

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Organische Chemie I

**Synthese von
Hydroxymethyl-Analoga des Naturstoffs Amythiamicin D
als neuartige EF-Tu-Inhibitoren**

Stefan Gross

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Michael Groll

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Thorsten Bach

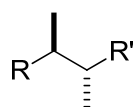
2. Univ.-Prof. Dr. Thomas Kiefhaber

Die Dissertation wurde am 30. August 2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 17. September 2012 angenommen.

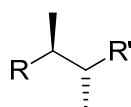
Erklärung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2009 bis September 2012 unter der Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch Balken (fettgedruckt oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration von enantiomerenreinen Verbindungen durch Keile (fettgedruckt oder gestrichelt) darzustellen.



Racemat



Enantiomer

Die in der vorliegenden Arbeit benutzte Nummerierung der Aminosäurereste des Elongationsfaktors Tu (EF-Tu) beruht auf der Konvention zur Nummerierung des entsprechenden Faktors aus *Escherichia coli* EF-Tu(*Ec*).^[1]

In großer Dankbarkeit.

Meinen Eltern.

Meiner Familie.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Thorsten Bach für die herausfordernde Themenstellung, für sein Engagement sowie sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit, aber auch für die gewährten Freiheiten bei deren Gestaltung. Insbesondere danke ich ihm auch für die sehr großzügige Unterstützung während meines Forschungsaufenthalts am Imperial College London.

In diesem Zusammenhang danke ich zudem der TUM Graduate School für die Aufnahme in das Förderprogramm und die Beihilfe zum Aufenthalt in London sowie Dr. Matthew Fuchter für die engagierte Betreuung und Mitwirkung an meinem Projekt.

Herrn Prof. Dr. Thomas Kiefhaber und Herrn Prof. Dr. Michael Groll danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens und des Prüfungsvorsitzes.

Ein ganz herzliches Dankeschön geht an dieser Stelle an unsere Lehrstuhlsekretärin Frau Voigt. Mit großer Hilfsbereitschaft und Zuverlässigkeit hat sie mich durch das bürokratische Labyrinth gelotst und dabei eine gefühlte Unendlichkeit an Formularen für mich ausgefüllt.

Vielen Mitarbeitern der TUM, insbesondere Burghard Cordes, Dr. Markus Drees, Dr. Wolfgang Eisenreich, Helmut Krause, Christine Schwarz sowie meinen lieben Laborkollegen Dr. Carolin Ammer, Dr. Jörg Hehn, Dr. Diego Gamba-Sanchez, Dr. Diego Fort, Dominik Nitsch, Anna-Jorina Wicht und vor allem Olaf Ackermann, gilt mein ganz herzlicher Dank für ihre Unterstützung.

Für das sorgfältige Korrekturlesen danke ich Sandra Börding, Richard Brimiouille, Thorsten Höke, Dominik Nitsch, Kalli Rimböck, Alexandra Romek, Ingo Schnapperelle, Marcus Wegmann, Roland Weixler, Anna-Jorina Wicht, Julian Wippich und vor allem Dr. Barbara Breitenbücher sowie Stefan Remhof.

Ein sehr herzlicher Dank gilt allen Mitwirkenden der Kooperationsprojekte, insbesondere Prof. Dr. Iris Antes, Prof. Dr. Michael Groll, Prof. Dr. Stephan A. Sieber und

Dr. Daniel N. Wilson sowie deren Mitarbeitern Matthias Bierschenk, Katrin Gärtner, Dr. Thomas Menzel und Fabian Nguyen.

Nochmals erwähnen darf ich an dieser Stelle meine Kollegin und „Amtsvorgängerin“ Dr. Carolin Ammer, auf deren herausragender Vorarbeit diese Dissertation aufbaut.

Einen großen Beitrag zu dieser Arbeit haben auch meine Forschungspraktikanten und Bachelor-Studenten geleistet. Ich danke deshalb Nadine Feichtmeier, Markus Grandl, Philipp Kleiner, Luisa Lempenauer, Franziska Scholbeck, Leon Serç, Carina Schruf, Jan Schüürman und Anna-Jorina Wicht.

Meinen lieben Kollegen Dr. Barbara Breitenbücher, Dr. Philipp Fackler, Dr. Thomas Hampel, Dr. Tobias Harschneck, Dr. Anike Nörder, Dr. Bastian Sauerer und Dr. David Wilcke gebührt zudem mein Dank für etliche kurzweilige und chemiefreie Momente.

Ob aus Schulzeiten (Axel, Jul, Remo, Sebert) oder Studienzeiten (Dan, Köhler V, Michi, Philipp, Rominator, Til), meinen Freunden bin ich – mit ihrem mehr oder weniger vorhandenen Verständnis der Materie, aber immerwährenden Verständnis für die Situation – für unzählige heitere Momente unendlich dankbar. Niemals unerwähnt bleiben dürfen in diesem Zusammenhang auch meine lieben Ersatzfamilien aus der Freiburger Niemensstraße und der Münchner Kaulbachstraße.

Meiner lieben Barbara danke ich für unzählige schöne Momente. Danke, dass du immer für mich da bist!

Am glücklichsten darf ich mich für die unendliche und bedingungslose Unterstützung durch meine Eltern und meinem Bruder schätzen. Meinem Brudi Manuel und meinem Vater wünsche ich auf diesem Wege und von ganzem Herzen immer ein glückliches Händchen bei der gemeinsamen Weiterführung der Firma.

Mit den an meine Mutter gerichteten Worten „Du schaffst das!“ schloss im Sommer 2009 die Danksagung meiner Diplomarbeit. Mit großer Bewunderung und Achtung vor ihrer Stärke darf ich heute sagen: „Du hast es geschafft!“.

INHALT

1.	THEORETISCHER TEIL.....	1
1.1.	Einleitung	1
1.2.	Theoretische Grundlagen und Stand der Forschung.....	3
1.2.1.	Antibiotika und ihre Wirkprinzipien	3
1.2.2.	Thiazolylpeptide als Inhibitoren der bakteriellen Proteinbiosynthese	7
1.2.3.	Struktur der Amythiamicine	11
1.2.4.	Synthetische Vorarbeiten	14
1.3.	Aufgabenstellung.....	23
1.4.	Synthesestrategie	25
1.5.	Ergebnisse und Diskussion	27
1.5.1.	Synthese des Pyridinkerns (Ring A)	27
1.5.2.	Synthese des Südfragments (Ringe D-F)	27
1.5.3.	Synthese des Nordfragments (Ring G).....	30
1.5.4.	Synthese neuartiger Ostfragmente (Ringe B und C).....	31
1.5.5.	Verknüpfung, Cyclisierung und Abschluss der Inhibitorsynthesen.....	44
1.5.6.	Biochemische und theoretische Arbeiten.....	56
1.6.	Zusammenfassung und Ausblick	65
2.	EXPERIMENTELLER TEIL	73
2.1.	Vorbemerkungen.....	73
2.1.1.	Allgemeine Arbeitstechniken	73
2.1.2.	Lösungsmittel und Reagenzien	73
2.1.3.	Reinigungsmethoden und analytische Geräte	74
2.2.	Vorschriften und Daten	79
2.2.1.	Pyridinkern (Ring A).....	79
2.2.2.	Südfragment (Ringe D-F).....	81
2.2.3.	Nordfragment (Ring G).....	100
2.2.4.	Ostfragmente (Ringe B und C).....	101
2.2.5.	Verknüpfung der Ringe D-F mit Ring A und Ring G.....	136
2.2.6.	Abschluss der Synthese von AmyD-CH ₂ OH.....	140

2.2.7.	Abschluss der Synthese von <i>epi</i> -AmyD-CH ₂ OH.....	147
2.2.8.	Abschluss der Synthese von AmyD-CH ₂ OBOM.....	154
2.2.9.	Decarboxylierende Kreuzkupplungen mit 2,4-Dibromthiazol.....	161
2.2.10.	Biochemische Arbeitsmethoden.....	163
2.2.11.	Datensätze	165
3.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	167
4.	LITERATURVERZEICHNIS	169

1. THEORETISCHER TEIL

1.1. Einleitung

Die einzigartige Effizienz, mit der die Natur hochfunktionalisierte Verbindungen hervorbringt, bleibt bis heute unübertroffen. Eine Vielzahl dieser Naturstoffe zeigt biologische Aktivität gegenüber lebenden Organismen. Die natürliche Verfügbarkeit dieser potentiellen pharmazeutischen Wirkstoffe, ist jedoch häufig sehr eingeschränkt.

Die Organische Chemie verfolgt mit der Synthese solcher Naturstoffe weitaus mehr Ziele als lediglich die Kommerzialisierung seltener, natürlicher Wirkstoffe. Zum einen ist es teilweise nur durch die Synthese im Labor in Kombination mit spektroskopischen Methoden möglich, die exakte Struktur dieser Moleküle aufzuklären. Zum anderen bietet eine solche Synthese auch den Zugang zu möglichen Naturstoffderivaten, was wiederum Aussagen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und schließlich sogar das Design neuer Wirkstoffe erlaubt.

