeit unter Lichtausschluß gehandhabt werden. Im vorliegenden Fall wurde **299** unter Argonatmosphäre und in Gegenwart einer geringen Menge des Radikalfängers Phenothiazin gelagert.^[246]

In Anbetracht des siebenstufigen Syntheseweges zum Fragment B-Baustein **299** wurde eine direktere Alternativroute angestrebt. Grundlegende Idee dabei war, die Aminofunktion des 3-Chlor-D-Tyrosins **49** direkt zum Acrylamid **307** umzusetzen (siehe Schema 6.15). Das Acrylamid dient somit als „permanente Aminoschutzgruppe“ und erübrigt daher die Einführung und Abspaltung einer zusätzlichen Urethanschutzgruppe. Mit Acylchloriden reagieren Tyrosin-Derivate jedoch nicht ausschließlich zum *N*-Acylierungsprodukt. Auch die phenolische Hydroxylfunktion ist hinreichend nucleophil und wird dementsprechend *O*-acyliert. Falls die Acylierungsreaktion jedoch unter Schotten-Baumann-Bedingungen in wässriger alkalischer Lösung durchgeführt wird, kann der Phenylester direkt nach seiner Entstehung wieder verseift werden. Die bislang einzige literaturbekannte Eintopfsynthese eines derartigen *N*-Acyl-Tyrosinderivats ist die von JAROSZEWSKI *et al.* beschriebene Darstellung von *N*-Butanoyl-DL-Tyrosin.^[247] Demnach wird DL-Tyrosin in 2 N NaOH-Lösung aufgenommen und portionsweise mit insgesamt sechs Äquivalenten des Acylchlorids versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und zusätzlicher Verseifung des restlichen Esters durch 2 N NaOH-Lösung wird das *N*-acylierte Tyrosin in 56 %iger Ausbeute erhalten.

In Anlehnung an die beschriebene Literaturvorschrift wurde 3-Chlor-D-Tyrosin (**49**) in wässriger Natronlauge gelöst und mit einem zehnfachen Acryloylchlorid-Überschuss umgesetzt. Die eingesetzte Natriumhydroxid-Menge wurde dabei derart bemessen, daß die



Schema 6.16: Direkte Synthese des Trichlorethylesters **299**, dessen partielle Racemisierung möglicherweise auf die Oxazolone-Intermediate **C/D** zurückzuführen ist.

Konzentration bei Reaktionsende – d. h. nach Ablauf aller Neutralisationsreaktionen – 2 mol/L betrug. Nach Reaktion über Nacht, wässriger Aufarbeitung und Trocknung im Hochvakuum wurde das erhaltene Acrylamid **307** direkt mit Dimethylsulfat zum Methylierungsprodukt **308** umgesetzt. Dessen Reinigung erfolgte durch Chromatographie und Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan. Im Zuge der Kristallisation konnte ursprünglich enthaltenes Dichlorierungsprodukt abgetrennt werden, so daß **308** ausgehend von **49** in einer Gesamtausbeute von 62 % analysenrein erhalten wurde. Der Methylester **308** wurde abschließend durch Umsetzung mit Lithiumhydroxid zur Carbonsäure **309** verseift. Ein auf diesem Wege erhaltener Fragment B-Baustein **309** wurde von EISSLER erfolgreich in einer Cryptophycin-Synthese eingesetzt und erwies sich dabei als optisch rein.^[91]

Es gelang, die Acrylamid-verkappte Aminosäure **309** in einer DCC/DMAP-vermittelten Reaktion mit Trichlorethanol in den Trichlorethylester **299** zu überführen. Eine Analyse mittels chiraler analytischer HPLC (Chiralpak AD, Eluent *i*-PrOH/Hexan 1:9) ergab jedoch, daß im Verlauf der Estersynthese eine teilweise Racemisierung erfolgte (Abbildung 6.13). Zurückzuführen ist dieser Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Ausbildung des 5(4*H*)-Oxazolone-Zwischenproduktes **C** (Schema 6.16), welches sich in einem tautomeren Gleichgewicht mit dem aromatischen, achiralen Enolether **D** befindet und daher leicht racemisiert.^[248] Im vorliegenden Fall bedingt die konjugierte Acrylat-Doppelbindung eine zusätzliche Stabilisierung der Intermediate **C** und **D**. Derartige Cyclisierungsprodukte

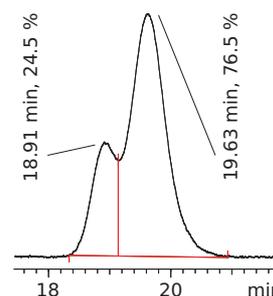
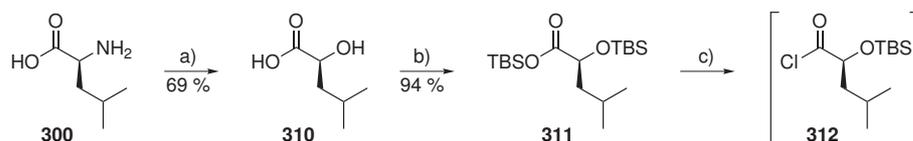


Abbildung 6.13.: Ausschnitt des HPL-Chromatogramms von teilweise racemisiertem **299** (Chiralpak-AD, $\lambda = 254$ nm).

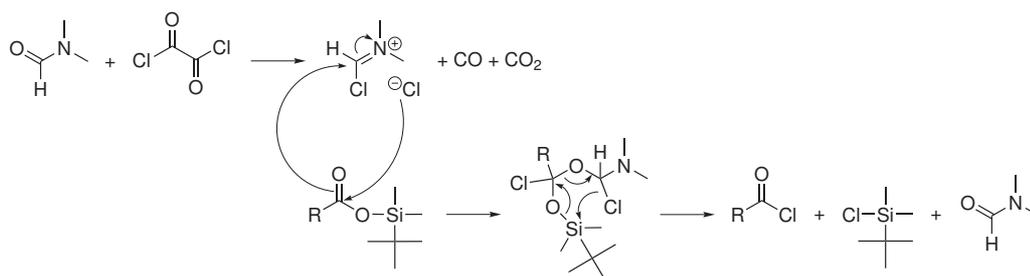
werden insbesondere von Amid-funktionalisierten α -Aminosäuren ausgebildet. Urethangeschützte Aminosäuren sind davon i. A. nicht betroffen, da die vergleichsweise geringere Basizität des Carbamat-NH-Protons eine den Ringschluss einleitende Deprotonierungsreaktion erschwert.^[248] Im Rahmen von Estersynthesen reagieren die Fünfringe **C** und **D** i. d. R. zu einem symmetrischen Anhydrid, das anschließend unter DMAP-Katalyse durch einen Alkohol zum entsprechenden Ester abgefangen werden kann. Da dieser Prozess im Vergleich zu einer Aminolyse nur langsam erfolgt, besteht die Möglichkeit der Racemisierung bei Estersynthesen über einen vergleichsweise längeren Zeitraum, als bei Amidsynthesen. Zudem erfolgen Carbodiimid-vermittelte Esterkondensationen nur in Gegenwart basischer Acylierungskatalysatoren wie Pyridin oder DMAP, welche die initiale Deprotonierungsreaktion (**B** \rightarrow **C**) zusätzlich fördern. Additive wie HOBt, die derartige Nebenreaktionen im Rahmen einer Peptidsynthese vermeiden, können aufgrund ihrer zu geringen Aktivierungswirkung nicht für Estersynthesen eingesetzt werden.

6.3.3. Verknüpfung der Fragmente A, B und D

Als Schutzgruppe der Fragment-D-Hydroxylfunktion wurde zunächst ein *tert*-Butyldimethylsilyl-(TBS)-Ether eingesetzt. Dieser ist fluoridlabil und sollte somit selektiv in Gegenwart des Fragment-A-Acetonids spaltbar sein. Ein entsprechender Fragment-D-Baustein wurde ausgehend von L-Leucin (**300**) dargestellt (Schema 6.17). Nach Diazotierung der Aminosäure in wässriger Lösung wurde die erhaltene L-Leucinsäure (**310**) durch Umkristallisation aus Hexan/Diethylether gereinigt. Gemäß einer erstmals von GEORG *et al.* in der Cryptophycin-Synthese angewandten Methode wurde die Hydroxycarbonsäure **310** durch Imidazol-vermittelte Reaktion mit TBS-Cl bis-silyliert.^[83, 84] Der erhaltene Silylester **311** wurde destillativ gereinigt und anschließend nach einer Methode von WISSNER und GRUDZINSKAS in das Acylchlorid **312** überführt.^[249] Dazu wurde **311** unter neutralen Bedingungen mit Oxalylchlorid in Gegenwart einer katalytischen Menge DMF umgesetzt. Als reaktive Spezies wird *N,N*-Dimethylformiminiumchlorid postuliert, das unter CO- und CO₂-Abspaltung aus Oxalylchlorid und DMF entsteht (Schema 6.18). Das Iminiumsalz reagiert mit dem Silylester zum Acylchlorid, wobei TBS-Cl und der Katalysator



Schema 6.17: Synthese des Fragment D-Bausteins **312**. a) NaNO₂, H₂SO₄ (0.5 M in H₂O), 0 °C \rightarrow RT, 16 h; b) TBS-Cl, Imidazol, DMF, RT, 16 h; c) (COCl)₂, [DMF], CH₂Cl₂, 0 °C \rightarrow RT, 3.5 h.

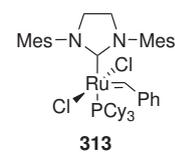


Schema 6.18: Von WISSNER und GRUDZINSKAS vorgeschlagener Mechanismus der DMF-katalysierten Umsetzung von Silylestern mit Oxalylchlorid zu Acylchloriden.^[249]

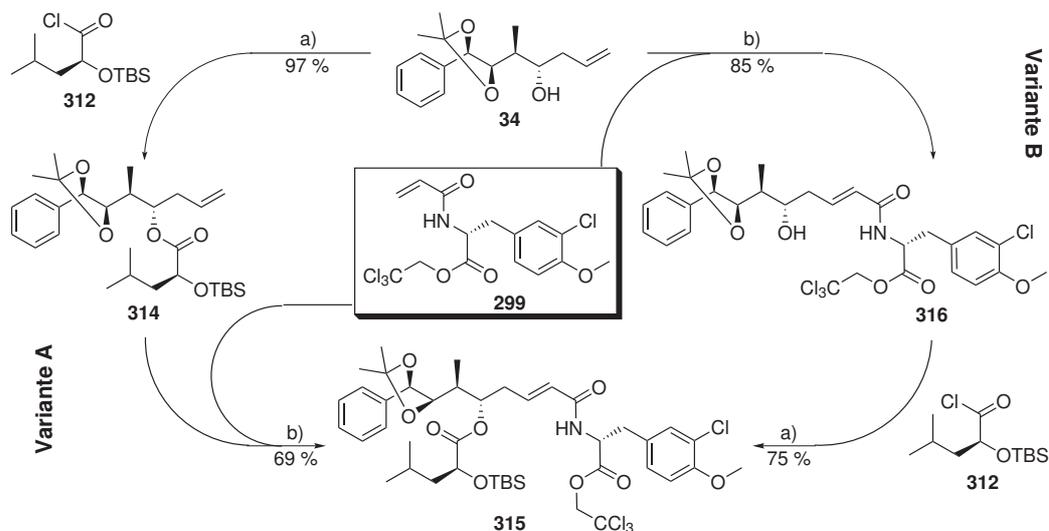
DMF freigesetzt werden.^[249] Das Säurechlorid **312** wurde aufgrund seiner Hydrolyseempfindlichkeit direkt als Rohprodukt in den Folgereaktionen eingesetzt.

Die Verknüpfung der Cryptophycin-Bausteine **312** (Fragment D), **34** (Fragment A) und **299** (Fragment B) zum Cryptophycin-DAB-Segment **315** wurde in zwei unterschiedlichen Reihenfolgen durchgeführt. Zum einen wurde der Homoallylalkohol **34** in einer DMAP-vermittelten Reaktion mit dem Säurechlorid **312** zum Ester **314** kondensiert, der auf diesem Wege in sehr guter Ausbeute zugänglich ist (Schema 6.19, Variante A). Eine Anhydrid-Aktivierung der Carbonsäure nach YAMAGUCHI^[250] ergab den Ester zwar ebenfalls in guter Ausbeute, erforderte jedoch einen höheren Aufwand bei der Synthese des Fragment D-Bausteins. Im Gegensatz dazu gelang eine Carbodiimid-vermittelte Veresterung des Homoallylalkohols **34** mit unterschiedlich geschützten Leucinsäure-Derivaten nur in deutlich niedrigeren Ausbeuten. Die experimentellen Befunde deuten somit darauf hin, daß die sekundäre Hydroxylgruppe des Homoallylalkohols **34** möglicherweise aufgrund sterischer Hinderung nur eingeschränkt zugänglich ist.²

Der Fragment-A-D-Ester **314** wurde in einer Kreuzmetathese-Reaktion mit dem Acrylamid-funktionalisierten Fragment B-Baustein **299** zum DAB-Segment **315** umgesetzt. Die Metathese erfolgte unter Vermittlung des Ruthenium-Komplexes **313**, eines Grubbs-Katalysators der zweiten Generation.^[251] Entsprechend einer von GRUBBS *et al.* veröffentlichten Vorschrift zur Metathese von Acrylamiden^[252] wurde das terminale Olefin **314** gegenüber dem Acrylamid **299** in einem 1.2-fachen Überschuss eingesetzt. Um das bei der Metathese entstehende Ethen auszutreiben, wurde die Reaktionsmischung zum Rückfluß erhitzt. Nach 16-stündiger Reaktion und anschließender Chromatographie des Reaktionsgemisches konnte das gewünschte DAB-Segment **315** in einer Ausbeute von 69 % bzgl. **299** isoliert werden.



² Der Ester **314** kann zudem nur schwer durch Umsetzung mit Alkalihydroxiden verseift werden. Der Umsatz bleibt auch nach mehrtägigen Reaktionszeiten in unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen unvollständig. Eine Reduktion mit Lithiumalanat in Diethylether führt dagegen zur vollständigen Esterspaltung.

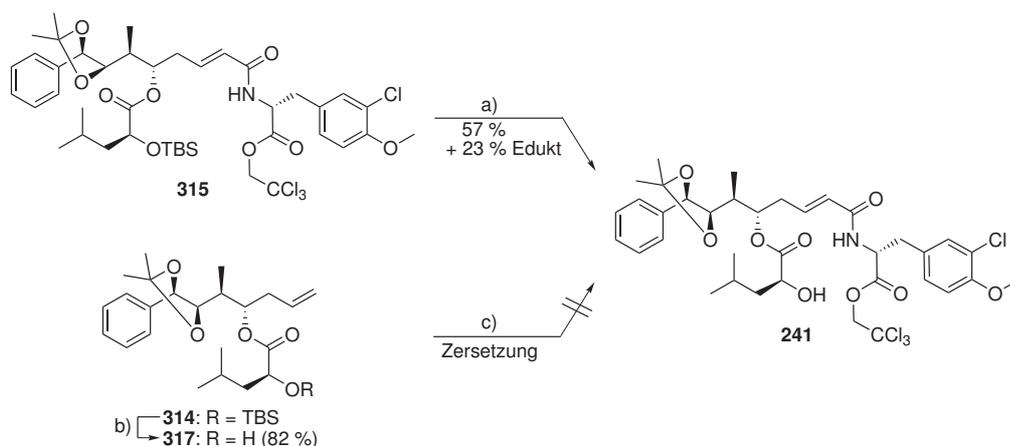


Scheme 6.19: Zwei Varianten zur Synthese des Cryptophycin-DAB-Segments **315**. a) [DMAP], Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h; b) Grubbs-II-Kat. (**313**, 5 mol%), CH₂Cl₂, Rückfluß, 16 h.

Alternativ besteht die Möglichkeit, die Metathese-Kupplung der Fragmente A und B vorzuziehen und die Veresterungsreaktion des AB-Segments **316** mit dem Fragment-D-Baustein **312** als zweiten Schritt durchzuführen (Schema 6.19, Variante B). Das Kreuzmetatheseprodukt **316** des Homoallylalkohols **34** und des Acrylamids **299** wurde in einer Ausbeute von 85 % erhalten. Damit ist die Metathese des freien Homoallylalkohols **34** effektiver, als die des esterfunktionalisierten Derivats **314**. Zum Abschluss wurde **316** mit dem Säurechlorid **312** zum Ester **315** umgesetzt, wobei die Ausbeute der Estersynthese mit 75 % deutlich niedriger ausfiel, als bei der Veresterung des kürzeren Fragment A-Bausteins **34**. Zusammenfassend lässt sich sagen, daß die Zielverbindung **315** über beide Syntheserouten in vergleichbarer Ausbeute zugänglich ist. Variante A ist mit einer Gesamtausbeute von 67 % nur geringfügig effizienter als Variante B mit 64 %.

Der im Cryptophycin-DAB-Segment **315** enthaltene Trichlorethylester erwies sich als ausgesprochen basenlabil, weshalb die fluoridvermittelte Spaltung des TBS-Ethers zu Nebenreaktionen führte.³ So wurde **315** durch Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF vollständig in ein komplexes Produktgemisch überführt. Eine Trocknung der TBAF-Lösung mit Hilfe von Molekularsieb vor oder während der Reaktion hatte keinerlei positiven Effekt. Die Pufferung der stark basischen Fluoridlösung durch Zusatz eines Äquivalents Essigsäure^[253] oder Benzoesäure^[254] verhinderte die Zersetzung des Edukts **315**. Die gewünschte Desilylierungsreaktion zum Alkohol **241** erfolgte jedoch nur langsam

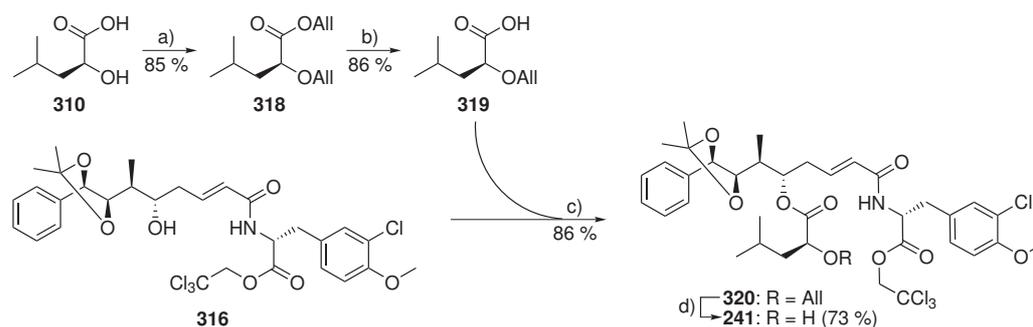
³ Alle übrigen funktionellen Gruppen des DAB-Segments **315** erwiesen sich als stabil gegenüber der Einwirkung von TBAF (vgl. Abschnitt 7.3.2 auf Seite 148ff).



Schema 6.20: Synthese des entschützten Cryptophycin-DAB-Segments **241**. a) CAN (1.2 Äq.), abs. MeOH, 0 °C, 17 h; b) TBAF (1.5 Äq.), THF, RT, 2.5 h; c) **299**, Grubbs-II-Kat. (**313**, 5 mol%), CH₂Cl₂, Rückfluß, 16 h.

und blieb auch nach Ablauf von zwei Tagen unvollständig. Deutlich erfolgreicher verlief hingegen die Desilylierung von **315** durch Umsetzung mit einem geringen Überschuss an Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) in trockenem Methanol nach einer von SINGH *et al.* entwickelten Vorschrift (Schema 6.20).^[255] Der Mechanismus dieser Variante der Silyl-etherspaltung ist bislang nicht bekannt. Unmittelbar nach Zugabe des Cer(IV)-Salzes zur Lösung des Silylethers **315** in absolutem Methanol entsteht ein tiefroter Cer(IV)-Methanol-Komplex. Bei einer Temperatur von 0 °C entfärbte sich das Reaktionsgemisch innerhalb mehrerer Stunden zu einer hellgelben Lösung. Vermutlich erfolgte eine allmähliche Oxidation von Methanol durch Cer(IV) und dessen damit verbundene Reduktion zu farblosem Cer(III). Bei Erwärmung der Reaktionslösung auf 20 °C entfärbte sich diese hingegen innerhalb kurzer Zeit vollständig, wobei der pH-Wert von 4 auf ≤ 2 sank und das Edukt allmählich zu polaren Abbauprodukten zersetzt wurde. Daher wurde die Entschützungsreaktion unter fortwährender Eiskühlung durchgeführt. Nach Ablauf von 17 h wurden jedoch im Dünnschichtchromatogramm der Reaktionslösung in zunehmendem Maße polare Nebenprodukte detektiert, die auf eine beginnende Spaltung des Fragment-A-Acetonids hindeuteten. Obwohl das Edukt **315** zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig umgesetzt war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Der freie Alkohol **241** und der verbliebene Silylether **315** konnten bei nur geringem Substanzverlust chromatographisch getrennt werden.

Da sich die Abspaltung des Silylethers zu einem späten Zeitpunkt der DAB-Segment-Synthese als problematisch erwies, wurden Strategien entwickelt, um dieses Problem zu umgehen. Als naheliegendste Lösung wurde die TBS-Schutzgruppe bereits auf der Stufe des AD-Segments **314** entfernt (Schema 6.20, unten). Die entsprechende Desilylierungs-



Scheme 6.21: Synthese des Cryptophycin-DAB-Segments **241** unter Verwendung einer Allylether-Schutzgruppe. a) $n\text{-BuLi/DMSO, AllBr, } 10^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT, } 16\text{ h}$; b) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O, THF/H}_2\text{O/MeOH, RT, } 2\text{ h}$; c) $2,4,6\text{-Trichlorobenzoylchlorid, [DMAP], Et}_3\text{N, THF, } 0^\circ\text{C, } 1\text{ h}$; d) $p\text{-Tol-SO}_2\text{H (2.0 \AA q.), Pd(PPh}_3)_4 \text{ (0.5 \AA q.), CH}_2\text{Cl}_2, \text{RT, } 1\text{ h}$.

reaktion gelang in guter Ausbeute durch Umsetzung von **314** mit TBAF in THF. Der freie Alkohol **317** wurde in Gegenwart des Metathese-Katalysators **313** mit dem Acrylamid-funktionalisierten Fragment B-Baustein **299** umgesetzt. Anstelle des gewünschten DAB-Segments **241** entstand jedoch ein komplexes Produktgemisch, aus dem keine der enthaltenen Komponenten rein erhalten und zweifelsfrei charakterisiert werden konnte.

In einem weiteren Ansatz wurde die TBS-Schutzgruppe durch eine Allylether-Schutzgruppe ersetzt. Zur Synthese des entsprechenden Fragment-D-Bausteins wurde L-Leucinsäure (**310**) nach einer Methode von HEANEY *et al.* [256] mit Dimyllithium [257, 258] zum Dianion deprotoniert und daraufhin mit Allylbromid zum Allylester/Allylether **318** umgesetzt (Schema 6.21). Das als Base eingesetzte Dimyllithium wurde *in situ* durch Zugabe von n -Buthyllithium zum vorgelegten Lösungsmittel DMSO generiert. Das so erhaltene O,O' -Dialkylierungsprodukt **318** wurde fraktioniert destilliert, der darin enthaltene Allylester verseift und die quantitativ erhaltene Carbonsäure **319** ebenfalls destillativ gereinigt. Zur Veresterung mit dem Cryptophycin-AB-Segment **316** wurde der Allylether-funktionalisierte Fragment D-Baustein **319** nach YAMAGUCHI *et al.* [250] als Anhydrid aktiviert. Nach Chromatographie konnte der Ester **320** in einer Ausbeute von 86% isoliert werden. Die selektive Spaltung des im DAB-Segment **320** enthaltenen Allylethers erfolgte nach einer von NAGAKURA *et al.* publizierten Vorschrift durch Reaktion mit p -Toluolsulfinsäure in Gegenwart des Palladium(0)-Katalysators $\text{Pd(PPh}_3)_4$. [259] In Gegenwart von 15 mol% des Katalysators wurde der Alkohol jedoch nur in einer Ausbeute von 37% erhalten, während 55% des eingesetzten Allylethers **320** unverändert zurück-erhalten wurde. Erst nach Zugabe von 50 mol% $\text{Pd(PPh}_3)_4$ erfolgte schließlich eine vollständige Umsetzung. Möglicherweise wird der Palladium-Katalysator durch eine funktionelle Gruppe des Substrats **320** deaktiviert. Ein an sich inaktiver Katalysator konnte

ausgeschlossen werden, da die verwendete Pd(PPh₃)₄-Charge sowohl vor, als auch nach Durchführung dieser Reaktion in katalytischer Menge zur Spaltung von Allylestern in Gegenwart von Morpholin eingesetzt wurde. Nach Chromatographie an Kieselgel wurde der freie Alkohol **241** in einer Ausbeute von 73 % erhalten. Die vollständige Abtrennung des Katalysators erforderte jedoch eine aufwändige chromatographische Reinigung.

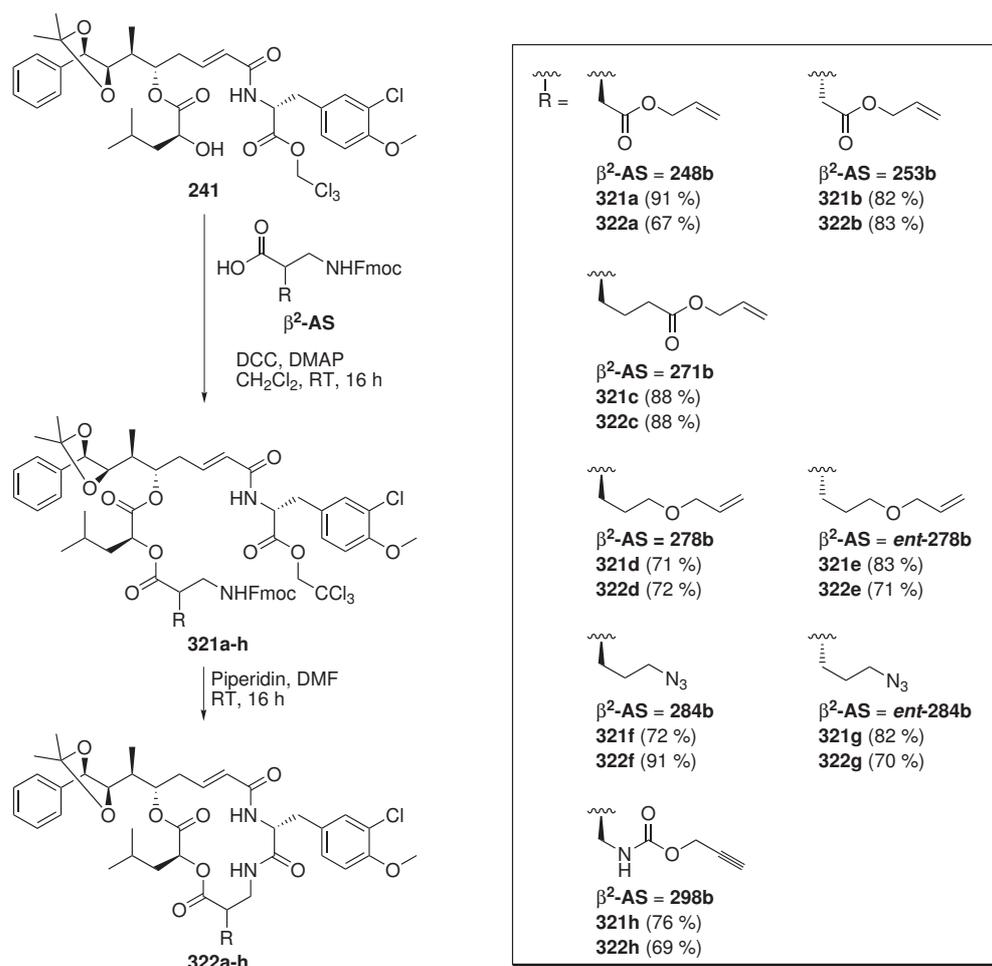
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das DAB-Segment **241** unter Verwendung des TBS-geschützten Fragment D-Bausteins **312** in hoher Reinheit erhalten wird. Im Verlauf der Silyletherspaltung sind die Substanzverluste trotz eines unvollständigen Umsatzes gering, da nicht umgesetztes Edukt **315** recycelt werden kann. Im Vergleich dazu ist die Synthese von **241** mit Hilfe des Allylether-geschützten Fragment D-Bausteins **319** vergleichsweise aufwändig, sowohl im Bezug auf die Länge des Syntheseweges, als auch im Hinblick auf harsche Reaktionsbedingungen, den Einsatz teurer Reagenzien und die Reinigung des Endproduktes. Dieser Syntheseweg ist zudem weniger flexibel, da die Kreuzmetathese-Kupplung zwischen den Fragmenten A und B zwingend vor der Veresterung des AB-Segments **316** mit dem Fragment D-Baustein **319** erfolgen muss.

6.4. Synthese und Derivatisierung der Makrocyclen

6.4.1. Segmentkondensation und Makrolactamisierung

Die funktionalisierten Fmoc- β^2 -Aminosäuren, deren Synthese in Abschnitt 6.2 beschrieben ist, wurden nun als Fragment C-Bausteine über eine Esterbindung mit dem Cryptophycin-DAB-Segment **241** verknüpft (Schema 6.22). Um eine vollständige Reaktion zu gewährleisten, wurden die β^2 -Aminosäuren jeweils in einem 1.5-fachen Überschuss eingesetzt. Die Kupplung erfolgte durch Steglich-Veresterung, wobei als Kupplungsreagenz Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Gegenwart von 0.5 Äquivalenten DMAP verwendet wurde. Gemäß der Originalvorschrift von NEISES und STEGLICH ist im Rahmen derartiger Esterkondensationen nur eine katalytische Menge DMAP erforderlich.^[260] Die im vorliegenden Fall eingesetzte größere Menge des Acylierungskatalysators beschleunigt jedoch die Esterkondensation zusätzlich. Obwohl eine Abspaltung von Fmoc-Schutzgruppen durch Umsetzung mit DMAP in DMF mit einer Halbwertszeit von ca. 85 min möglich ist,^[261] wurde im mild basischen Milieu der Esterkondensation zwischen **241** und den eingesetzten β^2 -Aminosäuren keinerlei Fmoc-Abspaltung beobachtet. Die DCC/DMAP-vermittelte Kupplung eines Fmoc-geschützten C-Fragments mit einem Fragment-D-Baustein wurde erstmals von MAIER *et al.* beschrieben.^[98] Die Autoren berichten ebensowenig von Nebenreaktionen, wie MOHER *et al.* bei ihrer DCC/DMAP-vermittelten Kupplung eines Fmoc-geschützten Cryptophycin-DC-Segments an ein AB-Segment.^[85]

Gegenüber dem häufig für vergleichbare Esterkondensationen verwendeten 1-Ethyl-3-(3-



Schema 6.22: Synthese der *seco*-Depsipeptide **321a-h** durch Segmentkondensation und deren Makrolactamisierung zu den *cyclo*-Depsipeptiden **322a-h** ($\beta^2\text{-AS}$ = eingesetzte β^2 -Aminosäure).

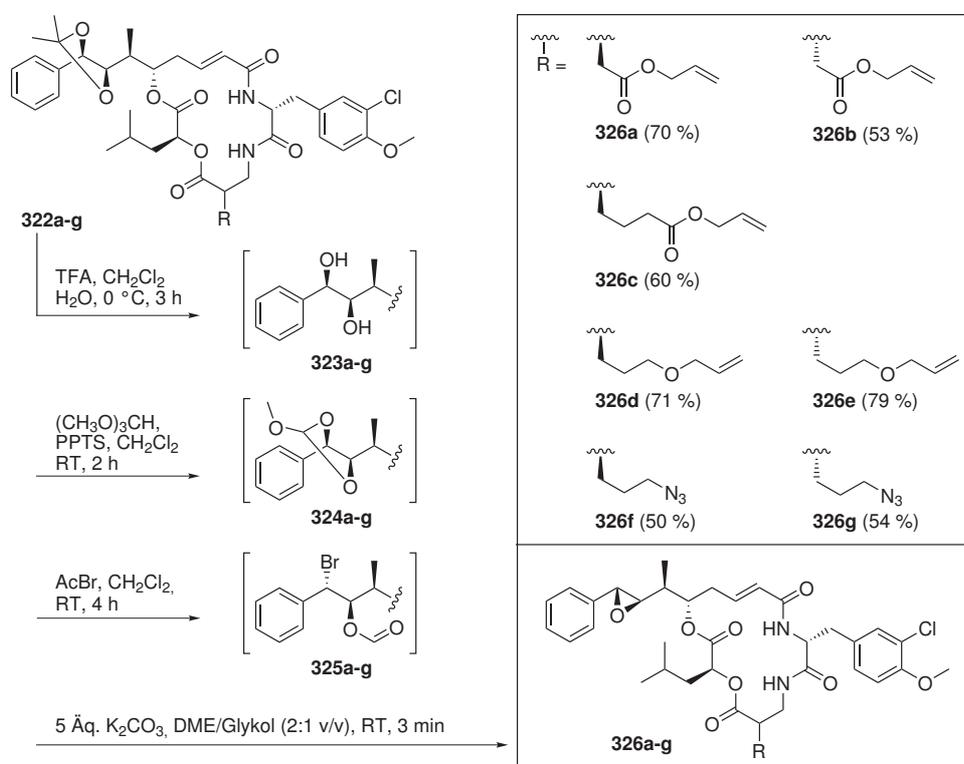
dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) bietet DCC den Vorteil, nicht hygroskopisch zu sein und im Verlauf einer wässrigen Aufarbeitung der Reaktionsmischung keine Emulsionsbildung zu fördern. Nach Reaktion über Nacht wurde ein Teil des während der Esterkondensation entstandenen Dicyclohexylharnstoffs durch Filtration der Reaktionsmischung abgetrennt. Verbliebene Harnstoff-Reste konnten i. d. R. im Verlauf der anschließenden Flash-Chromatographie an Kieselgel (Korngröße: 40–63 μm) vollständig entfernt werden. Die *seco*-Depsipeptide **321a-h** wurden in Ausbeuten von 71–91 % erhalten.

Nach einer Vorschrift von MOHER *et al.* wurden die offenkettigen Substanzen **321a-h** ^[85] mit einem fünffachen molaren Überschuss an Piperidin in DMF zu den *cyclo*-Depsipeptiden **322a-h** umgesetzt (Schema 6.22). Nach baseninduzierter Abspaltung der *N*-Fmoc-Schutzgruppe am C-Fragment erfolgte dabei unmittelbar eine intramolekulare Aminolyse des Fragment-B-Trichlorethylesters. Obwohl die Makrolactamierungsreaktion in einer

mit 0.03 mol/L vergleichsweise hoch konzentrierten Lösung durchgeführt wurde, konnten keinerlei Oligo- oder Polymerisationsprodukte nachgewiesen werden. Die cyclischen Depsipeptide **322a-h** wurden durch Säulenchromatographie gereinigt und nach Trocknung im Hochvakuum in Ausbeuten von 67–89 % als farblose, amorphe Feststoffe erhalten.

6.4.2. Diol-Epoxid-Transformation

Zum Abschluss der Cryptophycin-Totalsynthese wurden die Acetonide **322a-g** zunächst durch Umsetzung mit TFA in Dichlormethan in die freien *syn*-Diole **323a-g** überführt (Schema 6.23). Zur effizienten Hydrolyse der Acetonide wurde der Reaktionsmischung eine geringe Menge Wasser zugesetzt. Dadurch entstand in einigen Fällen ein heterogenes Gemisch, was den Erfolg der Reaktion jedoch nicht beeinträchtigte. Um die Hydrolyse der ringständigen Esterfunktionen zu vermeiden, wurde die Entschützungsreaktion bei 0 °C durchgeführt und ihr Verlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Ablauf von drei Stunden wurde ein vollständiger Umsatz der Acetonide detektiert. Die Reaktionsmischung wurde bei niedriger Temperatur i. Vak. eingengt und anschließend zur Abtrennung möglicher Ringöffnungsprodukte basisch aufgearbeitet. Da die freien Diole **323a-g** gemäß analytischer HPLC in hoher Reinheit erhalten wurden, konnte auf eine zusätzliche chro-

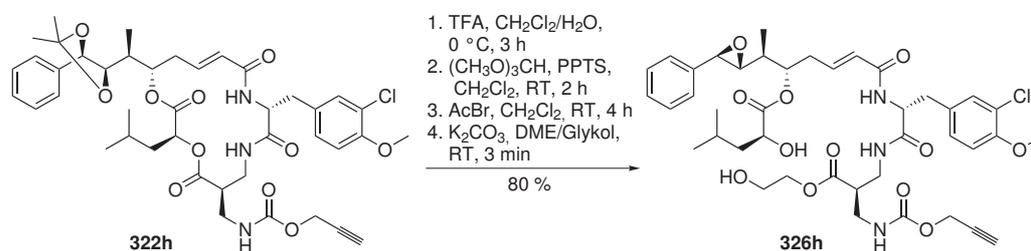


Schema 6.23: Acetonid-Spaltung und Diol-Epoxid-Transformation (Ausbeuten über vier Stufen).

matographische Reinigung verzichtet werden. Stattdessen wurden die Intermediate **323a-g** direkt als Rohprodukt einer Diol-Epoxid-Transformation unterzogen.

Die Überführung der *syn*-Diole in die entsprechenden β -Epoxide erfolgte in einer dreistufigen, von SHARPLESS und KOLB entwickelten Synthesesequenz.^[92] Die Reaktionsbedingungen der drei Teilschritte waren zuvor von HOARD *et al.*,^[89] TIUS und LI,^[90] STONCIUS^[76] und EISSLER^[91] an die Erfordernisse der Cryptophycin-Synthese angepasst worden (vgl. Abschnitt 2.4.1.2 auf S. 27 f). Die freien Diole **323a-g** reagierten mit Trimethylorthoformiat unter Vermittlung von Pyridinium-*p*-Toluolsulfonat (PPTS) zu den cyclischen Orthoestern **324a-g**. Der Säurekatalysator wurde durch Filtration über Kieselgel abgetrennt und die cyclischen Orthoester **324a-g** wurden ohne zusätzliche Reinigung mit Acetylbromid in Dichlormethan umgesetzt. Im Zuge dieser Reaktion wurden die cyclischen Orthoester regioselektiv unter Inversion der Konfiguration am benzylichen Kohlenstoffatom zu den Bromhydrin-Formiaten **325a-g** geöffnet. Als letzter Schritt der Synthesesequenz wurden die Ameisensäureester **325a-g** im basischen Milieu gespalten. Als Base wurde Kaliumcarbonat verwendet, das nach einer von EISSLER entwickelten Variante in einer Emulsion aus Ethylenglykol und 1,2-Dimethoxyethan eingesetzt wurde.^[91] Die vollständige Umsetzung der Bromhydrinformiate zu den Epoxiden erfolgte sehr rasch innerhalb von ca. drei Minuten. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und das enthaltene Kaliumcarbonat durch Extraktion mit stark verdünnter KHSO_4 -Lösung neutralisiert. Um eine übermäßige Ringöffnung des Epoxids im sauren wässrigen Milieu zu vermeiden, wurde die saure Waschlösung zuvor auf 0 °C gekühlt und die gesamte wässrige Aufarbeitung möglichst zügig durchgeführt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie wurden die Cryptophycin-Fragment-C-Analoga **326a-g** in Ausbeuten von 50–79 % über vier Stufen isoliert.

Im Falle des Propargylcarbammat-funktionalisierten Cryptophycin-Vorläufers **322h** konnten die Spaltung des Acetonids und eine anschließende Diol-Epoxidtransformation ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden. Im letzten Schritt der Reaktionssequenz erfolgte jedoch



Schema 6.24: Acetonid-Spaltung und Diol-Epoxid-Transformation ausgehend von **322h**. Der letzte Schritt der Reaktionsfolge verläuft unter Ringöffnung.

eine Alkoholyse des Fragment-CD-Esters, so daß als Endprodukt in guter Ausbeute die acyclische Verbindung **326h** erhalten wurde (Schema 6.24). Die Öffnung des Makrocyclus wurde einerseits durch hochauflösende ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen (gemessen: $m/z = 836.3138 [M+Na]^+$, berechnet für $[C_{41}H_{52}ClN_3O_{12}+Na]^+$: $m/z = 836.3132$; für Makrocyclus erwartet: $m/z = 774.2764 [M+Na]^+$). Darüberhinaus konnte die Anwesenheit entscheidender Strukturmerkmale des Endprodukts **326h** durch einen Vergleich seiner ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten mit denen der Ausgangsverbindungen **321h** und **322h**, sowie mit denen von Cryptophycin-1 (**1**)^[76] eindeutig nachgewiesen werden (siehe Tabelle 6.2). Demnach ist das benzyllische Epoxid im A-Fragment ebenso intakt, wie die Alkinfunktion der Fragment-C-Seitenkette. Das im Vergleich zu entsprechenden Signalen der *cyclo*-Depsipeptide **1** und **322** Tieffeld-verschobene uA-C $^{\beta}$ H₂-Signal von **326h**, sowie die ebenso deutliche Hochfeldverschiebung des uC-C $^{\beta}$ H₂-Signals deuten auf eine offenkettige Struktur des Depsipeptids **326h** hin. Da diese Ringöffnung durch nucleophilen Angriff von Ethylenglykol(at) ein Einzelfall ist, kann ein Nachbargruppeneffekt der Carbamatfunktion als Ursache nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 6.2.: Strukturnachweis von **326h** durch Vergleich ausgewählter ^{13}C -NMR-Signale mit denen des *seco*-Depsipeptids **321h**, des *cyclo*-Depsipeptids **322h** und von Cryptophycin-1 (**1**).

C-Atom ^{a)}	Cryptophycin-1 (1) ^[76]	322h (<i>cyclo</i>)	321h (<i>seco</i>)	326h
uA-C $^{\epsilon}$ HCH ₃	13.5 ppm	9.6 ppm	9.6 ppm	12.9 ppm ^{b)}
uA-C $^{\zeta}$ H	63.0 ppm	82.3 ppm	82.2 ppm	63.3 ppm ^{b)}
uA-C $^{\eta}$ H	59.0 ppm	80.1 ppm	80.5 ppm	58.8 ppm ^{b)}
uA-C $^{\beta}$ H ₂	35.0 ppm	35.3 ppm	36.6 ppm	36.6 ppm ^{c)}
uC-C $^{\beta}$ H ₂	41.1 ppm	40.1 ppm	39.2 ppm	39.3 ppm ^{c)}
uC-C \equiv CH	–	74.3 ppm	74.7 ppm	74.8 ppm ^{d)}
uC-C \equiv CH	–	78.5 ppm	78.3 ppm	78.1 ppm ^{d)}

^{a)} uA = Fragment A, uC = Fragment C; ^{b)} → **326h** enthält eine intaktes Epoxid;

^{c)} → **326h** ist eine offenkettige Verbindung; ^{d)} → Die Alkin-Seitenkette von **326h** ist intakt.

6.4.3. Modifikation der Seitenketten

6.4.3.1. Die Cu(I)-katalysierte Huisgen-1,3-dipolare Cycloaddition

Die Fragment-C-funktionalisierten Cryptophycin-Analoga **326a-g** wurden mit dem Ziel synthetisiert, den Wirkstoff u. a. mit *targeting*- oder Reporter-Funktionen zu verbinden. Eine entsprechende Konjugationsreaktion sollte daher sowohl mit den funktionellen Gruppen des Wirkstoffs, als auch mit denen des anzuknüpfenden Moleküls kompatibel sein. Besonders attraktiv erscheint in diesem Zusammenhang die Kupfer(I)-katalysierte Variante der Huisgen-1,3-dipolaren Cycloaddition zwischen einem Alkylazid und einem termi-

nalen Alkin, als deren Endprodukt ein Triazolring entsteht. Über diese hochgradig selektive Reaktion wurde im Jahre 2001 unabhängig voneinander aus den Arbeitsgruppen um SHARPLESS^[217] und MELDAL^[216] berichtet. Sie erfolgt bereits bei Raumtemperatur, gelingt gleichermaßen in polaren wie in unpolaren Lösungsmitteln und ist zu allen in der Peptidsynthese gängigen funktionellen Gruppen kompatibel.^[220, 262]

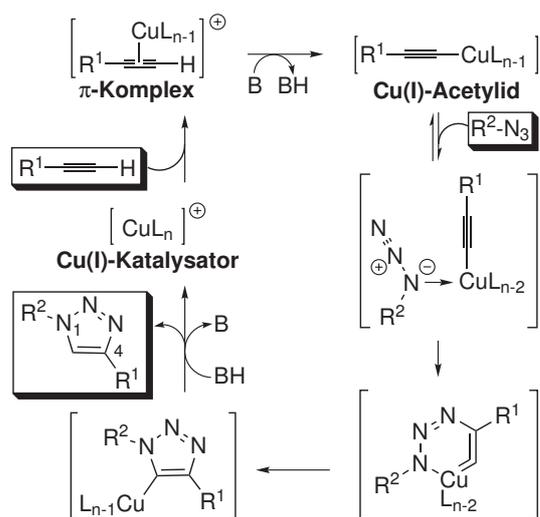


Abbildung 6.14.: Postulierter Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Kupplung.^[263, 264]

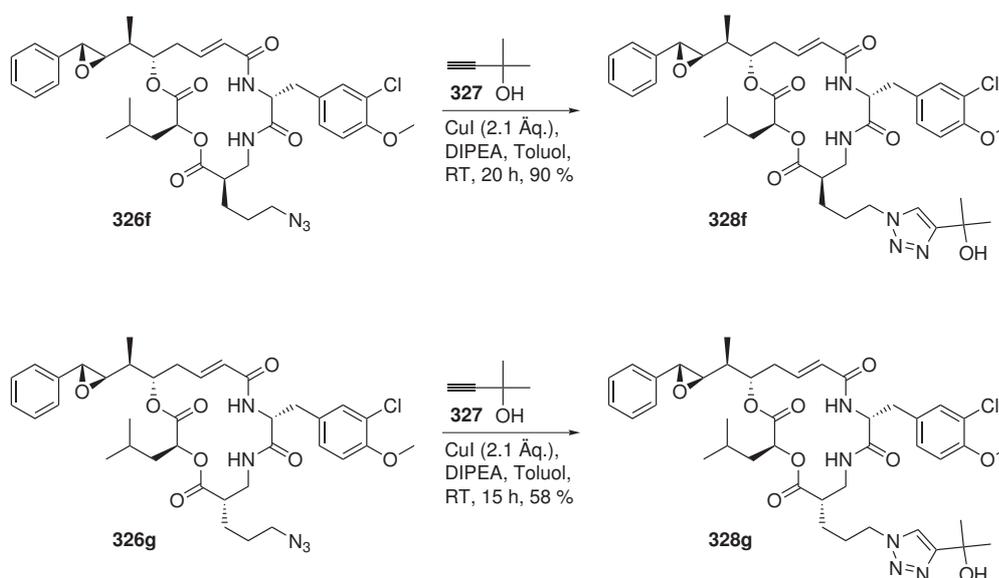
Während die klassische, bei hohen Temperaturen ablaufende Huisgen-1,3-dipolare Cycloaddition ein statistisches Gemisch aus 1,4- und 1,5-disubstituierten Triazolen ergibt,^[265, 266] entsteht im Verlauf der Kupfer(I)-katalysierten Reaktion ausschließlich das 1,4-disubstituierte Regioisomer. Im Gegensatz zur thermischen Reaktion verläuft die katalysierte Variante vermutlich nicht konzertiert, sondern erfolgt stufenweise (vgl. Abbildung 6.14).^[263, 264] Ein denkbarer Katalyse-Cyclus beginnt mit der Ausbildung eines $Cu(I)$ -Acetylen- π -Komplexes. Als Folge der Komplexierung sinkt der pK_a -Wert des Alkins um bis zu 9.8 Einheiten. Daher kann das terminale Alkin bereits in wässrigem Milieu deprotoniert werden.^[263] Folglich entsteht ein $Cu(I)$ -Acetylid, das in Lösung vermutlich als Gleichgewicht unterschiedlicher, ein- und mehrkerniger $Cu(I)$ -Acetylid-Spezies vorliegt.^[267] Einer der $Cu(I)$ -Liganden des Kupferacetylids wird daraufhin durch einen Alkylazid-Liganden ersetzt, wodurch ein Metallacyclus entsteht. Die Struktur dieses Intermediats kann sowohl durch monomere,^[263] als auch durch dimere^[219] Kupferkomplexe beschrieben werden. Die Komplexierung aktiviert das Azid für einen nucleophilen Angriff des Acetylid-Kohlenstoffatoms, so daß unter Ringkontraktion der aromatische Triazolring entsteht. Nach Protonierung des Triazol-Kupfer-Derivats wird das Produkt freigesetzt und der Katalysator regeneriert.

Aufgrund des breiten Anwendungsspektrums der Azid-Alkin-Kupplung wurden bislang zahlreiche Varianten der Reaktionsführung veröffentlicht.^[219] Sie unterscheiden sich vor allem in der Wahl des Lösungsmittels und in der Quelle des $Cu(I)$ -Katalysators. Einerseits können Kupfer(I)-Salze wie CuI direkt als Katalysator eingesetzt werden.^[216] Andererseits kann $Cu(I)$ auch *in situ* durch Reduktion von Kupfer(II)-Salzen mit Hilfe eines Reduktionsreagenzes wie Natriumascorbat^[217] oder durch Comproportionierung von Kupfer(0)-Metall mit anhaftendem $Cu(II)$ generiert werden.^[263, 268] Zwar werden Cu^+ -Ionen unter

Einwirkung von Luftsauerstoff zu Cu^{2+} -Ionen oxidiert. Die Oxidationsstufe +1 kann jedoch durch den Einsatz von Stickstoffliganden stabilisiert werden, z. B. durch Zusatz tertiärer Amine^[269] oder durch Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel.^[270] Gemäß DFT-Rechnungen ist die reaktionseinleitende Deprotonierung eines Alkins zum Cu(I)-Acetylid bei Verdrängung eines Cu(I)-Acetonitril-Liganden mit einer freien Reaktionsenthalpie von +0.6 kcal/mol leicht endotherm, während der gleiche Prozess bei Verdrängung eines Wasserliganden mit -11.7 kcal/mol exotherm ist. Daher läuft die Azid-Alkin-Kupplung in wässriger Lösung bereits unter neutralen Bedingungen rasch ab, während in organischen Lösungsmitteln zur Erzielung einer hinreichenden Reaktionsgeschwindigkeit der Zusatz einer Base wie DIPEA oder 2,6-Lutidin erforderlich ist. Bei Einsatz von metallischem Kupfer als Cu(I)-Quelle ist hingegen ein leicht saurer pH-Wert erforderlich, um die Metalloberfläche anzugreifen und eine genügende Anzahl von $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ -Ionen freizusetzen.^[263, 268]

6.4.3.2. Synthese Triazol-substituierter Cryptophycine

Im Rahmen erster Ligationsexperimente wurden die Alkylazid-funktionalisierten Cryptophycine **326f** und **326g** mit einem terminalen Alkin umgesetzt (Schema 6.25). Als Lösungsmittel/Reagenz-Kombination wurde Toluol/CuI in Gegenwart eines Überschusses von *N*-Ethyl-*N,N*-diisopropylamin (DIPEA) gewählt, da diese mild basischen Reaktionsbedingungen eine größtmögliche Kompatibilität mit dem säurelabilen Epoxid des A-Fragments sicherstellen. Als Folge der geringen Löslichkeit von CuI in Toluol ist die Katalysator-



Schema 6.25: Derivatisierung von Cryptophycinen durch Cu(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung.

konzentration in Lösung gering, was eine weitgehende Abtrennbarkeit des Katalysators durch Filtration gewährleistet. Unter den genannten Reaktionsbedingungen wurden bereits in einer Studie von SCHREIBER *et al.* zahlreiche unpolare Peptidanaloga erfolgreich modifiziert.^[271] Als terminales Alkin wurde 2-Methylpropin-1-ol (**327**) eingesetzt, dessen tertiäre Hydroxylfunktion aufgrund ihrer geringen Nucleophilie nicht mit dem benzyli-schen Epoxid des Cryptophycins reagieren dürfte. Darüberhinaus erlaubt dieser Alkohol eine weitere Verknüpfung des Cryptophycin-Analogons mit anderen Molekülen. Die entsprechende Esterbindung ist vergleichsweise säurelabil und wird in wässriger Lösung bei einem pH-Wert von 4 mit einer Halbwertszeit von ca. 20 h hydrolysiert.^[272] Somit könnte der Wirkstoff bei niedrigem pH-Wert selektiv aus einem Konjugat freigesetzt werden.

Die Cu(I)-katalysierte Cycloadditionsreaktion des uC-(*R*)-konfigurierten Cryptophycins **326f** mit dem Alkin **327** führte innerhalb von 20 h zu einem vollständigen Umsatz. Nach Chromatographie an Kieselgel wurde das entsprechende Cryptophycin-Triazol-Analogon **328f** in einer Ausbeute von 90 % erhalten. Die analoge Umsetzung des uC-(*S*)-konfigurier-ten Stereoisomers **326g** ergab jedoch das Kupplungsprodukt **328g** in einer deutlich gerin-geren Ausbeute. Ursächlich dafür ist die im Vergleich zu den uC-(*R*)-konfigurierten Ver-bindungen deutlich schlechtere Löslichkeit von Edukt und Produkt im unpolaren Lösungs-mittel Toluol. Derartige konfigurationsabhängige Polaritätsunterschiede wurden bei der Analyse sämtlicher uC-diastereomerer Cryptophycin-Paare durch analytische RP-HPLC festgestellt. Dort zeigten alle uC-(*S*)-konfigurierten Analoga gegenüber ihren uC-(*R*)-kon-figurierten Diastereomeren deutlich kürzere Retentionszeiten (Tabelle 6.3).

Die Identität der Kupplungsprodukte **328f** und **328g** konnte durch ESI-Massenspektro-

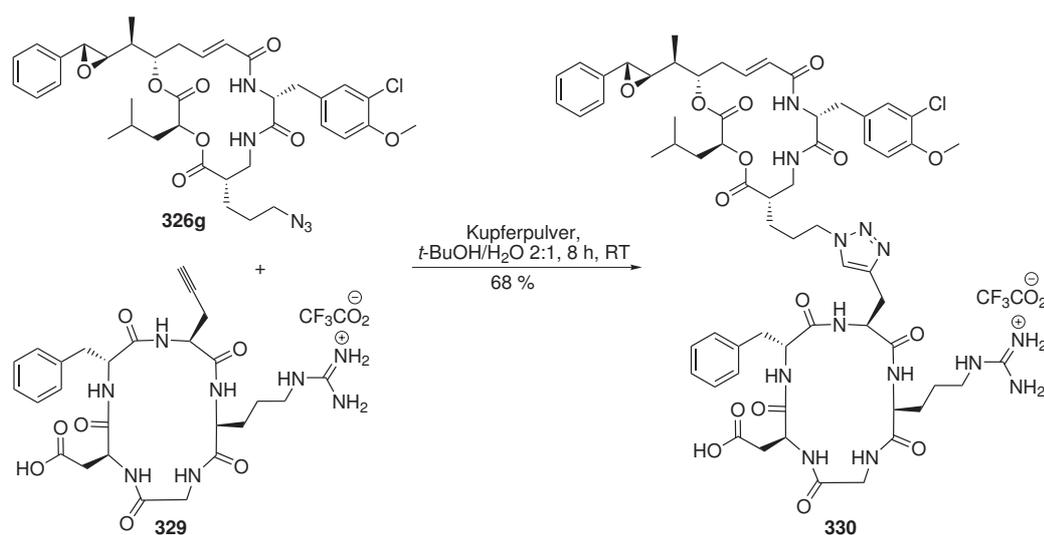
Tabelle 6.3.: Polaritätsvergleich der erhaltenen Cryptophycin-Analoga anhand ihrer RP-HPLC-Retentionszeiten (t_R). Die uC-(*S*)-konfigurierten Verbindungen sind jeweils deutlich polarer, als ihre uC-(*R*)-konfigurierten Diastereomere.

uC-(<i>R</i>)-Serie			uC-(<i>S</i>)-Serie		
Substanz	uC-Seitenkette	t_R	Substanz	uC-Seitenkette	t_R
326a		30.6 min	326b		30.0 min
326d		31.1 min	326e		30.9 min
326f		31.0 min	326g		28.5 min
328f		25.1 min	328g		24.2 min

metrie ($m/z = 810 [M+H]^+$) eindeutig nachgewiesen werden. Weitere Charakteristika der Triazol-substituierten Cryptophycine sind die ^{13}C -NMR-Signale der jeweiligen quartären Triazol-Kohlenstoffatome (156.0 ppm für **328f** und 154.0 ppm für **328g**), sowie die im Vergleich zu den Edukten **326f** und **326g** fehlenden Azid-Banden innerhalb der IR-Spektren im Bereich von $2000\text{--}2100\text{ cm}^{-1}$.

6.4.3.3. Synthese eines Cryptophycin–RGD–Peptid–Konjugats

Die Effektivität vieler Chemotherapeutika wird durch ihre hohe Toxizität gegenüber gesundem Gewebe eingeschränkt. Ein möglicher Ansatz zur Erhöhung ihrer Tumorselektivität besteht in der Adressierung der Wirkstoffe an vermehrt in Tumorzellen exprimierte Rezeptoren. Ein solcher Rezeptor ist das Transmembranprotein Integrin $\alpha_v\beta_3$, welches in aktivierten Endothelzellen und in zahlreichen Tumorzellarten auftritt. In ruhenden Endothelzellen und in den Geweben der meisten anderen Organe wird dieser Rezeptor jedoch nicht exprimiert.^[273, 274] Durch Vermittlung von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen nehmen Integrine eine zentrale Rolle im Verlauf der tumorinduzierten Angiogenese, Invasion und Metastasierung ein.^[275, 276] Das Integrin $\alpha_v\beta_3$ erkennt natürliche und künstliche Peptidliganden der Sequenz Arg-Gly-Asp (RGD)^[277–279] und induziert eine aktive Internalisierung dieser RGD-Peptide mitsamt daran gebundener Partikel.^[280] In vorklinischen *in vivo*-Studien zeigten Konjugate der Cytostatika Doxorubicin^[279] und Paclitaxel^[281] mit RGD-Peptiden eine gegenüber den freien Wirkstoffen erhöhte Tumoraktivität bei gleichzeitig verringerter systemischer Toxizität.



Schema 6.26: Konjugation des Cryptophycins **326g** mit dem cyclischen RGD-Peptid **329**.

Erste Versuche im Rahmen dieser Arbeit sollten klären, unter welchen Reaktionsbedingungen Cryptophycine durch Cu(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung mit einem RGD-Peptid verknüpft werden können. Gemäß einer Studie von KESSLER *et al.* bindet das cyclische Pentapeptid *cyclo*-(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-) selektiv und mit nanomolarer Affinität an das Integrin $\alpha_v\beta_3$.^[278, 279] Da ein Austausch der Aminosäure Valin gegen andere α -L-Aminosäuren keinen signifikanten Einfluß auf die Bindungsaktivität des Peptids ausübt,^[282] wurde im vorliegenden Fall das von S. ROYO synthetisierte, alkinfunktionalisierte Analogon *cyclo*-(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Propargylglycin-) (**329**) eingesetzt.^[283]

Aufgrund der polaren Natur des RGD-Peptids **329** wurde die Ligrationsreaktion mit dem Azid-funktionalisierten Cryptophycin **326g** in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch durch-

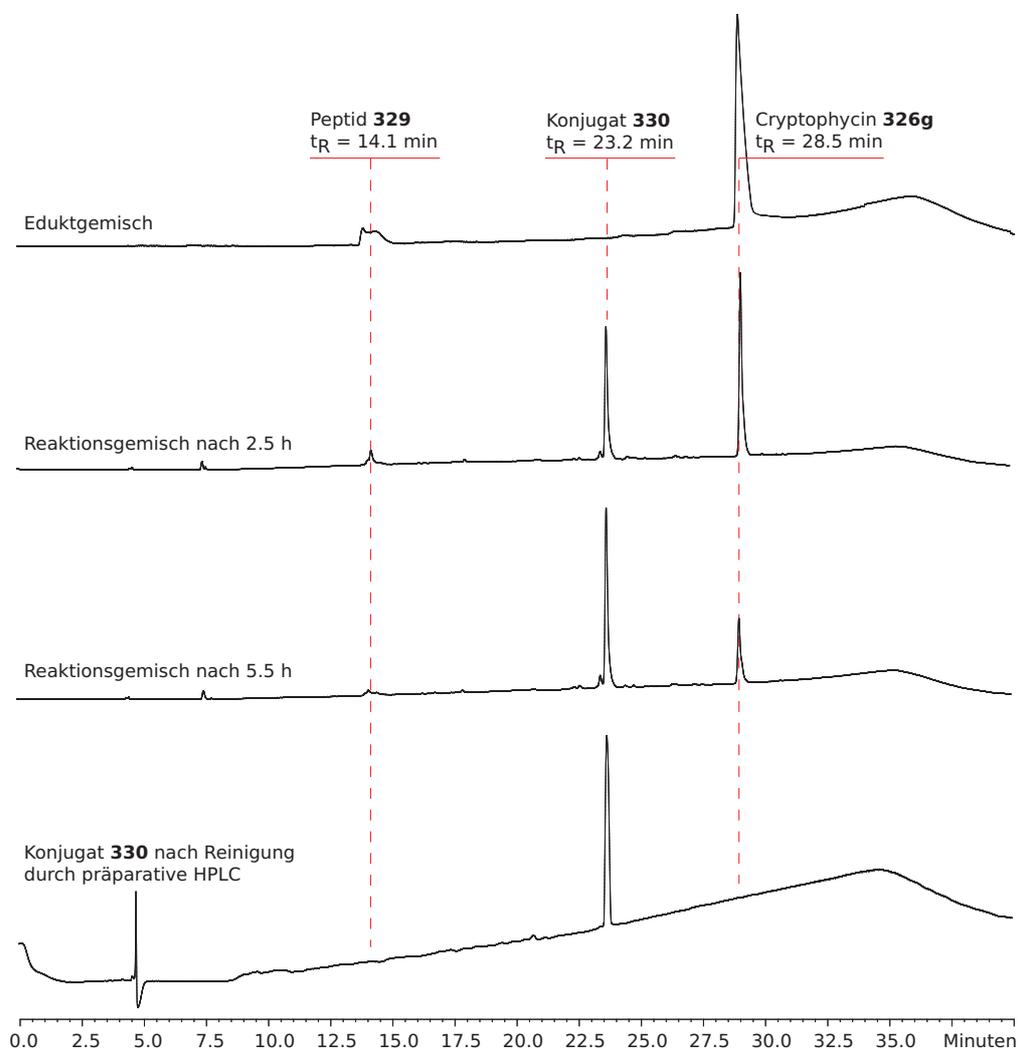


Abbildung 6.15.: Reaktionskontrolle der Verknüpfung des Cryptophycins **326g** mit dem Peptid **329** zum Konjugat **330** durch analytische HPLC (UV-Absorptionsmessung bei $\lambda = 254$ nm).

geführt. Die Carboxylfunktion des Aspartats und die als Trifluoracetat-Salz vorliegende Guanidinofunktion des Arginins ergaben einen hinreichend niedrigen pH-Wert, um die Verwendung von metallischem Kupfer als Cu(I)-Quelle zu ermöglichen. Zur Beschleunigung der Reaktion wurde das Kupfer in Form eines feinen Pulvers eingesetzt. Der Reaktionsfortgang konnte mittels analytischer RP-HPLC verfolgt werden, wobei innerhalb von ca. 8-12 h ein nahezu vollständiger Umsatz zum Konjugat **330** detektiert wurde (vgl. Abbildung 6.15). Nebenprodukte infolge einer Hydrolyse des Epoxids traten innerhalb dieses Zeitraums praktisch nicht auf. Der Kupferkatalysator wurde durch Filtration der Reaktionsmischung über Celite abgetrennt und das Rohprodukt durch Lyophilisation von Lösungsmitteln befreit. Im Zuge der Reinigung von **330** durch präparative HPLC bestand die Gefahr einer Hydrolyse der benzylichen Epoxidfunktion im sauren Milieu des Eluenten. Daher wurden die Produktfraktionen sofort nach Erhalt unverzüglich eingefroren und lyophilisiert. Das Konjugat **330** wurde in einer Ausbeute von 68 % als gut wasserlöslicher Feststoff erhalten. Seine Reinheit konnte durch analytische HPLC (Abbildung 6.15, unten) und seine Identität durch MALDI-ToF-Massenspektrometrie (Abbildung 6.16) bestätigt werden. Im Anionen-Modus wurde als Hauptpeak das Signal des Quasimolekularions $[M-H]^-$ detektiert (gemessen: $m/z = 1291.9$, berechnet für $[C_{63}H_{79}ClN_{13}O_{15}]^-$: $m/z = 1292.6$), sowie als charakteristischer Nebenpeak das Signal des entsprechenden Aggregat-Ions mit Trifluoracetat $[M+CF_3CO_2]^-$ (gemessen: $m/z = 1405.6$, berechnet für $[C_{65}H_{80}ClF_3N_{13}O_{17}]^-$: $m/z = 1406.5$). Auch im Kationen-Modus ergab das Quasimolekularion $[M+H]^+$ (gemessen: $m/z = 1295.2$, berechnet für $[C_{63}H_{81}ClN_{13}O_{15}]^+$: $m/z = 1294.6$) das intensivste Signal.

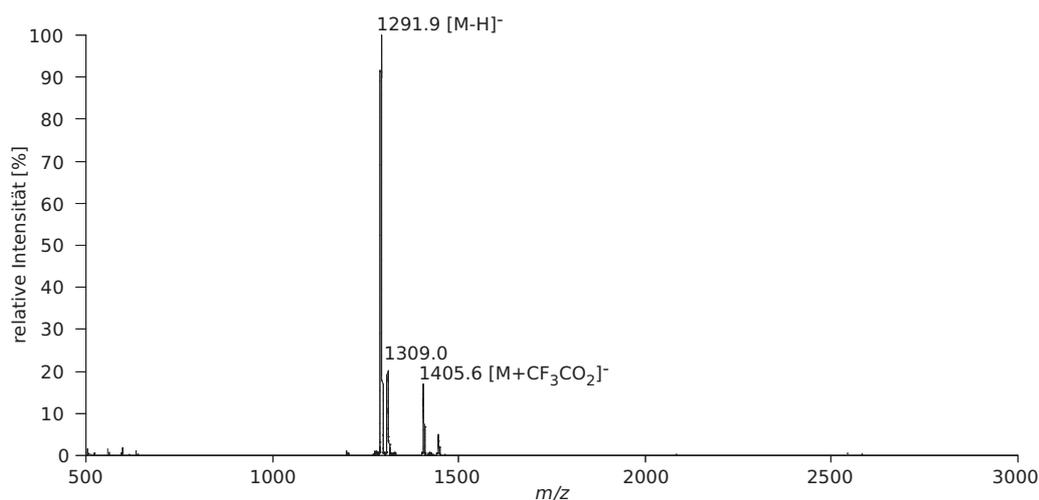


Abbildung 6.16.: MALDI-ToF-MS des Ligationsprodukts **330** (Anionen-Modus, Matrix: 2,5-Dihydroxybenzoesäure, gemittelt über 50 Einzelmessungen).

7. Cryptophycin–Triazol-Analoga

7.1. Motivation und Syntheseplanung

1,2,3-Triazole können weder hydrolytisch gespalten, noch unter physiologischen Bedingungen oxidiert oder reduziert werden und sind daher metabolisch inert. Die physikochemischen Eigenschaften eines 1,4-disubstituierten Triazols ähneln jedoch denen einer *trans*-Amidbindung. So agiert die C⁵-H-Bindung als Wasserstoffbrücken-Donor, während die einsamen Elektronenpaare der N²- und N³-Stickstoffatome schwache Wasserstoffbrücken-Akzeptoren darstellen.^[284] Zwar ist das Dipolmoment eines Triazolrings mit ca. 5.0 Debye^[284] höher als das eines Amids von ca. 3.7–4.0 Debye.^[285] Ebenso ist die Distanz zwischen den Substituenten R¹ und R² am Triazolring mit 5.1 Å größer, als der Abstand zweier C^α-Substituenten innerhalb eines Peptids (3.8 Å, vgl. Abbildung 7.1).^[284] Dennoch ist die Ähnlichkeit zwischen Triazolen und Peptiden derartig groß, daß Triazole effektiv mit Biomolekülen wechselwirken können. Dies macht sie zu vielseitigen Bausteinen stabiler Peptidomimetika.^[220] Dementsprechend konnten Amidbindungen in einer Reihe biologisch aktiver Substanzen unter Erhalt der Bioaktivität gegen 1,4-disubstituierte Triazolringe ersetzt werden.^[220] Als biologisch aktiv erwiesen sich unter anderem Triazol-Analoga eines Inhibitors der Matrixmetalloprotease MMP7,^[286] des immunstimulierenden Naturprodukts α -Galactosylceramid,^[287, 288] des als Agonist des Vanilloid-Rezeptors TRPV1 agierenden Capsaicins,^[289] des als Tyrosinase-Inhibitor wirkenden *cyclo*-Tetrapeptids *cyclo*-[Pro-Tyr-Pro-Val],^[290] sowie des HIV-1-Protease-Inhibitors Amprenavir.^[291] Ein Triazol-Analogon der letztgenannten Verbindung wurde mit dem Enzym HIV-1-Protease co-kristallisiert. Die Kristallstruktur bestätigte, daß die Wechselwirkung zwischen Triazolring und Zielmolekül mit jener der in Amprenavir enthaltenen Amidbindung vergleichbar ist.^[292] Insgesamt zeigen die bislang veröffentlichten Ergebnisse eine potentielle Bioäquivalenz von *trans*-Amidbindungen und 1,4-disubstituierten Triazol-Ringen auf.

Trotz umfangreicher Struktur-Aktivitäts-Studien an Cryptophycinen wurde bislang nicht untersucht, wie sich ein Austausch der beiden im Depsipeptidring enthaltenen Amidbin-

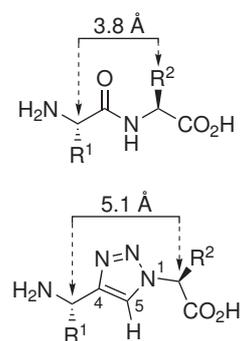
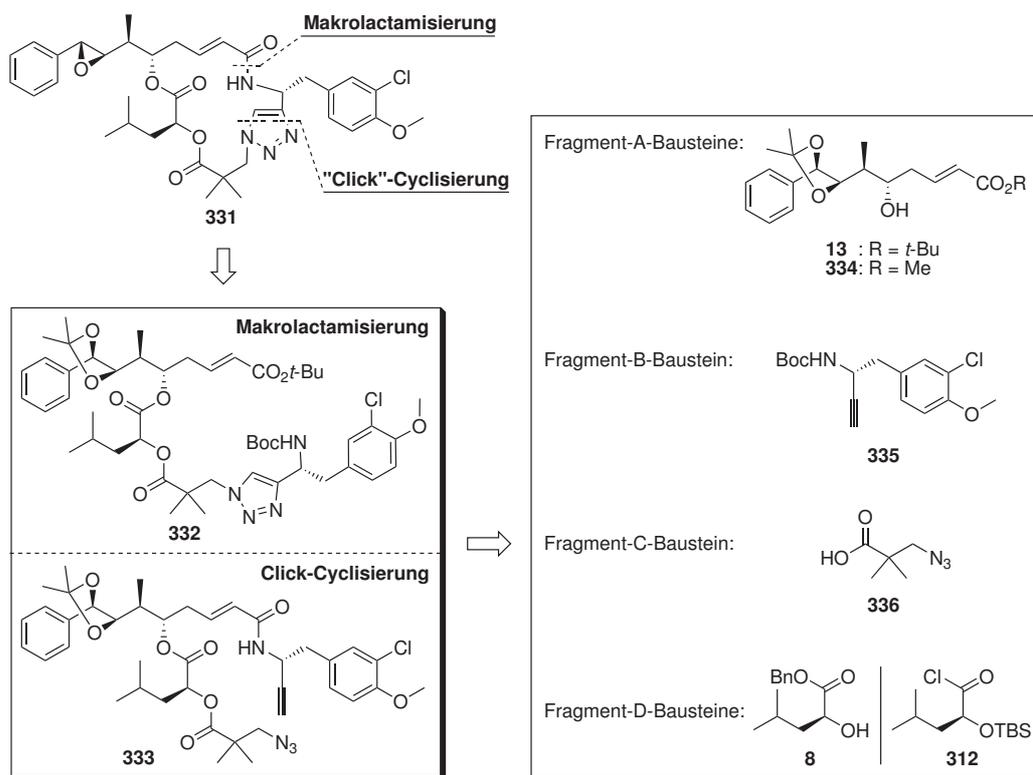


Abbildung 7.1.: Größenvergleich zwischen einem Dipeptid und dessen Triazol-Analogon.

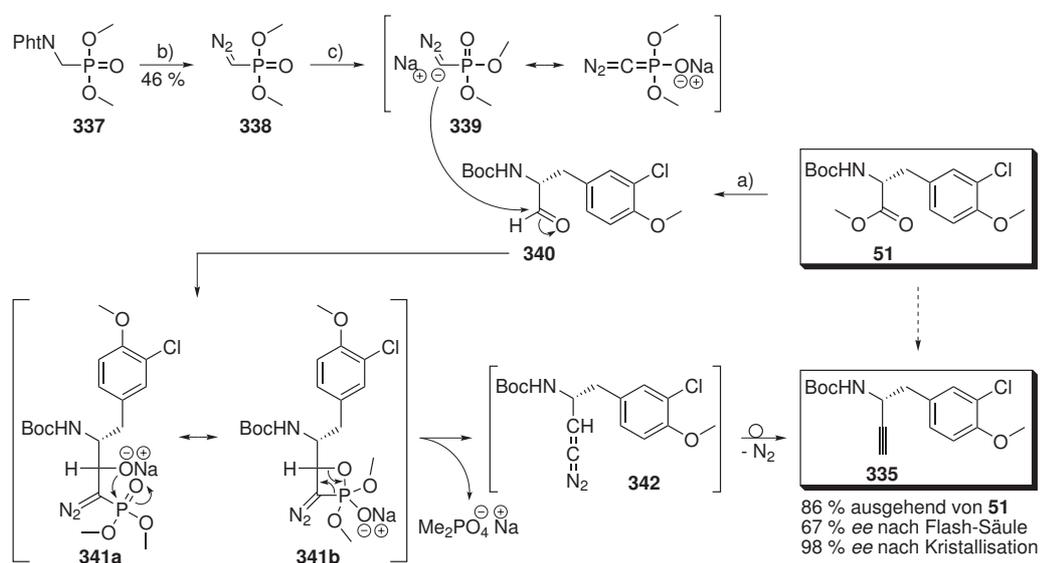
dungen gegen andersartige Verknüpfungen auf die Bioaktivität des Moleküls auswirkt. Untersuchungen der dreidimensionalen Struktur von Cryptophycin-3 durch Röntgenstrukturanalyse und auf Grundlage NMR-spektroskopischer Untersuchungen ergaben, daß die Amid-Bindung zwischen den Fragmenten B und C sowohl im Festkörper, als auch in Lösung als *trans*-Rotamer vorliegt. Im Gegensatz dazu zeigt die Amid-Bindung zwischen den Fragmenten A und B eine *cis*-Konformation.^[9] Da 1,4-disubstituierte Triazole die Struktur einer *trans*-Amidbindung nachahmen, wurde die Peptidbindung zwischen den Fragmenten B und C im Rahmen dieser Arbeit durch einen Triazol-Ring ersetzt. Das entsprechende Cryptophycin-52-Triazol-Analogon **331** kann auf die Bausteine **13/334** (Fragment A), **335** (Fragment B), **336** (Fragment C) und **8/312** (Fragment D) zurückgeführt werden (Schema 7.1). Der Ringschluss des 17-gliedrigen Makrocyclus kann zum einen in literaturbekannter Weise^[76] durch Makrolactamisierung ausgehend von der *seco*-Verbindung **332** erfolgen. Andererseits ist auch eine Makrocyclisierung durch intramolekulare Cycloadditionsreaktion zwischen einem Fragment-C-Azid und einem Fragment-B-Alkin denkbar. Eine mögliche Ausgangssubstanz für diese Alternativroute ist das *seco*-Vorläufermolekül **333**.



Schema 7.1: Retrosynthetische Analyse des Cryptophycin-52-Triazol-Analogons **331**.

7.2. Synthese des Fragment-B-Alkin-Bausteins

Als Schlüsselschritt innerhalb der Synthese des Cryptophycin-Triazol-Analogons **331** kann die Darstellung des Fragment-B-Alkins **335** angesehen werden. Einen generellen Zugang zu vielfältig funktionalisierten terminalen Alkinen bietet die Seyferth-Gilbert-Homologisierung entsprechender Aldehyde, wodurch das Molekülgerüst um ein Kohlenstoffatom erweitert wird.^[294–296] Die Kompatibilität dieser Methode zu Urethan-geschützten Aminen stellten unter anderem HAUSKE *et al.* mit ihrer Synthese eines von L-Valin abgeleiteten, *tert*-Butylcarbamat-funktionalisierten Alkins unter Beweis.^[297] Daher wurde dieser Ansatz auch im vorliegenden Fall verfolgt (siehe Schema 7.2).^[293] Als Ausgangssubstanz diente der Methylester **51** (Synthese: siehe Abschnitt 6.3.2 auf S. 122f), welcher zunächst in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[298] mit DIBAL-H zum Aldehyd **340** reduziert wurde. Das zur Homologisierung erforderliche Reagenz Dimethyldiazomethylphosphonat (**338**) wurde gemäß der geringfügig modifizierten Originalvorschrift von SEYFERTH *et al.*^[294] in zwei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen Phthalimid **337** synthetisiert. Dazu wurde das Phthalimid zunächst durch Hydrazinolyse zum entsprechenden freien Amin umgesetzt. Dieses wurde anschließend durch Umsetzung mit Natriumnitrit in wässriger Essigsäure diazotiert. Nach Reinigung durch Vakuumdestillation wurde das Seyferth-Reagenz **338** als gelbes Öl in einer der Literaturvorschrift vergleichbaren



Schema 7.2: Synthese des Fragment-B-Alkins **335** durch Seyferth-Gilbert-Homologisierung.^[293]
 a) DIBAL-H (3 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h; b) 1. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, RT, 3 d; 2. NaNO_2 , AcOH/ H_2O , 0°C , 15 min; c) **340**, NaH (3 Äq.), THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min.

Ausbeute erhalten. Das Phosphonat **338** wurde durch Natriumhydrid zum Ylid **339** deprotoniert und daraufhin bei 0 °C in einer Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE)-Reaktion mit dem Aldehyd **340** zur ungesättigten Diazoverbindung **342** umgesetzt. Bei Erwärmung der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur entstand unter Distickstoffabspaltung ein Alkyldencarben, das sich durch Tautomerisierung zum endständigen Alkin **335** stabilisierte.^[296]

Eine Analyse der Enantiomerenreinheit des Alkins **335** durch analytische HPLC an einer chiralen Phase ergab, daß **335** lediglich mit einem Enantiomerenüberschuss von 68 % *ee* erhalten wurde. Durch dreimalige Umkristallisation des Feststoffs aus einem Toluol/Hexan-Gemisch konnte die optische Reinheit jedoch bis auf ≥ 98 % *ee* erhöht werden (vgl. Abbildung 7.2). Da sowohl das durch Chromatographie erhaltene Gemisch aus (*R*)- und (*S*)-**335**, als auch sämtliche Kristallfraktionen saubere und identische NMR-Spektren ergaben, kann eine anderweitige Verunreinigung von **335** ausgeschlossen werden. Die stereochemische Labilität α -chiraler Aldehyde ist literaturbekannt,^[299] weshalb unter anderem auf eine chromatographische Reinigung des Aldehyds **340** verzichtet wurde. Dessen teilweise Racemisierung kann einerseits während seiner Darstellung durch Reduktion des Methylesters **51** erfolgt sein. Ebenso denkbar ist jedoch, daß der Aldehyd unter den basischen Bedingungen der HWE-Reaktion vor einem nucleophilen Angriff des erst *in situ* gebildeten Ylids **339** racemisierte. Abhilfe schaffen könnte ein alternatives Reduktionsprotokoll zur Synthese des Aldehyds **340**,^[299] sowie dessen Homologisierung unter milderer Reaktionsbedingungen durch Umsetzung mit Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat/Kaliumcarbonat nach einer von BESTMANN *et. al* entwickelten Variante.^[300, 301]

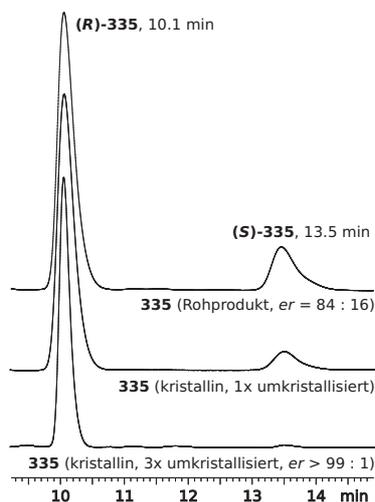
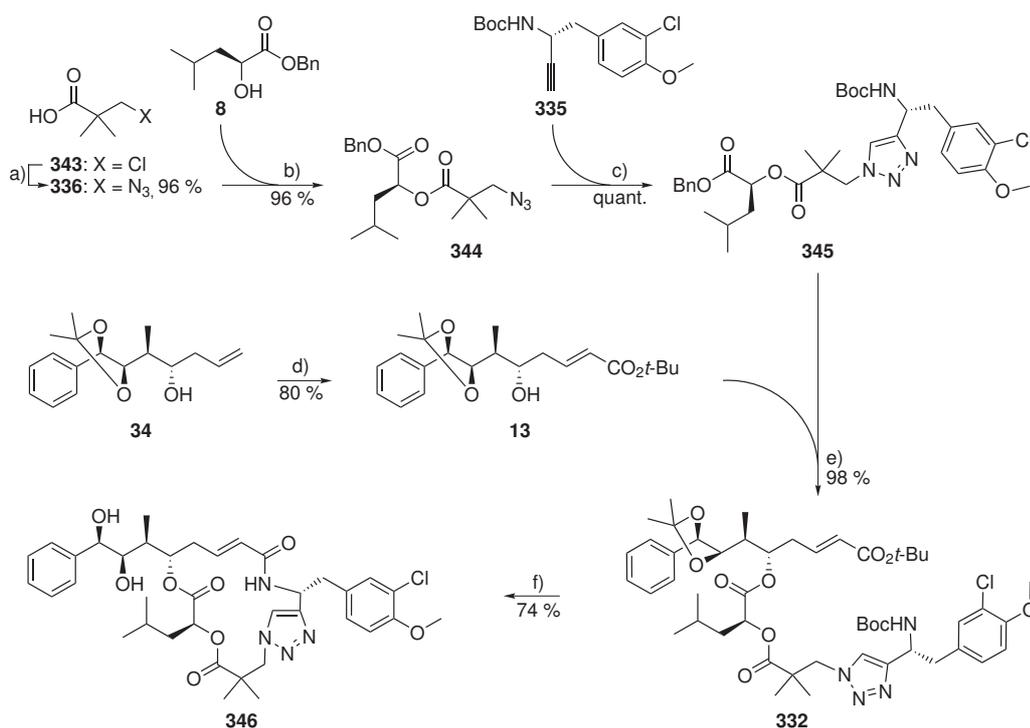


Abbildung 7.2.: Analyse der Enantiomerenreinheit des Alkins **335** durch chirale HPLC (Säule: Chiralpak-AD, Eluent: 2-Propanol/Hexan 1:10 v/v).