In die Syntheseplanung haben in den vergangenen Jahren vermehrt Begriffe wie Effizienz und Atomökonomie Einzug gehalten.^[2,3] Um diesen Ansprüchen gerecht zu werden, sollten ausschließlich gerüstaufbauende Reaktionen zum Tragen kommen und atomaufwändige Schutzgruppenchemie vermieden werden. Letztlich spricht man von einer „idealen Synthese“, wenn zudem bei allen Transformationen die Oxidationsstufen der aufgebauten funktionellen Gruppen oder Kohlenstoffeinheiten denen im Zielmolekül entsprechen.^[4]

Neben den ökonomischen Gesichtspunkten, die im Zusammenhang mit dem Begriff der idealen Synthese fielen, ist auch die Stereoselektivität der geplanten Reaktionen ein wichtiges Kriterium bei der Planung von Synthesen. Die Stereokontrolle kann durch den Einsatz geeigneter Reagenzien und Katalysatorsysteme – als sogenannte Reagenzkontrolle der Stereoselektivität – oder aber durch das Ausnutzen inhärent dirigierender Effekte des Substrats selbst – als sogenannte Substratkontrolle der Stereoselektivität – bewerkstelligt werden.^[5] Neben diesen beiden genannten Möglichkeiten der stereoselektiven Synthese bietet aber auch die Natur eine Auswahl an Bausteinen, wie beispielsweise Aminosäuren, deren Struktur motive sich immer wieder in komplexeren Naturstoffen finden lassen und auf die im Zuge von Synthesen zurückgegriffen werden kann. Diese Arbeit bewegt sich im Spannungsfeld zwischen den an eine ideale Synthese gestellten Ansprüchen in puncto Wirtschaftlichkeit und Selektivität einerseits und der

praktischen Realisierbarkeit andererseits. Sie beschäftigt sich mit der Synthese von Derivaten des antimikrobiellen Naturstoffs Amythiamicin D (**1d**) und versucht darüber hinaus, Struktur-Wirkungs-Beziehungen für diese Naturstoffklasse abzuleiten.

1.2. Theoretische Grundlagen und Stand der Forschung

1.2.1. Antibiotika und ihre Wirkprinzipien

Die Entdeckungsgeschichte antibiotischer Wirkstoffe beginnt im Jahr 1893, als es *B. Gosis* gelang, Mycophenolsäure (3) aus dem Schimmelpilz *Penicillium brevicompactum* zu isolieren und damit das Wachstum von Milzbranderreger zu verhindern (Abbildung 1).^[6] Eine 1897 durch *E. Duchesne* eingereichte und vom Pariser Institut Pasteur abgelehnte Dissertationsschrift beschäftigte sich daraufhin erstmals mit der systematischen Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Schimmelpilzen. Das erste kommerziell erhältliche Antibiotikum war schließlich das von *P. Ehrlich* entwickelte und ab 1910 durch das Unternehmen *Hoechst* unter dem Namen Salvarsan[®] vertriebene Arsphenamin (4). Dessen Anwendungsspektrum war vergleichsweise klein, dennoch wurde es unter anderem erfolgreich gegen den Syphilis-Erreger eingesetzt.

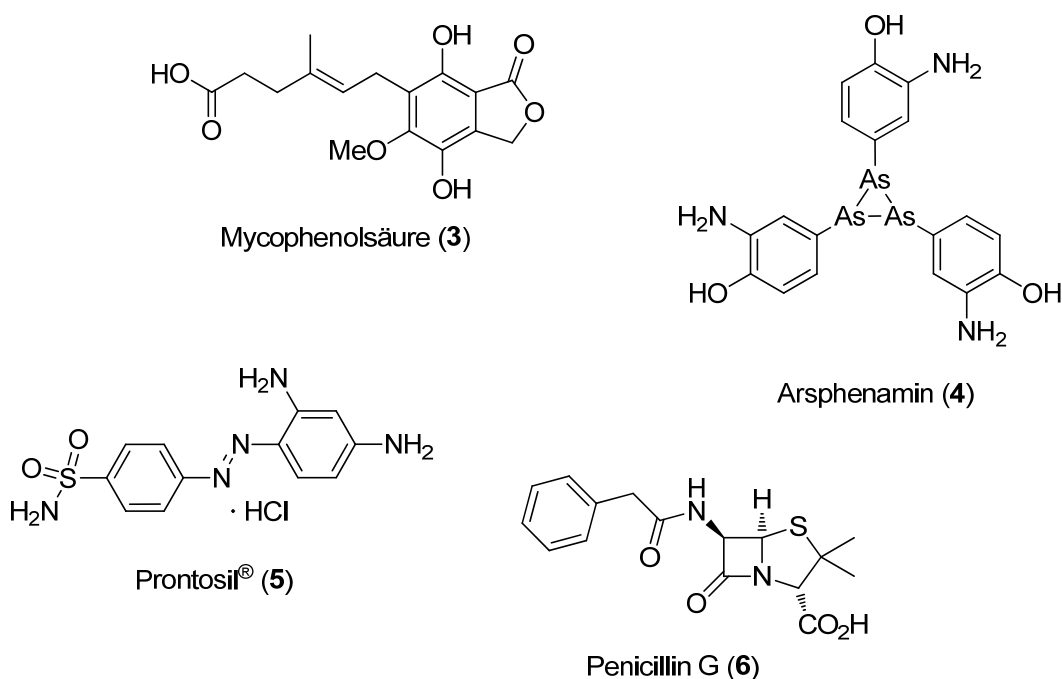
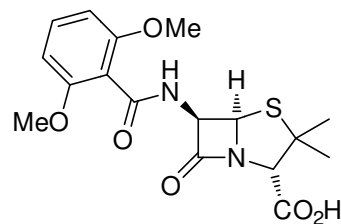


Abbildung 1. Die von *B. Gosis* entdeckte Mycophenolsäure (3), *P. Ehrlich's* Arsphenamin (4) in der trimeren Form, das Sulfonamid Prontosil[®] (5) und Penicillin G (6).

Dass Arsphenamin, im Gegensatz zu den Annahmen von *P. Ehrlich*, als Gemisch aus Trimeren und Pentameren vorliegt, konnte erst in jüngster Vergangenheit gezeigt werden.^[7,8] Auf Salvarsan[®] folgte im Jahr 1935 die Zulassung von Prontosil[®] (5), dem ersten Antibiotikum aus der Gruppe der Sulfonamide, deren therapeutische Anwendung auf die Studien von *G. Domagk* zurückgeht.^[9] In den 1940er Jahren schließlich kamen

die ersten Penicilline – die wohl prominentesten Vertreter aus der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika – auf den Markt. Das natürliche Penicillin G (6) wird auch heute noch therapeutisch eingesetzt, wenngleich ein steter Zuwachs an resistenten Stämmen beobachtet werden kann.^[10] Diese Resistenz wird in den meisten Fällen durch eine in vielen Keimen exprimierte β -Lactamase hervorgerufen, die in der Lage ist, den β -Lactamring der Penicilline zu spalten. Auch Weiterentwicklungen wie das strukturell eng verwandte, aber Lactamase-unempfindlichere Methicillin (7) konnten die Ausbreitung von Resistenzen nicht verhindern (Abbildung 2).



Methicillin (7)

Abbildung 2. Methicillin (7): Die beiden Methoxygruppen erschweren die Resistenz-verursachende Spaltung des Lactamrings durch β -Lactamasen.

Danach setzte eine rasante Entwicklung in der Antibiotikaforschung ein. Auf die β -Lactam-Antibiotika folgte bis in die 1960er Jahre eine Vielzahl neuer Strukturklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (Abbildung 3). Die damit verbundene Vielfalt an Therapiemöglichkeiten führte in den folgenden Jahrzehnten zu einem steten weltweiten Rückgang an Neuinfektionen.

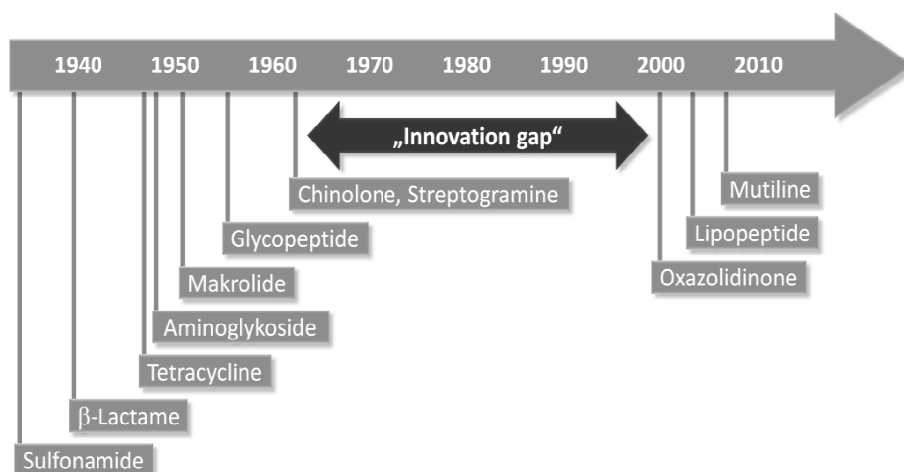


Abbildung 3. Entwicklung von Antibiotika-Klassen seit der Entdeckung in den 1940er Jahren.^[11]

Dies hatte zur Folge, dass die meisten Pharmaunternehmen ihre Aktivitäten in der Antibiotikaforschung einstellten, was sich heute als „Innovation gap“ in den Statistiken

niederschlägt und einen drastischen Rückgang bei der Zahl der Neuzulassungen nach sich zog (Abbildung 4).