7.3. Synthese und Derivatisierung des Makrocyclus

7.3.1. Cyclisierungs-Variante 1: Makrolactamisierung

Da bislang unbekannt war, inwieweit die Ringschlussreaktion eines Cryptophycin-Triazol-Analogons begünstigt ist, wurde zunächst die entsprechende *seco*-Verbindung **332** aufgebaut. Diese diente als Ausgangssubstanz für eine ursprünglich von STONCIUS zur Cyclisierung konventioneller Cryptophycine entwickelte Makrolactamierungsreaktion.^[76] Bei dieser Synthesevariante erfolgt der Ringschluß durch Ausbildung einer Peptidbindung



Schema 7.3: Synthese eines Cryptophycin-52-Triazol-Analogons, Variante 1: Ringschluß durch Makrolactamisierung. a) NaN₃ (10 Äq.), H₂O, Rückfluß, 16 h; b) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 15 h; c) CuI (1 Äq.), DIPEA (10 Äq.), DMF, RT, 14 h; d) CH₂=CHCO₂*t*-Bu (0.83 Äq.), Grubbs-II-Kat. (**13**), CH₂Cl₂, Rückfluß, 15 h; e) 1. H₂, Pd/C, EtOAc, RT, 18 h; 2. **13**, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 15 h; f) 1. TFA/H₂O, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h; 2. HATU, DIPEA, DMF, Pseudohochverdünnung, 0 °C, 15 h.

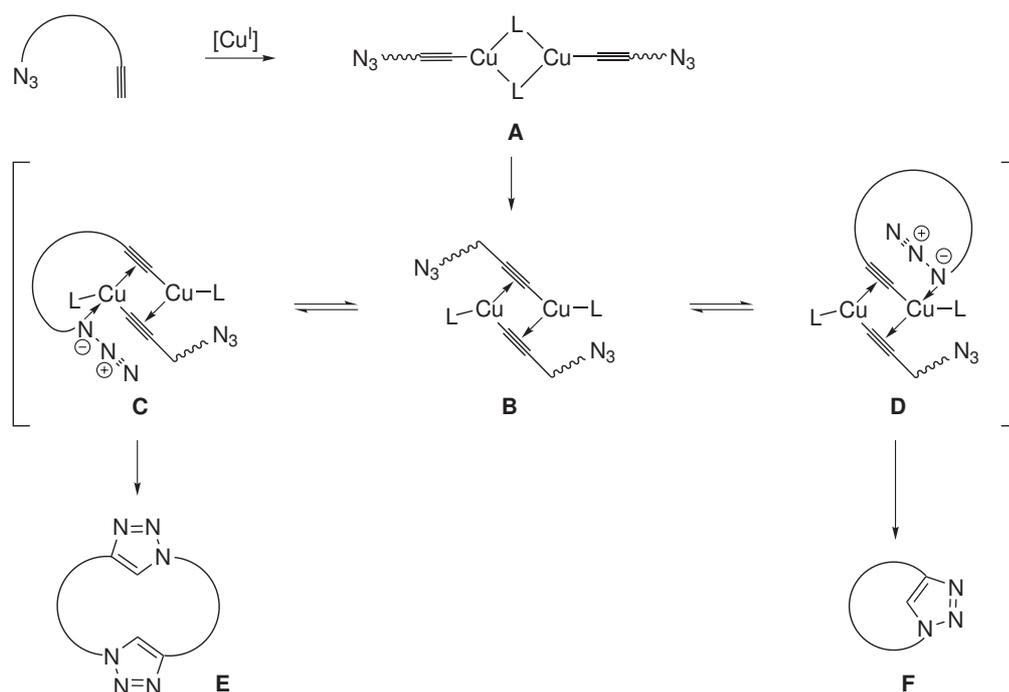
zwischen den Fragmenten A und B (Schema 7.3). Die als Fragment C-Baustein eingesetzte Azidopivalinsäure (**336**) wurde in einer nucleophilen Substitutionsreaktion aus der kommerziell erhältlichen Chlorpivalinsäure (**343**) dargestellt. Zu diesem Zweck wurde das Chloralkan in siedendem Wasser gelöst und über Nacht mit einem zehnfachen molaren Überschuss an Natriumazid umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung im Hochvakuum wurde das Alkylazid **336** analysenrein als hellgelbes Öl erhalten, das in der Kälte zu einem niedrigschmelzenden Feststoff erstarrte. Nach DCC/DMAP-vermittelter Veresterung von **336** mit dem Benzylester-geschützten Fragment D-Baustein **8**^[302] wurde das CD-Segment **344** mit dem Fragment-B-Alkin **335** umgesetzt. Die Kupfer(I)-katalysierte Cycloadditionsreaktion erfolgte in DMF unter Zusatz von CuI als Kupfer(I)-Quelle. Obwohl das Reaktionsgemisch aufgrund der geringen Löslichkeit des Kupfersalzes in DMF zu jedem Zeitpunkt heterogen war, konnte innerhalb der Reaktionszeit von 14 h ein vollständiger Umsatz zum BCD-Segment **345** erzielt werden.

Die Makrolactamisierungsstrategie erforderte den Einsatz des *tert*-Butylester-geschützten Fragment A-Bausteins **13**. Dieser wurde durch Kreuzmetathese des Homoallylalkohols **34** mit *tert*-Butylacrylat unter Vermittlung des Grubbs-II-Katalysators **313** synthetisiert. Zwar ist die entsprechende Umsetzung literaturbekannt.^[93] In Abwandlung der Literaturvorschrift wurde die Reaktionsmischung jedoch zum Rückfluß erhitzt und das Acrylat im Unterschuss eingesetzt. Unter Anwendung dieser von GRUBBS *et al.* entwickelten Reaktionsbedingungen^[252] konnte die Ausbeute an **13** bezogen auf das im Überschuss eingesetzte Edukt **34** von 71 % auf 80 % erhöht werden. Bezogen auf die eingesetzte *tert*-Butylacrylat-Menge entspricht dies einer Ausbeute von 96 %.

Im Folgenden wurde der Benzylester des BCD-Segments **345** durch palladiumkatalysierte Hydrogenolyse gespalten und die erhaltene freie Carbonsäure als Rohprodukt mit der sekundären Hydroxylfunktion des Fragment A-Bausteins **13** zum Ester **332** kondensiert. Im Gegensatz zu der häufig problematischen Veresterung des Homoallylalkohols **34** gelang die Veresterungsreaktion mit **13** auch unter Vermittlung von DCC/DMAP in hoher Ausbeute. Die *seco*-Verbindung **332** enthält mit einer Boc-Schutzgruppe, einem *tert*-Butylester und einem Acetonid drei säurelabile Schutzgruppen. Diese wurden in einem Reaktionsschritt durch Umsetzung mit TFA in Dichlormethan abgespalten. Da zur effektiven Spaltung des Acetonids eine geringe Menge Wasser zugesetzt werden musste, wurde die Entschützungsreaktion zur Vermeidung unerwünschter Esterhydrolysen unter Eiskühlung durchgeführt und nach 3 h beendet. Das durch Coevaporation mit Toluol und Trocknung im Hochvakuum von überschüssiger TFA befreite Entschützungsprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt. Um die Entstehung von Oligomeren zu begrenzen, wurde die abschließende Makrolactamisierungsreaktion unter Pseudohochverdünnungsbedingungen durchgeführt. Dazu wurde die entschützte Aminosäure parallel zu dem Kupplungsreagenz HATU über einen Zeitraum von 15 h zu einer auf 0 °C temperierten Lösung von DIPEA in DMF gegeben. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie konnte das Cyclisierungsprodukt **346** in einer Ausbeute von 74 % über zwei Stufen isoliert werden. Die literaturbekannte, unter identischen Reaktionsbedingungen durchgeführte Cyclisierung des konventionellen Cryptophycin-52-Depsipeptids verläuft mit einer Ausbeute von 71 % (vgl. Schema 2.1 auf S. 24).^[76] Somit ist die Cyclisierungstendenz des 17-gliedrigen Cryptophycin-52-Triazol-Analogons mit jener des 16-gliedrigen Cryptophycin-Rings vergleichbar.

7.3.2. Cyclisierungs-Variante 2: „Click“-Cyclisierung

Im Jahre 2004 veröffentlichten MELDAL *et al.* das erste Beispiel einer Makrocyclisierung von Peptidomimetika durch Cu(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung.^[262] Der als problemlos beschriebene Reaktionsverlauf veranlasste diverse Arbeitsgruppen zur Durchführung eigener Studien, wodurch eine bemerkenswerte Besonderheit dieser Ringschluss-



Scheme 7.4: Postuliertes Prinzip der bevorzugten Cyclomonomer- und Cyclodimer-Bildung bei Ringschlussreaktionen durch Cu(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung.^[220]

reaktion zu Tage trat: Sowohl bei Cyclisierungsversuchen in (pseudo)hochverdünnter Lösung, als auch bei Immobilisierung des Substrats an einer festen Phase entstehen neben den erwarteten Cyclisierungsprodukten häufig Cyclodimere und -trimere. Während die cyclischen Oligomere z. T. als Hauptprodukt isoliert wurden, konnte die Bildung acyclischer Oligomere in keinem Fall beobachtet werden (für eine Übersicht siehe Lit.^[220]). Ein eindrucksvolles Beispiel ist die effiziente Synthese eines 124-gliedrigen Cyclodimer-Ringes.^[303] Dessen Ringschluss wird durch Kupfer(I)-komplexierende Liganden, sowie durch im Überschuss zugesetztes Kupfer(I)-Salz oder zusätzliches freies Alkin gehemmt. Die Gegenwart eines zusätzlich im Überschuss zugesetzten Alkylazids führt hingegen zu keinerlei Beeinträchtigung der Cyclisierungsreaktion.^[303]

Die gegenüber der Bildung linearer Oligomere bevorzugte Cyclisierung kann durch eine gleichzeitige Komplexierung zweier Acetylide innerhalb eines Kupferkomplexes erklärt werden (Abbildung 7.4 A). In Abhängigkeit von der Flexibilität und dem Substitutionsmuster der acyclischen Ausgangssubstanz wird die Bildung intermediärer Komplexe wie C oder D bevorzugt, so daß ein Produktgemisch aus Cyclodimeren (E) und Cyclomonomeren (F) in jeweils unterschiedlichen Verhältnissen entsteht.^[220, 303]

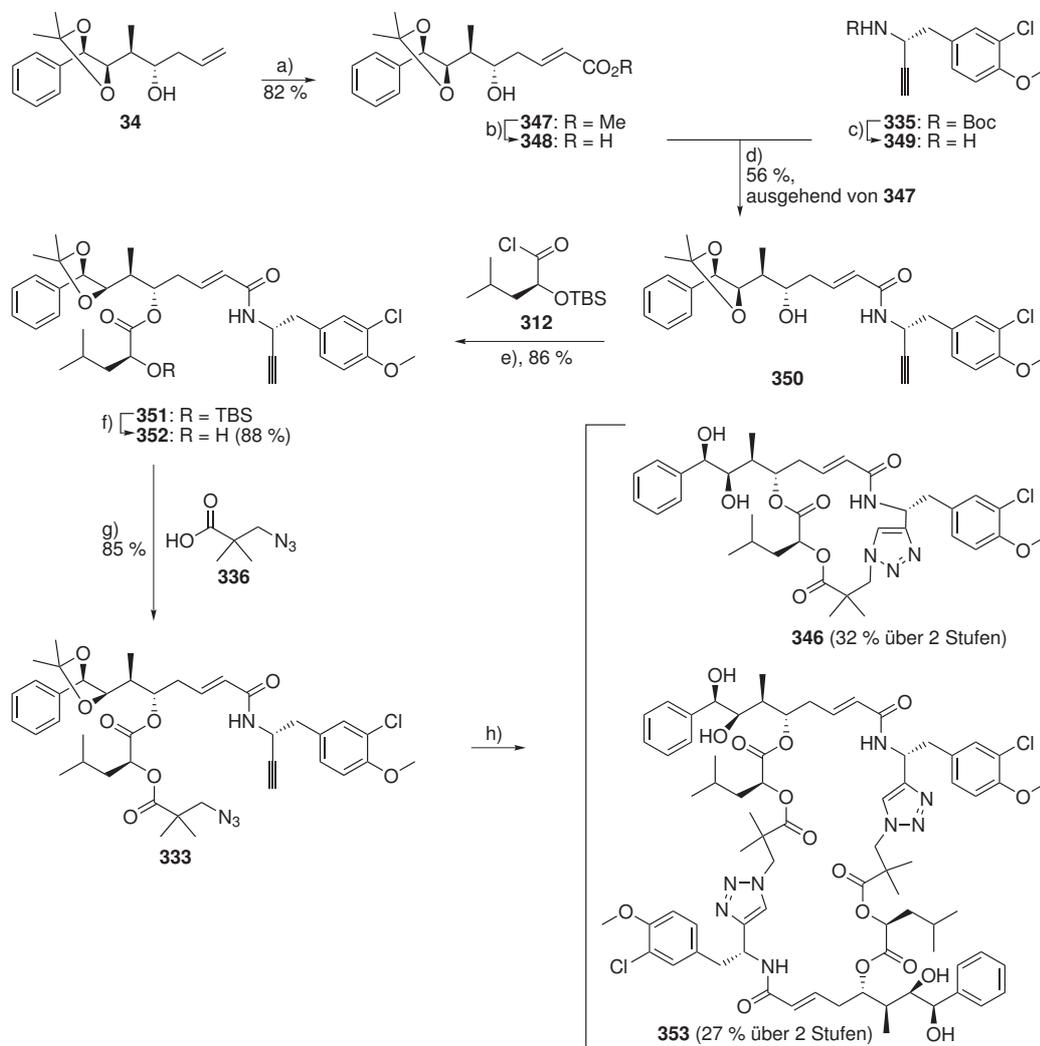
In z. T. detaillierten Reihenuntersuchungen wurde von mehreren Arbeitsgruppen die Abhängigkeit der Produktverteilung von unterschiedlichen Faktoren untersucht. So wurde der

Einfluß der Reaktionsbedingungen,^[304] der Kettenlänge der acyclischen Ausgangssubstanz,^[271, 303, 305] sowie der Seitenkettensubstitution peptischer^[306] und der Stereochemie peptidomimetischer Bausteine^[271] analysiert. Auf Grundlage der erlangten Erkenntnisse können jedoch keine allgemeingültigen Vorhersagen über die zu erwartende Produktverteilung getroffen werden.

Zur Untersuchung der Makrocyclisierung eines Cryptophycin-52-Triazol-Analogons durch Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung wurde die entsprechende offenkettige Ausgangssubstanz **333** mit Hilfe der in Schema 7.5 gezeigten Synthesesequenz aufgebaut. Als Fragment A-Baustein diente der Methylester **347**, welcher analog zur Synthese des *tert*-Butylesters **13** durch eine Kreuzmetathesereaktion erhalten wurde. Die Ausbeute betrug 98 % im Bezug auf Methylacrylat und 82 % bezüglich des in 1.2-fachem Überschuss eingesetzten Homoallylalkohols **34**. Der Methylester **347** wurde unter Einwirkung einer äquimolaren Menge Lithiumhydroxid verseift. Aufgrund ihrer Labilität wurde die erhaltene freie Carbonsäure **348** nicht chromatographisch gereinigt, sondern selektiv unter Vermittlung der Kupplungsreagenzien EDC und HOAt mit dem ebenfalls als Rohprodukt eingesetzten Amin **349** zum AB-Segment **350** kondensiert. Dessen DMAP-katalysierte Esterkondensation mit dem Fragment D-Baustein **312** ergab das TBS-geschützte DAB-Segment **351**. Die Spaltung des Silylethers zum sekundären Alkohol **352** gelang rasch und in hoher Ausbeute durch Umsetzung mit TBAF. Mit dem entschützten DAB-Segment **352** steht ein Vorläufermolekül zur Verfügung, das für Reihenuntersuchungen verschiedener Azidocarbonsäuren auf ihre Tauglichkeit als Fragment C-Bausteine eingesetzt werden kann. Aufgrund der bekannten Bildungstendenz des entsprechenden Makrocyclus wurde als erste Azidosäure die bereits zuvor verwendete Azidopivalinsäure (**336**) unter DCC/DMAP-Vermittlung mit **352** verestert. Der vollständige *seco*-Vorläufer **333** wurde daraufhin als Ausgangssubstanz für Kupfer(I)-katalysierte Makrocyclisierungsversuche eingesetzt.

Die Reaktionsbedingungen für einen Ringschluss 17-gliedriger Peptidomimetika in Lösung wurden von SCHREIBER *et al.* derart optimiert, daß die gewünschten Cyclomonomere als Hauptprodukte in Ausbeuten von 53-83 % erhalten wurden, während die entsprechenden Cyclodimere lediglich in Ausbeuten zwischen 0 % und 25 % isoliert wurden.^[271] Als Lösungsmittel/Reagenz-Kombination wurde Toluol/CuI in Gegenwart eines Überschusses an DIPEA eingesetzt, wobei die Cyclisierungsreaktion bei Raumtemperatur erfolgte. Unter vergleichbaren Bedingungen, wenngleich bei einer Reaktionstemperatur von 110 °C, synthetisierten VAN MAARSEVEEN *et al.* selektiv cyclomonomere Triazolanaloga natürlicher *cyclo*-Tetrapeptide, die bislang nicht synthetisch zugänglich waren.^[290, 304]

In Anlehnung an die von SCHREIBER *et al.* ausgearbeitete Vorschrift^[271] wurde das acyclische Cryptophycin-Vorläufermolekül **333** als 0.004 M Lösung in Toluol vorgelegt und in Gegenwart von 0.5 Äq. CuI und 20 Äq. DIPEA umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 h bei Raumtemperatur und anschließender chromatographischer Reinigung wurde



Scheme 7.5: Synthese eines Cryptophycin-52-Triazol-Analogons, Variante 2: Click-Cyclisierung. a) $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (0.83 Äq.), Grubbs-II-Kat. (**313**), CH_2Cl_2 , Rückfluß, 16 h; b) LiOH (1.1 Äq.), $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h; c) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:2 v/v, 0°C , 2 h; d) $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$, $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h; e) DMAP , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h; f) TBAF , THF , 0°C , 2.5 h; g) DCC , DMAP , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h; h) 1. CuI (0.5 Äq.), DIPEA (20 Äq.), Toluol (0.004 M), RT , 20 h (84 % Gesamtausbeute); 2. $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 3.5 h.

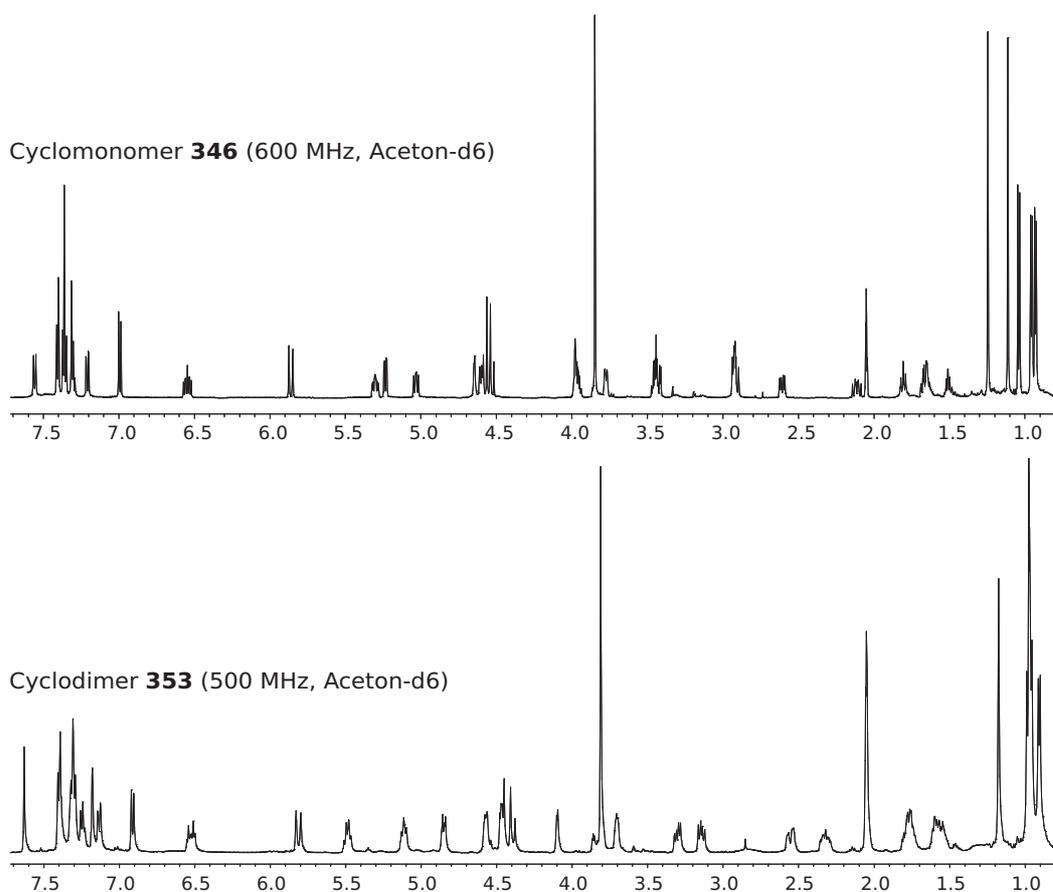


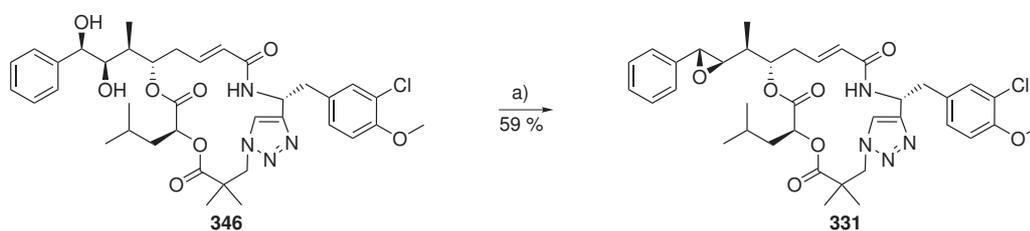
Abbildung 7.3.: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Cyclisierungsprodukte **346** und **353**.

ein untrennbares Gemisch aus Cyclomonomer und Cyclodimer in einer Gesamtausbeute von 84 % erhalten. Die acetonidgeschützten Makrocyclen wurden durch Umsetzung mit TFA/H₂O in Dichlormethan in die freien Diole überführt, welche durch Säulenchromatographie an Kieselgel trennbar waren. Als Hauptprodukt wurde das Cyclomonomer **346** in einer Ausbeute von 32 % über 2 Stufen isoliert, während das Cyclodimer **353** in einer Ausbeute von 27 % erhalten wurde. Die Unterscheidung von Monomer **346** und Dimer **353** gelang einerseits durch Vergleich ihrer ESI-Massenspektren. Diese enthalten in beiden Fällen als Hauptpeak das Signal des entsprechenden Quasimolekularions [M+Na]⁺ (**346**: $m/z = 733.3$; **353**: $m/z = 1445.6$). Weiterhin sind die NMR-Spektren des durch Cycloaddition erhaltenen Monomers **346** identisch mit jenen der durch Makrolactamisierung erhaltenen Substanz, während die NMR-spektroskopischen Daten des Cyclodimers **353** z. T. deutlich abweichen (vgl. Abbildung 7.3).

7.3.3. Diol-Epoxid-Transformation

Als letzter Schritt in der Totalsynthese des Cryptophycin-52-Triazol-Analogons **331** erfolgte die dreistufige Überführung des *syn*-Diols **346** in das entsprechende Epoxid (vgl. Schema 7.6). Die einzelnen Schritte entsprechen denen der in Abschnitt 6.4.2 auf Seite 133f beschriebenen Synthesesequenz. In Vorversuchen wurde zunächst überprüft, ob die Esterbindungen der Depsipeptidstruktur unter den Reaktionsbedingungen der Epoxidsynthese stabil sind. Während das Diol **346** in einer Emulsion aus Kaliumcarbonat, Ethylenglykol und DME gemäß Dünnschichtchromatogramm intakt blieb, erfolgte im Falle des Cyclodimers **353** unter gleichen Reaktionsbedingungen eine Umsetzung zu polaren Ringöffnungsprodukten. Daher wurde ausschließlich das Cyclomonomer **346** der Reaktionsfolge unterzogen, wobei das Endprodukt **331** in einer Ausbeute von 59 % über drei Stufen erhalten wurde.

In Tabelle 7.1 sind die NMR-spektroskopischen Daten von **331** und von Cryptophycin-52 (**3**)^[91] im direkten Vergleich aufgeführt. So zeigen insbesondere die ringständigen Kohlenstoffatome innerhalb der Fragmente A und D und die daran gebundenen Protonen NMR-Signale, deren chemische Verschiebungen deutlich von denen äquivalenter Atome im jeweils anderen Makrocyclus abweichen. Dieser Befund deutet auf größere Unterschiede in der dreidimensionalen Struktur der beiden Makrocyclen hin.



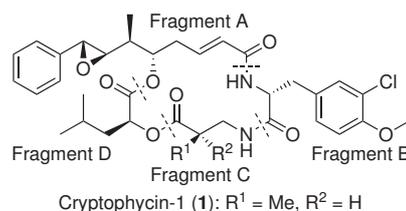
Schema 7.6: Transformation des *syn*-Diols **346** zum Epoxid **331**. a) 1. (CH₃O)₃CH, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 2 h; 2. AcBr, CH₂Cl₂, RT, 4 h; 3. K₂CO₃, DME/Ethylenglykol, RT, 3 min.

Tabelle 7.1.: Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten (^1H : 500 MHz, ^{13}C : 126 MHz, CDCl_3) von Cryptophycin-52 (**3**)^[91] und von dessen Triazol-Analoga **331**. Im Klammern angegeben sind die Aufspaltungsmuster und die Kopplungskonstanten [Hz] der ^1H -NMR-Signale.

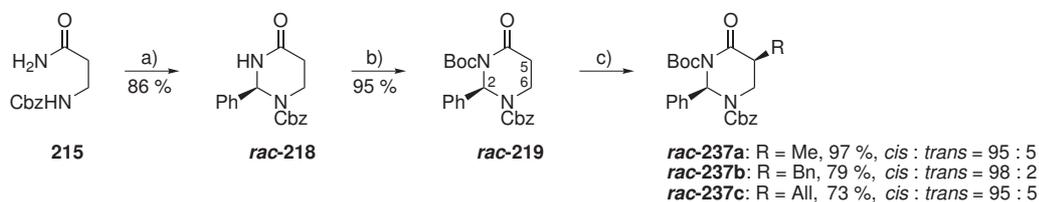
	3 (^1H)	331 (^1H)	3 (^{13}C)	331 (^{13}C)
Fragment A				
C=O	-	-	166.0	165.5
C $^\alpha$ H	5.73 (dm, 15.1)	5.84 (dm, 15.6)	124.6	126.9
C $^\beta$ H	6.76 (ddd, 15.0, 10.7, 4.2)	6.43 (ddd, 15.4, 7.7, 7.7)	141.9	139.2
C $^\gamma$ H ₂	2.45 (ddd, 14.4, 11.2, 11.1) 2.58 (ddd, 14.5, 1.9, 1.9)	2.44-2.53 (m)	36.9	36.4
C $^\delta$ H	5.20 (ddd, 11.0, 4.8, 1.2)	5.07 (dm, 9.5)	75.9	77.6
C $^\epsilon$ H	1.79 (dqm, 12.5, 6.9)	1.85 (dqm, 11.0, 7.0)	40.7	40.6
C $^\epsilon$ HCH ₃	1.14 (d, 6.9)	1.14 (d, 6.9)	13.6	13.3
C $^\zeta$ H	2.92 (dd, 7.5, 1.8)	2.92 (dd, 7.1, 1.8)	63.1	62.8
C $^\eta$ H	3.68 (d, 1.5)	3.72 (d, 1.7)	59.1	58.5
Fragment B				
NH	5.65 (d, 7.7)	5.67 (d, 8.1)	-	-
C $^\alpha$ H	4.74 (ddd, 7.6, 7.4, 5.3)	5.49 (ddd, 8.3, 8.1, 4.8)	47.4	54.4
C $^\beta$ H ₂	3.03 (dd, 14.5, 7.6) 3.07-3.14 (m)	3.21 (dd, 14.4, 7.9) 3.42 (dd, 14.4, 4.6)	35.3	37.8
C ^{1'}	-	-	129.5	130.1
C ^{2'} H	7.18 (d, 1.8)	7.14 (d, 2.0)	130.9	131.2
C ^{3'}	-	-	122.5	122.1
C ^{4'}	-	-	154.1	153.8
C ^{5'} H	6.84 (d, 8.3)	6.80 (d, 8.4)	112.3	112.1
C ^{6'} H	7.04 (dd, 8.3, 1.9)	7.00 (dd, 8.4, 2.0)	128.3	128.5
OCH ₃	3.87 (s)	3.85 (s)	56.1	56.1
Fragment C				
C $^\alpha$	-	-	42.8	44.3
CH ₃	1.16 (s)	1.05 (s)	22.7	22.2
	1.22 (s)	1.31 (s)	22.86	23.22
C $^\beta$ H ₂	3.07-3.14 (m) 3.41 (dd, 13.6, 8.6)	4.49 (d, 13.9) 4.54 (d, 14.0)	46.4	57.4
Fragment D				
C $^\alpha$ H	4.83 (dd, 10.2, 3.4)	5.15 (dd, 10.0, 3.3)	71.2	70.6
C $^\beta$ H ₂	1.32 (ddd, 13.6, 9.0, 3.6) 1.71 (ddd, 14.1, 10.3, 4.7)	1.59 (ddd, 13.8, 9.9, 3.5) 1.83 (ddd, 14.0, 10.1, 4.0)	39.3	40.4
C $^\gamma$ H	1.67 (m)	1.67 (m)	24.6	24.7
C $^\delta$ H ₃	0.83 (d, 6.5) 0.84 (d, 6.5)	0.91 (d, 6.5) 0.93 (d, 6.6)	21.2 22.88	21.3 23.15

8. Zusammenfassung und Ausblick

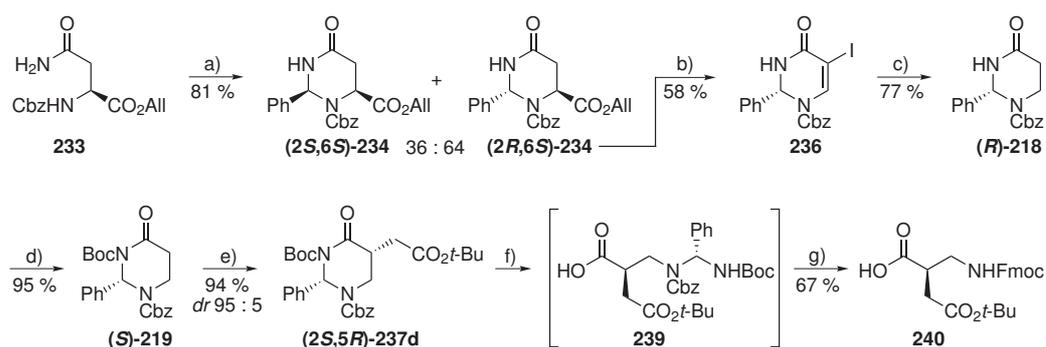
Cryptophycine sind cytotoxische Depsipeptide, die gegenüber mehrfach medikamentenresistenten Tumorzellen und soliden Tumoren aktiv sind, jedoch aufgrund ihrer Neurotoxizität bislang nicht als Chemotherapeutika in der Krebstherapie eingesetzt werden.^[2–5] Der Naturstoff Cryptophycin-1 (**1**) besteht aus vier Amino- und Hydroxycarbonsäurebausteinen (Fragmente A–D). In literaturbekannten Studien wurde das Substitutionsmuster des Fragment C-Bausteins (*R*)- β^2 -Homoalanin unter Erhalt der Bioaktivität modifiziert.^[68, 69] Bisher unbekannt sind jedoch die Auswirkungen polarer Seitenkettenfunktionen oder einer Inversion der Konfiguration des stereogenen Zentrums. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher enantiomerenreine, polar funktionalisierte β^2 -Aminosäuren synthetisiert und als Fragment C-Bausteine entsprechender Cryptophycin-Analoga eingesetzt. Da β^2 -Aminosäuren synthetisch nur eingeschränkt zugänglich sind, wurden zunächst zwei verschiedene Konzepte zur Synthese dieser Bausteine erarbeitet.



Erstmals gelang die effiziente Synthese von 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-onen. Die Cyclisierung des chiralen β -Alanin-Derivats *rac*-**218** erfolgte durch BF₃-vermittelte Kondensation von β -Alaninamid (**215**) mit Benzaldehyd-Dimethylacetal (Schema 8.1). Nach Einführung einer Boc-Schutzgruppe wurde der Heterocyclus *rac*-**219** enolisiert und diastereoselektiv alkyliert. Dabei erfolgte der Angriff von Elektrophilen bevorzugt aus dem der C²-Phenylgruppe zugewandten diastereotopen Halbraum. Die *cis*-Selektivität dieser Al-



Schema 8.1: Synthese und Alkylierung racemischer 2-Phenyltetrahydropyrimidinone (gezeigt ist jeweils eines der beiden Enantiomere). a) PhCH(OMe)₂, BF₃ · Et₂O, CH₂Cl₂, RT, 16 h; b) Boc₂O, [DMAP], CH₃CN, 16 h, RT; c) 1. LiHMDS, THF, –78 °C; 2. RX (MeI, BnBr, AllBr), THF/DMPU, –55 °C.



Schema 8.2: Enantiomerenreine 2-Phenyltetrahydropyrimidinone als β^2 -Aminosäurevorläufer.

a) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , $-30^\circ\text{C} \rightarrow -15^\circ\text{C}$, 16 h; b) 1. $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Morpholin, THF, RT, 1 h; 2. DIB, I_2 , CH_2Cl_2 , RT, 4 h, dann + $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, RT, 1 h; c) $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$, MeOH/THF , 0°C , 10 min; d) Boc_2O , [DMAP], CH_3CN , 16 h, RT; e) 1. LiHMDS, THF, -78°C ; 2. $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, THF/DMPU , -55°C ; f) $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, dann Na_2SO_3 ; g) 1. H_2 , Pd/C, MeOH , RT; 2. FmocOSu , NaHCO_3 , $\text{Aceton}/\text{H}_2\text{O}$, RT.

kylierungsreaktion steht im Gegensatz zur *trans*-selektiven Alkylierung literaturbekannter, C^2 -*tert*-butyl- und N^3 -methyl-substituierter Tetrahydropyrimidinone.^[179, 181, 182]

Analog zur Synthese der racemischen Substanzen erfolgte die BF_3 -vermittelte Cyclisierung des L-Asparagin-Derivats **233** (Schema 8.2). Das Gemisch der diastereomeren Cyclisierungsprodukte wurde chromatographisch getrennt, das *trans*-konfigurierte Hauptprodukt **(2R,6S)-234** oxidativ decarboxyliert und die absolute Konfiguration des Iodids **236** mittels Röntgenstrukturanalyse ermittelt. Durch chemoselektive Reduktion des Dihydropyrimidinons **236** wurde das enantiomerenreine Tetrahydropyrimidinon **(R)-218** erhalten. Dessen Alkylierungsprodukt **(2S,5R)-237d** wurde in zwei Stufen zur entsprechenden β^2 -Aminosäure abgebaut, indem der sechsgliedrige Ring durch Umsetzung mit Lithiumhydroperoxid regioselektiv geöffnet und die Aminofunktion des acyclischen Produkts **239** hydrogenolytisch freigesetzt wurde. Abschließende Einführung einer Fmoc-Schutzgruppe ergab *(R)*-Fmoc- β^2 hAsp(*Ot*-Bu)-OH (**240**). Im Rahmen dieser Arbeit gelang somit erstmals die Synthese einer polar funktionalisierten und säurelabil geschützten β^2 -Homoamino-säure nach dem von SEEBACH beschriebenen Prinzip der Selbstregeneration stereogener Zentren (SRS).^[177] Das Tetrahydropyrimidinon **219** ist im Gegensatz zu literaturbekannten Analoga unter milden Reaktionsbedingungen selektiv spaltbar und kann dementsprechend als potentiell vielseitiger β^2 -Aminosäurevorläufer angesehen werden.

Hauptziel dieser Arbeit war die Synthese von Cryptophycin-Analoga mit funktionalisierten Fragment C-Bausteinen, die eine nachträgliche Modifikation des Wirkstoffes ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde eine Bibliothek entsprechender β^2 -Aminosäuren entwickelt. De-

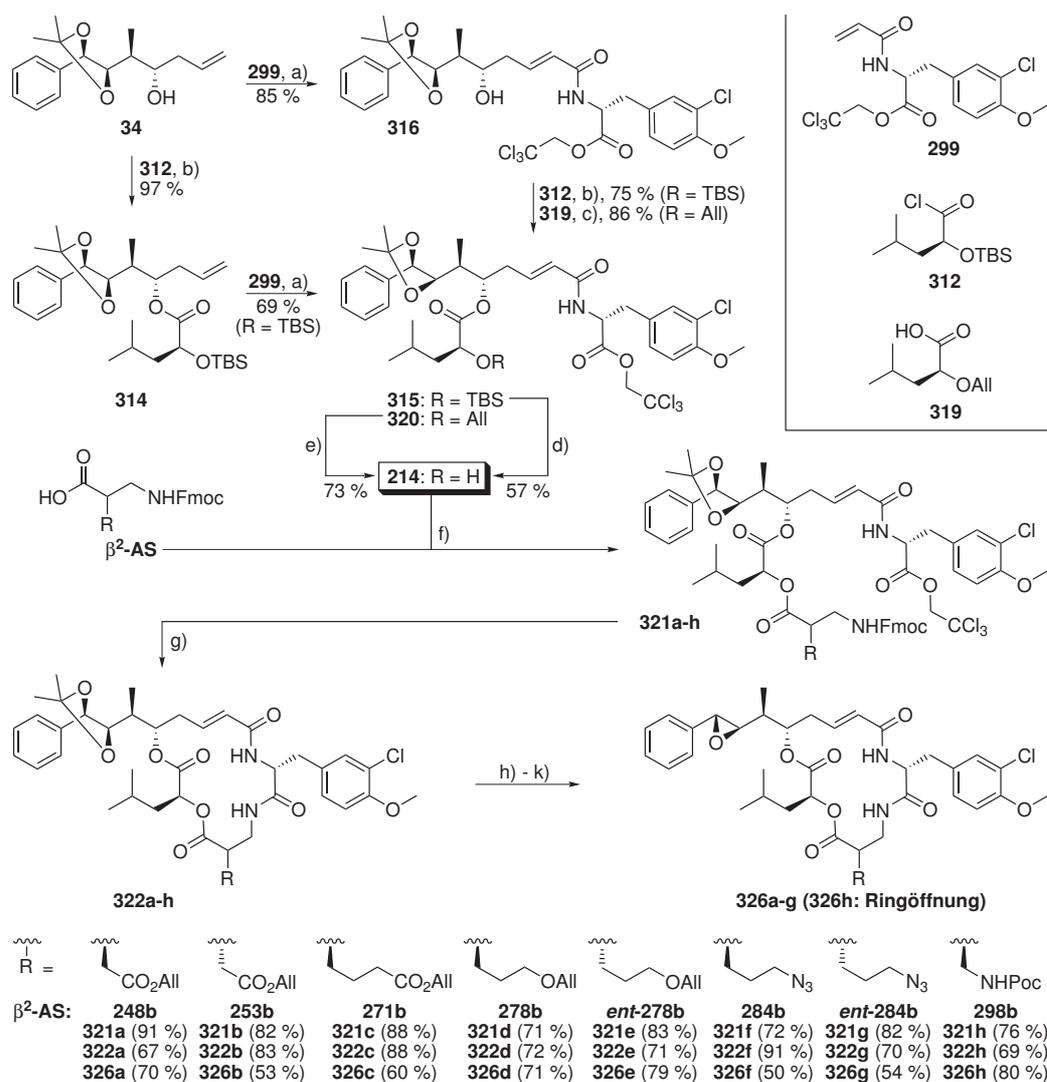
Synthese-schritt R ¹	1. Alkylierung				2. Curtius-Abbau			3. Abspaltung		4. Umschützung	
	R ²	Produkt	Ausbeute	dr	R ³	Produkt	Ausbeute	Produkt	Ausbeute	Produkt	Ausbeute
	All	245	81 %	80 : 20	Boc	247	46 %	248a	71 %	248b	97 %
	t-Bu	250	61 %	83 : 17	Boc	252	65 %	253a	72 %	253b	95 %
	t-Bu	268	50 %	91 : 9	Boc	270	53 %	271a	85 %	271b	88 %
	t-Bu	275	90 %	93 : 7	Boc	277	51 %	278a	87 %	278b	80 %
	t-Bu	281b	98 %	89 : 11	Boc	283	68 %	284a	99 %	284b	90 %
					Fmoc	285	63 %	ent-284b	29 %	-	-
	t-Bu	281a	71 %	98 : 2	-	-	-	-	-	-	-
	t-Bu	293	92 %	85 : 15	Boc	295	69 %	-	-	-	-

Schema 8.3: Evans-Auxiliar-vermittelte Synthese funktionalisierter β^2 -Aminosäuren.

ren Seitenketten-Funktionalitäten waren jedoch inkompatibel zu den Ringspaltungsbedingungen der im vorigen Abschnitt beschriebenen Tetrahydropyrimidinone. Daher wurden diese β^2 -Aminosäuren mit Hilfe eines zuvor entwickelten, Auxiliar-vermittelten Verfahrens synthetisiert (Schema 8.3).^[168, 169] Als Ausgangsverbindungen dienten *N*-Acylimide, die durch Verknüpfung eines 4-benzylsubstituierten Evans-Auxiliars mit funktionalisierten Carbonsäuren erhaltenen wurden. In vier standardisierten Schritten wurden diese chiralen Carbonsäure-Derivate jeweils in α -Position mit einer Fmoc-geschützten Aminomethylen-einheit versehen. Dazu wurden die *N*-Acylimide enolisiert und unter Verwendung von Iodessigsäureallyl- bzw. -*tert*-butylester diastereoselektiv alkyliert (Schritt 1). Nach Spaltung der *tert*-Butylesterfunktionen wurden die freien Carbonsäuren durch Curtius-Abbau in die entsprechenden *tert*-Butylcarbamate überführt (Schritt 2) und die Boc-geschützten β^2 -Aminosäuren durch Behandlung mit Lithiumhydroperoxid vom Auxiliar abgespalten (Schritt 3). Einzig eine β^2 -Aminosäure mit phthaloyl-geschützter Aminomethylen-Seitenkette wurde durch Umsetzung mit Lithiumallylalkoholat als Allylester abgespalten. Die im Rahmen nachfolgender Cryptophycin-Synthesen erforderliche Fmoc-Schutzgruppe ist im basischen Milieu der Auxiliarabspaltung instabil und wurde daher in einer abschließenden Umschütungsreaktion eingeführt (Schritt 4).

Zur effektiven Synthese einer Vielzahl von Cryptophycin-Fragment-C-Analoga wurde das Vorläufermolekül **214** entwickelt (Schema 8.4). Die entsprechenden Bausteine der Frag-

mente A (**34**),^[93] B (**299**)^[77, 97] und D (**312/319**)^[83, 84] wurden z. T. in Analogie zu Literatursynthesen dargestellt, wobei die Prozeduren i. d. R. optimiert und an die Erfordernisse größerer Ansätze angepasst wurden. Die Verknüpfung der Fragmente A und B erfolgte durch Kreuzmetathese unter Vermittlung eines Ruthenium-basierten Katalysators nach GRUBBS.^[251] Das D-Fragment wurde entweder als Säurechlorid oder alternativ nach



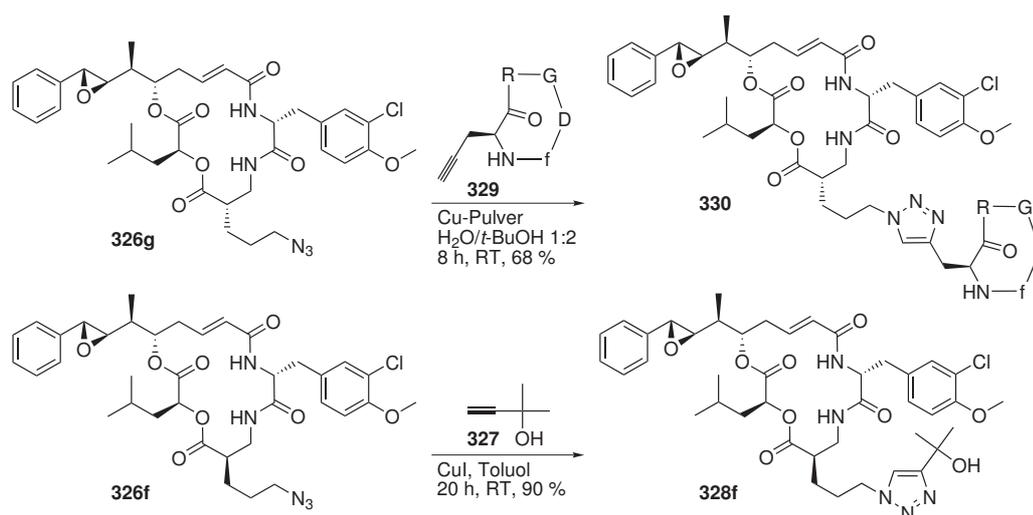
Schema 8.4: Synthese einer Bibliothek funktionalisierter Cryptophycin-Fragment-C-Analoga.

a) Grubbs-II-Kat. (**313**, 5 mol%), CH_2Cl_2 , Rückfluß, 16 h; b) [DMAP], Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h; c) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, [DMAP], Et_3N , 0°C , 1 h; d) CAN (1.2 Äq.), abs. MeOH, 0°C , 17 h; e) *p*-Tol-SO₂H (2.0 Äq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.5 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 1 h; f) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 16 h; g) Piperidin, DMF, RT, 16 h; h) TFA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 0°C , 3 h; i) $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, PPTS, CH_2Cl_2 , RT, 2 h; j) AcBr, CH_2Cl_2 , RT, 4 h; k) K_2CO_3 (5 Äq.), DME/Glykol (2:1 v/v), RT, 3 min.

YAMAGUCHI als Anhydrid aktiviert und daraufhin DMAP-vermittelt mit dem Fragment-A-Baustein kondensiert. Die Reihenfolge der beiden Kupplungsschritte hatte dabei nur geringe Auswirkungen auf deren Ausbeute. Als Schutzgruppe der sekundären Hydroxylfunktion am D-Fragment wurde sowohl ein TBS-Ether, als auch ein Allylether erfolgreich eingesetzt. Das Cryptophycin-DAB-Segment **214** wurde jeweils Carbodiimid-vermittelt mit den zuvor dargestellten *N*-Fmoc- β^2 -Aminosäuren verestert. Nach einer Vorschrift von HOARD *et al.* wurden die Fmoc-Schutzgruppen innerhalb der *seco*-Depsipeptide **321a-h** durch Umsetzung mit Piperidin gespalten, woraufhin eine intramolekulare Aminolyse der Trichlorethylester die jeweiligen *cyclo*-Depsipeptide **322a-h** ergab.^[85] Auf die saure Hydrolyse der Acetonide **322a-h** folgte eine dreistufige Konversion der erhaltenen *syn*-Dirole in die entsprechenden Epoxide **326a-h**. Im Fall des Propargylcarbamat-(Poc)-funktionalisierten Cryptophycin-Derivats **326h** erfolgte dabei unter Einwirkung von Ethylenglykol/Kaliumcarbonat eine Ringöffnung durch Alkohololyse der Fragment-C-D-Esterbindung.

In ersten Studien wurden die Alkylazid-funktionalisierten Cryptophycine **326f** und **326g** durch Cu(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung mit Alkin-funktionalisierten Molekülen verknüpft (Schema 8.5). Sowohl für eine Ligation mit polar funktionalisierten Alkinen wie dem RGD-Peptid *cyclo*-(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-L-Propargylglycin-) (**329**), als auch zur Verknüpfung mit vergleichsweise unpolaren Alkinen wie **327** wurden jeweils entsprechende Reaktionsbedingungen ausgearbeitet.

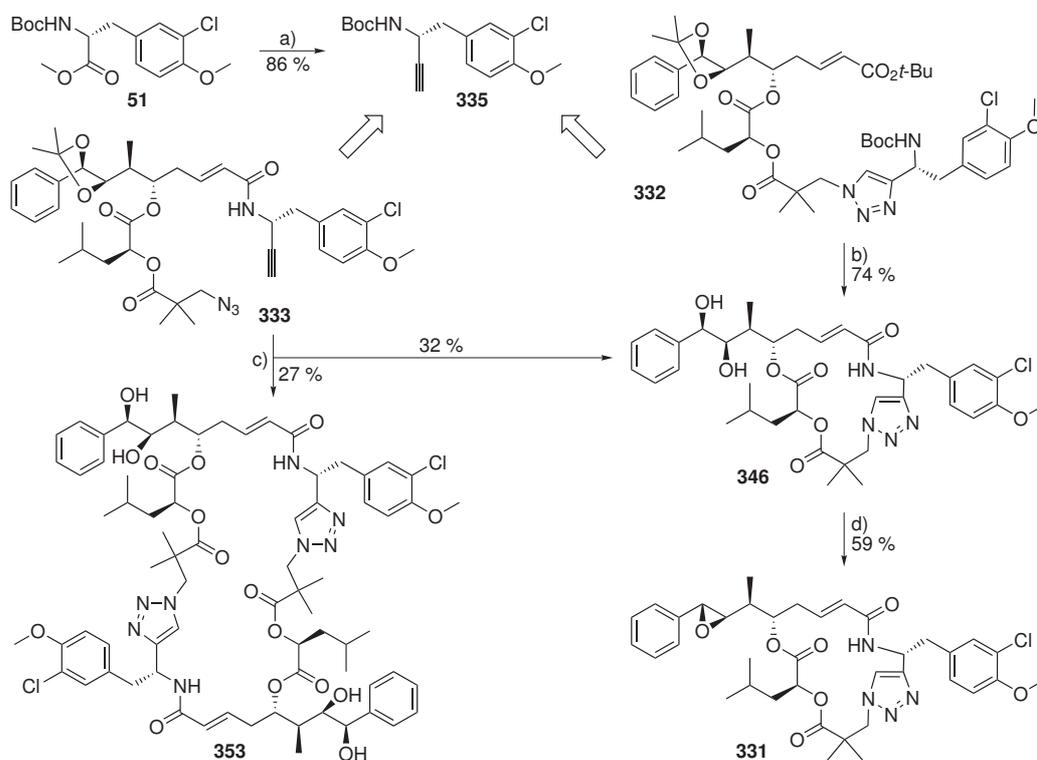
Als Ergänzung zur Struktur-Aktivitätsstudie im Bereich der Fragment-C-Seitenkette wurde die Fragment-B-C-Amidbindung im Cryptophycin-52-Analogen **331** durch einen 1,2,3-



Schema 8.5: Modifikation von Cryptophycinen durch Cu(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung.

Triazolring ersetzt (Schema 8.6). Der entsprechende Fragment-B-Alkin-Baustein **335** wurde ausgehend von **51** durch Seyferth-Gilbert-Homologisierung des entsprechenden Aldehyds dargestellt. Das Alkin **335** wurde mit den übrigen drei Fragmenten zu den offenkettigen Vorläufermolekülen **332** und **333** verknüpft. Die *seco*-Verbindung **332** wurde nach Abspaltung aller säurelabilen Schutzgruppen unter Pseudohochverdünnungsbedingungen makrolactamisiert. Bei der Cyclisierung von **333** durch Cu(I)-katalysierte Huisgen-1,3-dipolare Cycloaddition entstand ein Cyclomonomer/Cyclodimer-Gemisch, aus dem nach Abspaltung der Acetonidschutzgruppen die chromatographisch trennbaren Diole **346** und **353** erhalten wurden. Eine dreistufige Diol-Epoxid-Transformation von **346** ergab das Cryptophycin-52-Triazol-Analogon **331**.

Nachfolgende biologische Untersuchungen werden zeigen, ob und inwiefern die am Fragment C des Cryptophycins vorgenommenen strukturellen Veränderungen die Aktivität oder

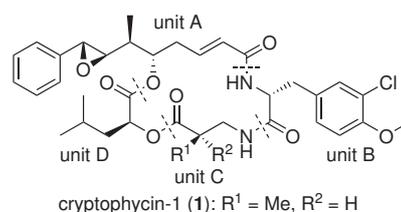


Schema 8.6: Synthese eines Cryptophycin-52-Triazol-Analogons. a) 1. DIBAL-H (3 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h; 2. Dimethyldiazomethylphosphonat (**340**), NaH (3 Äq.), THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min; b) 1. TFA/ H_2O , CH_2Cl_2 , 0°C , 3 h; 2. HATU, DIPEA, DMF, Pseudohochverdünnung, 0°C , 15 h; c) 1. CuI (0.5 Äq.), DIPEA (20 Äq.), Toluol (0.004 M), RT, 20 h; 2. TFA/ H_2O , CH_2Cl_2 , 0°C , 3.5 h; d) 1. $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, PPTS, CH_2Cl_2 , RT, 2 h; 2. AcBr, CH_2Cl_2 , RT, 4 h; 3. K_2CO_3 , DME/Ethylenglykol, RT, 3 min.

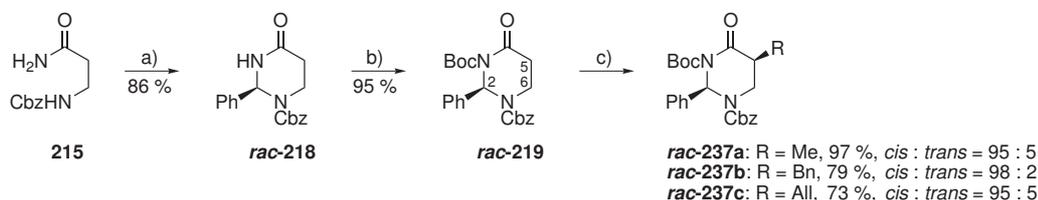
Selektivität des Wirkstoffes beeinflussen. Falls funktionelle Gruppen in der Fragment C-Seitenkette toleriert würden, könnten Konjugate des Wirkstoffes mit Reporter-Funktionen eine weitergehende Aufklärung des Wirkmechanismus erlauben. Andernfalls besteht die Möglichkeit zur Synthese inaktivierter *prodrugs*, die erst nach gezielter Abspaltung einer funktionellen Gruppe in aktive Wirkstoffe überführt werden.

9. Summary and Outlook

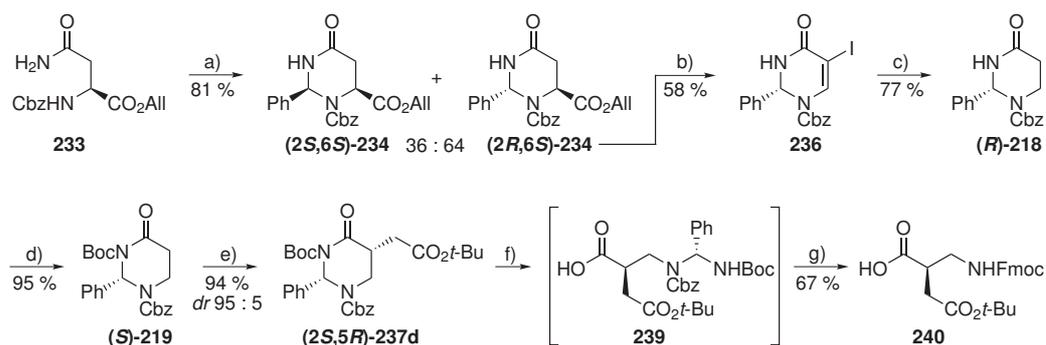
Cryptophycins are cytotoxic depsipeptides that exhibit extraordinary high activity against multiple drug resistant tumour cells and against solid tumours implanted into mice. Due to their pronounced neurotoxicity, they are not yet used as chemotherapeutics in anticancer therapy.^[2–5] The natural product cryptophycin-1 (**1**) contains four amino and hydroxy acid building blocks (units A–D). According to literature studies, the substitution pattern at the unit C building block (*R*)- β^2 -homoalanine can be modified to a limited extent without substantial loss of bioactivity.^[68, 69] On the other hand, respective impacts of a polarly functionalised side chain or of an inversed stereochemistry at unit C still remain unknown. Consequently, within the course of this thesis, enantiomerically pure and polarly functionalised β^2 -amino acids were synthesised and employed as unit C building blocks of cryptophycin analogues. Since β^2 -amino acids are not easily accessible, they were synthesised following two different routes.



In a first approach, β^2 -amino acids were synthesised starting from 2-phenyltetrahydropyrimidine-4-ones. These formerly hardly accessible heterocycles were obtained via a novel synthetic route (scheme 9.1). β -Alanine amide (**215**) was cyclised to the chiral β -alanine derivative *rac*-**218** by BF₃-mediated condensation with benzaldehyde dimethylacetal. The amide nitrogen within the heterocycle was Boc-protected, followed by enolisation and diastereoselective alkylation of *rac*-**219**. Electrophilic attacks preferentially occurred from the diastereotopic half room pointing towards the C²-phenyl group. The observed *cis*-se-



Scheme 9.1: Synthesis and alkylation of racemic 2-phenyltetrahydropyrimidine-4-ones (only one enantiomer shown). a) PhCH(OMe)₂, BF₃ · Et₂O, CH₂Cl₂, rt, 16 h; b) Boc₂O, [DMAP], CH₃CN, 16 h, rt; c) 1. LiHMDS, THF, –78 °C; 2. RX (MeI, BnBr, AllBr), THF/DMPU, –55 °C.



Scheme 9.2: Enantiomerically pure 2-phenyltetrahydropyrimidine-4-ones as β^2 -amino acid precursors. a) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , $-30^\circ\text{C} \rightarrow -15^\circ\text{C}$, 16 h; b) 1. $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, morpholine, THF, rt, 1 h; 2. DIB, I_2 , CH_2Cl_2 , rt, 4 h, then + $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, rt, 1 h; c) $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$, MeOH/THF , 0°C , 10 min; d) Boc_2O , [DMAP], CH_3CN , 16 h, rt; e) 1. LiHMDS, THF, -78°C ; 2. $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, THF/DMPU , -55°C ; f) $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, then Na_2SO_3 ; g) 1. H_2 , Pd/C, MeOH , rt; 2. FmocOSu , NaHCO_3 , $\text{acetone}/\text{H}_2\text{O}$, rt.

lectivity contrasts with *trans*-selective alkylations of C^2 -*tert*-butyl and N^3 -methyl substituted tetrahydropyrimidinones known from literature.^[179, 181, 182]

BF_3 -mediated cyclisation of L-asparagine derivative **233** succeeded in analogy to the synthesis of the racemic compound (scheme 9.2). The resulting mixture of diastereomers was chromatographically resolved, the *trans*-configured main product **(2R,6S)-234** was oxidatively decarboxylated and the absolute configuration of the iodide **236** was ascertained by X-ray crystallographic analysis. Chemoselective reduction of the dihydropyrimidinone **236** gave rise to the enantiomerically pure tetrahydropyrimidinone **(R)-218**. The respective alkylation product **(2S,5R)-237d** was degraded in a two step procedure to give the corresponding β^2 -amino acid. Regioselective opening of the six-membered ring by reaction with lithium hydroperoxide afforded the acyclic product **239**. Subsequent hydrogenolysis released the amino function and final introduction of a Fmoc-protective group afforded **(R)-Fmoc- β^2 hAsp(*Ot*-Bu)-OH (240)**. The described procedure represents the first synthesis of a polarly functionalised β^2 -homoamino acid containing acid labile protective groups via the principle of self regeneration of stereogenic centres (SRS) proposed by SEEBACH.^[177] In contrast to formerly known tetrahydropyrimidinones, compound **219** is selectively cleavable under mild conditions and can thus be considered as potentially versatile β^2 -amino acid precursor.

Major aim of the present work was to synthesise cryptophycin analogues containing unit C building blocks which facilitate a subsequent derivatisation of the macrocycle. Therefore, a library of suitably functionalised β^2 -amino acids was developed. Unfortunately, the

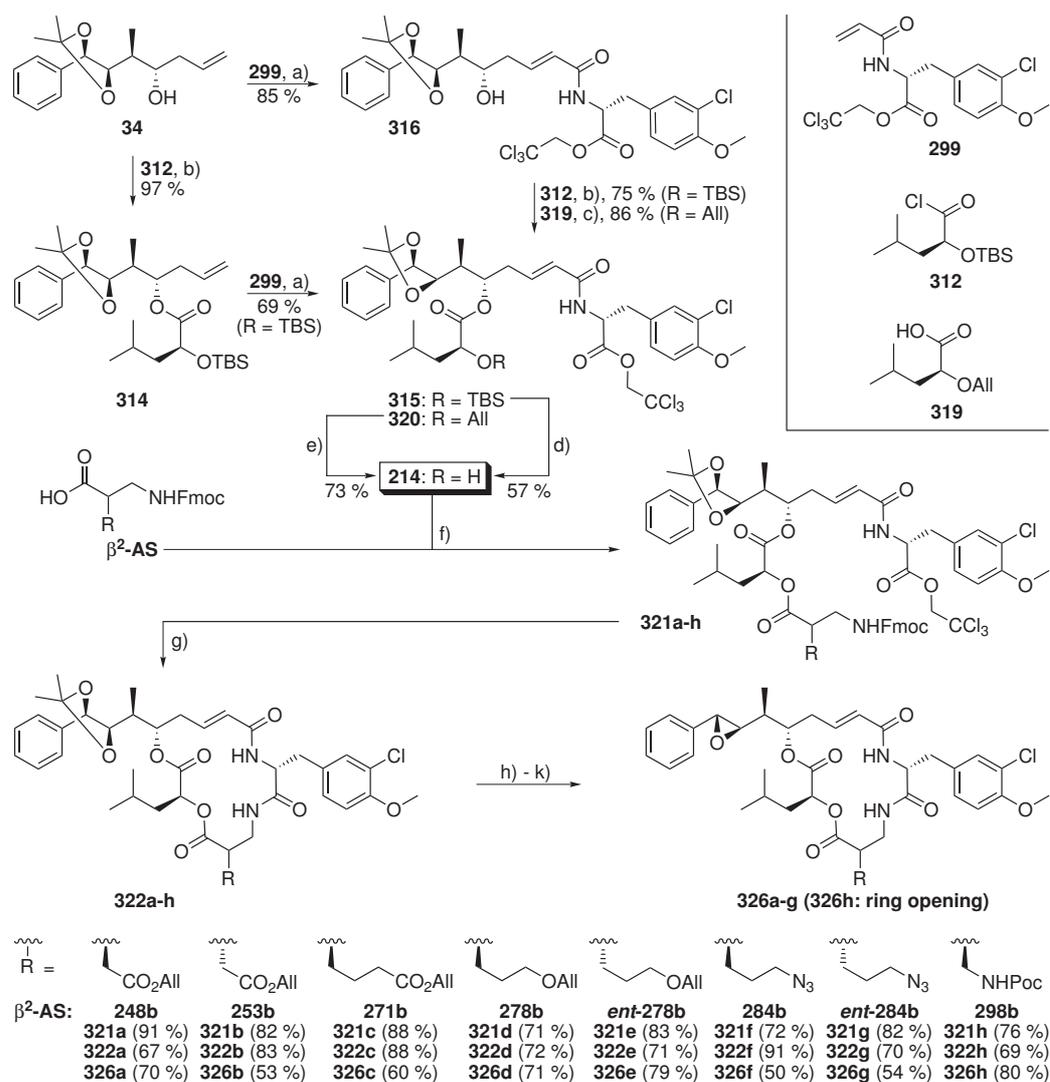
synthetic step R ¹	1. alkylation				2. Curtius degradation			3. hydrolysis		4. de-/reprotection	
	R ²	product	yield	dr	R ³	product	yield	product	yield	product	yield
	All	245	81 %	80 : 20	Boc	247	46 %	248a	71 %	248b	97 %
	<i>t</i> -Bu	250	61 %	83 : 17	Boc	252	65 %	253a	72 %	253b	95 %
	<i>t</i> -Bu	268	50 %	91 : 9	Boc	270	53 %	271a	85 %	271b	88 %
	<i>t</i> -Bu	275	90 %	93 : 7	Boc	277	51 %	278a	87 %	278b	80 %
	<i>t</i> -Bu	281b	98 %	89 : 11	Boc Fmoc	283 285	68 % 63 %	284a ent-284b	99 % 29 %	284b	-
	<i>t</i> -Bu	281a	71 %	98 : 2	-	-	-	-	-	-	-
	<i>t</i> -Bu	293	92 %	85 : 15	Boc	295	69 %	-	-	-	-

Scheme 9.3: Evans' auxiliary based syntheses of functionalised β^2 -amino acids.

corresponding side chain functionalities were not compatible with the newly developed tetrahydropyrimidinone precursors. Therefore, all unit C building blocks were synthesized following an Evans' auxiliary based route (scheme 9.3).^[168, 169] Generally, functionalised carboxylic acids were coupled to a 4-benzyl substituted Evans' auxiliary. In a standardised four step sequence, each of the chiral acid derivatives was diastereoselectively functionalised in α -position with an Fmoc-protected aminomethylene moiety. Therefore, the *N*-acyl imides were enolised and alkylated utilizing *tert*-butyl iodoacetate or allyl iodoacetate as electrophiles (step 1). After cleaving the *tert*-butyl esters, the intermediate carboxylic acids were converted to *tert*-butyl carbamates via Curtius degradation (step 2) and the Boc-protected β^2 -amino acids were cleaved from the auxiliary by treatment with lithium hydroperoxide (step 3). As an exception, *N*-acyl imide **295** was treated with lithium allyl alcoholate to release the respective *N*-phthaloyl-protected β^2 -amino acid allyl ester **296** (cf page 6.9, scheme 6.9). In the course of the following cryptophycin syntheses, *N*-Fmoc-protected β^2 -amino acids were required as unit C-building blocks. The Fmoc-group was generally introduced in a final deprotection/reprotection step (step 4), since an earlier introduction failed due to its instability under the basic conditions of auxiliary cleavage (cf scheme 9.3, **285** \rightarrow **ent-284b**).

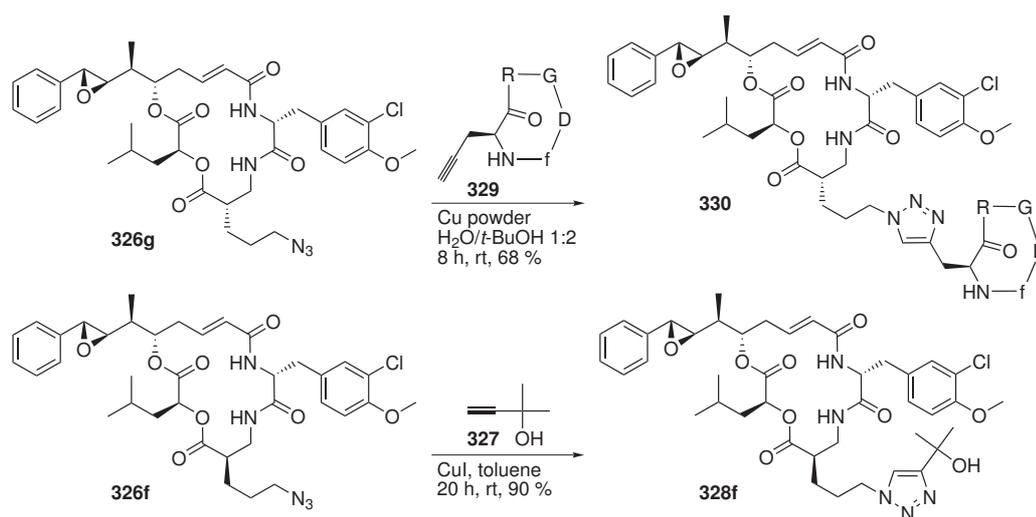
To enable multiplex syntheses of cryptophycin unit C-analogues, DAB-segment **214** was employed as common synthetic precursor (scheme 9.4). The respective building blocks of

units A (**34**),^[93] B (**299**),^[77, 97] and D (**312/319**)^[83, 84] were partially obtained in analogy to literature syntheses. Most procedures were optimised and adopted to the requirements of medium scale syntheses. Units A and B were connected via cross metathesis mediated by a second generation GRUBBS-catalyst.^[251] Unit D building blocks were protected as TBS- or allyl ethers, either activated as acyl chloride or as anhydride, and subsequently



Scheme 9.4: Syntheses of functionalised cryptophycin unit C analogues. a) Grubbs-II catalyst (**313**, 5 mol%), CH₂Cl₂, reflux, 16 h; b) [DMAP], Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h; c) 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, [DMAP], Et₃N, THF, 0 °C, 1 h; d) CAN (1.2 eq.), dry MeOH, 0 °C, 17 h; e) *p*-Tol-SO₂H (2.0 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0.5 eq.), CH₂Cl₂, rt, 1 h; f) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 16 h; g) piperidine, DMF, rt, 16 h; h) TFA, CH₂Cl₂/H₂O, 0 °C, 3 h; i) (CH₃O)₃CH, PPTS, CH₂Cl₂, rt, 2 h; j) AcBr, CH₂Cl₂, rt, 4 h; k) 5 eq. K₂CO₃, DME/ethylene glycol (2:1 v/v), rt, 3 min.

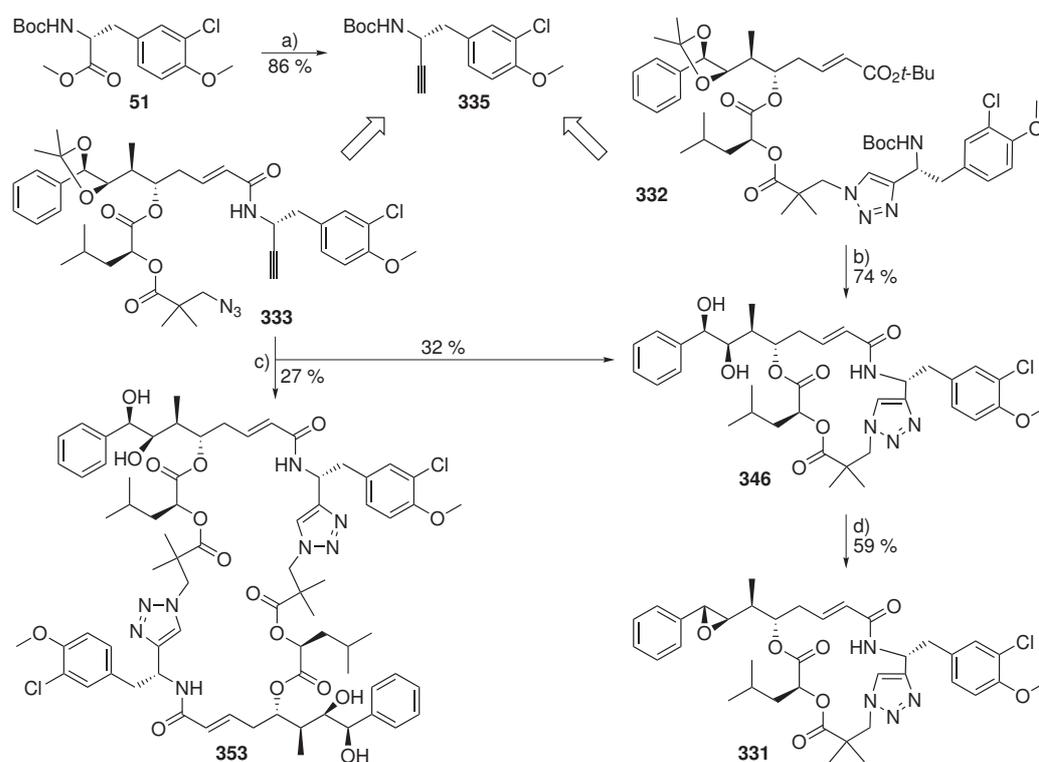
condensed with unit A in the presence of DMAP. The chronological order of coupling steps did not have significant influence on their yields. Each of the formerly synthesised *N*-Fmoc- β^2 -amino acids was esterified with cryptophycin DAB-segment **214**. According to a procedure developed by HOARD *et al.*, Fmoc-protected *seco*-depsipeptides **321a-h** were deprotected by reaction with piperidine and eventually cyclised by intramolecular aminolysis of the trichloroethyl ester, leading to *cyclo*-depsipeptides **322a-h**.^[85] Acidic hydrolysis of the acetonides **322a-h** was followed by a three-step conversion of the obtained *syn*-diols to the respective epoxides **326a-h**. By treatment with ethylene glycol and potassium carbonate, the macrocycle of propargylcarbamate-(Poc)-functionalised cryptophycin derivate **326h** was opened via alcoholysis of the ester bond between units C and D. In the course of preliminary ligation experiments, azide functionalised cryptophycins **326f** and **326g** were connected to functionalised alkynes via copper(I)-catalysed cycloadditions (scheme 9.5). Procedures were developed both for ligation of cryptophycins with polarly functionalised alkynes like e.g. the RGD-peptide *cyclo*-(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-L-propargylglycine-) **329**, as well as for coupling reactions with rather apolar alkynes like e.g. **327**. In addition to cryptophycin unit C-analogues containing modified side chains, a novel cryptophycin analogue **331** was synthesised, wherein the amide linkage between units C and D was replaced by a 1,2,3-triazole ring (scheme 9.6). The corresponding unit B alkyne building block **335** was obtained starting from methyl ester **51** by Seyferth-Gilbert-homologation of the respective aldehyde. The alkyne **335** was coupled with suitably modified building blocks of units A, C, and D, leading to open-chain precursors **332** and **333**. After cleavage of three acid labile protective groups, *seco*-compound **332** was cyclised via



Scheme 9.5: Modification of cryptophycins by means of Cu(I)-catalysed azide–alkyne coupling.

macrolactamisation under pseudo-high dilution conditions. In contrast to that, cyclisation of **333** was effected by copper(I)-catalysed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, leading to an inseparable mixture of cyclomonomer and cyclodimer. Acidic hydrolysis of the acetanilides afforded diols **346** and **353**, which were separated by column chromatography. Final diol-epoxide conversion starting from **346** lead to cryptophycin-triazole analogue **331**.

Biological experiments will show, in how far structural modifications at cryptophycin unit C being carried out in the course of this work influence biological activity and tumour-selectivity of the drug. If functional groups within the side chain of unit C will be tolerated, the drug could be conjugated with reporter groups to further investigate its mechanism of action. On the other hand, if functional groups will inactivate the molecule, they could possibly be cleaved off to convert a prodrug into a biologically active agent.



Scheme 9.6: Synthesis of a cryptophycin-52 triazole analogue. a) 1. DIBAL-H (3 eq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h; 2. dimethyl diazomethylphosphonate (**340**), NaH (3 eq.), THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 30 min; b) 1. TFA/ H_2O , CH_2Cl_2 , 0°C , 3 h; 2. HATU, DIPEA, DMF, pseudo-high dilution, 0°C , 15 h; c) 1. CuI (0.5 eq.), DIPEA (20 eq.), toluene (0.004 M), rt, 20 h; 2. TFA/ H_2O , CH_2Cl_2 , 0°C , 3.5 h; d) 1. $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, PPTS, CH_2Cl_2 , rt, 2 h; 2. AcBr, CH_2Cl_2 , rt, 4 h; 3. K_2CO_3 , DME/ethylene glycol, rt, 3 min.

Teil III.

Experimenteller Teil

10. Methoden und Materialien

Arbeitstechniken: Experimente, die den Ausschluss von Feuchtigkeit und/oder Sauerstoff erfordern, werden unter einer statischen Argonatmosphäre in mit Gummisep-ten verschlossenen Reaktionsgefäßen durchgeführt. Die Apparaturen werden zuvor wiederholt evakuiert (0.05-0.01 mbar), mit einem handelsüblichen Heißluftgebläse erhitzt, im Vakuum abgekühlt und mit über Sicapent[®] getrocknetem Argon der Qualitätstufe 4.6 (99.9996 %) befüllt. Flüchtige Bestandteile aus Extrakten und Reaktionsgemischen werden, soweit nicht anders angegeben, am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck bei einer Badtemperatur von 40 °C (Diethylether und Dichlormethan: Atmosphärendruck und 50 °C Badtemperatur) entfernt. Gereinigte Verbindungen werden im Drehschieberpumpenvakuum (HV, ≤ 0.05 mbar) von Lösungsmittelresten befreit.

Chemikalien und Reagenzien werden, falls nicht anders angegeben, in angemessener Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. D-Tyrosin wird in Form eines Lyophilisates von der Firma BACHEM bezogen. Bernsteinsäureanhydrid wird durch Sublimation i. Vak. gereinigt. Allylbromid, Diisopropylamin, DMPU, Piperidin und Triethylamin werden vor Gebrauch durch Destillation (ggfs. i. Vak.) von Calciumhydrid absolutiert, Bromessigsäure-*tert*-butylester durch fraktionierte Vakuumdestillation von Calciumoxid. Allylalkohol, Benzaldehyd-Dimethylacetal, Ethylchlorformiat, Oxalylchlorid und Trimethylorthoformiat werden (ggfs. i. Vak.) über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert.

Lösungsmittel für Reaktionen werden wie folgt gereinigt: Dichlormethan wird über Kaliumcarbonat destilliert und über Calciumhydrid absolutiert. Toluol und Hexan werden über Natrium absolutiert, Et₂O, THF und DME über Natrium/Benzophenonketyl. Dimethylformamid wird i. Vak. von Ninhydrin destilliert, anschließend i. Vak. über Calciumhydrid absolutiert und unter Argonatmosphäre in abgedunkelten Gefäßen aufbewahrt. Acetonitril und Chloroform werden über P₂O₅ getrocknet. Die Trocknung von Methanol erfolgt durch Destillation von Magnesiummethanolat, das *in situ* durch Reaktion mit Magnesiumspänen hergestellt wird. Das Magnesium wird durch Zugabe einiger Iodkristalle aktiviert. Ethylenglykol wird durch fraktionierte Destillation von Natriumsulfat vorgetrocknet und die Hauptfraktion anschließend nach Zusatz von Natrium erneut i. Vak. destilliert, wobei Ethylenglykol mit kon-

stanter Siedetemperatur von 95 °C/25 mbar übergeht. Allylalkohol und *n*-Butanol werden von Kaliumcarbonat und *tert*-Butanol wird von Calciumhydrid destilliert. Dimethylsulfoxid wird über Nacht mit Calciumhydrid gerührt und anschließend durch fraktionierte Vakuumdestillation absolutiert.

Lösungsmittel zur Extraktion, Kristallisation und Chromatographie werden in der Qualität „technisch“ bezogen und vor Gebrauch destilliert. Die verwendete Erdölfraktion „Petrolether“ (PE) hat einen Siedebereich von 40-60 °C. Bei dem für Chromatographie verwendeten Hexan handelt es sich um ein Alkangemisch mit eng begrenztem Siedebereich.

Säulenchromatographie: Als stationäre Phase für präparative Säulenchromatographie wird Kieselgel 60 der Firma MACHEREY-NAGEL verwendet. Für Atmosphärendruck-Chromatographie beträgt die Korngröße 63-200 μm (70-230 mesh), für Flash-Chromatographie 40-63 μm (230-400 mesh). Die Dimensionen der jeweils verwendeten Säule (Durchmesser \times Länge) werden angegeben.

Dünnschichtchromatographie: Als stationäre Phase wird Kieselgel 60 auf Aluminiumträger mit Fluoreszenz-Indikator F₂₅₄ der Firma MERCK verwendet. Die Detektion erfolgt unter UV-Licht bei 254 nm, sowie durch Anfärbung mit Ninhydrin-Lösung (5 %ig in EtOH) oder Ammoniumheptamolybdat/Cer(IV)sulfat-Reagenz (10.0 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4 H₂O, 0.4 g Ce(SO₄)₂, 5.4 mL konz. H₂SO₄, 180 mL H₂O).

NMR-Spektroskopie: Proben werden i. d. R. bei 298 K als Lösung in CDCl₃ unter Zusatz des internen Standards Tetramethylsilan (¹H und ¹³C: 0.00 ppm) vermessen. Alternativ erfolgt die Messung in DMSO-d₆ (Standard: DMSO-CH₃, ¹H: 2.50 ppm, ¹³C: 39.52 ppm), Aceton-d₆ (Standard: Aceton-CH₃, ¹H: 2.05 ppm, ¹³C: 29.84 ppm) oder D₂O (Standard: H₂O, ¹H: 4.79 ppm).^[307] Die Messungen werden mit folgenden Geräten durchgeführt: BRUKER ARX 250 (¹H: 250 MHz, ¹³C: 63 MHz), BRUKER DRX 500 (¹H: 500 MHz, ¹³C: 126 MHz, ³¹P: 202 MHz), BRUKER AVANCE 600 (¹H: 600 MHz, ¹³C: 151 MHz). Zur vollständigen Signalzuordnung werden zusätzlich 2D-Spektren (¹H, ¹³C-HMQC und ¹H, ¹H-COSY) sowie DEPT-135-Spektren aufgenommen.

IR-Spektroskopie: Die Messung erfolgt an einem Fourier-Transformations-Infrarotspektrometer des Typs FT/IR-410 der Firma JASCO. Feststoffe werden als Pressling in KBr, flüssige Proben als Film zwischen NaCl-Platten vermessen.

Massenspektrometrie: EI- und CI-Massenspektren werden mit einem Magnetsektorfeld-Massenspektrometer vom Typ AUTOSPEC X der Firma VACUUM GENERATORS aufgenommen. Das Gerät ist mit einer Standard-EI- bzw. CI-Quelle ausge-

stattet. Proben werden über eine Schubstange in Aluminiumtiegeln eingeführt. Die Beschleunigungsspannung beträgt 8 kV im EI-Modus und 6 kV im CI-Modus. ESI-Massenspektren werden mit einem Ionenfallen-Massenspektrometer vom Typ ESQUIRE 3000 der Firma BRUKER DALTONIK gemessen. Das Gerät ist mit einer Standard-ESI-Quelle ausgestattet. Die Proben werden direkt über eine Spritzenpumpe als Lösung in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ oder Acetonitril eingeführt. Als Zerstäubungs- und Trockengas dient Stickstoff, als Kollisionsgas für MS^n -Experimente wird Helium verwendet. Die Experimente zur Massenfeinbestimmung (HRMS) werden mit einem FT-ICR-Massenspektrometer des Typs APEX III der Firma BRUKER DALTONIK mit externer (Nano-)ESI-Ionenquelle durchgeführt. Als Zerstäubungs- und Trockengas dient auch hier Stickstoff. MALDI-ToF-Massenspektren werden mit dem Gerät VOYAGER DE der Firma PE BIOSYSTEMS aufgenommen (Flugrohrlänge: 1.2 m). Die Messung erfolgt durch Ionisation mittels eines Stickstofflasers (Wellenlänge 337 nm, Pulsbreite 3 ns, Wiederholungsrate 3 Hz) unter Verwendung der Matrixsubstanz 2,4-Dihydroxybenzoesäure (Beschleunigungsspannung: 20 kV, Mittelung über 50 Laserschüsse, geräteinterne Standardkalibrierung).

Polarimetrie: Spezifische Drehwerte werden bei Raumtemperatur mit einem Digitalpolarimeter des Typs DIP-360 der Firma JASCO ermittelt. Die Messung erfolgt in einer Quarzglasküvette der Länge $l = 1$ dm bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linienmittel). Angegeben ist die Konzentration c [g/100 mL] des Analyten im jeweiligen Lösungsmittel. Der spezifische Drehwert $[\alpha]_D^{RT}$ [10^{-1} deg $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$] wird nach der folgenden Formel aus dem arithmetischen Mittel $\bar{\alpha}_m$ [deg] von mindestens 10 Einzelmesswerten berechnet:

$$[\alpha]_D^{RT} = \frac{\bar{\alpha}_m \cdot 100}{l \cdot c}$$

Schmelzpunkte werden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur vom Typ MELTING POINT B-540 der Firma BÜCHI ermittelt. Die Messung erfolgt in offenen Kapillaren (Durchmesser 1 mm). Die Messwerte sind unkorrigiert.

Analytische RP-HPL-Chromatographie: Verwendet wird eine analytische HPLC-Geräteeinheit der Firma THERMO SEPARATION PRODUCTS (Controller: SN 4000, Pumpe: P 4000, Autosampler: AS 100, UV-Detektor: UV 6000 LP). Die Detektion erfolgt durch UV-Absorptionsmessung bei einer Wellenlänge von 220 oder 254 nm.

Vorsäule: PHENOMENEX Vydac High Performance Protein and Peptide C18.

Säule: PHENOMENEX Jupiter C18, Korngröße $5 \mu\text{m}$, $4.6 \text{ mm (ID)} \times 250 \text{ mm}$.

Eluent A: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$ 95:5:0.1 v/v/v.

Eluent B: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$ 5:95:0.1 v/v/v.

Methode 1:

Flußrate: 1 mL/min

0–3 min		100 % A	0 % B
3–35 min	→	0 % A	100 % B
35–40 min	→	100 % A	0 % B

Methode 2:

Flußrate: 1 mL/min

0–3 min		90 % A	10 % B
3–35 min	→	0 % A	100 % B
30–40 min		0 % A	100 % B
40–45 min	→	90 % A	10 % B

Chirale analytische HPL-Chromatographie: Geräte s.o.**Säule:** DAICEL Chiralpak AD, Korngröße 10 μm , 4.6 mm (ID) \times 250 mm.**Methode 3:** Hexan/2-Propanol 9:1 v/v, Flußrate: 1 mL/min.**Präparative RP-HPL-Chromatographie:** Verwendet wird eine präparative HPLC-Geräteeinheit der Firma MERCK-HITACHI (Controller: D-7000, Pumpe: L7150, UV-Vis-Detektor: L7420). Die Detektion erfolgt durch UV-Absorptionsmessung bei einer Wellenlänge von 220 nm.**Säule:** PHENOMENEX Jupiter C18, Korngröße 10 μm , 21.2 mm (ID) \times 250 mm.**Methode 4:** (Eluenten A und B siehe analytische HPLC.)

Flußrate: 10 mL/min

0–5 min		100 % A	0 % B
5–35 min	→	0 % A	100 % B
35–40 min		0 % A	100 % B
40–45 min	→	100 % A	0 % B

Gas-Chromatographie: Verwendet wird ein Gaschromatograph des Typs GC-17A mit Autosampler AOC-20i der Firma SHIMADZU. Als Trägergas wird Wasserstoff eingesetzt. Die Detektion erfolgt durch einen Flammenionisations-Detektor (FID); Detektortemperatur: 300 °C; Injektortemperatur: 280 °C.**Säule:** HEWLETT-PACKARD HP-5MS, 0.2 mm (ID) \times 25 m, Filmdicke 0.35 μm .**Methode:**

Flußrate: 0.4 mL/min

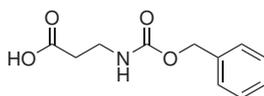
Temperaturprogramm:	0–2 min	60 °C	
	2–16 min	60 °C	→ 270 °C ($\Delta\vartheta = 15$ °C/min)
	16–30 min	270 °C	

11. β^2 -Aminosäure-Synthesen

11.1. 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one

11.1.1. Synthese racemischer 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one

11.1.1.1. 3-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure (**197**)



$$M = 223.23 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$$

Zu einer eisgekühlten Lösung von 3-Aminopropionsäure (26.7 g, 300 mmol) in wässriger 1 N NaOH-Lsg. (300 mL) wird tropfenweise Benzylchlorformiat (47.1 mL, 57.0 g, 334 mmol, 1.1 Äq.) gegeben, gefolgt von weiterer 1 N NaOH-Lsg. (335 mL). Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Nach Extraktion der basischen Mischung ($\text{pH} \geq 10$) mit Et_2O ($3 \times 100 \text{ mL}$) wird die wässrige Phase mit konz. Salzsäure angesäuert ($\text{pH} \leq 2$) und nachfolgend mit CH_2Cl_2 ($4 \times 200 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Umkristallisation aus EtOAc (100 mL) ergibt **197** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 59.10 g (89 %).

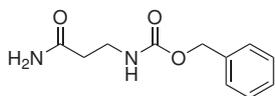
Schmp.: 104-106 °C (Lit.^[308] 103-105 °C, EtOAc/Petrolether).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.40 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 3.23 (m, 2H, C^βH_2), 5.02 (s, 2H, CH_2Ph), 7.22-7.40 (m, 6H, C^{ar}H u. NH), 12.18 (s, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (63 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 34.4 ($\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 36.8 (C^βH_2), 65.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 127.9, 128.01, 128.04 (C^{ar}H), 137.3 (C^{ar}), 156.4 (NHCO_2), 173.1 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3334 s, 2953 m, 1684 vs, 1537 s, 1479 w, 1465 w, 1454 w, 1439 m, 1422 m, 1368 w, 1322 s, 1295 m, 1263 s, 1219 s, 1140 m, 1094 m, 1027 s, 963 m, 908 w, 842 w, 803 w, 779 m, 753 s, 729 s, 697 s.

11.1.1.2. 3-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäureamid (215)



$$M = 222.24 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$$

Die Carbonsäure **197** (64.4 g, 288 mmol) wird in abs. THF (250 mL) gelöst, mit Et_3N (40.2 mL, 29.1 g, 288 mmol) versetzt und die Lösung im Eis-/Kochsalzbad auf -15°C gekühlt. Ethylchlorformiat (27.63 mL, 31.4 g, 289 mmol) wird zugetropft und die Reaktionsmischung 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 25 %ige wässrige Ammoniak-Lsg. (80 mL, 3.7 Äq.) zugetropft und die Mischung über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der feste Rückstand aus EtOH/ H_2O (200 mL, 2:1 v/v) umkristallisiert. Trocknung im Exsikkator über P_2O_5 ergibt **215** als farblosen, kristallinen Feststoff.

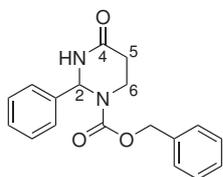
Ausbeute: 36.38 g (57 %).

Schmp.: 165-168 $^\circ\text{C}$ (Lit.^[309] 164 $^\circ\text{C}$, EtOH).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 3.21 (m, 2H, C^βH_2), 5.02 (s, 2H, CH_2Ph), 6.80, 7.19 (2 \times br m, je 1H, NH), 7.26-7.40 (m, 6H, C^{ar}H u. NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (63 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 35.3 ($\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 37.0 (C^βH_2), 65.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 127.67, 127.69, 128.3 (C^{ar}H), 137.2 (C^{ar}), 156.0 (NHCO_2), 172.4 (CONH_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3370 s, 3336 s, 3200 s, 3060 w, 3029 w, 2978 w, 2957 w, 2906 w, 1691 vs, 1647 s, 1621 s, 1538 s, 1465 w, 1453 m, 1436 s, 1380 w, 1358 m, 1291 s, 1242 s, 1144 m, 1118 m, 1035 s, 965 w, 910 w, 888 w, 838 w, 781 m, 752 m, 726 m, 697 s.

11.1.1.3. *rac*-4-Oxo-2-phenyltetrahydropyrimidin-1-carbonsäurebenzylester (*rac*-218)

$$M = 310.35 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$$

Methode 1:

215 (0.50 g, 2.25 mmol) wird in abs. Toluol (50 mL) suspendiert, mit Benzaldehyd-Dimethylacetal (0.40 mL, 0.41 g, 2.70 mmol, 1.2 Äq.) und einer katalytischen Menge *p*-TsOH versetzt und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmischung i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand in EtOAc (200 mL)

aufgenommen. Die organische Lösung wird mit 5 %iger KHSO_4 -Lsg., 10 %iger NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lösung (je 40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (3×20 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v) ergibt **rac-218** als hellgelbes, halbfestes Öl.

Ausbeute: 0.49 g (73 %).

Methode 2:

215 (1.00 g, 4.50 mmol) wird in abs. CH_2Cl_2 (50 mL) suspendiert und die Mischung nach Zugabe von Benzaldehyd-Dimethylacetal (0.80 mL, 0.81 g, 5.33 mmol) im Eisbad gekühlt. Anschließend wird langsam $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.13 mL, 1.30 g, 9.19 mmol) zugetropft. Das Edukt löst sich innerhalb weniger Minuten vollständig. Die klare gelbe Reaktionslösung wird über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Nach Zugabe von 5 %iger NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) entfärbt sich die Reaktionslösung unter Gasentwicklung. Die organische Phase wird nacheinander mit 5 %iger KHSO_4 -Lsg., 5 %iger NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen (jeweils 20 mL), anschließend über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Das erhaltene gelbe Öl wird im HV getrocknet. Kristallisation aus EtOAc/PE (15 mL, 1:2 v/v) ergibt **rac-218** als farblosen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 1.20 g (86 %).

Schmp.: 96-98 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.31 (ddd, $J = 17.3, 5.2, 2.9$ Hz, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 2.52 (ddd, $J = 17.4, 10.9, 7.0$ Hz, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 3.08 (ddd, $J = 13.8, 11.1, 4.9$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 4.02 (m, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 5.18 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 5.26 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 6.66 (br m, 1H, C^2H), 7.27-7.41 (m, 10H, C^{ar}H), 8.06 (br m, 1H, NH).

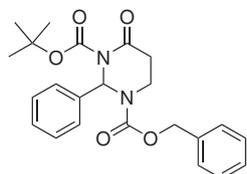
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 31.3 (C^5H_2), 36.0 (C^6H_2), 65.4 (C^2H), 68.1 (CH_2Ph), 126.2, 128.1, 128.4, 128.6, 128.8 (C^{ar}H), 135.9, 139.1 (C^{ar}) 154.5 (CO_2Bn), 170.7 (C^4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3208 m, 3056 w, 3035 w, 2965 w, 1718 s, 1671 vs, 1493 w, 1474 m, 1453 s, 1424 s, 1397 w, 1351 w, 1334 w, 1313 w, 1273 s, 1214 w, 1193 w, 1179 m, 1104 s, 1069 w, 1035 w, 992 m, 974 m, 933 w, 910 w, 851 w, 812 w, 765 w, 752 m, 740 m, 696 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	333.1205	333.1215	$[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]^+$
$m/z =$	643.2517	643.2500	$[(\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3)_2+\text{Na}]^+$

11.1.1.4. *rac*-4-Oxo-2-phenyldihydropyrimidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-*tert*-butylester (*rac*-219)



$$M = 410.46 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$$

Zu einer Lösung von *rac*-218 (1.02 g, 3.29 mmol) und 4-DMAP (40 mg, 0.33 mmol) in abs. CH_3CN (30 mL) wird eine Lösung von Boc_2O (0.86 g, 3.94 mmol, 1.2 Äq.) in abs. CH_3CN (9 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und dann zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in einer Mischung aus EtOAc (75 mL) und 5 %iger KHSO_4 -Lsg. (25 mL) aufgenommen. Nach Durchmischung und Phasentrennung wird die organische Phase mit 5 %iger KHSO_4 -Lsg., 5 %iger NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. (je 20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingengt. Reinigung des öligen Rückstandes durch Flash-Chromatographie (Eluent: EtOAc/PE 1:3 v/v + 0.5 Vol.-% AcOH) ergibt *rac*-219 als hellgelbes, hochviskoses Öl.

Ausbeute: 1.28 g (95 %).

HPLC: $t_R = 31.3$ min (Methode 1).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.36 (m, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 2.55 (br m, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 3.43 (m, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 3.89 (br m, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 5.23 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 5.29 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 7.14-7.41 (m, 10H, C^{ar}H), 7.53 (br m, 1H, C^2H).

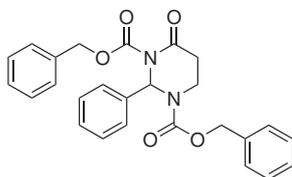
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 27.9/28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.1/38.4 (C^5H_2), 38.2 (C^6H_2), 67.7 (C^2H), 68.1 (CH_2Ph), 84.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.3, 128.0 (2 überlappende Signale), 128.4, 128.6, 129.1 (C^{ar}H), 135.9, 138.3 (C^{ar}), 150.5, 154.4/155.3 ($\text{C}=\text{O}_2\text{Bn}$), 168.6 (C^4).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089 m, 3063 m, 3032 m, 2980 s, 1778 s, 1718 vs, 1602 w, 1586 w, 1496 m, 1452 m, 1410 s, 1369 s, 1292 s, 1149 s, 1117 m, 1080 w, 1053 w, 1031 w, 1001 m, 911 w, 858 m, 808 w, 791 w, 767 m, 735 m, 698 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	465.1992	465.1983	$[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$
$m/z =$	907.4101	907.4127	$[(\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{CH}_3\text{OH})_2 + \text{Na}]^+$

11.1.1.5. *rac*-4-Oxo-2-phenyldihydropyrimidin-1,3-dicarbon säuredibenzylester (*rac*-220)



$$M = 444.48 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$$

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von *rac*-218 (1.00 g, 3.22 mmol) in abs. THF (20 mL) wird langsam *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 2.20 mL, 3.52 mmol, 1.1 Äq.) getropft und die Reaktionslösung 30 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Benzylchlorformiat (0.50 mL, 0.61 g, 3.55 mmol, 1.1 Äq.) in abs. THF (8 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird unter Rühren über Nacht auf RT erwärmt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (30 mL) wird die wässrige Phase mit EtOAc ($3 \times 30 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Eluent: EtOAc/Hexan 1:3 v/v + 0.5 Vol.-% AcOH) ergibt *rac*-220 als hochviskoses, farbloses Öl.

Ausbeute: 1.26 g (88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.39 (ddd, $J = 16.9, 8.9, 7.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 2.55 (br m, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 3.44 (m, br, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 3.89 (m, br, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 5.08-5.28 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 7.15-7.42 (m, 15 H, C^{ar}H), 7.64 (br m, 1H, C^2H).

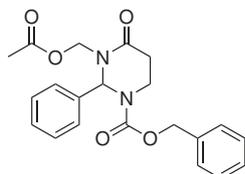
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 33.1 (C^5H_2), 38.2 (C^6H_2), 68.0 (C^2H), 68.2, 69.0 (CH_2Ph), 125.3, 128.0, 128.4, 128.6, 129.1 (C^{ar}H), 135.0, 135.8, 137.9 (C^{ar}), 152.3, 154.4/155.2 (CO_2N), 168.4 (C^4).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 w, 3032 w, 2957 w, 1783 s, 1722 vs, 1586 w, 1497 m, 1453 m, 1411 s, 1376 s, 1281 s, 1240 s, 1157 w, 1117 m, 1064 w, 1030 w, 1002 m, 915 w, 851 w, 800 w, 738 m, 698 s.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 445.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5]^+$: 445.2).

11.1.2. Synthese enantiomerenreiner 2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-one

11.1.2.1. *rac*-3-Acetoxymethyl-4-oxo-2-phenyltetrahydropyrimidin-1-carbonsäurebenzylester (*rac*-228)



$$M = 382.41 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$$

Eine Suspension von ***rac*-218** (2.00 g, 6.44 mmol) und K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol) in EtOH (25 mL) wird mit wässriger Formaldehydlösung (37 %ig, 1.21 mL, 16.10 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h zum Rückfluß erhitzt, wobei das Edukt in Lösung geht, und anschließend 2.5 d bei RT gerührt. Das enthaltene EtOH wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit CH_2Cl_2 (100 mL) versetzt. Die Mischung wird mit ges. NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Filtration über Kieselgel (3×3 cm, Eluent: 250 mL EtOAc/Hexan 3:1 v/v) und Trocknung im HV ergibt das Hydroxymethylierungsprodukt ***rac*-227** in Form eines farblosen, hochviskosen Öls.¹

Das Rohprodukt ***rac*-227** (2.06 g) wird in abs. CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und nacheinander mit Et_3N (1.64 mL, 1.19 g, 11.76 mmol, 2.0 Äq.), Essigsäureanhydrid (1.11 mL, 1.20 g, 11.76 mmol, 2.0 Äq.) und 4-DMAP (72 mg, 0.59 mmol, 0.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 3 h bei RT gerührt, dann in H_2O und Et_2O (je 75 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 %iger KHSO_4 -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung des Rückstands durch Flash-Chromatographie (4×30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v) ergibt ***rac*-228** als farbloses, hochviskoses Öl, das beim Stehen über einen längeren Zeitraum kristallisiert.

Ausbeute: 1.75 g (71 % über 2 Stufen).

HPLC: $t_R = 25.5$ min (Methode 1).

¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.96 (br s, 3H, CH_3), 2.49 (ddd, $J = 17.6, 5.6, 3.8$ Hz, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 2.67 (br m, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 3.20 (br m, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 3.97 (br

¹ Im Rohprodukt enthaltene Reste des nicht umgesetzten Edukts ***rac*-218** können erst nach Acetylierung chromatographisch abgetrennt werden.

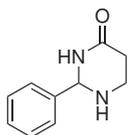
m, 1H, C⁶H^AH^B), 5.11 (br m, 1H, CH^AH^BOAc), 5.22-5.31 (br m, 2H, CH₂Ph), 5.79 (br m, 1H, CH^AH^BOAc), 6.88 (br m, 1H, C²H), 7.23-7.41 (m, 10H, C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 20.7 (CH₃), 31.2/31.4 (C⁵H₂), 36.1/36.4 (C⁶H₂), 68.2 (CH₂Ph), 68.3 (CH₂OAc), 69.8 (C²H), 126.4, 128.5, 128.7, 128.99/128.02 (C^{ar}H), 135.8, 137.2 (C^{ar}), 153.8/154.6 (CO₂Bn), 170.7 (C⁴), 170.7 (CH₃CO₂).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063 w, 3033 w, 2961 w, 1743 s, 1709 vs, 1678 vs, 1496 w, 1461 m, 1422 s, 1363 w, 1313 w, 1272 w, 1243 s, 1200 s, 1134 m, 1101 w, 1019 s, 958 m, 914 w, 843 w, 795 w, 759 w, 701 s.

MS (ESI, Kationen-Modus): m/z = 405.2 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₂₁H₂₂N₂O₅+Na]⁺: 405.1), 786.7 [2M+Na]⁺ (berechnet für [(C₂₁H₂₂N₂O₅)₂+Na]⁺: 787.3).

11.1.2.2. *rac*-2-Phenyltetrahydropyrimidin-4-on (*rac*-229)



$$M = 176.22 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$$

Eine Lösung von *rac*-218 (1.00 g, 3.22 mmol) in abs. THF (50 mL) wird mit Pd/C-Katalysator (10 % Pd, 0.10 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wird im Argonstrom desoxygeniert und anschließend 3 h unter H₂-Atmosphäre (1 bar, Ballon) bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch eine dünne Celite[®]-Schicht filtriert und das klare, farblose Filtrat zur Trockne eingeeengt. Umkristallisation aus EtOAc/Hexan (40 mL, 3:1 v/v) ergibt *rac*-229 als farblosen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 0.53 g (93 %).

Schmp.: 134-135 °C.

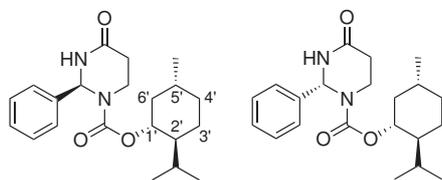
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.12 (ddd, J = 17.1, 4.8, 4.8 Hz, 1H, C⁵H^A-H^B), 2.21 (ddd, J = 17.1, 8.2, 6.5 Hz, 1H, C⁵H^AH^B), 2.76-2.92 (m, 3H, C⁶H₂NH), 5.18 (br m, 1H, C²H), 7.29-7.41 (m, 5H, C^{ar}H), 8.01 (s, 1H, C(O)NH).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 32.3 (C⁵H₂), 39.8 (C⁶H₂), 69.7 (C²H), 126.9, 127.8, 128.1 (C^{ar}H), 141.8 (C^{ar}), 169.6 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3466 w, 3291 s, 3152 m, 2949 w, 2883 w, 2810 w, 1649 vs, 1604 vs, 1475 s, 1455 w, 1408 m, 1346 m, 1325 m, 1298 m, 1284 m, 1239 m, 1204 w, 1190 w, 1125 m, 1085 w, 1046 m, 1006 m, 929 w, 914 w, 842 s, 806 m, 759 m, 709 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
m/z =	199.0840	199.0842	[C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O+Na] ⁺
m/z =	375.1785	375.1797	[(C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O) ₂ +Na] ⁺

11.1.2.3. (*R*)- und (*S*)-4-Oxo-2-phenyltetrahydropyrimidin-1-carbonsäure-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylester (231a/b)



$$M = 358.47 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$$

Eine Mischung von **rac-229** (1.44 g, 8.17 mmol) und NaHCO_3 (2.06 g, 24.52 mmol, 3 Äq.) wird in Dioxan/ H_2O (60 mL, 1:1 v/v) aufgenommen und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von (1*R*)-(-)-Menthylchlorformiat (2.10 mL, 2.15 g, 9.84 mmol, 1.2 Äq.) wird die Reaktionsmischung innerhalb von 24 h unter Rühren auf RT erwärmt. Die Mischung wird mit H_2O (50 mL) verdünnt und anschließend mit Et_2O ($4 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 5%iger KHSO_4 -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie ($4 \times 35 \text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 v/v) und Trocknung im HV ergibt **231a/b** als farblosen, erstarrten Schaum nach Trocknung im HV.

Ausbeute: 2.93 g (quant.) des Diastereomerenmischungs.

Durch fraktionierte Kristallisation aus Toluol/Hexan (25 mL, 1:4 v/v, 16 h, 2°C) kann eines der beiden Diastereomere (0.48 g, 16%) in Form eines mikrokristallinen, farblosen Feststoffes optisch rein erhalten werden. Bei längerer Dauer der Kristallisation aus einem $\text{EtOAc}/\text{Hexan}$ -Gemisch wird neben dem reinen Diastereomer auch ein 1:1-Diastereomerenmisch in Form farbloser, plättchenförmiger Kristalle erhalten. Die folgenden physikalischen Daten beziehen sich auf die diastereomerenreine Kristallfraktion.

Schmp.: $94\text{--}96^\circ\text{C}$.

$$[\alpha]_D^{RT} = -135.2 \quad (c = 1.00 \text{ in } \text{CHCl}_3).$$

HPLC: $t_R = 31.3 \text{ min}$ (Methode 1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.81 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, $\text{C}^{5'}\text{HCH}_3$), 0.87 (m, 1H, $\text{C}^{4'}\text{H}^A$), 0.90 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (m, 1H, $\text{C}^{6'}\text{H}^A$), 1.09 (dm, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{3'}\text{H}^A$), 1.41 (m, 1H, $\text{C}^{2'}\text{H}$), 1.53 (m, 1H, $\text{C}^{5'}\text{HCH}_3$), 1.67-1.73 (m, 2H, $\text{C}^{3'}\text{H}^B$ u. $\text{C}^{4'}\text{H}^B$), 1.88 (br m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.11 (dm, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{6'}\text{H}^B$), 2.38 (ddd, $J = 17.5, 4.7, 2.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 2.58 (m, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 3.06 (ddd, $J = 13.9, 11.4, 4.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 4.03 (br m, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 4.71 (ddd, $J = 10.8, 10.8, 4.4 \text{ Hz}$, 1H, C^1H), 6.67 (m, 1H, C^2H), 6.96 (m, 1H, NH), 7.35-7.42 (m, 5H, C^{ar}H).

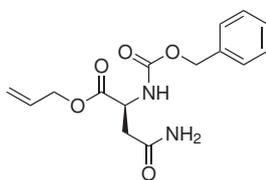
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 16.5 ($\text{C}^{5'}\text{HCH}_3$), 20.8, 22.0 (CH-

($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂), 23.6 (C^3H_2), 26.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 31.3 (C^5H), 31.4 (C^5H_2), 34.2 (C^4H_2), 35.8 (C^6H_2), 41.4 (C^6H), 47.4 (C^2H), 65.2 (C^2), 76.6 (C^1H), 126.1, 128.6, 128.8 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 139.4 (C^{ar}), 154.3 (NCO_2), 170.8 (C^4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3219 w, 2953 s, 2868 m, 1687 vs, 1661 vs, 1467 s, 1430 m, 1364 w, 1315 m, 1298 m, 1252 w, 1200 s, 1084 m, 1072 w, 1038 w, 970 m, 919 w, 825 w, 764 w, 701 m.

MS (ESI, Kationen-Modus): m/z = 359.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (berechnet für [$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$]⁺: 359.2), 381.2 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (berechnet für [$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}$]⁺: 381.2), 739.0 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺ (berechnet für [$(\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3)_2+\text{Na}$]⁺: 739.4).

11.1.2.4. (S)-2-Benzylloxycarbonylasparaginylester (233)



$$M = 306.31 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$$

Eine Mischung von *N*-Cbz-L-Asparagin (**232**, 5.00 g, 18.78 mmol) und NaHCO_3 (3.16 g, 37.56 mmol, 2 Äq.) wird im HV getrocknet, anschließend in abs. DMF (30 mL) aufgenommen, mit Allylbromid (2.43 g, 1.70 mL, 20.09 mmol) versetzt und für 48 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im HV entfernt und der Rückstand in H_2O und EtOAc (je 50 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (2 \times 50 mL), die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen (je 25 mL), über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingengt. Umkristallisation des Rückstandes aus EtOAc/Cyclohexan (40 mL, 1:1 v/v) ergibt **233** als farblosen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 3.86 g (68 %).

Schmp.: 130-131 °C.

$[\alpha]_D^{RT} = +9.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); Lit. ^[310] $+13.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.50 (dd, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 2.61 (dd, $J = 15.5, 5.7$ Hz, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 4.48 (ddd, $J = 7.8, 7.6, 6.0$ Hz, 1H, C^αH), 4.54-4.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04 (s, 2H, CH_2Ph), 5.19 (dm, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.30 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.88 (dddd, $J = 17.1, 10.5, 5.3, 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.93 (s, 1H, NH), 7.31-7.40 (m, 6H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ u. NH), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH).

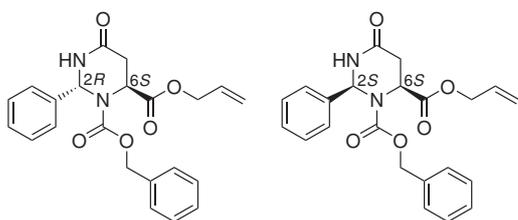
¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 36.6 ($\underline{\text{C}}^\beta\text{H}_2$), 50.7 (C^αH), 64.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 65.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 117.4 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 127.6, 127.8, 128.3 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 132.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$),

136.8 (C^{ar}), 155.8 (C(O)NH), 170.8 (C(O)NH₂), 171.3 (CO₂All).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3421 s, 3344 s, 3309 s, 3208 m, 3064 w, 2956 w, 1757 s, 1740 s, 1699 vs, 1683 s, 1663 vs, 1542 s, 1419 m, 1365 w, 1336 m, 1315 w, 1286 s, 1254 m, 1218 s, 1204 s, 1173 m, 1121 w, 1066 s, 990 m, 959 w, 935 m, 842 w, 783 w, 757 w, 733 m, 697 m, 649 m.

Die spektroskopischen Daten von **233** entsprechen den Literaturwerten.^[310]

11.1.2.5. (2*R*,6*S*)- und (2*S*,6*S*)-4-Oxo-2-phenyltetrahydropyrimidin-1,6-dicarbonsäure-6-allylester-1-benzylester (234a/b)



$$M = 394.42 \text{ g mol}^{-1} \quad C_{22}H_{22}N_2O_5$$

Eine Lösung von **233** (4.00 g, 13.04 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (120 mL) wird mit Benzaldehyd-Dimethylacetal (2.04 mL, 13.64 mmol) versetzt und unter Rühren auf –30 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam Bortrifluorid-Diethyletherkomplex (11.12 g, 9.84 mL, 78.4 mmol, 6 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf –15 °C erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird die Lösung unter Rühren in eiskalte ges. NaHCO₃-Lsg. (300 mL) gegossen. Nach dem Ende der Gasentwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 %iger KHSO₄-Lsg., 5 %iger NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (4.5 × 80 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:2 → 1:1 v/v) und anschließende Trocknung im HV ergibt die sauber getrennten Diastereomere (**2*R*,6*S*)-234a** (Fraktion 1) und (**2*S*,6*S*)-234b** (Fraktion 2) in Form farbloser, hochviskoser Öle mit einer Gesamtausbeute von 4.19 g (81 %, *dr* 64 : 36 [(**2*R*,6*S*)-234a** / (**2*S*,6*S*)-234b])).**

Physikalische Daten von (**2*R*,6*S*)-234a**:

Ausbeute: 2.69 g (52 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +12.1$ (*c* = 1.10 in CHCl₃).

HPLC: *t_R* = 27.4 min (Methode 2).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.38 (dm, *J* = 16.4 Hz, 1H, C⁵H^AH^B), 2.60 (dd, *J* = 16.4, 7.3 Hz, 1H, C⁵H^AH^B), 4.44–4.68 (br m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.96 (br m, 1H, C⁶H), 5.11 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH^AH^BPh), 5.16 (dm, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH=CH^AH^B), 5.17

(d, $J = 12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 5.25 (dm, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}^A\text{H}^B$), 5.79 (br m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, C^2H), 7.19-7.43 (m, 10H, C^{ar}H), 9.06 (br m, 1H, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 33.7 (C^5H_2), 53.7 (C^6H), 64.9 (C^2H), 65.3 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 67.2 (CH_2Ph), 117.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 125.4, 127.5, 127.9, 128.3, 128.6 (C^{ar}H), 131.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.0, 141.3 (C^{ar}), 154.2 (CO_2Bn), 167.3 (C^4), 170.5 (CO_2All).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3537 vs, 3316 br m, 3064 w, 3032 w, 2950 w, 1695 vs, 1586 w, 1496 m, 1454 s, 1409 s, 1336 s, 1184 s, 1130 w, 1072 m, 1016 m, 934 s, 844 w, 794 w, 739 m, 699 s, 610 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	417.1418	417.1408	$[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$

Physikalische Daten von **(2S,6S)-234b**

Ausbeute: 1.50 g (29 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -23.5$ ($c = 1.00$ in CHCl_3).

HPLC: $t_R = 27.1$ min (Methode 2).

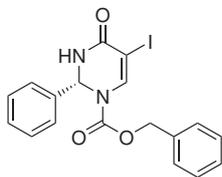
^1H -NMR (250 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.25 (dd, $J = 15.7, 10.8$ Hz, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 2.49 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H, $\text{C}^5\text{H}^A\text{H}^B$), 4.18-4.48 (br m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.82 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H, C^6H), 5.12-5.25 (m, 4H, CH_2Ph u. $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.70 (br m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.41 (br m, 1H, C^2H), 7.28-7.49 (m, 10H, C^{ar}H), 9.04 (br m, 1H, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 32.6 (C^5H_2), 53.4 (C^6H), 64.5 (C^2H), 65.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 67.5 (CH_2Ph), 118.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.0, 127.6, 128.0, 128.28, 128.35 (C^{ar}H), 131.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.0, 140.0 (C^{ar}), 154.5 (CO_2Bn), 167.8 (C^4), 169.8 (CO_2All).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3537 vs, 3290 br m, 3064 w, 2946 w, 1709 vs, 1497 m, 1453 m, 1413 m, 1308 s, 1182 s, 1088 m, 1013 w, 932 s, 878 w, 820 w, 795 w, 742 m, 698 s.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 395.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5]^+$: 395.2), 417.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$: 417.1).

11.1.2.6. (*R*)-5-Iod-4-oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-carbonsäurebenzylester (**236**)



$$M = 434.23 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_3$$

Eine Lösung des Allylesters **234a** (317 mg, 0.80 mmol) in abs. THF (8 mL) wird mit Morpholin (0.14 mL, 1.61 mmol, 2.0 Äq.) versetzt, gefolgt von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (93 mg, 0.08 mmol, 10 mol%) als Lösung in abs. THF (2 mL). Die Reaktionslösung wird 1 h bei RT gerührt und daraufhin zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) aufgenommen und mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 5 %iger KHSO_4 -Lsg. angesäuert und anschließend mit EtOAc (1×100 mL und 2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im HV wird die Carbonsäure **235** als weißer, fester Schaum erhalten.

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[186] wird **235** (285 mg, ca. 0.80 mmol) gemeinsam mit DIB (518 mg, 1.61 mmol, 2.0 Äq.) und Iod (204 mg, 0.80 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (16 mL) suspendiert. Die dunkelrote Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.20 mL, 0.23 g, 1.63 mmol, 2.0 Äq.) wird die Mischung nochmals 1 h bei RT gerührt und dann mit CH_2Cl_2 (25 mL) verdünnt. Das Gemisch wird mit 5 %iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (2×25 mL), 5 %iger NaHCO_3 -Lsg. (1×25 mL) und ges. NaCl -Lsg. (1×25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (3×30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v) ergibt **236** als hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 203 mg (58 % über 2 Stufen).

Umkristallisation aus EtOAc ergibt **236** in Form farbloser Kristalle.

Schmp.: 196-197 °C.

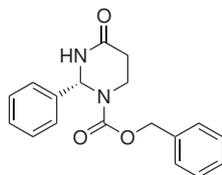
$[\alpha]_D^{RT} = -183.5$ ($c = 1.02$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 5.32 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 6.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, C^2H), 7.25-7.45 (m, 10H, C^{ar}H), 7.92 (s, 1H, C^6H), 8.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 65.6 (C^2H), 68.7 (CH_2Ph), 74.4 (C^5), 125.5, 128.2, 128.49, 128.55, 128.66, 128.72 (C^{ar}H), 135.3, 139.1 (C^{ar}), 140.7 (C^6H), 150.5 (CO_2Bn), 159.5 (C^4).

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	457.0031	457.0019	$[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_3+\text{Na}]^+$

11.1.2.7. (*R*)-4-Oxo-2-phenyltetrahydropyrimidin-1-carbonsäurebenzylester
(*R*)-218)



$$M = 310.35 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$$

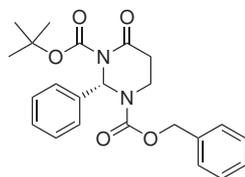
Eine Mischung aus **236** (113 mg, 0.26 mmol) und $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (193 mg, 0.78 mmol, 3.0Äq.) wird unter Argonatmosphäre in abs. THF und abs. MeOH (5 mL, 1:1 v/v) aufgenommen und im Eisbad gekühlt. Zu dem heterogenen Gemisch wird NaBH_4 (89 mg, 2.35 mmol, 9 Äq.) in einer Portion zugegeben, woraufhin unter heftiger Gasentwicklung Ni_2B als schwarzer Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird im verschlossenen Kolben mit Gummiseptum und Druckausgleichsballon 10 min bei RT gerührt, dann mit EtOAc (50 mL) verdünnt und durch Celite® filtriert. Der Filtrationsrückstand wird portionsweise mit EtOAc (100 mL) gewaschen und die vereinigten Filtrate werden zur Trockne eingengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (1 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v → 2:1 v/v + 0.5 Vol.-% AcOH), sowie Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV ergibt (*R*)-**218** als farbloses, hochviskoses Öl.

Ausbeute: 62 mg (77 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -110.0 \text{ (c = 0.84 in CHCl}_3\text{)}.$$

Die spektroskopischen Daten von (*R*)-**218** entsprechen denen des Racemats (vgl. S. 176f).

11.1.2.8. (*S*)-4-Oxo-2-phenyldihydropyrimidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-*tert*-butylester (*S*)-219)



$$M = 410.46 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$$

Die Synthese von (*S*)-**219** erfolgt analog zu der in Abschnitt 11.1.1.4 auf Seite 178 beschriebenen Synthese der racemischen Substanz. Ausgangssubstanz ist (*R*)-**218**.

$$[\alpha]_D^{RT} = -1.2 \text{ (c = 1.20 in CHCl}_3\text{)}.$$

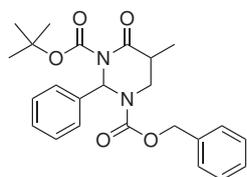
Die spektroskopischen Daten von (*S*)-**219** entsprechen denen des Racemats (vgl. S. 178).

11.1.3. Diastereoselektive Alkylierung

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV-1)

Zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von **219** (0.25 g, 0.61 mmol) in abs. THF (10 mL) wird langsam LiHMDS-Lösung (1.06 M in THF, 0.63 mL, 0.67 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung 0.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Alkylhalogenids (0.67 mmol, 1.1 Äq.) in THF (4 mL) und DMPU (1 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend über Nacht (15-18 h) bei $-55\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (10 mL) wird die Reaktion beendet. Nach Erwärmung auf RT und Zugabe von H_2O (10 mL) wird die wässrige Mischung mit EtOAc ($3 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 5%iger KHSO_4 -Lsg., 5%iger NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen (je 15 mL), über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Eluent: EtOAc/Hexan 1:3 v/v) und Trocknung im HV ergibt das Alkylierungsprodukt.

11.1.3.1. *rac*-(*cis*)-5-Methyl-4-oxo-2-phenyldihydropyrimidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-*tert*-butylester (*rac*-237a)



$$M = 424.49\text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$$

Umsetzung von *rac*-**219** mit Methyljodid gemäß AAV-1 ergibt *rac*-**237a** als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.25 g (97 %); *dr* = 95.0 : 5.0 ($^1\text{H-NMR}$).

HPLC: $t_R = 33.7\text{ min}$. (Methode 1).

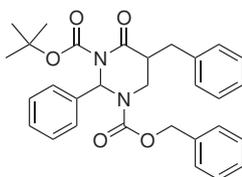
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.06 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H, C^5HCH_3), 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.41 (m, 1H, C^5H), 3.48 (m, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 3.66 (dd, $J = 12.0, 7.8\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 5.23 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 5.29 (d, $J = 12.2\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 7.18-7.43 (m, 10H, C^{ar}H), 7.61 (br s, 1H, C^2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 13.0 (C^5HCH_3), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.1 (C^5), 46.1/46.4 (C^6), 67.3/67.4 (C^2), 68.0/68.1 (CH_2Ph), 84.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.9, 128.0, 128.3, 128.6, 129.2 (C^{ar}H), 136.0, 138.5/138.6 (C^{ar}), 150.9/151.1, 154.4/155.4 (NCO_2), 171.2/171.3 (C^4).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089 w, 3063 w, 3032 m, 2980 s, 2936 m, 2890 w, 1780 s, 1716 vs, 1602 w, 1586 w, 1496 m, 1450 s, 1410 s, 1369 s, 1283 s, 1251 s, 1148 s, 1096 m, 1031 w, 985 m, 965 m, 924 w, 852 m, 769 m, 737 m, 698 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	447.1889	447.1877	$[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$

11.1.3.2. *rac*-(*cis*)-5-Benzyl-4-oxo-2-phenyldihydropyrimidin-1,3-dicarbon säure-1-benzylester-3-*tert*-butylester (*rac*-237b)



$$M = 500.59 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$$

Umsetzung von *rac*-219 mit Benzylbromid gemäß AAV-1 ergibt *rac*-237b als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.24 g (79 %); *dr* = 97.6 : 2.4 (HPLC).

HPLC: $t_R = 36.9$ min (Methode 1).

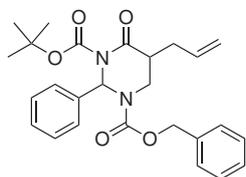
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.42/1.53 (2 s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.56 (dd, $J = 14.0, 9.5$ Hz, 1H, $\text{C}^5\text{HCH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.65 (m, 1H, C^5H), 3.24 (dd, $J = 14.1, 3.3$ Hz, 1H, $\text{C}^5\text{HCH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.43 (dd, $J = 12.2, 7.0$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 3.55 (dd, $J = 11.9, 10.5$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 5.19-5.27 (m, 2H, OCH_2Ph), 6.96-7.36 (m, 15H, C^{ar}H), 7.57 (s, 1H, C^2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 26.9/27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.4/34.6 ($\text{C}^5\text{H}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 42.8/43.0 (C^5H), 43.7 (C^6H_2), 67.2/67.4 (C^2H), 67.9/68.1 (OCH_2Ph), 84.3 ($\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 124.9/125.1, 126.5, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.06/129.12 (C^{ar}H), 135.7, 137.9/138.0, 138.3/138.4 (C^{ar}), 150.6/151.0, 154.3/155.3 (NCO_2), 170.5/170.7 (C^4).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 w, 3031 m, 2980 m, 1778 s, 1719 vs, 1603 w, 1585 w, 1496 m, 1453 m, 1409 m, 1369 m, 1291 m, 1147 s, 1120 m, 1080 w, 1030 w, 1003 w, 956 m, 916 m, 852 m, 809 w, 735 s, 698 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	523.2204	523.2190	$[\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$
$m/z =$	1023.4522	1023.4552	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$

11.1.3.3. *rac*-(*cis*)-5-Allyl-4-oxo-2-phenyldihydropyrimidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-*tert*-butylester (*rac*-237c)



$$M = 450.53 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$$

Umsetzung von *rac*-219 mit Allylbromid gemäß AAV-1 ergibt *rac*-237c als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.20 g (73 %); *dr* = 95.4 : 4.6 (HPLC).

HPLC: $t_R = 35.1$ min (Methode 1).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.38/1.53 (2 s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.12 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.39 (br m, 1H, C^5H), 2.53 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.54 (dd, $J = 12.2, 10.2$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 3.62 (dd, $J = 12.2, 8.0$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{CH}^B$), 4.92-5.03 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 5.29 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 5.64 (dddd, $J = 17.5, 9.7, 7.6, 6.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.17-7.41 (m, 10H, C^{ar}H), 7.57 (br s, C^2H).

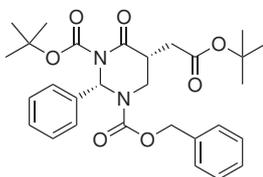
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 40.7/40.8 (C^5H), 43.4/43.9 (C^6H_2), 67.3 (C^2H), 68.0 (CH_2Ph), 84.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 117.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 125.0, 128.1, 128.4, 128.6, 129.2 (C^{ar}H), 134.3/134.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.0, 138.4 (C^{ar}), 150.7/151.0, 154.5/155.4 (NCO_2), 170.3/170.4 (C^4).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2980 m, 1779 m, 1720 vs, 1496 w, 1450 m, 1410 m, 1369 m, 1289 s, 1148 s, 1030 w, 960 w, 918 w, 851 w, 735 m, 697 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	473.2041	473.2052	$[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$
$m/z =$	923.4193	923.4220	$[(\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5)_2+\text{Na}]^+$

11.1.3.4. (2*S*,5*R*)-5-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-4-oxo-2-phenyldihydropyrimidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-*tert*-butylester ((2*S*,5*R*)-237d)



$$M = 524.61 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$$

Umsetzung von (2*S*)-219 mit Bromessigsäure-*tert*-butylester gemäß AAV-1 ergibt (2*S*,5*R*)-237d als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.30 g (94 %); *dr* = 94.6 : 5.4 (HPLC).

HPLC: $t_R = 36.1$ min (Methode 1).

$[\alpha]_D^{RT} = +26.1$ ($c = 2.15$ in CHCl_3).

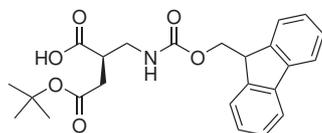
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.35/1.37 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Ester), 1.53 (br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Boc), 2.15 (dd, $J = 16.7, 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.71 (dd, $J = 16.7, 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.86 (m, 1H, C^5H), 3.57 (dd, $J = 11.8, 11.5$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 3.71 (dd, $J = 11.8, 8.0$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{H}^A\text{H}^B$), 5.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 5.29 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 7.21-7.43 (m, 10H, C^{ar}H), 7.61 (s, C^2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Boc), 34.2 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 38.0 (C^5H), 44.0/44.4 (C^6H), 67.4 (C^2H), 68.1 (CH_2Ph), 80.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Boc), 84.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Ester), 124.9, 128.0, 128.4, 128.6, 129.2 (C^{ar}H), 135.9, 138.1/138.2 (C^{ar}), 150.5/150.7, 154.4/155.3 (NCO_2), 169.6/169.7, 169.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$ u. C^4).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064 w, 3034 w, 2980 m, 2933 m, 2254 w, 1780 s, 1730 vs, 1602 w, 1586 w, 1497 w, 1451 m, 1410 s, 1369 s, 1281 s, 1147 s, 1031 w, 970 m, 914 m, 850 m, 793 w, 734 s, 697 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	547.2411	547.2396	$[\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}]^+$

11.1.4. Ringspaltung und Isolierung der β^2 -Aminosäure11.1.4.1. Fmoc-(*R*)- β^2 -hAsp(O*t*-Bu)-OH (**240**)

$$M = 425.47 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$$

Eine im Eisbad gekühlte Lösung von (**2*S*,5*R***)-**237d** (43 mg, 0.082 mmol) in THF (1.5 mL) wird mit 30 %iger wässriger H₂O₂-Lösung (0.04 mL, 0.39 mmol H₂O₂, 5.0 Äq.) versetzt. Anschließend wird eine Lösung von LiOH·H₂O (7.6 mg, 0.18 mmol, 2.2 Äq.) in H₂O (0.3 mL) langsam zugetropft und die Reaktionslösung innerhalb von 5 h unter Rühren auf RT erwärmt. Nach Zugabe von 5 %iger Na₂SO₃-Lsg. und 5 %iger NaHCO₃-Lsg. (je 2 mL) wird die Lösung 20 min gerührt und anschließend das enthaltene THF i. Vak. entfernt. Die wässrige Mischung wird durch Zugabe von H₂O (10 mL) verdünnt und nach Ansäuern mit 5 %iger KHSO₄-Lsg. (pH = 2) mit CH₂Cl₂ extrahiert (6 × 15 mL). Die vereinigten CH₂Cl₂-Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, zur Trockne eingengt und im HV getrocknet. Das Ringöffnungsprodukt **239** wird als farbloses, hochviskoses Öl erhalten. **MS** (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 542.8$ [M+H]⁺ (berechnet: 543.3); **MS** (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 541.1$ [M-H]⁻ (berechnet: 541.3), 577.2 [M+Cl]⁻ (berechnet: 577.2).

Das Rohprodukt **239** (44 mg, ca. 0.08 mmol) wird in MeOH (3 mL) gelöst und mit Pd/C-Katalysator (10 % Pd, 10 mg) versetzt. Die Mischung wird im Argonstrom desoxygeniert und anschließend über Nacht unter H₂-Atmosphäre (1 bar, Ballon) bei RT gerührt. Der überschüssige Wasserstoff wird im Argonstrom ausgetrieben, die Reaktionsmischung wird filtriert (Faltenfilter) und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in H₂O (1 mL) aufgenommen und nacheinander mit NaHCO₃ (20 mg, 0.24 mmol, 3 Äq.), FmocOSu (30 mg, 0.08 mmol, 1.1 Äq.) und Aceton (1 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt, dann auf ein Volumen von ca. 1 mL eingengt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (15 mL) verdünnt. Die wässrige Mischung wird mit Et₂O (3 × 15 mL) extrahiert, anschließend durch Zugabe von 5 %iger KHSO₄-Lsg. angesäuert und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingengt. Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (2 × 30 cm Kieselgel, Eluent: CH₂Cl₂ + 1 Vol.-% AcOH) und anschließende Lyophilisation ergibt **240** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 23 mg (67 % über 2 Stufen).

$[\alpha]_D^{RT} = -1.2$ (c = 1.00 in CHCl₃); Lit.^[170] (**ent-240**): +1.4 (c = 1.20 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.42/1.44 (2s, 9H, C(CH₃)₃), 2.38 (dd, $J = 16.9, 5.8$ Hz, 0.2H, CH^AH^BCO₂*t*-Bu), 2.46 (dd, $J = 16.6, 7.6$ Hz, 0.2H, CH^AH^BCO₂*t*-

Bu), 2.52 (dd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, 0.8H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.64 (dd, $J = 16.8, 7.7$ Hz, 0.8H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.77 (m, 0.2H, C^αH), 3.00 (m, 0.8H, C^αH), 3.29 (m, 0.4H, CH_2NH), 3.43-3.52 (m, 1.6H, CH_2NH), 4.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 0.8H, CHCH_2 , Fmoc), 4.24 (m, 0.2H, CHCH_2 , Fmoc), 4.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, CH_2 , Fmoc), 4.48 (m, 0.4H, CH_2 , Fmoc), 5.36 (m, 0.8H, NH), 6.15 (m, 0.2H, NH), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, C^{ar}H), 8.5 (s, br, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 41.7 (CH_2NH), 41.8 (C^αH), 47.2 (CH_2CH , Fmoc), 66.9 (CH_2 , Fmoc), 81.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 120.0, 124.9/125.1, 127.1/127.2, 127.7/127.8 (C^{ar}H), 141.3, 143.7/143.8 (C^{ar}), 156.6 (NHCO_2), 171.2 (CO_2tBu), 177.9 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3382 w, 2978 w, 1742 vs, 1525 w, 1450 w, 1368 w, 1259 s, 1151 m, 1151 m.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 448.2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für [$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6+\text{Na}$] $^+$: 448.2).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 424.0$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (berechnet für [$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_6$] $^-$: 424.2), 460.0 [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ (berechnet für [$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6+\text{Cl}$] $^-$: 460.2).

Die physikalischen Daten der β^2 -Aminosäure **240** befinden sich im Einklang mit denen ihres literaturbekannten Enantiomers (*S*)-Fmoc- β^2 hAsp(*Ot*-Bu)-OH (*ent*-**240**).^[170]

11.2. Evans-Auxiliar-vermittelte β^2 -Aminosäure-Synthesen

11.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

11.2.1.1. AAV-2: Acylierung des Auxiliars

Eine Lösung der funktionalisierten Carbonsäure in abs. CH_2Cl_2 (0.2 M) wird mit Thionylchlorid (5 Äq.) und DMF (2 Tropfen) versetzt und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die während der Reaktion entstehenden Gase werden über einen Blasenähler abgeleitet. Nach Abkühlung auf RT wird die Reaktionslösung i. Vak. zur Trockne eingeeengt, mit abs. Toluol (3 mL/mmol) coevaporiert und i. Vak. getrocknet (10-15 mbar, 40 °C, 30 min). Das so erhaltene Acylchlorid wird in abs. THF (2.5 mL/mmol) gelöst und ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Eine auf -78°C gekühlte Lösung des Auxiliars (*S*)- bzw. (*R*)-**242** in THF (0.2 M) wird tropfenweise mit *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 1.1 Äq.) versetzt und anschließend 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Lösung des frisch bereiteten Acylchlorids langsam zutropft und der Reaktionsansatz über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird in ges. NaHCO_3 -Lsg. (8 mL/mmol Auxiliar) gegossen und die wässrige Mischung anschließend mit Et_2O (4×4 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 5%iger KHSO_4 -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt.

11.2.1.2. AAV-3: Diastereoselektive Alkylierung

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung des acylierten Auxiliars (1.00 Äq.) in abs. THF (7 mL/mmol) wird eine Lösung von NaHMDS (2 M in THF, 1.15 Äq.) zutropft und die Reaktionslösung 30 min bei -78°C gerührt.

Zeitgleich wird getrocknetes Natriumiodid (1.10–1.25 Äq.) in abs. THF (1.5 mL/mmol) aufgenommen, mit dem entsprechenden Halogenessigsäurealkylester (1.10–1.25 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Im Verlauf der Reaktionszeit (Bromessigsäureester: 30 min, Chloressigsäureester: 2 h) fällt Natriumbromid bzw. -chlorid als farbloser, feinverteilter Feststoff aus.

Die Natriumenolat-Lösung des acylierten Auxiliars wird im Aceton/Stickstoff-Bad auf -95°C abgekühlt und die frisch bereitete Alkyliodid/Natriumhalogenid-Suspension innerhalb von 10 min zutropft. Bis zur vollständigen Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Mischung bei -78°C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (7.5 mL/mmol) wird die Mischung unter Rühren auf RT erwärmt. Eine ausreichende Menge H_2O wird zugegeben,

so daß eine klare wässrige Phase entsteht. Die Mischung wird mit Et₂O (3 mL/mmol) versetzt und nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 %iger KHSO₄-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen (je 5 mL/mmol), über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt.

11.2.1.3. AAV-4: *tert*-Butylesterspaltung

Eine Lösung des *tert*-Butylesters in CH₂Cl₂ (0.1 M) wird mit TFA (10 Äq.) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt, zweimal mit Toluol coevaporiert und die erhaltene Carbonsäure im HV getrocknet.

11.2.1.4. AAV-5: Curtius-Abbau

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung der Carbonsäure in THF (0.1 M) wird nacheinander tropfenweise mit Et₃N (1.5 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (1.4 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 min im Eisbad und anschließend 1 h ohne Eisbad gerührt. Nach erneuter Abkühlung auf 0 °C wird eine wässrige NaN₃-Lsg. (2.5 M, 2.8 Äq.) in einer Portion zugegeben und die Reaktionslösung 1 h im Eisbad gerührt. Das enthaltene THF wird i. Vak. entfernt (Badtemperatur ≤ 20 °C), der wässrige Rückstand mit H₂O (10 mL/mmol) verdünnt und mit Et₂O (4 × 6 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingengt (Badtemperatur ≤ 20 °C) und der Rückstand in abs. Toluol (10 mL/mmol) aufgenommen. Eine geringe Menge des Toluols wird i. Vak. abdestilliert (Badtemperatur ≤ 30 °C). Dann wird die Reaktionslösung unter Argonatmosphäre mit abs. *tert*-Butanol (3 mL/mmol) versetzt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird die Reaktionslösung i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt.

11.2.1.5. AAV-6: LiOOH-Abspaltung der β^2 -Aminosäuren

Eine im Eisbad gekühlte Lösung des acylierten Auxiliars in THF (8 mL/mmol) wird mit Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %ig in H₂O, 4.0 Äq. H₂O₂) versetzt, gefolgt von LiOH · H₂O (1.2 – 2.3 Äq.) als Lösung in H₂O (0.5 M). Die Reaktionslösung wird bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von 5 %iger Na₂SO₃-Lsg. und ges. NaHCO₃-Lsg. (je 10 mL/mmol) wird die Reaktionsmischung 10 min bei RT gerührt. Das enthaltene THF wird i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand mit H₂O (10 mL/mmol) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (4 × 10 mL/mmol) extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 5 %iger KHSO₄-Lsg. angesäuert (pH 2-3) und anschließend mit CH₂Cl₂ (4 × 20 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte der sauren

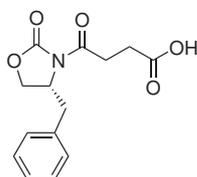
Lösung werden über MgSO_4 getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand im HV getrocknet.

11.2.1.6. AAV-7: Umschützung Boc \rightarrow Fmoc

Die *N*-Boc-geschützte Aminosäure wird in CH_2Cl_2 (6 mL/mmol) gelöst, mit Trifluoressigsäure (3 mL/mmol) versetzt und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Alle flüchtigen Bestandteile werden i. Vak. entfernt, der Rückstand wird zweimal mit Toluol coevaporiert und anschließend im HV getrocknet. Das erhaltene Ammoniumsalz wird in H_2O (10 mL/mmol) aufgenommen und nacheinander mit NaHCO_3 (4 Äq.), Fmoc-OSu (1.1 Äq.) und Aceton (10 mL/mmol) versetzt. Die anfänglich heterogene Mischung wird 4 h bei RT gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Das enthaltene Aceton wird i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (30 mL/mmol) verdünnt und mit Et_2O (3×30 mL/mmol) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 5%iger KHSO_4 -Lsg. angesäuert (pH = 2-3) und anschliessend mit EtOAc (4×70 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird im HV getrocknet.

11.2.2. β^2 -Homoasparaginsäure

11.2.2.1. (4-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-buttersäure (244) [169]



$$M = 277.27 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$$

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon [(*R*)-**242**, 2.00 g, 11.29 mmol] in abs. THF (40 mL) wird *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 7.5 mL, 12.0 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min bei -78°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Bernsteinsäureanhydrid (1.35 g, 13.49 mmol) in abs. THF (90 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren über Nacht auf RT erwärmt. Nach Zugabe von H_2O (90 mL) wird das THF i. Vak. entfernt und die verbliebene wässrige Mischung mit ges. NaHCO_3 -Lsg. auf einen pH-Wert > 9 eingestellt. Nach Extraktion mit EtOAc (2×15 mL) wird die wässrige Phase durch Zugabe von konz. Salzsäure auf einen pH-Wert < 2 eingestellt und mit CH_2Cl_2 (4×45 mL) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der ölige gelbe Rückstand im HV getrocknet. Kristallisation aus Toluol/PE (7:1 v/v, 25 mL) ergibt **244** als kristallinen, farblosen Feststoff.

Ausbeute: 3.01 g (96 %).

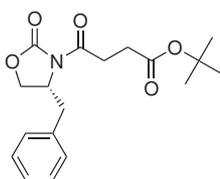
Schmp.: 56 °C (Lit.^[169] 56 °C).

$[\alpha]_D^{RT} = -63.6$ (c = 1.00 in CHCl₃; Lit.^[169] -63.6, c = 1.0 in CHCl₃).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 2.76 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂CO₂H), 2.80 (dd, $J = 13.6, 9.3$ Hz, 1H, CH^AH^BPh), 3.22-3.30 (m, 3H, NC(O)CH₂ u. CH^AH^BPh), 4.17 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.22 (dd, $J = 9.1, 7.0$ Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.68 (ddm, $J = 9.1, 7.0$ Hz, 1H, CHBn), 7.15-7.36 (m, 5H, C^{ar}H), 9.35 (m, br, 1H, CO₂H).

¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 28.1 (C(O)CH₂), 30.7 (CH₂CO₂H), 37.8 (CH₂Ph), 55.1 (CHBn), 66.4 (CH₂CHBn), 127.4, 129.0, 129.5 (C^{ar}H), 135.1 (C^{ar}), 153.4 (NCO₂), 171.7 (C(O)CH₂), 177.9 (CO₂H).

11.2.2.2. 4-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-buttersäure-*tert*-butylester (**116**)^[169]



M = 333.38 g mol⁻¹ C₁₈H₂₃NO₅

Zu einer Suspension von P₂O₅ (4.20 g, 29.59 mmol) in abs. CHCl₃ (100 mL) wird unter Argonatmosphäre eine Lösung der Carbonsäure **244** (7.50 g, 27.05 mmol) in abs. CHCl₃ (100 mL) gegeben, gefolgt von abs. *tert*-Butanol (12.70 mL, 9.92 g, 133.9 mmol, 4.5 Äq.). Die Reaktionsmischung wird im fest verschlossenen Reaktionsgefäß für 60 h bei RT gerührt und dann in 300 mL ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die klare gelbe Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt (gelbes Öl) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Eluent: EtOAc/Hexan 1:1). Kristallisation aus Et₂O/PE (16 mL, 1:1 v/v) ergibt 4.48 g (50 %) **116** in Form farbloser Kristalle.

Die nach der Extraktion verbliebene wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert ≤ 2 eingestellt und anschließend mit CH₂Cl₂ (4 × 100 mL) extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, zur Trockne eingengt und der ölige Rückstand aus Toluol/PE (10 mL + 1.5 mL) kristallisiert. Somit wird **244** als kristalliner, farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 2.48 g (33 %) zurückerhalten.

Physikalische Daten von **116**:

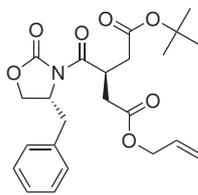
Schmp.: 57–58 °C (Lit.^[169] 56.5–58 °C).

$[\alpha]_D^{RT} = -55.1$ (c = 1.00 in CHCl₃; Lit.^[169] -55.1, c = 1.0 in CHCl₃).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.52-2.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.78 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.18-3.21 (m, 2H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.29 (dd, $J = 13.5, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.16 (dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22 (dd, $J = 9.1, 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.68 (dddd, $J = 9.6, 7.0, 3.4, 3.4$ Hz, 1H, CHBn), 7.19-7.37 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.5 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2$), 31.0 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 37.8 (CH_2Ph), 55.1 (CHBn), 66.3 (CH_2CHBn), 80.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.4, 129.0, 129.5 (C^{ar}H), 135.3 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 171.6, 172.8 ($\text{C}=\text{O}$).

11.2.2.3. (*R*)-3-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-pentandicarbonsäure-1-allylester-5-*tert*-butylester (245)



$$M = 431.48 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7$$

Die Alkylierungsreaktion erfolgt gemäß AAV-3, ausgehend von **116** (3.97 g, 11.91 mmol), Chloressigsäureallylester (1.60 mL, 1.84 g, 13.67 mmol, 1.15 Äq.) und NaI (2.14 g, 14.28 mmol, 1.20 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 4 h und die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4.5 \times 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:4 v/v). Nach Trocknung im HV wird **245** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 4.17 g (81 %; $dr = 80 : 20$ [$^1\text{H-NMR}$]).

Physikalische Daten des Hauptdiastereomers **245**:

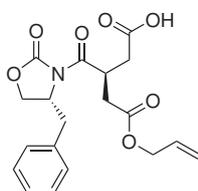
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.51 (dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.63 (dd, $J = 16.3, 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.73-2.77 (m, 2H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$ u. $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.86 (dd, $J = 16.4, 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 3.32 (dd, $J = 13.5, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.17 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22 (dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.44 (m, 1H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 4.57-4.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.69 (dddd, $J = 9.9, 7.6, 3.1, 3.1$ Hz, 1H, CHBn), 5.23 (ddm, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.32 (ddm, $J = 17.1, 2.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.90 (ddt, 1H, $J = 16.7, 11.1, 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.23-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-All}$), 36.2 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 36.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 37.7 (CH_2Ph), 55.5 (CHBn), 65.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.2 (CH_2CHBn), 81.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.3, 128.9, 129.5 (C^{ar}H), 131.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.5 (C^{ar}), 153.1 (NCO_2), 170.3, 170.7 (CO_2All u. $\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 174.0 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2980 m, 2933 w, 1782 vs, 1733 vs, 1700 s, 1650 w, 1480 w, 1455 m, 1392 s, 1368 m, 1352 m, 1291 w, 1197 m, 1154 s, 1113 w, 1007 w, 955 w, 925 w, 845 w, 763 m, 704 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	454.1831	454.1836	$[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7+\text{Na}]^+$
$m/z =$	885.3775	885.3780	$[(\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7)_2+\text{Na}]^+$

11.2.2.4. (*S*)-3-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-pentandicarbon-säuremonoallylester (**246**)



$$M = 375.37 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7$$

Die Spaltung des *tert*-Butylesters **245** (4.09 g, 9.48 mmol) erfolgt gemäß AAV-4. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4 \times 75 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:1 v/v + 1 % AcOH). Nach Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird **246** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 3.14 g (88 %, Diastereomerenmischung).

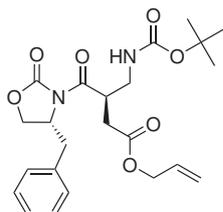
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.65 (dd, $J = 16.7, 9.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{-CO}_2\text{H}$), 2.66 (dd, $J = 16.7, 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.74 (dd, $J = 13.5, 9.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.86 (dd, $J = 16.4, 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.91 (dd, $J = 17.1, 8.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 3.31 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.17 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22 (dd, $J = 8.7, 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.44 (m, 1H, NC(O)CH), 4.57-4.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.69 (dddd, $J = 9.9, 7.6, 3.1, 3.1$ Hz, 1H, CHBn), 5.23 (ddm, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.31 (ddm, $J = 17.2, 2.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.90 (ddt, 1H, $J = 17.1, 10.6, 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.22-7.34 (m, 5H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 10.2 (br s, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 35.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 35.7 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{All}$), 36.1 (NC(O)CH), 37.7 (CH_2Ph), 55.4 (CHBn), 65.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.4 (CH_2CHBn), 118.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.3, 128.9, 129.4 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 131.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.3 (C^{ar}), 153.2 (NCO_2), 170.6 (CO_2All), 173.6 (NC(O)CH), 177.1 (CO_2H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3029 m, br, 1781 vs, 1739 vs, 1706 vs, 1605 w, 1497 w, 1454 w, 1392 s, 1352 m, 1211 s, 1116 m, 1056 w, 1006 m, 929 w, 763 m, 735 m, 703 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	398.1206	398.1210	$[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7+\text{Na}]^+$
$m/z =$	773.2510	773.2528	$[(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7)_2+\text{Na}]^+$

11.2.2.5. (*R*)-4-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-4-oxo-buttersäureallylester (**247**)



$$M = 446.49 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$$

Der Curtius-Abbau der Carbonsäure **246** (2.65 g, 7.06 mmol) erfolgt gemäß AAV-5. Bei der nachfolgenden Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:2 v/v + 0.5 % AcOH) erfolgt eine Abtrennung des Diastereomers **252**. Nach Coevaporation mit Toluol und Trocknung wird **247** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.65 g (52 %) **247** und 0.30 g (10 %) **252**.

Physikalische Daten von **247**:

$$[\alpha]_D^{RT} = +43.5 \text{ (c = 1.08 in CHCl}_3\text{)}.$$

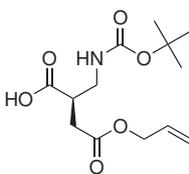
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.61 (dd, $J = 17.0$, 5.0 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.75 (dd, $J = 13.3$, 10.0 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.00 (dd, $J = 16.5$, 9.9 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 3.30-3.33 (m, 2H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$ u. $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.59 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 4.14 (dd, $J = 9.0$, 2.5 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22 (dd, $J = 8.5$, 8.1 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.31 (m, 1H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 4.57-4.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.63 (m, 1H, CHBn), 4.89 (m, 1H, NH), 5.23 (ddm, $J = 10.4$, 2.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.31 (ddm, $J = 17.2$, 2.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.90 (ddt, 1H, $J = 17.1$, 10.6, 5.8 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.23-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{All}$), 37.7 (CH_2Ph), 40.6 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 41.4 (CH_2NH), 55.5/55.7 (CHBn), 65.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.3 (CH_2CHBn), 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.2/127.3, 128.9/129.0, 129.4/129.5 (C^{ar}H), 131.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.5 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 155.9 (NHCO_2), 171.3 ($\text{CO}_2\text{-All}$), 173.2 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3392 m, 2879 m, 2932 w, 1780 vs, 1734 vs, 1704 vs, 1605 w, 1515 m, 1454 w, 1391 s, 1366 m, 1352 m, 1248 s, 1174 s, 1104 w, 1051 w, 991 w, 929 w, 859 w, 762 w, 737 w, 704 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	469.1936	469.1945	$[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}]^+$
$m/z =$	915.3982	915.3998	$[(\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7)_2+\text{Na}]^+$

11.2.2.6. (*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-bernsteinsäure-4-allylester (248a)



$$M = 287.31 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6$$

Die Abspaltung der β^2 -Aminosäure **248a** vom Auxiliar erfolgt gemäß AAV-6, ausgehend von **247** (0.50 g, 1.12 mmol) und $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (54 mg, 1.29 mmol, 1.15 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 40 min. Das Produkt wird als farbloses Öl isoliert, welches bei RT langsam auskristallisiert.

Ausbeute: 0.23 g (71 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -0.7$ ($c = 2.56$ in EtOH).

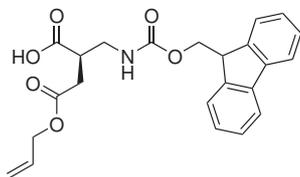
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.43/1.47 ($2 \times s$, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.54 (dd, $J = 17.0, 6.3$ Hz, 0.4H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.63 (dd, $J = 17.1, 5.4$ Hz, 0.6H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.77 (m + dd, $J = 17.1, 7.6$ Hz, insges. 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 3.06 (m, 1H, C^αH), 3.33-3.50 (m, 2H, CH_2NH), 4.59-4.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.07 (br m, 0.6H, NH), 5.24 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.32 (dm, $J = 17.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.91 (ddt, 1H, $J = 17.2, 10.6, 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.43 (br m, 0.4H, NH), 10.8 (br s, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.3/33.5 ($\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{All}$), 41.1/42.2 (CH_2NH), 41.8/41.9 (C^αH), 65.6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.8/81.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 156.1/157.8 (NHCO_2), 171.1/171.3 (CO_2All), 177.0/178.2 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3368 s, 3100 br, 2982 m, 2932 w, 1728 vs, 1687 vs, 1649 w, 1525 s, 1448 w, 1419 w, 1390 w, 1368 w, 1333 w, 1282 m, 1252 m, 1175 s, 1066 w, 993 w, 975 w, 922 m, 895 w, 860 w, 785 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	310.1256	310.1261	$[\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6+\text{Na}]^+$
$m/z =$	597.2628	597.2630	$[(\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6)_2+\text{Na}]^+$

11.2.2.7. (*R*)-2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-methyl]-bernsteinsäure-4-allylester (248b)



$$M = 409.43 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6$$

Die *N*-Boc-geschützte Aminosäure **248a** (100 mg, 348 μmol) wird gemäß AAV-7 umgesetzt. Die *N*-Fmoc-geschützte Aminosäure **248b** wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 138 mg (97 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +1.3$ ($c = 0.99$ in CHCl_3).

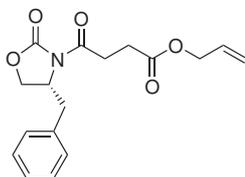
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.35 (dd, $J = 17.0, 5.6$ Hz, 0.3H, $\text{CH}^A\text{-H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.57 (dd, $J = 17.5, 7.3$ Hz, 0.3H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.63 (dd, $J = 17.1, 5.7$ Hz, 0.7H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.75 (dd, $J = 17.0, 7.4$ Hz, 0.7H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.82 (m, 0.3H, C^αH), 3.08 (m, 0.7H, C^αH), 3.31 (m, 0.6H, CH_2NH), 3.46-3.56 (m, 1.4H, CH_2NH), 4.20 (m, 1H, CHCH_2 , Fmoc), 4.39 (m, 1.4H, CH_2 , Fmoc), 4.49 (m, 0.6H, CH_2 , Fmoc), 4.57-4.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.22 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.30 (dm, $J = 17.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.34 (br m, 0.7H, NH), 5.88 (ddt, 1H, $J = 16.6, 10.9, 5.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.30 (br m, 0.3H, NH), 7.30 (m, 2H, C^{ar}H), 7.38 (m, 2H, C^{ar}H), 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 8.3 (br s, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 33.3/33.4 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{All}$), 41.6 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 42.1 (C^αH), 47.1/47.2 (CH_2CH , Fmoc), 65.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.9/67.5 (CH_2 , Fmoc), 118.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 124.8/125.0, 127.1/127.2, 127.7/127.8 (C^{ar}H), 131.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 141.3, 143.6/143.8 (C^{ar}), 156.7/157.6 (NHCO_2), 171.3/172.1 (CO_2All), 176.8/177.8 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3369 m, 2951 m, 1737 s, 1697 vs, 1536 s, 1449 w, 1266 m, 1174 s, 1083 w, 989 w, 918 w, 761 m, 741 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	432.1419	432.1418	$[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6+\text{Na}]^+$
$m/z =$	841.2955	841.2943	$[(\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6)_2+\text{Na}]^+$

11.2.2.8. 4-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-buttersäureallylester
(249)



$$M = 317.34 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$$

Eine Mischung von **244** (2.18 g, 7.86 mmol), KHCO_3 (1.57 g, 15.68 mmol, 2.0 Äq.) und Allylbromid (1.02 mL, 1.46 g, 12.06 mmol, 1.5 Äq.) in abs. DMF (35 mL) wird 64 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (50 mL) und CH_2Cl_2 (50 mL) wird die entstandene wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (3 \times 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) ergibt **249** als farbloses, hochviskoses Öl nach Trocknung im HV.

Ausbeute: 2.20 g (88 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -55.1 \text{ (c = 1.25 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.69-2.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{All}$), 2.79 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.25-3.29 (m, 3H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$ u. NC(O)CH_2), 4.18 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22 (dd, $J = 9.0, 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.61-4.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.68 (dddd, $J = 9.5, 7.7, 3.1, 3.1$ Hz, 1H, CHBn), 5.25 (ddm, $J = 10.4, 2.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.34 (ddm, $J = 17.2, 2.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.94 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.20-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

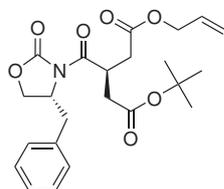
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.2 (NC(O)CH_2), 30.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-All}$), 37.7 (CH_2Ph), 55.1 (CHBn), 65.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.3 (CH_2CHBn), 118.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.4, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 132.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.2 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 171.8, 172.1 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3029 w, 2930 m, 1781 vs, 1737 vs, 1699 vs, 1649 w, 1605 w, 1498 w, 1454 m, 1391 s, 1352 m, 1265 m, 1216 s, 1171 s, 1111 m, 1075 w, 993 m, 926 w, 839 w, 762 m, 745 w, 705 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	340.1155	340.1155	$[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$

11.2.2.9. (S)-3-((R)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-pentandicarbonsäure-1-allylester-5-tert-butylester (250)



$$M = 431.48 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7$$

Die Alkylierungsreaktion erfolgt gemäß AAV-3, ausgehend von **249** (2.11 g, 6.65 mmol), Bromessigsäure-*tert*-butylester (1.18 mL, 1.56 g, 7.99 mmol, 1.2 Äq.) und NaI (1.25 g, 8.34 mmol, 1.25 Äq.). Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei -78°C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (4.5 \times 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:3 v/v). Nach Trocknung im HV wird **250** als farbloses Öl erhalten, das bei RT langsam auskristallisiert.

Ausbeute: 1.75 g (61 %, $dr = 83 : 17$ [$^1\text{H-NMR}$]).

Physikalische Daten des Hauptdiastereomers **250**:

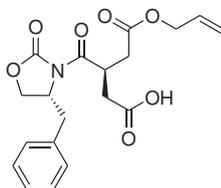
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.56 (dd, $J = 16.2, 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.62 (dd, $J = 16.6, 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.73-2.77 (m, 2H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$ u. $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.88 (dd, $J = 16.6, 9.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 3.33 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.17 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22 (dd, $J = 8.8, 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.44 (m, 1H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 4.56-4.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.69 (dddd, $J = 10.0, 7.6, 3.1, 3.1$ Hz, 1H, CHBn), 5.23 (ddm, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.31 (ddm, $J = 17.2, 2.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.90 (ddt, 1H, $J = 17.1, 10.7, 5.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.23-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.4 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{All}$), 36.2 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 37.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 37.8 (CH_2Ph), 55.4 (CHBn), 65.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.2 (CH_2CHBn), 81.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.3, 128.9, 129.4 (C^{ar}H), 131.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.5 (C^{ar}), 153.1 (NCO_2), 170.1, 171.1 (CO_2All u. $\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 174.1 ($\text{NC}(\text{O})\text{-CH}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2980 m, 2933 w, 1794 vs, 1741 vs, 1715 vs, 1698 vs, 1489 w, 1456 w, 1424 m, 1399 s, 1352 s, 1293 m, 1243 m, 1209 w, 1180 w, 1149 s, 1121 w, 1066 w, 1008 w, 991 w, 958 m, 931 w, 841 m, 761 m, 734 s, 699 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	454.1838	454.1836	$[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7+\text{Na}]^+$

11.2.2.10. (*R*)-3-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-pentandicarbonsäuremonoallylester (**251**)

$$M = 375.37 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7$$

Die Spaltung des *tert*-Butylesters **250** (1.67 g, 3.87 mmol) erfolgt gemäß AAV-4. Bei der nachfolgenden Reinigung des Rohprodukts durch Flash-Chromatographie (4.5 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:1 v/v + 1 % AcOH) wird das im Produktgemisch enthaltene Diastereomer **246** abgetrennt. Nach Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird **251** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.24 g (85 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -49.3 \text{ (c = 1.20 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.63 (dd, $J = 16.8, 9.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{-CO}_2\text{H}$), 2.64 (dd, $J = 16.6, 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.74 (dd, $J = 13.4, 9.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.86 (dd, $J = 16.5, 8.4$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.89 (dd, $J = 16.6, 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 3.26 (dd, $J = 13.5, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.17 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.23 (dd, $J = 8.8, 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.46 (m, 1H, NC(O)CH), 4.55-4.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$), 4.68 (dddd, $J = 9.5, 7.9, 3.1, 3.1$ Hz, 1H, CHBn), 5.23 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH=CH}_2(\text{trans})$), 5.30 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH=CH}_2(\text{cis})$), 5.88 (ddt, 1H, $J = 17.1, 10.6, 5.6$ Hz, 1H, CH=CH_2), 7.20-7.33 (m, 5H, C^{ar}H), 9.9 (br s, 1H, CO_2H).

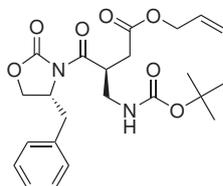
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 35.4, 35.5 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{All}$), 35.9 (NC(O)CH), 37.6 (CH_2Ph), 55.4 (CHBn), 65.6 ($\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$), 66.4 (CH_2CHBn), 118.6 (CH=CH_2), 127.3, 128.9, 129.4 (C^{ar}H), 131.8 (CH=CH_2), 135.3 (C^{ar}), 153.2 (NCO_2), 170.9 (CO_2All), 173.6 (NC(O)CH), 176.9 (CO_2H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3029 br, 2927 m, 1780 vs, 1740 vs, 1705 vs, 1605 w, 1497 w, 1481 w, 1454 w, 1392 s, 1352 m, 1290 w, 1211 s, 1115 m, 1056 w, 1006 m, 955 w, 928 w, 763 m, 704 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	398.1214	398.1210	$[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7 + \text{Na}]^+$

11.2.2.11. (S)-4-((R)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-oxo-buttersäureallylester (252)



$$M = 446.49 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$$

Der Curtius-Abbau der Carbonsäure **251** (1.23 g, 3.28 mmol) erfolgt gemäß AAV-5. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (3 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:2 v/v + 0.5 % AcOH). Nach Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird **252** als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.11 g (76 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -39.9 \text{ (c = 0.91 in CHCl}_3\text{)}.$$

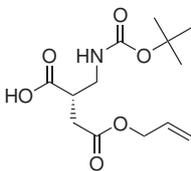
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.58 (dd, $J = 17.0$, 4.2 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 2.77 (dd, $J = 13.3$, 10.0 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.00 (dd, $J = 16.8$, 10.8 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{All}$), 3.31 (dd, $J = 13.2$, 2.4 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.40 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.57 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 4.18 (dd, $J = 9.0$, 2.6 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.21-4.26 (m, 2H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$ u. $\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 4.51-4.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.69 (m, 1H, CHBn), 4.87 (br m, 1H, NH), 5.23 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.30 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.89 (ddt, 1H, $J = 17.1$, 10.7, 5.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.20-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{All}$), 38.0 (CH_2Ph), 40.3 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 41.7 (CH_2NH), 55.5 (CHBn), 65.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.5 (CH_2CHBn), 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.3, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 131.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 155.8 (NHCO_2), 171.5 (CO_2All), 173.3 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3392 m, 2978 m, 2932 m, 1780 vs, 1713 vs, 1605 w, 1514 s, 1455 w, 1391 s, 1366 m, 1352 m, 1248 s, 1214 m, 1174 s, 1107 w, 1075 w, 1053 w, 1012 w, 927 w, 860 w, 763 w, 740 w, 703 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	469.1945	469.1945	$[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}]^+$

11.2.2.12. (*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)methyl)-bernsteinsäure-4-allylester (**253a**)

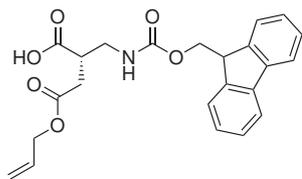
$$M = 287.31 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6$$

Die Abspaltung der β^2 -Aminosäure **253a** vom Auxiliar erfolgt gemäß AAV-6, ausgehend von **252** (0.41 g, 0.92 mmol) und $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (46 mg, 1.10 mmol, 1.20 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 40 min. Das Produkt wird als farbloses Öl isoliert, welches bei RT langsam auskristallisiert.