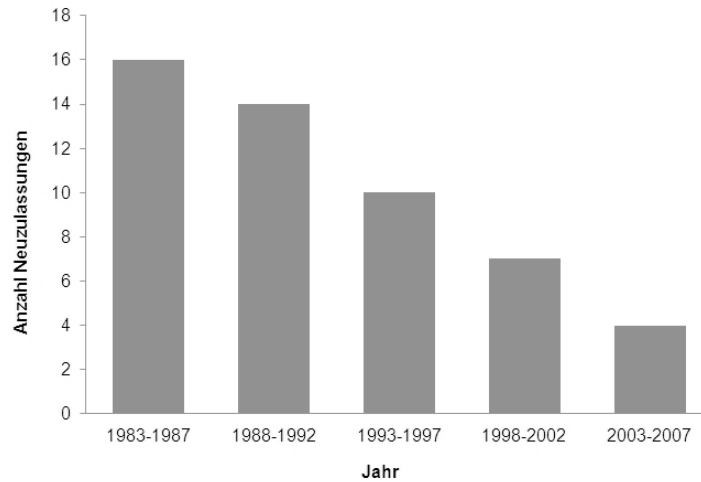


Abbildung 4. Anzahl der neu zugelassenen Antibiotika seit 1983.^[12]

Infolgedessen bildeten sich – auch bedingt durch den allzu sorglosen Einsatz von Antibiotika – Resistenzen. Verstärkt wird diese Entwicklung heute durch gesellschaftliche Faktoren wie starkes Bevölkerungswachstum und Mobilität, was letzten Endes zu einer pandemischen Wiederausbreitung von neuen oder von bereits als besiegt geglaubten Infektionskrankheiten führt.^[13]

Diese alarmierende Entwicklung lässt sich anhand der Zahl der Neuinfektionen mit dem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) nachvollziehen. Dessen Resistenz wird zum einen durch die Expression der oben beschriebenen β -Lactamase, zum anderen aber auch durch das Vorhandensein des Resistenzgens *mecA*, das für ein modifiziertes Penicillin-Bindeprotein kodiert, hervorgerufen.^[14]

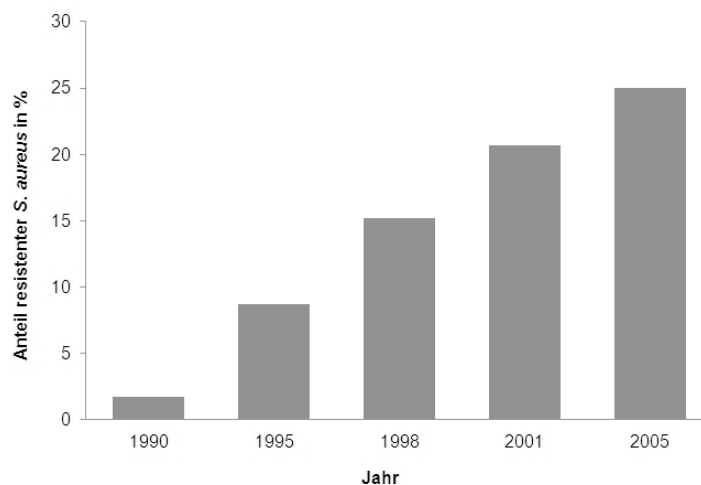


Abbildung 5. Zunahme des Anteils an MRSA unter allen *S. aureus*-Stämmen seit den 1990er Jahren. Nach 2005 tritt eine Stabilisierung ein.^[15]

Der Anteil an MRSA unter allen *S. aureus*-Stämmen in Deutschland ist seit den 1990er Jahren auf über 25% im Jahr 2005 gestiegen, hat sich danach allerdings auf diesem Niveau stabilisiert (Abbildung 5).^[16] Bei anderen Keimen, wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa*, der in vielen Fällen für im Krankenhaus erworbene Lungenentzündungen, sogenannte nosokomiale Pneumonien, verantwortlich ist, sind ebenfalls Multiresistenzen dokumentiert.^[17]

Die Entwicklungen in der jüngsten Vergangenheit belegen die Notwendigkeit, neue Antibiotika und insbesondere solche mit neuartigen Wirkmechanismen zu erforschen. Alle heute zugelassenen antibakteriellen Wirkstoffe greifen entweder in die bakterielle Zellwandsynthese, in den Folsäuremetabolismus, in die DNA-Replikation oder in die Proteinbiosynthese ein (Abbildung 6).

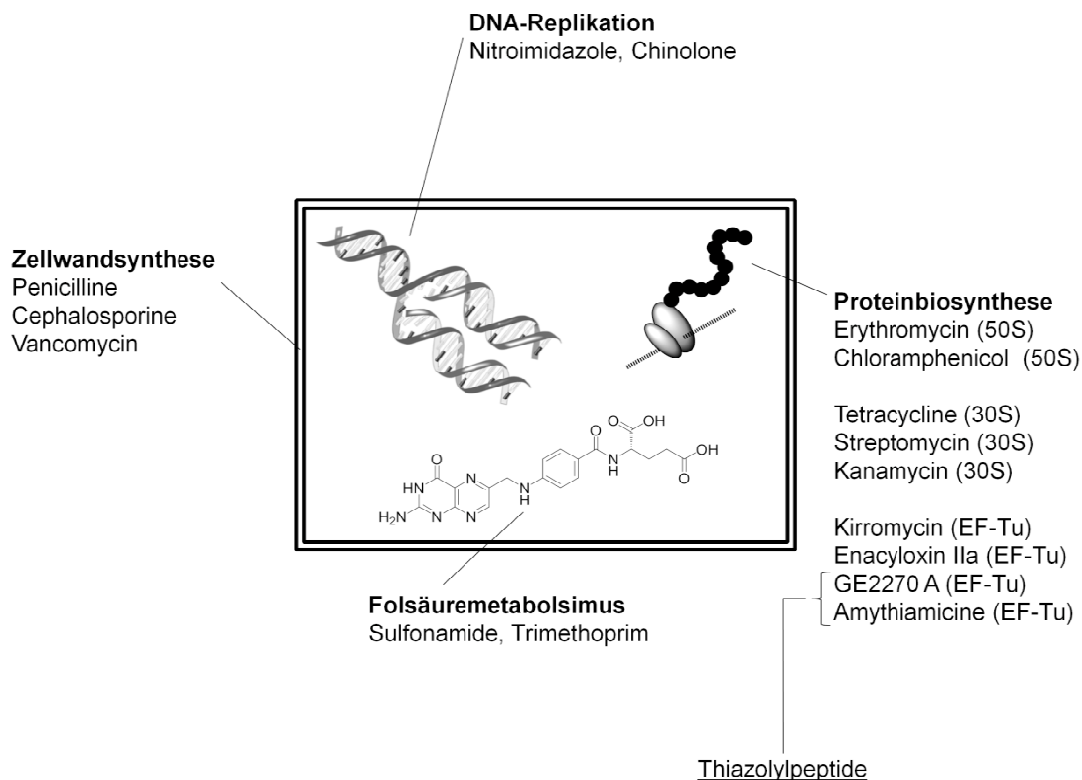


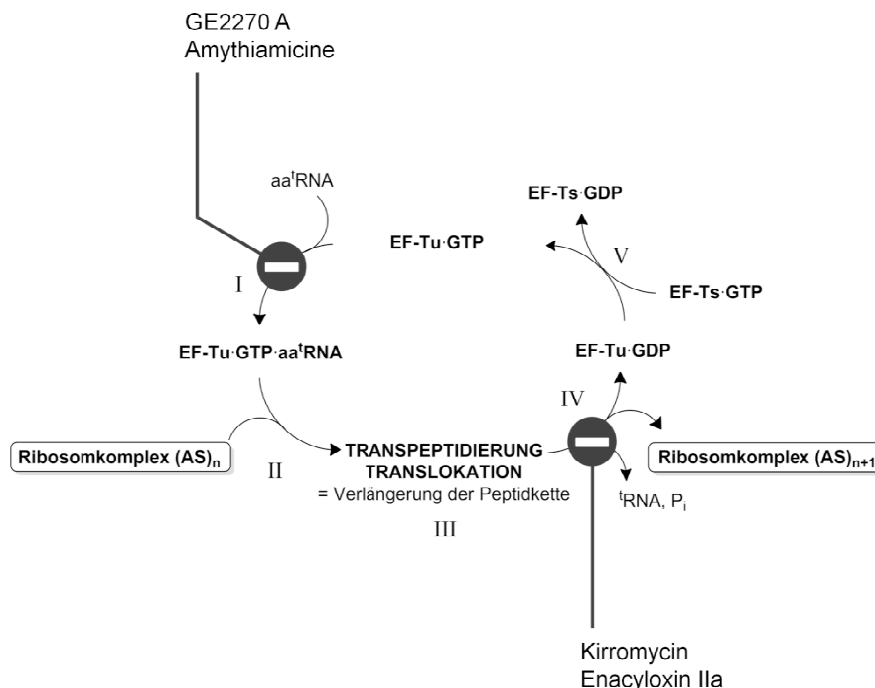
Abbildung 6. Antibiotika und deren Angriffsorte in Bakterien: Die gängigen antibiotischen Wirkstoffe greifen in die bakterielle Zellwandsynthese, in die DNA-Replikation, den Folsäuremetabolismus oder in die Proteinbiosynthese ein. Im letztgenannten Fall wird entweder die 50S- bzw. die 30S-Untereinheit des Ribosoms oder der bakterielle Elongationsfaktor Tu (EF-Tu) inhibiert.