Ausbeute: 0.19 g (72 %)

$$[\alpha]_D^{RT} = +0.8 \text{ (c = 1.00 in EtOH)}.$$

Die übrigen physikalischen Daten von **253a** entsprechen denen des Enantiomers **248a**.

11.2.2.13. (*S*)-2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-methyl]-bernsteinsäure-4-allylester (**253b**)

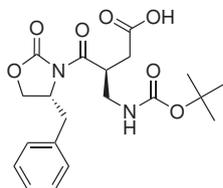
$$M = 409.43 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6$$

Die *N*-Boc-geschützte Aminosäure **253a** (175 mg, 609 μmol) wird gemäß AAV-7 umgesetzt. Die *N*-Fmoc-geschützte Aminosäure **253b** wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 238 mg (95 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -1.3 \text{ (c = 1.08 in CHCl}_3\text{)}.$$

Die übrigen physikalischen Daten von **253b** entsprechen denen des Enantiomers **248b**.

11.2.3. Derivatisierung von β^2 -Homoasparaginsäure11.2.3.1. (S)-4-((R)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-oxo-buttersäure (**254**)

$$M = 406.43 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$$

Eine Lösung von Allylester **252** (0.69 g, 1.55 mmol) und Morpholin (0.27 mL, 0.27 g, 3.10 mmol, 2.0 Äq.) in abs. THF (16 mL) wird mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (89 mg, 78 μmol , 5 mol%) versetzt, über Nacht bei RT gerührt und daraufhin zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) aufgenommen und mit EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 5 %iger KHSO_4 -Lsg. angesäuert und mit EtOAc ($4 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie ($3 \times 30 \text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 + 0.5 % AcOH \rightarrow 3:2 + 0.5 % AcOH), Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird **254** als hellgelber fester Schaum erhalten.

Ausbeute: 0.55 g (87 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.41/1.46 (2 s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.56 (dd, $J = 17.3, 4.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{CO}_2\text{H}$), 2.76 (dd, $J = 13.1, 10.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{Ph}$), 2.98 (dd, $J = 17.2, 10.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{CO}_2\text{H}$), 3.29-3.41 (m, 2H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{Ph}$ u. $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{NH}$), 3.58 (m, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{NH}$), 4.16 (überlappend, m, 1H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 4.16 (überlappend, dd, $J = 9.0, 2.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{CHBn}$), 4.23 (dd, $J = 8.8, 8.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{CHBn}$), 4.69 (ddm, $J = 9.7, 7.6 \text{ Hz}$, 1H, CHBn), 4.90 (br m, 0.8H, NH), 5.80 (m, br, 0.2H, NH), 7.20-7.33 (m, 5H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 9.4 (br s, 1H, CO_2H).

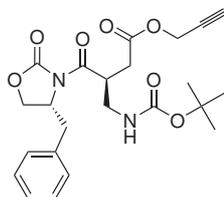
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.5/33.7 ($\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$), 38.0 (CH_2Ph), 40.3 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 41.4/41.6 (CH_2NH), 55.4 (CHBn), 66.6 ($\text{CH}_2\text{-CHBn}$), 79.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.3, 128.9/129.0, 129.4 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 135.4 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 156.0 (NHCO_2), 173.2 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 176.5 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3403 m, 2979 m, 2929 w, 1782 vs, 1706 vs, 1605 w, 1521 m, 1455 w, 1392 s, 1367 m, 1353 w, 1251 m, 1167 s, 1107 w, 1051 w, 1014 w, 968 w, 917 w, 855 w.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 407.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7]^+$: 407.2), 812.7 [$2\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[(\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7)_2+\text{H}]^+$: 813.4).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 405.1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7]^-$: 405.2), 441.1 [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ (berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Cl}]^-$: 441.1).

11.2.3.2. (S)-4-((R)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-oxo-buttersäure-propargylester (**255**)



$$M = 444.48 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$$

Eine Mischung von **254** (0.52 g, 1.28 mmol), KHCO_3 (0.51 g, 5.09 mmol, 4 Äq.) und Propargylbromid (80 %ige Lösung in Toluol, 0.41 mL, 3.80 mmol, 3 Äq.) in abs. DMF (13 mL) wird 64 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (30 mL) und CH_2Cl_2 (30 mL) wird die entstandene wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert ($3 \times 20 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen (je 20 mL), über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie ($4 \times 30 \text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 2:5 v/v) ergibt **255** als hellgelbes Öl nach Trocknung im HV.

Ausbeute: 0.44 g (77 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -42.7$ ($c = 1.13$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.48 (dd, $J = 2.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.60 (dd, $J = 17.2, 4.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2$), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.02 (dd, $J = 17.1, 10.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2$), 3.31 (dd, $J = 13.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.41 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.58 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 4.19 (dd, $J = 9.0, 2.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22-4.28 (m, 2H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$ u. $\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 4.63 (dd, $J = 15.6, 2.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.69 (dd, $J = 15.6, 2.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.70 (m, 1H, CHBn), 4.86 (br m, 1H, NH), 7.20-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

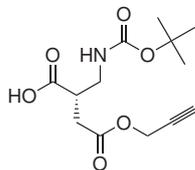
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.5 (CH_2CO_2), 38.0 (CH_2Ph), 40.3 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 41.6 (CH_2NH), 52.3 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 55.5 (CHBn), 66.6 (CH_2CHBn), 75.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 77.3 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.3, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 135.4 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 155.8 (NHCO_2), 171.1 (CH_2CO_2), 173.1 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3393 s, 3286 s, 2978 s, 2933 m, 1779 vs, 1696 vs, 1605 w, 1517 s, 1454 w, 1393 s, 1367 m, 1351 m, 1249 s, 1166 s, 1109 w, 1074 w, 1050 w, 1019 w, 966 w, 860 w, 763 m, 704 m.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 445.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7]^+$: 445.2), 467.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}]^+$: 467.2), 888.6 [$2\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[(\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7)_2+\text{H}]^+$: 888.4).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 479.2$ [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ (berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Cl}]^-$: 479.2).

11.2.3.3. (S)-2-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-bernsteinsäure-4-propargylester (256)



$$M = 285.29 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_6$$

Die Abspaltung vom Auxiliar erfolgt gemäß AAV-6, ausgehend von **255** (0.43 g, 0.97 mmol) und LiOH · H₂O (83 mg, 1.98 mmol, 2.0 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 50 min. Im Anschluss an die Aufarbeitung erfolgt eine Reinigung durch Flash-Chromatographie (3 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v + 1 % AcOH). Zwei Produktfraktionen werden isoliert, die jeweils zur Trockne eingeengt, mit Toluol coevaporiert und im HV getrocknet werden. Die erste Fraktion enthält **256** (42 mg, 16 %, farbloses Öl, das bei RT langsam auskristallisiert).

Physikalische Daten von **256**:

$$[\alpha]_D^{RT} = -1.8 \text{ (c = 1.00 in CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.49 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, C≡CH), 2.62 (br m, 1H, CH^AH^BCO₂), 2.80 (dd, $J = 17.1, 7.3$ Hz, 1H, CH^AH^BCO₂), 3.07 (m, 1H, C^αH), 3.35-3.50 (br m, 2H, CH₂NH), 4.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, CH₂C≡CH), 5.07 (br m, 0.7H, NH), 6.31 (br m, 0.3H, NH), 9.2 (br s, 1H, CO₂H).

¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 28.3 (C(CH₃)₃), 33.2 (CH₂CO₂), 41.1 (C^αH), 41.6/41.7 (CH₂NH), 52.4 (CH₂C≡CH), 75.2 (C≡CH), 77.4 (C≡CH), 79.9 (C(CH₃)₃), 156.2 (NHCO₂), 170.9 (CH₂CO₂), 177.6 (CO₂H).

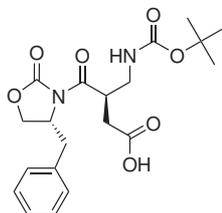
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3382 m, 3299 w, 2983 w, 1747 vs, 1693 vs, 1532 s, 1444 m, 1407 w, 1389 m, 1368 m, 1335 w, 1308 w, 1254 s, 1219 w, 1166 vs, 1060 w, 1020 w, 1006 w, 936 w, 903 m, 853 w, 834 w, 780 w.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 308.1$ [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₃H₁₉NO₆+Na]⁺: 308.1), 592.7 [2M+Na]⁺ (berechnet für [(C₁₃H₁₉NO₆)₂+Na]⁺: 593.2).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 284.1$ [M-H]⁻ (berechnet für [C₁₃H₁₈NO₆]⁻: 284.1), 320.1 [M+Cl]⁻ (berechnet für [C₁₃H₁₉NO₆+Cl]⁻: 320.1), 568.8 [2M-H]⁻ (berechnet für [(C₁₃H₁₉NO₆)₂-H]⁻: 569.2).

Der Rückstand der zweiten Produktfraktion (87 mg farbloser Feststoff) enthält als Hauptbestandteil die Dicarbonsäure (R)-2-(tert-Butoxycarbonylmethyl)bernsteinsäure (**257**).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 246.1$ [M-H]⁻ (berechnet für [C₁₀H₁₆NO₆]⁻: 246.1).

11.2.3.4. (*R*)-4-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-4-oxo-buttersäure (**258**)

$$M = 406.43 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$$

Die Umsetzung des Allylesters **247** (1.07 g, 2.40 mmol) zur Carbonsäure **258** erfolgt analog zur Synthesevorschrift von **254**. Das Produkt wird als hellgelber, fester Schaum erhalten.

Ausbeute: 0.89 g (91 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -58.3 \text{ (c = 0.48 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.58 (dd, $J = 17.1$, 4.2 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 2.76 (dd, $J = 13.5$, 9.5 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.99 (dd, $J = 16.9$, 9.6 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 3.24 (dd, $J = 13.6$, 3.2 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.30 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.59 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 4.15 (dd, $J = 9.0$, 2.6 Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22-4.33 (m, 2H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$ u. $\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 4.62 (m, 1H, CHBn), 4.91 (br m, 0.8H, NH), 5.92 (br m, 0.2H, NH), 7.20-7.33 (m, 5H, C^{ar}H), 10.0 (br s, 1H, CO_2H).

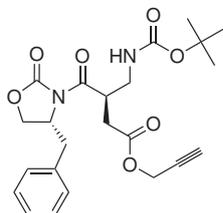
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.6 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 37.5 (CH_2Ph), 40.5 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 41.3 (CH_2NH), 55.6 (CHBn), 66.3 (CH_2CHBn), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.2, 128.9/129.0, 129.4/129.5 (C^{ar}H), 135.4 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 156.1 (NHCO_2), 173.1 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 176.9 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3393 m, 2980 m, 2932 w, 1782 vs, 1706 vs, 1605 w, 1522 m, 1480 w, 1455 w, 1392 s, 1367 m, 1353 w, 1250 m, 1168 s, 1106 w, 1073 w, 1052 w, 1011 w, 967 w, 915 w, 856 w, 703 m.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 407.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für [$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$] $^+$: 407.2), 429.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}$] $^+$: 429.2), 835.2 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für [$(\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7)_2+\text{Na}$] $^+$: 835.4).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 405.1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (berechnet für [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7$] $^-$: 405.2), 441.2 [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ (berechnet für [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Cl}$] $^-$: 441.1).

11.2.3.5. (*R*)-4-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-4-oxo-buttersäure-propargylester (**259**)



$$M = 444.48 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$$

Die Synthese des Propargylesters **259** erfolgt analog zur Synthese von **255**, ausgehend von der Carbonsäure **258** (0.80 g, 1.97 mmol). Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:3 → 1:2 v/v) ergibt **259** als hellgelbes Öl nach Trocknung im HV.

Ausbeute: 0.58 g (66 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -42.4 \text{ (c = 1.05 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.40/1.43 (2s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.46 (dd, $J = 2.4, 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.63 (dd, $J = 16.9, 4.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2$), 2.77 (dd, $J = 13.4, 9.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.02 (dd, $J = 16.8, 9.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2$), 3.31-3.34 (m, 2H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$ u. $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.61 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 4.16 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.24 (dd, $J = 8.8, 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.31 (m, 1H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 4.63 (m, 1H, CHBn), 4.65 (dd, $J = 15.1, 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.70 (dd, $J = 15.1, 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.89 (br m, 1H, NH), 7.23-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

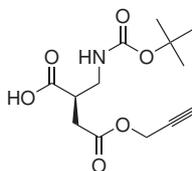
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.6 (CH_2CO_2), 37.7 (CH_2Ph), 40.7 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$), 41.3 (CH_2NH), 52.3 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 55.7 (CHBn), 66.3 (CH_2CHBn), 75.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 77.4 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.3, 128.9, 129.5 (C^{ar}H), 135.5 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 155.9 (NHCO_2), 170.9 (CH_2CO_2), 173.0 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3390 m, 3288 m, 2979 m, 2933 m, 1779 vs, 1740 vs, 1696 vs, 1605 w, 1517 s, 1454 m, 1392 s, 1367 m, 1352 m, 1249 s, 1166 s, 1106 w, 1074 w, 1048 m, 1017 m, 966 w, 858 w, 762 m, 704 m.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 445.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für [$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$] $^+$: 445.2), 467.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für [$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}$] $^+$: 467.2).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 479.2$ [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ (berechnet für [$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Cl}$] $^-$: 479.2).

11.2.3.6. (*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-bernsteinsäure-4-propargylester (**260**)



$$M = 285.29 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_6$$

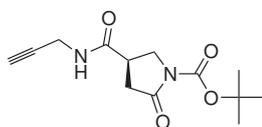
Die Abspaltung der β^2 -Aminosäure **260** vom Auxiliar erfolgt gemäß AAV-6, ausgehend von **259** (580 mg, 1.30 mmol) und LiOH · H₂O (66 mg, 1.57 mmol, 1.2 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 45 min. Nach Trocknung im HV wird **260** als fast farbloses Öl erhalten, das bei RT langsam auskristallisiert.

Ausbeute: 80 mg (22 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +2.2 \text{ (c = 1.03 in CHCl}_3\text{)}.$$

Die übrigen physikalischen Daten von **260** entsprechen denen des Enantiomers **256**.

11.2.3.7. (*R*)-2-Oxo-4-propargylcarbamoyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (**262**)



$$M = 266.29 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$$

Eine Mischung aus **258** (0.53 g, 1.30 mmol), HOBt · H₂O (0.35 g, 2.59 mmol, 2.0 Äq.), 4-DMAP (0.16 g, 1.31 mmol, 1.0 Äq.) und Molekularsieb 3 Å (1.0 g) wird 1 h im HV getrocknet. Anschließend wird das Gemisch in abs. CH₂Cl₂ (25 mL) aufgenommen und im Eisbad gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von Propargylamin (0.18 mL, 0.14 g, 2.62 mmol, 2.0 Äq.) als Lösung in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) und EDC · HCl (0.30 g, 1.56 mmol, 1.2 Äq.) als Lösung in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) wird die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C und daraufhin weitere 64 h bei RT gerührt. Die Mischung wird filtriert, der feste Rückstand mit CH₂Cl₂ (100 mL) gewaschen und das klare Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (4 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 2:3 v/v + 0.5 % AcOH) gereinigt. Nach Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird **262** in Form farbloser Kristalle erhalten.

Ausbeute: 0.26 g (74 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +27.6 \text{ (c = 0.53 in CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.19 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH), 2.66 (dd, *J* = 18.0, 4.8 Hz, 1H, CH^AH^BC(O)N), 2.87 (dd, *J* = 18.2, 9.0 Hz,

1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{C}(\text{O})\text{N}$), 3.02 (dddd, $J = 9.0, 5.4, 5.3, 5.3$ Hz, 1H, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}$), 3.42-3.64 (m, 2H, CH_2NBoc), 4.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.94 (br m, 1H, NH).

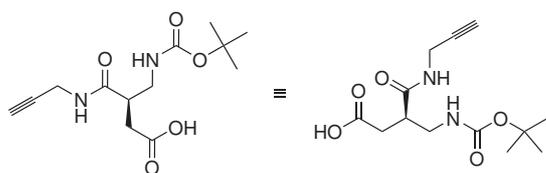
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 27.8 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.1 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$), 40.6 (CH_2NBoc), 41.1 ($\text{NHC}(\text{O})\text{CH}$), 71.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 76.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 156.2 (NCO_2), 174.8 ($\text{NHC}(\text{O})$), 177.4 ($\text{C}(\text{O})\text{NBoc}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3399 s, 3310 m, 2980 w, 2926 w, 1778 m, 1703 vs, 1683 vs, 1524 s, 1429 m, 1405 m, 1370 m, 1347 w, 1323 w, 1279 m, 1251 m, 1174 s, 1082 w, 976 w, 925 w, 894 w, 853 w, 792 w, 716 w.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 267.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 267.1), 289.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4+\text{Na}]^+$: 289.1), 555.0 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für $[(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4)_2+\text{Na}]^+$: 555.2).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 301.1$ [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ (berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4+\text{Cl}]^-$: 301.1).

11.2.3.8. (*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-bernsteinsäure-4-propargylamid (263)



$$M = 284.31 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$$

Eine im Eisbad gekühlte Lösung von **262** (220 mg, 0.83 mmol) in THF (8 mL) wird mit Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %ig in H_2O , 0.34 mL, 3.33 mmol, 4.0 Äq.) versetzt, gefolgt von $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (70 mg, 1.67 mmol, 2.0 Äq.) als Lösung in H_2O (1 mL). Die Reaktionslösung wird 8 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von 5 %iger Na_2SO_3 -Lsg. (5 mL) wird die Reaktionsmischung 15 min bei RT gerührt und dann mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) versetzt. Das enthaltene THF wird i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand mit H_2O (20 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (2×10 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 5 %iger KHSO_4 -Lsg. angesäuert (pH 2–3) und anschließend mit CH_2Cl_2 (4×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen der zweiten Extraktion werden über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im HV wird **263** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 68 mg (29 %).

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1.36/1.44 (2 s, insgesamt 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.21 (dd, $J = 15.5, 4.9$ Hz, 0.7H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 2.29 (dd, $J = 16.7, 4.8$ Hz, 0.3H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 2.36

(dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz, 0.7H, $C^\alpha H^A H^B$), 2.44 (dd, $J = 16.8, 9.3$ Hz, 0.3H, $C^\alpha H^A H^B$), 2.71 (m, 0.3H, $C^\gamma H^A H^B$), 2.78 (m, 0.7H, $C^\gamma H^A H^B$), 2.91 (ddd, $J = 13.2, 7.4, 4.9$ Hz, 0.3 H, $C^\gamma H^A H^B$), 3.02 (ddd, $J = 13.2, 7.2, 5.9$ Hz, 0.7 H, $C^\gamma H^A H^B$), 3.06 (dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz, 1H, $C\equiv CH$), 3.10-3.18 (m, 1H, $C^\beta H$), 3.77-3.88 (m, 2H, $CH_2 C\equiv CH$), 6.72 (m, 0.3H, NH), 6.85 (m, 0.7H, NH), 8.30 (m, 1H, NH), 12.1 (br s, 1H, CO_2H).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 27.7/27.8 ($CH_2 C\equiv CH$), 28.3 ($C(CH_3)_3$), 34.4/34.5 ($C^\alpha H_2$), 41.4/41.7 ($C^\beta H$), 41.9/42.0 ($C^\gamma H_2$), 72.9 ($C\equiv CH$), 77.7 ($C\equiv CH$), 81.17/81.20 ($C(CH_3)_3$), 155.5/155.6 ($NHCO_2$), 170.1/170.2 ($NHC(O)$), 174.5 (CO_2H).

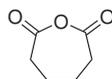
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3344 vs, 2981 w, 2936 w, 1709 s, 1682 vs, 1651 vs, 1530 s, 1445 w, 1416 w, 1369 w, 1291 w, 1253 m, 1174 m, 1062 w, 975 w, 927 w, 892 w, 859 w, 787 w.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 284.9$ $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_{13}H_{21}N_2O_5]^+$: 285.1), 307.0 $[M+Na]^+$ (berechnet für $[C_{13}H_{20}N_2O_5+Na]^+$: 307.1), 590.8 $[2M+Na]^+$ (berechnet für $[(C_{13}H_{20}N_2O_5)_2+Na]^+$: 591.3).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 282.9$ $[M-H]^-$ (berechnet für $[C_{13}H_{19}N_2O_5]^-$: 283.1), 318.9 $[M+Cl]^-$ (berechnet für $[C_{13}H_{20}N_2O_5+Cl]^-$: 319.1), 566.9 $[2M-H]^-$ (berechnet für $[(C_{13}H_{20}N_2O_5)_2-H]^-$: 567.3).

11.2.4. β^2 -Aminosäure mit Allylbutanoyl-Seitenkette

11.2.4.1. Adipinsäureanhydrid (265)



$$M = 128.13 \text{ g mol}^{-1} \quad C_6H_8O_3$$

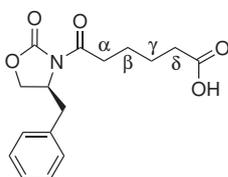
In Anlehnung an eine Literaturvorschrift ^[225] wird eine Lösung von Adipinsäure (19.52 g, 133.6 mmol) in Essigsäureanhydrid (35 mL) über Nacht (15 h) unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand im offenen Kolben 10 min auf 220 °C erhitzt. Nach Abkühlung unter Argonatmosphäre wird das Rohprodukt durch Vakuumdestillation gereinigt. Monomeres Adipinsäureanhydrid (**265**) wird als farbloses Öl erhalten, das bei RT teilweise kristallisiert.

Ausbeute: 9.71 g (57 %).

Sdp: 86-88 °C / 0.15 mbar. (Lit. ^[311] 105 °C / 0.13 mbar)

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ [ppm] = 1.95-2.01 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 2.70-2.76 (m, 4H, $2 \times CH_2C(O)$).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ [ppm] = 22.2 ($CH_2CH_2CH_2CH_2$), 34.5 ($CH_2C(O)$), 168.2 ($C=O$).

11.2.4.2. 6-((*S*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hexansäure (**266**)

$$M = 305.33 \text{ g ml}^{-1} \quad \text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$$

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von (*S*)-**242** (2.50 g, 14.11 mmol) in abs. THF (40 mL) wird *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 9.5 mL, 15.2 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min bei -78°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von frisch destilliertem Adipinsäureanhydrid (**265**, 2.40 g, 18.73 mmol, 1.3 Äq.) in abs. THF (10 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren über Nacht auf RT erwärmt. Nach Zugabe von H_2O (50 mL) wird das enthaltene THF i. Vak. entfernt und die verbliebene wässrige Mischung mit ges. NaHCO_3 -Lsg. auf einen pH-Wert ≥ 9 eingestellt. Nach Extraktion mit EtOAc ($3 \times 25 \text{ mL}$) wird die wässrige Phase mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert < 2 eingestellt und mit CH_2Cl_2 ($4 \times 40 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Reinigung durch Flash-Chromatographie ($4 \times 40 \text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v + 1 % AcOH) ergibt **266** als amorphem, farblosen Feststoff nach Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV.

Ausbeute: 1.97 g (46 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +46.5 \text{ (c = 1.01 in CHCl}_3\text{)}.$$

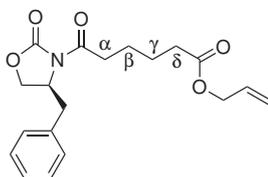
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.70-1.80 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.41-2.44 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.93 (ddd, $J = 17.2, 6.8, 7.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 3.00 (ddd, $J = 17.0, 7.0, 7.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 3.29 (dd, $J = 13.3, 3.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.17 (dd, $J = 9.0, 3.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.20 (dd, $J = 9.0, 7.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.67 (dddd, $J = 9.6, 7.4, 3.2, 3.2 \text{ Hz}$, 1H, CHBn), 7.20-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 23.5 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 24.0 (C^βH_2), 33.7 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 35.1 ($\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 37.9 (CH_2Ph), 55.2 (CHBn), 66.3 (CH_2CHBn), 127.4, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 135.3 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 172.8 ($\text{NC(O)C}^\alpha\text{H}_2$), 179.4 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3034 w, 2954 m, 2870 w, 1785 vs, 1697 vs, 1456 w, 1418 m, 1387 s, 1352 m, 1328 w, 1296 w, 1221 s, 1120 w, 1081 m, 1036 w, 1002 w, 760 m, 743 m, 712 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	328.1156	328.1154	$[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$

11.2.4.3. 6-((S)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hexansäureallyl-ester (267)



$$M = 345.39 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$$

Eine Mischung aus **266** (1.88 g, 6.16 mmol), KHCO_3 (1.23 g, 12.29 mmol, 2.0 Äq.) und Allylbromid (0.80 mL, 1.14 g, 9.46 mmol, 1.5 Äq.) wird in abs. DMF (30 mL) aufgenommen und 64 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (70 mL) und CH_2Cl_2 (70 mL) wird die entstandene wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert ($2 \times 30 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie ($4 \times 18 \text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) ergibt **267** als farbloses, hochviskoses Öl nach Trocknung im HV.

Ausbeute: 2.00 g (94 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +43.6 \text{ (c = 1.24 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.73-1.77 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.34-2.42 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 2.77 (dd, $J = 13.6, 9.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.90-3.02 (m, 2H, $\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 3.29 (dd, $J = 13.4, 3.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.17 (dd, $J = 9.1, 3.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.20 (dd, $J = 9.0, 7.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.58-4.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.67 (dddd, $J = 9.6, 7.5, 3.2, 3.2 \text{ Hz}$, 1H, CHBn), 5.24 (ddm, $J = 10.4, 2.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.32 (ddm, $J = 17.2, 3.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.20-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

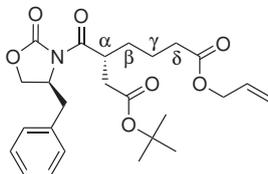
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 23.6 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 24.3 (C^βH_2), 33.9 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 35.2 ($\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 37.9 (CH_2Ph), 55.1 (CHBn), 65.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.2 (CH_2CHBn), 118.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.4, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 132.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.3 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 172.8 ($\text{NC(O)C}^\alpha\text{H}_2$), 173.0 (CO_2Allyl).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2944 w, 1782 vs, 1734 vs, 1699 vs, 1498 w, 1454 w, 1388 s, 1353 m, 1111 w, 1077 w, 1052 w, 989 m, 929 w, 763 m, 704 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	368.1469	368.1468	$[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$

11.2.4.4. (*R*)-3-((*S*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-heptandicarbonsäure-7-allylester-1-*tert*-butylester (**268**)



$$M = 459.53 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_7$$

Die Alkylierung erfolgt gemäß AAV-3, ausgehend von **267** (1.91 g, 5.53 mmol), Bromessigsäure-*tert*-butylester (0.90 mL, 1.19 g, 6.10 mmol, 1.10 Äq.) und NaI (0.95 g, 6.34 mmol, 1.15 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 3.5 h und die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Cyclohexan 1:3 v/v). Nach Trocknung im HV wird **268** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.28 g (50 %, *dr* = 91 : 9 [$^1\text{H-NMR}$]).

Physikalische Daten von **268**:

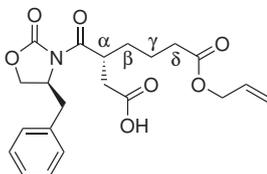
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50-1.75 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.29-2.42 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 2.48 (dd, $J = 16.8, 4.4$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.75 (dd, $J = 13.4, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.82 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{-CO}_2t\text{-Bu}$), 3.33 (dd, $J = 13.5, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.15 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.17 (m, 1H, C^αH), 4.19 (dd, $J = 8.8, 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.55-4.57 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.67 (dddd, $J = 10.1, 7.3, 3.0, 3.0$ Hz, 1H, CHBn), 5.23 (ddm, $J = 10.4, 2.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.30 (ddm, $J = 17.2, 2.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.91 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.26-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 22.0 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.1 (C^βH_2), 33.8 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 36.9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 37.5 (CH_2Ph), 39.0 (C^αH), 55.6 (CHBn), 65.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.0 (CH_2CHBn), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.2, 128.9, 129.5 (C^{ar}H), 132.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.7 (C^{ar}), 153.1 (NCO_2), 171.2 ($\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 172.8 (CO_2All), 175.4 ($\text{NC}(\text{O})\text{C}^\alpha\text{H}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978 m, 2933 w, 1782 vs, 1730 vs, 1697 s, 1650 w, 1605 w, 1479 w, 1455 w, 1391 s, 1352 s, 1253 m, 1196 m, 1156 s, 1100 w, 998 w, 939 w, 846 w, 762 w, 704 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	482.2148	482.2149	$[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_7+\text{Na}]^+$

11.2.4.5. (*R*)-3-((*S*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-heptandicarbonsäure-7-allylester (**269**)

$$M = 403.43 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7$$

Die Spaltung des *tert*-Butylesters **268** (1.22 g, 2.65 mmol) erfolgt gemäß AAV-4. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/ Cyclohexan 2:3 v/v + 1 % AcOH), wobei eine teilweise Abtrennung des im Unterschuss vorliegenden Diastereomers erreicht werden kann. Nach zweimaliger Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird **269** als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.01 g (94 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.50-1.74 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.28-2.40 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 2.58 (dd, $J = 17.5, 4.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 2.74 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.96 (dd, $J = 17.5, 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 3.25 (dd, $J = 13.5, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.16 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.17 (m, 1H, C^αH), 4.20 (dd, $J = 8.8, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.54-4.56 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.66 (dddd, $J = 10.1, 7.2, 3.0, 3.0$ Hz, 1H, CHBn), 5.22 (ddm, $J = 10.5, 2.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.30 (ddm, $J = 17.2, 2.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.90 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.22-7.34 (m, 5H, C^{ar}H).

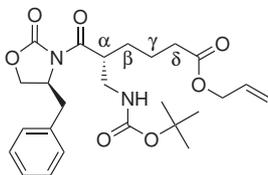
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 21.8 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 31.0 (C^βH_2), 33.7 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 35.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 37.3 (CH_2Ph), 38.7 (C^αH), 55.5 (CHBn), 65.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.0 (CH_2CHBn), 118.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.3, 128.9, 129.5 (C^{ar}H), 132.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4 (C^{ar}), 153.1 (NCO_2), 172.8 (CO_2Allyl), 174.9 ($\text{NC(O)C}^\alpha\text{H}$), 177.7 (CO_2H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930 w, 1781 vs, 1735 vs, 1701 vs, 1454 w, 1390 s, 1352 m, 1197 s, 1101 m, 999 w, 926 w, 762 w, 704 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	426.1529	426.1523	$[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7+\text{Na}]^+$

11.2.4.6. (*R*)-6-((*S*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-5-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-6-oxo-hexansäure-allylester (**270**)



$$M = 474.55 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$$

Der Curtius-Abbau der Carbonsäure **269** (0.98 g, 2.43 mmol) erfolgt gemäß AAV-5. Bei der nachfolgenden Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:3 v/v + 0.5 % AcOH) wird die vollständige Abtrennung des im Unterschuss vorliegenden Diastereomers erreicht. Nach Trocknung im HV wird **270** als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.64 g (56 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +35.0 \text{ (c = 0.95 in CHCl}_3\text{)}.$$

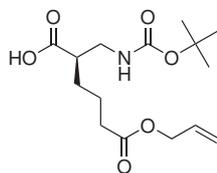
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51-1.82 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.30-2.41 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 2.77 (dd, $J = 12.9, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.31 (dm, $J = 12.6$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.41 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.54 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.88 (m, 1H, C^αH), 4.17 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.22 (dd, $J = 8.7, 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.55-4.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.67 (dddd, $J = 9.4, 7.4, 2.9, 2.9$ Hz, 1H, CHBn), 4.90 (br m, 1H, NH), 5.23 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.31 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.91 (ddt, $J = 17.1, 10.6, 5.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.20-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 22.2 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 28.7 (C^βH_2), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.8 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 37.9 (CH_2Ph), 41.6 (CH_2NH), 43.5 (C^αH), 55.6 (CHBn), 65.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.3 (CH_2CHBn), 79.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.3, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 132.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4 (C^{ar}), 153.2 (NCO_2), 155.8 ($\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 172.9 (CO_2All), 174.5 ($\text{NC}(\text{O})\text{C}^\alpha\text{H}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3391 w, 2977 m, 1779 vs, 1712 vs, 1509 m, 1454 w, 1390 s, 1366 m, 1352 m, 1244 m, 1212 m, 1167 s, 1101 w, 991 w, 936 w, 862 w, 762 w, 703 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	497.2266	497.2258	$[\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}]^+$

11.2.4.7. (*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-hexandicarbonsäure-6-allyl ester (**271a**)

$$M = 315.36 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6$$

Die Abspaltung vom Auxiliar erfolgt gemäß AAV-6, ausgehend von **270** (568 mg, 1.20 mmol) und $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (60 mg, 1.43 mmol, 1.2 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 35 min. Die *N*-Boc-geschützte β^2 -Aminosäure **271a** wird als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 320 mg (85 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +6.0$ ($c = 1.13$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.44/1.48 (2 s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 1.51-1.76 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 2.62 (br m, 1H, C^αH), 3.09-3.44 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{NH}$), 4.57-4.59 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04 (br m, 0.5H, NH), 5.24 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2(\text{trans})$), 5.31 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2(\text{cis})$), 5.91 (ddt, $J = 17.1$, 10.6, 5.7 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 6.64 (br m, 0.4H, NH).

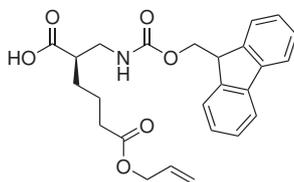
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 22.3/22.4 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 28.4 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 28.9/29.1 (C^βH_2), 33.9 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 41.4/42.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$), 45.3/45.7 (C^αH), 65.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.7/81.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 118.4 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 132.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 156.0/158.0 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2t\text{-Bu}$), 172.8/173.0 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{All}$), 178.3/179.5 (CO_2H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3360 m, 2978 m, 1713 vs, 1518 m, 1455 w, 1413 w, 1393 w, 1367 m, 1252 m, 1166 s, 1103 w, 990 w, 934 w, 858 w, 779 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	338.1581	338.1574	$[\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6 + \text{Na}]^+$

11.2.4.8. (*R*)-2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-methyl]-hexandicarbonsäure-6-allylester (271b)



$$M = 437.49 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_6$$

Die *N*-Boc-geschützte Aminosäure **271a** (320 mg, 1.02 mmol) wird gemäß AAV-7 umgesetzt. Die *N*-Fmoc-geschützte Aminosäure **271b** wird als kristalliner, weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 390 mg (88 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -2.0 \text{ (c = 1.02 in CHCl}_3\text{)}.$$

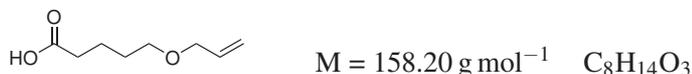
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.36-1.79 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.35-2.40 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 2.71 (m, 1H, C^αH), 3.09-3.22 (m, 0.7H, CH_2NH), 3.37-3.52 (m, 1.3H, CH_2NH), 4.25 (m, 1H, CHCH_2 , Fmoc), 4.36-4.45 (m, 1.3H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ u. CH_2 , Fmoc), 4.57-4.61 (m, 2.7H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ u. CH_2 , Fmoc), 5.25 (dm, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.33 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.38 (br m, 0.7H, NH), 5.93 (ddt, $J = 17.0, 10.8, 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.60 (br m, 0.3H, NH), 7.31-7.44 (m, 4H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.58-7.60 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.77-7.81 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 22.2 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 28.7/29.0 (C^βH_2), 33.8/33.9 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 41.7/42.4 (CH_2NH), 45.0/45.3 (C^αH), 47.1 (CH_2CH , Fmoc), 65.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 67.0/67.4 (CH_2 , Fmoc), 118.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.0/120.1, 125.0/125.1, 127.1/127.2, 127.7/127.8 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 132.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 141.3/141.4, 143.6/143.8 (C^{ar}), 156.7/158.0 (NHCO_2), 172.8/173.1 (CO_2All), 178.3/179.4 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3338 s, 3074 w, 2933 w, 1727 vs, 1692 vs, 1550 s, 1452 m, 1415 w, 1387 w, 1282 s, 1267 s, 1228 w, 1188 s, 1155 m, 1114 w, 1085 w, 1004 m, 924 w, 762 m, 742 s, 733 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	460.1729	460.1731	$[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_6+\text{Na}]^+$

11.2.5. β^2 -Aminosäuren mit Allyloxypropyl-Seitenkette11.2.5.1. 5-Allyloxyvaleriansäure (**273**)

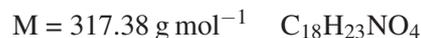
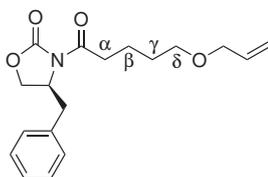
Zu einer Lösung von δ -Valerolacton (**272**, 3.0 mL, 3.3 g, 33 mmol) in abs. Toluol (70 mL) werden nacheinander Kaliumhydroxid (9.3 g, 166 mmol, 5.0 Äq.) und Allylbromid (8.4 mL, 12.0 g, 99 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rühren auf 90 °C (Badtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird das Gemisch mit H₂O (70 mL) extrahiert. Die wässrige Lösung wird mit konz. Salzsäure angesäuert und anschließend mit Et₂O (3 × 70 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, i. Vak zur Trockne eingengt und der Rückstand zweimal mit Toluol coevaporiert. Nach Trocknung im HV wird **273** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 4.99 g (96 %).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.58-1.79 (m, 4H, C ^{β} H₂ u. C ^{γ} H₂), 2.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, C ^{α} H₂), 3.45 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, C ^{δ} H₂), 3.97 (dm, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5.17 (ddm, $J = 10.3, 2.8$ Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 5.26 (ddm, $J = 17.3, 3.2$ Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 5.91 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.5$ Hz, 1H, CH=CH₂), 10.6 (br s, 1H, CO₂H).

¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 21.5 (C ^{β} H₂), 29.0 (C ^{γ} H₂), 33.8 (C ^{α} H₂), 69.7 (C ^{δ} H₂), 71.8 (CH₂CH=CH₂), 116.9 (CH=CH₂), 134.9 (CH=CH₂), 179.7 (CO₂H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2941 s, 1868 s, 1710 vs, 1452 w, 1420 m, 1346 w, 1325 w, 1174 w, 1101 m, 997 w, 926 m.

11.2.5.2. (S)-3-(5-Allyloxy-pentanoyl)-4-benzyl-oxazolidin-2-on (**274**)

Die Acylierung des Auxiliars (**S**)-**242** (0.95 g, 5.36 mmol) erfolgt gemäß AAV-2, ausgehend von 5-Allyloxyvaleriansäure (**273**, 1.27 g, 8.03 mmol, 1.5 Äq.). Nach Trocknung im HV wird **274** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.59 g (93 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +43.8$ (c = 0.50 in CHCl₃).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.62-1.86 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.77 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.93 (dt, $J = 17.1, 7.1$ Hz, 1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 3.01 (dt, $J = 17.0, 7.3$ Hz, 1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 3.29 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.48 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 3.95-3.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.15 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.20 (dd, $J = 9.2, 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.67 (dddd, $J = 9.7, 6.8, 3.5, 3.5$ Hz, 1H, CHBn), 5.16 (ddd, $J = 10.4, 2.9, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.27 (ddd, $J = 17.3, 3.3, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.18-7.37 (m, 5H, C^{ar}H).

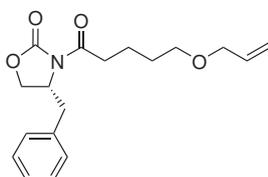
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 21.1 (C^βH_2), 29.1 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 35.3 ($\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 38.0 (CH_2Ph), 55.1 (CHBn), 66.2 (CH_2CHBn), 69.9 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 71.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 116.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.3, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 135.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 173.1 ($\text{NC(O)C}^\alpha\text{H}_2$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2922 m, 2862 m, 1782 vs, 1700 vs, 1480 w, 1454 w, 1388 m, 1352 m, 1291 w, 1250 w, 1211 m, 1098 m, 1052 w, 998 w, 924 w, 763 m, 703 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	340.1515	340.1519	$[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$

11.2.5.3. (*R*)-3-(5-Allyloxypentanoyl)-4-benzyl-oxazolidin-2-on (*ent*-274)

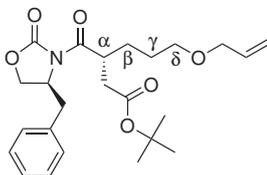


$M = 317.38 \text{ g mol}^{-1}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

$[\alpha]_D^{RT} = -41.2$ ($c = 1.45$ in CHCl_3).

Die übrigen physikalischen Daten von *ent*-274 entsprechen denen des Enantiomers 274.

11.2.5.4. (*R*)-6-Allyloxy-3-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-hexansäure-*tert*-butylester (275)



$$M = 431.52 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6$$

Die Alkylierung erfolgt gemäß AAV-3, ausgehend von **274** (1.59 g, 5.01 mmol), Bromessigsäure-*tert*-butylester (0.89 mL, 1.18 g, 6.03 mmol, 1.2 Äq.) und NaI (0.90 g, 6.00 mmol, 1.2 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 4 h und die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4 × 36 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:3 v/v). Das Alkylierungsprodukt **275** wird als farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.94 g (90 %; *dr* = 92.6 : 7.4 [^{13}C -NMR]).

Physikalische Daten von **275**:

$$[\alpha]_D^{RT} = +39.6 \text{ (c = 1.00 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.54-1.77 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.47 (dd, $J = 16.6, 4.4$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.74 (dd, $J = 13.5, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.82 (dd, $J = 16.9, 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 3.34 (dd, $J = 13.7, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.39-3.47 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 3.93-3.95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.11-4.23 (m, 3H, CH_2CHBn u. C^αH), 4.65 (dddd, $J = 10.0, 6.6, 3.4, 3.4$ Hz, 1H, CHBn), 5.15 (ddm, $J = 10.4, 2.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.25 (ddm, $J = 17.2, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.89 (ddt, $J = 17.1, 10.6, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.26-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

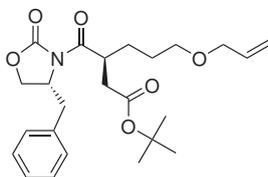
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 26.9 (C^βH_2), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 37.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 37.5 (CH_2Ph), 39.0 (C^αH), 55.6 (CHBn), 65.9 (CH_2CHBn), 69.9 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 71.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 80.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 116.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.2, 128.9, 129.5 (C^{ar}H), 134.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.7 (C^{ar}), 153.0 (NCO_2), 171.3 ($\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 175.7 ($\text{C}(\text{O})\text{C}^\alpha\text{H}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978 m, 2932 m, 2865 w, 1788 vs, 1723 vs, 1698 s, 1490 w, 1455 m, 1392 s, 1352 s, 1292 w, 1254 m, 1206 m, 1161 m, 1104 w, 1051 w, 999 w, 943 m, 841 w, 762 m, 745 m, 724 m, 698 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	454.2204	454.2200	$[\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6 + \text{Na}]^+$

11.2.5.5. (*S*)-6-Allyloxy-3-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-hexansäure-*tert*-butylester (*ent*-275)

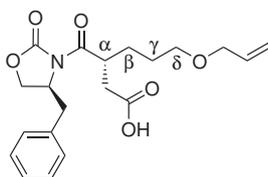


$$M = 431.52 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6$$

$[\alpha]_D^{RT} = -38.9$ ($c = 1.02$ in CHCl_3); 84 % *de* (^{13}C -NMR).

Die übrigen physikalischen Daten von *ent*-275 entsprechen denen des Enantiomers 275.

11.2.5.6. (*R*)-6-Allyloxy-3-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-hexansäure (276)



$$M = 375.42 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$$

Die Spaltung des *tert*-Butylesters 275 (5.46 g, 12.65 mmol) erfolgt gemäß AAV-4. Zur vollständigen Trennung des vorliegenden Diastereomerenmischungs erfolgt eine Reinigung durch Flash-Chromatographie (4.5 × 40 cm Kieselgel, Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$ 40:1 → 20:1 v/v). Nach zweimaliger Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird die Carbonsäure 276 als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 4.39 g (92 %)

$[\alpha]_D^{RT} = +56.5$ ($c = 1.03$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.53-1.77 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.58 (dd, $J = 17.4, 4.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 2.73 (dd, $J = 13.6, 9.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.95 (dd, $J = 17.4, 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 3.25 (dd, $J = 13.5, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.37-3.45 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 3.92-3.94 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.14 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.17 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.21 (m, 1H, C^αH), 4.64 (dddd, $J = 10.0, 6.7, 3.5, 3.4$ Hz, 1H, CHBn), 5.15 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.24 (ddm, $J = 17.2, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.87 (ddt, $J = 17.0, 10.7, 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.22-7.33 (m, 5H, C^{ar}H), 10.5 (s, br, 1H, CO_2H).

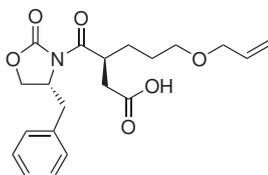
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 26.8 (C^βH_2), 28.7 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 35.4 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 37.3 (CH_2Ph), 38.6 (C^αH), 55.5 (CHBn), 65.9 (CH_2CHBn), 69.7 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 71.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.2, 128.9, 129.5 (C^{ar}H), 134.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4 (C^{ar}), 153.1 (NCO_2), 175.2 ($\text{NC}(\text{O})\text{C}^\alpha\text{H}$) 177.9 (CO_2H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3029 w, 2926 m, 2865 m, 1781 vs, 1731 s, 1699 vs, 1605 w, 1497 w, 1480 w, 1454 m, 1390 s, 1351 m, 1290 w, 1207 s, 1105 m, 1077 w, 1054 w, 1000 w, 925 w, 841 w, 762 m, 735 m, 731 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

gemessen	berechnet	Ion
$m/z = 398.1576$	398.1574	$[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6 + \text{Na}]^+$

11.2.5.7. (*S*)-6-Allyloxy-3-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-hexansäure (*ent*-276)

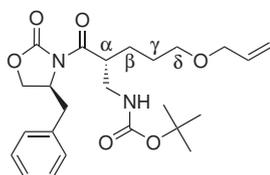


$M = 375.42 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$

$[\alpha]_D^{RT} = -56.5$ ($c = 1.05$ in CHCl_3).

Die übrigen physikalischen Daten von *ent*-276 entsprechen denen des Enantiomers 276.

11.2.5.8. [(*R*)-5-Allyloxy-2-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (277)



$M = 446.54 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$

Der Curtius-Abbau der Carbonsäure 276 (4.29 g, 11.43 mmol) erfolgt gemäß AAV-5. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (4.5×40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:3 \rightarrow 1:2 v/v). Nach Trocknung im HV wird das *tert*-Butylcarbamat 277 als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.79 g (55 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +37.8$ ($c = 1.12$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.54-1.87 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.77 (dd, $J = 12.8, 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.31 (dd, $J = 12.9, 2.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.39-3.46 (m, 3H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$ u. $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.54 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.93-3.94 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ u. C^αH), 4.16 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.19 (dd, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.66 (dddd, $J = 9.6, 6.6, 3.4, 3.3$ Hz, 1H, CHBn), 4.91

(br m, 1H, NH), 5.16 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{trans})$), 5.25 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{cis})$), 5.89 (ddt, $J = 17.1, 10.6, 5.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 7.21-7.35 (m, 5H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$).

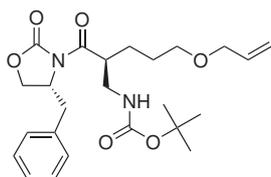
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 26.3 (C^βH_2), 27.2 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 28.4 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 37.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 41.8 (CH_2NH), 43.4 (C^αH), 55.5 ($\underline{\text{C}}\text{HBn}$), 66.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHBn}$), 69.9 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 71.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 116.8 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 127.3, 129.0, 129.4 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 134.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 135.4 (C^{ar}), 153.2 (NCO_2), 155.8 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2t\text{-Bu}$), 174.8 ($\text{NC}(\underline{\text{O}})\text{C}^\alpha\text{H}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3386 w, 2977 w, 2863 w, 1780 vs, 1702 vs, 1506 m, 1454 w, 1390 s, 1365 m, 1351 m, 1245 s, 1212 m, 1171 s, 1104 m, 997 w, 924 w, 762 w, 703 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	469.2305	469.2309	$[\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6+\text{Na}]^+$

11.2.5.9. [(*S*)-5-Allyloxy-2-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (*ent*-277)

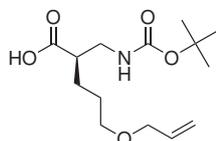


$M = 446.54 \text{ g mol}^{-1}$ $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$

$[\alpha]_D^{RT} = -36.9$ ($c = 0.87$ in CHCl_3).

Die übrigen physikalischen Daten von *ent*-277 entsprechen denen des Enantiomers 277.

11.2.5.10. (*R*)-5-Allyloxy-2-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-pentansäure
(**278a**)



$$M = 287.35 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$$

Die Abspaltung der β^2 -Aminosäure **278a** vom Auxiliar erfolgt gemäß AAV-6, ausgehend von **277** (0.82 g, 1.84 mmol) und $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.17 g, 4.05 mmol, 2.2 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 3 h 45 min. **278a** wird als farbloses Öl erhalten, das bei RT langsam auskristallisiert.

Ausbeute: 0.46 g (87 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +4.8 \text{ (c = 1.02 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.44/1.48 (2 s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.56-1.75 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.63 (br m, 1H, C^αH), 3.13 (br m, 0.4H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.27 (br m, 0.6H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.36 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.42-3.50 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 3.96-3.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.06 (br m, 0.6H, NH), 5.18 (dm, $J = 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.27 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 5.89 (ddt, $J = 17.0, 11.1, 5.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.60 (br m, 0.4H, NH), 10.1 (br s, CO_2H).

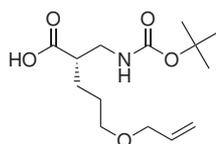
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 26.5/26.6, 27.0/27.2 (C^βH_2 , $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.5/42.8 (CH_2NH), 45.3/45.8 (C^αH), 69.7/69.9 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 71.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.6/81.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 117.0/117.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 134.6/134.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 156.0/158.0 (NHCO_2), 178.5/179.5 (CO_2H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3337 m, 2978 m, 2935 m, 2869 w, 1711 vs, 1519 m, 1455 w, 1394 w, 1367 m, 1276 w, 1252 m, 1170 s, 1101 w, 994 w, 926 w, 861 w, 780 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	310.1622	310.1625	$[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$

11.2.5.11. (*S*)-5-Allyloxy-2-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-pentansäure
(*ent*-**278a**)

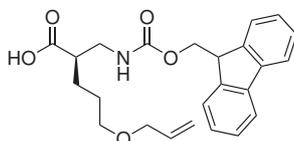


$$M = 287.35 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$$

$$[\alpha]_D^{RT} = -4.8 \text{ (c = 1.36 in CHCl}_3\text{)}.$$

Alle übrigen physikalischen Daten von *ent*-**278a** entsprechen denen des Enantiomers **278a**.

11.2.5.12. (*R*)-5-Allyloxy-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-methyl]-pentansäure (**278b**)



$$M = 409.48 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$$

Die *N*-Boc-geschützte Aminosäure **278a** (158 mg, 0.550 mmol) wird gemäß AAV-7 umgesetzt. Die *N*-Fmoc-geschützte Aminosäure **278b** wird als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 180 mg (80 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -1.4 \text{ (c = 1.08 in CHCl}_3\text{)}.$$

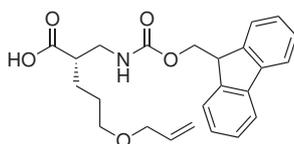
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.56-1.78 (m, 4H, C ^{β} H₂ u. C ^{γ} H₂), 2.38 (m, 0.3H, C ^{α} H), 2.71 (m, 0.7H, C ^{α} H), 3.07-3.47 (m, 4H, CH₂NH u. C ^{δ} H₂), 3.94-3.97 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.19-4.54 (m, 3H, CHCH₂, Fmoc), 5.17 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 5.26 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 5.30 (br m, 0.6H, NH), 5.89 (ddt, $J = 17.0, 10.8, 5.5$ Hz, 1H, CH=CH₂), 6.75 (br m, 0.4H, NH), 7.29 (m, 2H, C^{*ar*}H), 7.38 (m, 2H, C^{*ar*}H), 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, C^{*ar*}H), 7.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, C^{*ar*}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 26.6/26.7, 27.0/27.1 (C ^{β} H₂, C ^{γ} H₂), 42.0 (CH₂NH), 45.2/45.5 (C ^{α} H), 47.1/47.2 (CHCH₂, Fmoc), 66.8/67.3 (CH₂, Fmoc), 69.8/69.9 (C ^{δ} H₂), 71.8/71.9 (CH₂CH=CH₂), 117.0/117.4 (CH=CH₂), 120.0, 124.8/125.1, 127.1, 127.7/127.8 (C^{*ar*}H), 134.5/134.8 (CH=CH₂), 141.3/141.4, 143.7/143.9 (C^{*ar*}), 156.5/157.8, (NHCO₂), 178.1/178.8 (CO₂H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3337 s, 3065 m, 2953 m, 1712 s, 1689 vs, 1540 s, 1452 w, 1415 w, 1319 w, 1265 s, 1223 m, 1200 m, 1140 w, 1100 w, 1007 w, 923 w, 759 m, 737 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	432.1779	432.1781	[C ₂₄ H ₂₇ NO ₅ +Na] ⁺
$m/z =$	841.3666	841.3671	[(C ₂₄ H ₂₇ NO ₅) ₂ +Na] ⁺

11.2.5.13. (*S*)-5-Allyloxy-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-methyl]-pentansäure (*ent*-**278b**)



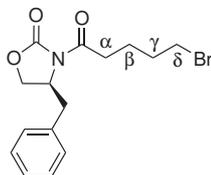
$$M = 409.48 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$$

$$[\alpha]_D^{RT} = +1.1 \text{ (c = 1.00 in CHCl}_3\text{)}.$$

Die übrigen physikalischen Daten von *ent*-**278b** entsprechen denen des Enantiomers **278b**.

11.2.6. β^2 -Aminosäuren mit Azidopropyl-Seitenkette

11.2.6.1. (S)-4-Benzyl-3-(5-brompentanoyl)-oxazolidin-2-on (280a)



$$M = 340.21 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$$

Die Acylierung des Auxiliars (**S**)-**242** (2.30 g, 12.98 mmol) erfolgt gemäß AAV-2, ausgehend von 5-Bromvaleriansäure (2.59 g, 14.31 mmol, 1.1 Äq.). Nach Trocknung im HV wird das *N*-Acylimid **280a** als hellgelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 4.15 g (94 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +45.5$ (c = 0.96 in CHCl_3).

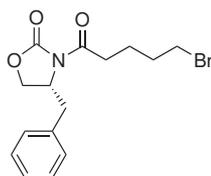
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.83-1.89 (m, 2H, C^βH_2), 1.93-1.99 (m, 2H, $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.78 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.94 (dt, $J = 17.4, 7.2$ Hz, 1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 3.01 (dt, $J = 17.2, 7.3$ Hz, 1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 3.29 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 4.18 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.21 (dd, $J = 9.1, 7.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.67 (dddd, $J = 9.6, 7.0, 3.7, 3.3$ Hz, 1H, CHBn), 7.20-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 22.8 (C^βH_2), 32.0 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 33.2 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 34.6 ($\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 37.9 (CH_2Ph), 55.1 (CHBn), 66.3 (CH_2CHBn), 127.4, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 135.2 (C^{ar}), 153.5 (NCO_2), 172.6 ($\text{NC(O)C}^\alpha\text{H}_2$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3028 w, 2958 w, 1776 vs, 1700 vs, 1604 w, 1497 w, 1454 m, 1389 s, 1352 m, 1289 w, 1212 s, 1104 m, 1075 w, 1051 m, 1012 w, 762 m, 747 m, 703 m.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 340.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3]^+$: 340.1), 362.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3+\text{Na}]^+$: 362.0).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 374.2$ [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3+\text{Cl}]^-$: 374.0).

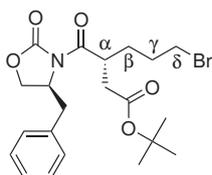
11.2.6.2. (R)-4-Benzyl-3-(5-brompentanoyl)-oxazolidin-2-on (*ent*-280a)

$$M = 340.21 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$$

$$[\alpha]_D^{RT} = -45.1 \quad (c = 1.13 \text{ in } \text{CHCl}_3).$$

Die übrigen physikalischen Daten von **ent-280a** entsprechen denen des Enantiomers **280a**.

11.2.6.3. (*R*)-6-Brom-3-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-hexansäure-*tert*-butylester (**281a**)



$$M = 454.35 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$$

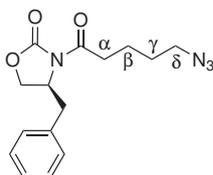
Die Alkylierung erfolgt gemäß AAV-3, ausgehend von **280a** (4.12 g, 11.28 mmol), Bromessigsäure-*tert*-butylester (1.97 mL, 2.60 g, 13.34 mmol, 1.10 Äq.) und NaI (2.09 g, 13.94 mmol, 1.15 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 4 h und die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4.5 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Cyclohexan 1:3 v/v). Nach Trocknung im HV wird das Alkylierungsprodukt **281a** als hellgelbes, langsam auskristallisierendes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.92 g (71 %, *dr* = 98 : 2 [$^1\text{H-NMR}$])

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (m, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 1.80 (m, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 1.89-1.95 (m, 2H, $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.47 (dd, $J = 16.7, 4.5$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 2.75 (dd, $J = 13.3, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.84 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 3.34 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.32-3.44 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 4.16-4.21 (m, 3H, C^αH u. CH_2CHBn), 4.69 (dddd, $J = 10.2, 6.9, 3.3, 3.2$ Hz, 1H, CHBn), 7.25-7.36 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 (C^βH_2), 30.4 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 33.1 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 37.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 37.5 (CH_2Ph), 38.7 (C^αH), 55.5 (CHBn), 66.0 (CH_2CHBn), 80.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.2, 128.9, 129.5 (C^{ar}H), 135.6 (C^{ar}), 153.1 (NCO_2), 171.1 ($\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 175.3 ($\text{NC}(\text{O})\text{C}^\alpha\text{H}$).

11.2.6.4. (*S*)-3-(5-Azidopentanoyl)-4-benzylloxazolidin-2-on (**280b**)



$$M = 302.33 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$$

Eine Lösung des Alkylbromids **280a** (4.14 g, 12.17 mmol) in Aceton/ H_2O (120 mL, 2 : 1 v/v) wird mit NaN_3 (1.58 g, 24.30 mmol, 2.0 Äq.) versetzt, 2 h unter Rückfluß erhitzt

und anschließend 3 d bei RT gerührt. Das Aceton wird i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand mit H₂O (25 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Flash-Filtration über eine dünne Kieselgelschicht (4 × 6 cm) und wiederholtem Nachwaschen mit CH₂Cl₂ (4 × 100 mL) werden die vereinigten Filtrate i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im HV wird das Alkylazid **280b** als farbloses, leichtbewegliches Öl erhalten.

Ausbeute: 3.55 g (96 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +48.5$ (c = 1.15 in CHCl₃); Lit.: +48.9 (c = 3.10 in CHCl₃).^[312]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.66-1.73 (m, 2H, C ^{γ} H₂), 1.75-1.82 (m, 2H, C ^{β} H₂), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H, CH^AH^BPh), 2.94 (dt, $J = 17.2, 7.3$ Hz, 1H, C ^{α} H^AH^B), 3.01 (dt, $J = 17.3, 7.3$ Hz, 1H, C ^{α} H^AH^B), 3.29 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H, CH^AH^BPh), 3.32-3.35 (m, 2H, C ^{δ} H₂), 4.17 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.21 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.67 (dddd, $J = 9.6, 7.1, 3.5, 3.4$ Hz, 1H, CHBn), 7.20-7.35 (m, 5H, C^{ar}H).

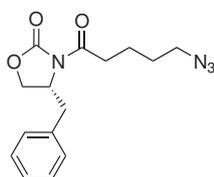
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 21.4 (C ^{β} H₂), 28.3 (C ^{γ} H₂), 35.0 (C ^{α} H₂), 37.9 (CH₂Ph), 51.1 (C ^{δ} H₂), 55.1 (CHBn), 66.3 (CH₂CHBn), 127.4, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 135.2 (C^{ar}), 153.5 (NCO₂), 172.6 (NC(O)C ^{α} H₂).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3029 w, 2935 m, 2871 w, 2094 vs, 1777 vs, 1698 vs, 1604 w, 1497 w, 1454 m, 1388 m, 1351 m, 1208 m, 1114 w, 1077 m, 1052 m, 1015 w, 763 m, 703 m.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 303.2$ [M+H]⁺ (berechnet für [C₁₅H₁₉N₄O₃]⁺: 303.1), 325.2 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₅H₁₈N₄O₃+Na]⁺: 325.1), 627.0 [2M+Na]⁺ (berechnet für [(C₁₅H₁₈N₄O₃)₂+Na]⁺: 627.3).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 337.3$ [M+Cl]⁻ (berechnet für [C₁₅H₁₈N₄O₃+Cl]⁻: 337.1).

11.2.6.5. (*R*)-3-(5-Azidopentanoyl)-4-benzyloxazolidin-2-on (*ent*-280b)

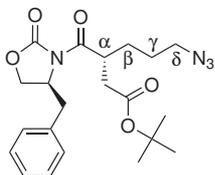


M = 302.33 g mol⁻¹ C₁₅H₁₈N₄O₃

$[\alpha]_D^{RT} = -50.6$ (c = 1.00 in CHCl₃).

Die übrigen physikalischen Daten von *ent*-**280b** entsprechen denen des Enantiomers **280b**.

11.2.6.6. (*R*)-6-Azido-3-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-hexansäure-*tert*-butylester (**281b**)



$$M = 416.47 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$$

Die Alkylierung erfolgt gemäß AAV-3, ausgehend von **280b** (3.41 g, 11.28 mmol), Bromessigsäure-*tert*-butylester (1.83 mL, 2.42 g, 12.39 mmol, 1.10 Äq.) und NaI (1.94 g, 12.94 mmol, 1.15 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 3 h und die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:3 v/v). Nach Trocknung im HV werden 4.58 g (98 %, *dr* = 89 : 11 [¹H-NMR]) **281b** als farbloser Feststoff erhalten. Nach Umkristallisation aus Hexan/EtOAc (77 mL, 10:1 v/v) beträgt der Diastereomerenüberschuss $\geq 98\%$ (¹H-NMR).

Ausbeute: 4.10 g (87 %) nach Kristallisation.

Schmp.: 85-86 °C.

$[\alpha]_D^{RT} = +44.3$ (*c* = 1.05 in CHCl₃).

HPLC: *t_R* = 29.4 min (Methode 1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53-1.78 (m, 4H, C ^{β} H₂ u. C ^{γ} H₂), 2.50 (dd, *J* = 16.7, 4.4 Hz, 1H, CH^AH^BCO₂*t*-Bu), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 10.1 Hz, 1H, CH^AH^BPh), 2.85 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 1H, CH^AH^BCO₂*t*-Bu), 3.25-3.33 (m, 2H, C ^{δ} H₂), 3.34 (dd, *J* = 13.5, 3.1 Hz, 1H, CH^AH^BPh), 4.15-4.21 (m, 3H, C ^{α} H u. CH₂CHBn), 4.69 (dddd, *J* = 10.1, 6.8, 3.4, 3.4 Hz, 1H, CHBn), 7.24-7.36 (m, 5H, C^{*ar*}H).

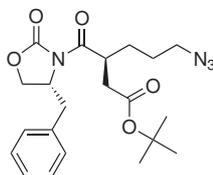
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 26.2 (C ^{β} H₂), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.9 (C ^{γ} H₂), 37.0 (CH₂CO₂*t*-Bu), 37.5 (CH₂Ph), 38.8 (C ^{α} H), 51.1 (C ^{δ} H₂), 55.5 (CHBn), 66.0 (CH₂CHBn), 80.9 (C(CH₃)₃), 127.3, 128.9, 129.5 (C^{*ar*}H), 135.6 (C^{*ar*}), 153.1 (NCO₂), 171.1 (CO₂*t*-Bu), 175.3 (NC(O)C ^{α} H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970 w, 2939 w, 2151 w, 2091 s, 1761 vs, 1727 s, 1698 s, 1481 w, 1455 w, 1388 m, 1363 m, 1352 m, 1293 w, 1249 m, 1223 m, 1200 m, 1159 s, 1101 m, 1073 w, 1056 w, 992 m, 926 w, 910 w, 848 w, 765 m, 750 w, 708 m, 693 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
<i>m/z</i> =	439.1945	439.1952	[C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₅ +Na] ⁺

11.2.6.7. (*S*)-6-Azido-3-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-hexansäure-*tert*-butylester (*ent*-281b)

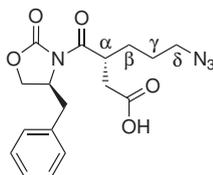


$$M = 416.47 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$$

$$[\alpha]_D^{RT} = -42.6 \text{ (c = 1.00 in CHCl}_3\text{)}.$$

Die übrigen physikalischen Daten von *ent*-281b entsprechen denen des Enantiomers 281b.

11.2.6.8. (*R*)-6-Azido-3-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-hexansäure (282)



$$M = 360.36 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$$

Die Spaltung des *tert*-Butylesters 281b (1.25 g, 3.00 mmol) erfolgt gemäß AAV-4. Nach zweimaliger Coevaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird 282 als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.06 g (98 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +62.9 \text{ (c = 1.15 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.53-1.77 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.56 (dd, $J = 17.3, 4.2$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 2.73 (dd, $J = 13.5, 9.7$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 2.96 (dd, $J = 17.3, 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CO}_2\text{H}$), 3.23-3.33 (m, 3H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$ u. $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 4.16-4.21 (m, 3H, C^αH , CH_2CHBn), 4.66 (dddd, $J = 9.8, 6.8, 3.2, 3.2$ Hz, 1H, CHBn), 7.22-7.34 (m, 5H, C^{ar}H).

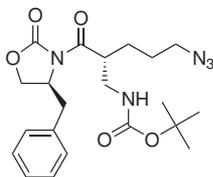
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 26.1 (C^βH_2), 28.9 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 35.3 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 37.3 (CH_2Ph), 38.5 (C^αH), 51.0 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 55.5 (CHBn), 66.0 (CH_2CHBn), 127.3, 128.9, 129.5 (C^{ar}H), 135.3 (C^{ar}), 153.1 (NCO_2), 174.8 ($\text{NC(O)C}^\alpha\text{H}$), 177.7 ($\text{CO}_2\text{-H}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2928 m, 2099 vs, 1779 vs, 1705 vs, 1498 w, 1454 w, 1391 s, 1352 m, 1289 w, 1207 m, 1106 w, 1075 w, 1052 w, 1007 w, 953 w, 841 w, 763 w, 736 w, 704 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	383.1323	383.1326	$[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{Na}]^+$

11.2.6.9. [(*S*)-5-Azido-2-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-
carbaminsäure-*tert*-butylester (**283**)



$$M = 431.49 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$$

Der Curtius-Abbau der Carbonsäure **282** (822 mg, 2.28 mmol) erfolgt gemäß AAV-5. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (3 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:3 → 1:2 v/v). Nach Trocknung im HV wird **283** als hellgelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 683 mg (69 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +40.1 \text{ (c = 0.99 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.53-1.84 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.77 (dd, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.30-3.34 (m, 3H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$ u. $\text{CH}^A\text{H}^B\text{Ph}$), 3.43 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.53 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.84 (m, 1H, C^αH), 4.18-4.24 (m, 2H, CH_2CHBn), 4.68 (dddd, $J = 10.0, 6.9, 3.2, 3.2$ Hz, 1H, CHBn), 4.90 (br m, 1H, NH), 7.20-7.36 (m, 5H, C^{ar}H).

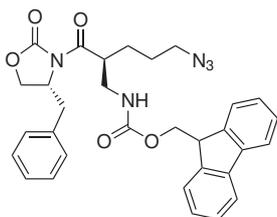
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 26.5 (C^βH_2), 26.6 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.9 (CH_2Ph), 41.5 (CH_2NH), 43.5 (C^αH), 51.2 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 55.5 (CHBn), 66.3 (CH_2CHBn), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.4, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 135.3 (C^{ar}), 153.2 (NCO_2), 155.8 ($\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 174.5 ($\text{NC(O)C}^\alpha\text{H}$).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3385 w, 2977 m, 2932 w, 2098 vs, 1779 vs, 1700 vs, 1508 m, 1454 w, 1391 s, 1366 m, 1352 m, 1247 s, 1212 s, 1171 s, 1105 w, 1014 w, 862 w, 763 w, 703 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	454.2053	454.2061	$[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5 + \text{Na}]^+$

11.2.6.10. [(*R*)-5-Azido-2-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-
carbaminsäure-9*H*-fluoren-9-ylmethylester (**285**)



$$M = 553.61 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$$

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung der gemäß AAV-4 aus **ent-281b** erhaltenen Carbonsäure **ent-282** (1.06 g, 2.94 mmol) in abs. THF (20 mL) wird nacheinander tropfenweise mit Et₃N (0.60 mL, 0.44 g, 4.30 mmol, 1.5 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (0.40 mL, 0.45 g, 4.18 mmol, 1.4 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 min im Eisbad und anschließend 1 h bei RT gerührt. Nach erneuter Abkühlung auf 0 °C wird eine wässrige NaN₃-Lsg. (524 mg, 8.04 mmol, 2.8 Äq., 4.0 M) in einer Portion zugegeben und die Reaktionslösung 1 h im Eisbad gerührt. Das enthaltene THF wird i. Vak. entfernt (Badtemperatur \leq 20 °C), der wässrige Rückstand mit H₂O (60 mL) verdünnt und mit Et₂O (5 \times 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingeengt (Badtemperatur \leq 20 °C) mit abs. Toluol coevaporiert (Badtemperatur \leq 30 °C) und der Rückstand im HV getrocknet. Das erhaltene Acylazid wird in abs. Toluol (50 mL) aufgenommen, mit 9-Fluorenylmethanol (852 mg, 4.34 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und über Nacht (18 h) unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird die Reaktionslösung i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: EtOAc/Hexan 1:3 \rightarrow 1:2 v/v). Nach Trocknung im HV wird **285** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 1.02 g (63 %).

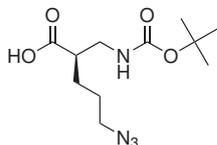
$[\alpha]_D^{RT} = -37.0$ (c = 1.03 in CHCl₃).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.49-1.85 (m, 4H, C ^{β} H₂ u. C ^{γ} H₂), 2.66 (dd, J = 13.2, 10.0 Hz, 1H, CH^AH^BPh), 3.25-3.34 (m, 3H, C ^{δ} H₂ u. CH^AH^BPh), 3.49-3.59 (m, 2H, CH₂NH), 3.94 (m, 1H, C ^{α} H), 4.16 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.19-4.23 (m, 2H, CH^AH^BCHBn u. CHCH₂, Fmoc), 4.33 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H, CH^AH^B, Fmoc), 4.41 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 1H, CH^AH^B, Fmoc), 4.67 (dddd, J = 9.6, 7.1, 3.0, 3.0 Hz, 1H, CHBn), 5.20 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H, NH), 7.10-7.14 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.24-7.33 (m, 5H, C^{ar}H), 7.36-7.42 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.55-7.61 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.74-7.77 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 21.0 (C ^{β} H₂), 26.5 (C ^{γ} H₂), 37.8 (CH₂Ph), 42.1 (CH₂NH), 43.4 (C ^{α} H), 47.2 (CH, Fmoc), 51.2 (C ^{δ} H₂), 55.5 (CHBn), 66.4 (CH₂CHBn), 67.0 (CH₂, Fmoc), 120.0, 125.0/125.1, 127.7, 129.0, 129.4 (C^{ar}H), 135.1, 141.3, 143.8/144.0 (C^{ar}), 153.3 (NCO₂), 156.3 (NHCO₂), 174.4 (NC(O)C ^{α} H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3021 w, 2930 w, 2099 s, 1779 vs, 1716 vs, 1518 m, 1454 w, 1389 m, 1354 w, 1223 s, 1106 w, 1015 w, 754 s.

11.2.6.11. (*R*)-5-Azido-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)methyl)-pentansäure (284a)



$$M = 272.30 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$$

Die Abspaltung vom Auxiliar erfolgt gemäß AAV-6, ausgehend von **283** (1.20 g, 2.78 mmol) und LiOH · H₂O (0.24 g, 5.72 mmol, 2.0 Äq.). Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird die β^2 -Aminosäure **284a** als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.75 g (99 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -13.2 \text{ (c = 1.19 in CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.44/1.47 (2 × s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55-1.78 (br m, 4H, C^βH₂ u. C^γH₂), 2.67 (br m, 1H, C^αH), 3.14 (br m, 0.4 H, CH^AH^BNH), 3.28-3.34 (m, 3H, CH^AH^BNH u. C^δH₂), 3.39 (m, 0.6H, CH^AH^BNH), 5.01 (br m, 0.6H, NH), 6.63 (br m, 0.4H, NH).

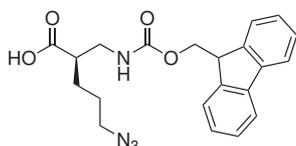
¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 26.5 (C^βH₂), 26.6/26.9 (C^γH₂), 28.4 (C(CH₃)₃), 41.4/42.8 (CH₂NH), 45.1/45.5 (C^αH), 51.1/51.2 (C^δH₂), 79.8/81.5 (C(CH₃)₃), 156.0 (CO₂*t*-Bu), 178.2/179.5 (CO₂H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3335 w, 2978 m, 2098 vs, 1710 vs, 1518 m, 1455 w, 1394 w, 1367 m, 1252 m, 1167 s, 943 w, 779 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	295.1377	295.1377	[C ₁₁ H ₂₀ N ₄ O ₄ +Na] ⁺

11.2.6.12. (*R*)-5-Azido-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-methyl]-pentansäure (284b)



$$M = 394.42 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$$

Die *N*-Boc-geschützte Aminosäure **284a** (330 mg, 1.21 mmol) wird gemäß AAV-7 umgesetzt. Die *N*-Fmoc-geschützte Aminosäure **284b** wird nach Coevaporation mit CHCl₃ und Trocknung im HV als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 431 mg (90 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +1.8 \text{ (c = 0.91 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.37-1.78 (m, 4H, C^βH_2 u. $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.88 (m, 1H, C^αH), 3.03 (m, 0.6H, CH_2NH), 3.11 (m, 0.4H, CH_2NH), 3.21-3.32 (m, 2H, $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 3.38 (m, 0.6H, CH_2NH), 3.43 (m, 0.4H, CH_2NH), 4.25 (m, 1H, CHCH_2 , Fmoc), 4.33-4.43 (m, 1.4H, CH_2 , Fmoc), 4.56 (m, 0.6H, CH_2 , Fmoc), 5.30 (m, 0.6H, NH), 6.63 (br m, 0.4H, NH), 7.29-7.42 (m, 4H, C^{ar}H), 7.55-7.57 (m, 2H, C^{ar}H), 7.73-7.78 (m, 2H, C^{ar}H), 7.9 (br s, 1H, CO_2H).

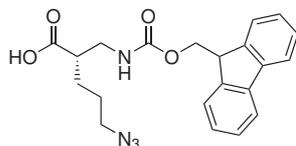
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 26.3/26.4 (C^βH_2), 26.5/26.9 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 41.8/42.5 (CH_2NH), 44.9/45.1 (C^αH), 47.2/47.3 (CHCH_2 , Fmoc), 51.1 ($\text{C}^\delta\text{H}_2$), 66.9/67.1 (CH_2 , Fmoc), 120.0, 124.7/125.0, 127.1/127.2, 127.7/127.8 (C^{ar}H), 141.3, 143.8 (C^{ar}), 156.6/158.0 (NHCO_2), 178.0/179.0 (CO_2H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3331 w, 3066 m, 2948 m, 2098 s, 1785 w, 1713 vs, 1527 m, 1478 w, 1249 s, 1045 w, 760 s, 741 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	417.1544	417.1533	$[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4+\text{Na}]^+$

11.2.6.13. (*S*)-5-Azido-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-methyl]-pentansäure (*ent*-284b)

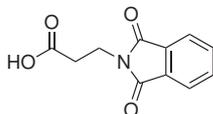


$M = 394.42 \text{ g mol}^{-1}$ $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$

Die Abspaltung vom Auxiliar erfolgt gemäß AAV-6, ausgehend von **285** (1.00 g, 1.81 mmol) und $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (116 mg, 2.76 mmol, 1.5 Äq.). Die Reaktionszeit beträgt 75 min. **ent-284b** wird als hellgelber, amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 209 mg (29 %).

Aufgrund einer geringfügigen Verunreinigung durch das Auxiliar (**R**)-**242** wurde auf eine Drehwertmessung verzichtet. Die übrigen physikalischen Daten entsprechen denen des Enantiomers **284b**.

11.2.7. β^2 -Aminosäure mit Carbamat-funktionalisierter Seitenkette11.2.7.1. *N*-Phthaloyl- β -alanin (**291**)

$$M = 219.19 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4$$

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[164] wird ein Gemisch aus Phthalsäureanhydrid (15.87 g, 107.14 mmol) und β -Alanin (8.53 g, 95.74 mmol) in einem offenen Rundkolben auf 150–160 °C erhitzt und die entstehende Schmelze für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Beim Abkühlen wird die Reaktionsmischung unter Rühren mit H₂O (150 mL) versetzt, der ausfallende Feststoff zerkleinert und die Mischung so lange zum Sieden erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Beim Abkühlen unter Rühren auf RT fällt **291** in Form eines farblosen Feststoffes aus, der abgesaugt, mit H₂O gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet wird.

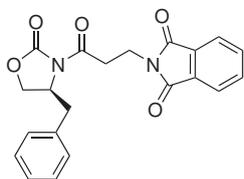
Ausbeute: 20.29 g (97 %).

Schmp.: 151–153 °C; Lit.: 151–152 °C (H₂O).^[237]

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CO₂H), 3.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂N), 7.80–7.85 (m, 4H, Ph), 12.4 (s, br, 1H, CO₂H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 32.4 (CH₂CO₂H), 33.6 (CH₂NH), 123.1 (C^{ar}H), 131.7 (C^{ar}), 134.4 (C^{ar}H), 167.7 (N[C(O)]₂), 172.2 (CO₂H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3205 br s, 2360 m, 1770 s, 1704 vs, 1608 m, 1466 m, 1440 s, 1408 s, 1376 s, 1283 w, 1255 m, 1212 s, 1190 m, 1102 w, 1088 w, 1071 w, 1031 w, 1001 s, 909 m, 872 m, 823 m, 773 w, 729 m.

11.2.7.2. 2-[3-((*S*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-oxo-propyl]-indan-1,3-dion (**292**)

$$M = 378.38 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$$

Die Synthese erfolgt gemäß AAV-2, ausgehend von (*S*)-**242** (2.50 g, 14.11 mmol) und **291** (3.40 g, 15.51 mmol, 1.1 Äq.). Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4 × 32 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 2:3 v/v). Nach Trocknung im HV wird **292** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten. Für analytische Zwecke wurde eine geringe Menge der Substanz aus EtOAc umkristallisiert.

Ausbeute: 5.09 g (95 %).

Schmp.: 131 – 132 °C.

$[\alpha]_D^{RT} = +46.8$ (c = 1.00 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.77 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H, CH^AH^B -Ph), 3.31 (ddd, $J = 16.7, 7.3, 7.3$ Hz, 1H, $\text{C(O)CH}^A\text{H}^B$), 3.32 (dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz, 1H, CH^AH^B Ph), 3.36 (ddd, $J = 16.8, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, $\text{C(O)CH}^A\text{H}^B$), 4.08 (ddd, $J = 16.8, 7.1, 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{N}$), 4.11 (ddd, $J = 16.7, 7.2, 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{N}$), 4.18 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.24 (dd, $J = 8.8, 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CHBn}$), 4.65 (dddd, $J = 9.8, 7.7, 3.1, 3.1$ Hz, 1H, CHBn), 7.20-7.34 (m, 5H, C^{ar}H), 7.70-7.74 (m, 2H, C^{ar}H , Pht), 7.82-7.86 (m, 2H, C^{ar}H , Pht).

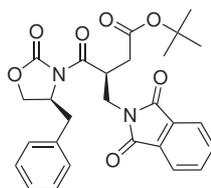
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 33.3 (C(O)CH_2), 34.6 (CH_2N), 37.7 (CH_2Ph), 55.1 (CHBn), 66.5 (CH_2CHBn), 123.3 (C^{ar} , Pht), 127.3, 128.9, 129.4 (C^{ar}H , Ph), 132.0 (C^{ar} , Pht), 134.1 (C^{ar}H , Pht), 135.3 (C^{ar} , Ph), 153.5 (NCO_2), 168.1 ($\text{N}[\text{C(O)}]_2$), 170.4 (NC(O)CH_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2924 w, 2356 w, 1769 vs, 1714 vs, 1691 s, 1485 w, 1466 w, 1437 m, 1397 s, 1381 s, 1332 m, 1290 w, 1228 s, 1187 w, 1108 m, 1075 w, 1055 w, 1004 m, 987 w, 871 m, 763 m, 723 s, 708 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	401.1103	401.1108	$[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$
$m/z =$	779.2313	779.2324	$[(\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5)_2+\text{Na}]^+$

11.2.7.3. (*R*)-4-((*S*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(1,3-dioxo-indan-2-ylmethyl)-4-oxo-buttersäure-*tert*-butylester (293)



$M = 492.53 \text{ g mol}^{-1}$ $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von **292** (1.48 g, 3.91 mmol) in abs. THF (50 mL) wird NaHMDS-Lsg. (2 M in THF, 2.15 mL, 4.30 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung 30 min bei -78 °C gerührt. Zeitgleich wird Natriumiodid (0.67 g, 4.47 mmol, 1.14 Äq.) in abs. THF (10 mL) aufgenommen, mit Bromessigsäure-*tert*-butylester (0.64 mL, 0.85 g, 4.33 mmol, 1.14 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung 30 min bei RT gerührt. Die Natriumenolat-Lösung wird auf -95 °C abgekühlt, die frisch bereitete Alkyljodid-Suspension innerhalb von 20 min zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 3 h bei -78 °C gerührt. Durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (30 mL) wird die

Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren auf RT erwärmt und nach Zugabe von H₂O (10 mL) wird das enthaltene THF i. Vak entfernt. Der wässrige Rückstand wird mit EtOAc (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 5 %iger KHSO₄-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:4 → 1:2 v/v) und Trocknung im HV werden die getrennten Diastereomere in einer Gesamtausbeute von 1.78 g (92 %, *dr* = 85 : 15) jeweils als farblose, kristalline Feststoffe erhalten. Das Hauptprodukt **293** wird in einer Ausbeute von 1.28 g (66 %) isoliert. In einer Vorfraktion wird das Diastereomer *epi*-**293** (0.38 g, 20 %) und in einer Zwischenfraktion ein Diastereomeregemisch (0.12 g, 6 %) erhalten.

Physikalische Daten von **293**:

Schmp.: 146 °C (Et₂O/PE).

$[\alpha]_D^{RT} = +32.0$ (c = 0.54 in CHCl₃).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.59 (dd, *J* = 17.3, 4.5 Hz, 1H, CH^AH^BCO₂*t*-Bu), 2.79 (dd, *J* = 13.5, 9.5 Hz, 1H, CH^AH^BPh), 2.91 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H, CH^AH^BCO₂*t*-Bu), 3.25 (dd, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1H, CH^AH^BPh), 3.95 (dd, *J* = 14.5, 4.4 Hz, 1H, CH^AH^BNPh_t), 4.14 (dd, *J* = 14.4, 3.7 Hz, 1H, CH^AH^BNPh_t), 4.17 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.35 (dd, *J* = 8.5, 8.1 Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.55 (ddm, *J* = 10.8, 7.9 Hz, 1H, NC(O)CH), 4.64 (dddd, *J* = 9.1, 7.7, 2.9, 2.9 Hz, 1H, CHBn), 7.23-7.36 (m, 5H, C^{ar}H), 7.69-7.74 (m, 2H, C^{ar}H, Ph_t), 7.78-7.85 (m, 2H, C^{ar}H, Ph_t).

¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 28.0 (C(CH₃)₃), 35.4 (CH₂NPh_t), 37.8 (CH₂Ph), 38.4 (CH₂CO₂*t*-Bu), 40.0 (C(O)CH), 55.8 (CHBn), 66.5 (OCH₂), 80.9 (C(CH₃)₃), 123.4 (C^{ar}H, Ph_t), 127.2, 128.9, 129.6 (C^{ar}H, Ph), 131.9 (C^{ar}, Ph_t), 134.1 (C^{ar}H, Ph_t), 135.6 (C^{ar}, Ph), 153.6 (NCO₂), 168.4 (N[C(O)]₂), 170.8 (NC(O)CH), 172.8 (CO₂*t*-Bu).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2979 m, 2933 w, 1765 vs, 1728 s, 1713 vs, 1695 s, 1475 w, 1454 w, 1436 m, 1393 s, 1348 s, 1319 m, 1287 w, 1251 m, 1172 m, 1155 m, 1112 m, 1070 w, 1054 w, 995 m, 965 m, 926 w, 866 w, 844 w, 803 w, 785 w, 764 m, 750 m, 710 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
<i>m/z</i> =	515.1786	515.1789	[C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₇ +Na] ⁺

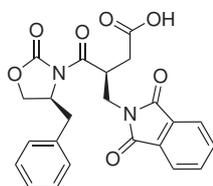
NMR-spektroskopische Daten von *epi*-**293**:

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.60 (dd, *J* = 17.3, 4.0 Hz, 1H, CH^AH^BCO₂*t*-Bu), 2.75 (dd, *J* = 13.6, 11.0 Hz, 1H, CH^AH^BPh), 2.92 (dd, *J* = 17.3, 11.1 Hz, 1H, CH^AH^BCO₂*t*-Bu), 3.54 (dd, *J* = 13.5, 3.2 Hz, 1H, CH^AH^BPh), 4.00 (dd, *J* = 14.5, 5.3 Hz, 1H, CH^AH^BNPh_t), 4.14-4.23 (m, 2H, CH₂CHBn), 4.24 (dd, *J* = 14.4, 3.6 Hz, 1H, CH^AH^BNPh_t), 4.41 (dddd, *J* = 11.1, 5.3, 3.9, 3.8 Hz, 1H, NC(O)CH), 4.63

(dddd, $J = 10.8, 6.8, 3.5, 3.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{Bn}$), 7.25-7.36 (m, 5H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Ph), 7.68-7.72 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Pht), 7.81-7.84 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Pht).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 35.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NPh}$), 37.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 38.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 39.8 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}$), 55.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}\text{Bn}$), 66.6 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 81.0 ($\underline{\text{C}}(\text{C}\text{H}_3)_3$), 123.4 ($\text{C}\text{H}^{\text{ar}}$, Pht), 127.1, 128.9, 129.5 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Ph), 132.0 (C^{ar} , Pht), 134.1 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Pht), 136.3 (C^{ar} , Ph), 153.5 (NCO_2), 168.2 ($\text{N}[\text{C}(\text{O})]_2$), 170.8 ($\text{N}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}$), 172.8 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2t\text{-Bu}$).

11.2.7.4. (*R*)-4-((*S*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(1,3-dioxo-indan-2-ylmethyl)-4-oxo-buttersäure (**294**)



$M = 436.41 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$

Die Spaltung des *tert*-Butylesters **293** (1.26 g, 2.56 mmol) erfolgt gemäß AAV-4. Die Carbonsäure **294** wird als farbloser Feststoff erhalten und kann ohne weitere Reinigung im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt werden.

Ausbeute: 1.12 g (quant.).

$[\alpha]_D^{RT} = +36.5$ ($c = 1.05$ in CHCl_3).

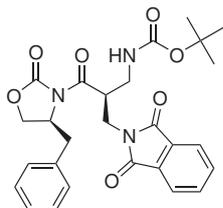
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.71 (dd, $J = 18.1, 4.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{-CO}_2\text{H}$), 2.82 (dd, $J = 14.0, 9.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{Ph}$), 3.02 (dd, $J = 18.0, 10.6$ Hz, 1H, $\text{C}\text{H}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}\text{CO}_2\text{H}$), 3.13 (dd, $J = 13.6, 3.3$ Hz, 1H, $\text{C}\text{H}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}\text{Ph}$), 3.94 (dd, $J = 14.6, 4.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{NPh}$), 4.13 (dd, $J = 14.7, 3.7$ Hz, 1H, $\text{C}\text{H}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}\text{NPh}$), 4.19 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{CHBn}$), 4.39 (dd, $J = 8.4, 8.2$ Hz, 1H, $\text{C}\text{H}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}\text{CHBn}$), 4.54 (ddm, $J = 10.7, 8.1$ Hz, 1H, $\text{NC}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.62 (dddd, $J = 8.9, 7.9, 2.9, 2.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{Bn}$), 7.18-7.30 (m, 5H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Ph), 7.68-7.72 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Pht), 7.78-7.82 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Pht), 10.7 (br s, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 33.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NPh}$), 37.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 38.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2\text{H}$), 39.7 ($\text{NC}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}$), 55.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}\text{Bn}$), 66.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHBn}$), 123.5 ($\text{C}\text{H}^{\text{ar}}$, Pht), 127.2, 128.8, 129.5 ($\text{C}\text{H}^{\text{ar}}$, Ph), 131.7 (C^{ar} , Pht), 134.2 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Pht), 135.2 (C^{ar} , Ph), 153.7 (NCO_2), 168.4 ($\text{N}[\text{C}(\text{O})]_2$), 172.2 ($\text{N}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}$), 177.5 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3467 m, 3029 m, 1774 s, 1714 vs, 1497 w, 1469 w, 1455 w, 1438 w, 1394 s, 1352 m, 1317 m, 1191 s, 1112 m, 1073 w, 1051 w, 1008 m, 961 m, 908 m, 849 w, 799 w, 763 w, 719 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	459.1160	459.1163	$[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}]^+$
$m/z =$	895.2432	895.2433	$[(\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7)_2+\text{Na}]^+$

11.2.7.5. [(*S*)-3-((*S*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-3-oxo-propyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (295)



$$M = 507.54 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$$

Der Curtius-Abbau der Carbonsäure **294** (1.80 g, 4.12 mmol) erfolgt gemäß AAV-5. Abweichend von der allgemeinen Vorschrift erfolgt die Extraktion des Acylazids nicht mit Et₂O, sondern mit CH₂Cl₂ (5 × 35 mL). Das *tert*-Butylcarbamat **295** wird durch Flash-Chromatographie (3 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) gereinigt und nach Trocknung im HV als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 1.44 g (69 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +14.1$ (c = 1.06 in CHCl₃).

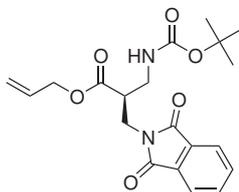
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.76 (dd, $J = 13.2, 10.6$ Hz, 1H, CH^AH^BPh), 3.32-3.37 (m, 2H, CH^AH^BPh u. CH^AH^BNH), 3.63 (ddm, $J = 14.2, 8.1$ Hz, 1H, CH^AH^BNH), 3.98 (dd, $J = 14.2, 3.4$ Hz, 1H, CH^AH^BNPh), 4.03-4.17 (m, 2H, CH^AH^BNPh u. NC(O)CH), 4.19 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.33 (dd, $J = 8.5, 8.2$ Hz, 1H, CH^AH^BCHBn), 4.61 (dddd, $J = 10.2, 7.7, 3.1, 3.1$ Hz, 1H, CHBn), 5.51 (m, 1H, NH), 7.19-7.34 (m, 5H, C^{ar}H, Ph), 7.71-7.76 (m, 2H, C^{ar}H, Ph), 7.82-7.84 (m, 2H, C^{ar}H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 28.4 (C(CH₃)₃), 35.9/36.3 (CH₂-NPh), 37.9/38.0 (CH₂Ph), 38.5 (CH₂NH), 43.7 (NC(O)CH), 55.6/55.7 (CHBn), 66.7/66.8 (CH₂CHBn), 79.4 (C(CH₃)₃), 123.5 (C^{ar}H, Ph), 127.2/127.4, 128.9, 129.4 (C^{ar}H, Ph), 131.8 (C^{ar}, Ph), 134.3 (C^{ar}H, Ph), 135.8 (C^{ar}, Ph), 153.5 (NCO₂), 155.9 (CO₂*t*-Bu), 168.4/168.8 (N[C(O)]₂), 171.1/171.7 (NC(O)CH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3423 m, 2978 m, 2932 w, 1778 vs, 1713 vs, 1614 w, 1505 s, 1469 w, 1454 w, 1438 w, 1391 s, 1368 s, 1353 w, 1321 w, 1243 m, 1214 m, 1169 s, 1111 w, 1074 w, 935 w, 913 m, 765 w, 720 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	530.1893	530.1898	$[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7+\text{Na}]^+$

11.2.7.6. (S)-2-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-propionsäureallylester (296)



$$M = 388.41 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$$

Zu einer auf -30°C gekühlten Lösung von abs. Allylalkohol (0.87 mL, 0.74 g, 12.81 mmol, 3.5 Äq.) in abs. THF (20 mL) wird langsam *n*-Butyllithium (1.6 M-Lösung in Hexan, 5.00 mL, 8.00 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Anschließend wird eine Lösung von **295** (1.61 g, 3.17 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (15 mL) langsam zugetropft und die Reaktionslösung 90 min bei -30°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (15 mL) beendet, das entstandene Gemisch auf RT erwärmt und das darin enthaltene THF i. Vak. entfernt. Der wässrige Rückstand wird mit H_2O (15 mL) verdünnt und anschließend mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20 \text{ mL}$) extrahiert. Die Extrakte werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie ($3 \times 25 \text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:4 v/v) ergibt 0.95 g (77 %) **296** als farbloses Öl, das bei RT auskristallisiert. Nach Elution der Chromatographiesäule mit EtOAc wird das Auxiliar (S)-**242** in einer Ausbeute von 0.52 g (93 %) isoliert.

Physikalische Daten von **296**:

$$[\alpha]_D^{RT} = -3.8 \text{ (} c = 1.17 \text{ in } \text{CHCl}_3\text{)}.$$

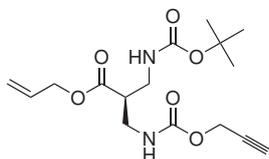
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.07 (m, 1H, CHCO_2All), 3.34 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.44 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.96-4.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NPh}$ t), 4.54-4.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.19 (dm, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 5.26-5.30 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$ u. NH), 5.87 (ddt, $J = 16.7, 10.8, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.73-7.74 (m, 2H, C^{ar}H), 7.84-7.85 (m, 2H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.6 (CH_2NPh t), 39.1 (CH_2NH), 44.2 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}$), 66.0 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.5 (C^{ar}H), 131.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.9 (C^{ar}), 134.2 (C^{ar}H), 155.8 ($\text{CO}_2\text{t-Bu}$), 168.3 ($\text{N}[\text{C}(\text{O})_2]$), 171.8 (CO_2All).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3398 w, 2978 w, 1774 m, 1715 vs, 1614 w, 1509 m, 1468 w, 1437 w, 1392 s, 1366 m, 1250 m, 1172 s, 1032 w, 992 w, 937 w, 720 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	411.1522	411.1527	$[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6+\text{Na}]^+$
$m/z =$	799.3142	799.3161	$[(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6)_2+\text{Na}]^+$

11.2.7.7. (*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-propargyloxycarbonylaminopropionsäureallylester (**297**)



$$M = 340.37 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$$

Eine Lösung von **296** (0.94 g, 2.42 mmol) in abs. *n*-Butanol (40 mL) wird tropfenweise mit Ethylendiamin (0.65 mL, 0.58 g, 9.70 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt, dann i. Vak. zur Trockne eingeeengt und der Rückstand nacheinander mit Toluol (3 × 30 mL) und EtOH (2 × 30 mL) coevaporiert. Nach Trocknung im HV wird das Rohprodukt in Dioxan (25 mL) und H₂O (15 mL) aufgenommen und die Lösung im Eisbad gekühlt. Nacheinander werden tropfenweise Pyridin (0.60 mL, 0.59 g, 7.45 mmol, 3 Äq.) und Chlorameisensäurepropargylester (0.59 mL, 0.71 g, 6.02 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Rühren über Nacht auf RT erwärmt. Das enthaltene Dioxan wird i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand in EtOAc (75 mL) aufgenommen und die Mischung mit 5 %iger KHSO₄-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (3 × 32 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v). Nach Trocknung im HV wird **297** als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.45 g (55 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +5.4$ ($c = 1.07$ in CHCl₃).

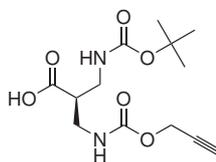
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.47 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, C≡CH), 2.80 (m, 1H, CHCO₂All), 3.22-3.29 (m, 2H, CH₂NH), 3.59-3.72 (m, 2H, CH₂NH), 4.60-4.62 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.66-4.69 (m, 2H, CH₂C≡CH), 5.17 (br m, 1H, NH), 5.26 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 5.33 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 5.75 (br m, 1H, NH), 5.91 (ddt, $J = 17.1, 10.7, 5.7$ Hz, 1H, CH=CH₂).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 28.3 (C(CH₃)₃), 38.3 (CH₂NH), 38.8 (CH₂NH), 45.5 (CHCO₂All), 52.6 (CH₂C≡CH), 65.7 (CH₂CH=CH₂), 74.6 (C≡CH), 78.2 (C≡CH), 79.8 (C(CH₃)₃), 118.8 (CH=CH₂), 131.7 (CH=CH₂), 155.9 (CO₂*t*-Bu), 156.5 (NHCO₂CH₂), 172.2 (CO₂All).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3358 m, 2978 m, 1719 vs, 1520 s, 1453 w, 1392 w, 1367 m, 1252 s, 1171 s, 999 w, 936 w, 860 w, 776 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	363.1522	363.1527	[C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ +Na] ⁺
$m/z =$	703.3142	703.3161	[(C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₆) ₂ +Na] ⁺

11.2.7.8. (*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-propargyloxycarbonylaminopropionsäure (**298a**)

$$M = 300.31 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$$

Eine Lösung von Allylester **297** (0.41 g, 1.20 mmol) und Morpholin (0.21 mL, 0.21 g, 2.42 mmol, 2.0 Äq.) in abs. THF (12 mL) wird mit Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 61 μ mol, 5 mol%), versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (40 mL) aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (4 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden durch Zugabe von festem KHSO₄ angesäuert (Vorsicht, Schaumentwicklung!) und anschließend mit CH₂Cl₂ (4 \times 20 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (3 \times 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 + 0.5 % AcOH). Nach Co-evaporation mit Toluol und Trocknung im HV wird **298a** als braunes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.30 g (83 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +4.4 \text{ (} c = 0.98 \text{ in CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.48 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, C \equiv CH), 2.80 (m, 1H, C $^\alpha$ H), 3.23-3.72 (m, 4H, 2 \times CH₂NH), 4.66-4.69 (m, 2H, CH₂C \equiv CH), 5.33 (br m, 0.8H, NH), 5.51 (br m, 0.2H, NH), 5.90 (br m, 0.7H, NH), 6.28 (br m, 0.3H, NH), 8.9 (br s, 1H, CO₂H).

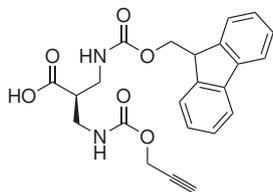
¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 28.4 (C(CH₃)₃), 38.4 (CH₂NHPoc), 39.0 (CH₂NHBoc), 45.6 (C $^\alpha$ H), 52.7 (CH₂C \equiv CH), 74.8 (C \equiv CH), 78.2 (C \equiv CH), 80.1 (C(CH₃)₃), 156.2 (CO₂*t*-Bu), 156.8 (NHCO₂CH₂), 176.3 (CO₂H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3303 m, 2979 m, 1710 vs, 1523 s, 1449 w, 1394 w, 1368 m, 1254 s, 1167 s, 1112 w, 1065 w, 1000 w, 860 w, 777 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	323.1216	323.1214	[C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₆ +Na] ⁺

11.2.7.9. (S)-2-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-methyl]-3-prop-2-inyloxycarbonylamino propionsäure (298b)



$$M = 422.43 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$$

Die *N*-Boc-geschützte Aminosäure **298a** (186 mg, 0.619 mmol) wird gemäß AAV-7 umgesetzt. Die *N*-Fmoc-geschützte Aminosäure **298b** wird nach Trocknung im HV als hellbrauner, fester Schaum erhalten.

Ausbeute: 239 mg (91 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -2.8 \text{ (c = 1.00 in CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.46 (m, 1H, $\text{C}\equiv\text{H}$), 2.67 (m, 0.3H, C^αH), 2.81 (m, 0.7H, C^αH), 3.11-3.67 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 4.19 (m, 1H, CHCH_2 , Fmoc), 4.38-4.43 (m, 1.6H, CH_2 , Fmoc), 4.56 (m, 0.4H, CH_2 , Fmoc), 4.64-4.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 5.20 (m, 0.1H, NH), 5.37 (m, 0.1H, NH), 5.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 0.5H, NH), 5.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 0.1H, NH), 5.77 (t, $J = 6.1$ Hz, 0.5H, NH), 6.23-6.33 (br m, 0.3H, NH), 7.28-7.39 (m, 4H, C^{ar}H), 7.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 8.5 (br s, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 38.7, 38.8 (CH_2NH), 45.3 (C^αH), 47.2 (CHCH_2 , Fmoc), 51.6/52.8 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 67.0 (CH_2 , Fmoc), 74.9 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 77.2/78.0 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 120.0, 125.0/125.1, 127.1, 127.8 (C^{ar}H), 141.3, 143.7/143.8 (C^{ar}), 156.2, 157.2 (NHCO_2), 176.2 (CO_2H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3299 m, 3066 w, 2952 w, 1715 vs, 1524 s, 1449 M, 1256 s, 1147 w, 1106 w, 1067 w, 996 w, 760 m, 741 s.

HRMS (ESI-FT-ICR):

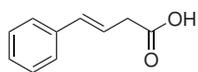
	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	445.1368	445.1370	$[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{Na}]^+$

12. Cryptophycin-Synthesen

12.1. Synthese eines Cryptophycin-DAB-Segments

12.1.1. Fragment A

12.1.1.1. *trans*-1-Phenylcrotonsäure (19)



$$M = 162.19 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{CO}_2$$

Eine Lösung von Malonsäure (70.97 g, 682 mmol, 2.2 Äq.) in DMSO p.a. (250 mL) wird mit einer Lösung von AcOH (0.37 mL, 0.39 g, 6.46 mmol, 0.02 Äq.) und Piperidin (0.64 mL, 0.55 g, 6.47 mmol, 0.02 Äq.) in DMSO (15 mL) versetzt und anschließend auf 65 °C erwärmt. Mit Beginn des Aufheizens wird Phenylacetaldehyd (dest., 36.1 mL, 38.8 g, 309 mmol, 1 Äq.) innerhalb von 90 min zugetropft, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wird. Nach Ende der Zugabe wird die Reaktionsmischung weitere 1.5 h bei 65-70 °C gerührt. Dann wird die Reaktionslösung auf RT abgekühlt, in H₂O (750 mL) aufgenommen und anschließend mit Et₂O extrahiert (1 × 250 mL und 3 × 200 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 5%iger KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lsg. gewaschen (je 50 mL), über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der feste Rückstand wird aus Toluol/Hexan (77 mL, 10:1 v/v) umkristallisiert, wodurch 36.12 g (72 %) **19** in Form farbloser Kristalle erhalten werden. Aus dem Rückstand der Mutterlauge werden in einer zweiten Kristallfraktion weitere 2.83 g (6 %) des Produkts erhalten.

Gesamtausbeute: 38.95 g (78 %).

Schmp.: 81-83 °C (Toluol/Hexan); Lit.: 78-80 °C (PE/Et₂O).^[313]

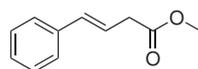
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 3.29 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 2H, C ^{α} H₂), 6.28 (dt, $J = 15.9, 7.2$ Hz, 1H, C ^{β} H), 6.51 (dm, $J = 15.9$ Hz, 1H, C ^{γ} H), 7.23 (m, 1H, C^{*ar*}H, *para*), 7.29-7.32 (m, 2H, C^{*ar*}H, *meta*), 7.36-7.38 (m, 2H, C^{*ar*}H, *ortho*), 11.2 (s, br, 1H, CO₂H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 38.0 (C ^{α} H₂), 120.8 (C ^{β} H), 126.3 (C^{*ar*}H, *ortho*), 127.7 (C^{*ar*}H, *para*), 128.6 (C^{*ar*}H, *meta*), 134.0 (C ^{γ} H), 136.6 (C^{*ar*}), 178.2 (CO₂H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059 w, 2951 w, 2888 w, 1703 s, 1493 w, 1415 m, 1403 m, 1325 w, 1298 m, 1279 w, 1223 s, 1176 m, 1066 w, 975 m, 912 w, 745 s.

Die physikalischen Daten entsprechen den Literaturwerten.^[313]

12.1.1.2. *trans*-1-Phenylcrotonsäuremethylester (**29**)



$$M = 176.21 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$$

Zu einer Lösung von **19** (13.41 g, 82.7 mmol) in MeOH p.a. (100 mL) wird unter Eiskühlung innerhalb von 30 min Thionylchlorid (9.00 mL, 14.80 g, 124.1 mmol, 1.5 Äq.) zuge tropft. Die Reaktionslösung wird unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit 1 h bei RT gerührt. Nach erneuter Kühlung im Eisbad wird die Lösung mit H₂O (75 mL) versetzt und anschließend mit Et₂O (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit H₂O (5 × 50 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (2 × 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Fraktionierte Destillation des Rückstandes im Wasserstrahlvakuum ergibt **29** als farbloses Öl.

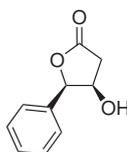
Ausbeute: 12.17 g (84 %).

Sdp.: 133–136 °C (15 mbar); Lit.: 131 °C (12 mbar).^[93]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 3.25 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 2H, C ^{α} H₂), 3.71 (s, 3H, CH₃), 6.30 (dt, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H, C ^{β} H), 6.49 (dm, $J = 15.9$ Hz, 1H, C ^{γ} H), 7.33 (m, 1H, C^{*ar*}H, *para*), 7.29–7.32 (m, 2H, C^{*ar*}H, *meta*), 7.36–7.38 (m, 2H, C^{*ar*}H, *ortho*).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 38.2 (C ^{α} H₂), 51.9 (CH₃), 121.6 (C ^{β} H), 126.3 (C^{*ar*}H, *ortho*), 127.6 (C^{*ar*}H, *para*), 128.5 (C^{*ar*}H, *meta*), 133.5 (C ^{γ} H), 136.8 (C^{*ar*}), 172.0 (CO₂CH₃).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3027 w, 2952 w, 1739 vs, 1599 w, 1497 w, 1436 m, 1357 w, 1295 w, 1255 m, 1200 w, 1161 s, 966 s, 746 m.

12.1.1.3. (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-phenyldihydrofuran-2-on (30) [91, 93]

$$M = 178.18 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$$

Unter kräftiger Durchmischung mittels KPG-Rührer werden nacheinander $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (0.66 g, 1.79 mmol, 1 mol%), $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (147.29 g, 447.3 mmol, 2.5 Äq.) und K_2CO_3 (74.19 g, 536.8 mmol, 3.0 Äq.) in H_2O (780 mL) aufgenommen. Zu der wässrigen Mischung werden nacheinander $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ (1.39 g, 1.78 mmol, 1 mol%) und Methansulfonamid (17.02 g, 178.9 mmol, 1.0 Äq.) unter portionsweiser Zugabe von *tert*-Butanol (insgesamt 750 mL) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C abgekühlt und daraufhin **29** (31.53 g, 178.9 mmol) zusammen mit *t*-Butanol (30 mL) hinzugegeben. Bei 0°C wird die Mischung 42 h lebhaft gerührt. Durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (451 g, 1.79 mol, 10 Äq.) wird die Reaktion beendet. Die dunkle Mischung wird mit H_2O (350 mL) versetzt und unter lebhaftem Rühren auf RT erwärmt, wobei sämtliche Feststoffe in Lösung gehen. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Et_2O ($4 \times 250 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. (je 250 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende orangefarbene Feststoff wird in EtOAc (250 mL) aufgenommen, durch eine dünne Kieselgelschicht ($3 \times 3 \text{ cm}$) filtriert und die Filtermasse mit EtOAc ($2 \times 200 \text{ mL}$) gewaschen. Die klaren Filtrate werden zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus EtOAc/Hexan (250 mL, 9:1 v/v) kristallisiert. In einer ersten Fraktion werden 16.01 g **30** in Form farbloser Kristalle isoliert. Aus dem Rückstand der Mutterlauge werden nach Kristallisation aus EtOAc/Hexan (40 mL, 3:1 v/v) weitere 5.86 g **30** als farbloser Feststoff erhalten. Flash-Chromatographie der Mutterlauge ($4.5 \times 30 \text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: EtOAc/PE 1:1 v/v) ergibt eine dritte Produktfraktion von 2.87 g in Form eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Gesamtausbeute: 24.74 g (78 %).

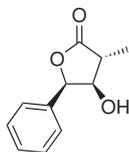
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 2.15 (br m, 1H, OH), 2.71 (dm, $J = 17.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 2.88 (dd, $J = 17.6, 4.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^A\text{H}^B$), 4.61 (br m, 1H, C^βH), 5.50 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, C^γH), 7.36-7.45 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 38.5 ($\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 70.2 (C^βH), 85.1 (C^γH), 126.3, 128.95, 129.02 (C^{ar}H), 133.0 (C^{ar}), 175.5 ($\text{C}=\text{O}_2\text{CH}_3$).

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 178.8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3]^+$: 179.1), 200.8 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3+\text{Na}]^+$: 201.1).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 212.8$ [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ (berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3+\text{Cl}]^-$: 213.0).

12.1.1.4. (3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-3-methyl-5-phenyldihydrofuran-2-on
(31) [91, 93]



$$M = 192.21 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$$

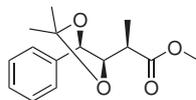
Eine auf -78°C gekühlte Lösung von Diisopropylamin (13.80 mL, 9.89 g, 97.8 mmol, 2.5 Äq.) in abs. THF (300 mL) wird tropfenweise mit einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 61.3 mL, 98.1 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 15 min bei -78°C und 30 min ohne Kältebad gerührt. Nach erneuter Abkühlung auf -78°C wird eine Lösung von **30** (7.00 g, 39.3 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (100 mL) innerhalb von 60 min zugetropft. Anschließend wird die Reaktionslösung tropfenweise innerhalb von 60 min mit Methyljodid (7.34 mL, 16.73 g, 117.9 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei -78°C gerührt. Nach Zugabe von AcOH (10 mL) wird die Mischung auf RT erwärmt und nach Zugabe von H_2O (80 mL) werden die organischen Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der wässrige Rückstand wird mit H_2O (250 mL) verdünnt und mit Et_2O (4 \times 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 5%iger KHSO_4 -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (4.5 \times 40 cm Kieselgel, Eluent EtOAc/Hexan 1:2 \rightarrow 1:1 v/v) ergibt **31** als bernsteinfarbenes Öl, das bei RT langsam kristallisiert.

Ausbeute: 6.49 g (86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH), 2.73 (dq, $J = 7.7, 2.9$ Hz, 1H, C^αH), 4.27 (ddd, $J = 4.4, 3.5, 2.8$ Hz, 1H, C^βH), 5.59 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, C^γH), 7.34-7.45 (m, 5H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 13.0 (CH_3), 43.5 (C^αH), 75.9 (C^βH), 82.4 (C^γH), 126.3, 128.9, 129.0 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 133.1 (C^{ar}), 178.3 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3439 s, 1742 vs, 1499 w, 1459 m, 1417 w, 1386 w, 1325 m, 1272 m, 1238 m, 1217 w, 1192 s, 1115 m, 1079 m, 1044 m, 1022 w, 984 s, 906 w, 818 w, 754 m, 731 m.

12.1.1.5. (*R*)-2-((4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-propionsäuremethylester (32**)** [91, 93]

$$M = 264.32 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$$

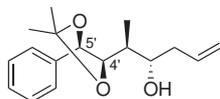
Eine Lösung von **31** (4.70 g, 24.45 mmol) in abs. Acetondimethylacetal (30 mL) und abs. MeOH (8 mL) wird mit Amberlyst-15[®] (0.49 g, getrocknet im HV) versetzt und die Reaktionsmischung 4.5 d bei RT gerührt. Die dunkle Mischung wird filtriert und der Filtrückstand mit Hexan (500 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit gesättigter NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie (4.5 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:8 v/v) ergibt **32** als gelbes Öl, das nach Trocknung im HV bei RT kristallisiert.

Ausbeute: 5.26 g (81 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C ^{α} HCH₃), 1.48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.57 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.68 (m, 1H, C ^{α} H), 3.40 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.11 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H, C ^{β} H), 4.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, C ^{γ} H), 7.29-7.38 (m, 5H, C^{*ar*}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 12.9 (C ^{α} HCH₃), 27.1 (C(CH₃)₂), 27.2 (C(CH₃)₂), 41.4 (C ^{α} H), 51.5 (CO₂CH₃), 81.3 (C ^{β} H), 83.2 (C ^{γ} H), 109.0 (C(CH₃)₂), 127.4, 128.5, 128.6 (C^{*ar*}H), 137.2 (C^{*ar*}), 173.7 (CO₂).

12.1.1.6. (2*S*,3*S*)-2-((4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-hex-5-en-3-ol (**34**)^[93]



$$M = 276.37 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$$

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von **32** (5.60 g, 21.19 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (100 mL) wird innerhalb von 30 min eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (1.2 M, 45 mL, 54 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei -78°C gerührt. Durch tropfenweise Zugabe von abs. MeOH (20 mL) innerhalb von 20 min wird die Reaktion beendet. Die Lösung wird auf RT erwärmt und anschließend in 1 M AcOH und Hexan (je 400 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wird wiederholt mit Hexan extrahiert ($6 \times 100 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, durch eine dünne Schicht Celite[®] ($3 \times 3 \text{ cm}$) filtriert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der nach Trocknung im HV erhaltene Aldehyd **33** wird ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Zu einer auf -78°C gekühlten Suspension von $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (8.21 g, 31.79 mmol, 1.5 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (40 mL) wird der frisch hergestellte Aldehyd **33** als Lösung in abs. CH_2Cl_2 (20 mL) innerhalb von 10 min zugetropft. Die Mischung wird weitere 10 min gerührt, woraufhin Allyl-tri-*n*-butylzinn (9.75 mL, 10.52 g, 31.77 mmol, 1.5 Äq.) innerhalb von 15 min zugetropft wird. Die Reaktionsmischung wird 17 h bei -78°C gerührt, dann mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (125 mL) versetzt und 1 h ohne Kältebad gerührt. Die wässrige Mischung wird mit Et_2O ($1 \times 500 \text{ mL}$ und $3 \times 100 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie ($4.5 \times 40 \text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:4 v/v) und nachfolgende gründliche Trocknung im HV ergibt **34** als hellgelbes Öl.

Ausbeute: 4.55 g (78 %).

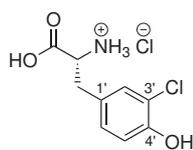
¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.08 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CHCH_3), 1.50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.78 (ddq, $J = 7.1, 5.8, 2.0 \text{ Hz}$, 1H, CHCH_3), 2.12 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.26 (m, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.33 (br m, 1H, OH), 3.60 (m, 1H, CHOH), 4.11 (dd, $J = 8.9, 2.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{4'}\text{H}$), 4.79 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{5'}\text{H}$), 4.96-5.03 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.71 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 7.2, 7.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.29-7.38 (m, 5H, C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 10.7 (CHCH_3), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.2 (CHCH_3), 39.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 73.6 (CHOH), 80.0 ($\text{C}^{4'}\text{H}$), 82.7 ($\text{C}^{5'}\text{H}$), 108.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 117.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.8, 128.4, 128.6 (C^{ar}H), 134.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.6 (C^{ar}).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3466 br m, 3071 w, 2983 s, 2933 m, 1640 w, 1496 w, 1455 m, 1380 s, 1235 vs, 1169 m, 1087 w, 1044 m, 1025 w, 994 w, 914 m, 888 m, 813 w, 756 s, 700 s.

12.1.2. Fragment B

12.1.2.1. 3-Chlor-D-Tyrosinhydrochlorid (49)



$$M = 252.09 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$$

Eine Suspension von D-Tyrosin (5.00 g, 27.60 mmol) in AcOH p.a. (50 mL) wird 10 min im Ultraschallbad behandelt.¹ Die Suspension wird mit einem auf höchste Stufe eingestellten KPG-Rührer durchmischt und im Wasserbad (ca. 15 °C) gekühlt. Innerhalb von 3 min wird Sulfurylchlorid (2.70 mL, 4.50 g, 33.36 mmol, 1.2 Äq.) als Lösung in AcOH (15 mL) zuge-
tropft.² Die Reaktionsmischung erwärmt sich leicht und gegen Ende der Zugabe entsteht kurzzeitig eine klare Lösung. Wenige Minuten später fällt ein weißer Feststoff aus und eine dickflüssige Suspension entsteht. Die Reaktionsmischung wird 90 min bei RT gerührt, dann mit Et₂O (50 mL) versetzt und anschließend weitere 15 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit AcOH/Et₂O (1:2 v/v) und Et₂O (je 100 mL) gewaschen und 3 h im HV getrocknet. Es werden 6.35 g eines Gemisches erhalten, das aus 5.21 g (75 %) Monochlorierungsprodukt **49**, 0.41 g (5 %) Dichlorierungsprodukt **49a** und 0.73 g (0.4 Äq.) AcOH besteht.

Physikalische Daten von **49**:

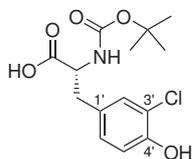
¹**H-NMR** (500 MHz, D₂O): δ [ppm] = 3.07 (dd, $J = 14.8, 7.6$ Hz, 1H, C ^{β} H^AH^B), 3.20 (dd, $J = 14.8, 5.6$ Hz, 1H, C ^{β} H^AH^B), 4.22 (dd, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H, C ^{α} H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C^{5'}H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, C^{6'}H), 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C^{2'}H).

¹³**C**{¹**H**}-NMR (126 MHz, D₂O): δ [ppm] = 35.1 (C ^{β} H₂), 54.7 (C ^{α} H), 117.7 (C^{5'}H), 121.1 (C^{3'}), 127.6 (C^{6'}H), 129.8 (C^{1'}), 131.4 (C^{2'}H), 151.6 (C^{4'}), 172.0 (CO₂H).

¹ Erst die Ultraschallbehandlung führt zu einer homogenen Reaktionsmischung. Dadurch wird ein vollständiger Umsatz erreicht. Dieser ist wichtig, da nicht chlorierte Substanz im Verlauf der Folgereaktionen nur schwer abtrennbar ist.

² Wird das Chlorierungsmittel zu langsam zugegeben, dann entsteht ebenfalls keine homogene Reaktionsmischung. Ein geringer Überschuss an Chlorierungsmittel ist unproblematisch, da das Dichlorierungsprodukt in den Folgeschritten chromatographisch abtrennbar ist.

12.1.2.2. (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-propionsäure (**50**)



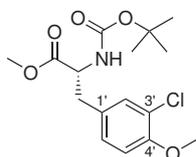
$$M = 315.75 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$$

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift ^[97] wird eine Lösung von **49** (5.17 g, 20.51 mmol; als Gemisch mit 0.41 g [1.43 mmol] Dichlorierungsprodukt **49a** und 0.73 g [8.29 mmol] AcOH) in 1 N wässriger NaOH-Lsg. (62.5 mL) aufgenommen. Die Lösung wird mit *tert*-Butanol (30 mL) und Boc₂O (5.27 g, 24.15 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Daraufhin wird der pH-Wert der Reaktionslösung durch Zugabe von festem NaOH auf ≥ 10 eingestellt. Nach Extraktion mit Hexan (3×30 mL) wird die wässrige Phase mit 5%iger KHSO₄-Lsg. angesäuert (pH = 2–3) und mit EtOAc (5×50 mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingengt und im HV getrocknet. Das Rohprodukt **50** (7.00 g, quant. bezogen auf Mono- und Dichlorierungsprodukt) wird als farbloser, erstarrter Schaum erhalten und ohne weitere Reinigung im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.35/1.43 (2 s, 9H, C(CH₃)₃), 2.90 (m, 1H, C ^{β} H^AH^B), 3.09 (m, 1H, C ^{β} H^AH^B), 4.55 (m, 1H, C ^{α} H), 5.11 (m, 0.7 H, NH), 6.32 (m, 0.3H, NH), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C^{5'}H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H, C^{6'}H), 7.13 (br m, 1H, C^{2'}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 28.3 (C(CH₃)₃), 36.8 (C ^{β} H₂), 54.3 (C ^{α} H), 80.5 (C(CH₃)₃), 116.4 (C^{5'}H), 119.9 (C^{3'}), 129.0 (C^{6'}H), 129.3 (C^{1'}), 130.0 (C^{2'}H), 150.6 (C^{4'}), 155.4 (NCO₂), 175.4 (CO₂H).

12.1.2.3. (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester (**51**)



$$M = 343.80 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5$$

Eine Lösung von **50** (7.00 g Rohprodukt, enthält 6.47 g (20.5 mmol) **50** und 0.53 g (1.4 mmol) Dichlorierungsprodukt) in Aceton (220 mL) wird mit K₂CO₃ (13.31 g, 96.3 mmol, 4.4 Äq.) und Dimethylsulfat (5.20 mL, 6.93 g, 54.9 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Aceton wird i. Vak. entfernt und

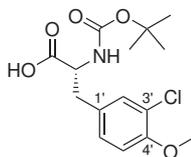
der Rückstand in EtOAc (250 mL) und H₂O (250 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und erneut mit EtOAc (2 × 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Bei der Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie (4.5 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:4 → 1:2 v/v) wird das dichlorierte Nebenprodukt als Vorfraktion vollständig abgetrennt. **51** wird als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 7.00 g (99 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.95 (ddm, *J* = 14.3, 5.6 Hz, 1H, C^βH^AH^B), 3.06 (ddm, *J* = 14.3, 5.5 Hz, 1H, C^βH^AH^B), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 4.53 (m, 1H, C^αH), 5.00 (br m, 1H, NH), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C^{5'}H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, C^{6'}H), 7.13 (br m, 1H, C^{2'}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 28.3 (C(CH₃)₃), 37.2 (C^βH₂), 52.3 (CO₂CH₃), 54.4 (C^αH), 56.1 (ArOCH₃), 80.0 (C(CH₃)₃), 112.1 (C^{5'}H), 122.3 (C^{3'}), 128.5 (C^{6'}H), 129.1 (C^{1'}), 131.1 (C^{2'}H), 154.0 (C^{4'}), 155.0 (NCO₂), 172.1 (CO₂CH₂).

12.1.2.4. (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-propionsäure (**52**)



$$M = 329.78 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5$$

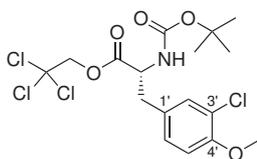
Zu einer Lösung von **51** (6.88 g, 20.0 mmol) in THF (50 mL) und MeOH (50 mL) wird langsam eine Lösung von LiOH · H₂O (1.26 g, 30.0 mmol) in H₂O (50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt. Dann werden die organischen Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand wird mit H₂O (50 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 5%iger KHSO₄-Lsg. angesäuert (pH 2-3) und mit CH₂Cl₂ (5 × 75 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte der sauren Lösung werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Trocknung im HV ergibt **52** als farblosen, erstarrten Schaum.

Ausbeute: 6.16 g (93 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.31 (s, 3.3H, C(CH₃)₃), 1.43 (s, 5.7H, C(CH₃)₃), 2.85 (ddm, *J* = 13.3, 8.6 Hz, 0.4H, C^βH^AH^B), 3.00 (ddm, *J* = 14.0, 6.3 Hz, 0.6H, C^βH^AH^B), 3.13 (m, 1H, C^βH^AH^B), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.37 (m, 0.4H, C^αH), 4.57 (m, 0.6H, C^αH), 5.00 (br m, 0.6H, NH), 6.70 (br m, 0.4H, NH), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C^{5'}H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, C^{6'}H), 7.19 (m, br, 0.6H, C^{2'}H), 7.24 (br m, 0.4H, C^{2'}H), 9.61 (br s, 1H, CO₂H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.0/28.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.7/38.2 (C^βH_2), 53.4/54.3 (C^αH), 55.9/56.2 (OCH_3), 80.4/81.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 112.1 ($\text{C}^{5'}\text{H}$), 122.3 ($\text{C}^{3'}$), 128.6 ($\text{C}^{6'}\text{H}$), 129.0 ($\text{C}^{1'}$), 131.1 ($\text{C}^{2'}\text{H}$), 154.0 ($\text{C}^{4'}$), 155.3/156.5 (NCO_2), 175.4/175.9 (CO_2H).

12.1.2.5. (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-propionsäure-2,2,2-trichlorethylester (**306**)



$$M = 461.16 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{NO}_5$$

Eine Lösung von **52** (6.16 g, 18.7 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (90 mL) wird mit Pyridin (3.00 mL, 2.95 g, 37.2 mmol, 2.0 Äq.) und 2,2,2-Trichlorethanol (2.70 mL, 4.20 g, 28.1 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Eine Lösung von DCC (4.05 g, 19.6 mmol, 1.05 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend über Nacht bei 0 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit CH_2Cl_2 (4 × 30 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit gesättigter NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:4 v/v) ergibt 9.15 g eines farblosen Feststoffs. Nach Umkristallisation aus Hexan (40 mL) wird der analysenreine Trichlorethylester **306** in Form farbloser Kristalle erhalten.

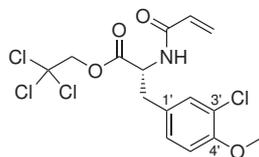
Ausbeute: 7.49 g (87 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -10.9 \text{ (c = 1.04 in } \text{CHCl}_3\text{; Lit.: } -11 \text{ (c = 1.58 in } \text{CHCl}_3\text{).}^{[77]}$$

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.02 (ddm, $J = 14.0$, 6.6 Hz, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.16 (ddm, $J = 14.0$, 5.5 Hz, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.68 (m, 1H, C^αH), 4.71 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CCl}_3$), 4.82 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CCl}_3$), 4.93 (m, 1H, NH), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{C}^{5'}\text{H}$), 7.05 (dd, $J = 8.4$, 1.8 Hz, 1H, $\text{C}^{6'}\text{H}$), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{C}^{2'}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.8 (C^βH_2), 54.3 (C^αH), 56.1 (OCH_3), 74.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCl}_3$), 80.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 94.3 (CCl_3), 112.2 ($\text{C}^{5'}\text{H}$), 122.4 ($\text{C}^{3'}$), 128.5 ($\text{C}^{6'}\text{H}$), 128.6 ($\text{C}^{1'}$), 131.1 ($\text{C}^{2'}\text{H}$), 154.2 ($\text{C}^{4'}$), 155.0 (NCO_2), 170.4 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_2$).

12.1.2.6. (*R*)-2-Acryloylamino-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-propionsäure-2,2,2-trichlorethylester (**299**)



$$M = 415.10 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{NO}_4$$

306 (7.43 g, 16.11 mmol) wird in TFA (16 mL) aufgenommen und die Lösung 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Toluol (100 mL) wird die Mischung i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (200 mL) gelöst, die Lösung mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und erneut i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird im HV getrocknet und anschließend in abs. CH_2Cl_2 (100 mL) aufgenommen. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und nach Zugabe von Et_3N (6.70 mL, 4.86 g, 48.04 mmol, 3.0 Äq.) wird Acryloylchlorid (2.00 mL, 2.23 g, 24.61 mmol, 1.5 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei 0°C im abgedunkelten Kolben gerührt, dann in EtOAc (500 mL) und 5%iger wässriger KHSO_4 -Lsg. (100 mL) aufgenommen und in einen Scheidetrichter überführt. Eine eventuell auftretende Emulsion wird durch Zugabe von festem NaCl gebrochen. Die organische Phase wird anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 → 1:1 v/v) ergibt **299** als amorphen, hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 4.43 g (66 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -54.3 \text{ (c = 1.04 in } \text{CHCl}_3\text{)}.$$

HPLC: $t_R = 28.1$ min (Methode 1).

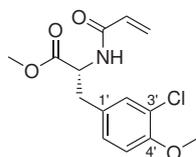
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 3.12 (dd, $J = 14.2, 6.2$ Hz, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.22 (dd, $J = 14.3, 5.8$ Hz, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CCl}_3$), 4.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CCl}_3$), 5.08 (ddd, $J = 7.8, 6.1, 5.9$ Hz, 1H, C^αH), 5.71 (dd, $J = 10.3, 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{trans})$), 6.13 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 6.30 (dd, $J = 17.0, 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2(\text{cis})$), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C^5H), 7.04 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, C^6H), 7.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C^2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 36.4 (C^βH_2), 53.1 (C^αH), 56.1 (OCH_3), 74.8 (CH_2CCl_3), 94.2 (CCl_3), 112.2 (C^5H), 122.5 (C^3), 127.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.4 (C^6H), 128.5 (C^1), 129.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.1 (C^2H), 154.3 (C^4), 165.1 (NC=O), 170.0 (CO_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3277 m, 3060 w, 2951 w, 2840 w, 1761 vs, 1659 vs, 1631 m, 1607 w, 1540 w, 1504 vs, 1442 w, 1409 w, 1375 w, 1282 m, 1259 s, 1120 w, 1066 m, 1024 w, 984 w, 962 w, 894 w, 806 m, 783 w, 719 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	435.9650	435.9647	$[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{NO}_4+\text{Na}]^+$
$m/z =$	848.9416	848.9403	$[(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{NO}_4)_2+\text{Na}]^+$

12.1.2.7. (*R*)-2-Acryloylamino-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-propionsäure-methylester (308)



$$M = 297.73 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$$

Eine Lösung von **49** (5.36 g, 21.26 mmol, das Edukt enthält darüber hinaus 7 mol% Dichlorierungsprodukt **49a** und 0.5 Äq. AcOH) in wässriger NaOH-Lsg. (115 mL, $c = 2 \text{ M}$ nach Ablauf aller Reaktionen)³ wird bei 0 °C tropfenweise mit Acryloylchlorid (17.3 mL, 19.3 g, 213 mmol, 10 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, dann mit konz. HCl angesäuert und mit EtOAc (4 × 200 mL) extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingeengt und mit Toluol coevaporiert. Der Rückstand wird in EtOAc aufgenommen und durch eine Kieselgelschicht (4 × 15 cm) filtriert. Die Elution erfolgt mit 650 mL EtOAc, wobei die ersten 100 mL des Filtrates als Vorfraktion verworfen werden. Das restliche Filtrat wird mit einer Spatelspitze Phenothiazin versetzt und unter Lichtausschluss zur Trockne eingeengt. Das nach Trocknung im HV erhaltene Rohprodukt **307** wird in Aceton (100 mL) aufgenommen, mit K₂CO₃ (11.4 g, 82.5 mmol) und Me₂SO₄ (7.8 mL, 10.4 g, 82.4 mmol) versetzt und die Reaktionsmischung 4 h unter Rückfluß und Lichtausschluss erhitzt. Das enthaltene Aceton wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in H₂O und EtOAc (je 250 mL) aufgenommen und in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 250 mL) extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (4 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v + 1 % AcOH). Nach Coevaporation mit Toluol wird der ölige Rückstand (4.94 g) aus EtOAc/Hexan kristallisiert. Reines **308** wird in Form farbloser Kristalle erhalten.

³ Zur Berechnung der Endkonzentration von NaOH müssen alle in der Reaktionsmischung ablaufenden Neutralisationsreaktionen durch enthaltene und entstehende Säuren berücksichtigt werden. In die Berechnung fließen ein: Mono- und dichloriertes Edukt, die restliche enthaltene Essigsäure, freigesetzte überschüssige Acrylsäure und entstehende HCl. Die NaOH-Menge wird entsprechend bemessen.

Ausbeute: 3.92 g (62 % ausgehend von **49**).

Schmp.: 104 – 105 °C.

$[\alpha]_D^{RT} = -144.9$ (c = 0.41 in CHCl₃).

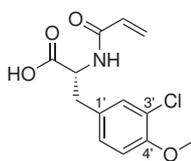
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 3.07 (dd, $J = 14.1, 5.2$ Hz, 1H, C ^{β} H^AH^B), 3.14 (dd, $J = 14.0, 5.8$ Hz, 1H, C ^{β} H^AH^B), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.93 (ddd, $J = 7.5, 5.6, 5.5$ Hz, 1H, C ^{α} H), 5.71 (dd, $J = 10.4, 0.9$ Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 6.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, NH), 6.12 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H, CH=CH₂), 6.31 (dd, $J = 17.0, 0.9$ Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C^{5'}H), 6.95 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, C^{6'}H), 7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C^{2'}H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 s, 3106 w, 3067 w, 3005 w, 2951 w, 2840 w, 1739 vs, 1656 vs, 1627 s, 1550 s, 1506 s, 1455 w, 1434 w, 1415 m, 1288 s, 1243 s, 1184 w, 1167 w, 1146 w, 1108 w, 1065 s, 1021 m, 995 m, 978 m, 930 w, 895 w, 834 w, 813 s, 755 w.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 319.9$ [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₄H₁₆ClNO₄+Na]⁺: 320.1), 616.6 [2M+Na]⁺ (berechnet für [(C₁₄H₁₆ClNO₄)₂+Na]⁺: 617.1).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 332.1$ [M+Cl]⁻ (berechnet für [C₁₄H₁₆ClNO₄+Cl]⁻: 332.0).

12.1.2.8. (*R*)-2-Acryloylamino-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-propionsäure (**309**)



$M = 283.71 \text{ g mol}^{-1}$ C₁₃H₁₄ClNO₄

Eine Lösung von **308** (2.35 g, 7.89 mmol) in einem Gemisch aus THF, MeOH und H₂O (1:1:1 v/v/v, 75 mL) wird mit LiOH·H₂O (0.36 g, 8.58 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h im Dunkeln bei RT gerührt. Die organischen Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt (Badtemperatur ≤ 30 °C), der wässrige Rückstand wird mit 5%iger KHSO₄-Lsg. angesäuert (pH 2-3) und mit CH₂Cl₂ extrahiert (4 × 40 mL). Die organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und unter Lichtausschluss i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im HV wird **309** als farbloser, fester Schaum erhalten.

Ausbeute: 2.25 g (quant.).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 3.09 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H, C ^{β} H^AH^B), 3.20 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H, C ^{β} H^AH^B), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.91 (ddd, $J = 7.1, 5.7, 5.7$ Hz, 1H, C ^{α} H), 5.72 (dm, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 6.12 (dd, $J = 17.0, 10.4$ Hz, 1H, CH=CH₂), 6.29 (dm, $J = 17.1$ Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 6.38 (br m, 1H, NH), 6.83 (d,

$J = 8.5$ Hz, 1H, C^{5'}H), 7.01 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H, C^{6'}H), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C^{2'}H), 9.1 (br s, 1H, CO₂H).

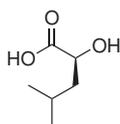
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 36.2 (C ^{β} H₂), 53.4 (C ^{α} H), 56.1 (OCH₃), 112.2 (C^{5'}H), 122.3 (C^{3'}), 128.2 (CH=C ^{α} H₂), 128.7 (C^{6'}H u. C^{1'}), 129.8 (C ^{α} H=C ^{β} H₂), 131.1 (C^{2'}H), 154.2 (C^{4'}), 165.9 (NC=O), 173.9 (CO₂H).

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 283.8$ [M+H]⁺ (berechnet für [C₁₃H₁₅ClNO₄]⁺: 284.1), 305.8 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₃H₁₄ClNO₄+Na]⁺: 306.1).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 281.8$ [M-H]⁻ (berechnet für [C₁₃H₁₃ClNO₄]⁻: 282.1), 564.7 [2M-H]⁻ (berechnet für [(C₁₃H₁₄ClNO₄)₂-H]⁻: 656.1).

12.1.3. Fragment D

12.1.3.1. (S)-2-Hydroxy-4-methylpentansäure (L-Leucinsäure) (310)



$$M = 132.16 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$$

Zu einer eisgekühlten Lösung von L-Leucin (8.00 g, 61.0 mmol) in 0.5 M wässriger H₂SO₄ (125 mL) wird langsam eine Lösung von NaNO₂ (6.31 g, 91.5 mmol) in H₂O (25 mL) zutropft. Während der Reaktion entstehende nitrose Gase werden abgeleitet. Die Reaktionslösung wird 1 h im Eisbad und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach Extraktion mit Et₂O (5 × 100 mL) werden die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Kristallisation des öligen Rückstandes aus Hexan/Et₂O (42 mL, 20:1 v/v) ergibt L-Leucinsäure (**310**) in Form farbloser, nadelförmiger Kristalle.

Ausbeute: 5.54 g (69 %).

Schmp.: 78–80 °C; Lit.: 79–81 °C (Hexan/Et₂O).^[314]

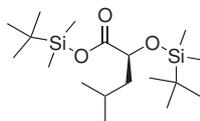
$[\alpha]_D^{RT} = -9.5$ (c = 1.01 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.97 (br m, 3H, C ^{δ} H₃), 0.98 (br m, 3H, C ^{δ} H₃), 1.61-1.65 (m, 2H, C ^{β} H₂), 1.91 (m, 1H, C ^{γ} H), 4.30 (dd, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H, C ^{α} H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 21.4 (C ^{δ} H₃), 23.2 (C ^{δ} H₃), 24.5 (C ^{γ} H), 43.2 (C ^{β} H₂), 68.9 (C ^{α} H), 180.5 (CO₂H).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3425 s, 2959 s, 1715 vs, 1469 w, 1391 w, 1363 w, 1279 s, 1227 m, 1171 w, 1139 m, 1078 s, 991 w, 899 s, 849 w, 822 w, 725 w, 688 m.

12.1.3.2. *tert*-Butyldimethylsilyloxy-(2*S*)-4-methyl-2-*tert*-butyldimethylsilyloxy-pentanoat (**311**)



$$M = 360.68 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}_2$$

L-Leucinsäure **310** (7.51 g, 57.2 mmol) und TBS-Cl (18.12 g, 120.2 mmol, 2.1 Äq.) werden in abs. DMF (35 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von Imidazol (15.98 g, 234.7 mmol, 4.1 Äq.) wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird in H₂O (400 mL) gegossen und mit Hexan (5 × 200 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Nach Destillation des Rückstandes i. Vak. wird **311** als klares, farb- und geruchloses Öl erhalten.

Ausbeute: 19.23 g (94 %).

Sdp.: 83 – 85 °C (0.20 mbar).

$[\alpha]_D^{RT} = -33.9$ (c = 1.48 in CHCl₃).

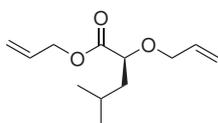
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, SiCH₃, Ether), 0.08 (s, 3H, SiCH₃, Ether), 0.27 (s, 3H, SiCH₃, Ester), 0.28 (s, 3H, SiCH₃, Ester), 0.89-0.95 (m, 24H, CH(CH₃)₂ u. 2 × SiC(CH₃)₃), 1.45 (ddd, $J = 13.5, 8.7, 4.6$ Hz, 1H, C^βH^AH^B), 1.63 (ddd, $J = 13.5, 8.2, 5.1$ Hz, 1H, C^βH^AH^B), 1.80 (m, 1H, C^γH), 4.16 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H, C^αH).

¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = -5.4 (SiCH₃, Ether), -4.9 (SiCH₃, Ester), -4.8 (SiCH₃, Ester), -4.7 (SiCH₃, Ether), 17.7 (CO₂SiC(CH₃)₃), 18.3 (C^αH-OSiC(CH₃)₃), 21.9 (C^γH), 23.4 (CH(CH₃)₂), 24.3 (CH(CH₃)₂), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 44.3 (C^βH₂), 71.6 (C^αH), 174.5 (CO₂).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 s, 2932 s, 2898 m, 2860 s, 1740 s, 1717 m, 1472 m, 1389 w, 1363 w, 1296 m, 1256 s, 1202 m, 1150 s, 1113 m, 1006 w, 939 w, 910 w, 839 s, 825 s, 811 m, 791 m, 778 m.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 115 (13), 133 (13), 147 (63), 171 (6), 189 (21), 201 (35), 247 (10), 275 (14), 303 (100), 345 (14), 361 (25) [M+H]⁺ (berechnet für [C₁₈H₄₁O₃Si₂]⁺: 361.3).

12.1.3.3. (S)-2-Allyloxy-4-methylpentansäureallylester (318)



$$M = 212.29 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$$

n-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 70 mL, 112 mmol, 2.2 Äq.) wird tropfenweise bei RT zu abs. DMSO (100 mL) gegeben. Zu der frisch bereiteten Dimethylolithium-Lösung wird innerhalb von 30 min eine Lösung von L-Leucinsäure (**310**, 6.70 g, 50.7 mmol) in abs. DMSO (50 mL) getropft. Nach zweistündigem Rühren bei RT wird die Reaktionslösung im Kaltwasserbad (10–15 °C) gekühlt und innerhalb von 10 min tropfenweise mit Allylbromid (10.70 mL, 15.30 g, 126.5 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt, dann in H₂O (500 mL) gegossen und mit Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Alle leichtflüchtigen Bestandteile werden i. Vak. entfernt und der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. **318** wird als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 9.17 g (85 %).

Sdp.: 106–108 °C (15 mbar).

$$[\alpha]_D^{RT} = -70.5 \text{ (} c = 1.44 \text{ in CHCl}_3\text{)}.$$

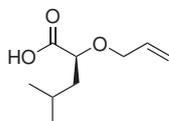
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.52 (ddd, $J = 13.7, 8.9, 4.4$ Hz, 1H, C ^{β} H^AH^B), 1.71 (ddd, $J = 14.0, 9.3, 5.2$ Hz, 1H, C ^{β} H^AH^B), 1.84 (m, 1H, C ^{γ} H), 3.89 (ddm, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 1H, CH^AH^BCH=CH₂, Ether), 3.96 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H, C ^{α} H), 4.16 (ddm, $J = 12.4, 5.5$ Hz, 1H, CH^AH^BCH=CH₂, Ether), 4.61–4.68 (m, 2H, CO₂CH₂), 5.19 (dm, $J = 10.3$ Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 5.26 (dm, $J = 10.6$ Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 5.29 (dm, $J = 17.4$ Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 5.34 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 5.87–5.97 (m, 2H, 2 × CH=CH₂).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 21.7 (C ^{γ} H), 23.1 (CH(CH₃)₂), 24.5 (CH(CH₃)₂), 41.9 (C ^{β} H₂), 65.3 (CO₂CH₂), 71.4 (CH₂CH=CH₂, Ether), 76.7 (C ^{α} H), 117.8 (CH=CH₂, Ester), 118.3 (CH=CH₂, Ether), 131.9 (CH=CH₂, Ester), 134.1 (CH=CH₂, Ether), 173.1 (CO₂).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3084 w, 2958 s, 2872 m, 1751 vs, 1649 w, 1469 m, 1426 w, 1386 w, 1369 w, 1343 w, 1273 m, 1247 m, 1187 m, 1142 s, 1103 m, 1038 w, 990 m, 927 m.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 213.0$ [M+H]⁺ (berechnet für [C₁₂H₂₁O₃]⁺: 213.1), 235.1 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₂H₂₀O₃+Na]⁺: 235.1).

12.1.3.4. (S)-2-Allyloxy-4-methylpentansäure (319)



$$M = 172.22 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$$

318 (9.00 g, 42.4 mmol) wird in einem Gemisch aus THF, H₂O und MeOH (110 mL, 5:5:1 v/v/v) aufgenommen und mit LiOH·H₂O (4.45 g, 106.1 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die anfänglich heterogene Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt. Es entsteht eine klare Lösung, die i. Vak. auf ein Volumen von ca. 50 mL konzentriert, mit ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) verdünnt und mit Et₂O (2 × 50 mL) extrahiert wird. Die wässrige Phase wird mit verd. HCl angesäuert (pH ≤ 2) und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Trocknung i. Vak. (7 mbar, 40 °C 30 min) ergibt analysenreines **319** als farbloses Öl. Um Wasserspuren zu entfernen, kann die Substanz zusätzlich durch Destillation gereinigt werden.

Ausbeute: 7.25 g (99 %); 6.27 g (86 %) nach Destillation.

Sdp.: 133 – 135 °C (25 mbar).

$$[\alpha]_D^{RT} = -64.0 \text{ (c = 2.49 in CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.57 (ddd, *J* = 13.7, 8.9, 4.0 Hz, 1H, C^βH^AH^B), 1.74 (ddd, *J* = 13.9, 9.2, 5.2 Hz, 1H, C^βH^AH^B), 1.88 (m, 1H, C^γH), 3.94 (ddm, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1H, CH^AH^BCH=CH₂), 3.98 (dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz, 1H, C^αH), 4.20 (ddm, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H, CH^AH^BCH=CH₂), 5.23 (dm, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 5.31 (dm, *J* = 17.1 Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 5.92 (ddm, *J* = 17.0, 10.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 10.8 (br s, 1H, CO₂H).

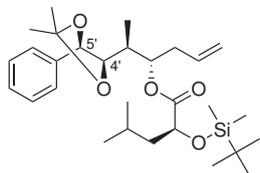
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 21.6 (C^γH), 23.1 CH(CH₃)₂, 24.5 (CH(CH₃)₂), 41.7 (C^βH₂), 71.7 (CH₂CH=CH₂), 76.2 (C^αH), 118.3 (CH=CH₂), 133.7 (CH=CH₂), 179.2 (CO₂H).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2959 s, 2872 w, 1721 vs, 1469 m, 1425 w, 1388 w, 1369 w, 1273 w, 1242 w, 1132 m, 1101 m, 1034 w, 990 w, 927 m.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 41.0 (100), 43.0 (20), 55.0 (7), 57.1 (39), 69.1 (10), 73.0 (20), 85.0 (43), 127.1 (34), 172.1 (0.001) [M]⁺ (berechnet für [C₉H₁₆O₃]⁺: 172.1).

12.1.4. Verknüpfung der Fragmente A, B und D

12.1.4.1. AD-Segment (314)



$$M = 504.77 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$$

Eine Lösung von **311** (2.55 g, 7.07 mmol, 2.0 Äq.) und abs. DMF (8 Tropfen) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) wird bei 0°C tropfenweise mit Oxalylchlorid (0.68 mL, 1.00 g, 7.91 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 3.5 h bei RT gerührt, dann i. Vak. zur Trockne eingengt und getrocknet (7 mbar, 30°C , 15 min). Das so erhaltene Säurechlorid **312** wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Eine im Eisbad gekühlte Lösung von **34** (0.87 g, 3.15 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) wird mit Et_3N (0.99 mL, 0.72 g, 7.10 mmol, 2.25 Äq.) und einer Lösung von 4-DMAP (0.86 g, 7.04 mmol, 2.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) versetzt. Das frisch bereitete Säurechlorid **312** wird als Lösung in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung bei 0°C gerührt. Nach 1 h zeigt eine DC-Kontrolle (EtOAc/Hexan 1:10 v/v) den vollständigen Umsatz von **34**. Das Reaktionsgemisch wird daraufhin in ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) gegossen und mit Et_2O ($1 \times 75 \text{ mL}$ und $3 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/PE 1:20 v/v) und Trocknung im HV wird **314** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.64 g (97 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -10.3$ ($c = 0.91$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.01 (s, 3H, uD-SiCH₃), 0.04 (s, 3H, uD-SiCH₃), 0.85-0.94 (m, 15H, uD-SiC(CH₃)₃ u. uD-C^δH₃), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, uA-CHCH₃), 1.39 (ddd, $J = 13.6, 9.1, 4.1$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.57 (ddd, $J = 13.6, 9.0, 4.5$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.75 (m, 1H, uA-CHCH₃), 1.91 (m, 1H, uD-C^γH), 2.16-2.25 (m, 2H, uA-CH₂CH=CH₂), 3.82 (dm, $J = 8.7$ Hz, 1H, uA-CH₂CH-O), 4.11 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H, uA-C^{4'}H), 4.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, uA-C^{5'}H), 4.82-4.97 (m, 3H, uA-CH=CH₂ u. uD-C^αH), 5.50 (dddd, $J = 17.0, 10.3, 7.3, 6.7$ Hz, 1H, uA-CH=CH₂), 7.27-7.29 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = -5.4 (uD-SiCH₃), -4.7 (uD-SiCH₃), 9.5 (uA-CHCH₃), 18.3 (uD-SiC(CH₃)₃), 21.5 (uD-C^δH₃), 23.5 (uD-C^δH₃), 24.1 (uD-C^γH), 25.8 (uD-SiC(CH₃)₃), 27.1, 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 35.2 (uA-CH₂CH=CH₂), 36.1 (uA-CHCH₃), 44.1 (uD-C^βH₂), 70.6 (uA-CH₂CH-O), 74.7 (uD-C^αH), 80.7 (uA-C^{4'}H),

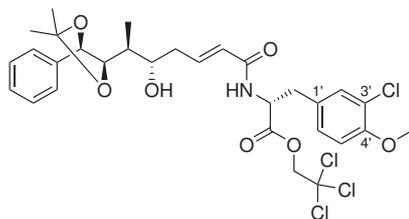
82.5 (uA-C^{5'}H), 108.9 (uA-C(CH₃)₂), 117.7 (CH=C₂H₂), 126.9, 128.4, 128.7 (uA-C^{ar}H), 133.5 (uA-C₂H=CH₂), 137.9 (uA-C^{ar}), 173.6 (uD-CO₂).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 vs, 2932 s, 1752 s, 1644 w, 1470 m, 1370 m, 1251 s, 1147 s, 1113 w, 1045 w, 1027 w, 910 w, 887 w, 838 s, 811 w, 778 m, 756 m, 700 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	527.3162	527.3163	[C ₂₉ H ₄₈ O ₅ Si+Na] ⁺

12.1.4.2. H-uA[Acetonid]-uB-TCE (316)



$M = 663.41 \text{ g mol}^{-1}$ C₃₀H₃₅Cl₄NO₇

Zu einer Lösung von **299** (2.50 g, 6.02 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) werden unter Argonatmosphäre nacheinander Grubbs-II-Katalysator **313** (260 mg, 0.306 mmol, 5 mol%) und Homoallylalkohol **34** (2.00 g, 7.24 mmol, 1.2 Äq.) als Lösungen in CH₂Cl₂ (je 10 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht im abgedunkelten Kolben unter Rückfluß erhitzt und anschließend i. Vak. zur Trockne eingengt (Badtemperatur $\leq 30^\circ\text{C}$). Der Rückstand wird direkt auf eine Chromatographiesäule aufgetragen und durch Flash-Chromatographie gereinigt (4.5 \times 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 \rightarrow 1:1 v/v). Nach Trocknung im HV wird **316** als hellbrauner, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 3.41 g (85 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -43.5$ (c = 1.03 in CHCl₃).

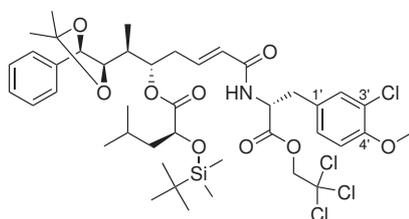
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, uA-C ^{ϵ} HCH₃), 1.49 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.78 (m, 1H, uA-C ^{ϵ} H), 2.23-2.34 (m, 2H, uA-C ^{γ} H₂), 2.59 (br m, 1H, uA-OH), 3.08 (dd, $J = 14.3, 6.2$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.18 (dd, $J = 14.2, 5.9$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.69 (br m, 1H, uA-C ^{δ} H), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.05 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H, uA-C ^{ζ} H), 4.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA-C ^{η} H), 4.84 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 5.00 (ddd, $J = 7.4, 6.1, 6.1$ Hz, 1H, uB-C ^{α} H), 5.63 (dm, $J = 15.4$ Hz, 1H, uA-C ^{α} H), 5.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, uB-NH), 6.77 (ddd, $J = 15.1, 7.6, 7.4$ Hz, 1H, uA-C ^{β} H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C ^{$5'$} H), 7.02 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, uB-C ^{$6'$} H), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB-C ^{$2'$} H), 7.28-7.38 (m, 5H, uA-C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 10.8 (uA-C ^{ϵ} HCH₃), 27.0 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 36.4 (uA-C ^{ϵ} H), 36.5 (uA-C ^{γ} H₂), 37.5 (uB-C ^{β} H₂), 53.1

(uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 73.5 (uA-C^δH), 74.7 (uB-CH₂CCl₃), 79.9 (uA-C^ηH), 82.7 (uA-C^ζH), 94.2 (uB-CCl₃), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 112.2 (uB-C^{5'}H), 122.5 (uB-C^{3'}), 125.0 (uA-C^αH), 126.9 (uA-C^{ar}H), 128.5 (uB-C^{6'}H u. uA-C^{ar}H), 128.7 (uB-C^{1'} u. uA-C^{ar}H), 131.1 (uB-C^{2'}H), 137.5 (uA-C^{ar}), 142.4 (uA-C^βH), 154.3 (uB-C^{4'}), 165.1 (uA-C=O), 170.2 (uB-CO₂).

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	684.1062	684.1060	[C ₃₀ H ₃₅ Cl ₄ NO ₇ +Na] ⁺
$m/z =$	1345.2226	1345.2228	[(C ₃₀ H ₃₅ Cl ₄ NO ₇) ₂ +Na] ⁺

12.1.4.3. TBS-uD-uA[Acetonid]-uB-TCE (315)



$$M = 891.82 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{Cl}_4\text{NO}_9\text{Si}$$

Methode A:

Eine Lösung von **311** (1.14 g, 3.16 mmol, 2.1 Äq.) und abs. DMF (8 Tropfen) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) wird bei 0 °C tropfenweise mit Oxalylchlorid (0.63 mL, 0.92 g, 7.22 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 3.5 h bei RT gerührt, dann i. Vak. zur Trockne eingengt und getrocknet (7 mbar, 30 °C 15 min). Das Säurechlorid **312** wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Eine im Eisbad gekühlte Lösung von **316** (1.00 g, 1.51 mmol, 1.0 Äq.) und 4-DMAP (0.39 g, 3.19 mmol, 2.1 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) wird mit Et₃N (0.46 mL, 0.33 g, 3.30 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Das frisch bereitete Säurechlorid **312** wird als Lösung in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) langsam zutropft und die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gegossen und mit Et₂O (1 × 75 mL und 3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc/Hexan 1:4 v/v) und Trocknung im HV wird **315** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.01 g (75 %).

Methode B:

Zu einer Lösung von **299** (1.10 g, 2.65 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) werden unter Argonatmosphäre nacheinander Grubbs-II-Katalysator **313** (112 mg, 0.13 mmol, 5 mol%) und AB-Segment **314** (1.67 g, 3.31 mmol, 1.25 Äq.) als Lösungen in CH₂Cl₂ (je 6 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht (16 h) im abgedunkelten Kolben unter Rückfluß erhitzt und anschließend i. Vak. zur Trockne eingengt (Badtemperatur ≤ 30 °C). Der Rückstand wird direkt auf eine Chromatographiesäule aufgetragen und durch Flash-Chromatographie gereinigt (4.5 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:4 v/v). Nach Trocknung im HV wird **315** als hellbrauner, fester Schaum erhalten.

Ausbeute: 1.63 g (69 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -35.9$ (c = 1.05 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = -0.01, 0.02 (2 × s, je 3H, uD-SiCH₃), 0.85-0.91 (m, 15H, uD-SiC(CH₃)₃, 2 × uD-C^δH₃), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.39 (ddd, J = 13.4, 9.3, 3.9 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.59 (ddd, J = 13.5, 9.3, 4.5 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.76 (m, 1H, uA-C^εH), 1.92 (m, 1H, uD-C^γH), 2.30-2.40 (m, 2H, uA-C^γH₂), 3.13 (dd, J = 14.3, 5.7 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.20 (dd, J = 14.3, 5.9 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.85 (dm, J = 8.9 Hz, 1H, uA-C^δH), 3.88 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.14 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H, uA-C^ζH), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.75 (d, J = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.95 (m, 1H, uD-C^αH), 5.04 (ddd, J = 7.4, 5.9, 5.9 Hz, 1H, uB-C^αH), 5.47 (dm, J = 15.3 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H, uB-NH), 6.62 (ddd, J = 15.0, 7.5, 7.3 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.28-7.39 (m, 5H, uA-C^{ar}H).

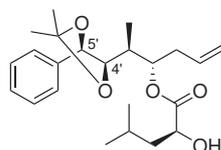
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = -5.4, -4.7 (uD-SiCH₃), 9.5 (uA-C^εHCH₃), 18.2 (uD-SiC(CH₃)₃), 21.5 (uD-C^δH₃), 23.5 (uD-C^δH₃), 24.0 (uD-C^γH), 25.7 (uD-SiC(CH₃)₃), 27.1 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 33.1 (uA-C^γH₂), 36.1 (uA-C^εH), 36.5 (uB-C^βH₂), 44.1 (uD-C^βH₂), 53.0 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 70.5 (uA-C^δH), 74.2 (uD-C^αH), 74.8 (uB-CH₂CCl₃), 80.7 (uA-C^ζH), 82.4 (uA-C^ηH), 94.2 (uB-CCl₃), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 112.2 (uB-C^{5'}H), 122.6 (uB-C^{3'}), 125.3 (uA-C^αH), 127.1 (uA-C^{ar}H), 128.3 (uB-C^{6'}H), 128.5 (uB-C^{1'} u. uA-C^{ar}H), 128.8 (uA-C^{ar}H), 131.0 (uB-C^{2'}H), 137.7 (uA-C^{ar}), 140.7 (uA-C^βH), 154.3 (uB-C^{4'}), 164.6 (uA-C=O), 170.0 (uB-CO₂), 173.7 (uD-CO₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3303 br w, 2955 vs, 2931 s, 2857 w, 1753 vs, 1673 m, 1641 m, 1504 vs, 1463 m, 1371 m, 1259 s, 1147 s, 1066 w, 1026 m, 977 w, 888 w, 837 m, 810 m, 780 m, 757 w, 720 w, 701 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	912.2611	912.2605	[C ₄₂ H ₅₉ Cl ₄ NO ₉ Si+Na] ⁺

12.1.4.4. AD-Segment (317)



$$M = 390.51 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$$

Eine Lösung von **314** (1.62 g, 3.21 mmol) in abs. THF (30 mL) wird bei 0 °C tropfenweise mit TBAF-Lsg. (1 M in THF, 4.81 mL, 4.81 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2.5 h bei RT gerührt und dann in H₂O (100 mL) und Et₂O (100 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Cyclohexan 1:4 v/v) ergibt **317** als farbloses, langsam auskristallisierendes Öl.

Ausbeute: 1.03 g (82 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -0.5$ (c = 1.00 in CHCl₃).

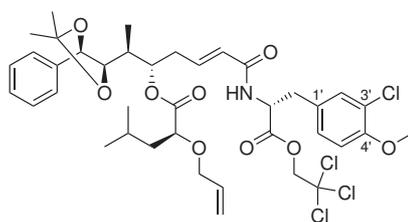
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.89-0.93 (m, 6H, uD-C^δH₃), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H, uA-CHCH₃), 1.44-1.46 (m, 2H, uD-C^βH₂), 1.47 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.53 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.81-1.91 (m, 2H, uA-CHCH₃ u. uD-C^γH), 2.17-2.27 (m, 2H, uA-CH₂CH=CH₂), 2.74 (d, J = 5.8 Hz, 1H, OH), 3.86 (dm, J = 8.8 Hz, 1H, uA-CH₂CH-O), 4.08 (m, 1H, uA-C^{4'}H), 4.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H, uA-C^{5'}H), 4.83 (dm, J = 17.1 Hz, 1H, CH=CH₂(*cis*)), 4.92 (dm, J = 10.1 Hz, 1H, CH=CH₂(*trans*)), 4.95 (m, 1H, uD-C^αH), 5.48 (ddt, J = 17.0, 9.9, 7.2 Hz, 1H, uA-CH=CH₂), 7.30-7.38 (m, 5H, C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.9 (uA-CHCH₃), 21.4 (uD-C^δH₃), 23.4 (uD-C^δH₃), 24.5 (uD-C^γH), 27.1 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 35.6 (uA-CH₂CH=CH₂), 35.7 (uA-CHCH₃), 43.5 (uD-C^βH₂), 69.2 (uA-CH₂CH-O), 76.1 (uD-C^αH), 80.6 (uA-C^{4'}H), 82.1 (uA-C^{5'}H), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 118.1 (CH=CH₂), 126.9, 128.4, 128.7 (uA-C^{ar}H), 133.0 (uA-CH=CH₂), 137.7 (uA-C^{ar}), 175.1 (uD-CO₂).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3490 br w, 2983 s, 2956 s, 1733 vs, 1643 w, 1496 w, 1456 m, 1270 s, 1237 vs, 1171 w, 1140 m, 1085 m, 1045 m, 1027 w, 995 w, 918 w, 887 w, 756 s, 700 s.

MS (ESI, Kationen-Modus): $m/z = 413.1$ [M+Na]⁺ (berechnet für [C₂₃H₃₄O₅+Na]⁺: 413.2).

12.1.4.5. All-uD-uA[Acetonid]-uB-TCE (320)



$$M = 817.62 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{Cl}_4\text{NO}_9$$

Eine Lösung von **316** (1.22 g, 1.84 mmol) und 4-DMAP (58 mg, 0.47 mmol, 0.25 Äq.) in abs. THF (19 mL) wird mit Et₃N (0.53 mL, 0.38 g, 3.80 mmol, 2.0 Äq.) und **319** (0.49 g, 2.85 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Nach Kühlung im Eisbad wird 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (0.45 mL, 0.70 g, 2.88 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10%iger Zitronensäure (30 mL) versetzt und mit EtOAc (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) ergibt **320** als weißen, erstarrten Schaum nach Trocknung im HV.

Ausbeute: 1.29 g (86 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -43.6 \text{ (c = 1.01 in CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.37 (ddd, *J* = 13.8, 9.1, 3.9 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.62 (ddd, *J* = 13.8, 9.7, 4.9 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.79 (m, 1H, uA-C^εH), 1.94 (m, 1H, uD-C^γH), 2.31-2.39 (m, 2H, uA-C^γH₂), 3.10 (dd, *J* = 14.2, 5.7 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.17 (dd, *J* = 14.2, 5.9 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.76 (ddm, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H, uD-CH^AH^BCH=CH₂), 3.81-3.84 (m, 2H, uA-C^δH u. uA-C^ζH), 3.88 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.05 (ddm, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1H, uD-CH^AH^BCH=CH₂), 4.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.78 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.98-5.02 (m, 2H, uD-C^αH u. uB-C^αH), 5.14 (dm, *J* = 10.3 Hz, uD-CH=CH₂(*trans*)), 5.22 (dm, *J* = 17.2 Hz, uD-CH=CH₂(*cis*)), 5.48 (dm, *J* = 15.3 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, uB-NH), 5.83 (dddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.9, 5.3 Hz, 1H, uD-CH=CH₂), 6.58 (ddd, *J* = 14.9, 7.7, 7.2 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.30-7.39 (m, 5H, uA-C^{ar}H).