Unter den Wirkstoffen, die die bakterielle Proteinbiosynthese inhibieren, sind in letzter Zeit insbesondere GE2270 A und die Amythiamicine (**1**) aus der Gruppe der Thiazolylpeptide in den Fokus der Forschung gerückt (Abbildung 6, *rechts unten*).^[18] Sie inhibieren den bakteriellen Elongationsfaktor Tu (EF-Tu). Dieser unterscheidet sich deut-

lich von dem homologen Elongationsfaktor eEF-1 beim Menschen, was EF-Tu zu einem gut untersuchten Target-Protein auf der Suche nach neuen Antibiotika macht.^[19]

1.2.2. Thiazolypeptide als Inhibitoren der bakteriellen Proteinbiosynthese

Die nähere Betrachtung des Elongationscyclus der bakteriellen Proteinbiosynthese (Schema 1) liefert ein differenzierteres Bild der Inhibierung des Elongationsfaktors Tu (EF-Tu) durch die genannten Antibiotika aus der Gruppe der Thiazolypeptide, aber auch durch Kirromycin und Enacyloxin IIa. Der binäre Komplex aus EF-Tu und GTP (EF-Tu·GTP) ist in der Lage, mit aminoacylierter transfer-RNA (aa^tRNA) einen ternären Komplex EF-Tu·GTP·aa^tRNA zu bilden (I). Dieser bindet wiederum an das Ribosom (II), wo schließlich nach korrekter Codon-Anticodon-Paarung und unter Hydrolyse von GTP zu GDP die Übertragung der Aminoacylgruppe auf die bereits bestehende Peptidkette (AS)_n erfolgt (III). Der Ribosomkomplex mit der verlängerten Peptidkette (AS)_{n+1} bleibt nach der Dissoziation (IV) unter Freisetzung von ^tRNA und P_i zurück. Abschließend wird EF-Tu·GDP durch den Elongationsfaktor Ts (EF-Ts) wieder in die GTP-Form überführt (V).



Schema 1. Bakterieller Elongationscyclus: Kirromycin und Enacyloxin IIa inhibieren die Diffusion des Ribosomkomplexes nach der Translokation, während GE2270 A und die Amythiamicine (I) die Bildung eines ternären Komplexes aus EF-Tu·GTP und aa^tRNA verhindern (EF-Tu = Elongationsfaktor Tu, GTP = Guanosintriphosphat, aa^tRNA = aminoacylierte transfer-RNA, (AS)_n = n-gliedrige Peptidkette, P_i = freies Phosphat, GDP = Guanosindiphosphat, EF-Ts = Elongationsfaktor Ts).

Kirromycin und Enacyloxin IIa fixieren den EF-Tu·GDP-Komplex in einer dem GTP-Komplex gleichenden Konformation. Infolgedessen wird die Freisetzung von EF-Tu·GDP aus dem Ribosom verhindert, was den Elongationscyclus zum Stillstand bringt.^[18] GE2270 A als Vertreter der Thiazolylpeptide bindet hingegen an EF-Tu·GTP und verhindert die Ausbildung des ternären EF-Tu·GTP·aa^tRNA-Komplexes.^[20] Eine alternative Bildung des quaternären Komplexes EF-Tu·GTP·aa^tRNA·GE2270A ist zumindest im Falle von EF-Tu(*wt*) nicht möglich. Die bakterielle Proteinbiosynthese kommt so zu einem sehr frühen Zeitpunkt zum Erliegen. Auch die antimikrobielle Wirkung der Amythiamicine (**1**) ist auf die Inhibierung des EF-Tu·GTP-Komplexes zurückzuführen.^[21]

Der 44 kDa schwere Protein EF-Tu besteht aus drei Domänen. Die in Schritt III des Elongationscyclus stattfindende GTP-Hydrolyse führt zu einer Konformationsänderung in der nukleotidbindenden Domäne 1 (D1) von EF-Tu, was in der GDP-Form schließlich zu einer Verschiebung derselben relativ zu den Domänen 2 (D2) und 3 (D3) führt (Abbildung 7).

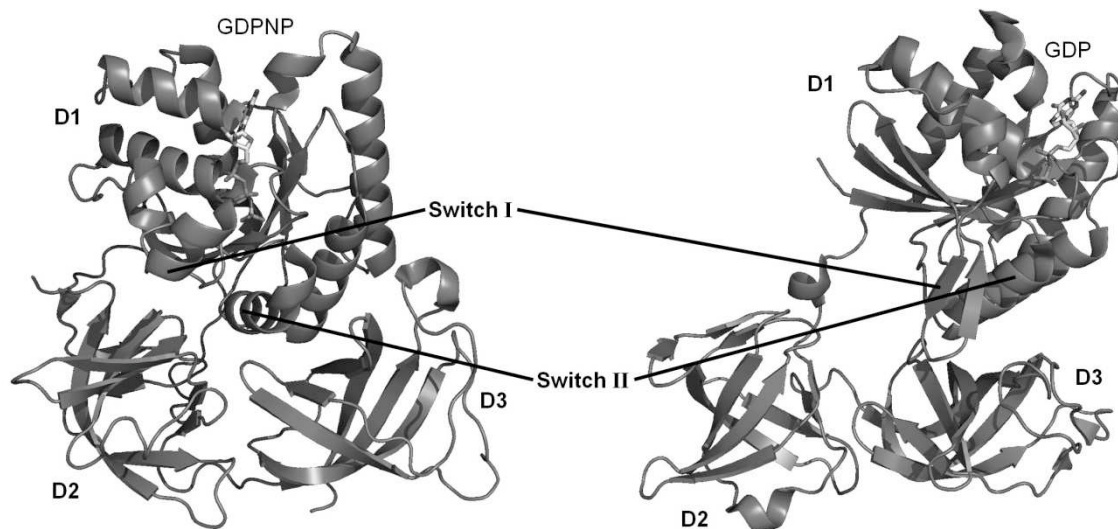


Abbildung 7. Konformationsänderung von EF-Tu. *Links:* EF-Tu(*Tt*)·GDPNP (PDB: 1EXM); *Rechts:* EF-Tu(*Ta*)·GDP (PDB: 1TUI) mit den beiden *Switch*-Regionen [GDPNP = Guanosin-5'-(β,γ-imino)triphosphat].^[22,23]

Infolgedessen weist die GDP-Form von EF-Tu nur eine sehr geringe Affinität gegenüber aa^tRNA auf.^[24] Verantwortlich für diese starke Bewegung sind zwei *Switch*-Regionen in Domäne 1. Die erste ist die sogenannte *Switch*-Helix (*Switch I*), die sich über die Reste Pro⁵³ bis Ile⁶² erstreckt. Sie lässt sich in der GDP-Form als β-Haarnadel wiederfinden. Die zweite *Switch*-Region (*Switch II*) ist an Gly⁸³ lokalisiert, welches beim Übergang von der GTP- in die GDP-Form um 180° kippt. Wenngleich der Signal-

weg, der zur GTP-Hydrolyse führt, nicht vollständig aufgeklärt ist, scheint es doch unstrittig, dass die Einleitung dieses Prozesses durch die Öffnung einer hydrophoben Barriere („hydrophobic gate“), umgrenzt durch die Reste Val²⁰ und Ile⁶⁰ geschieht. Die Vorschläge waren auf Basis einer im Jahr 2011 von *R. Voorhees et al.* erstmals veröffentlichten Kristallstruktur des Ribosomkomplexes zusammen mit EF-Tu(*Tt*)-GDPCP-Trp-^tRNA^{Trp} möglich geworden [GDPCP = Guanosin-5'-(β,γ-methylen)triphosphat].^[25] Eine Beteiligung von His⁸⁴ gilt ebenfalls als gesichert, nicht jedoch dessen exakte Funktion (Abbildung 8).

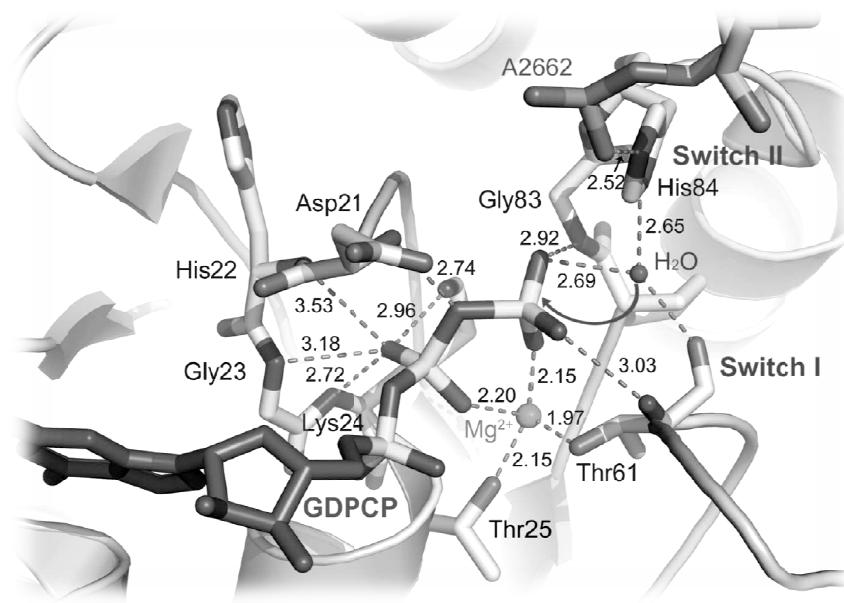


Abbildung 8. Detailansicht des Ribosomkomplexes mit der Domäne 1 von EF-Tu(*Tt*)-GDPCP-Trp-^tRNA^{Trp}. Gut zu erkennen ist das Wassermolekül, das unter Beteiligung von His⁸⁴ für die GTP-Hydrolyse verantwortlich ist [GDPCP = Guanosin-5'-(β,γ-methylen)triphosphat].^[27]

Der Austausch von His⁸⁴ gegen Ala⁸⁴ senkt die Hydrolyserate um den Faktor 10⁶. Der Austausch gegen Gln⁸⁴ hingegen hat nur einen moderaten Einfluss auf die Hydrolysegeschwindigkeit, was gegen die von *R. Voorhees et al.* postulierte Rolle von His⁸⁴ als allgemeine Base spricht.^[26,27]

Auch gegen die Thiazolylpeptide wurden bereits Resistenzen beobachtet. So führen beispielsweise die Mutationen Val²²⁶Ala, Gly²⁵⁷Ser und Gly²⁷⁵Ala zu einer signifikant reduzierten Aktivität von GE2270 A. Bemerkenswerterweise wurde jedoch in einigen dieser genannten Fälle die Bildung eines quaternären aber nicht aktiven Komplexes EF-Tu•GTP•aa^tRNA•GE2270 A beobachtet.^[28,29]

Einen großen Beitrag zum Verständnis der Wechselwirkung zwischen EF-Tu-GTP und GE2270 A lieferte die im Jahr 2006 von *A. Parmeggiani* und *P. Nissen* veröffentlichte

Kristallstruktur des ternären Komplexes EF-Tu(*Tt*)-GDPNP-GE2270 A (Abbildung 9).^[20] Die Kristallstruktur zeigt, dass GE2270 A im Wesentlichen an die Domäne 2 bindet (zur Struktur von GE2270 A vgl. Abbildung 10). Innerhalb eines 3.8 Å-Radius bestehen 14 Kontakte zwischen GE2270 A und Domäne 2, lediglich sieben derartige Kontakte bestehen mit Domäne 1. Die Bindungsstelle von GE2270 A stimmt in weiten Teilen mit denen der aa^tRNA überein, was die Inhibierung von EF-Tu erklärt.

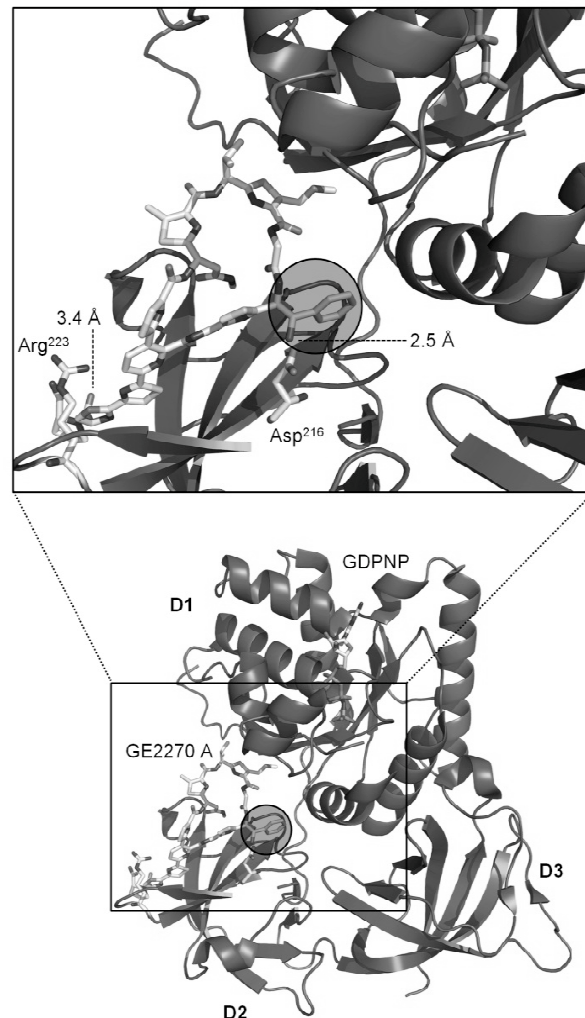


Abbildung 9. Kristallstruktur des ternären Komplexes EF-Tu(*Tt*)-GDPNP-GE2270 A von A. Parmeggiani und P. Nissen mit einer Auflösung 1.6 Å (PDB: 2C77).^[20] Die markierte Region von GE2270 A und bei Thiazolylpeptiden im Allgemeinen bietet einen interessanten Ansatzpunkt für die Synthese von Naturstoff-Analoga.

Neben ausgedehnten hydrophoben Wechselwirkungen zwischen EF-Tu und GE2270 A tragen vor allem auch Wasserstoffbrückenbindungen zu der starken Bindung zwischen EF-Tu und GE2270 A bei. Von den 21 oben genannten Kontakten innerhalb 3.8 Å sind zwölf Wasserstoffbrücken, wiederum fünf hiervon haben eine Länge von unter 3.5 Å. Für die beiden in Abbildung 9 gezeigten Aminosäuren Asp²¹⁶ und Arg²²³ konnten im Komplex EF-Tu(*Tt*)-GDPNP-GE2270 A und im ebenfalls ternären Proteinkomplex

EF-Tu(*Ta*)•GDPNP•Phe-^tRNA^{Phe} Wasserstoffbrückenbindungen zum jeweiligen Ligan- den nachgewiesen werden, was die Konkurrenz von GE2270 A und aa^tRNA um die ge- meinsame Bindungsstelle an EF-Tu eindrucksvoll demonstriert.^[30]

Aufgrund der Lage zwischen den Domänen 1 und 2 sowie der Nähe zu den beiden *Switch*-Helices (vgl. Abbildung 7) kommt der Phenylhydroxymethyl-Gruppe, in Ab- bildung 9 durch Hinterlegung markiert, sowohl funktionell als auch aus synthetischer Sicht eine Schlüsselrolle zu.

1.2.3. Struktur der Amythiamicine

Die Amythiamicine (**1**) weisen eine enge strukturelle Verwandtschaft mit dem Thiazolylpeptid GE2270 A auf, was wiederum nahelegt, dass auch die zugrunde- liegenden Mechanismen der EF-Tu-Inhibierung identisch sind (Abbildung 10). Eine entsprechende Kristallstruktur ist derzeit jedoch nicht bekannt.

Alle vier Amythiamicine (**1**) besitzen einen trisubstituierten Pyridinkern und sechs Thiazoleinheiten, wovon zwei direkt und drei davon über Amidbindungen miteinander verknüpft sind. Die sechste Thiazoleinheit befindet sich in der 6-Position des Pyridinkerns und fungiert als Bindeglied zwischen dem Makrocyclus und dem Substituenten R¹ im Nordteil. Im Fall von Amythiamicin A (**1a**) befindet sich dort, wie auch bei GE2270 A, ein Oxazolin-Ring, dessen 4-Position über eine Amidbindung mit einem Prolinrest verknüpft ist. Der Substituent R¹ in Amythiamicin B (**1b**) entspricht dem formalen Hydrolyseprodukt des Oxazolin-Rings und ist folglich ein Serin-Prolin- Dipeptid. Amythiamicin C (**1c**) trägt einen Diketopiperazin-Baustein, der ebenfalls aus Serin und Prolin aufgebaut ist. Amythiamicin D (**1d**) schließlich besitzt einen einfachen Methylester. Die Substituenten in der Schlüsselregion R² sowie auch R³ sind bei allen Amythiamicinen identisch, unterscheiden sich jedoch deutlich von denen in GE2270 A. Die Entdeckung der Amythiamicine geht auf die Arbeiten von *T. Takeuchi et al.* zurück. Sie isolierten diese Naturstoffe 1994 aus der Fermentationsbrühe von *Amycolatopsis* sp. MI481-42F4, einem Mikroorganismus aus einer Bodenprobe, die im Tokioter Stadt- bezirk Nerima-ku genommen wurde. Die Strukturaufklärung erfolgte kurze Zeit später durch chemischen Abbau und NMR-Analysen.^[31] Die Stereozentren aller Amythia- micine entstammen den natürlichen L-Aminosäuren, was im Jahr 2005 durch die Total- synthese von Amythiamicin D (**1d**) durch *C. J. Moody et al.* bestätigt wurde.^[77]