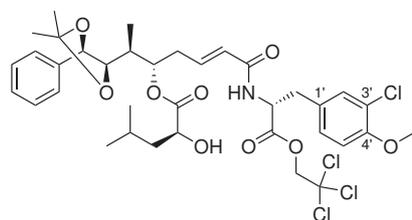
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C^εHCH₃), 21.5 (uD-C^δH₃), 23.2 (uD-C^δH₃), 24.4 (uD-C^γH), 27.1 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 33.3 (uA-C^γH₂), 36.3 (uA-C^εH), 36.4 (uB-C^βH₂), 41.8 (uD-C^βH₂), 53.0 (uB-C^αH), 56.2 (uB-OCH₃), 71.3 (uD-CH₂CH=CH₂), 74.3 (uD-C^αH), 74.8 (uB-CH₂CCl₃), 76.4 (uA-C^δH), 80.6 (uA-C^ηH), 82.3 (uA-C^ζH), 94.2 (uB-CCl₃), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 112.2 (uB-C^{5'}H),

117.8 (uD-CH=CH₂), 122.5 (uB-C^{3'}), 125.4 (uA-C^αH), 127.1 (uA-C^{ar}H), 128.3 (uB-C^{1'}), 128.5 (uB-C^{6'}H u. uA-C^{ar}H), 128.8 (uA-C^{ar}H), 131.0 (uB-C^{2'}H), 134.0 (uD-CH=CH₂), 137.6 (uA-C^{ar}), 140.6 (uA-C^βH), 154.3 (uB-C^{4'}), 164.6 (uA-C=O), 170.0 (uB-CO₂), 172.7 (uD-CO₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3352 m, 2957 s, 1747 vs, 1681 s, 1643 s, 1606 w, 1504 vs, 1455 m, 1380 s, 1317 w, 1285 m, 1260 m, 1088 w, 1065 w, 1044 w, 1026 m, 989 w, 931 w, 889 w, 814 m, 783 w, 756 m, 719 m, 702 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	838.2062	838.2054	[C ₃₉ H ₄₉ Cl ₄ N ₄ O ₉ +Na] ⁺
$m/z =$	854.1793	854.1793	[C ₃₉ H ₄₉ Cl ₄ N ₄ O ₉ +K] ⁺

12.1.4.6. HO-uD-uA[Acetonid]-uB-TCE (241)



$$M = 777.56 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{Cl}_4\text{NO}_9$$

Methode A:

Zu einer im Eisbad gekühlten Lösung des TBS-Esters **315** (2.25 g, 2.52 mmol) in trockenem MeOH (10 mL) wird festes Cer(IV)ammoniumnitrat (im HV getrocknet, 1.66 g, 3.03 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die anfänglich dunkelorange Lösung 17 h bei 0 °C gerührt. Die gelbe Reaktionslösung wird mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (50 mL) versetzt und die wässrige Mischung mit EtOAc (4 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (4 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 → 2:3 v/v) ermöglicht die saubere Trennung von Produkt und verbliebenem Edukt. Nach Trocknung im HV wird **241** (1.11 g, 57 %) als farbloser, erstarrter Schaum erhalten. Im Verlauf der Chromatographie wird als Vorfraktion das nicht umgesetzte Edukt **315** (0.52 g, 23 %) zurückgewonnen.

Methode B:

Eine Lösung des Allylestere **320** (0.640 g, 0.783 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (7 mL) wird mit einer Lösung von Pd(PPh₃)₄ (0.452 g, 0.391 mmol, 0.5 Äq.) in CH₂Cl₂ (7 mL) versetzt. Nach Zugabe von fester *p*-Toluolsulfinsäure (0.245 g, 1.569 mmol, 2.0 Äq.) wird die Reaktionsmischung 1 h bei RT gerührt und anschließend mit Triethylamin (0.22 mL, 0.16 g,

1.58 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in EtOAc/Hexan 1:2 v/v aufgenommen und direkt auf eine Chromatographiesäule aufgetragen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (4×37 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 \rightarrow 1:1 v/v) und Trocknung im HV wird **241** (0.444 g, 73 %) als hellbrauner, amorpher Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{RT} = -36.1$ ($c = 1.00$ in CHCl_3).

HPLC: $t_R = 36.1$ min (Methode 2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, uA- $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 1.43-1.48 (m, 5H, uD- C^βH_2 , uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (s, 3H, uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.86 (m, 1H, uA- $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 1.93 (m, 1H, uD- C^γH), 2.31-2.40 (m, 2H, uA- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.53 (br m, 1H, OH), 3.12 (dd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.19 (dd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.85 (dm, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA- C^δH), 3.87 (s, 3H, uB- OCH_3), 4.11 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 1H, uA- C^ζH), 4.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA- C^ηH), 4.74 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB- $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CCl}_3$), 4.79 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB- $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CCl}_3$), 4.96-5.02 (m, 2H, uB- C^αH u. uD- C^αH), 5.43 (dm, $J = 15.3$ Hz, 1H, uA- C^αH), 5.83 (dm, $J = 7.2$ Hz, 1H, uB-NH), 6.58 (ddd, $J = 15.1, 7.5, 7.4$ Hz, 1H, uA- C^βH), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{5'}\text{H}$), 7.04 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{6'}\text{H}$), 7.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{2'}\text{H}$), 7.31-7.40 (m, 5H, uA- C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 9.9 (uA- $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 21.4 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 23.4 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 24.4 (uD- C^γH), 27.1 (uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 (uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 33.4 (uA- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 35.6 (uA- $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 36.4 (uB- C^βH_2), 43.4 (uD- C^βH_2), 53.1 (uB- C^αH), 56.2 (uB- OCH_3), 69.1 (uA- C^δH), 74.8 (uB- CH_2CCl_3), 75.4 (uD- C^αH), 80.6 (uA- C^ζH), 82.1 (uA- C^ηH), 94.2 (uB- CCl_3), 109.1 (uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 112.2 (uB- $\text{C}^{5'}\text{H}$), 122.5 (uB- $\text{C}^{3'}$), 125.6 (uA- C^αH), 127.1 (uA- C^{ar}H), 128.3 (uB- $\text{C}^{6'}\text{H}$), 128.5 (uB- $\text{C}^{1'}$), 128.6 (uA- C^{ar}H), 128.8 (uA- C^{ar}H), 131.1 (uB- $\text{C}^{2'}\text{H}$), 137.5 (uA- C^{ar}), 140.0 (uA- C^βH), 154.3 (uB- $\text{C}^{4'}$), 164.7 (uA- $\text{C}=\text{O}$), 170.0 (uB- CO_2), 175.1 (uD- CO_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3410 br w, 2957 m, 1746 vs, 1674 m, 1638 m, 1504 vs, 1456 m, 1381 m, 1260 s, 1169 s, 1144 s, 1065 s, 1025 m, 889 w, 811 w, 756 w, 719 w, 701 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	798.1749	798.1741	$[\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{Cl}_4\text{NO}_9 + \text{Na}]^+$

12.2. Einbau der C-Fragmente und Ringschluss

12.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

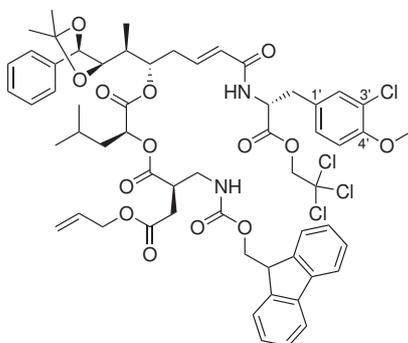
12.2.1.1. AAV-8: Veresterung

Eine Mischung von DAB-Segment **241** (1.0 Äq.), 4-DMAP (0.5 Äq.) und funktionalisierter β^2 -Aminosäure (1.5 Äq.) wird mehrere Stunden im HV getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 aufgenommen. Die Lösung (0.1 M bezogen auf **241**) wird im Eisbad gekühlt, tropfenweise mit einer Lösung von DCC (1.6 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.0–1.5 M) versetzt und über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird in ges. NaHCO_3 -Lsg. (100 mL/mmol **241**) filtriert und der Filtrierückstand portionsweise mit Et_2O (100 mL/mmol **241**) gewaschen. Nach gründlicher Durchmischung und anschließender Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Et_2O (3×100 mL/mmol **241**) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (30 mL/mmol **241**) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt **312a-h** wird chromatographisch gereinigt.

12.2.1.2. AAV-9: Makrolactamisierung

Eine Lösung des acyclischen Depsipeptids **312a-h** (1.0 Äq.) in abs. DMF (30 mL/mmol) wird mit Piperidin (5.0 Äq.) versetzt und über Nacht unter Argonatmosphäre im abgedunkelten Reaktionsgefäß gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (300 mL/mmol) verdünnt, mit H_2O (400 mL/mmol) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc (3×200 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (100 mL/mmol) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach kurzer Trocknung im HV wird das Rohprodukt **322a-h** durch Flash- oder Säulenchromatographie gereinigt.

12.2.2. Esterfunktionalisierte Seitenketten

12.2.2.1. *seco*-uA[Acetonid]-uC[(*R*)-CH₂CO₂All]-Cryptophycin-1 (321a)

$$M = 1168.97 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{59}\text{H}_{66}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_{14}$$

Die Ester-Synthese erfolgt gemäß AAV-8, ausgehend von Alkohol **241** (199 mg, 0.256 mmol) und Carbonsäure **248b** (115 mg, 0.281 mmol). Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 38 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:3 → 1:2 v/v) und Trocknung im HV wird **321a** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 272 mg (91 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -6.7 \text{ (c = 1.03 in CHCl}_3\text{)}.$$

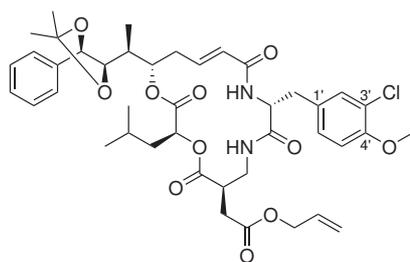
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.42-1.55 (m, 7H, uA-C(CH₃)₂ u. uD-C^βH^AH^B), 1.63-1.79 (m, 2H, uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH), 1.90 (m, 1H, uA-C^εH), 2.38-2.40 (m, 2H, uA-C^γH₂), 2.60 (dd, *J* = 17.2, 6.0 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 2.82 (dd, *J* = 17.2, 8.6 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 3.04 (dd, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.08 (m, 1H, uC-C^αH), 3.16 (dd, *J* = 14.2, 5.7 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.49 (ddd, *J* = 13.8, 5.5, 4.9 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.57 (ddd, *J* = 13.8, 6.6, 6.8 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.80-3.87 (m, 4H, uB-OCH₃ u. uA-C^ζH), 4.21 (m, 1H, CHCH₂, Fmoc), 4.29-4.38 (m, 2H, CHCH₂, Fmoc), 4.55 (dm, *J* = 5.5 Hz, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.95 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H, uD-C^αH), 5.00 (m, 1H, uB-C^αH), 5.05 (ddm, *J* = 11.5, 6.4 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.22 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.30 (dm, *J* = 17.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.65 (dm, *J* = 15.6 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.85 (m, 1H, uB-NH), 5.88 (dddd, *J* = 17.2, 10.8, 5.7, 5.7 Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.58 (ddd, *J* = 15.4, 7.1, 6.6 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, uB-C⁵H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, uB-C⁶H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, uB-C²H), 7.28-7.40 (m, 9H, uA-C^{ar}H, Fmoc-C^{ar}H), 7.60 (m, 2H, Fmoc-C^{ar}H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc-C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C $^\epsilon$ HCH $_3$), 21.3 (uD-C $^\delta$ H $_3$), 23.2 (uD-C $^\delta$ H $_3$), 24.6 (uD-C $^\gamma$ H), 27.1 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 27.2 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 32.8 (uA-C $^\gamma$ H $_2$), 33.1 (uC-CH $_2$ CO $_2$ All), 35.9 (uA-C $^\epsilon$ H), 36.6 (uB-C $^\beta$ H $_2$), 39.2 (uD-C $^\beta$ H $_2$), 42.0 (uC-CH $_2$ NH), 42.4 (uC-C $^\alpha$ H), 47.2 (CHCH $_2$, Fmoc), 53.2 (uB-C $^\alpha$ H), 56.1 (uB-OCH $_3$), 65.6 (uC-CH $_2$ CH=CH $_2$), 66.9 (CHCH $_2$, Fmoc), 71.6 (uD-C $^\alpha$ H), 74.6 (uB-CH $_2$ CCl $_3$), 75.6 (uA-C $^\delta$ H), 80.4 (uA-C $^\eta$ H), 82.1 (uA-C $^\zeta$ H), 94.3 (uB-CCl $_3$), 109.0 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 112.1 (uB-C $^{5'}$ H), 118.6 (uC-CH=CH $_2$), 119.9 (C ar , FmocH), 122.2 (uB-C $^{3'}$), 125.2 (C ar H, Fmoc), 125.7 (uA-C $^\alpha$ H), 126.8, 127.0, 127.7 (C ar H), 128.5 (uB-C $^{6'}$ H), 128.6 (C ar H), 128.8 (C ar H u. uB-C $^{1'}$), 131.2 (uB-C $^{2'}$ H), 131.8 (uC-CH=CH $_2$), 137.4 (uA-C ar), 138.9 (uA-C $^\beta$ H), 141.3, 143.9/144.0 (C ar), 154.1 (uB-C $^{4'}$), 156.6 (uC-NHCO $_2$), 165.3 (uA-C=O), 170.2, 170.5, 171.0, 172.7 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

gemessen	berechnet	Ion
$m/z = 1189.3187$	1189.3160	$[\text{C}_{59}\text{H}_{66}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_{14}+\text{Na}]^+$

12.2.2.2. uA[Acetonid]-uC[(R)-CH $_2$ CO $_2$ All]-Cryptophycin-1(322a)



$M = 797.33 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{ClN}_2\text{O}_{11}$

Die Makrolactamisierung erfolgt gemäß AAV-9, ausgehend von **321a** (262 mg, 0.224 mmol). Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 36 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v) und Trocknung im HV wird **322a** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 119 mg (67 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +4.7$ (c = 1.13 in CHCl_3).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C $^\delta$ H $_3$), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, uD-C $^\delta$ H $_3$), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA-C $^\epsilon$ HCH $_3$), 1.33 (ddd, $J = 13.7$, 9.7, 3.5 Hz, 1H, uD-C $^\beta$ H A H B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH $_3$) $_2$), 1.50 (s, 3H, uA-C(CH $_3$) $_2$), 1.58 (m, 1H, uD-C $^\gamma$ H), 1.71 (ddd, $J = 14.2$, 10.6, 4.3 Hz, 1H, uD-C $^\beta$ H A H B), 1.84 (m, 1H, uA-C $^\epsilon$ H), 2.20 (ddd, $J = 13.9$, 10.5, 10.4 Hz, 1H, uA-C $^\gamma$ H A H B), 2.43 (ddm, $J = 13.9$, 5.6 Hz, 1H, uA-C $^\gamma$ H A H B), 2.55 (dd, $J = 17.6$, 6.7 Hz, 1H, uC-CH A H B CO $_2$ All), 2.78 (dd, $J = 17.5$, 8.2 Hz, 1H, uC-CH A H B CO $_2$ All), 2.93 (dd, $J = 14.4$, 8.0 Hz, 1H, uB-C $^\beta$ H A H B), 3.12-3.19 (m, 2H, uB-C $^\beta$ H A H B u. uC-C $^\alpha$ H), 3.27 (m, 1H, uC-CH A H B NH), 3.57 (m, 1H, uC-CH A H B NH), 3.78 (dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz, 1H, uA-C $^\zeta$ H), 3.84 (s, 3H, uB-OCH $_3$), 4.53-4.61

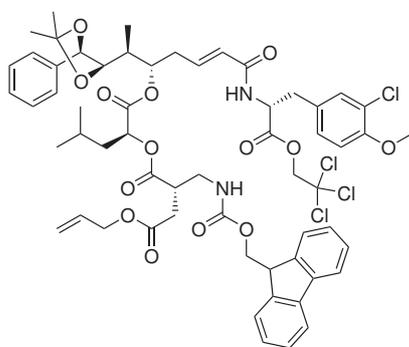
(m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.78 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H, uD-C^αH), 4.80 (m, 1H, uB-C^αH), 4.94 (ddm, *J* = 10.0, 7.5 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.23 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.31 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.69 (dm, *J* = 15.5 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.89 (dddd, *J* = 17.1, 10.7, 5.6, 5.6 Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 6.51 (ddd, *J* = 15.4, 9.2, 6.0 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.76 (m, 1H, NH), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.09 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.32-7.39 (m, 5H, uA-C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.8 (uA-C^εHCH₃), 21.0, 23.1 (uD-C^δH₃), 24.4 (uD-C^γH), 27.0, 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 32.7 (uC-CH₂CO₂All), 34.9 (uB-C^βH₂), 35.6 (uA-C^γH₂), 36.8 (uA-C^εH), 39.2 (uC-CH₂NH), 39.4 (uD-C^βH₂), 40.3 (uC-C^αH), 53.6 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 65.6 (uC-CH₂CH=CH₂), 71.2 (uD-C^αH), 76.4 (uA-C^δH), 80.1 (uA-C^ηH), 82.2 (uA-C^ζH), 109.1 (uA-C(CH₃)₂), 112.2 (uB-C^{5'}H), 118.4 (uC-CH=CH₂), 122.1 (uB-C^{3'}), 125.2 (uA-C^αH), 126.6 (uA-C^{ar}H), 128.4 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.8 (uA-C^{ar}H), 130.2 (uB-C^{1'}), 131.0 (uB-C^{2'}H), 131.8 (uC-CH=CH₂), 137.5 (uA-C^{ar}), 141.1 (uA-C^βH), 153.8 (uB-C^{4'}), 165.8 (uA-C=O), 170.5, 170.8, 171.4, 173.0 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
<i>m/z</i> =	819.3240	819.3230	[C ₄₂ H ₅₃ Cl ₄ N ₂ O ₁₁ +Na] ⁺

12.2.2.3. *seco*-uA[Acetonid]-uC[(*S*)-CH₂CO₂All]-Cryptophycin-1 (321b)



M = 1168.97 g mol⁻¹ C₅₉H₆₆Cl₄N₂O₁₄

Die Ester-Synthese erfolgt gemäß AAV-8, ausgehend von Alkohol **241** (200 mg, 0.257 mmol) und Carbonsäure **253b** (158 mg, 0.386 mmol). Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) und Trocknung im HV wird **321b** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 247 mg (82 %).

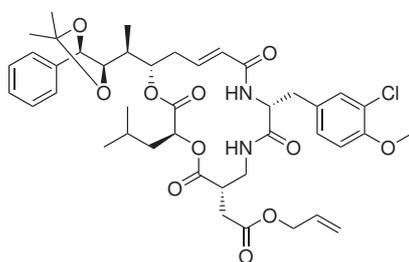
$[\alpha]_D^{RT} = -6.9$ (*c* = 1.01 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.45 (s, 3H, uA-

C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.57 (m, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.75-1.84 (m, 2H, uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH), 1.96 (m, 1H, uA-C^εH), 2.36-2.42 (m, 2H, uA-C^γH₂), 2.56 (dd, *J* = 17.4, 5.5 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 2.74 (dd, *J* = 17.5, 8.8 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 3.02 (dd, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.12-3.21 (m, 2H, uC-C^αH u. uB-C^βH^AH^B), 3.45 (m, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.67 (ddd, *J* = 13.9, 6.6, 4.5 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.80-3.85 (m, 4H, uB-OCH₃ u. uA-C^ζH), 4.24 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H, CHCH₂, Fmoc), 4.34 (dd, *J* = 10.3, 7.6 Hz, 1H, CHCH^AH^B, Fmoc), 4.38 (dd, *J* = 10.3, 7.8 Hz, 1H, CHCH^AH^B, Fmoc), 4.50 (ddm, *J* = 13.1, 5.7 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCH=CH₂), 4.58 (ddm, *J* = 13.0, 5.7 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCH=CH₂), 4.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.79 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.98-5.02 (m, 2H, uD-C^αH u. uB-C^αH), 5.11 (ddm, *J* = 11.7, 5.9 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.21 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.29 (dm, *J* = 17.0 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.64 (dm, *J* = 15.5 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.87 (dddd, *J* = 17.0, 10.7, 5.6, 5.6 Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.18 (m, 1H, NH), 6.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 6.61 (ddd, *J* = 15.5, 6.6, 6.6 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.26-7.34 (m, 7H, uA-C^{ar}H u. C^{ar}H, Fmoc), 7.41 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.64 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.78 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C^εHCH₃), 21.4, 23.2 (uD-C^δH₃), 24.7 (uD-C^γH), 27.1, 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 32.7 (uA-C^γH₂), 33.0 (uC-CH₂CO₂-All), 35.8 (uA-C^εH), 36.7 (uB-C^βH₂), 39.2 (uD-C^βH₂), 41.8 (uC-CH₂NH), 42.4 (uC-C^αH), 47.2 (CHCH₂, Fmoc), 53.2 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 65.5 (uC-CH₂CH=CH₂), 67.0 (CHCH₂, Fmoc), 71.7 (uD-C^αH), 74.6 (uB-CH₂CCl₃), 75.8 (uA-C^δH), 80.4 (uA-C^ηH), 82.0 (uA-C^ζH), 94.3 (uB-CCl₃), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 112.0 (uB-C^{5'}H), 118.6 (uC-CH=CH₂), 119.9 (C^{ar}H, Fmoc), 122.2 (uB-C^{3'}), 125.3 (C^{ar}H, Fmoc), 125.5 (uA-C^αH), 126.8, 127.7 (C^{ar}H), 128.5 (uB-C^{6'}H), 128.6 (C^{ar}H), 128.8 (uB-C^{1'}), 131.2 (uB-C^{2'}H), 131.8 (uC-CH=CH₂), 137.4 (uA-C^{ar}), 138.9 (uA-C^βH), 141.2, 143.9/144.0 (C^{ar}), 154.1 (uB-C^{4'}), 156.7 (uC-NHCO₂), 165.2 (uA-C=O), 170.1, 170.9, 171.1, 174.0 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
<i>m/z</i> =	1189.3141	1189.3160	[C ₅₉ H ₆₆ Cl ₄ N ₂ O ₁₄ +Na] ⁺

12.2.2.4. uA[Acetonid]-uC[(S)-CH₂CO₂All]-Cryptophycin-1 (322b)

$$M = 797.33 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{ClN}_2\text{O}_{11}$$

Die Makrolactamisierung erfolgt gemäß AAV-9, ausgehend von **321b** (245 mg, 0.210 mmol). Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 → 2:1 v/v) und Trocknung im HV wird **322b** als hellgelber, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 139 mg (83 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +1.6 \text{ (c = 1.10 in CHCl}_3\text{)}.$$

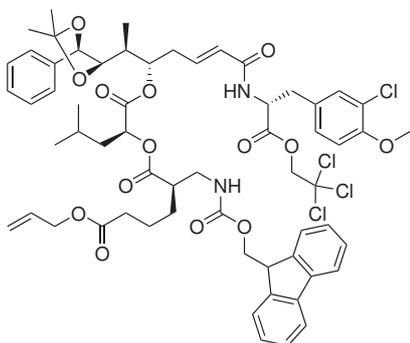
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.36 (ddd, *J* = 13.7, 9.2, 3.7 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.58 (m, 1H, uD-C^γH), 1.73 (ddd, *J* = 13.8, 10.3, 4.8 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.84 (m, 1H, uA-C^εH), 2.22 (ddd, *J* = 14.1, 10.9, 9.5 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.43 (ddm, *J* = 14.1, 6.2 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.55 (dd, *J* = 17.7, 7.4 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 2.70 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 2.94 (m, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.05-3.16 (m, 2H, uB-C^βH^AH^B u. uC-C^αH), 3.40 (ddd, *J* = 13.6, 5.5, 3.9 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.70 (ddd, *J* = 13.6, 6.7, 6.7 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.80 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.51 (ddm, *J* = 13.2, 5.8 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCH=CH₂), 4.58 (ddm, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 1H, uC-CH^AH^BCH=CH₂), 4.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.77 (ddd, *J* = 8.4, 6.3, 6.3 Hz, 1H, uB-C^αH), 4.82 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H, uD-C^αH), 4.94 (ddm, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.23 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.29 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.63-5.68 (m, 2H, uA-C^αH u. NH), 5.88 (dddd, *J* = 17.1, 10.6, 5.8, 5.8 Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.46 (ddd, *J* = 15.4, 8.9, 6.4 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.70 (m, 1H, NH), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.33-7.40 (m, 5H, uA-C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.7 (uA-C^εHCH₃), 21.2 (uD-C^δH₃), 23.0 (uD-C^δH₃), 24.5 (uD-C^γH), 27.0 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 33.6 (uC-CH₂CO₂All), 35.0 (uB-C^βH₂), 35.5 (uA-C^γH₂), 36.9 (uA-C^εH), 39.0 (uC-CH₂NH), 39.5 (uD-C^βH₂), 40.8 (uC-C^αH), 53.8 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 65.6 (uC-CH₂CH=CH₂), 71.6 (uD-C^αH), 76.6 (uA-C^δH), 80.3 (uA-C^ηH), 82.4 (uA-C^ζH), 109.1 (uA-C(CH₃)₂), 112.3 (uB-C^{5'}H), 118.6 (uC-CH=CH₂), 122.4 (uB-C^{3'}), 125.3 (uA-C^αH), 126.6 (uA-

$C^{ar}H$), 128.5 (uB- $C^{\delta'}H$), 128.7, 128.8 (uA- $C^{ar}H$), 129.7 (uB- $C^{1'}$), 131.1 (uB- $C^{2'}H$), 131.7 (uC- $\underline{CH=CH_2}$), 137.5 (uA- C^{ar}), 141.3 (uA- $C^{\beta}H$), 154.0 (uB- $C^{4'}$), 165.5 (uA- $C=O$),
170.4, 170.7, 170.9, 173.7 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR): gemessen berechnet Ion
 $m/z = 819.3217 \quad 819.3230 \quad [C_{42}H_{53}ClN_2O_{11}+Na]^+$

12.2.2.5. *seco*-uA[Acetonid]-uC[(*R*)-(CH₂)₃CO₂All]-Cryptophycin-1 (321c)



$M = 1197.03 \text{ g mol}^{-1} \quad C_{61}H_{70}Cl_4N_2O_{14}$

Die Ester-Synthese erfolgt gemäß AAV-8, ausgehend von Alkohol **241** (200 mg, 0.257 mmol) und Carbonsäure **271b** (169 mg, 0.386 mmol). Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 40 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) und Trocknung im HV wird **321c** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 270 mg (88 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -19.0$ (c = 1.01 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD- $C^{\delta}H_3$), 0.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, uD- $C^{\delta}H_3$), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA- $C^{\epsilon}HCH_3$), 1.46 (s, 3H, uA- $C(CH_3)_2$), 1.51 (s, 3H, uA- $C(CH_3)_2$), 1.54-1.61 (m, 2H, uD- $C^{\beta}H_2$), 1.64-1.80 (m, 5H, uC- $C^{\beta}H_2$ u. uC- $C^{\gamma}H_2$ u. uD- $C^{\gamma}H$), 1.93 (m, 1H, uA- $C^{\epsilon}H$), 2.31-2.44 (m, 4H, uA- $C^{\gamma}H_2$ u. uC- $C^{\delta}H_2$), 2.69 (m, 1H, uC- $C^{\alpha}H$), 3.04 (dd, $J = 14.1, 6.4$ Hz, 1H, uB- $C^{\beta}H^A H^B$), 3.16 (dd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H, uB- $C^{\beta}H^A H^B$), 3.32 (ddd, $J = 14.0, 8.7, 5.3$ Hz, 1H, uC- $\underline{CH^A H^B}NH$), 3.53 (ddd, $J = 13.6, 7.2, 4.9$ Hz, 1H, uC- $\underline{CH^A H^B}NH$), 3.81-3.88 (m, 4H, uB-OCH₃ u. uA- $C^{\zeta}H$), 4.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\underline{CH}CH_2$, Fmoc), 4.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\underline{CH}CH_2$, Fmoc), 4.53-4.57 (m, 2H, uC- $\underline{CH_2}CH=CH_2$), 4.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB- $\underline{CH^A H^B}CCl_3$), 4.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA- $C^{\eta}H$), 4.75 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB- $\underline{CH^A H^B}CCl_3$), 4.96 (dd, $J = 10.1, 3.5$ Hz, 1H, uD- $C^{\alpha}H$), 5.00 (m, 1H, uB- $C^{\alpha}H$), 5.05 (ddm, $J = 11.2, 6.2$ Hz, 1H, uA- $C^{\delta}H$), 5.21 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, uC- $\underline{CH=CH_2}$ (*trans*)), 5.29 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, uC- $\underline{CH=CH_2}$ (*cis*)), 5.63 (dm, $J = 15.6$ Hz, 1H, uA- $C^{\alpha}H$), 5.84 (m, 1H, uB-NH), 5.89 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 5.6, 5.6$ Hz, 1H, uC- $\underline{CH=CH_2}$), 6.45 (d, $J =$

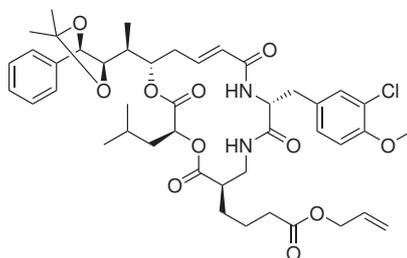
7.9 Hz, 1H, NH), 6.59 (ddd, $J = 15.4, 6.8, 6.7$ Hz, 1H, uA-C^βH), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.02 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.26-7.39 (m, 9H, uA-C^{ar}H u. C^{ar}H, Fmoc), 7.60 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H, Fmoc).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C^εHCH₃), 21.4 (uD-C^δH₃), 22.3 (uC-C^βH₂), 23.2 (uD-C^δH₃), 24.8 (uD-C^γH), 27.1 (uA-C-(CH₃)₂), 27.2 (uA-C-(CH₃)₂), 28.6 (uC-C^γH₂), 32.6 (uA-C^γH₂), 33.7 (uC-C^δH₂), 35.7 (uA-C^εH), 36.6 (uB-C^βH₂), 39.2 (uD-C^βH₂), 42.2 (uC-CH₂NH), 46.2 (uC-C^αH), 47.2 (CHCH₂, Fmoc), 53.2 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 65.1 (uC-CH₂CH=CH₂), 66.9 (CHCH₂, Fmoc), 71.3 (uD-C^αH), 74.6 (uB-CH₂CCl₃), 75.6 (uA-C^δH), 80.4 (uA-C^ηH), 82.0 (uA-C^ζH), 94.3 (uB-CCl₃), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 112.1 (uB-C^{5'}H), 118.3 (uC-CH=CH₂), 119.9 (C^{ar}H, Fmoc), 122.2 (uB-C^{3'}), 125.2 (C^{ar}H, Fmoc), 125.7 (uA-C^αH), 126.8, 127.0, 127.7 (C^{ar}H), 128.5 (uB-C^{6'}H), 128.8 (C^{ar}H), 131.2 (uB-C^{2'}H), 132.1 (uC-CH=CH₂), 137.4 (uA-C^{ar}), 138.9 (uA-C^βH), 141.2/141.3, 143.9/144.0 (C^{ar}), 154.1 (uB-C^{4'}), 156.5 (uC-NHCO₂), 165.2 (uA-C=O), 170.0, 170.7, 172.7, 174.0 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

gemessen	berechnet	Ion
$m/z = 1217.3456$	1217.3473	$[\text{C}_{61}\text{H}_{70}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_{14}+\text{Na}]^+$

12.2.2.6. uA[Acetonid]-uC[(R)-(CH₂)₃CO₂All]-Cryptophycin-1 (322c)



$M = 825.38 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{ClN}_2\text{O}_{11}$

Die Makrolactamisierung erfolgt gemäß AAV-9, ausgehend von **321c** (240 mg, 0.200 mmol). Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v) und Trocknung im HV wird **322c** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 146 mg (88 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +11.8$ (c = 1.00 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.37 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 3.7$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.52-1.81 (m, 6H, uC-C^βH₂ u. uC-C^γH₂ u. uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH), 1.84 (dqm, $J =$

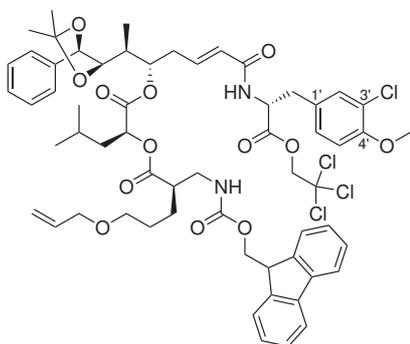
2.3, 6.9 Hz, 1H, uA-C^εH), 2.21 (ddd, $J = 14.2, 10.9, 9.8$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.32-2.38 (m, 2H, uC-C^δH₂), 2.44 (ddm, $J = 14.2, 5.9$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.58 (m, 1H, uC-C^αH), 3.03 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.13 (dd, $J = 14.4, 5.5$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.28 (m, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.54 (ddd, $J = 13.5, 5.5, 3.9$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.80 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.57-4.59 (m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.78 (m, 1H, uD-C^αH), 4.81 (m, 1H, uB-C^αH), 4.96 (ddd, $J = 11.2, 6.8, 1.9$ Hz, 1H, uA-C^δH), 5.23 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.31 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.66 (dm, $J = 15.6$ Hz, 1H, uA-C^αH), 5.68 (m, 1H, NH), 5.92 (dddd, $J = 17.1, 10.6, 5.7, 5.6$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.48 (ddd, $J = 15.4, 9.2, 6.0$ Hz, 1H, uA-C^βH), 6.80 (m, 1H, NH), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.07 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.33-7.40 (m, 5H, uA-C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.7 (uA-C^εHCH₃), 21.2 (uD-C^δH₃), 22.8 (uC-C^βH₂), 23.1 (uD-C^δH₃), 24.5 (uD-C^γH), 27.0 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 27.8 (uC-C^γH₂), 33.8 (uC-C^δH₂), 35.0 (uB-C^βH₂), 35.5 (uA-C^γH₂), 36.8 (uA-C^εH), 39.5 (uC-CH₂NH u. uD-C^βH₂), 44.2 (uC-C^αH), 53.4 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 65.1 (uC-CH₂CH=CH₂), 71.3 (uD-C^αH), 76.4 (uA-C^δH), 80.2 (uA-C^ηH), 82.3 (uA-C^ζH), 109.1 (uA-C(CH₃)₂), 112.1 (uB-C^{5'}H), 118.2 (uC-CH=CH₂), 122.3 (uB-C^{3'}), 125.2 (uA-C^αH), 126.6 (uA-C^{ar}H), 128.5 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.8 (uA-C^{ar}H), 129.9 (uB-C^{1'}), 131.0 (uB-C^{2'}H), 132.2 (uC-CH=CH₂), 137.5 (uA-C^{ar}), 141.1 (uA-C^βH), 153.9 (uB-C^{4'}), 165.4 (uA-C=O), 170.6, 171.0, 172.8, 174.6 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR): gemessen berechnet Ion
 $m/z = 847.3527 \quad 847.3543 \quad [\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_{11} + \text{Na}]^+$

12.2.3. Allylether-funktionalisierte Seitenkette

12.2.3.1. *seco*-uA[Acetonid]-uC[(*R*)-(CH₂)₃OAll]-Cryptophycin-1 (321d)



$M = 1169.02 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{60}\text{H}_{70}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_{13}$

Die Ester-Synthese erfolgt gemäß AAV-8, ausgehend von Alkohol **241** (175 mg, 0.225 mmol) und Carbonsäure **284b** (184 mg, 0.449 mmol). Nach der Reinigung durch

Flash-Chromatographie (2 × 38 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) wird das Produkt in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **321d** wird als voluminöser farblos-er Feststoff erhalten.

Ausbeute: 186 mg (71 %).

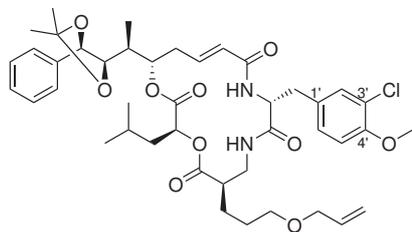
$[\alpha]_D^{RT} = -21.1$ (c = 1.00 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C ^{δ} H₃), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C ^{δ} H₃), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, uA-C ^{ϵ} HCH₃), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.55-1.81 (m, 7H, uC-C ^{β} H₂ u. uC-C ^{γ} H₂ u. uD-C ^{β} H₂ u. uD-C ^{γ} H), 1.93 (ddq, $J = 11.1, 6.6, 2.3$ Hz, 1H, uA-C ^{ϵ} H), 2.34-2.44 (m, 2H, uA-C ^{γ} H₂), 2.70 (m, 1H, uC-C ^{α} H), 3.04 (dd, $J = 14.1, 6.4$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.16 (dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.32 (ddd, $J = 13.9, 8.7, 5.3$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.40-3.42 (m, 2H, uC-C ^{δ} H₂), 3.54 (ddd, $J = 13.6, 7.3, 4.7$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.81-3.84 (m, 4H, uA-C ^{ζ} H u. uB-OCH₃), 3.92-3.98 (m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.20 (m, 1H, CH₂CH₂, Fmoc), 4.31-4.33 (m, 2H, CHCH₂, Fmoc), 4.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, uA-C ^{η} H), 4.74 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.96 (m, 1H, uD-C ^{α} H), 4.99 (m, 1H, uB-C ^{α} H), 5.06 (ddm, $J = 11.3, 6.2$ Hz, 1H, uA-C ^{δ} H), 5.14 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.24 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.62 (dm, $J = 15.5$ Hz, 1H, uA-C ^{α} H), 5.86 (m, 1H, NH), 5.87 (dddd, $J = 17.0, 10.7, 5.5, 5.4$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 6.59 (ddd, $J = 15.4, 6.8, 6.7$ Hz, 1H, uA-C ^{β} H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C ^{$5'$} H), 7.07 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, uB-C ^{$6'$} H), 7.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uB-C ^{$2'$} H), 7.28-7.40 (m, 9H, C^{*ar*}H), 7.60 (dd, $J = 9.2, 8.3$ Hz, 2H, C^{*ar*}H, Fmoc), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, C^{*ar*}H, Fmoc).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C ^{ϵ} HCH₃), 21.4 (uD-C ^{δ} H₃), 23.2 (uD-C ^{δ} H₃), 24.8 (uD-C ^{γ} H), 25.6 (uC-C ^{β} H₂), 26.1 (uC-C ^{γ} H₂), 27.1 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 32.7 (uA-C ^{γ} H₂), 35.7 (uA-C ^{ϵ} H), 36.6 (uB-C ^{β} H₂), 39.2 (uD-C ^{β} H₂), 42.4 (uC-CH₂NH), 46.4 (uC-C ^{α} H), 47.2 (CHCH₂, Fmoc), 53.2 (uB-C ^{α} H), 56.1 (uB-OCH₃), 66.9 (CHCH₂, Fmoc), 69.6 (uC-C ^{δ} H₂), 71.2 (uD-C ^{α} H), 71.7 (uC-CH₂CH=CH₂), 74.6 (uB-CH₂CCl₃), 75.6 (uA-C ^{δ} H), 80.4 (uA-C ^{η} H), 82.0 (uA-C ^{ζ} H), 94.3 (uB-CCl₃), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 112.1 (uB-C ^{$5'$} H), 116.8 (uC-CH=CH₂), 119.9 (C^{*ar*}H, Fmoc), 122.2 (uB-C ^{$3'$}), 125.2 (C^{*ar*}H, Fmoc), 125.7 (uA-C ^{α} H), 126.8, 127.0/127.1, 127.6/127.7 (C^{*ar*}H), 128.5 (uB-C ^{$6'$} H), 128.8 (uA-C^{*ar*}H u. uB-C ^{$1'$}), 131.2 (uB-C ^{$2'$} H), 134.9 (uC-CH=CH₂), 137.4 (uA-C^{*ar*}), 138.9 (uA-C ^{β} H), 141.2/141.3, 144.0/144.2 (C^{*ar*}), 154.1 (uB-C ^{$4'$}), 156.5 (uC-NHCO₂), 165.2 (uA-C=O), 170.0, 170.7, 174.3 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	1189.3501	1189.3524	[C ₆₀ H ₇₀ Cl ₄ N ₂ O ₁₃ +Na] ⁺

12.2.3.2. uA[Acetonid]-uC[(R)-(CH₂)₃OAll]-Cryptophycin-1 (322d)

$$M = 797.37 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{ClN}_2\text{O}_{10}$$

Die Makrolactamisierung erfolgt gemäß AAV-9, ausgehend von **321d** (180 mg, 0.154 mmol). Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 2:3 v/v) und Trocknung im HV wird das Produkt in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **322d** wird als voluminöser farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 89 mg (72 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +10.1$ (c = 1.01 in CHCl₃).

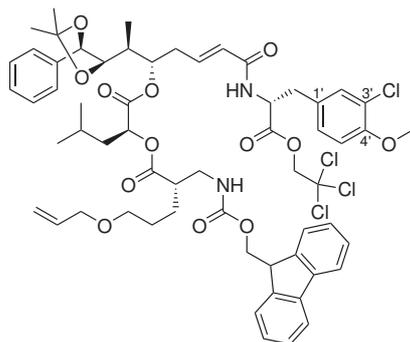
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.37 (ddd, J = 13.4, 9.2, 3.8 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.51-1.55 (m, 4H, uA-C(CH₃)₂ u. uC-C^βH^AH^B), 1.58-1.87 (m, 6H, uC-C^βH^AH^B u. uC-C^γH₂ u. uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH u. uA-C^εH), 2.21 (ddd, J = 14.0, 10.9, 9.8 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.43 (ddm, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.60 (m, 1H, uC-C^αH), 3.04 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.13 (dd, J = 14.4, 5.5 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.26 (ddd, J = 13.6, 6.8, 6.8 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.41-3.45 (m, 2H, uC-C^δH₂), 3.57 (ddd, J = 13.4, 5.7, 4.2 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.80 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.86 (m, 3H, uB-OCH₃), 3.94-3.97 (m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.78 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H, uD-C^αH), 4.82 (ddd, J = 8.4, 7.1, 6.1 Hz, 1H, uB-C^αH), 4.95 (ddd, J = 11.2, 6.6, 1.0 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.17 (dm, J = 10.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.27 (dm, J = 17.2 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.66 (dm, J = 15.5 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.90 (dddd, J = 17.1, 10.7, 5.5, 5.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.47 (ddd, J = 15.4, 9.0, 6.1 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.76 (m, 1H, NH), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.06 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.33-7.40 (m, 5H, C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.7 (uA-C^εHCH₃), 21.2 (uD-C^δH₃), 23.1 (uD-C^δH₃), 24.5 (uD-C^γH), 25.2 (uC-C^βH₂), 27.0 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 27.6 (uC-C^γH₂), 35.0 (uB-C^βH₂), 35.5 (uA-C^γH₂), 36.8 (uA-C^εH), 39.5 (uD-C^βH₂), 39.7 (uC-CH₂NH), 44.4 (uC-C^αH), 53.2 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 69.7 (uC-C^δH₂), 71.2 (uD-C^αH), 71.8 (uC-CH₂CH=CH₂), 76.4 (uA-C^δH), 80.2 (uA-C^ηH), 82.3 (uA-C^ζH), 109.1 (uA-C(CH₃)₂), 112.1 (uB-C^{5'}H), 116.7 (uC-CH=CH₂), 122.3 (uB-C^{3'}), 125.3 (uA-C^αH), 126.6 (uA-C^{ar}H), 128.5 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.8 (uA-C^{ar}H),

129.9 (uB-C^{1'}), 131.1 (uB-C^{2'}H), 134.9 (uC-CH=CH₂), 137.5 (uA-C^{ar}), 141.0 (uA-C^βH), 153.8 (uB-C^{4'}), 165.4 (uA-C=O), 170.6, 170.9, 174.8 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR): gemessen berechnet Ion
 $m/z = 819.3599 \quad 819.3594 \quad [C_{43}H_{57}ClN_2O_{10}+Na]^+$

12.2.3.3. *seco*-uA[Acetonid]-uC[(S)-(CH₂)₃OAll]-Cryptophycin-1 (321e)



$M = 1169.02 \text{ g mol}^{-1} \quad C_{60}H_{70}Cl_4N_2O_{13}$

Die Ester-Synthese erfolgt gemäß AAV-8, ausgehend von Alkohol **241** (176 mg, 0.226 mmol) und Carbonsäure *ent*-**284b** (139 mg, 0.339 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) und Trocknung im HV wird **321e** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 220 mg (83 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -8.6$ (c = 1.10 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.43 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.49 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.51-1.81 (m, 7H, uC-C^βH₂ u. uC-C^γH₂ u. uD-C^βH₂ u. uD-C^γH), 1.93 (m, 1H, uA-C^εH), 2.36-2.45 (m, 2H, uA-C^γH₂), 2.74 (m, 1H, uC-C^αH), 3.04 (dd, $J = 14.1, 6.8$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.17 (dd, $J = 14.1, 5.8$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.27 (ddd, $J = 13.8, 8.8, 5.3$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.37-3.39 (m, 2H, uC-C^δH₂), 3.59 (ddd, $J = 13.6, 7.5, 4.4$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.81 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.83 (s, 3H, uB-OCH₃), 3.90-3.92 (m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.21 (m, 1H, CHCH₂, Fmoc), 4.29 (dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1H, CHCH^AH^B, Fmoc), 4.33 (dd, $J = 10.3, 7.7$ Hz, 1H, CHCH^AH^B, Fmoc), 4.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.77 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.95 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, uD-C^αH), 5.00 (ddm, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H, uB-C^αH), 5.07 (ddm, $J = 11.0, 6.7$ Hz, 1H, uA-C^δH), 5.13 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.23 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.65 (dm, $J = 15.6$ Hz, 1H, uA-C^αH), 5.86 (dddd, $J = 17.1, 10.6, 5.5, 5.5$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.06 (m, 1H, NH), 6.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 6.63 (ddd, $J = 15.4, 6.7, 6.6$ Hz, 1H, uA-C^βH), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.02

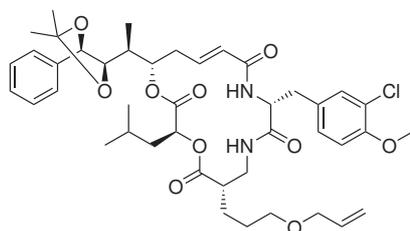
(dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.24-7.40 (m, 9H, C^{ar}H), 7.62 (dm, $J = 7.6$ Hz, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.76 (dm, $J = 7.5$ Hz, 2H, C^{ar}H, Fmoc).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C ^{ϵ} HCH₃), 21.4 (uD-C ^{δ} H₃), 23.2 (uD-C ^{δ} H₃), 24.7 (uD-C ^{γ} H), 25.9 (uC-C ^{β} H₂), 27.0 (uC-C ^{γ} H₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 27.3 (uA-C(CH₃)₂), 32.9 (uA-C ^{γ} H₂), 35.8 (uA-C ^{ϵ} H), 36.6 (uB-C ^{β} H₂), 39.2 (uD-C ^{β} H₂), 42.9 (uC-CH₂NH), 45.5 (uC-C ^{α} H), 47.2 (CHCH₂, Fmoc), 53.2 (uB-C ^{α} H), 56.1 (uB-OCH₃), 66.9 (CHCH₂, Fmoc), 69.6 (uC-C ^{δ} H₂), 71.5 (uD-C ^{α} H), 71.8 (uC-CH₂CH=CH₂), 74.6 (uB-CH₂CCl₃), 75.6 (uA-C ^{δ} H), 80.4 (uA-C ^{η} H), 82.0 (uA-C ^{ζ} H), 94.3 (uB-CCl₃), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 112.1 (uB-C ^{ζ'} H), 116.8 (uC-CH=CH₂), 119.9 (C^{ar}H, Fmoc), 122.2 (uB-C ^{ζ'}), 125.4 (C^{ar}H, Fmoc, uA-C ^{α} H), 126.8, 127.0, 127.6 (C^{ar}H), 128.5 (uB-C ^{δ'} H), 128.77 (uA-C^{ar}H u. C^{ar}), 128.83 (uB-C ^{ζ'}), 131.2 (uB-C ^{ζ'} H), 134.8 (uC-CH=CH₂), 137.4 (uA-C^{ar}), 139.2 (uA-C ^{β} H), 141.2, 144.1 (C^{ar}), 154.1 (uB-C ^{ζ'}), 156.7 (uC-NHCO₂), 165.3 (uA-C=O), 170.1, 170.8, 175.3 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

gemessen	berechnet	Ion
$m/z = 1189.3522$	1189.3524	$[\text{C}_{60}\text{H}_{70}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_{13}+\text{Na}]^+$

12.2.3.4. uA[Acetonid]-uC[(S)-(CH₂)₃OAll]-Cryptophycin-1 (322e)



$M = 797.37 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{ClN}_2\text{O}_{10}$

Die Makrolactamisierung erfolgt gemäß AAV-9, ausgehend von **321e** (215 mg, 0.184 mmol). Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 2:1 v/v) und Trocknung im HV wird das Produkt in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **322e** wird als voluminöser farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 104 mg (71 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +4.9$ (c = 1.00 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C ^{δ} H₃), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, uD-C ^{δ} H₃), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA-C ^{ϵ} HCH₃), 1.37 (ddd, $J = 13.6, 9.1, 4.1$ Hz, 1H, uD-C ^{β} H^AH^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.54-1.69 (m, 5H, uC-C ^{β} H₂ u. uC-C ^{γ} H₂ u. uD-C ^{γ} H), 1.73 (ddd, $J = 13.9, 10.0, 4.9$ Hz, 1H, uD-C ^{β} H^AH^B), 1.85 (ddq, $J = 6.7, 2.3, 6.8$ Hz, 1H, uA-C ^{ϵ} H), 2.21 (ddd, $J = 13.7, 10.7, 10.6$ Hz, 1H, uA-C ^{γ} H^AH^B), 2.42 (ddm, $J = 14.2, 5.6$ Hz, 1H, uA-C ^{γ} H^AH^B), 2.67 (m, 1H, uC-C ^{α} H), 3.04 (dd, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.12 (dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz, 1H,

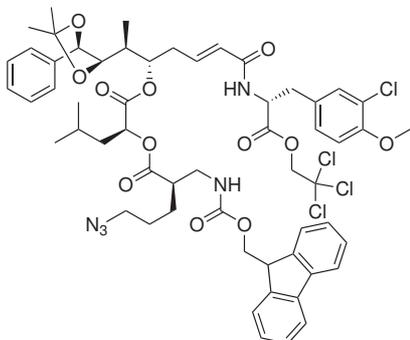
uB-C^βH^AH^B), 3.36-3.41 (m, 3H, uC-CH^AH^BNH u. uC-C^δH₂), 3.52 (ddd, *J* = 13.9, 7.0, 7.0 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.79 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 3.92-3.95 (m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.73 (dm, 1H, uD-C^αH), 4.86 (m, 1H, uB-C^αH), 4.98 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.16 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.25 (ddd, *J* = 17.2, 3.2, 1.5 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.64 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 5.88 (dddd, *J* = 17.1, 10.6, 5.5, 5.5 Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.50 (ddd, *J* = 15.3, 9.5, 5.8 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.68 (m, 1H, NH), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.32-7.40 (m, 5H, C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.7 (uA-C^εHCH₃), 21.3 (uD-C^δH₃), 23.0 (uD-C^δH₃), 24.5 (uD-C^γH), 26.2 (uC-C^βH₂), 27.00 (uC-C^γH₂), 27.04 (uA-C-(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 35.1 (uB-C^βH₂), 35.5 (uA-C^γH₂), 37.0 (uA-C^εH), 39.0 (uC-CH₂NH), 39.7 (uD-C^βH₂), 44.0 (uC-C^αH), 54.1 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 69.6 (uC-C^δH₂), 71.2 (uD-C^αH), 71.8 (uC-CH₂CH=CH₂), 76.1 (uA-C^δH), 80.3 (uA-C^ηH), 82.4 (uA-C^ζH), 109.1 (uA-C(CH₃)₂), 112.2 (uB-C^{5'}H), 116.8 (uC-CH=CH₂), 122.3 (uB-C^{3'}), 125.1 (uA-C^αH), 126.6 (uA-C^{ar}H), 128.4 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.8 (uA-C^{ar}H), 129.9 (uB-C^{1'}), 131.0 (uB-C^{2'}H), 134.8 (uC-CH=CH₂), 137.5 (uA-C^{ar}), 141.5 (uA-C^βH), 153.9 (uB-C^{4'}), 165.5 (uA-C=O), 170.29, 170.33, 174.8 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
<i>m/z</i> =	819.3592	819.3594	[C ₄₃ H ₅₇ ClN ₂ O ₁₀ +Na] ⁺

12.2.4. Alkylazid-funktionalisierte Seitenkette

12.2.4.1. *seco*-uA[Acetonid]-uC[(*R*)-(CH₂)₃N₃]-Cryptophycin-1 (321f)

$$M = 1153.96 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{57}\text{H}_{65}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{O}_{12}$$

Die Ester-Synthese erfolgt gemäß AAV-8, ausgehend von Alkohol **241** (300 mg, 0.386 mmol) und Carbonsäure **284b** (228 mg, 0.578 mmol). Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (3 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) und Trocknung im HV wird **321f** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 321 mg (72 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -21.7 \text{ (c = 0.96 in CHCl}_3\text{)}.$$

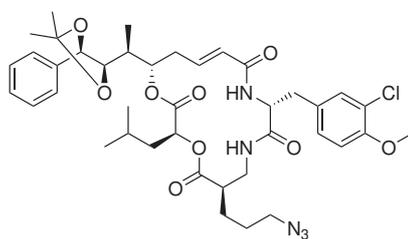
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.54-1.81 (m, 7H, uC-C^βH₂ u. uC-C^γH₂ u. uD-C^βH₂ u. uD-C^γH), 1.93 (m, 1H, uA-C^εH), 2.37-2.45 (m, 2H, uA-C^γH₂), 2.69 (m, 1H, uC-C^αH), 3.05 (dd, *J* = 14.1, 6.2 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.16 (dd, *J* = 14.1, 5.9 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.24-3.34 (m, 3H, uC-C^δH₂ u. uC-CH^AH^BNH), 3.50 (ddd, *J* = 13.6, 7.0, 4.7 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.81-3.88 (m, 4H, uB-OCH₃ u. uA-C^ζH), 4.20 (m, 1H, CHCH₂, Fmoc), 4.30-4.37 (m, 2H, CHCH₂, Fmoc), 4.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.74 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.96 (dd, *J* = 9.9, 3.5 Hz, 1H, uD-C^αH), 5.00 (m, 1H, uB-C^αH), 5.06 (ddm, *J* = 11.5, 6.2 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.62 (dm, *J* = 15.5 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.78 (m, 1H, NH), 6.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 6.61 (ddd, *J* = 15.3, 6.9, 6.6 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.27-7.40 (m, 9H, uA-C^{ar}H u. C^{ar}H, Fmoc), 7.60 (m, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, C^{ar}H, Fmoc).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C^εHCH₃), 21.4 (uD-C^δH₃), 23.2 (uD-C^δH₃), 24.8 (uD-C^γH), 26.41, 26.43 (uC-C^βH₂ u. uC-C^γH₂), 27.1 (uA-C-(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 32.7 (uA-C^γH₂), 35.7 (uA-C^εH), 36.6 (uB-C^βH₂), 39.2 (uD-C^βH₂), 42.3 (uC-CH₂NH), 46.0 (uC-C^αH), 47.2 (CHCH₂, Fmoc), 51.0 (uC-C^δH₂),

53.2 (uB-C α H), 56.1 (uB-OCH₃), 66.9 (CH $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$, Fmoc), 71.3 (uD-C α H), 74.7 (uB-C $\underline{\text{H}}_2\text{CCl}_3$), 75.6 (uA-C δ H), 80.4 (uA-C η H), 82.0 (uA-C ζ H), 94.3 (uB-CCl₃), 109.0 (uA-C(CH₃)₂), 112.1 (uB-C $5'$ H), 120.0 (C ar H, Fmoc), 122.2 (uB-C $3'$), 125.2 (C ar H, Fmoc), 125.5 (uA-C α H), 126.8, 127.0, 127.7 (C ar H), 128.5 (uB-C $6'$ H), 128.8 (C ar H u. uB-C $1'$), 131.2 (uB-C $2'$ H), 137.5 (uA-C ar), 139.0 (uA-C β H), 141.3, 143.9/144.0 (C ar), 154.1 (uB-C $4'$), 156.5 (uC-NHCO₂), 165.1 (uA-C=O), 170.0, 170.6, 174.0 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR): gemessen berechnet Ion
 $m/z =$ 1174.3285 1174.3276 [C₅₇H₆₅Cl₄N₅O₁₂+Na]⁺

12.2.4.2. uA[Acetonid]-uC[(R)-(CH₂)₃N₃]-Cryptophycin-1 (322f)



$M = 782.32 \text{ g mol}^{-1}$ C₄₀H₅₂ClN₅O₉

Die Makrolactamisierung erfolgt gemäß AAV-9, ausgehend von **321f** (320 mg, 0.277 mmol). Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v) und Trocknung im HV wird **322f** als hellgelber, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 198 mg (91 %).

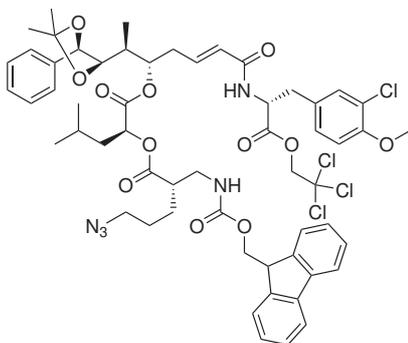
$[\alpha]_D^{RT} = +13.7$ (c = 1.00 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C δ H₃), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, uD-C δ H₃), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, uA-C ϵ HCH₃), 1.37 (ddd, $J = 13.6$, 9.3, 3.9 Hz, 1H, uD-C β H $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.52-1.81 (m, 6H, uC-C β H₂ u. uC-C γ H₂ u. uD-C β H $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$ u. uD-C γ H), 1.84 (qm, $J = 6.9$ Hz, 1H, uA-C ϵ H), 2.22 (ddd, $J = 14.1$, 10.6, 10.5 Hz, 1H, uA-C γ H $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 2.45 (ddm, $J = 14.3$, 5.4 Hz, 1H, uA-C γ H $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 2.57 (m, 1H, uC-C α H), 3.02 (dd, $J = 14.4$, 7.5 Hz, 1H, uB-C β H $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 3.12 (dd, $J = 14.5$, 5.3 Hz, 1H, uB-C β H $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 3.26-3.34 (m, 2H, uC-C δ H₂), 3.39 (m, 1H, uC-CH $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$ NH), 3.47 (m, 1H, uC-CH $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$ NH), 3.80 (dd, $J = 8.8$, 2.1 Hz, 1H, uA-C ζ H), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA-C η H), 4.77 (m, 1H, uD-C α H), 4.78 (m, 1H, uB-C α H), 4.98 (ddd, $J = 11.3$, 7.1, 1.8 Hz, 1H, uA-C δ H), 5.67 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, uA-C α H), 5.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 6.51 (ddd, $J = 15.3$, 9.7, 5.6 Hz, 1H, uA-C β H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C $5'$ H), 6.92 (m, 1H, NH), 7.06 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, 1H, uB-C $6'$ H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB-C $2'$ H), 7.33-7.40 (m, 5H, uA-C ar H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 9.7 (uA-C $^{\epsilon}$ HCH $_3$), 21.2 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 23.0 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 24.5 (uD-C $^{\gamma}$ H), 25.7 (uC-C $^{\beta}$ H $_2$), 26.8 (uC-C $^{\gamma}$ H $_2$), 27.0 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 27.2 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 35.1 (uB-C $^{\beta}$ H $_2$), 35.6 (uA-C $^{\gamma}$ H $_2$), 36.8 (uA-C $^{\epsilon}$ H), 39.2 (uC-CH $_2$ -NH), 39.5 (uD-C $^{\beta}$ H $_2$), 43.8 (uC-C $^{\alpha}$ H), 51.1 (uC-C $^{\delta}$ H $_2$), 53.6 (uB-C $^{\alpha}$ H), 56.1 (uB-OCH $_3$), 71.5 (uD-C $^{\alpha}$ H), 76.4 (uA-C $^{\delta}$ H), 80.1 (uA-C $^{\eta}$ H), 82.3 (uA-C $^{\zeta}$ H), 109.1 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 112.2 (uB-C $^{5'}$ H), 122.3 (uB-C $^{3'}$), 125.0 (uA-C $^{\alpha}$ H), 126.6 (uA-C ar H), 128.4 (uB-C $^{6'}$ H), 128.6, 128.8 (uA-C ar H), 129.8 (uB-C $^{1'}$), 131.0 (uB-C $^{2'}$ H), 137.5 (uA-C ar), 141.4 (uA-C $^{\beta}$ H), 153.9 (uB-C $^{4'}$), 165.3 (uA-C=O), 170.5, 171.0, 174.8 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	782.3520	782.3526	$[\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{ClN}_5\text{O}_9+\text{H}]^+$
$m/z =$	804.3337	804.3346	$[\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{ClN}_5\text{O}_9+\text{Na}]^+$

12.2.4.3. *seco*-uA[Acetonid]-uC[(*S*)-(CH $_2$) $_3$ N $_3$]-Cryptophycin-1 (321g)



$$M = 1153.96 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{57}\text{H}_{65}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{O}_{12}$$

Die Ester-Synthese erfolgt gemäß AAV-8, ausgehend von Alkohol **241** (227 mg, 0.292 mmol) und Carbonsäure *ent*-**284b** (172 mg, 0.436 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (3 × 30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) und Trocknung im HV wird **321g** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 275 mg (82 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -12.6$ (c = 1.00 in CHCl_3).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, uA-C $^{\epsilon}$ HCH $_3$), 1.44 (s, 3H, uA-C(CH $_3$) $_2$), 1.49 (s, 3H, uA-C(CH $_3$) $_2$), 1.51-1.80 (m, 7H, uC-C $^{\beta}$ H $_2$ u. uC-C $^{\gamma}$ H $_2$ u. uD-C $^{\beta}$ H $_2$ u. uD-C $^{\gamma}$ H), 1.93 (m, 1H, uA-C $^{\epsilon}$ H), 2.32-2.44 (m, 2H, uA-C $^{\gamma}$ H $_2$), 2.71 (m, 1H, uC-C $^{\alpha}$ H), 3.05 (dd, $J = 14.1, 6.3$ Hz, 1H, uB-C $^{\beta}$ H A H B), 3.17 (dd, $J = 14.2, 5.8$ Hz, 1H, uB-C $^{\beta}$ H A H B), 3.23-3.26 (m, 2H, uC-C $^{\delta}$ H $_2$), 3.30 (ddd, $J = 13.8, 8.4, 5.6$ Hz, 1H, uC-CH A H B NH), 3.57 (ddd, $J = 13.6, 7.0, 4.4$ Hz, 1H, uC-CH A H B NH), 3.81 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H, uA-C $^{\zeta}$ H), 3.83 (s, 3H, uB-OCH $_3$), 4.22 (m, 1H, CHCH $_2$, Fmoc), 4.31 (dd, $J = 10.3, 7.4$ Hz, 1H, CHCH A H B , Fmoc), 4.34 (dd, $J = 10.4, 7.9$ Hz, 1H, CHCH A H B , Fmoc),

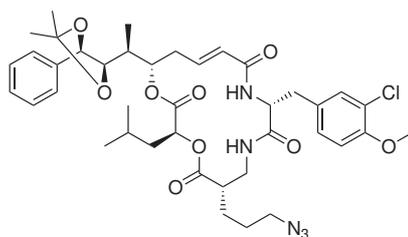
4.682 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB- $\underline{\text{CH}}^A\text{H}^B\text{CCl}_3$), 4.684 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, uA- C^ηH), 4.75 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB- $\text{CH}^A\text{H}^B\text{CCl}_3$), 4.96 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H, uD- C^αH), 5.03 (ddd, $J = 7.5, 6.3, 6.3$ Hz, 1H, uB- C^αH), 5.07 (ddm, $J = 10.8, 7.0$ Hz, 1H, uA- C^δH), 5.65 (dm, $J = 15.6$ Hz, 1H, uA- C^αH), 6.04 (m, 1H, NH), 6.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 6.66 (ddd, $J = 15.3, 6.8, 6.6$ Hz, 1H, uA- C^βH), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{5'}\text{H}$), 7.01 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{6'}\text{H}$), 7.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{2'}\text{H}$), 7.27-7.40 (m, 9H, uA- C^{ar}H u. C^{ar}H , Fmoc), 7.62 (dm, $J = 7.7$ Hz, 2H, C^{ar}H , Fmoc), 7.76 (dm, $J = 7.5$ Hz, 2H, C^{ar}H , Fmoc).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA- $\text{C}^\varepsilon\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.4 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 23.2 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 24.8 (uD- C^γH), 26.1 u. 26.5 (uC- C^βH_2 u. uC- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 27.1 (uA- $\text{C}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.2 (uA- $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 32.8 (uA- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 35.8 (uA- $\text{C}^\varepsilon\text{H}$), 36.6 (uB- C^βH_2), 39.2 (uD- C^βH_2), 42.7 (uC- CH_2NH), 45.3 (uC- C^αH), 47.2 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$, Fmoc), 51.1 (uC- $\text{C}^\delta\text{H}_2$), 53.2 (uB- C^αH), 56.1 (uB- CH_3), 66.9 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$, Fmoc), 71.6 (uD- C^αH), 74.7 (uB- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CCl}_3$), 75.7 (uA- C^δH), 80.4 (uA- C^ηH), 82.0 (uA- C^ζH), 94.3 (uB- CCl_3), 109.0 (uA- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 112.1 (uB- $\text{C}^{5'}\text{H}$), 119.9 (C^{ar}H , Fmoc), 122.2 (uB- $\text{C}^{3'}$), 125.3 (uA- C^αH u. C^{ar}H , Fmoc), 126.8, 127.0, 127.7 (C^{ar}H), 128.5 (uB- $\text{C}^{6'}\text{H}$), 128.6 (uB- $\text{C}^{1'}$), 128.8 (C^{ar}H), 131.2 (uB- $\text{C}^{2'}\text{H}$), 137.4 (uA- C^{ar}), 139.3 (uA- C^βH), 141.3, 144.0, 144.1 (C^{ar}), 154.1 (uB- $\text{C}^{4'}$), 156.7 (uC- NHCO_2), 165.2 (uA- $\text{C}=\text{O}$), 170.1, 170.8, 174.8 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	1169.3739	1169.3722	$[\text{C}_{57}\text{H}_{65}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{O}_{12}+\text{NH}_4]^+$

12.2.4.4. uA[Acetonid]-uC[(S)-(CH₂)₃N₃]-Cryptophycin-1 (322g)



$M = 782.32 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{ClN}_5\text{O}_9$

Die Makrolactamisierung erfolgt gemäß AAV-9, ausgehend von **321g** (270 mg, 0.234 mmol). Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:1 v/v) und Trocknung im HV wird **322g** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 129 mg (70 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +3.7$ (c = 1.10 in CHCl_3).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, uA- $\text{C}^\varepsilon\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.39 (ddd, $J = 13.1,$

9.1, 3.5 Hz, 1H, uD-C β H \underline{H}^A H \underline{H}^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH $_3$) $_2$), 1.51 (s, 3H, uA-C(CH $_3$) $_2$), 1.54-1.68 (m, 5H, uC-C β H $_2$ u. uC-C γ H $_2$ u. uD-C γ H), 1.73 (ddd, $J = 13.9, 9.9, 4.2$ Hz, 1H, uD-C β H \underline{H}^A H \underline{H}^B), 1.85 (m, 1H, uA-C $^\epsilon$ H), 2.21 (ddd, $J = 13.6, 10.8, 10.3$ Hz, 1H, uA-C γ H \underline{H}^A H \underline{H}^B), 2.42 (ddm, $J = 13.8, 4.7$ Hz, 1H, uA-C γ H \underline{H}^A H \underline{H}^B), 2.65 (m, 1H, uC-C $^\alpha$ H), 3.06 (dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H, uB-C β H \underline{H}^A H \underline{H}^B), 3.12 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz, 1H, uB-C β H \underline{H}^A H \underline{H}^B), 3.24-3.28 (m, 2H, uC-C $^\delta$ H $_2$), 3.39 (m, 1H, uC-CH \underline{H}^A H \underline{H}^B NH), 3.56 (ddd, $J = 13.1, 6.6, 6.6$ Hz, 1H, uC-CH \underline{H}^A H \underline{H}^B NH), 3.80 (dm, $J = 8.5$ Hz, 1H, uA-C $^\zeta$ H), 3.86 (s, 3H, uB-OCH $_3$), 4.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA-C $^\eta$ H), 4.73 (dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 1H, uD-C $^\alpha$ H), 4.88 (m, 1H, uB-C $^\alpha$ H), 4.97 (m, 1H, uA-C $^\delta$ H), 5.65 (dm, $J = 15.5$ Hz, 1H, uA-C $^\alpha$ H), 5.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 6.49 (ddd, $J = 14.7, 9.3, 5.7$ Hz, 1H, uA-C β H), 6.64 (m, 1H, NH), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C 5 H), 7.06 (dm, $J = 8.1$ Hz, 1H, uB-C 6 H), 7.21 (m, 1H, uB-C 2 H), 7.32-7.40 (m, 5H, uA-C ar H).

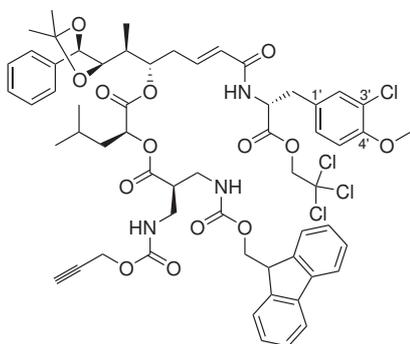
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl $_3$, TMS): δ [ppm] = 9.7 (uA-C $^\epsilon$ H \underline{C} CH $_3$), 21.3 (uD-C $^\delta$ H $_3$), 22.9 (uD-C $^\delta$ H $_3$), 24.6 (uD-C γ H), 26.4 (uC-C β H $_2$), 26.5 (uC-C γ H $_2$), 27.0 (uA-C(\underline{C} H $_3$) $_2$), 27.2 (uA-C(\underline{C} H $_3$) $_2$), 35.1 (uB-C β H $_2$), 35.5 (uA-C γ H $_2$), 37.0 (uA-C $^\epsilon$ H), 39.0 (uC-CH $_2$ -NH), 39.7 (uD-C β H $_2$), 44.1 (uC-C $^\alpha$ H), 51.1 (uC-C $^\delta$ H $_2$), 54.1 (uB-C $^\alpha$ H), 56.1 (uB-OCH $_3$), 71.3 (uD-C $^\alpha$ H), 76.3 (uA-C $^\delta$ H), 80.3 (uA-C $^\eta$ H), 82.4 (uA-C $^\zeta$ H), 109.1 (uA-C(\underline{C} H $_3$) $_2$), 112.2 (uB-C 5 H), 122.4 (uB-C 3), 125.2 (uA-C $^\alpha$ H), 126.6 (uA-C ar H), 128.5 (uB-C 6 H), 128.6, 128.8 (uA-C ar H), 129.9 (uB-C 1), 131.1 (uB-C 2 H), 137.5 (uA-C ar), 141.4 (uA-C β H), 154.0 (uB-C 4), 165.5 (uA-C=O), 170.3, 170.4, 174.3 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

gemessen	berechnet	Ion
$m/z = 804.3358$	804.3346	[C $_{40}$ H $_{52}$ Cl $_4$ N $_3$ O $_9$ +Na] $^+$

12.2.5. Aminomethyl-Seitenkette

12.2.5.1. *seco*-uA[Acetonid]-uC[(*R*)-CH $_2$ NHCO $_2$ CH $_2$ C \equiv CH]-Cryptophycin-1 (321h)



$M = 1181.97 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{59}\text{H}_{65}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_{14}$

Die Ester-Synthese erfolgt gemäß AAV-8, ausgehend von Alkohol **241** (175 mg, 0.225 mmol) und Carbonsäure **298b** (143 mg, 0.339 mmol). Nach Reinigung durch Säu-

lenchromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) wird das Produkt in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **321h** wird als voluminöser farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 203 mg (76 %).

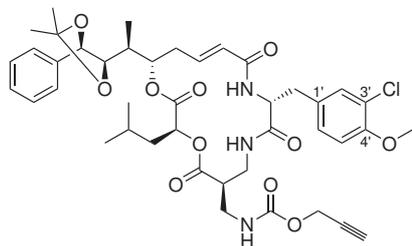
$[\alpha]_D^{RT} = -21.6$ (c = 1.00 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, uD-C ^{δ} H₃), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, uD-C ^{δ} H₃), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA-C ^{ϵ} HCH₃), 1.47 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.52-1.57 (m, 4H, uA-C(CH₃)₂ u. uD-C ^{β} H^AH^B), 1.70-1.79 (m, 2H, uD-C ^{β} H^AH^B, uD-C ^{γ} H), 1.94 (m, 1H, uA-C ^{ϵ} H), 2.34-2.41 (m, 2H, uA-C ^{γ} H₂), 2.47 (dd, $J = 2.2, 2.2$ Hz, 1H, uC-C \equiv CH), 2.85 (m, 1H, uC-C ^{α} H), 3.05 (dd, $J = 14.1, 6.4$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.17 (dd, $J = 14.2, 5.6$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.17 (m, 1H, uC-CH^AH^B-NHPoc), 3.38 (ddd, $J = 14.3, 5.3, 5.2$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNHFmoc), 3.60 (ddd, $J = 14.2, 7.6, 5.6$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNHPoc), 3.74 (ddd, $J = 14.3, 8.4, 4.5$ Hz, 1H, uC-CH^AH^B-NHFmoc), 3.80 (m, 1H, uA-C ^{ζ} H), 3.83 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.21 (m, 1H, CHCH₂, Fmoc), 4.32-4.39 (m, 2H, CHCH₂, Fmoc), 4.65 (dd, $J = 15.7, 2.1$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BC \equiv H), 4.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, uA-C ^{η} H), 4.73 (dd, $J = 15.4, 2.1$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BC \equiv H), 4.78 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, uB-CH^AH^BCCl₃), 4.95 (dd, $J = 9.7, 3.2$ Hz, 1H, uD-C ^{α} H), 5.00-5.05 (m, 2H, uB-C ^{α} H u. uA-C ^{δ} H), 5.60 (dm, $J = 15.5$ Hz, 1H, uA-C ^{α} H), 5.91 (dd, $J = 7.1, 5.6$ Hz, 1H, NH), 6.02 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H, NH), 6.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 6.58 (ddd, $J = 15.3, 6.8, 6.7$ Hz, 1H, uA-C ^{β} H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C ^{$5'$} H), 7.01 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, uB-C ^{$6'$} H), 7.15 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uB-C ^{$2'$} H), 7.29-7.41 (m, 9H, C^{ar}H), 7.61 (dd, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 2H, C^{ar}H, Fmoc), 7.76 (dm, $J = 7.5$ Hz, 2H, C^{ar}H, Fmoc).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C ^{ϵ} HCH₃), 21.5 (uD-C ^{δ} H₃), 23.2 (uD-C ^{δ} H₃), 24.7 (uD-C ^{γ} H), 27.1 (uA-C(CH₃)₂), 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 32.8 (uA-C ^{γ} H₂), 36.1 (uA-C ^{ϵ} H), 36.6 (uB-C ^{β} H₂), 38.4 (uC-CH₂NHPoc), 39.1 (uC-CH₂NHFmoc), 39.2 (uD-C ^{β} H₂), 45.2 (uC-C ^{α} H), 47.2 (CHCH₂, Fmoc), 52.7 (C₂H₂C \equiv CH), 53.1 (uB-C ^{α} H), 56.1 (uB-OCH₃), 67.0 (CHCH₂, Fmoc), 71.5 (uD-C ^{α} H), 74.67, 74.68 (uB-CH₂-CCl₃ u. uC-C \equiv CH), 75.6 (uA-C ^{δ} H), 78.3 (C \equiv CH), 80.5 (uA-C ^{η} H), 82.2 (uA-C ^{ζ} H), 94.3 (uB-CCl₃), 109.1 (uA-C(CH₃)₂), 112.1 (uB-C ^{$5'$} H), 120.0 (C^{ar}H, Fmoc), 122.2 (uB-C ^{$3'$}), 125.18, 125.20 (uA-C ^{α} H u. C^{ar}H, Fmoc), 126.8, 127.1, 127.7 (C^{ar}H), 128.5 (uB-C ^{$6'$} H), 128.6, 128.7 (uA-C^{ar}H), 128.8 (uB-C ^{$1'$}), 131.2 (uB-C ^{$2'$} H), 137.4 (uA-C^{ar}), 139.2 (uA-C ^{β} H), 141.3, 143.8/ 143.9 (C^{ar}), 154.1 (uB-C ^{$4'$}), 156.4, 156.9 (uC-NHC(O)), 165.2 (uA-C=O), 170.2, 170.7, 172.4 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	1202.3109	1202.3113	[C ₅₉ H ₆₅ Cl ₄ N ₃ O ₁₄ +Na] ⁺

12.2.5.2. uA[Acetonid]-uC[(R)-CH₂NHCO₂CH₂C≡CH]-Cryptophycin-1 (322h)

$$M = 810.33 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{ClN}_3\text{O}_{11}$$

Die Makrolactamisierung erfolgt gemäß AAV-9, ausgehend von **321h** (180 mg, 0.169 mmol). Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 2:1 v/v) und Trocknung im HV wird das Produkt in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **322h** wird als voluminöser farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 94 mg (69 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = +23.6 \text{ (c = 1.00 in CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.34 (ddd, *J* = 13.8, 8.9, 3.5 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.47 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.61-1.77 (m, 2H, uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH), 1.84 (ddq, *J* = 6.8, 1.4, 6.8 Hz, 1H, uA-C^εH), 2.21 (ddd, *J* = 14.4, 11.6, 11.5 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.42 (dd, *J* = 2.2, 2.2 Hz, 1H, uC-C≡CH), 2.50 (dm, *J* = 14.4 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.88-2.92 (m, 2H, uC-C^αH u. uB-C^βH^AH^B), 3.12 (dd, *J* = 14.5, 5.2 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.26 (dm, *J* = 14.4 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNHPoc), 3.31 (ddd, *J* = 14.6, 7.3, 7.3 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNHC(O)CH), 3.55 (ddd, *J* = 14.3, 7.1, 7.1 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNHC(O)CH), 3.75 (ddd, *J* = 13.6, 9.1, 2.0 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNHPoc), 3.79 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.87 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.58 (ddd, *J* = 7.3, 7.3, 5.7 Hz, 1H, uB-C^αH), 4.64 (dd, *J* = 15.6, 2.2 Hz, 1H, uC-CH^AH^BC≡H), 4.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, uA-C^ηH), 4.72 (dd, *J* = 15.7, 2.3 Hz, 1H, uC-CH^AH^BC≡H), 4.81 (dd, *J* = 10.2, 3.5 Hz, 1H, uD-C^αH), 5.08 (ddd, *J* = 11.3, 7.0, 1.9 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.64-5.68 (m, 2H, uA-C^αH u. NH), 6.08 (m, 1H, NH), 6.67 (ddd, *J* = 14.9, 11.3, 3.6 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.28 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H, NH), 7.32-7.40 (m, 5H, uA-C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 9.6 (uA-C^εHCH₃), 21.3 (uD-C^δH₃), 23.0 (uD-C^δH₃), 24.4 (uD-C^γH), 27.0 uA-C(CH₃)₂, 27.2 (uA-C(CH₃)₂), 35.3 (uB-C^βH₂), 35.9 (uA-C^γH₂), 36.5 (uC-CH₂NHCO₂), 36.7 (uA-C^εH), 39.5 (uD-C^βH₂), 40.1 (uC-CH₂NHC(O)), 42.8 (uC-C^αH), 52.4 (uC-CH₂C≡CH), 55.2 (uB-C^αH), 56.2 (uB-OCH₃), 71.9 (uD-C^αH), 74.3 (uC-C≡CH), 76.2 (uA-C^δH), 78.5 (C≡CH), 80.1 (uA-C^ηH), 82.3 (uA-C^ζH), 109.2 (uA-C(CH₃)₂), 112.4 (uB-C^{5'}H), 122.5 (uB-C^{3'}), 123.9

(uA-C^αH), 126.6 (uA-C^{ar}H), 128.1 (uB-C^βH), 128.6, 128.8 (uA-C^{ar}H), 129.3 (uB-C^{1'}), 130.7 (uB-C^{2'}H), 137.5 (uA-C^{ar}), 142.9 (uA-C^βH), 154.1 (uB-C^{4'}), 155.9 (uC-NHCO₂), 165.3 (uA-C=O), 171.0, 171.2, 174.2 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	832.3181	832.3183	[C ₄₂ H ₅₂ ClN ₃ O ₁₁ +Na] ⁺

12.3. Derivatisierung des Makrocyclus

12.3.1. Diol-Epoxid-Transformation

12.3.1.1. Reagenzien:

0.5 M Acetylbromid-Lösung: Acetylbromid (dest., 0.37 mL, 0.62 g, 5.00 mmol) wird in abs. CH₂Cl₂ (9.63 mL) aufgenommen.

0.2 M K₂CO₃/Ethylenglykol/DME-Emulsion: K₂CO₃ (0.415 g, 3.00 mmol), aktiviertes Molekularsieb 3 Å (0.7 g) und ein Magnetrührkern werden gemeinsam im HV ausgeheizt. Anschließend werden nacheinander abs. Ethylenglykol (5 mL, bidest. von Na₂SO₄ und Natrium) und abs. DME (10 mL) zugegeben und Mischung so lange unter Argonatmosphäre bei RT gerührt, bis das K₂CO₃ vollständig gelöst ist. Die erhaltene Emulsion trennt sich beim Stehen rasch in zwei Phasen auf und muss daher unmittelbar vor ihrer Verwendung durch Schütteln homogenisiert werden. Das Reagenz kann unter Argonüberdruck gelagert werden.