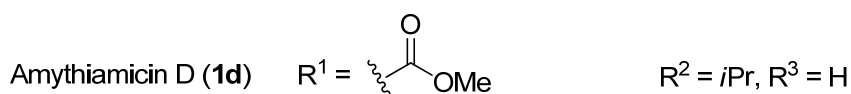
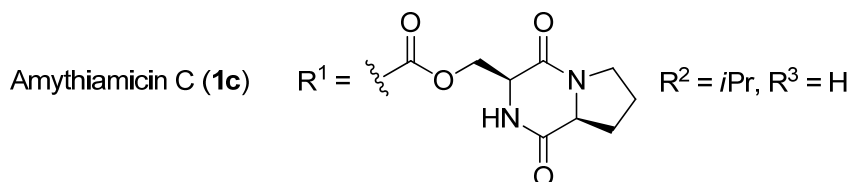
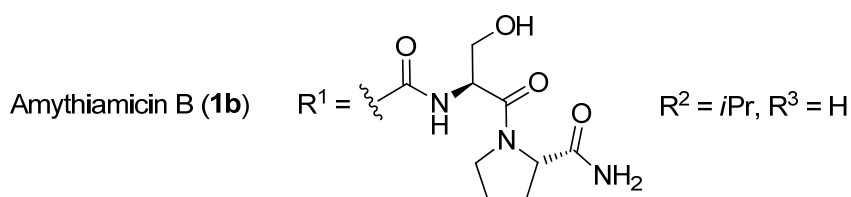
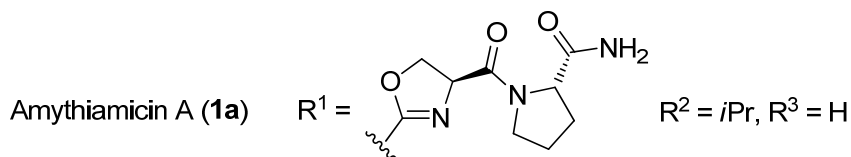
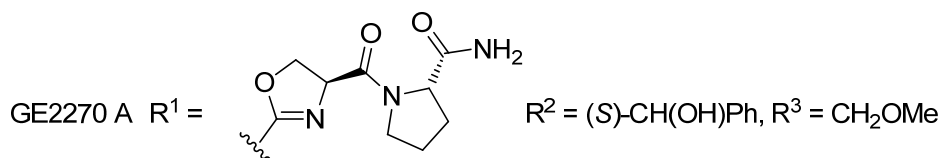
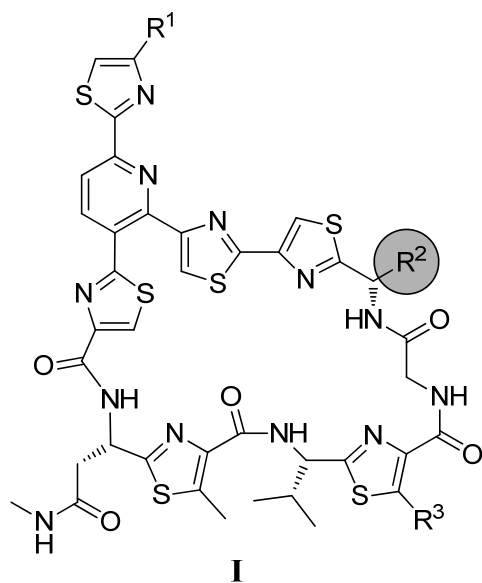


Abbildung 10. Strukturen von GE2270 A und der Amythiamicine A-D (**1a-d**) mit markierter Schlüsselregion bei R^2 im Vergleich.

In mehreren veröffentlichten Studien wurden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für eine Vielzahl von Thiazolylpeptiden hergeleitet.^[32-35] Besonders auffallend dabei ist, dass der Substituent R^1 an der nördlichen Thiazoleinheit eine sehr untergeordnete Rolle spielt, denn die relativ komplexen Substituenten R^1 bei den Amythiamicinen A-C (**1a-c**) sowie bei GE2270 A tragen nicht maßgeblich zur antimikrobiellen Wirkung bei. Erklärbar wird dies bei einem Blick auf die Kristallstruktur in Abbildung 9, wobei der Großteil des Substituenten R^1 von GE2270 A aus dem Protein herausragt und damit keinen Beitrag zur Bindung an EF-Tu leisten kann.^[20] Einen Beitrag zur Bindung leistet lediglich der sich unmittelbar an den nördlichen Thiazolring anschließende Teil von R^1 . In der Kristallstruktur wurde dort eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Oxazolinring seitens GE2270 A und Arg²²³ seitens EF-Tu identifiziert, was wiederum nahelegt, dass dies auch bei Amythiamicin A (**1a**) der Fall ist. Bei den Amythiamicinen B-D (**1b-d**) ist an Stelle des Oxazolinrings eine Amid- oder Estergruppe vorhanden. Die elektronische Situation stellt sich jedoch sehr ähnlich dar, was wiederum erklärt, warum der Methylester im Fall des strukturell einfachsten Vertreters Amythiamicin D (**1d**) dasselbe breite Wirkungsspektrum wie die übrigen Thiazolylpeptide besitzt. Der Rest R^3 spielt ebenfalls eine untergeordnete Rolle, denn der Ersatz der Methoxymethylgruppe durch einen einfachen Wasserstoffsubstituenten hat keinen negativen Einfluss auf die antimikrobielle Aktivität. Beispiele hierfür liefern die natürlichen Analoga GE2270 D1 und GE2270 C1.^[32]

Die im vorangegangenen Abschnitt diskutierte Schlüsselrolle der Phenylhydroxymethyl-Gruppe in GE2270 A sollte aufgrund der engen strukturellen Verwandtschaft allen Resten R^2 der allgemeinen Struktur I zukommen (vgl. Abbildungen 9 und 10). In der Kristallstruktur lässt sich eine 2.5 Å lange Wasserstoffbrücke zwischen Asp²¹⁶ und der OH-Gruppe in R^2 von GE2270 A erkennen. Den Amythiamicinen (**1**) hingegen fehlt eine entsprechende Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung, nicht jedoch die Fähigkeit zu hydrophoben Wechselwirkungen durch die Isopropylgruppen, die teilweise die Funktion des Phenylrests von GE2270 A übernehmen können. Die Abwesenheit dieses Substituenten, also der Fall $R^2 = H$, führt zu einer massiven Absenkung der antimikrobiellen Aktivität.^[33] Der Ersatz der polaren OH-Gruppe durch einen deutlich hydrophoben Chlorsubstituenten hingegen, d. h. $R^2 = CH(Cl)Ph$, verursacht einen vergleichsweise geringen Effekt. Hierbei gilt es allerdings noch zu berücksichtigen, dass der Chlorsubstituent durch die Umsetzung mit

Thionylchlorid eingeführt wurde. Dies geschieht nach einem S_N2 -Mechanismus, was eine dort nicht näher diskutierte Inversion der Konfiguration zur Folge hat.^[33]

Wie auch GE2270 A inhibieren die Amythiamicine (**1**) das Wachstum Gram-positiver und einiger Gram-negativer Bakterien (Tabelle 1). Bei intraperitonealer Verabreichung von 100 mg/kg zeigen sie keine akute Toxizität an Mäusen.^[31a]

Tabelle 1. MIC-Werte in $\mu\text{g/mL}$ der Amythiamicine (**1**) (MIC = minimal inhibitory concentration).^[31a]

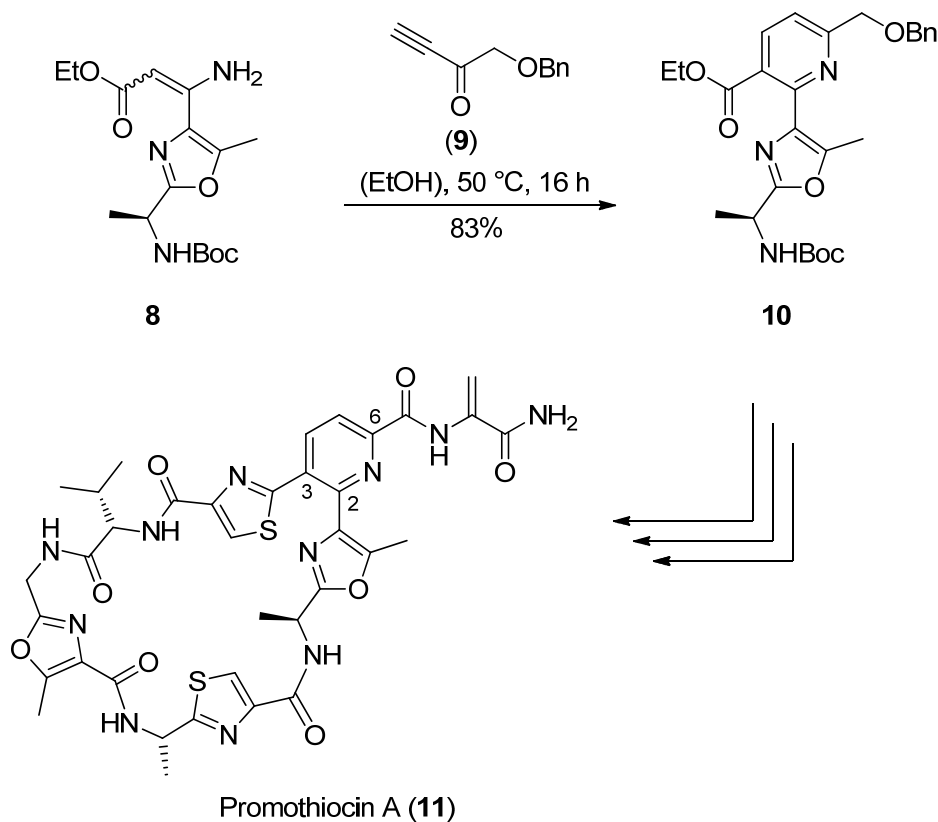
Mikroorganismus	Amythiamicin			
	A (1a)	B (1b)	C (1c)	D (1d)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.20	< 0.78	6.25	0.20
<i>S. aureus</i> No. 5 (MRSA)	0.20	1.56	100	0.39
<i>S. aureus</i> No. 17 (MRSA)	0.20	1.56	> 100	0.39
<i>Bacillus anthracis</i>	0.10	< 0.78	1.56	0.20
<i>B. subtilis</i> NRRL B-558	0.20	> 100	> 100	3.12
<i>Corynebacterium bovis</i> 1810	0.78	100	> 50	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Salmonella enteritidis</i> 1891	0.39	> 50	> 50	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	> 50	> 50	> 50	> 50
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC607	50	100	> 50	3.12

1.2.4. Synthetische Vorarbeiten

Im Jahr 1998 gelang *C. J. Moody et al.* die Totalsynthese von Promothiocin A (**11**) als erste Totalsynthese eines Thiazolylpeptids überhaupt.^[36,37] Der Aufbau der Thiazol-einheiten beschränkt sich hierbei auf die Methoden von *A. Hantzsch* oder *S. Gabriel* sowie deren Verknüpfung durch gut etablierte Peptidkupplungen.^[38-40] Auch die darauf folgenden Totalsynthesen weiterer Thiazolylpeptide variieren in diesem Punkt nur unwesentlich. Zum Aufbau des zentralen *N*-heterocyclischen Sechsrings kommen jedoch sehr unterschiedliche Strategien zum Tragen, was diesen Schlüsselschritt zum Unterscheidungsmerkmal der im Folgenden diskutierten Vorarbeiten macht.

In der oben erwähnten Totalsynthese von Promothiocin A (**11**) wird auf eine *Bohlmann-Rahz*-Cyclisierung zum Aufbau des zentralen Pyridinkerns zurückgegriffen.^[37] Als

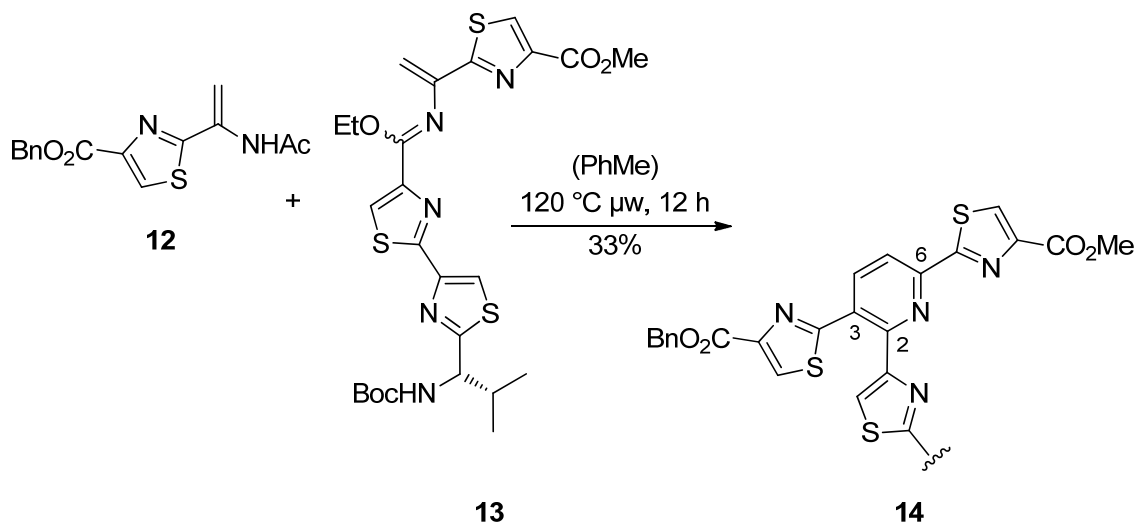
Bausteine dienten hierbei das von L-Alanin abgeleitete Enamin **8** und das Alkynylketon **9**, die zur zentralen 2,3,6-trisubstituierten Pyridineinheit **10** führten (Schema 2).



Schema 2. Schlüsselschritt der Totalsynthese von Promothiocin A (**11**) durch *C. J. Moody et al.* aus dem Jahr 1998.^[36]

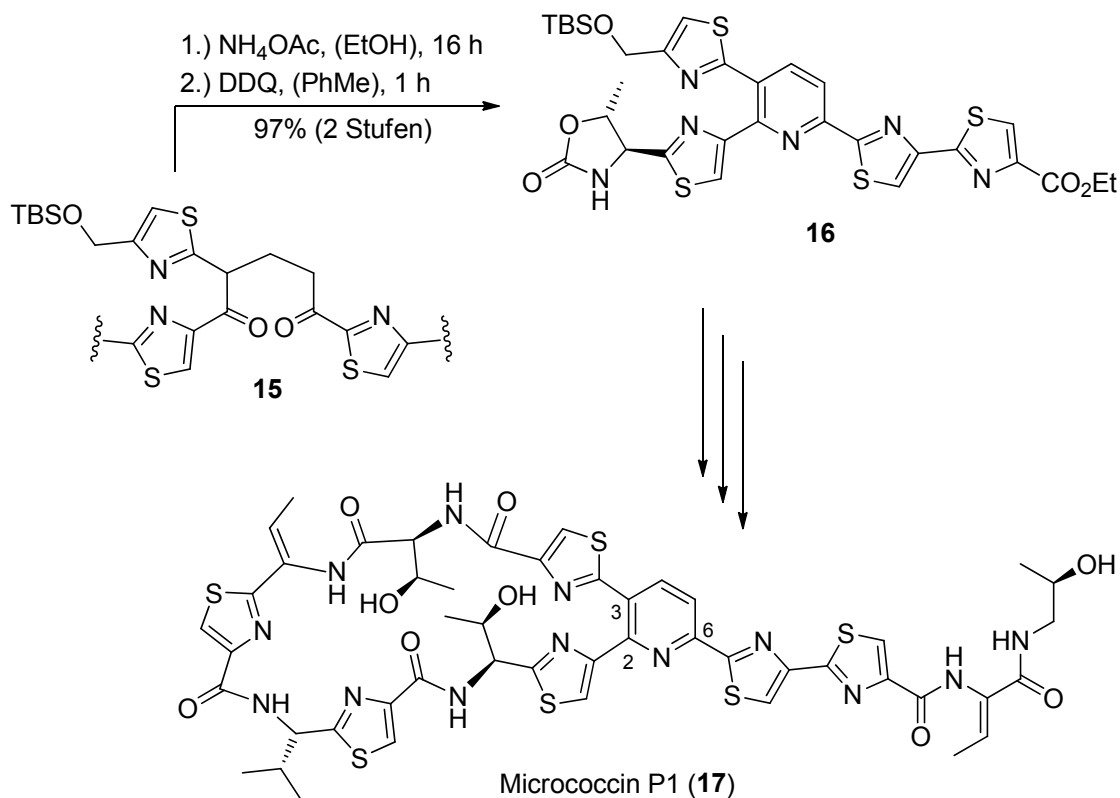
Inspiriert durch die Arbeiten durch *B. W. Bycroft* und *H. G. Floss* zur Aufklärung der Thiazolylpeptidbiosynthese folgten in den anschließenden Jahren Totalsynthesen, die sich einer biomimetischen Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des sechsgliedrigen *N*-Heterocyclus bedienen.^[41] Zu nennen sind hier insbesondere die Synthesen von Thiostrepton, GE2270 A und GE2270 T in den Jahren 2004 und 2006, sowie die 2008 publizierten Totalsynthesen der Amythiamine A (**1a**), B (**1b**) und C (**1c**).^[42-48] Dabei machten sich *K. C. Nicolaou et al.* in allen Fällen die Dimerisierung eines Azadiens zu einem Dehydropiperidin zu Nutze, an die sich gegebenenfalls eine Oxidation zum Pyridin anschloss (nicht gezeigt). Im Gegensatz dazu wurde 2004 in der Erstsynthese von Amythiamicin D (**1d**, vgl. Abbildung 10) durch *C. J. Moody et al.* eine ebenfalls biomimetische aber gekreuzte Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zwischen dem von L-Cystein abgeleiteten Enamin **12** und dem Azadien **13** verwendet, die unter den durchgeführten Bedingungen direkt zum gezeigten Pyridin-Baustein **14** führte (Schema 3).^[77] Ein weiterer Meilenstein stellte die erste

Totalsynthese von Micrococcin P1 (**17**) dar, mittels der es *M. A. Ciufolini et al.* gelang, die Konstitution und die Absolutkonfiguration dieses Naturstoffs aufzuklären.^[49]