12.3.1.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV-10: Acetonid-Spaltung

Eine Lösung des cyclischen Acetonids **322a-h** (0.100 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (1.0 mL) wird im Eisbad gekühlt und TFA (1.0 mL) wird tropfenweise zugegeben, gefolgt von H₂O (5 Tropfen). Die Reaktionslösung wird 3 h bei 0 °C gerührt und dann i. Vak. am Rotationsverdampfer eingengt (Badtemperatur = RT). Der Rückstand wird in EtOAc (50 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (75 mL) aufgenommen. Nach Durchmischung und Trennung der Phasen wird die wässrige Phase wiederholt mit EtOAc extrahiert (3 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Das erhaltene Diol **323a-h** wird im HV getrocknet und ohne Reinigung im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

AAV-11: Synthese des cyclischen Orthoformiats

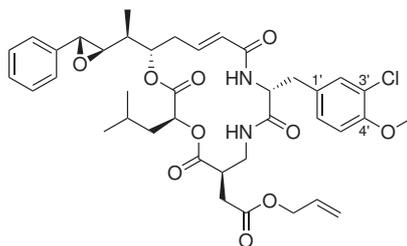
Eine Mischung von cyclischem Diol **323a-h** (1.0 Äq.) und PPTS (2.5 Äq.) wird im HV getrocknet. Dazu werden gleichzeitig unter Rühren CH_2Cl_2 (30 ml/mmol) und Trimethylorthoformiat (10 mL/mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt, wobei der Fortschritt der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Laufmittel: EtOAc/Hexan 2:1 v/v) verfolgt werden kann. Das Reaktionsgemisch (Ansatzgröße: 0.05 – 0.25 mmol) wird durch Kieselgel 60 (5×2 cm, Korngröße: 40–63 μm) filtriert und die Filtermasse mit EtOAc/ CH_2Cl_2 (1:1 v/v, 300 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. zur Trockne eingengt und das erhaltene cyclische Orthoformiat **324a-h** nach Trocknung im HV ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

AAV-12: Öffnung des Orthoformiats zum Bromhydrinformiat

Eine Lösung des cyclischen Orthoformiats **324a-h** in abs. CH_2Cl_2 (15 mL/mmol) wird mit einer 0.5 M-Lösung von Acetylbromid in abs. CH_2Cl_2 (2.5 Äq. Acetylbromid) versetzt. Die Reaktionslösung (Ansatzgröße: 0.05 – 0.25 mmol) wird 4 h bei RT gerührt, dann mit abs. CH_2Cl_2 (10 mL) versetzt und im Eisbad gekühlt und in eine eiskalte 1 : 1-Mischung aus ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O (50 mL) gegossen. Der Reaktionskolben wird portionsweise mit abs. CH_2Cl_2 (12 mL) gespült. Nach Durchmischung und Phasentrennung wird die wässrige Phase wiederholt mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Das erhaltene Bromhydrinformiat **325a-h** wird ohne Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

AAV-13: Epoxid-Synthese

Das Bromhydrinformiat **325a-h** (1.0 Äq., Ansatzgröße: 0.05 – 0.25 mmol) wird in einer durch Schütteln homogenisierten 0.2 M K_2CO_3 /Ethylenglykol/DME-Emulsion (25 mL/mmol, 5 Äq. K_2CO_3) aufgenommen. Die Reaktionsmischung wird 2.5 min bei RT gerührt, dann rasch durch Zugabe von abs. CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt und sofort in eine im Scheidetrichter vorliegende, eiskalte 0.5 %ige wässrige KHSO_4 -Lsg. (20 mL) gegossen. Der Reaktionskolben wird zusätzlich mit abs. CH_2Cl_2 (20 mL) gespült. Nach Durchmischung und Trennung der Phasen wird die wässrige Phase wiederholt mit CH_2Cl_2 (2×20 mL) extrahiert. Da eine möglichst rasche Extraktion des Epoxids **326a-h** aus dem sauren Milieu für den Erfolg der Synthese entscheidend ist, sollte die organische Phase jeweils nach Ausbildung einer scharfen Phasengrenze sofort entnommen und eine mögliche Trübung der Lösung in Kauf genommen werden. Die vereinigten organischen Phasen werden unmittelbar nach Beendigung der Extraktion über MgSO_4 getrocknet und daraufhin zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

12.3.1.3. uC[(R)-CH₂CO₂All]-Cryptophycin-1 (326a)

$$M = 739.25 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_{10}$$

Das Acetonid **322a** (106 mg, 0.133 mmol) wird gemäß AAV-10 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 3:1 v/v) wird das erhaltene Epoxid in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **326a** wird als voluminöser, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 69 mg (70 % über 4 Stufen).

$[\alpha]_D^{RT} = +27.8$ (c = 0.53 in CHCl₃).

HPLC: $t_R = 30.6$ min (Methode 2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.33 (ddd, $J = 13.8, 9.7, 3.4$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.61 (m, 1H, uD-C^γH), 1.69 (ddd, $J = 13.9, 10.8, 4.3$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.84 (m, 1H, uA-C^εH), 2.45 (ddd, $J = 14.0, 10.6, 10.0$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.56 (dd, $J = 17.5, 6.8$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 2.57 (m, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.78 (dd, $J = 17.5, 8.2$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 2.92 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H, uA-C^ζH), 2.98 (dd, $J = 14.5, 7.7$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.16 (m, 1H, uC-C^αH), 3.16 (dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.28 (ddd, $J = 13.8, 7.2, 7.0$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.58 (ddd, $J = 13.6, 5.8, 4.3$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uA-C^ηH), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.54-4.61 (m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.83 (dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 1H, uD-C^αH), 4.83 (m, 1H, uB-C^αH), 5.10 (ddd, $J = 11.0, 4.8, 1.5$ Hz, 1H, uA-C^δH), 5.24 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.32 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.75 (dm, $J = 15.2$ Hz, 1H, uA-C^αH), 5.78 (m, 1H, NH), 5.89 (dddd, $J = 17.2, 10.6, 5.7, 5.7$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.64 (ddd, $J = 15.3, 9.2, 6.1$ Hz, 1H, uA-C^βH), 6.71 (m, 1H, NH), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.23-7.39 (m, 5H, uA-C^{ar}H).

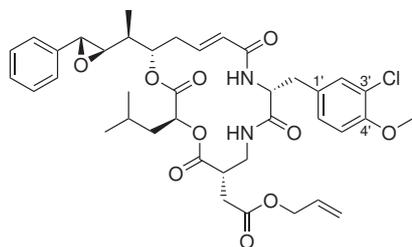
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 13.6 (uA-C^εHCH₃), 21.0 (uD-C^δH₃), 23.0 (uD-C^δH₃), 24.4 (uD-C^γH), 32.7 (uC-CH₂CO₂All), 35.0 (uB-C^βH₂), 36.7 (uA-C^γH₂), 39.2 (uC-CH₂NH), 39.4 (uD-C^βH₂), 40.3 (uC-C^αH), 40.6 (uA-C^εH), 53.5 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 58.9 (uA-C^ηH), 63.0 (uA-C^ζH), 65.6 (uC-CH₂CH=CH₂), 71.4 (uD-C^αH), 76.5 (uA-C^δH), 112.2 (uB-C^{5'}H), 118.5 (uC-CH=CH₂), 122.3 (uB-C^{3'}), 125.4 (uA-C^αH), 125.6 (uA-C^{ar}H), 128.4 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.7 (uA-C^{ar}H), 129.8

(uB-C^{1'}), 131.0 (uB-C^{2'}H), 131.8 (uC-CH=CH₂), 136.7 (uA-C^{ar}), 140.8 (uA-C^βH), 153.9 (uB-C^{4'}), 165.6 (uA-C=O), 170.7, 170.8, 171.1, 173.2 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3421 m, 2959 m, 2932 w, 2873 w, 1736 vs, 1682 s, 1504 vs, 1465 w, 1441 w, 1378 w, 1343 w, 1283 m, 1258 s, 1182 s, 1127 w, 1065 m, 1024 w, 986 w, 934 w, 888 w, 816 w, 753 w, 699 w.

HRMS (ESI-FT-ICR): gemessen berechnet Ion
 $m/z = 761.2820 \quad 761.2811 \quad [C_{39}H_{47}ClN_2O_{10}+Na]^+$

12.3.1.4. uC[(S)-CH₂CO₂All]-Cryptophycin-1 (326b)



$M = 739.25 \text{ g mol}^{-1} \quad C_{39}H_{47}ClN_2O_{10}$

Das Acetonid **322b** (125 mg, 0.157 mmol) wird gemäß AAV-10 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 3:1 v/v) wird das erhaltene Epoxid in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **326b** wird als voluminöser, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 62 mg (53 % über 4 Stufen).

$[\alpha]_D^{RT} = -20.4$ (c = 0.48 in CHCl₃).

HPLC: $t_R = 30.0$ min (Methode 2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.825 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.834 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.31 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 3.2$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.65 (m, 1H, uD-C^γH), 1.70 (ddd, $J = 13.8, 10.5, 4.3$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.81 (dq, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1H, uA-C^εH), 2.46 (ddd, $J = 13.5, 10.7, 10.7$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.51-2.57 (m, 2H, uA-C^γH^AH^B u. uC-CH^AH^BCO₂All), 2.74 (dd, $J = 17.7, 5.0$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BCO₂All), 2.93 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H, uA-C^ζH), 2.93 (m, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.07-3.14 (m, 2H, uB-C^βH^AH^B u. uC-C^αH), 3.44 (ddd, $J = 13.5, 5.8, 3.9$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.66 (ddd, $J = 13.6, 6.8, 6.8$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uA-C^ηH), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.51 (ddm, $J = 13.2, 5.8$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BCH=CH₂), 4.57 (ddm, $J = 13.2, 5.7$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BCH=CH₂), 4.79 (ddd, $J = 8.3, 6.2, 6.1$ Hz, 1H, uB-C^αH), 4.86 (dd, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H, uD-C^αH), 5.11 (ddm, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 1H, uA-C^δH), 5.23 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.29 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.66 (m, 1H, NH), 5.78 (dm, $J = 15.4$ Hz, 1H, uA-C^αH), 5.87 (dddd, $J = 17.0, 10.9, 5.7, 5.6$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂),

6.62 (ddd, $J = 15.4, 9.2, 6.0$ Hz, 1H, uA-C $^{\beta}$ H), 6.79 (m, 1H, NH), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C $^{5'}$ H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, uB-C $^{6'}$ H), 7.20 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uB-C $^{2'}$ H), 7.24-7.38 (m, 5H, uA-C ar H).

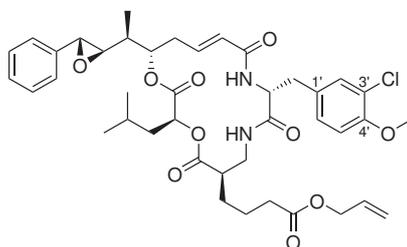
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 13.6 (uA-C $^{\epsilon}$ HCH $_3$), 21.0 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 22.9 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 24.4 (uD-C $^{\gamma}$ H), 33.6 (uC-CH $_2$ CO $_2$ All), 35.0 (uB-C $^{\beta}$ H $_2$), 36.8 (uA-C $^{\gamma}$ H $_2$), 38.9 (uC-CH $_2$ NH), 39.4 (uD-C $^{\beta}$ H $_2$), 40.6 (uA-C $^{\epsilon}$ H), 40.7 (uC-C $^{\alpha}$ H), 53.9 (uB-C $^{\alpha}$ H), 56.1 (uB-OCH $_3$), 59.0 (uA-C $^{\eta}$ H), 63.0 (uA-C $^{\zeta}$ H), 65.6 (uC-CH $_2$ CH=CH $_2$), 71.7 (uD-C $^{\alpha}$ H), 76.7 (uA-C $^{\delta}$ H), 112.3 (uB-C $^{5'}$ H), 118.6 (uC-CH=CH $_2$), 122.4 (uB-C $^{3'}$), 125.4 (uA-C $^{\alpha}$ H), 125.6 (uA-C ar H), 128.5 (uB-C $^{6'}$ H), 128.6, 128.7 (uA-C ar H), 129.5 (uB-C $^{1'}$), 131.0 (uB-C $^{2'}$ H), 131.7 (uC-CH=CH $_2$), 136.7 (uA-C ar), 141.0 (uA-C $^{\beta}$ H), 154.0 (uB-C $^{4'}$), 165.4 (uA-C=O), 170.3, 170.8, 171.0, 173.8 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3409 s, 3261 m, 2959 m, 2929 m, 1734 vs, 1671 s, 1541 m, 1504 s, 1458 w, 1441 w, 1382 w, 1339 w, 1258 s, 1203 s, 1180 s, 1066 m, 1001 w, 984 w, 886 w, 818 w, 753 w, 699 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	761.2800	761.2811	$[\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_{10}+\text{Na}]^+$

12.3.1.5. uC[(R)-(CH $_2$) $_3$ CO $_2$ All]-Cryptophycin-1 (326c)



$M = 767.30 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{ClN}_2\text{O}_{10}$

Das Acetonid **322c** (125 mg, 0.151 mmol) wird gemäß AAV-10 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 2:1 v/v) wird das erhaltene Epoxid in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen und lyophilisiert. **326c** wird als voluminöser, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 70 mg (60 % über 4 Stufen).

$[\alpha]_D^{RT} = +29.6$ (c = 0.51 in CHCl_3).

HPLC: $t_R = 31.1$ min (Methode 2).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA-C $^{\epsilon}$ HCH $_3$), 1.36 (ddd, $J = 13.5, 10.5, 5.3$ Hz, 1H, uD-C $^{\beta}$ H A H B), 1.46-1.83 (m, 7H, uC-C $^{\beta}$ H $_2$ u. uC-C $^{\gamma}$ H $_2$ u. uD-C $^{\beta}$ H A H B u. uD-C $^{\gamma}$ H u. uA-C $^{\epsilon}$ H), 2.36-2.39 (m, 2H, uC-C $^{\delta}$ H $_2$), 2.45 (ddd, $J = 14.1, 10.5,$

10.4 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.53-2.59 (m, 2H, uA-C^γH^AH^B u. uC-C^αH), 2.92 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.04 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.12 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.36 (ddd, *J* = 13.6, 6.9, 6.8 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.49 (ddd, *J* = 13.6, 4.9, 3.9 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, uA-C^ηH), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.57-4.59 (m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.79-4.84 (m, 2H, uB-C^αH u. uD-C^αH), 5.14 (ddd, *J* = 11.0, 4.6, 1.5 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.22 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.31 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.64 (m, 1H, NH), 5.74 (dm, *J* = 15.5 Hz, 1H, uA-C^αH), 5.92 (dddd, *J* = 17.1, 10.7, 5.6, 5.6 Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.63 (ddd, *J* = 15.3, 9.5, 5.7 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 6.89 (m, 1H, NH), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.24-7.26 (m, 2H, uA-C^{ar}H), 7.32-7.39 (m, 3H, uA-C^{ar}H).

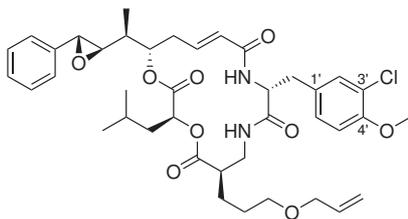
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 13.6 (uA-C^εHCH₃), 21.2 (uD-C^δH₃), 22.8 (uC-C^βH₂), 23.0 (uD-C^δH₃), 24.5 (uD-C^γH), 27.8 (uC-C^γH₂), 33.8 (uC-C^δH₂), 35.0 (uB-C^βH₂), 36.7 (uA-C^γH₂), 39.1 (uC-CH₂NH), 39.4 (uD-C^βH₂), 40.6 (uA-C^εH), 44.0 (uC-C^αH), 53.5 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 59.0 (uA-C^ηH), 63.0 (uA-C^ζH), 65.1 (uC-CH₂CH=CH₂), 71.5 (uD-C^αH), 76.4 (uA-C^δH), 112.2 (uB-C^{5'}H), 118.2 (uC-CH=CH₂), 122.4 (uB-C^{3'}), 125.4 (uA-C^αH), 125.6 (uA-C^{ar}H), 128.4 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.7 (uA-C^{ar}H), 129.7 (uB-C^{1'}), 131.0 (uB-C^{2'}H), 132.3 (uC-CH=CH₂), 136.7 (uA-C^{ar}), 140.9 (uA-C^βH), 153.9 (uB-C^{4'}), 165.3 (uA-C=O), 170.82, 170.84), 172.8, 174.9 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3418 s, 2958 s, 2873 w, 1734 vs, 1680 vs, 1504 vs, 1463 m, 1373 w, 1344 w, 1279 m, 1258 s, 1175 s, 1065 m, 1005 w, 934 w, 889 w, 816 w, 753 w, 699 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
<i>m/z</i> =	789.3122	789.3124	[C ₄₁ H ₅₁ ClN ₂ O ₁₀ +Na] ⁺

12.3.1.6. uC[(*R*)-(CH₂)₃OAlI]-Cryptophycin-1 (326d)



M = 739.29 g mol⁻¹ C₄₀H₅₁ClN₂O₉

Das Acetonid **322d** (85 mg, 0.107 mmol) wird gemäß AAV-10 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 2:1 v/v) wird das erhaltene Epoxid in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **326d** wird als voluminöser, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 56 mg (71 % über 4 Stufen).

$[\alpha]_D^{RT} = +25.7$ ($c = 0.50$ in CHCl_3).

HPLC: $t_R = 31.1$ min (Methode 2).

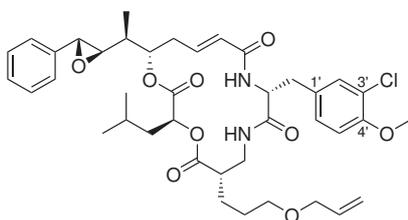
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{uA-C}^\varepsilon\text{HCH}_3$), 1.36 (ddd, $J = 13.6, 10.4, 5.0$ Hz, 1H, $\text{uD-C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 1.54 (ddd, $J = 13.0, 7.3, 5.7$ Hz, 1H, $\text{uC-C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 1.59-1.84 (m, 6H, $\text{uC-C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$ u. $\text{uC-C}^\gamma\text{H}_2$ u. $\text{uD-C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$ u. $\text{uD-C}^\gamma\text{H}$ u. $\text{uA-C}^\varepsilon\text{H}$), 2.45 (ddd, $J = 13.4, 10.8, 10.7$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\gamma\text{H}^A\text{H}^B$), 2.54 (ddm, $J = 14.2, 5.7$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\gamma\text{H}^A\text{H}^B$), 2.60 (m, 1H, $\text{uC-C}^\alpha\text{H}$), 2.92 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\zeta\text{H}$), 3.05 (dd, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H, $\text{uB-C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.12 (dd, $J = 14.4, 5.5$ Hz, 1H, $\text{uB-C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.34 (ddd, $J = 13.6, 6.9, 6.8$ Hz, 1H, $\text{uC-CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.42-3.46 (m, 2H, $\text{uC-C}^\delta\text{H}_2$), 3.51 (ddd, $J = 13.6, 4.9, 4.1$ Hz, 1H, $\text{uC-CH}^A\text{H}^B\text{NH}$), 3.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\eta\text{H}$), 3.84 (s, 3H, uB-OCH_3), 3.94-3.97 (m, 2H, $\text{uC-CH}_2\text{CH=CH}_2$), 4.80-4.84 (m, 2H, $\text{uB-C}^\alpha\text{H}$ u. $\text{uD-C}^\alpha\text{H}$), 5.13 (ddd, $J = 11.2, 4.9, 1.8$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\delta\text{H}$), 5.16 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{uC-CH=CH}_2(\text{trans})$), 5.27 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1H, $\text{uC-CH=CH}_2(\text{cis})$), 5.63 (m, 1H, NH), 5.75 (dm, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\alpha\text{H}$), 5.90 (dddd, $J = 17.4, 10.4, 5.4, 5.4$ Hz, 1H, uC-CH=CH_2), 6.62 (ddd, $J = 15.3, 9.3, 5.9$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\beta\text{H}$), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, $\text{uB-C}^{5'}\text{H}$), 6.85 (m, 1H, NH), 7.06 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H, $\text{uB-C}^{6'}\text{H}$), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{uB-C}^{2'}\text{H}$), 7.24-7.26 (m, 2H, $\text{uA-C}^{ar}\text{H}$), 7.32-7.39 (m, 3H, $\text{uA-C}^{ar}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 13.6 ($\text{uA-C}^\varepsilon\text{HCH}_3$), 21.2 ($\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 23.0 ($\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 24.5 ($\text{uD-C}^\gamma\text{H}$), 25.2 ($\text{uC-C}^\beta\text{H}_2$), 27.5 ($\text{uC-C}^\gamma\text{H}_2$), 35.1 ($\text{uB-C}^\beta\text{H}_2$), 36.7 ($\text{uA-C}^\gamma\text{H}_2$), 39.37 ($\text{uC-CH}_2\text{NH}$), 39.43 ($\text{uD-C}^\beta\text{H}_2$), 40.6 ($\text{uA-C}^\varepsilon\text{H}$), 44.1 ($\text{uC-C}^\alpha\text{H}$), 53.4 ($\text{uB-C}^\alpha\text{H}$), 56.1 (uB-OCH_3), 59.0 ($\text{uA-C}^\eta\text{H}$), 63.0 ($\text{uA-C}^\zeta\text{H}$), 69.7 ($\text{uC-C}^\delta\text{H}_2$), 71.4 ($\text{uD-C}^\alpha\text{H}$), 71.8 ($\text{uC-CH}_2\text{CH=CH}_2$), 76.4 ($\text{uA-C}^\delta\text{H}$), 112.2 ($\text{uB-C}^{5'}\text{H}$), 116.7 (uC-CH=CH_2), 122.4 ($\text{uB-C}^{3'}$), 125.4 ($\text{uA-C}^\alpha\text{H}$), 125.6 ($\text{uA-C}^{ar}\text{H}$), 128.4 ($\text{uB-C}^{6'}\text{H}$), 128.6, 128.7 ($\text{uA-C}^{ar}\text{H}$), 129.8 ($\text{uB-C}^{1'}$), 131.0 ($\text{uB-C}^{2'}\text{H}$), 135.0 (uC-CH=CH_2), 136.7 (uA-C^{ar}), 140.8 ($\text{uA-C}^\beta\text{H}$), 153.9 ($\text{uB-C}^{4'}$), 165.3 (uA-C=O), 170.8, 170.9, 175.1 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3419 s, 2958 m, 2871 w, 1749 s, 1724 s, 1680 vs, 1504 vs, 1457 w, 1373 w, 1345 w, 1258 m, 1174 m, 1065 m, 1023 w, 889 w, 811 w, 752 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	761.3175	761.3175	$[\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{ClN}_2\text{O}_9 + \text{Na}]^+$

12.3.1.7. uC[(S)-(CH₂)₃OAll]-Cryptophycin-1 (326e)

$$M = 739.29 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{ClN}_2\text{O}_9$$

Das Acetonid **322e** (103 mg, 0.129 mmol) wird gemäß AAV-10 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 3:1 v/v) wird das erhaltene Epoxid in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **326e** wird als voluminöser, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 75 mg (79 % über 4 Stufen).

$[\alpha]_D^{RT} = +16.6$ (c = 0.51 in CHCl₃).

HPLC: $t_R = 30.9$ min (Methode 2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.33 (m, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.53-1.84 (m, 7H, uC-C^βH₂ u. uC-C^γH₂ u. uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH u. uA-C^εH), 2.45 (ddd, $J = 14.0, 10.8, 10.6$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.56 (ddm, $J = 14.1, 5.4$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.67 (m, 1H, uC-C^αH), 2.93 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.06 (dd, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.12 (dd, $J = 14.4, 5.5$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.37-3.40 (m, 2H, uC-C^δH₂), 3.42 (ddd, $J = 13.5, 4.9, 4.4$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.49 (ddd, $J = 13.8, 7.1, 6.7$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uA-C^ηH), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 3.92-3.95 (m, 2H, uC-CH₂CH=CH₂), 4.76 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H, uD-C^αH), 4.90 (ddm, $J = 9.8, 3.2$ Hz, 1H, uB-C^αH), 5.12-5.18 (m, 2H, uA-C^δH u. uC-CH=CH₂(*trans*)), 5.25 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂(*cis*)), 5.65 (m, 1H, NH), 5.75 (dm, $J = 15.4$ Hz, 1H, uA-C^αH), 5.88 (dddd, $J = 17.1, 10.6, 5.5, 5.4$ Hz, 1H, uC-CH=CH₂), 6.66 (ddd, $J = 15.3, 9.6, 5.6$ Hz, 1H, uA-C^βH), 6.71 (m, 1H, NH), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.23-7.26 (m, 2H, uA-C^{ar}H), 7.32-7.38 (m, 3H, uA-C^{ar}H).

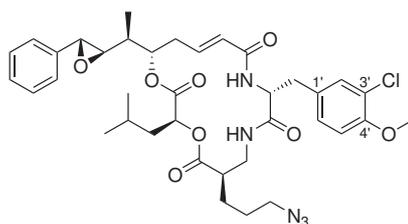
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 13.5 (uA-C^εHCH₃), 21.2 (uD-C^δH₃), 22.9 (uD-C^δH₃), 24.4 (uD-C^γH), 26.2 (uC-C^βH₂), 27.0 (uC-C^γH₂), 35.1 (uB-C^βH₂), 36.8 (uA-C^γH₂), 39.0 (uC-CH₂NH u. uD-C^βH₂), 40.6 (uA-C^εH), 44.0 (uC-C^αH), 54.0 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 59.0 (uA-C^ηH), 63.0 (uA-C^ζH), 69.6 (uC-C^δH₂), 71.3 (uD-C^αH), 71.8 (uC-CH₂CH=CH₂), 76.2 (uA-C^δH), 112.2 (uB-C^{5'}H), 116.8 (uC-CH=CH₂), 122.4 (uB-C^{3'}), 125.3 (uA-C^αH), 125.6 (uA-C^{ar}H), 128.4 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.7 (uA-C^{ar}H), 129.7 (uB-C^{1'}), 131.0 (uB-C^{2'}H), 134.8 (uC-CH=CH₂), 136.7 (uA-C^{ar}), 141.0 (uA-C^βH), 154.0 (uB-C^{4'}), 165.3 (uA-C=O), 170.2, 170.6, 174.9 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3328 s, 2961 m, 2872 w, 1752 s, 1733 s, 1654 vs, 1633 vs, 1546 m, 1505 m, 1442 w, 1373 w, 1260 w, 1245 w, 1195 m, 1176 m, 1066 m, 1021 w, 984 w, 925 w, 900 w, 816 w, 791 w, 756 w, 701 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	761.3178	761.3175	$[\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{ClN}_2\text{O}_9 + \text{Na}]^+$

12.3.1.8. uC[(R)-(CH₂)₃N₃]-Cryptophycin-1 (326f)



$M = 724.24 \text{ g mol}^{-1}$ $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_8$

Das Acetonid **322f** (184 mg, 0.235 mmol) wird gemäß AAV-10 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 33 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 2:1 v/v) wird das erhaltene Epoxid in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. **326f** wird als voluminöser, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 75 mg (50 % über 4 Stufen).

$[\alpha]_D^{RT} = +30.6$ (c = 0.49 in CHCl₃).

HPLC: $t_R = 31.0$ min (Methode 2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.36 (ddd, $J = 13.8, 10.5, 5.1$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.54 (ddd, $J = 12.8, 7.7, 4.9$ Hz, 1H, uC-C^βH^AH^B), 1.62-1.84 (m, 6H, uC-C^βH^AH^B u. uC-C^γH₂ u. uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH u. uA-C^εH), 2.46 (ddd, $J = 14.3, 10.6, 10.6$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.54-2.59 (m, 2H, uA-C^γH^AH^B u. uC-C^αH), 2.92 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.03 (dd, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.11 (dd, $J = 14.5, 5.3$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.28 (ddd, $J = 12.3, 6.5, 6.5$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.33 (ddd, $J = 12.3, 6.5, 6.4$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.41 (ddd, $J = 13.9, 4.2, 4.1$ Hz, 1H, uC-C^δH^AH^B), 3.47 (ddd, $J = 13.5, 7.1, 6.4$ Hz, 1H, uC-C^δH^AH^B), 3.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uA-C^ηH), 3.87 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.79 (ddd, $J = 7.8, 7.7, 5.7$ Hz, 1H, uB-C^αH), 4.83 (dd, $J = 10.1, 3.5$ Hz, 1H, uD-C^αH), 5.16 (ddd, $J = 11.2, 4.7, 1.7$ Hz, 1H, uA-C^δH), 5.66 (m, 1H, NH), 5.74 (dm, $J = 15.5$ Hz, 1H, uA-C^αH), 6.66 (ddd, $J = 15.2, 9.8, 5.2$ Hz, 1H, uA-C^βH), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.00 (m, 1H, NH), 7.05 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.24-7.26 (m, 2H, uA-C^{ar}H), 7.32-7.39 (m, 3H, uA-C^{ar}H).

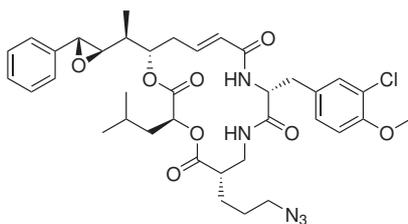
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 13.6 (uA-C $^{\epsilon}$ HCH $_3$), 21.2 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 22.9 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 24.5 (uD-C $^{\gamma}$ H), 25.7 (uC-C $^{\beta}$ H $_2$), 26.8 (uC-C $^{\gamma}$ H $_2$), 35.1 (uB-C $^{\beta}$ H $_2$), 36.7 (uA-C $^{\gamma}$ H $_2$), 39.0 (uC-CH $_2$ NH), 39.4 (uD-C $^{\beta}$ H $_2$), 40.6 (uA-C $^{\epsilon}$ H), 43.6 (uC-C $^{\alpha}$ H), 51.1 (uC-C $^{\delta}$ H $_2$), 53.7 (uB-C $^{\alpha}$ H), 56.1 (uB-OCH $_3$), 59.0 (uA-C $^{\eta}$ H), 63.0 (uA-C $^{\zeta}$ H), 71.6 (uD-C $^{\alpha}$ H), 76.4 (uA-C $^{\delta}$ H), 112.2 (uB-C $^{5'}$ H), 122.4 (uB-C $^{3'}$), 125.1 (uA-C $^{\alpha}$ H), 125.6 (uA-C ar H), 128.3 (uB-C $^{6'}$ H), 128.6, 128.7 (uA-C ar H), 129.6 (uB-C $^{1'}$), 131.0 (uB-C $^{2'}$ H), 136.7 (uA-C ar), 141.2 (uA-C $^{\beta}$ H), 154.0 (uB-C $^{4'}$), 165.2 (uA-C=O), 170.8, 170.9, 175.1 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3418 s, 2959 m, 2872 w, 2097 vs, 1748 s, 1725 s, 1675 vs, 1504 vs, 1465 m, 1373 w, 1346 w, 1281 m, 1258 s, 1173 s, 1127 w, 1065 m, 1023 w, 972 w, 889 w, 816 w, 753 w, 699 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

gemessen	berechnet	Ion
$m/z = 746.2937$	746.2927	$[\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_8 + \text{Na}]^+$

12.3.1.9. uC[(S)-(CH $_2$) $_3$ N $_3$]-Cryptophycin-1 (326g)



$M = 724.24 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_8$

Das Acetonid **322g** (129 mg, 0.165 mmol) wird gemäß AAV-10 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (2 \times 37 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 3:1 v/v) wird das erhaltene Epoxid in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen und lyophilisiert. **326g** wird als voluminöser, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 65 mg (54 % über 4 Stufen).

$[\alpha]_D^{RT} = +16.4$ (c = 0.50 in CHCl_3).

HPLC: $t_R = 28.5$ min (Methode 2).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, uA-C $^{\epsilon}$ HCH $_3$), 1.35 (ddd, $J = 13.6, 9.2, 3.7$ Hz, 1H, uD-C $^{\beta}$ H A H B), 1.52-1.70 (m, 5H, uC-C $^{\beta}$ H $_2$ u. uC-C $^{\gamma}$ H $_2$ u. uD-C $^{\gamma}$ H), 1.72 (ddd, $J = 14.1, 10.3, 4.4$ Hz, 1H, uD-C $^{\beta}$ H A H B), 1.81 (m, 1H, uA-C $^{\epsilon}$ H), 2.45 (ddd, $J = 13.9, 10.5, 10.5$ Hz, 1H, uA-C $^{\gamma}$ H A H B), 2.56 (dm, $J = 14.1$ Hz, 1H, uA-C $^{\gamma}$ H A H B), 2.65 (m, 1H, uC-C $^{\alpha}$ H), 2.93 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H, uA-C $^{\zeta}$ H), 3.08 (dd, $J = 14.3, 7.0$ Hz, 1H, uB-C $^{\beta}$ H A H B), 3.12 (dd, $J = 14.2, 5.4$ Hz, 1H, uB-C $^{\beta}$ H A H B), 3.25-3.28 (m, 2H, uC-CH $_2$ NH), 3.40 (ddd, $J = 13.4, 5.0, 4.2$ Hz, 1H, uC-C $^{\delta}$ H A H B), 3.53 (ddd, $J = 13.9, 7.0,$

6.9 Hz, 1H, uC-C^δH^AH^B), 3.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uA-C^ηH), 3.87 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.77 (ddd, $J = 7.9, 7.2, 6.0$, 1H, uB-C^αH), 4.91 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, uD-C^αH), 5.14 (ddd, $J = 11.3, 5.0, 1.6$ Hz, 1H, uA-C^δH), 5.67 (m, 1H, NH), 5.76 (dm, $J = 15.4$ Hz, 1H, uA-C^αH), 6.65 (ddd, $J = 15.4, 9.5, 5.8$ Hz, 1H, uA-C^βH), 6.68 (m, 1H, NH), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.23-7.26 (m, 2H, uA-C^{ar}H), 7.32-7.39 (m, 3H, uA-C^{ar}H).

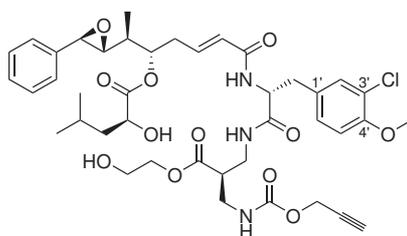
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 13.5 (uA-C^εHCH₃), 21.2 (uD-C^δH₃), 22.9 (uD-C^δH₃), 24.6 (uD-C^γH), 26.4 (uC-C^βH₂), 26.5 (uC-C^γH₂), 35.0 (uB-C^βH₂), 36.7 (uA-C^γH₂), 38.7 (uC-CH₂NH), 39.6 (uD-C^βH₂), 40.6 (uA-C^εH), 43.9 (uC-C^αH), 51.0 (uC-C^δH₂), 54.0 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 58.9 (uA-C^ηH), 63.0 (uA-C^ζH), 71.4 (uD-C^αH), 76.4 (uA-C^δH), 112.2 (uB-C^{5'}H), 122.4 (uB-C^{3'}), 125.4 (uA-C^αH), 125.6 (uA-C^{ar}H), 128.4 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.7 (uA-C^{ar}H), 129.7 (uB-C^{1'}), 131.1 (uB-C^{2'}H), 136.7 (uA-C^{ar}), 141.1 (uA-C^βH), 154.0 (uB-C^{4'}), 165.4 (uA-C=O), 170.3, 170.6, 174.5 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3430 m, 3322 s, 2959 m, 2929 m, 2871 w, 2098 s, 1734 vs, 1656 vs, 1633 vs, 1541 s, 1504 s, 1441 w, 1371 w, 1279 m, 1258 m, 1194 m, 1171 s, 1143 w, 1127 w, 1065 m, 1020 w, 983 w, 892 w, 816 w, 753 w, 699 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	746.2937	746.2927	[C ₃₇ H ₄₆ ClN ₅ O ₈ +Na] ⁺

12.3.1.10. *seco*-uC[(*R*)-CH₂NHCO₂CH₂C≡CH]-Cryptophycin-1 (326h)



$M = 814.32 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{ClN}_3\text{O}_{12}$

Das Acetonid **322h** (90 mg, 0.111 mmol) wird gemäß AAV-10 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (3 × 35 cm Kieselgel, Eluent: CH₂Cl₂/ EtOH 20:1 v/v) wird das Produkt in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. Das *seco*-Depsipeptid **326h** wird als voluminöser, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 72 mg (80 % über 4 Stufen).

HPLC: $t_R = 25.7$ min (Methode 2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.38 (ddd, $J = 13.6,$

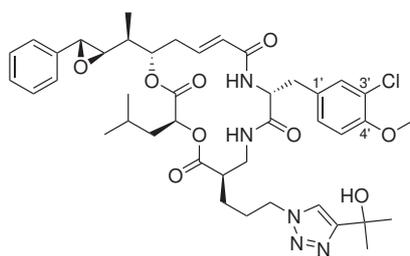
9.4, 4.1 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.46 (ddd, $J = 13.7, 9.8, 4.8$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.80-1.87 (m, 2H, uD-C^γH u. uA-C^εH), 1.98 (br m, 1H, OH), 2.46 (dd, $J = 2.2, 2.1$ Hz, 1H, uC-C≡CH), 2.50 (dm, $J = 15.2$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.59 (dm, $J = 14.6$ Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.74 (m, 1H, uC-C^αH), 2.91 (m, 1H, uB-C^βH^AH^B), 2.92 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H, uA-C^ζH), 3.00 (ddm, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.26 (ddd, $J = 14.2, 6.5, 6.5$ Hz, 1H, uC-CH₂NH), 3.31 (ddd, $J = 14.4, 6.3, 6.3$ Hz, 1H, uC-CH₂NH), 3.41 (m, 1H, uC-CH₂NH), 3.57 (ddd, $J = 13.7, 6.3, 6.1$ Hz, 1H, uC-CH₂NH), 3.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, uA-C^ηH), 3.77-3.81 (m, 2H, uC-CH₂OH), 3.86 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.09-4.35 (m, 3H, uA-C^δH u. uC-CH₂CH₂OH), 4.57-4.70 (m, 3H, uB-C^αH, uC-CH₂C≡H), 5.12 (dd, $J = 10.2, 3.5$ Hz, 1H, uD-C^αH), 5.79 (m, 1H, NH), 5.86 (dm, $J = 15.3$ Hz, 1H, uA-C^αH), 6.47 (m, 1H, NH), 6.70 (ddd, $J = 15.1, 7.8, 7.1$ Hz, 1H, uA-C^βH), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.04 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.17 (m, 1H, NH), 7.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.31-7.25 (m, 2H, uA-C^{ar}H), 7.31-7.36 (m, 3H, uA-C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 12.9 (uA-C^εHCH₃), 21.3 (uD-C^δH₃), 23.3 (uD-C^δH₃), 24.3 (uD-C^γH), 34.6 (uA-C^γH₂), 36.6 (uB-C^βH₂), 37.7 (uC-CH₂NH), 39.3 (uC-CH₂NH), 39.5 (uA-C^εH), 43.1 (uD-C^βH₂), 45.2 (uC-C^αH), 52.7 (uC-CH₂C≡CH), 54.7 (uB-C^αH), 56.1 (uB-OCH₃), 58.8 (uA-C^ηH), 60.4 (uC-CH₂OH), 63.3 (uA-C^ζH), 66.6 (uC-CH₂CH₂OH), 69.2 (uA-C^δH), 74.8 (uC-C≡CH), 75.2 (uD-C^αH), 78.1 (uC-C≡CH), 112.2 (uB-C^{5'}H), 122.3 (uB-C^{3'}), 125.7 (uA-C^αH u. uA-C^{ar}H), 128.47 (uB-C^{6'}H), 128.49, 128.7 (uA-C^{ar}H), 129.3 (uB-C^{1'}), 130.7 (uB-C^{2'}H), 136.8 (uA-C^{ar}), 139.9 (uA-C^βH), 154.0 (uB-C^{4'}), 156.0 (uC-NHCO₂), 165.6 (uA-C=O), 171.6, 172.3, 175.2 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR): gemessen berechnet Ion
 $m/z = 836.3138 \quad 836.3132 \quad [\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{ClN}_3\text{O}_{12}+\text{Na}]^+$

12.3.2. Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung

12.3.2.1. uC[(R)-(CH₂)₃-Triazol-C(CH₃)₂-OH]-Cryptophycin-1 (328f)



$M = 808.36 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{ClN}_5\text{O}_9$

Eine Mischung aus **326f** (20 mg, 0.028 mmol) und CuI (11 mg, 0.058 mmol, 2.1 Äq.) wird im HV getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre in abs. Toluol (6 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von 2-Methyl-3-butin-2-ol (2 Tropfen) und DIPEA (47 μL ,

35.5 mg, 0.275 mmol, 10 Äq.) wird die Reaktionsmischung 20 h bei RT gerührt. Die flüssige Phase wird mit einer Spritze vom festen Bodensatz getrennt und dieser mit abs. Toluol (2 × 5 mL) gewaschen. Die vereinigten Lösungen werden zur Trockne eingengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (1 × 36 cm Kieselgel, Eluent: CH₂Cl₂/EtOH 20:1 v/v) gereinigt. Nach Lyophilisation wird **328f** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 20 mg (90 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +19.3$ (c = 0.26 in CHCl₃).

HPLC: t_R = 25.1 min (Methode 2).

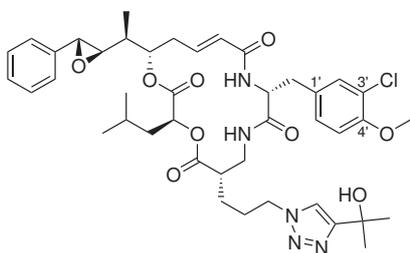
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.29 (m, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.43 (m, 1H, uC-C^βH^AH^B), 1.58-1.70 (m, 9H, uC-C^βH^AH^B u. uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH u. 2 × uC-CH₃), 1.82 (dqm, J = 12.1, 6.9 Hz, 1H, uA-C^εH), 2.00-2.07 (m, 2H, uC-C^γH₂), 2.45 (ddd, J = 14.7, 11.3, 11.2 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.49 (m, 1H, uC-C^αH), 2.60 (dm, J = 14.9 Hz, 1H, uA-C^γH^AH^B), 2.92 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H, uA-C^ζH), 2.99 (dd, J = 14.6, 7.7 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.08 (dd, J = 14.6, 5.1 Hz, 1H, uB-C^βH^AH^B), 3.14 (dm, J = 13.9 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H, uA-C^ηH), 3.72 (ddd, J = 14.0, 9.6, 3.3 Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.88 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.38 (ddm, J = 13.9, 6.6 Hz, 1H, uC-C^δH^AH^B), 4.43 (ddm, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H, uC-C^δH^AH^B), 4.67 (ddd, J = 7.4, 7.4, 5.3 Hz, 1H, uB-C^αH), 4.79 (dd, J = 9.9, 3.5 Hz, 1H, uD-C^αH), 5.21 (ddd, J = 11.4, 5.0, 1.6 Hz, 1H, uA-C^δH), 5.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH), 5.71 (dm, J = 15.1 Hz, 1H, uA-C^αH), 6.73 (ddd, J = 15.0, 11.0, 3.9 Hz, 1H, uA-C^βH), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.23-7.26 (m, 3H, uA-C^{ar}H, NH), 7.32-7.39 (m, 3H, uA-C^{ar}H), 7.74 (s, 1H, uC-Triazol-CH).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 13.6 (uA-C^εHCH₃), 21.2 (uD-C^δH₃), 22.8 (uD-C^δH₃), 24.4 (uD-C^γH), 26.0 (uC-C^βH₂), 27.3 (uC-C^γH₂), 30.3 (2 × uC-CH₃), 35.3 (uB-C^βH₂), 36.9 (uA-C^γH₂), 37.8 (uC-CH₂NH), 39.3 (uD-C^βH₂), 40.5 (uA-C^εH), 42.7 (uC-C^αH), 50.0 (uC-C^δH₂), 54.7 (uB-C^αH), 56.2 (uB-OCH₃), 59.0 (uA-C^ηH), 63.0 (uA-C^ζH), 68.4 (uC-C-OH), 71.9 (uD-C^αH), 76.2 (uA-C^δH), 112.4 (uB-C^{5'}H), 120.5 (uC-Triazol-CH), 122.6 (uB-C^{3'}), 124.4 (uA-C^αH), 125.6 (uA-C^{ar}H), 128.2 (uB-C^{6'}H), 128.6, 128.7 (uA-C^{ar}H), 129.1 (uB-C^{1'}), 130.8 (uB-C^{2'}H), 136.7 (uA-C^{ar}), 142.3 (uA-C^βH), 154.2 (uB-C^{4'}), 156.0 (uC-Triazol-C), 165.3 (uA-C=O), 170.9 (2 × C=O), 175.9 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3420 s, 2962 m, 1748 m, 1726 m, 1675 s, 1528 m, 1504 s, 1459 w, 1375 w, 1281 w, 1259 w, 1196 w, 1174 m, 1065 m, 1021 w, 964 w, 889 w, 814 w, 753 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
m/z =	830.3506	830.3502	[C ₄₂ H ₅₄ ClN ₅ O ₉ +Na] ⁺

12.3.2.2. uC[(S)-(CH₂)₃-Triazol-C(CH₃)₂-OH]-Cryptophycin-1 (328g)

$$M = 808.36 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{ClN}_5\text{O}_9$$

Eine Mischung aus **326g** (20 mg, 0.028 mmol) und CuI (11 mg, 0.058 mmol, 2.1 Äq.) wird im HV getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre in abs. Toluol (6 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von 2-Methyl-3-butin-2-ol (2 Tropfen) und DIPEA (47 μL , 35.5 mg, 0.275 mmol, 10 Äq.) wird die Reaktionsmischung 15 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt und filtriert. Der Rückstand wird mit CH₂Cl₂ (2 \times 5 mL) gewaschen, die vereinigten Filtrate werden zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (1 \times 35 cm Kieselgel, Eluent: CH₂Cl₂/EtOH 20:1 v/v) gereinigt. Nach Lyophilisation werden **328g** und nicht umgesetztes Edukt **326g** als farblose Feststoffe erhalten.

Ausbeute: 13 mg (58 %) **328g**; 8 mg Edukt **326g** (40 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +8.5$ (c = 0.40 in CHCl₃).

HPLC: $t_R = 24.2$ min (Methode 2).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C ^{δ} H₃), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, uD-C ^{δ} H₃), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, uA-C ^{ϵ} HCH₃), 1.25 (s, 3H, uC-CH₃), 1.29 (m, 1H, uD-C ^{β} H^AH^B), 1.36 (ddd, $J = 13.6, 9.2, 3.8$ Hz, 1H, uD-C ^{β} H^AH^B), 1.46 (m, 1H, uC-C ^{β} H^AH^B), 1.57-1.67 (m, 5H, uC-C ^{β} H^AH^B u. uD-C ^{γ} H u. uC-CH₃), 1.69 (ddd, $J = 14.1, 9.8, 4.7$ Hz, 1H, uD-C ^{β} H^AH^B), 1.82 (qm, $J = 6.5$ Hz, 1H, uA-C ^{ϵ} H), 1.88 (m, 1H, uC-C ^{γ} H^AH^B), 1.97 (m, 1H, uC-C ^{γ} H^AH^B), 2.45 (ddd, $J = 13.9, 10.3, 10.3$ Hz, 1H, uA-C ^{γ} H^AH^B), 2.55 (ddm, $J = 14.3, 5.7$ Hz, 1H, uA-C ^{γ} H^AH^B), 2.59 (m, 1H, uC-C ^{α} H), 2.92 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H, uA-C ^{ζ} H), 3.08 (dd, $J = 14.4, 7.7$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.13 (dd, $J = 14.4, 5.1$ Hz, 1H, uB-C ^{β} H^AH^B), 3.36 (ddd, $J = 13.5, 4.4, 4.1$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.55 (ddd, $J = 13.4, 6.8, 6.8$ Hz, 1H, uC-CH^AH^BNH), 3.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, uA-C ^{η} H), 3.87 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.28-4.35 (m, 2H, uC-C ^{δ} H₂), 4.71 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 5.7$ Hz, 1H, uB-C ^{α} H), 4.88 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H, uD-C ^{α} H), 5.11 (ddm, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 1H, uA-C ^{δ} H), 5.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 5.77 (dm, $J = 15.4$ Hz, 1H, uA-C ^{α} H), 6.60 (m, 1H, NH), 6.61 (ddd, $J = 15.1, 9.1, 6.0$ Hz, 1H, uA-C ^{β} H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, uB-C ^{ζ} H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H, uB-C ^{ζ} H), 7.22-7.24 (m, 2H, uA-C ^{ω} H), 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, uB-C ^{ζ} H), 7.33-7.38 (m, 3H, uA-C ^{ω} H), 7.49 (br s, 1H, uC-Triazol-CH).

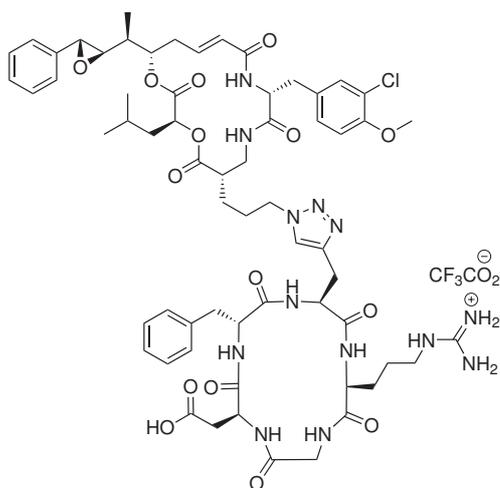
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 13.4 (uA-C $^{\epsilon}$ H $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.3 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 22.9 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 24.6 (uD-C $^{\gamma}$ H), 25.8 (uC-C $^{\beta}$ H $_2$), 27.6 (uC-C $^{\gamma}$ H $_2$), 30.4 (2 \times uC-CH $_3$), 34.9 (uB-C $^{\beta}$ H $_2$), 36.7 (uA-C $^{\gamma}$ H $_2$), 38.9 (uC-CH $_2$ NH), 39.5 (uD-C $^{\beta}$ H $_2$), 40.6 (uA-C $^{\epsilon}$ H), 44.0 (uC-C $^{\alpha}$ H), 49.7 (uC-C $^{\delta}$ H $_2$), 54.2 (uB-C $^{\alpha}$ H), 56.2 (uB-OCH $_3$), 58.9 (uA-C $^{\eta}$ H), 63.0 (uA-C $^{\zeta}$ H), 68.6 (uC-C-OH), 71.5 (uD-C $^{\alpha}$ H), 76.7 (uA-C $^{\delta}$ H), 112.3 (uB-C $^{5'}$ H), 122.4 (uB-C $^{3'}$ u. uC-Triazol-CH), 125.5 (uA-C $^{\alpha}$ H), 125.6 (uA-C ar H), 128.5 (uB-C $^{6'}$ H), 128.6, 128.8 (uA-C ar H), 129.8 (uB-C $^{1'}$), 131.1 (uB-C $^{2'}$ H), 136.7 (uA-C ar), 141.5 (uA-C $^{\beta}$ H), 154.0 (uB-C $^{4'}$ u. uC-Triazol-C), 165.5 (uA-C=O), 170.5, 170.8, 175.9 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3419 s, 2961 m, 2926 s, 2872 m, 1734 s, 1660 m, 1634 m, 1540 w, 1504 m, 1465 w, 1372 w, 1343 w, 1281 w, 1259 m, 1179 s, 1146 w, 1126 w, 1102 w, 1065 m, 1022 w, 962 w, 888 w, 841 w, 812 w, 751 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	830.3524	830.3502	$[\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{ClN}_5\text{O}_9+\text{Na}]^+$

12.3.2.3. Cryptophycin-RGD-Peptid-Konjugat (330)



$M = 1408.86 \text{ g mol}^{-1}$ $\text{C}_{65}\text{H}_{81}\text{ClF}_3\text{N}_{13}\text{O}_{17}$

Eine Mischung aus **326g** (1.5 mg, 2.1 μmol) und *cyclo*-RGD-Peptid **329** (1.5 mg, 2.1 μmol) werden in *tert*-Butanol/ H_2O (1 mL, 2:1 v/v) aufgenommen. Nach Zugabe von Kupferpulver (1.0 mg) wird die Reaktionsmischung solange bei RT gerührt, bis eine Reaktionskontrolle durch analytische RP-HPLC den vollständigen Umsatz des eingesetzten Cryptophycins anzeigt (ca. 8–12 h). Daraufhin wird die Reaktionsmischung mit $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1 v/v, 5 mL) verdünnt, durch Celite[®] filtriert und das klare Filtrat lyophilisiert. Reinigung des erhaltenen Feststoffs durch präparative RP-HPLC (Methode 4, $t_R = 27.5$ min) und unmittelbare Lyophilisation der Produktfraktionen ergibt **330** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 2.0 mg (68 %).

HPLC: $t_R = 23.2$ min (Methode 2).

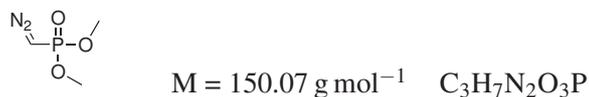
MS (MALDI-ToF, Kationen-Modus): 1295.2 $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_{63}H_{81}ClN_{13}O_{15}]^+$: 1294.6), 1408.8 $[M+CF_3CO_2H+H]^+$ (berechnet für $[C_{65}H_{82}ClF_3N_{13}O_{17}]^+$: 1408.6).

MS (MALDI-ToF, Anionen-Modus): 1291.9 $[M-H]^-$ (berechnet für $[C_{63}H_{79}ClN_{13}O_{15}]^-$: 1292.6), 1406.5 $[M+CF_3CO_2]^-$ (berechnet für $[C_{65}H_{80}ClF_3N_{13}O_{17}]^-$: 1406.5).

12.4. Synthese eines Cryptophycin-52-Triazol-Analogons

12.4.1. Synthese der Fragmente B und C

12.4.1.1. Dimethyldiazomethylphosphonat (338)



In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[294] wird eine Lösung von Dimethylphthalimidomethylphosphonat (**337**, 9.73 g, 36.13 mmol) in MeOH p. a. (60 mL) unter Rühren mit Hydrazinmonohydrat (2.00 mL, 41.23 mmol) versetzt und die Reaktionsmischung anschließend 3 d bei RT gerührt. Die entstandene weiße Suspension wird mit AcOH (3.60 mL) versetzt und 5 min bei RT gerührt. Nach Entfernung des enthaltenen MeOH i. Vak. wird der Rückstand mit weiterer AcOH (10 mL) versetzt. Unter Eisbadkühlung und Rühren wird langsam eine Lösung von Natriumnitrit (3.78 g 54.78 mmol) in H₂O (20 mL) zugegeben. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wird vorsichtig und portionsweise festes Natriumcarbonat (9.63 g, 90.86 mmol) zugegeben, gefolgt von H₂O (80 mL) und CH₂Cl₂ (50 mL). Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die basische Waschlösung wird mit CH₂Cl₂ (40 mL) rückextrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Dimethyldiazomethylphosphonat (**338**) wird als gelbes Öl erhalten.

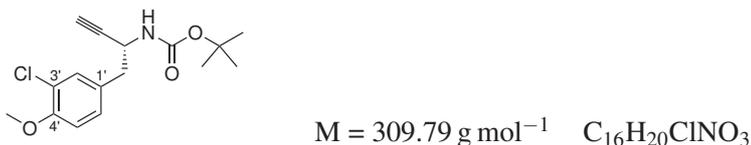
Ausbeute: 2.52 g (46 %).

Sdp.: 56 °C (0.34 mbar); Lit.: 59 °C (0.4 mbar).^[294]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 3.75 (d, *J* = 11.9 Hz, 6H, 2 × OCH₃), 3.77 (d, ²*J*_{HP} = 10.4 Hz, 1H, CH=N₂).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.5.

12.4.1.2. (*R*)-*tert*-Butyl-1-(3-chlor-4-methoxyphenyl)but-3-in-2-ylcarbammat (342)



Zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung des Methylesters **51** (5.76 g, 16.75 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (55 mL) wird innerhalb von 60 min DIBAL-H (1.2 M-Lösung in Toluol, 42.0 mL,

50.4 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von MeOH (10 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt, anschließend langsam mit 1 M wässriger AcOH (55 mL) versetzt und für weitere 5 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (50 mL) wird die wässrige Phase mit Et_2O ($4 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand im HV getrocknet. Der Aldehyd **340** (5.25 g, ca. 99 %) wird als hellgelbes, hochviskoses Öl erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.42/1.44 (2s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.03 (dd, $J = 14.1, 6.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{\beta}\underline{\text{H}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3.10 (dd, $J = 14.0, 6.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{\beta}\text{H}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.38 (dd, $J = 13.0, 6.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}$), 5.09 (m, 1H, NH), 6.86 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{5'}\text{H}$), 7.02 (dd, $J = 8.2, 1.8\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{6'}\text{H}$), 7.18 (m, 1H, $\text{C}^{2'}\text{H}$), 9.63 (s, 1H, CHO). Der Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Eine im Eisbad gekühlte Lösung von Dimethyldiazomethylphosphonat (**338**) (2.00 g, 13.33 mmol) und Aldehyd **340** (Rohprodukt, ca. 16.0 mmol) in abs. THF (190 mL) wird im Argongegenstrom portionsweise mit Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Paraffin, 1.57 g, 39.25 mmol) versetzt. Das Eisbad wird entfernt, die Reaktionsmischung 30 min gerührt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von H_2O (150 mL) beendet (starke Gas- und Schaumentwicklung). Nach Extraktion mit Et_2O ($1 \times 150\text{ mL}$ und $3 \times 50\text{ mL}$) werden die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie ($4 \times 37\text{ cm}$ Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:4 v/v) ergibt das Alkin **342** als farblosen Feststoff. Der Enantiomerenüberschuss von 67 % wird durch dreimalige Umkristallisation aus Toluol/Hexan 1:1 v/v (ca. 10 mL/g) auf $\geq 98\%$ ee (HPLC, Chiralpak AD) erhöht.

Gesamtausbeute: 4.20 g (81 %) Enantiomergemisch; 2.80 g (54 %) nach Kristallisation.

Schmp.: $98\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{RT} = -4.0$ ($c = 1.00$ in CHCl_3).

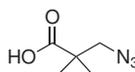
HPLC: $t_R = 10.1\text{ min}$ [(**R**)-**342**], 13.5 min [(**S**)-**342**] (Chiralpak AD, Methode 3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.30 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.86 (dd, $J = 13.4, 7.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2.92 (dd, $J = 13.3, 4.9\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.61 (br m, 1H, CHNH), 4.72 (br m, 1H, NH), 6.87 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{5'}\text{H}$), 7.12 (dm, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{6'}\text{H}$), 7.28 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}^{2'}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 28.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 40.5 (CH_2), 43.9 ($\underline{\text{C}}\text{HNH}$), 56.1 (OCH_3), 72.5 ($\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$), 80.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 82.5 ($\underline{\text{C}}\equiv\text{CH}$), 111.9 ($\text{C}^{5'}$), 122.0 ($\text{C}^{3'}$), 129.0 ($\text{C}^{6'}\text{H}$), 129.5 ($\text{C}^{1'}$), 131.5 ($\text{C}^{2'}\text{H}$), 154.0 ($\text{C}^{4'}$), 154.6 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	332.1020	332.1024	$[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3+\text{Na}]^+$
$m/z =$	641.2143	641.2156	$[(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3)_2+\text{Na}]^+$

12.4.1.3. 3-Azido-2,2-dimethylpropionsäure (336)



$$M = 143.14 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$$

Eine Lösung von Chlorpivalinsäure (**343**, 1.00 g, 7.32 mmol) und Natriumazid (4.76 g, 73.2 mmol, 10.0 Äq.) in H_2O (15 mL) wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird die Reaktionslösung unter einem gut ziehenden Abzug mit konz. HCl angesäuert und anschließend mit Et_2O ($3 \times 75 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingengt und im HV getrocknet. Azidopivalinsäure (**336**) wird als analysenreines, hellgelbes Öl erhalten, das in der Kälte zu einem hellgelben Feststoff erstarrt.

Ausbeute: 1.01 g (96 %).

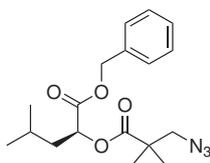
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.26 (s, 6H, CH_3), 3.44 (s, 2H, CH_2), 11.92 (br s, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 22.9 (CH_3), 43.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 59.2 (CH_2), 182.8 (CO_2H).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 142.0$ [M-H] $^-$ (berechnet für $[\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^-$: 142.1); 285.0 [2M-H] $^-$ (berechnet für $[(\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2)_2-\text{H}]^-$: 285.1).

12.4.2. Kupplungsstrategie 1: Makrolactamisierung

12.4.2.1. CB-Segment (344)



$$M = 347.41 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$$

Ein Gemisch aus (*S*)-Benzyl-2-hydroxy-4-methylpentanoat^[302] (**8**, 222 mg, 1.00 mmol), Azidopivalinsäure (**336**, 286 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und 4-DMAP (244 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) wird im HV getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) aufgenommen. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt, tropfenweise mit einer Lösung von DCC (412 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) versetzt und anschließend über Nacht (15 h) unter Rühren auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird in

ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) hineinfltriert und der Filtrerrückstand portionsweise mit Et₂O (25 mL) gewaschen. Nach gründlicher Durchmischung der Phasen wird die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 37 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:8 v/v) und Trocknung im HV wird **344** als farbloses, leichtbewegliches Öl erhalten.

Ausbeute: 335 mg (96 %).

$$[\alpha]_D^{RT} = -29.8 \quad (c = 1.36 \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

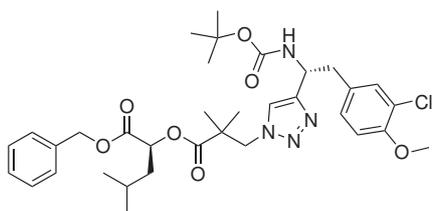
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.46 (s, 3H, uC-CH₃), 1.47 (s, 3H, uC-CH₃), 1.71 (ddd, *J* = 12.0, 7.6, 3.5 Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.72-1.91 (m, 2H, uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH), 3.42 (s, 2H, uD-CH₂Ph), 5.130 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, uD-CH^AH^BPh), 5.134 (dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, 1H, uD-C^αH), 5.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, uD-CH^AH^BPh), 7.29-7.41 (m, 5H, C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 21.5 (uD-CH₃), 22.8 (uD-CH₃), 22.9 (uC-CH₃), 23.0 (uC-CH₃), 24.8 (uD-C^γH), 39.6 (uD-C^βH₂), 43.6 (uC-C^α), 59.4 (uC-C^βH₂), 67.1 (uD-CH₂Ph), 71.3 (uD-C^αH), 128.3, 128.5, 128.6 (C^{ar}H), 135.3 (C^{ar}), 170.3, 175.2 (C=O).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960 m, 2873 w, 2104 vs, 1740 vs, 1471 w, 1390 w, 1279 m, 1200 m, 1141 s, 1074 w, 1010 w, 752 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
<i>m/z</i> =	370.1735	370.1737	[C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₄ +Na] ⁺
<i>m/z</i> =	717.3575	717.3582	[(C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₄) ₂ +Na] ⁺

12.4.2.2. DCB-Segment (345)



$$M = 657.20 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$$

Ein Gemisch aus **344** (100 mg, 0.288 mmol, 1.0 Äq.), **335** (89 mg, 0.288 mmol, 1.0 Äq.) und CuI (82 mg, 0.431 mmol, 1.5 Äq.) wird im HV getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre in abs. DMF (1.4 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von DIPEA (0.49 mL, 0.37 g, 2.88 mmol, 10 Äq.) wird die gelbe, heterogene Reaktionsmischung über Nacht (14 h) bei RT gerührt. Das erhaltene braune Gemisch wird in EtOAc (100 mL) und H₂O (100 mL) aufgenommen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit

EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden durch ein Faltenfilter filtriert, mit ges. NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingedunstet. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (2 × 37 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) wird **345** als hellgelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 189 mg (quant.).

$[\alpha]_D^{RT} = -10.0$ (c = 1.08 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.16 (s, 3H, uC-CH₃), 1.19 (s, 3H, uC-CH₃), 1.42 (s, 9H, uB-C(CH₃)₃), 1.65 (ddd, *J* = 13.0, 8.7, 3.9 Hz, uD-C^βH^AH^B), 1.71 (m, 1H, uD-C^γH), 1.83 (ddd, *J* = 13.1, 9.7, 3.9 Hz, uD-C^βH^AH^B), 3.06 (dd, *J* = 13.1, 8.0 Hz, 1H, uB-CH^AH^B), 3.19 (dd, *J* = 13.0, 4.9 Hz, 1H, uB-CH^AH^B), 3.83 (s, 3H, uB-OCH₃), 4.44 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, uC-C^βH^AH^B), 4.49 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, uC-C^βH^AH^B), 5.01 (m, 1H, uB-CHNH), 5.05 (dd, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H, uD-C^αH), 5.14 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, uD-CH^AH^BPh), 5.21 (d, *J* = 12.2 Hz, uD-CH^AH^BPh), 5.35 (m, 1H, NH), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, uB-C^{5'}H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, uB-C^{6'}H), 7.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, uB-C^{2'}H), 7.32-7.39 (m, 6H, Triazol-CH, uD-C^{ar}H).

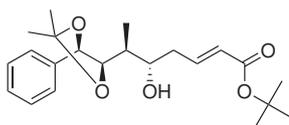
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 21.4 (uD-CH₃), 22.7 (uD-CH₃), 23.0 (uC-CH₃), 23.3 (uC-CH₃), 24.7 (uD-C^γH), 28.4 (uB-C(CH₃)₃), 39.4 (uD-C^βH₂), 40.7 (uB-CH₂), 43.9 (uC-C^α), 48.7 (uB-CHNH), 56.0 (uB-OCH₃), 57.0 (uC-C^βH₂), 67.2 (uD-CH₂Ph), 71.7 (uD-C^αH), 79.6 (uB-C(CH₃)₃), 111.9 (uB-C^{5'}H), 121.9 (uB-C^{3'}), 122.5 (Triazol-CH), 128.3, 128.5, 128.6 (uD-C^{ar}H), 128.8 (uB-C^{6'}H), 130.5 (uB-C^{1'}), 131.2 (uB-C^{2'}H), 135.1 (uD-C^{ar}), 147.2 (Triazol-C), 153.6 (uB-C^{4'}), 155.1 (uB-C(O)NH), 170.3, 175.1 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3390 w, 2961 s, 2872 w, 1739 vs, 1713 vs, 1606 w, 1503 vs, 1456 m, 1391 w, 1367 m, 1281 m, 1257 s, 1172 s, 1065 m, 1048 w, 1023 m, 811 w, 754 m, 698 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
<i>m/z</i> =	657.3038	657.3050	[C ₃₄ H ₄₅ ClN ₄ O ₇ +H] ⁺
<i>m/z</i> =	679.2856	679.2869	[C ₃₄ H ₄₅ ClN ₄ O ₇ +Na] ⁺

12.4.2.3. (5*S*,6*S*,*E*)-*tert*-Butyl-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxyhept-2-enoat (**13**)



M = 376.49 g mol⁻¹ C₂₂H₃₂O₅

Zu einer Lösung von *tert*-Butylacrylat (90 μL, 79 mg, 0.62 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (3 mL) werden nacheinander Grubbs-II-Katalysator **313** (26 mg, 31 μmol, 5 mol%) und Homoal-

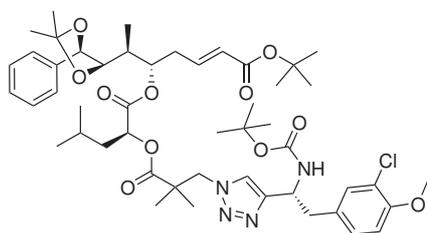
lylalkohol **34** (200 mg, 0.73 mmol, 1.2 Äq.) als Lösungen in abs. CH_2Cl_2 (je 1.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 15 h unter Argonatmosphäre im abgedunkelten Kolben unter Rückfluss erhitzt und dann i. Vak. zur Trockne eingengt (Badtemperatur $\leq 30^\circ\text{C}$). Der Rückstand wird unverzüglich auf eine Chromatographiesäule aufgetragen (3×35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:4 v/v). Nach Säulenchromatographie und Trocknung im HV wird **13** als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 219 mg (96 % bzgl. *tert*-Butylacrylat, 80 % bzgl. **13**).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.78 (m, 1H, $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 2.25-2.37 (m, 2H, $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.50 (br m, 1H, OH), 3.71 (m, 1H, C^δH), 4.06 (dm, $J = 8.9$ Hz, 1H, C^ζH), 4.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, C^ηH), 5.67 (dm, $J = 15.6$ Hz, 1H, C^αH), 6.77 (ddd, $J = 15.5, 7.6, 7.3$ Hz, 1H, C^βH), 7.31-7.37 (m, 5H, C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 11.0 ($\text{C}^\epsilon\text{CH}_3$), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.3 ($\text{C}^\epsilon\text{H}$), 37.7 ($\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 73.7 (C^δH), 79.9 (C^ηH), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.7 (C^ζH), 108.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125.5 (C^αH), 126.7, 128.5, 128.7 (C^{ar}H), 137.3 (C^{ar}), 143.8 (C^βH), 166.5 ($\text{C}=\text{O}$).

12.4.2.4. *seco*-Depsipeptid (**332**)



$$M = 925.55 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{49}\text{H}_{69}\text{ClN}_4\text{O}_{11}$$

Eine Lösung von **345** (188 mg, 0.286 mmol) in EtOAc (6 mL) wird mit Pd/C-Katalysator (10 % Pd, 20 mg) versetzt, im Argonstrom desoxygeniert und anschließend über Nacht unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) bei RT gerührt. Der enthaltene Wasserstoff wird mittels Argonstrom ausgetrieben, die Reaktionsmischung durch Celite filtriert, der Rückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat zur Trockne eingengt. Die als Rohprodukt erhaltene freie Carbonsäure wird zusammen mit **13** (77 mg, 0.205 mmol, 1.0 Äq.) und 4-DMAP (40 mg, 0.327 mmol, 1.6 Äq.) im HV getrocknet. Die trockene Mischung wird in abs. CH_2Cl_2 (2.0 mL) aufgenommen, im Eisbad gekühlt und mit einer Lösung von DCC (68 mg, 0.330 mmol, 1.6 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (0.5 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt und dann in ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) filtriert. Der feste Rückstand wird mit EtOAc (50 mL) gewaschen. Nach Durchmischung und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet

und i. Vak. und zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2 × 36 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v) und Trocknung im HV wird **332** als farblos, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 186 mg (98 %).

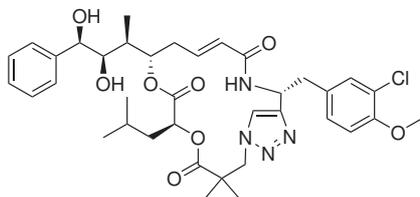
$[\alpha]_D^{RT} = +0.9$ ($c = 1.03$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD-C $^\delta$ H $_3$), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, uD-C $^\delta$ H $_3$), 1.09 (s, 3H, uC-CH $_3$), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, uA-C $^\epsilon$ C $\underline{\text{H}}_3$), 1.16 (s, 3H, uC-CH $_3$), 1.40 (s, 9H, uB-C(CH $_3$) $_3$), 1.43 (s, 9H, uA-C(CH $_3$) $_3$), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH $_3$) $_2$), 1.51-1.55 (m, 4H, uA-C(CH $_3$) $_2$ u. uD-C $^\beta$ H $\underline{\text{H}}^A$ H $\underline{\text{H}}^B$), 1.64-1.77 (m, 2H, uD-C $^\beta$ H $\underline{\text{H}}^A$ H $\underline{\text{H}}^B$ u. uD-C $^\gamma$ H), 1.89 (m, 1H, uA-C $^\epsilon$ H), 2.34 (ddd, $J = 15.3, 9.0, 7.7$ Hz, 1H, uA-C $^\gamma$ H $\underline{\text{H}}^A$ H $\underline{\text{H}}^B$), 2.44 (dm, $J = 15.2$ Hz, 1H, uA-C $^\gamma$ H $\underline{\text{H}}^A$ H $\underline{\text{H}}^B$), 3.05-3.21 (m, 2H, uB-CH $_2$), 3.80-3.85 (m, 4H, uA-C $^\zeta$ H u. uB-OCH $_3$), 4.40 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, uC-C $^\beta$ H $\underline{\text{H}}^A$ H $\underline{\text{H}}^B$), 4.48 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, uC-C $^\beta$ H $\underline{\text{H}}^A$ H $\underline{\text{H}}^B$), 4.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA-C $^\eta$ H), 4.89 (dd, $J = 10.2, 3.5$ Hz, 1H, uD-C $^\alpha$ H), 4.96-5.06 (m, 2H, uA-C $^\delta$ H u. uB-C $\underline{\text{H}}\text{NH}$), 5.60-5.66 (m, 2H, uA-C $^\alpha$ H u. NH), 6.65 (ddd, $J = 14.9, 7.2, 7.0$ Hz, 1H, uA-C $^\beta$ H), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, uB-C $^{5'}$ H), 6.97 (dm, $J = 8.1$ Hz, 1H, uB-C $^{6'}$ H), 7.10 (m, 1H, uB-C $^{2'}$ H), 7.29-7.38 (m, 5H, uA-C ar H), 7.41 (s, 1H, Triazol-CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 9.5 (uA-C $^\epsilon$ H $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.2 (uD-CH $_3$), 22.5 (uD-CH $_3$), 23.2 (uC-CH $_3$), 23.4 (uC-CH $_3$), 24.7 (uD-C $^\gamma$ H), 27.1 (uA-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$), 27.2 (uA-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$), 28.1 (uA-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$), 28.4 (uB-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$), 34.0 (uA-C $^\gamma$ H $_2$), 35.6 (uA-C $^\epsilon$ H), 39.4 (uD-C $^\beta$ H $_2$), 40.7 (uB-CH $_2$), 43.8 (uC-C $^\alpha$), 48.8 (uB-CHNH), 56.1 (uB-OCH $_3$), 57.0 (uC-C $^\beta$ H $_2$), 71.3 (uD-C $^\alpha$ H), 75.2 (uA-C $^\delta$ H), 79.4 (uB-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$), 80.2 (uA-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$), 80.3 (uA-C $^\eta$ H), 81.9 (uA-C $^\zeta$ H), 109.0 (uA-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$), 111.9 (uB-C $^{5'}$ H), 121.8 (uB-C $^{3'}$), 122.4 (Triazol-CH), 126.0 (uA-C $^\alpha$ H), 126.7, 128.5 (uA-C ar H), 128.8 (uA-C ar H/uB-C $^{6'}$ H), 130.9 (uB-C $^{1'}$), 131.3 (uB-C $^{2'}$ H), 137.5 (uA-C ar), 141.7 (uA-C $^\beta$ H), 147.8 (Triazol-C), 153.5 (uB-C $^{4'}$), 155.2 (uB-C(O)NH), 165.4 (uA-C=O), 169.7, 174.7 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3403 w, 2979 m, 2934 w, 1741 s, 1714 vs, 1656 w, 1607 w, 1504 s, 1457 w, 1368 m, 1332 w, 1283 m, 1257 s, 1168 vs, 1064 m, 1046 m, 1024 m, 890 w, 852 w, 811 w, 759 w, 701 w.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	925.4738	925.4724	$[\text{C}_{49}\text{H}_{69}\text{ClN}_4\text{O}_1 + \text{H}]^+$
$m/z =$	947.4549	947.4544	$[\text{C}_{49}\text{H}_{69}\text{ClN}_4\text{O}_1 + \text{Na}]^+$

12.4.2.5. *cyclo*-Depsipeptid (346)

$$M = 710.24 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{ClN}_4\text{O}_8$$

Eine eisgekühlte Lösung von **332** (185 mg, 0.200 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) wird langsam mit TFA (4.0 mL) und H_2O (5 Tropfen) versetzt und anschließend 3 h bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt (Badtemperatur = RT), der Rückstand zweimal mit Toluol coevaporiert (Badtemperatur $\leq 30^\circ\text{C}$) und im HV getrocknet.

Sowohl die entschützte Aminosäure, als auch HATU (114 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) werden jeweils in DMF (je 10 mL) gelöst und anschließend mit einer Doppelspritzenpumpe innerhalb von 15 h (0.66 mL/h) zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von DIPEA (103 μL , 78 mg, 0.602 mmol) in abs. DMF (10 mL) zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung weitere 15 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im HV abdestilliert, der Rückstand in EtOAc (200 mL) aufgenommen und nacheinander mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. (je 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (2×35 cm Kieselgel, Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 20:1 v/v) und Lyophilisation wird **346** als voluminöser farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 105 mg (74 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +20.4$ ($c = 0.53$ in Aceton).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 0.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, uA- $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 1.11 (s, 3H, uC- CH_3), 1.25 (s, 3H, uC- CH_3), 1.51 (m, 1H, uA- $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 1.61-1.69 (m, 2H, uD- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$ u. uD- C^γH), 1.80 (m, 1H, uD- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 2.11 (ddd, $J = 14.0, 11.0, 9.4$ Hz, 1H, uA- $\text{C}^\gamma\text{H}^A\text{H}^B$), 2.61 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, uA- $\text{C}^\gamma\text{H}^A\text{H}^B$), 2.92 (dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz, 1H, uB- CH^AH^B), 3.43 (dd, $J = 14.5, 3.9$ Hz, 1H, uB- CH^AH^B), 3.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, uA- C^ηH), 3.85 (s, 3H, uB- OCH_3), 4.52 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, uC- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 4.57 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, uC- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 4.60 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H, uA- C^ζH), 5.03 (ddd, $J = 10.9, 7.7, 1.2$ Hz, 1H, uA- C^δH), 5.23 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H, uD- C^αH), 5.30 (ddd, $J = 10.3, 9.5, 4.0$ Hz, 1H, uB- CHNH), 5.86 (dm, $J = 15.5$ Hz, 1H, uA- C^αH), 6.54 (ddd, $J = 15.4, 9.0, 6.5$ Hz, 1H, uA- C^βH), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB- C^5H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB- C^6H), 7.29-7.41 (m, 7H, uB- C^2H u. Triazol-CH u. uA- C^{ar}H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 9.7 (uA- $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 22.0 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 23.0 (uC- CH_3), 23.1 (uC- CH_3), 23.5 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 25.4 (uD- C^γH), 36.1 (uA- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 39.2

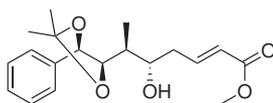
(uA-C^εH), 39.3 (uB-CH₂), 41.4 (uD-C^βH₂), 45.2 (uC-C^α), 49.0 (uB-CHNH), 56.4 (uB-OCH₃), 57.7 (uC-C^βH₂), 71.2 (uD-C^αH), 75.6 (uA-C^ηH), 76.3 (uA-C^ζH), 78.0 (uA-C^δH), 113.1 (uB-C^{5'}H), 122.2 (uB-C^{3'}), 122.5 (Triazol-CH), 127.0 (uA-C^αH), 127.8 (uA-C^{ar}H), 128.5 (uB-C^{6'}H), 129.1, 129.6 (uA-C^{ar}H), 131.5 (uB-C^{2'}H), 132.6 (uB-C^{1'}), 141.1 (uA-C^βH), 143.3 (uA-C^{ar}), 151.7 (Triazol-C), 154.5 (uB-C^{4'}), 166.8 (uA-C=O), 170.3 (C=O), 175.2 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3409 s, 2660 w, 1733 s, 1671 w, 1633 w, 1504 s, 1465 w, 1398 w, 1291 w, 1260 m, 1184 s, 1129 w, 1114 w, 1064 m, 1022 w, 844 vs, 764 w, 704 w.

HRMS (ESI-FT-ICR): gemessen berechnet Ion
 $m/z = 733.2969 \quad 733.2975 \quad [C_{37}H_{47}ClN_4O_8+Na]^+$

12.4.3. Kupplungsstrategie 2: „Click“-Cyclisierung

12.4.3.1. (5*S*,6*S*,*E*)-Methyl-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxyhept-2-enoat (**347**)



M = 334.41 g mol⁻¹ C₁₉H₂₆O₅

Zu einer Lösung von Methylacrylat (0.17 mL, 0.16 g, 1.88 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) werden nacheinander Grubbs-II-Katalysator **313** (80 mg, 94 μmol, 5 mol%) und Homoallylalkohol **34** (620 mg, 2.24 mmol, 1.2 Äq.) als Lösungen in abs. CH₂Cl₂ (je 4 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h unter Argonatmosphäre im abgedunkelten Kolben unter Rückfluss erhitzt und dann i. Vak. zur Trockne eingengt (Badtemperatur ≤ 30 °C). Der Rückstand wird unverzüglich auf eine Chromatographiesäule aufgetragen (3 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:4 v/v). Nach Flash-Chromatographie wird **347** als braunes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 615 mg (98 % bzgl. Methylacrylat, 82 % bzgl. **34**).

$[\alpha]_D^{RT} = -14.3$ (c = 1.26 in CHCl₃).

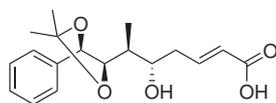
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C^εHCH₃), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.56 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.78 (ddq, $J = 14.8, 2.4, 7.0$ Hz, 1H, C^εH), 2.28-2.38 (m, 2H, C^γH₂), 2.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.72 (m, 1H, C^δH), 4.05 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H, C^ζH), 4.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, C^ηH), 5.76 (dm, $J = 15.6$ Hz, 1H, C^αH), 6.89 (ddd, $J = 15.5, 7.5, 7.5$ Hz, 1H, C^βH), 7.30-7.38 (m, 5H, C^{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 10.9 (C^εCH₃), 27.0 (C(CH₃)₂), 27.2 (C(CH₃)₂), 36.5 (C^εH), 37.9 (C^γH₂), 51.4 (CO₂CH₃), 73.6 (C^δH), 79.8 (C^ηH), 82.7 (C^ζH), 108.9 (C(CH₃)₂), 123.2 (C^αH), 126.7, 128.5, 128.7 (C^{ar}H), 137.3 (C^{ar}), 145.6 (C^βH), 166.6 (C=O).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3487 br w, 2984 m, 2935 w, 1723 vs, 1658 m, 1496 w, 1455 m, 1437 m, 1380 m, 1328 w, 1272 m, 1236 s, 1169 s, 1089 w, 1041 s, 986 m, 887 w, 813 w, 758 m, 701 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	357.1666	357.1673	$[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$
$m/z =$	691.3442	691.3453	$[(\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5)_2 + \text{Na}]^+$

12.4.3.2. (5*S*,6*S*,*E*)-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxyhept-2-ensäure (**348**)



$$M = 320.38 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$$

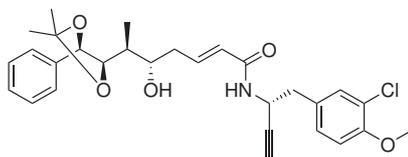
Eine eisgekühlte Lösung von **347** (610 mg, 1.82 mmol) in THF/MeOH (10 mL, 1:1 v/v) wird tropfenweise mit einer Lösung von LiOH · H₂O (85 mg, 2.03 mmol, 1.1 Äq.) in H₂O (5 mL) versetzt und die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Die organischen Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt (Badtemperatur ≤ 30 °C), der wässrige Rückstand wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) verdünnt und mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zusatz von 5%iger KHSO₄-Lsg. (ca. 15 mL) angesäuert (pH = 2–3) und anschließend mit CH₂Cl₂ (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Die als hellgrauer Feststoff (516 mg) erhaltene δ -Hydroxycarbonsäure **348** wird ohne Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C ^{ϵ} HCH₃), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.56 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.79 (ddq, $J = 14.4, 2.5, 6.9$ Hz, 1H, C ^{ϵ} H), 2.30–2.40 (m, 2H, C ^{γ} H₂), 3.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, OH), 3.74 (m, 1H, C ^{δ} H), 4.04 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H, C ^{ζ} H), 4.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, C ^{η} H), 5.75 (dm, $J = 15.7$ Hz, 1H, C ^{α} H), 7.00 (ddd, $J = 15.5, 7.4, 7.4$ Hz, 1H, C ^{β} H), 7.30–7.38 (m, 5H, C^{*ar*}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 10.9 (C ^{ϵ} HCH₃), 27.0, 27.2 (CH₃), 36.5 (C ^{ϵ} H), 37.9 (C ^{γ} H₂), 73.6 (C ^{δ} H), 79.8 (C ^{η} H), 82.7 (C ^{ζ} H), 109.0 (C(CH₃)₂), 122.9 (C ^{α} H), 126.7, 128.6, 128.7 (C^{*ar*}H), 137.2 (C^{*ar*}), 148.2 (C ^{β} H), 171.0 (C=O).

MS (ESI, Anionen-Modus): $m/z = 318.7$ [M–H][–] (berechnet für [C₁₈H₂₃O₅][–]: 319.2), 354.7 [M+Cl][–] (berechnet für [C₁₈H₂₄O₅+Cl][–]: 355.1), 638.7 [2M–H][–] (berechnet für [(C₁₈H₂₄O₅)₂–H][–]: 639.3).

12.4.3.3. AB-Segment (350)



$$M = 512.04 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5$$

Eine eisgekühlte Lösung von **335** (0.50 g, 1.61 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (12 mL) wird mit TFA (6 mL) versetzt und 2 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von Toluol (35 mL) wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingengt, der Rückstand zweimal mit Toluol coevaporiert und im HV getrocknet. Anschließend wird das erhaltene Ammoniumsalz in abs. CH_2Cl_2 (12 mL) aufgenommen, die Lösung im Eisbad gekühlt und nacheinander mit Et_3N (0.71 mL, 0.52 g, 5.09 mmol, 3.2 Äq.) und einer Lösung von **348** (Rohprodukt, 0.52 g, 1.61 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (4 mL) versetzt. Nach Zugabe von $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.28 g, 2.07 mmol, 1.3 Äq.) und $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (0.46 g, 2.40 mmol, 1.5 Äq.) wird die Reaktionsmischung 1 h im Eisbad gerührt und dann über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in EtOAc (200 mL) aufgenommen und mit H_2O , 2.5 %iger KHSO_4 -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. (je 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Reinigung des Rohproduktes durch Flash-Chromatographie (3×30 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 \rightarrow 1:1 v/v) ergibt **350** als farblosen, erstarrten Schaum nach Coevaporation mit CHCl_3 und Trocknung im HV.

Ausbeute: 0.52 g (56 % über 3 Stufen, ausgehend von **347**).

$[\alpha]_D^{RT} = -22.8$ ($c = 1.05$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, uA-C $^{\epsilon}$ HCH $\underline{\text{H}}_3$), 1.49 (s, 3H, uA-C(CH $\underline{\text{H}}_3$) $_2$), 1.57 (s, 3H, uA-C(CH $\underline{\text{H}}_3$) $_2$), 1.79 (ddq, $J = 14.4, 2.4, 6.9$ Hz, 1H, uA-C $^{\epsilon}$ H), 2.26-2.35 (m, 3H, uA-C $^{\gamma}$ H $_2$ u. uB-C \equiv CH), 2.54 (br m, 1H, OH), 2.88 (dd, $J = 13.4, 7.6$ Hz, 1H, uB-CH $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2.96 (dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, 1H, uB-CH $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3.71 (m, 1H, uA-C $^{\delta}$ H), 3.89 (s, 3H, uB-OCH $_3$), 4.08 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H, uA-C $^{\zeta}$ H), 4.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, uA-C $^{\eta}$ H), 4.96 (dddd, $J = 7.8, 7.7, 4.8, 2.5$ Hz, 1H, uB-CH-NH), 5.50 (br m, 1H, NH), 5.55 (dm, $J = 15.3$ Hz, 1H, uA-C $^{\alpha}$ H), 6.77 (ddd, $J = 15.2, 7.5, 7.5$ Hz, 1H, uA-C $^{\beta}$ H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, uB-C $^{\text{S}'}$ H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB-C $^{\text{6}'}$ H), 7.26 (m, 1H, uB-C $^{\text{2}'}$ H), 7.31-7.37 (m, 5H, uA-C $^{\text{ar}}$ H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 11.0 (uA-C $^{\epsilon}$ HCH $\underline{\text{H}}_3$), 27.0 (uA-C(CH $\underline{\text{H}}_3$) $_2$), 27.2 (uA-C(CH $\underline{\text{H}}_3$) $_2$), 36.0 (uA-C $^{\epsilon}$ H), 37.6 (uA-C $^{\gamma}$ H $_2$), 39.8 (uB-CH $_2$), 42.6 (uB-CHNN), 56.1 (uB-OCH $_3$), 72.9 (uB-C \equiv CH), 73.6 (uA-C $^{\delta}$ H), 79.9 (uA-C $^{\eta}$ H), 82.0 (uB-C \equiv CH), 82.6 (uA-C $^{\zeta}$ H), 109.0 (uA-C(CH $\underline{\text{H}}_3$) $_2$), 111.9 (uB-C $^{\text{S}'}$ H), 122.0 (uB-C $^{\text{3}'}$), 125.4 (uA-C $^{\alpha}$ H), 126.9, 128.5, 128.7 (uA-C $^{\text{ar}}$ H), 129.1 (uB-C $^{\text{6}'}$ H), 129.3 (uB-C $^{\text{1}'}$), 131.6

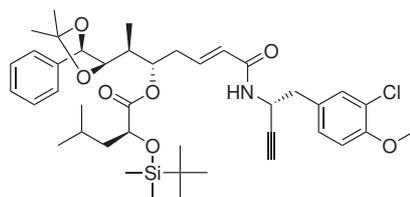
(uB-C^{2'}H), 137.5 (uA-C^{ar}), 141.8 (uA-C^βH), 154.1 (uB-C^{4'}), 164.3 (uA-C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3418 s, 3291 s, 2983 m, 2932 w, 1734 w, 1670 s, 1632 s, 1525 m, 1503 vs, 1456 w, 1371 w, 1258 vs, 1168 w, 1092 w, 1065 s, 1042 m, 1025 s, 980 w, 887 w, 811 w, 758 s, 701 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	534.2019	534.2018	[C ₂₉ H ₃₄ ClNO ₅ +Na] ⁺

12.4.3.4. TBS-geschütztes DAB-Segment (351)



$M = 740.44 \text{ g mol}^{-1}$ C₄₁H₅₈ClNO₇Si

Eine Lösung von **311** (1.08 g 2.99 mmol, 3.1 Äq.) und abs. DMF (5 Tropfen) in abs. CH₂Cl₂ (9 mL) wird bei 0 °C tropfenweise mit Oxalylchlorid (0.60 mL, 0.87 g 6.88 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 3 h bei RT gerührt, dann i. Vak. zur Trockne eingeeengt und getrocknet (7 mbar, 30 °C, 15 min). Das erhaltene Säurechlorid **312** wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Eine im Eisbad gekühlte Lösung von **350** (493 mg, 0.96 mmol, 1.0 Äq.) und 4-DMAP (257 mg, 2.10 mmol, 2.2 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (7 mL) wird mit Et₃N (310 μL, 225 mg, 2.22 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Das frisch bereitete Säurechlorid **312** wird als Lösung in abs. CH₂Cl₂ (3 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gegossen und mit EtOAc (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (3 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/ Hexan 1:3 v/v) und Trocknung im HV wird **351** als farbloser, erstarrter Schaum erhalten.

Ausbeute: 611 mg (86 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -14.8$ (c = 1.20 in CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ [ppm] = 0.00 (s, 3H, uD-SiCH₃), 0.03 (s, 3H, uD-SiCH₃), 0.86-0.89 (m, 12H, uD-SiC(CH₃)₃ u. uD-C^δH₃), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD-C^δH₃), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA-C^εHCH₃), 1.38 (ddd, $J = 13.4, 9.3, 3.9$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1.57 (ddd, $J = 13.5, 9.4, 4.5$ Hz, 1H, uD-C^βH^AH^B), 1.76 (m, 1H, uD-C^γH), 1.93 (ddq, $J = 12.7, 3.3, 7.1$ Hz, 1H, uA-C^εH), 2.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, uB-C≡CH), 2.34-2.36 (m, 2H, uA-C^γH₂), 2.83 (dd, $J = 13.4, 7.7$ Hz, 1H, uB-CH^AH^B), 2.95 (dd, $J = 13.4, 4.4$ Hz, 1H, uB-CH^AH^B), 3.83

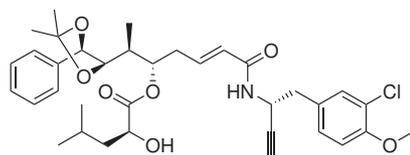
(dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H, uA-C $^{\zeta}$ H), 3.89 (s, 3H, uB-OCH $_3$), 4.12 (dd, $J = 9.3, 3.1$ Hz, 1H, uA-C $^{\delta}$ H), 4.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA-C $^{\eta}$ H), 4.94-4.99 (m, 2H, uB-CHNH u. uD-C $^{\alpha}$ H), 5.43 (dm, $J = 15.2$ Hz, 1H, uA-C $^{\alpha}$ H), 5.45 (m, 1H, NH), 6.55 (ddd, $J = 15.3, 7.2, 7.2$ Hz, 1H, uA-C $^{\beta}$ H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB-C $^{5'}$ H), 7.12 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB-C $^{6'}$ H), 7.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB-C $^{2'}$ H), 7.30-7.39 (m, 5H, uA-C ar H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl $_3$, TMS): δ [ppm] = -5.4, -4.7 (uD-SiCH $_3$), 9.5 (uA-C $^{\epsilon}$ HCH $_3$), 18.2 (uD-SiC(CH $_3$) $_2$), 21.5 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 23.5 (uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 24.0 (uD-C $^{\gamma}$ H), 25.7 (uD-SiC(CH $_3$) $_3$), 27.1 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 27.2 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 33.1 (uA-C $^{\gamma}$ H $_2$), 36.0 (uA-C $^{\epsilon}$ H), 39.8 (uB-CH $_2$), 42.5 (uB-CHNH), 44.1 (uD-C $^{\beta}$ H $_2$), 56.1 (uB-OCH $_3$), 70.5 (uA-C $^{\delta}$ H), 73.0 (uB-C \equiv CH), 74.2 (uD-C $^{\alpha}$ H), 80.6 (uA-C $^{\eta}$ H), 82.0 (uB-C \equiv CH), 82.4 (uA-C $^{\zeta}$ H), 109.0 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 111.9 (uB-C $^{5'}$ H), 122.1 (uB-C $^{3'}$), 125.6 (uA-C $^{\alpha}$ H), 127.1, 128.5, 128.8 (uA-C ar H), 129.1 (uB-C $^{6'}$ H), 129.2 (uB-C $^{1'}$), 131.5 (uB-C $^{2'}$ H), 137.7 (uA-C ar), 140.2 (uA-C $^{\beta}$ H), 154.1 (uB-C $^{4'}$), 163.9 (uA-C=O), 173.7 (uD-CO $_2$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm $^{-1}$] = 3292 m, 2956 s, 2932 s, 2857 m, 1752 s, 1672 m, 1635 m, 1535 m, 1503 s, 1463 m, 1370 m, 1258 s, 1186 w, 1146 s, 1112 w, 1066 m, 1025 m, 975 w, 906 w, 888 w, 838 m, 810 m, 779 m, 757 m, 700 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	757.4005	757.4009	[C $_{41}$ H $_{58}$ CINO $_7$ +NH $_4$] $^+$
$m/z =$	762.3557	762.3563	[C $_{41}$ H $_{58}$ CINO $_7$ +Na] $^+$

12.4.3.5. DAB-Segment (352)



$$M = 626.18 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{ClNO}_7$$

Eine Lösung von **351** (600 mg, 0.81 mmol) in abs. THF (12 mL) wird bei 0 °C tropfenweise mit TBAF-Lösung (1 M in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2.5 h bei 0 °C gerührt und dann in H $_2$ O (50 mL) und EtOAc (50 mL) aufgenommen. Die entstehende Emulsion wird durch Zugabe einer geringen Menge festen Natriumchlorids gebrochen und die wässrige Phase daraufhin mit EtOAc (3 \times 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO $_4$ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (3 \times 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 2:3 \rightarrow 1:1 v/v) ergibt **352** als farblosen, erstarrten Schaum.

Ausbeute: 445 mg (88 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -13.1$ (c = 1.16 in CHCl $_3$).

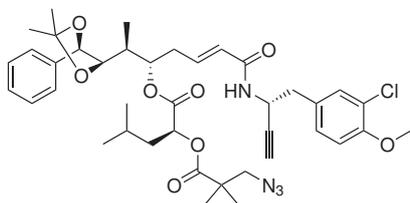
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{uA-C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 1.45-1.50 (m, 5H, $\text{uA-C}(\text{CH}_3)_2$ u. $\text{uD-C}^\beta\text{H}_2$), 1.53 (s, 3H, $\text{uA-C}(\text{CH}_3)_2$), 1.86 (m, 1H, $\text{uD-C}^\gamma\text{H}$), 1.93 (ddq, $J = 13.4, 3.0, 6.9$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\epsilon\text{H}$), 2.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{uB-C}\equiv\text{CH}$), 2.35-2.38 (m, 2H, $\text{uA-C}^\gamma\text{H}_2$), 2.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 2.86 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 1H, $\text{uB-CH}^A\text{H}^B$), 2.95 (dd, $J = 13.5, 4.5$ Hz, 1H, $\text{uB-CH}^A\text{H}^B$), 3.87 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\zeta\text{H}$), 3.89 (s, 3H, uB-OCH_3), 4.12 (m, 1H, $\text{uA-C}^\delta\text{H}$), 4.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\eta\text{H}$), 4.95 (ddd, $J = 7.8, 7.7, 4.7, 2.6$ Hz, 1H, uB-CHNH), 4.98 (dd, $J = 11.7, 5.9$ Hz, 1H, $\text{uD-C}^\alpha\text{H}$), 5.36 (dm, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\alpha\text{H}$), 5.51 (m, 1H, NH), 6.54 (ddd, $J = 15.2, 7.4, 7.4$ Hz, 1H, $\text{uA-C}^\beta\text{H}$), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{uB-C}^{5'}\text{H}$), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, $\text{uB-C}^{6'}\text{H}$), 7.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{uB-C}^{2'}\text{H}$), 7.31-7.39 (m, 5H, $\text{uA-C}^{ar}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 9.9 ($\text{uA-C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 21.4 ($\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 23.4 ($\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 24.4 ($\text{uD-C}^\gamma\text{H}$), 27.1 ($\text{uA-C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 ($\text{uA-C}(\text{CH}_3)_2$), 33.4 ($\text{uA-C}^\gamma\text{H}_2$), 35.4 ($\text{uA-C}^\epsilon\text{H}$), 39.7 (uB-CH_2), 42.6 (uB-CHNH), 43.4 ($\text{uD-C}^\beta\text{H}_2$), 56.1 (uB-OCH_3), 69.1 ($\text{uA-C}^\delta\text{H}$), 73.0 ($\text{uB-C}\equiv\text{CH}$), 75.2 ($\text{uD-C}^\alpha\text{H}$), 80.5 ($\text{uA-C}^\eta\text{H}$), 82.0 ($\text{uB-C}\equiv\text{CH}$ u. $\text{uA-C}^\zeta\text{H}$), 109.1 ($\text{uA-C}(\text{CH}_3)_2$), 111.9 ($\text{uB-C}^{5'}\text{H}$), 122.1 ($\text{uB-C}^{3'}$), 125.9 ($\text{uA-C}^\alpha\text{H}$), 127.1, 128.6, 128.8 (uA-C^{ar}), 129.1 ($\text{uB-C}^{6'}\text{H}$), 129.2 ($\text{uB-C}^{1'}$), 131.6 ($\text{uB-C}^{2'}\text{H}$), 137.5 (uA-C^{ar}), 139.5 ($\text{uA-C}^\beta\text{H}$), 154.1 ($\text{uB-C}^{4'}$), 164.0 (uA-C=O), 175.1 (uD-CO_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400 br w, 3292 m, 2957 m, 1740 s, 1672 m, 1634 m, 1535 m, 1503 vs, 1457 w, 1370 w, 1259 s, 1170 w, 1065 m, 1025 m, 889 w, 810 w, 756 m, 733 w, 701 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	626.2873	626.2879	$[\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{ClNO}_7+\text{H}]^+$
$m/z =$	643.3135	643.3145	$[\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{ClNO}_7+\text{NH}_4]^+$
$m/z =$	648.2687	648.2699	$[\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{ClNO}_7+\text{Na}]^+$

12.4.3.6. *seco*-Depsipeptid (333)



$$M = 751.31 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_8$$

Ein Gemisch aus **352** (62 mg, 0.099 mmol), Azidopivalinsäure (**336**, 33 mg, 0.231 mmol, 2.3 Äq.) und 4-DMAP (28 mg, 0.229 mmol, 2.3 Äq.) wird über mehrere Stunden im HV getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (1 mL) aufgenommen. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt, tropfenweise mit einer Lösung von DCC (49 mg,

0.237 mmol, 2.4 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 M) versetzt und über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird in ges. NaHCO_3 -Lsg. (25 mL) filtriert und der Filterrückstand portionsweise mit Et_2O (25 mL) gewaschen. Nach gründlicher Durchmischung der Phasen wird die wässrige Phase mit Et_2O (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (2×35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 1:2 v/v). Das gereinigte Produkt wird in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen und lyophilisiert. **333** wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 63 mg (85 %).

$[\alpha]_D^{RT} = -25.4$ ($c = 1.01$ in CHCl_3).

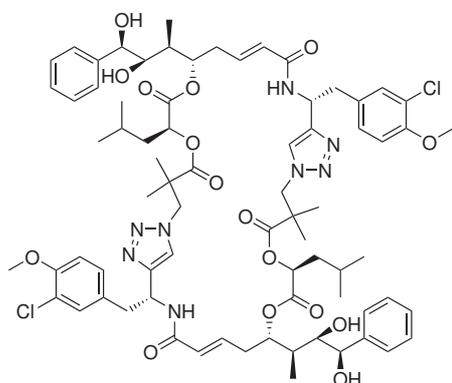
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, uA- $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 1.21 (s, 6H, uC- CH_3), 1.47 (s, 3H, uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (s, 3H, uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (ddd, $J = 15.5, 10.6, 3.6$ Hz, 1H, uD- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 1.74-1.80 (m, 2H, uD- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$ u. uD- C^γH), 1.93 (ddq, $J = 12.4, 3.3, 6.9$ Hz, 1H, uA- $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 2.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, uB- $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.32-2.42 (m, 2H, uA- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.87 (dd, $J = 13.4, 7.4$ Hz, 1H, uB- CH^AH^B), 2.92 (dd, $J = 13.5, 5.1$ Hz, 1H, uB- CH^AH^B), 3.34 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, uC- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, uC- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 3.80 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H, uA- C^ζH), 3.87 (s, 3H, uB- OCH_3), 4.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, uA- C^ηH), 4.85 (dd, $J = 9.8, 3.5$ Hz, 1H, uD- C^αH), 5.00 (m, 1H, uB- CH-NH), 5.04 (ddd, $J = 8.4, 5.4, 3.4$ Hz, 1H, uA- C^δH), 5.60 (dm, $J = 15.8$ Hz, 1H, uA- C^αH), 6.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 6.55 (ddd, $J = 15.8, 6.0, 6.0$ Hz, 1H, uA- C^βH), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{5'}\text{H}$), 7.12 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{6'}\text{H}$), 7.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{2'}\text{H}$), 7.29-7.36 (m, 5H, uA- C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 9.4 (uA- $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 21.4 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 22.7 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 22.8 (uC- CH_3), 23.2 (uC- CH_3), 24.8 (uD- C^γH), 27.1 (uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 (uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 32.0 (uA- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 36.3 (uA- $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 39.2 (uD- C^βH_2), 40.0 (uB- CH_2), 42.5 (uB- CHNH), 43.6 (uC- C^α), 56.0 (uB- OCH_3), 59.2 (uC- C^βH_2), 71.6 (uD- C^αH), 72.6 (uB- $\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.1 (uA- C^δH), 80.5 (uA- C^ηH), 82.3 (uB- $\text{C}\equiv\text{CH}$), 82.4 (uA- C^ζH), 109.0 (uA- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 111.7 (uB- $\text{C}^{5'}\text{H}$), 121.8 (uB- $\text{C}^{3'}$), 125.1 (uA- C^αH), 126.9, 128.6, 128.8 (uA- C^{ar}H), 129.2 (uB- $\text{C}^{6'}\text{H}$), 129.7 (uB- $\text{C}^{1'}$), 131.6 (uB- $\text{C}^{2'}\text{H}$), 137.5 (uA- C^{ar}), 138.7 (uA- C^βH), 153.9 (uB- $\text{C}^{4'}$), 164.8 (uA- $\text{C}=\text{O}$), 169.9, 175.9 (C=O).

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	773.3277	773.3288	$[\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_8+\text{Na}]^+$

12.4.3.7. Click-Cyclisierung



$$M = 1422.49 \text{ g mol}^{-1} \quad \text{C}_{74}\text{H}_{94}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_{16}$$

Eine Lösung von **333** (62 mg, 0.083 mmol) in abs. Toluol (40 mL) wird mit DIPEA (0.28 mL, 0.21 g, 0.17 mmol, 20 Äq.) versetzt. Im Argongegenstrom wird im HV getrocknetes CuI (8 mg, 0.042 mmol, 0.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend 20 h bei RT gerührt. Die Lösung wird vorsichtig vom Feststoff abdekantiert und der feste Rückstand mit abs. Toluol (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen werden zur Trockne eingengt und der Rückstand wird direkt auf eine Chromatographiesäule (2 × 37 cm Kieselgel, Eluent: CH₂Cl₂/EtOH 30:1 v/v) aufgetragen. Nach Lyophilisation wird ein untrennbares Gemisch aus Cyclomonomer und Cyclodimer (52 mg, 84 %) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Das Produktgemisch wird in abs. CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst, unter Eiskühlung tropfenweise mit TFA (1 mL) und H₂O (5 Tropfen) versetzt und anschließend 3.5 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt (Badtemperatur: 20 °C) und der Rückstand in EtOAc (50 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingengt. Im Verlauf der anschließenden Säulenchromatographie (3 × 40 cm Kieselgel, Eluent: CH₂Cl₂/EtOH 20:1 v/v) gelingt eine Trennung von Cyclomonomer **346** und Cyclodimer **353**. Die erste Fraktion enthält das Cyclodimer **353**, die nachfolgende Fraktion das Cyclomonomer **346**. Beide Produkte werden in CH₃CN/H₂O aufgenommen und nach Lyophilisation in einer Gesamtausbeute von 59 % d. Th. über zwei Stufen als farblose Feststoffe erhalten.

Ausbeute: 16 mg (27 %) Cyclodimer **353**,
19 mg (32 %) Cyclomonomer **346**.

Physikalische Daten des Cyclodimers **353**:

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, uD-C^δH₃), 0.95-0.99 (m, 18H, uD-C^δH₃ u. uA-C^εHCH₃ u. uC-CH₃), 1.17 (s, 6H, uC-CH₃), 1.51-1.62 (m, 4H,

uA-C^εH u. uD-C^βH^AH^B), 1.71-1.81 (m, 4H, uD-C^βH^AH^B u. uD-C^γH), 2.32 (ddd, $J = 16.4, 9.5, 6.7$ Hz, 2H, uA-C^γH^AH^B), 2.55 (dm, $J = 17.3$ Hz, 2H, uA-C^γH^AH^B), 3.14 (dd, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 2H, uB-CH^AH^B), 3.30 (dd, $J = 13.5, 6.4$ Hz, 2H, uB-CH^AH^B), 3.71 (m, 2H, uA-C^ηH), 3.81 (s, 6H, uB-OCH₃), 4.38 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H, uC-C^βH^AH^B), 4.45 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, uC-C^βH^AH^B), 4.57 (dm, $J = 7.2$ Hz, 2H, uA-C^ζH), 4.85 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 2H, uD-C^αH), 5.11 (ddd, $J = 9.9, 7.1, 2.2$ Hz, 2H, uA-C^δH), 5.49 (ddd, $J = 9.3, 7.5, 6.3$ Hz, 2H, uB-CHNH), 5.81 (dm, $J = 15.8$ Hz, 2H, uA-C^αH), 6.52 (ddd, $J = 15.7, 5.8, 5.8$ Hz, 2H, uA-C^βH), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, uB-C^{5'}H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H, uB-C^{6'}H), 7.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, uB-C^{2'}H), 7.29-7.41 (m, 12H, NH u. uA-C^{ar}H), 7.63 (s, 2H, Triazol-CH).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 9.4 (uA-C^εHCH₃), 21.9 (uD-C^δH₃), 23.0 (uC-CH₃), 23.5 (uC-CH₃), 23.6 (uD-C^δH₃), 25.5 (uD-C^γH), 33.4 (uA-C^γH₂), 39.1 (uA-C^εH), 39.5 (uB-CH₂), 40.0 (uD-C^βH₂), 44.9 (uC-C^α), 47.5 (uB-CHNH), 56.3 (uB-OCH₃), 57.4 (uC-C^βH₂), 72.9 (uD-C^αH), 75.81 (uA-C^ηH), 75.85 (uA-C^ζH), 76.5 (uA-C^δH), 112.9 (uB-C^{5'}H), 122.0 (uB-C^{3'}), 124.5 (Triazol-CH), 126.4 (uA-C^αH), 128.0, 128.3, 128.9 (uA-C^{ar}H), 130.1 (uB-C^{6'}H), 132.0 (uB-C^{2'}H), 132.3 (uB-C^{1'}), 139.3 (uA-C^βH), 143.3 (uA-C^{ar}), 148.4 (Triazol-C), 154.4 (uB-C^{4'}), 165.4 (uA-C=O), 170.6 (C=O), 176.8 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3420 s, 2958 m, 2928 m, 1735 s, 1673 m, 1636 s, 1503 s, 1457 w, 1282 w, 1258 m, 1185 w, 1128 w, 1065 m, 1023 w, 810 w, 763 w.

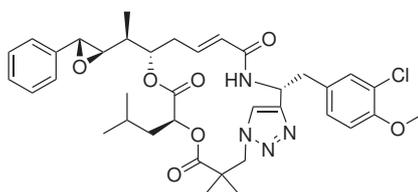
HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	733.2970	733.2975	[C ₇₄ H ₉₄ Cl ₂ N ₈ O ₁₆ +2Na] ²⁺

Zu den physikalischen Daten des Cyclomonomers **346** siehe Abschnitt 12.4.2.5 auf S. 318f.

12.4.4. Diol-Epoxid-Transformation

12.4.4.1. „Clicktophycin-52“ (331)



$M = 693.23 \text{ g mol}^{-1}$ C₃₇H₄₅ClN₄O₇

Das cyclische Diol **346** (93 mg, 0.131 mmol) wird gemäß AAV-11 – AAV-13 umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (3 × 35 cm Kieselgel, Eluent: EtOAc/Hexan 3:1 v/v) wird das Produkt in CH₃CN/H₂O aufgenommen und lyophilisiert. Das Epoxid **331** wird als voluminöser farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 49 mg (59 %).

$[\alpha]_D^{RT} = +40.0$ ($c = 0.50$ in CHCl_3).

HPLC: $t_R = 27.9$ min (Methode 2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 1.05 (s, 3H, uC- CH_3), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, uA- $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 1.31 (s, 3H, uC- CH_3), 1.59 (ddd, $J = 13.8, 9.9, 3.5$ Hz, 1H, uD- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 1.67 (m, 1H, uD- C^γH), 1.83 (ddd, $J = 14.0, 10.1, 4.0$ Hz, 1H, uD- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 1.85 (dq, $J = 11.0, 7.0$ Hz, 1H, uA- $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 2.44-2.53 (m, 2H, uA- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 2.92 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H, uA- C^ζH), 3.21 (dd, $J = 14.4, 7.9$ Hz, 1H, uB- CH^AH^B), 3.42 (dd, $J = 14.4, 4.6$ Hz, 1H, uB- CH^AH^B), 3.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, uA- C^ηH), 3.85 (s, 3H, uB- OCH_3), 4.49 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, uC- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 4.54 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, uC- $\text{C}^\beta\text{H}^A\text{H}^B$), 5.07 (dm, $J = 9.5$ Hz, 1H, uA- C^δH), 5.15 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H, uD- C^αH), 5.49 (ddd, $J = 8.3, 8.1, 4.8$ Hz, 1H, uB- CHNH), 5.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 5.84 (dm, $J = 15.6$ Hz, 1H, uA- C^αH), 6.43 (ddd, $J = 15.4, 7.7, 7.7$ Hz, 1H, uA- C^βH), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{5'}\text{H}$), 7.00 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{6'}\text{H}$), 7.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, uB- $\text{C}^{2'}\text{H}$), 7.22 (s, 1H, Triazol-CH), 7.25-7.26 (m, 2H, uA- C^{ar}H), 7.32-7.39 (m, 3H, uA- C^{ar}H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , TMS): δ [ppm] = 13.3 (uA- $\text{C}^\epsilon\text{HCH}_3$), 21.3 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 22.2 (uC- CH_3), 23.15 (uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 23.22 (uC- CH_3), 24.7 (uD- C^γH), 36.4 (uA- $\text{C}^\gamma\text{H}_2$), 37.8 (uB- CH_2), 40.4 (uD- C^βH_2), 40.6 (uA- $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 44.3 (uC- C^α), 47.4 (uB- CHNH), 56.1 (uB- OCH_3), 57.4 (uC- C^βH_2), 58.5 (uA- C^ηH), 62.8 (uA- C^ζH), 70.6 (uD- C^αH), 77.6 (uA- C^δH), 112.1 (uB- $\text{C}^{5'}\text{H}$), 122.1 (uB- $\text{C}^{3'}$), 122.4 (Triazol-CH), 125.5 (uA- C^{ar}H), 126.9 (uA- C^αH), 128.5 (uB- $\text{C}^{6'}\text{H}$), 128.6, 128.7 (uA- C^{ar}H), 130.1 (uB- $\text{C}^{1'}$), 131.2 (uB- $\text{C}^{2'}\text{H}$), 136.7 (uA- C^{ar}), 139.2 (uA- C^βH), 149.8 (Triazol-C), 153.8 (uB- $\text{C}^{4'}$), 166.0 (uA- $\text{C}=\text{O}$), 170.5 (C=O), 174.7 (C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3410 m, 2959 s, 2873 w, 1736 vs, 1677 s, 1636 m, 1504 vs, 1464 m, 1371 w, 1340 w, 1292 m, 1259 s, 1182 vs, 1144 m, 1113 m, 1065 s, 1023 w, 977 w, 889 w, 812 w, 752 w, 699 m.

HRMS (ESI-FT-ICR):

	gemessen	berechnet	Ion
$m/z =$	693.3045	693.3050	$[\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_7+\text{H}]^+$
$m/z =$	715.2873	715.2869	$[\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_7+\text{Na}]^+$

Teil IV.

Anhang

13. Röntgenstrukturanalyse

(*R*)-5-Iodo-4-oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-carbonsäurebenzylester (236)

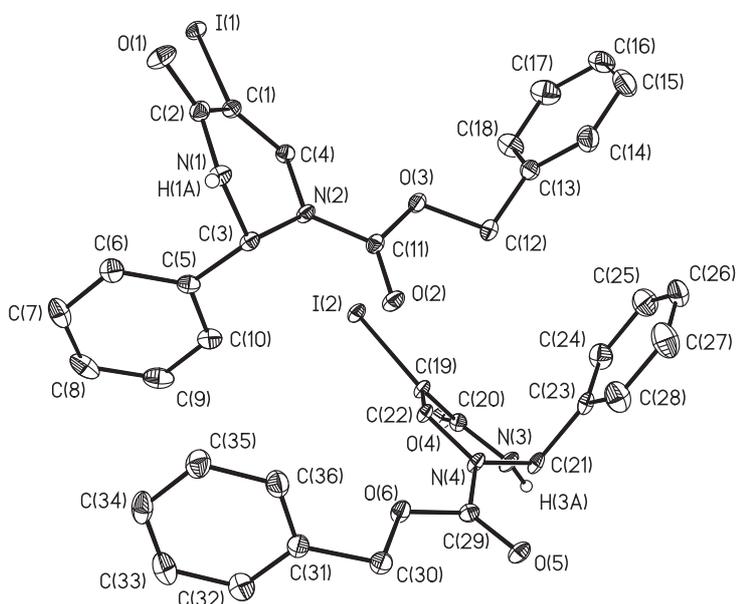


Tabelle 13.1.: Crystal data and structure refinement for **236**.

Measurement device	Nonius KappaCCD
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₅ IN ₂ O ₃
Formula weight	434.22 g mol ⁻¹
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic P 2 ₁ a = 9.1697(5) Å, α = 90 deg b = 10.4119(9) Å, β = 92.665(11) deg c = 17.861(3) Å, γ = 90 deg
Volume	1703.5(3) Å ³

Z, Calculated density	4, 1.693 Mg m ⁻³
Absorption coefficient	1.898 mm ⁻¹
F(000)	856
Crystal size, colour and habit	0.26 × 0.16 × 0.06 m ⁻³ , Colourless fragment
θ range for data collection	2.55 to 30.00 deg
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -25 ≤ l ≤ 25
Reflections collected / unique	92175 / 9928 [R(int) = 0.0333]
Completeness to θ = 30.00	99.7 %
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.8946 and 0.6382
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9928 / 1 / 441
Goodness-of-fit on F ²	1.030
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0157, wR ₂ = 0.0326 [9529]
R indices (all data)	R ₁ = 0.0178, wR ₂ = 0.0331
Absolute structure parameter	0.013(6)
Largest diff. peak and hole	0.403 and -0.273 e.Å ⁻³
remarks	Hydrogens of N(1) and N(3) were refined isotropically. Absolute configuration established by anomalous dispersion effects.

Tabelle 13.2.: Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for **236**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
I(1)	-350(1)	7309(1)	2082(1)	15(1)
O(1)	1612(1)	9864(1)	2480(1)	21(1)
O(2)	6655(1)	6245(1)	2290(1)	16(1)
O(3)	4883(1)	5562(1)	1459(1)	15(1)
N(1)	3795(2)	8932(1)	2783(1)	12(1)
N(2)	4276(1)	6808(1)	2411(1)	12(1)
C(1)	1868(2)	7608(2)	2308(1)	12(1)
C(2)	2377(2)	8901(2)	2543(1)	13(1)
C(3)	4600(2)	7780(2)	2995(1)	11(1)
C(4)	2819(2)	6662(2)	2187(1)	12(1)
C(5)	4235(2)	7280(2)	3770(1)	13(1)
C(6)	3410(2)	7997(2)	4252(1)	17(1)
C(7)	3170(2)	7553(2)	4976(1)	22(1)
C(8)	3760(2)	6389(2)	5215(1)	24(1)
C(9)	4579(2)	5671(2)	4730(1)	23(1)
C(10)	4815(2)	6111(2)	4015(1)	18(1)
C(11)	5393(2)	6194(2)	2065(1)	12(1)

C(12)	5959(2)	4826(2)	1058(1)	18(1)
C(13)	5266(2)	4512(2)	304(1)	17(1)
C(14)	5780(2)	5074(2)	-335(1)	23(1)
C(15)	5127(2)	4790(2)	-1038(1)	27(1)
C(16)	3963(2)	3955(2)	-1093(1)	26(1)
C(17)	3435(2)	3404(2)	-456(1)	28(1)
C(18)	4094(2)	3676(2)	242(1)	24(1)
I(2)	4564(1)	2688(1)	2754(1)	14(1)
O(4)	6666(1)	124(1)	2822(1)	17(1)
O(5)	11532(1)	3988(1)	2949(1)	15(1)
O(6)	9640(1)	4701(1)	3615(1)	15(1)
N(3)	8812(2)	1034(1)	2508(1)	14(1)
N(4)	9203(1)	3233(1)	2740(1)	12(1)
C(19)	6810(2)	2406(2)	2722(1)	12(1)
C(20)	7384(2)	1082(2)	2673(1)	13(1)
C(21)	9605(2)	2154(2)	2264(1)	13(1)
C(22)	7721(2)	3394(2)	2834(1)	12(1)
C(23)	9323(2)	2486(2)	1435(1)	15(1)
C(24)	8408(2)	1765(2)	961(1)	23(1)
C(25)	8165(2)	2123(2)	215(1)	31(1)
C(26)	8854(2)	3186(2)	-62(1)	30(1)
C(27)	9774(3)	3905(2)	403(1)	35(1)
C(28)	10009(2)	3562(2)	1151(1)	27(1)
C(29)	10258(2)	3992(2)	3101(1)	12(1)
C(30)	10588(2)	5623(2)	4024(1)	16(1)
C(31)	9594(2)	6339(2)	4524(1)	16(1)
C(32)	9413(2)	5949(2)	5257(1)	23(1)
C(33)	8433(2)	6582(2)	5703(1)	25(1)
C(34)	7629(2)	7603(2)	5412(1)	23(1)
C(35)	7800(2)	8000(2)	4682(1)	22(1)
C(36)	8783(2)	7375(2)	4241(1)	21(1)

Tabelle 13.3.: Bond lengths [\AA] and angles [deg] for **236**.

I(1)–C(1)	2.0783(14)
O(1)–C(2)	1.226(2)
O(2)–C(11)	1.209(2)
O(3)–C(11)	1.333(2)
O(3)–C(12)	1.4621(19)
N(1)–C(2)	1.351(2)
N(1)–C(3)	1.449(2)
N(1)–H(1A)	0.75(2)
N(2)–C(11)	1.378(2)

N(2)–C(4)	1.386(2)
N(2)–C(3)	1.472(2)
C(1)–C(4)	1.339(2)
C(1)–C(2)	1.480(2)
C(3)–C(5)	1.531(2)
C(5)–C(10)	1.390(2)
C(5)–C(6)	1.390(2)
C(6)–C(7)	1.401(2)
C(7)–C(8)	1.386(3)
C(8)–C(9)	1.391(3)
C(9)–C(10)	1.384(3)
C(12)–C(13)	1.499(2)
C(13)–C(18)	1.384(3)
C(13)–C(14)	1.385(2)
C(14)–C(15)	1.397(3)
C(15)–C(16)	1.377(3)
C(16)–C(17)	1.383(3)
C(17)–C(18)	1.388(3)
I(2)–C(19)	2.0832(14)
O(4)–C(20)	1.231(2)
O(5)–C(29)	1.211(2)
O(6)–C(29)	1.326(2)
O(6)–C(30)	1.4671(19)
N(3)–C(20)	1.356(2)
N(3)–C(21)	1.452(2)
N(3)–H(3A)	0.87(2)
N(4)–C(29)	1.385(2)
N(4)–C(22)	1.388(2)
N(4)–C(21)	1.466(2)
C(19)–C(22)	1.334(2)
C(19)–C(20)	1.480(2)
C(21)–C(23)	1.531(2)
C(23)–C(24)	1.385(2)
C(23)–C(28)	1.393(2)
C(24)–C(25)	1.391(3)
C(25)–C(26)	1.378(3)
C(26)–C(27)	1.377(3)
C(27)–C(28)	1.389(3)
C(30)–C(31)	1.504(2)
C(31)–C(32)	1.388(2)
C(31)–C(36)	1.392(2)
C(32)–C(33)	1.394(3)
C(33)–C(34)	1.382(3)

C(34)–C(35)	1.384(3)
C(35)–C(36)	1.386(2)
C(11)–O(3)–C(12)	115.94(12)
C(2)–N(1)–C(3)	122.29(14)
C(2)–N(1)–H(1A)	121.6(18)
C(3)–N(1)–H(1A)	115.9(18)
C(11)–N(2)–C(4)	123.08(13)
C(11)–N(2)–C(3)	120.43(13)
C(4)–N(2)–C(3)	116.14(13)
C(4)–C(1)–C(2)	121.04(13)
C(4)–C(1)–I(1)	119.81(12)
C(2)–C(1)–I(1)	118.96(11)
O(1)–C(2)–N(1)	123.25(15)
O(1)–C(2)–C(1)	123.12(15)
N(1)–C(2)–C(1)	113.47(13)
N(1)–C(3)–N(2)	107.52(12)
N(1)–C(3)–C(5)	112.75(13)
N(2)–C(3)–C(5)	111.15(14)
C(1)–C(4)–N(2)	119.92(14)
C(10)–C(5)–C(6)	119.08(15)
C(10)–C(5)–C(3)	119.09(15)
C(6)–C(5)–C(3)	121.73(15)
C(5)–C(6)–C(7)	120.55(16)
C(8)–C(7)–C(6)	119.78(16)
C(7)–C(8)–C(9)	119.54(16)
C(10)–C(9)–C(8)	120.57(18)
C(9)–C(10)–C(5)	120.47(17)
O(2)–C(11)–O(3)	125.79(15)
O(2)–C(11)–N(2)	123.48(15)
O(3)–C(11)–N(2)	110.73(13)
O(3)–C(12)–C(13)	106.68(13)
C(18)–C(13)–C(14)	119.50(16)
C(18)–C(13)–C(12)	120.29(16)
C(14)–C(13)–C(12)	120.20(16)
C(13)–C(14)–C(15)	120.24(18)
C(16)–C(15)–C(14)	119.73(18)
C(15)–C(16)–C(17)	120.23(17)
C(16)–C(17)–C(18)	120.00(19)
C(13)–C(18)–C(17)	120.29(18)
C(29)–O(6)–C(30)	116.54(12)
C(20)–N(3)–C(21)	122.54(14)
C(20)–N(3)–H(3A)	117.0(13)
C(21)–N(3)–H(3A)	120.4(13)

C(29)–N(4)–C(22)	122.77(14)
C(29)–N(4)–C(21)	121.22(13)
C(22)–N(4)–C(21)	115.93(13)
C(22)–C(19)–C(20)	120.36(13)
C(22)–C(19)–I(2)	119.99(12)
C(20)–C(19)–I(2)	119.17(11)
O(4)–C(20)–N(3)	123.27(15)
O(4)–C(20)–C(19)	123.18(14)
N(3)–C(20)–C(19)	113.34(14)
N(3)–C(21)–N(4)	107.33(12)
N(3)–C(21)–C(23)	114.04(14)
N(4)–C(21)–C(23)	110.66(13)
C(19)–C(22)–N(4)	119.87(14)
C(24)–C(23)–C(28)	118.98(16)
C(24)–C(23)–C(21)	122.64(15)
C(28)–C(23)–C(21)	118.38(15)
C(23)–C(24)–C(25)	120.38(18)
C(26)–C(25)–C(24)	120.22(19)
C(27)–C(26)–C(25)	119.87(19)
C(26)–C(27)–C(28)	120.3(2)
C(27)–C(28)–C(23)	120.29(19)
O(5)–C(29)–O(6)	127.17(16)
O(5)–C(29)–N(4)	123.66(16)
O(6)–C(29)–N(4)	109.17(14)
O(6)–C(30)–C(31)	105.00(13)
C(32)–C(31)–C(36)	119.03(16)
C(32)–C(31)–C(30)	121.16(17)
C(36)–C(31)–C(30)	119.74(15)
C(31)–C(32)–C(33)	120.58(18)
C(34)–C(33)–C(32)	119.71(17)
C(33)–C(34)–C(35)	120.18(16)
C(34)–C(35)–C(36)	120.03(17)
C(35)–C(36)–C(31)	120.47(16)

Tabelle 13.4.: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **236**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
I(1)	7(1)	20(1)	17(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
O(1)	17(1)	13(1)	31(1)	0(1)	-2(1)	5(1)
O(2)	9(1)	18(1)	21(1)	-2(1)	0(1)	1(1)
O(3)	11(1)	19(1)	15(1)	-5(1)	0(1)	3(1)
N(1)	12(1)	8(1)	18(1)	1(1)	0(1)	-2(1)

N(2)	7(1)	12(1)	15(1)	-3(1)	0(1)	1(1)
C(1)	8(1)	16(1)	13(1)	0(1)	0(1)	-1(1)
C(2)	12(1)	14(1)	14(1)	2(1)	2(1)	1(1)
C(3)	10(1)	9(1)	15(1)	-3(1)	-1(1)	0(1)
C(4)	10(1)	13(1)	13(1)	-1(1)	0(1)	-1(1)
C(5)	10(1)	14(1)	15(1)	0(1)	-3(1)	-4(1)
C(6)	19(1)	14(1)	19(1)	-2(1)	-1(1)	-2(1)
C(7)	26(1)	24(1)	16(1)	-5(1)	4(1)	-8(1)
C(8)	28(1)	27(1)	15(1)	3(1)	-4(1)	-12(1)
C(9)	22(1)	20(1)	25(1)	7(1)	-7(1)	-4(1)
C(10)	16(1)	18(1)	19(1)	1(1)	-2(1)	0(1)
C(11)	12(1)	10(1)	14(1)	1(1)	2(1)	1(1)
C(12)	16(1)	24(1)	16(1)	-3(1)	2(1)	7(1)
C(13)	20(1)	16(1)	15(1)	-2(1)	1(1)	7(1)
C(14)	25(1)	23(1)	20(1)	-3(1)	5(1)	2(1)
C(15)	40(1)	26(1)	16(1)	1(1)	4(1)	7(1)
C(16)	39(1)	22(1)	17(1)	-7(1)	-7(1)	12(1)
C(17)	33(1)	23(1)	28(1)	-2(1)	-7(1)	-3(1)
C(18)	29(1)	24(1)	20(1)	2(1)	-2(1)	-1(1)
I(2)	8(1)	16(1)	19(1)	-1(1)	2(1)	0(1)
O(4)	16(1)	12(1)	22(1)	0(1)	2(1)	-4(1)
O(5)	9(1)	15(1)	22(1)	-1(1)	2(1)	-2(1)
O(6)	11(1)	15(1)	19(1)	-6(1)	2(1)	-2(1)
N(3)	11(1)	9(1)	24(1)	0(1)	3(1)	1(1)
N(4)	8(1)	10(1)	18(1)	-4(1)	2(1)	1(1)
C(19)	8(1)	13(1)	16(1)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(20)	13(1)	12(1)	13(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C(21)	10(1)	10(1)	20(1)	-4(1)	4(1)	1(1)
C(22)	9(1)	11(1)	15(1)	-2(1)	3(1)	3(1)
C(23)	13(1)	15(1)	18(1)	-3(1)	6(1)	2(1)
C(24)	24(1)	23(1)	23(1)	-4(1)	2(1)	-3(1)
C(25)	32(1)	38(1)	23(1)	-10(1)	-1(1)	2(1)
C(26)	33(1)	40(1)	17(1)	-1(1)	6(1)	11(1)
C(27)	45(1)	33(1)	27(1)	7(1)	11(1)	-7(1)
C(28)	31(1)	26(1)	24(1)	-1(1)	5(1)	-9(1)
C(29)	12(1)	10(1)	14(1)	1(1)	0(1)	1(1)
C(30)	13(1)	17(1)	18(1)	-6(1)	0(1)	-3(1)
C(31)	13(1)	17(1)	18(1)	-5(1)	1(1)	-3(1)
C(32)	26(1)	20(1)	22(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
C(33)	33(1)	26(1)	18(1)	-3(1)	7(1)	-6(1)
C(34)	22(1)	23(1)	26(1)	-12(1)	8(1)	-6(1)
C(35)	24(1)	18(1)	25(1)	-6(1)	2(1)	3(1)
C(36)	24(1)	21(1)	17(1)	-3(1)	2(1)	2(1)

Tabelle 13.5.: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **236**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	4190	9550	2847	25
H(3)	5667	7980	3000	13
H(4)	2494	5892	1947	14
H(6)	3005	8795	4089	21
H(7)	2605	8048	5303	26
H(8)	3606	6084	5706	28
H(9)	4980	4870	4891	27
H(10)	5378	5612	3689	21
H(12A)	6220	4029	1335	22
H(12B)	6856	5340	1004	22
H(14)	6579	5654	-296	27
H(15)	5485	5172	-1477	33
H(16)	3521	3757	-1571	31
H(17)	2621	2840	-495	34
H(18)	3739	3286	678	29
H(3A)	9240	290	2540	13
H(21)	10672	1987	2352	16
H(22)	7355	4206	2979	14
H(24)	7944	1022	1146	28
H(25)	7522	1632	-104	37
H(26)	8694	3424	-573	36
H(27)	10249	4638	212	42
H(28)	10642	4064	1469	32
H(30A)	11049	6218	3673	20
H(30B)	11365	5171	4324	20
H(32)	9963	5244	5457	27
H(33)	8319	6312	6205	30
H(34)	6956	8033	5713	28
H(35)	7245	8701	4483	27
H(36)	8903	7655	3741	25

Literaturverzeichnis

- [1] W. U. Batzler, D. K. Giersiepen, S. Hentschel, G. Husmann, D. P. Kaatsch, A. Katalinic, J. Kieschke, K. Kraywinkel, M. Meyer, R. Stabenow, C. Stegmaier, J. Bertz, J. Haberland, U. Wolf, *Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends*, Hrsg.: Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 6. überarbeitete Auflage, Berlin, **2008**.
- [2] S. Eißler, A. Stončius, M. Nahrwold, N. Sewald, *Synthesis* **2006**, 3747–3789.
- [3] M. Nahrwold, S. Eißler, N. Sewald, *Chim. Oggi–Chem. Today (Suppl. S, Focus on Peptides)* **2008**, 26(4), 13–16.
- [4] M. Eggen, G. I. Georg, *Med. Res. Rev.* **2002**, 22, 85–101.
- [5] M. A. Tius, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4343–4367.
- [6] K. Gademann, C. Portmann, *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 326–341.
- [7] R. E. Schwartz, C. F. Hirsch, D. F. Sesin, J. E. Flor, M. Chartrain, R. E. Fromtling, G. H. Harris, M. J. Salvatore, J. M. Liesch, K. Yudin, *J. Ind. Microbiol.* **1990**, 5, 113–123.
- [8] T. Golakoti, I. Ohtani, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, L. Demchik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4729–4737.
- [9] T. Golakoti, J. Ogino, C. E. Heltzel, T. L. Husebo, C. M. Jensen, L. K. Larsen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, S. L. Mooberry, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12030–12049; Corrigendum: *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3323.
- [10] G. V. Subbaraju, T. Golakoti, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 302–305.
- [11] S. Chaganty, T. Golakoti, C. Heltzel, R. E. Moore, W. Y. Yoshida, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1403–1406.
- [12] R. E. Moore, M. A. Tius, R. A. Barrow, J. Liang, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, T. K. Hemscheidt (University of Hawaii, Wayne State University), *International Patent WO 96/40184*, **1996**.
- [13] M. Kobayashi, M. Kurosu, N. Ohyabu, W. Wang, S. Fujii, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2196–2198.

- [14] M. Kobayashi, M. Kurosu, W. Wang, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2394–2396.
- [15] A. M. Burja, B. Banaigs, E. Abou-Mansour, J. G. Burgess, P. C. Wright, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9347–9377; zit. Lit.
- [16] N. A. Magarvey, Z. Q. Beck, T. Golakoti, Y. Ding, U. Huber, T. K. Hemscheidt, D. Abelson, R. E. Moore, D. H. Sherman, *ACS Chem. Biol.* **2006**, *12*, 766–779.
- [17] J. P. Stevenson, W. Sun, M. Gallagher, R. Johnson, D. Vaughn, L. Schuchter, K. Algazy, S. Hahn, N. Enas, D. Ellis, D. Thornton, P. L. O'Dwyer, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 2524–2529.
- [18] M. J. Edelman, D. R. Gandara, P. Hausner, V. Israel, D. Thornton, J. DeSanto, L. A. Doyle, *Lung Cancer* **2003**, *39*, 197–199.
- [19] C. Sessa, K. Weigang-Köhler, O. Pagani, G. Greim, O. Mor, T. D. Pas, M. Burgess, I. Weimer, R. Johnson, *Eur. J. Cancer* **2002**, *38*, 2388–2396.
- [20] G. D'Agostino, J. D. Campo, B. Mellado, M. A. Izquierdo, T. Minarik, L. Cirri, L. Marini, J. L. Perez-Gracia, G. Scambia, *Int. J. Gynecol. Cancer* **2006**, *16*, 71–76.
- [21] J. Liang, R. E. Moore, E. D. Moher, J. E. Munroe, R. S. Al-Awar, D. A. Hay, D. L. Varie, T. Y. Zhang, J. A. Aikins, M. J. Martinelli, C. Shih, J. E. Ray, L. L. Gibson, V. Vasudevan, L. Polin, K. White, J. Kushner, C. Simpson, S. Pugh, T. H. Corbett, *Invest. New Drugs* **2005**, *23*, 213–224.
- [22] <http://www.rcsb.org/pdb/>.
- [23] B. Gigant, C. Wang, R. B. G. Ravelli, F. Roussi, M. O. Steinmetz, P. A. Curmi, A. Sobel, M. Knossow, *Nature* **2005**, *435*, 519–522.
- [24] E. Nogales, S. G. Wolf, I. A. Khan, R. F. Luduena, K. A. Downing, *Nature* **1995**, *375*, 424–427.
- [25] J. Löwe, H. Li, K. H. Downing, E. Nogales, *J. Mol. Biol.* **2001**, *313*, 1045–1057.
- [26] A. Mitra, D. Sept, *Biochemistry* **2004**, *46*, 13955–13962.
- [27] M. A. Jordan, L. Wilson, *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 253–265.
- [28] E. Nogales, H.-W. Wang, H. Niederstrasser, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 256–261; zit. Lit.
- [29] E. Hamel, *Biopolymers (Peptide Science)* **2002**, *66*, 142–160.
- [30] M. A. Jordan, J. A. Hadfield, N. J. Lawrence, A. T. McGown, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259–296.
- [31] P. Giannakakou, D. Sacket, T. Fojo, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 182–183.

- [32] R. B. Ravelli, B. Gigant, P. A. Curmi, I. Jourdain, S. Lachkar, A. Sobel, M. Knossow, *Nature* **2004**, *428*, 198–202.
- [33] D. Panda, V. Ananthnarayan, G. Larson, C. Shih, M. A. Jordan, L. Wilson, *Biochemistry* **2000**, *39*, 14121–14127.
- [34] D. Panda, R. H. Himes, R. E. Moore, L. Wilson, M. A. Jordan, *Biochemistry* **1997**, *36*, 12948–12953.
- [35] M. J. Martinelli, R. Vaidyanathan, V. V. Khau, M. A. Staszak, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3365–3367.
- [36] B. D.-M. Chen, A. Nakeff, F. Valeriote, *Int. J. Cancer* **1998**, *77*, 869–873.
- [37] K. Kerksiek, M. R. Mejillano, R. E. Schwartz, G. I. Georg, R. H. Himes, *FEBS Lett.* **1995**, *377*, 59–61.
- [38] C. D. Smith, X. Zhang, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 6192–6198.
- [39] R. Bai, R. E. Schwartz, J. A. Kepler, G. R. Pettit, E. Hamel, *Cancer Res.* **1996**, *56*, 4398–4406.
- [40] S. L. Mooberry, C. R. Taoka, L. Busquets, *Cancer Lett.* **1996**, *107*, 53–57.
- [41] R. Bai, N. A. Durso, D. L. Sackett, E. Hamel, *Biochemistry* **1999**, *38*, 14302–14310.
- [42] R. Bai, G. R. Pettit, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 17141–17149.
- [43] N. R. Watts, N. Cheng, W. West, A. C. Steven, D. L. Sackett, *Biochemistry* **2002**, *41*, 12662–12669.
- [44] H. Boukari, D. L. Sackett, P. Schuck, R. J. Nossal, *Biopolymers* **2007**, *86*, 424–436.
- [45] P. Barbier, C. Gregoire, F. Devred, M. Sarrazin, V. Peyrot, *Biochemistry* **2001**, *40*, 13510–13519.
- [46] H. Boukari, R. Nossal, D. L. Sackett, *Biochemistry* **2003**, *42*, 1292–1300.
- [47] D. Panda, K. Deluca, D. Williams, M. A. Jordan, L. Wilson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9313–9318.
- [48] C. D. Smith, X. Zhang, S. L. Mooberry, G. M. Patterson, R. E. Moore, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 3779–3784.
- [49] S. L. Mooberry, L. Busquets, G. Tien, *Int. J. Cancer* **1997**, *73*, 440–478.
- [50] M. K. Al-Shawi, H. Omote, *J. Bioenerg. Biomembr.* **2005**, *37*, 489–495.
- [51] M. M. Gottesman, V. Ling, *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 998–1009.
- [52] C. F. Higgins, K. J. Linton, *Nature Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 918–926.

- [53] C. F. Higgins, *Nature* **2007**, *446*, 749–757.
- [54] B. J. Foster, M. Fortuna, J. Media, R. A. Wiegand, F. A. Valeriote, *Invest. New Drugs* **1999**, *16*, 199–204.
- [55] L. Drew, R. L. Fine, T. N. Do, G. P. Douglas, D. P. Petrylak, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 3922–3932.
- [56] K. Lu, J. Dempsey, R. M. Schultz, C. Shih, B. A. Teicher, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2001**, *47*, 170–178.
- [57] C. Shih, B. A. Teicher, *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1259–1276.
- [58] K. Menon, E. Alvarez, P. Forler, V. Phares, T. Amsrud, C. Shih, R. S. Al-Awar, B. A. Teicher, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *46*, 142–149.
- [59] V. F. Patel, S. L. Andis, J. H. Kennedy, J. E. Ray, R. M. Schultz, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2588–2603.
- [60] M. Kobayashi, W. Wang, N. Ohyabu, M. Kurosu, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1598–1600.
- [61] R. S. Al-Awar, T. H. Corbett, J. E. Ray, L. Polin, J. H. Kennedy, M. M. Wagner, D. C. Williams, *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1061–1067.
- [62] G. I. Georg, S. M. Ali, V. J. Stella, W. N. Waugh, R. H. Himes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1959–1962.
- [63] R. S. Al-Awar, W. J. Ehlhardt, S. V. Gottumukalla, M. J. Martinelli, E. D. Moher, R. E. Moore, J. E. Munroe, B. H. Norman, V. F. Patel, J. E. Ray, C. Shih, J. E. Toth, V. Vasudevan (Eli Lilly and Company, University of Hawaii, Wayne State University), *United States Patent 6,680,311 B1*, **2004**.
- [64] R. S. Al-Awar, J. E. Ray, R. M. Schultz, S. L. Andis, J. H. Kennedy, R. E. Moore, J. Liang, T. Golakoti, G. V. Subbaraju, T. H. Corbett, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2985–3007.
- [65] N. Kotoku, T. Kato, F. Narumi, E. Ohtani, S. Kamada, S. Aoki, N. Okada, S. Nakagawa, M. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7446–7457.
- [66] J.-M. de Muys, R. Rej, D. Nguyen, B. Go, S. Fortin, J.-F. Lavallée, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1111–1116.
- [67] S. B. Buck, J. K. Huff, R. H. Himes, G. I. Georg, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 696–702.
- [68] C. Shih, L. S. Gossett, J. M. Gruber, C. S. Grossman, S. L. Andis, R. M. Schultz, J. F. Worzalla, T. H. Corbett, J. T. Metz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 69–74.
- [69] D. L. Varie, C. Shih, D. A. Hay, S. L. Andis, T. H. Corbett, L. S. Gossett, L. K. Janisse, M. J. Martinelli, E. D. Moher, R. M. Schultz, J. E. Toth, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 369–374.

- [70] S. B. Buck, J. K. Huff, R. H. Himes, G. I. Georg, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3697–3699.
- [71] N. Murakami, S. Tamura, W. Wang, T. Takagi, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4323–4336.
- [72] K. Morita, Y. Koiso, Y. Hashimoto, M. Kobayashi, W. Wang, N. Ohyabu, S. Iwasaki, *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 171–174.
- [73] N. Murakami, W. Wang, S. Tamura, M. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1823–1826.
- [74] N. Murakami, W. Wang, N. Ohyabu, T. Ito, S. Tamura, S. Aoki, M. Kobayashi, I. Kitagawa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9121–9128.
- [75] B. H. Norman, T. Hemscheidt, R. M. Schultz, S. L. Andis, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5288–5294.
- [76] C. A. Mast, S. Eißler, A. Stončius, H.-G. Stammer, B. Neumann, N. Sewald, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4667–4677.
- [77] R. A. Barrow, T. Hemscheidt, J. Liang, S. Paik, R. E. Moore, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479–2490.
- [78] G. M. Salamonczyk, K. Han, Z.-W. Guo, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6893–6900.
- [79] U. P. Dhokte, V. V. Kau, D. R. Hutchison, M. J. Martinelli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8771–8774.
- [80] A. K. Ghosh, L. Swanson, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9823–9826.
- [81] M. Eggen, C. J. Mossman, S. B. Buck, S. K. Nair, L. Bhat, S. M. Ali, E. A. Reiff, T. C. Boge, G. I. Georg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7792–7799.
- [82] A. K. Ghosh, A. Bischoff, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1573–1575.
- [83] R. Vidya, M. Eggen, S. K. Nair, G. I. Georg, R. H. Himes, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9687–9693.
- [84] M. Eggen, S. K. Nair, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1813–1815.
- [85] D. W. Hoard, E. D. Moher, M. J. Martinelli, B. H. Norman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1813–1817.
- [86] K. M. Gardinier, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7098–7099.
- [87] Y. Ding, W. H. Seufert, Z. Q. Beck, D. H. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5492–5498.
- [88] R. A. Barrow, R. E. Moore, L.-H. Li, M. A. Tius, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3339–3351.
- [89] J. Liang, E. D. Moher, R. E. Moore, D. W. Hoard, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3143–3147.

- [90] L.-H. Li, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1637–1640.
- [91] S. Eißler, *Synthese von Cryptophycinen für SAR-Studien*, Dissertation, Universität Bielefeld, **2008**.
- [92] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515–10530.
- [93] S. Eißler, M. Nahrwold, B. Neumann, H.-G. Stammer, N. Sewald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 817–819.
- [94] N. Kotoku, F. Narumi, T. Kato, M. Yamaguchi, M. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7147–7150.
- [95] V. K. Aggarwal, I. Bae, H.-Y. Lee, J. Richardson, D. T. Williams, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3396–3400.
- [96] J. D. White, J. Hong, L. A. Robarge, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6206–6216.
- [97] J. A. McCubbin, M. L. Maddess, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2993–2996.
- [98] P. Danner, M. Bauer, P. Phukan, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 317–325.
- [99] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355.
- [100] J. A. Aikins, B. S. Briggs, T. Y. Zhang, M. J. Zmijewski (Eli Lilly and Company), *United States Patent 6,376,230 B1*, **2002**.
- [101] R. Rej, D. Nguyen, B. Go, S. Fortin, J.-F. Lavalley, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6289–6295.
- [102] J. D. White, J. Hong, L. A. Robarge, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8779–8782.
- [103] R. Vidya, M. Eggen, G. I. Georg, R. H. Himes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 757–760.
- [104] A. H. Fray, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2777–2781.
- [105] J. A. Christopher, P. J. Kocienski, A. Kuhl, R. Bell, *Synlett* **2000**, 463–466.
- [106] N. K. Tripathy, G. I. Georg, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5309–5311.
- [107] Z. Q. Beck, C. C. Aldrich, N. A. Magarvey, G. I. Georg, D. H. Sherman, *Biochemistry* **2005**, *44*, 13457–13466.
- [108] T. Hintermann, D. Seebach, *Synlett* **1997**, 437–438.
- [109] G. Lelais, D. Seebach, *Biopolymers (Peptide Sci.)* **2004**, *76*, 206–243.
- [110] K. Suzuki, K. Nagao, Y. Monnai, A. Yagi, M. Uyeda, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 991–998.
- [111] T. Sugarawa, A. Tanaka, K. Tanaka, K. Nagai, K. Suzuki, T. Suzuki, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 435–438.

- [112] Y. Shiono, M. Tsuchinari, K. Shimanuki, T. Miyajima, T. Murayama, T. Koseki, H. Laatsch, T. Funakoshi, K. Takanami, K. Suzuki, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 309–316.
- [113] Z. Q. Beck, D. A. Burr, D. H. Sherman, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1373–1375.
- [114] K. Gademann, T. Kimmerlin, D. Hoyer, D. Seebach, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2460–2468.
- [115] X. Daura, K. Gademann, H. Schaefer, B. Jaun, D. Seebach, W. F. van Gunsteren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2393–2404.
- [116] D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913–941.
- [117] T. Etezady-Esfarjani, C. Hilty, K. Wüthrich, M. Rueping, J. Schreiber, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1197–1209.
- [118] M. Rueping, J. V. Schreiber, G. Lelais, B. Jaun, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2577–2593.
- [119] R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219–3232.
- [120] D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 1111–1239.
- [121] J. Frackenpohl, P. I. Arvidsson, J. V. Schreiber, D. Seebach, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 445–455.
- [122] D. F. Hook, F. Gessier, P. Kast, C. Noti, D. Seebach, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 691–706.
- [123] H. Wiegand, B. Wirz, A. Schweitzer, G. P. Camenisch, M. I. Rodriguez-Perez, G. Gross, R. Woessner, R. Voges, P. I. Arvidsson, J. Frackenpohl, D. Seebach, *Biopharm. Drug. Dispos.* **2002**, *23*, 251–262.
- [124] D. Seebach, M. Rueping, P. I. Arvidsson, T. Kimmerlin, P. Micuch, C. Noti, D. Langenegger, D. Hoyer, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3503–3510.
- [125] C. Nunn, M. Rueping, D. Langenegger, E. Schuepbach, T. Kimmerlin, P. Micuch, K. Hurth, D. Seebach, D. Hoyer, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2003**, *367*, 95–103.
- [126] F. Gessier, L. Schaeffer, T. Kimmerlin, O. Flögel, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2235–2250.
- [127] R. Moumne, S. Lavielle, P. Karoyan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3332–3334.
- [128] R. Moumne, B. Denise, K. Guitot, H. Rudler, S. Lavielle, P. Karoyan, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1912–1920.
- [129] E. Juaristi (Hrsg.), V. A. Soloshonok (Hrsg.), *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2. Aufl., John Wiley & Sons, Inc., New York, **2005**.
- [130] Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804–6805.

- [131] Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, W. S. Horne, L. A. Joyce, L. R. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6050–6055.
- [132] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [133] D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–875.
- [134] Y. Gnas, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 1899–1930.
- [135] M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747–5750.
- [136] D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111.
- [137] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77.
- [138] S. G. Davies, H. J. Sanganee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 671–674.
- [139] S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, M. E. C. Polywka, R. S. Prasad, H. J. Sanganee, *Synlett* **1998**, 519–521.
- [140] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093–2126.
- [141] D. J. Ager, D. R. Allen, D. R. Schaad, *Synthesis* **1996**, 1283–1285.
- [142] C. Kleber, Z. Andrade, R. O. Rocha, O. E. Vercillo, W. A. Silva, R. A. F. Matos, *Synlett* **2003**, 2351–2352.
- [143] G.-J. Ho, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2271–2273.
- [144] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [145] D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215–8216.
- [146] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.
- [147] D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047–1049.
- [148] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894–902.
- [149] D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392–393.
- [150] D. A. Evans, C. W. Downey, J. T. Shaw, J. S. Tedrow, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127–1130.
- [151] E. Nicolas, J. K. C. Russell, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766–770.
- [152] S. Le Coz, A. Mann, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 165–171.
- [153] D. A. Evans, M. T. Bilodeau, T. C. Somers, J. Clardy, D. Cherry, Y. Kato, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750–5752.
- [154] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.

- [155] D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151–7157.
- [156] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011–4030.
- [157] M. Harre, J. Trabant, J. Westermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1081–1083.
- [158] D. A. Evans, E. B. Sjogren, J. Bartroli, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4957–4960.
- [159] D. A. Evans, R. P. Polniaszek, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5683–5686.
- [160] T. D. Penning, S. W. Djuric, R. A. Haack, V. J. Kalish, J. M. Miyashiro, B. W. Rowell, S. S. Yu, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307–312.
- [161] D. A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2476–2478.
- [162] R. Ponsinet, G. Chassaing, J. Vaissermann, S. Lavielle, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 83–90.
- [163] C.-B. Xue, X. He, J. Roderick, R. L. Corbett, C. P. Decicco, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 865–870.
- [164] G. Lelais, P. Micuch, D. Josien-Lefebvre, F. Rossi, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3131–3159.
- [165] E. Arvanitis, M. Motevalli, P. B. Wyatt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4277–4280.
- [166] E. Arvanitis, H. Ernst, A. A. Ludwig (*née* D'Souza), A. J. Robinson, P. B. Wyatt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 521–528.
- [167] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203–6205.
- [168] M. P. Sibi, P. K. Deshpande, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1461–1466.
- [169] A. Stončius, M. Nahrwold, N. Sewald, *Synthesis* **2005**, 1829–1837.
- [170] G. Lelais, M. A. Campo, S. Kopp, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1545–1559.
- [171] D. Seebach, K. Namoto, Y. R. Mahajan, P. Bindschädler, R. Sustmann, M. Kirsch, N. S. Ryder, M. Weiss, M. Sauer, C. Roth, S. Werner, H.-D. Beer, C. Munding, P. Walde, M. Voser, *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 65–97.
- [172] P. Micuch, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1567–1577.
- [173] D. Seebach, S. Abele, K. Gademann, G. Guichard, T. Hintermann, B. Jaun, J. L. Matthews, J. V. Schreiber, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932–982.
- [174] P. E. Coffey, K.-H. Drauz, S. M. Roberts, J. Skidmore, J. A. Smith, *Chem. Commun.* **2001**, 2330–2331.
- [175] C. J. Barnett, T. M. Wilson, D. A. Evans, T. C. Somers, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 735–738.
- [176] R. Sebesta, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 4061–4072.

- [177] D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880–2921.
- [178] J. P. Konopelski, K. S. Chu, G. R. Negrete, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1355–1357.
- [179] E. Juaristi, D. Quintana, B. Lamatsch, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2553–2557.
- [180] K. S. Chu, G. R. Negrete, J. P. Konopelski, F. J. Lakner, N.-T. Woo, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1800–1812.
- [181] E. Juaristi, D. Quintana, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 723–726.
- [182] E. Juaristi, D. Quintana, M. Balderas, E. Garcia-Perez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2233–2246.
- [183] M. A. Iglesias-Arteaga, E. Castellanos, E. Juaristi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 577–580.
- [184] F. J. Lakner, K. S. Chu, G. R. Negrete, J. P. Konopelski, *Org. Synth.* **1996**, *73*, 201.
- [185] S. A. Hopkins, T. A. Ritsema, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7885–7889.
- [186] B. R. Diaz-Sanchez, M. A. Iglesias-Arteaga, R. Melgar-Fernandez, E. Juaristi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4822–4825.
- [187] J. E. McMurry, L. C. Blaszcak, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2217–2222.
- [188] M. A. Iglesias-Arteaga, C. G. Avila-Ortiz, E. Juaristi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5297–5300.
- [189] M. A. Iglesias-Arteaga, E. Juaristi, F. J. Gonzalez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3605–3610.
- [190] G. A. Olah, M. Arvanaghi, Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3531–3532.
- [191] T.-L. Ho, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 101–103.
- [192] Y. Ramirez-Quiros, M. Balderas, J. Escalante, D. Quintana, I. Gallardo, D. Madrigal, E. Molins, E. Juaristi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8668–8680.
- [193] D. Seebach, A. Boog, W. B. Schweizer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 335–360.
- [194] R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277–5292.
- [195] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.
- [196] <http://www.ccdc.cam.ac.uk>; <http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>.
- [197] E. Juaristi, M. Balderas, Y. Ramirez-Quiros, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3881–3888.
- [198] J. P. Konopelski, L. K. Filonova, M. M. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5148–5151.
- [199] J. P. Konopelski, L. K. Filonova, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4305–4306.

- [200] S. Pikul, K. McDow-Dunham, N. G. Almstead, B. De, M. G. Natchus, Y. O. Taiwo, L. E. Williams, B. A. Hynd, L. C. Hsieh, M. J. Janusz, F. Gu, G. E. Mieling, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1009–1013.
- [201] L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand. B.* **1986**, *40*, 745–750.
- [202] H. Nagai, T. Shiozawa, K. Achiwa, T. Terao, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1933–1938.
- [203] B. Schnell, U. T. Strauss, P. Verdino, K. Faber, C. O. Kappe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1449–1453.
- [204] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, 2. Auflage, WILEY-VCH, Weinheim, **1996**.
- [205] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Chirality* **2008**, *20*, 681–690.
- [206] M. Bella, G. Piancatelli, A. Squarcia, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4429–4436.
- [207] T. Sato, K. Nanba, S. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 817–820.
- [208] N. M. Yoon, H. J. Lee, J. H. Ahn, J. Choi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4687–4688.
- [209] J. C. Sarma, M. Borbaruah, R. P. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *38*, 4657–4660.
- [210] C. H. Brown, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1003–1005.
- [211] Y. Nakao, S. Fujishige, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1267–1270.
- [212] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385–391.
- [213] E. K. Heilmann, *Stereoselektive Synthese von β -Aminosäureesterdipeptiden aus Tetrahydropyrimidinonen*, Diplomarbeit, Universität Bielefeld, **2005**.
- [214] D. Seebach, B. Lamatsch, R. Amstutz, A. K. Beck, M. Dobler, M. Egli, R. Fitzi, M. Gautschi, B. Herradón, P. C. Hidber, J. C. Irwin, R. Locher, M. Maestro, T. Maetzke, A. Mouriño, E. Pfammatter, D. A. Plattner, C. Schickli, W. B. Schweizer, P. Seiler, G. Stucky, W. Petter, J. Escalante, E. Juaristi, D. Quintana, C. Miravittles, E. Molins, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913–934.
- [215] J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1143–1155.
- [216] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [217] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711.
- [218] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.
- [219] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.
- [220] Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674–1689.

- [221] M. Nahrwold, *Synthese enantiomerenreiner β^2 -Homoaminosäuren mit proteinogenen Seitenketten*, Diplomarbeit, Universität Bielefeld, **2004**.
- [222] S. W. Wright, D. L. Hageman, A. S. Wright, L. D. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7345–7348.
- [223] V. Tarwade, O. Dmitrenko, R. D. Bach, J. M. Fox, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8189–8197.
- [224] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 49–50.
- [225] T. Blitzke, A. Baranovsky, B. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1989–1995.
- [226] J. W. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4110–4114.
- [227] T. R. Hoye, M. J. Kurth, V. Lo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 815–818.
- [228] B. G. Szczepankiewicz, C. H. Heathcock, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8853–8870.
- [229] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
- [230] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2010.
- [231] B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939–1941.
- [232] E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141–2143.
- [233] F. Hettche, P. Reiß, R. W. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4946–4956.
- [234] T. Preuß, *Synthese zweier β^2 -Aminosäuren als Fragment-C-Bausteine des Cytostatikums Cryptophycin*, Bachelorarbeit, Universität Bielefeld, **2008**.
- [235] J. S. Debenham, R. Madsen, C. Roberts, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3302–3303.
- [236] J. S. Debenham, R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6478–6479.
- [237] M. Viscontini, W. Kaiser, H. A. Leitner, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1221–1225.
- [238] S. Sinha, P. Ilankumaran, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 771–774.
- [239] R. Ramesh, R. G. Bhat, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 837–840.
- [240] W. Kuhn (Haarmann & Reimer GmbH), *United States Patent 6,624,330 B2*, **2003**.
- [241] E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1163–1167.
- [242] N. Ragoussis, V. Ragoussis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3529–3533.
- [243] Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K. B. Sharpless, S. C. Sinha, A. Sinha-Bagchi, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6407–6410.
- [244] C. Harcken, R. Brückner, *Synlett* **2001**, 718–721.

- [245] G. Yu, H. J. Mason, K. Galdi, X. Wu, L. Cornelius, N. Zhao, M. Witkus, W. R. Ewing, J. E. Macora, *Synthesis* **2003**, 403–407.
- [246] L. B. Levy, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1984**, *23*, 1505–1515.
- [247] K. Strømgaard, M. J. Brierley, K. Andersen, F. A. Sløk, I. R. Mellor, P. N. R. Usherwood, P. Krosggaard-Larsen, J. W. Jaroszewski, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5224–5234.
- [248] N. Sewald, H.-D. Jakubke, *Peptides: Chemistry and Biology*, WILEY-VCH, Weinheim, **2002**.
- [249] A. Wissner, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3972–3974.
- [250] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [251] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [252] T.-L. Choi, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1317–1319.
- [253] S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, *260*, 1307–1309.
- [254] T. J. Hunter, G. A. O’Doherty, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4447–4450.
- [255] A. DattaGupta, R. Singh, V. K. Singh, *Synlett* **1996**, 69–71.
- [256] P. C. Bulman Page, Y. Chan, H. Heaney, M. J. McGrath, E. Moreno, *Synlett* **2004**, 2606–2608.
- [257] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345–1353.
- [258] J. Kriz, M. J. Benes, J. Peska, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2881–2883.
- [259] M. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932–8936.
- [260] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem* **1978**, *90*, 556–557.
- [261] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., **1999**.
- [262] M. Roice, I. Johannsen, M. Meldal, *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 662–673.
- [263] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.
- [264] V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250–2255.
- [265] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637.
- [266] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742–754.

- [267] J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, *20*, 1051–1053.
- [268] H. A. Orgueira, D. Fokas, Y. Isome, P. C.-M. Chan, C. M. Baldino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911–2914.
- [269] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, C. E. D. Chidsey, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855.
- [270] I. M. Kolthoff, J. F. Coetzee, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1852–1958.
- [271] R. E. Looper, D. Pizzirani, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2063–2066.
- [272] P. Bertrand, J. P. Gesson, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3596–3599.
- [273] R. A. Cairns, R. Khokha, R. P. Hill, *Curr. Mol. Med.* **2003**, *3*, 659–671.
- [274] B. Felding-Habermann, *Clin. Exp. Metastasis* **2003**, *20*, 203–213.
- [275] R. O. Hynes, *Nat. Med.* **2002**, *8*, 918–921.
- [276] H. Jin, J. Varner, *Br. J. Cancer* **2004**, *90*, 561–565.
- [277] E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Cell* **1986**, *28*, 517–518.
- [278] M. Aumailley, M. Gurrath, G. Müller, J. Calvete, R. Timpl, H. Kessler, *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 50–54.
- [279] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440–1456.
- [280] R. J. Parkes, S. L. Hart, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2000**, *44*, 135–152.
- [281] X. Chen, C. Plasencia, Y. Hou, N. Neamati, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1098–1106; Corrigendum: *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5874.
- [282] R. Haubner, R. Gratias, B. Diefenbach, S. L. Goodman, A. Jonczyk, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461–7472.
- [283] S. Royo, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Bielefeld, **2008**.
- [284] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *24*, 1128–1137.
- [285] W. P. Purcell, J. A. Singer, *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 4316–4319.
- [286] J. Wang, M. Uttamchandani, J. Li, M. Hu, S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3821–3824.
- [287] T. Lee, M. Cho, S. Y. Ko, H.-J. Youn, D. J. Baek, W.-J. Cho, C.-Y. Kang, S. Kim, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 585–589.
- [288] S. Kim, M. Cho, T. Lee, S. Lee, H.-Y. Min, S. Kook, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4584–4587.

- [289] G. Appendino, S. Bacchiega, A. Minassi, M. G. Cascio, L. De Petrocellis, V. Di Marzo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9472–9475.
- [290] V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971–975.
- [291] A. Brik, J. Muldoon, Y.-C. Lin, J. H. Elder, D. S. Goodsell, A. J. Olson, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C.-H. Wong, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1246–1248.
- [292] A. Brik, J. Alexandratos, Y.-C. Lin, J. H. Elder, A. J. Olson, A. Wlodawer, D. S. Goodsell, C.-H. Wong, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1167–1169.
- [293] S. Verma, *Synthese des CB-Fragmentes eines Cryptophycin-1-Triazol-Analogons*, Bachelorarbeit, Universität Bielefeld, **2008**.
- [294] D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386.
- [295] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998.
- [296] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- [297] J. R. Hauske, P. Dorff, S. Julin, J. DiBrino, R. Spencer, R. Williams, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4284–4296.
- [298] B. A. Harrison, T. Malinky Gierasch, C. Neilan, G. W. Pasternak, G. L. Verdine, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13352–13353.
- [299] J.-A. Fehrentz, B. Castro, *Synlett* **1983**, 676–678.
- [300] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522.
- [301] G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, 59–62.
- [302] F. K. Brown, P. J. Brown, D. M. Bickett, C. L. Chambers, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 674–688.
- [303] S. Punna, J. Kuzelka, Q. Wang, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2255–2260.
- [304] V. D. Bock, R. Perciaccante, T. P. Jansen, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919–922.
- [305] R. A. Turner, A. G. Oliver, R. S. Lokey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5011–5014.
- [306] Y. Angell, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9595–9598.
- [307] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [308] H. R. Kricheldorf, G. Schwarz, J. Kaschig, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 570–572.
- [309] H. T. Hanson, E. L. Smith, *J. Biol. Chem.* **1948**, *175*, 833–848.
- [310] H. Tanaka, Y. Iwata, D. Takahashi, M. Adachi, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1630–1631.

- [311] W. Mormann, S. Hoffman, W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 285–290.
- [312] K. S. Orwiga, T. A. Dix, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7007–7009.
- [313] J. Thibonnet, M. Abarbri, J.-L. Parrain, A. Duchene, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4433–4441.
- [314] D. W. Russell, W. D. Jamieson, D. A. Taylor, B. C. Das, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1355–1359.