Schema 3. Gekreuzte Hetero-Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Pyridinkerns **14** von Amythiamicin D (**1d**, vgl. Abbildung 10) nach *C. J. Moody et al.*^[77]

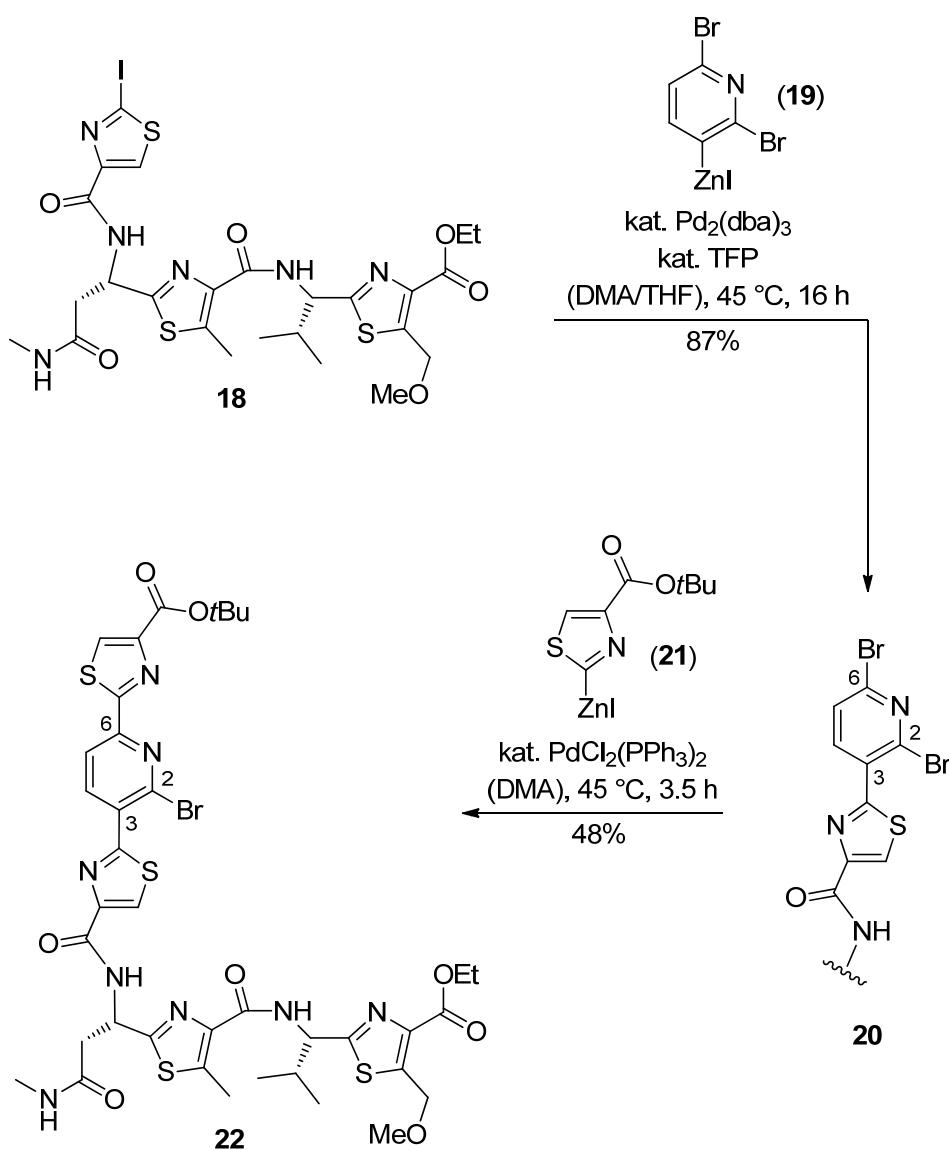
Der Schlüsselschritt stellt in diesem Fall eine *Hantzsch*-Reaktion zum Aufbau des trisubstituierten Pyridins **16** dar (Schema 4).^[50] Als Ausgangsmaterial diene das 1,5-Diketon **15**, dessen Umsetzung mit Ammoniumacetat und eine anschließende



Schema 4. *Hantzsch*-Pyridin-Synthese als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Micrococcin P1 (**17**).^[49]

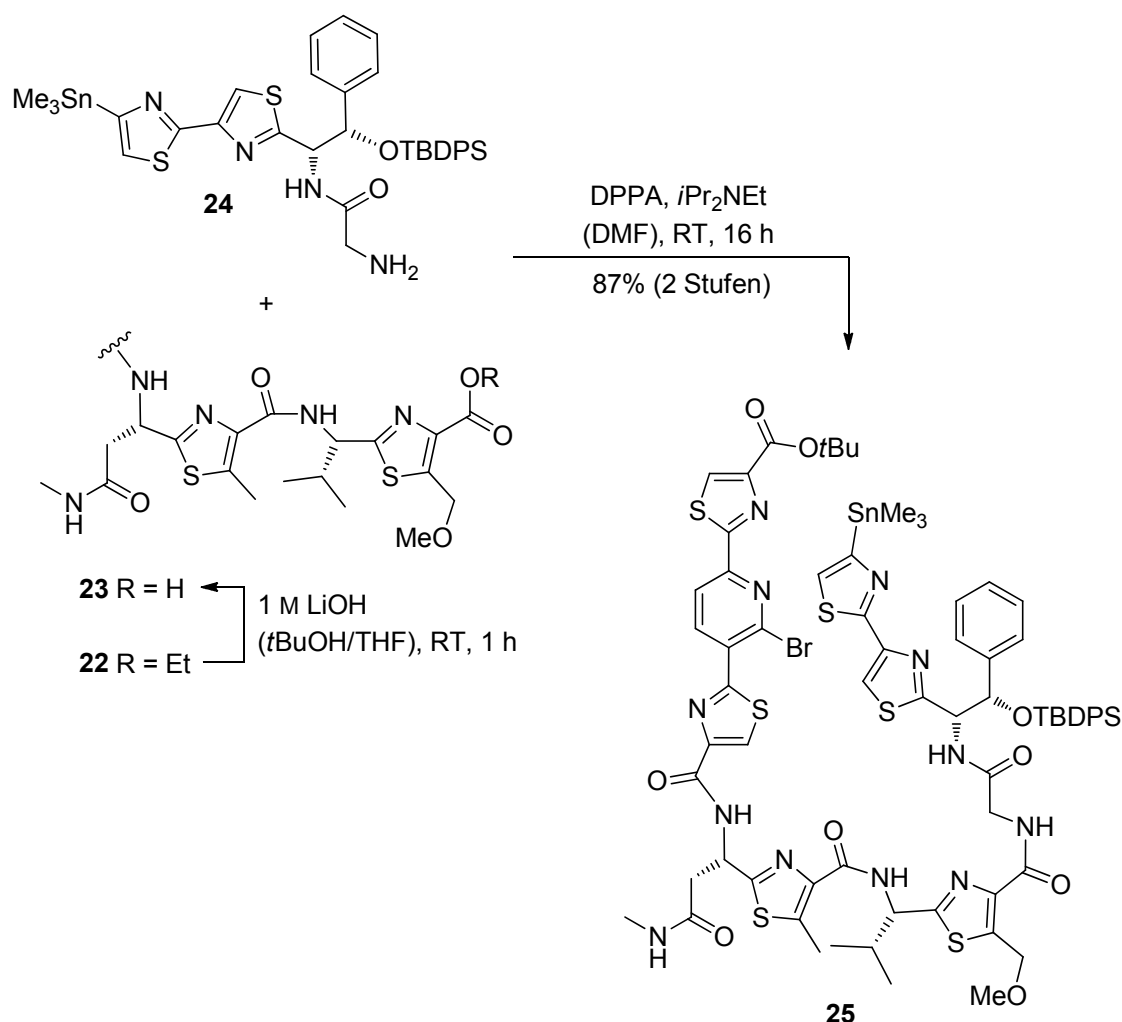
Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) den gewünschten Baustein **16** in 92% Ausbeute lieferte.

Die bisher vorgestellten synthetischen Arbeiten griffen allesamt auf ringaufbauende Strategien zurück, um den zentralen 2,3,6-trisubstituierten Pyridinbaustein einzuführen. Einen gänzlich neuen Weg beschritten *T. Bach et al.* bei den jüngsten Totalsynthesen von GE2270 A durch *H. M. Müller* und *O. Delgado*, sowie der Amythiamine C (**1c**) und D (**1d**) durch *C. Ammer*.^[76,78] Kernelement dieser Totalsynthesen bildeten regioselektive Kreuzkupplungen an polyhalogenierten Aromaten, die bereits in zahlreichen Vorarbeiten von *T. Bach et al.* beschrieben wurden.^[51-59]



Schema 5. Schlüsselschritte der Totalsynthese von GE2270 A durch *H. M. Müller* und *O. Delgado* I: Die regioselektive Zinkierung von 2,6-Dibrom-3-iodopyridin führte zum Zinkorganyl **19**. Dessen anschließende Umsetzung in einer *Negishi*-Kupplung mit **18** lieferte den Baustein **20**, der wiederum in einer weiteren *Negishi*-Kupplung regioselektiv zum Pyridinbaustein **22** umgesetzt werden konnte.^[76]

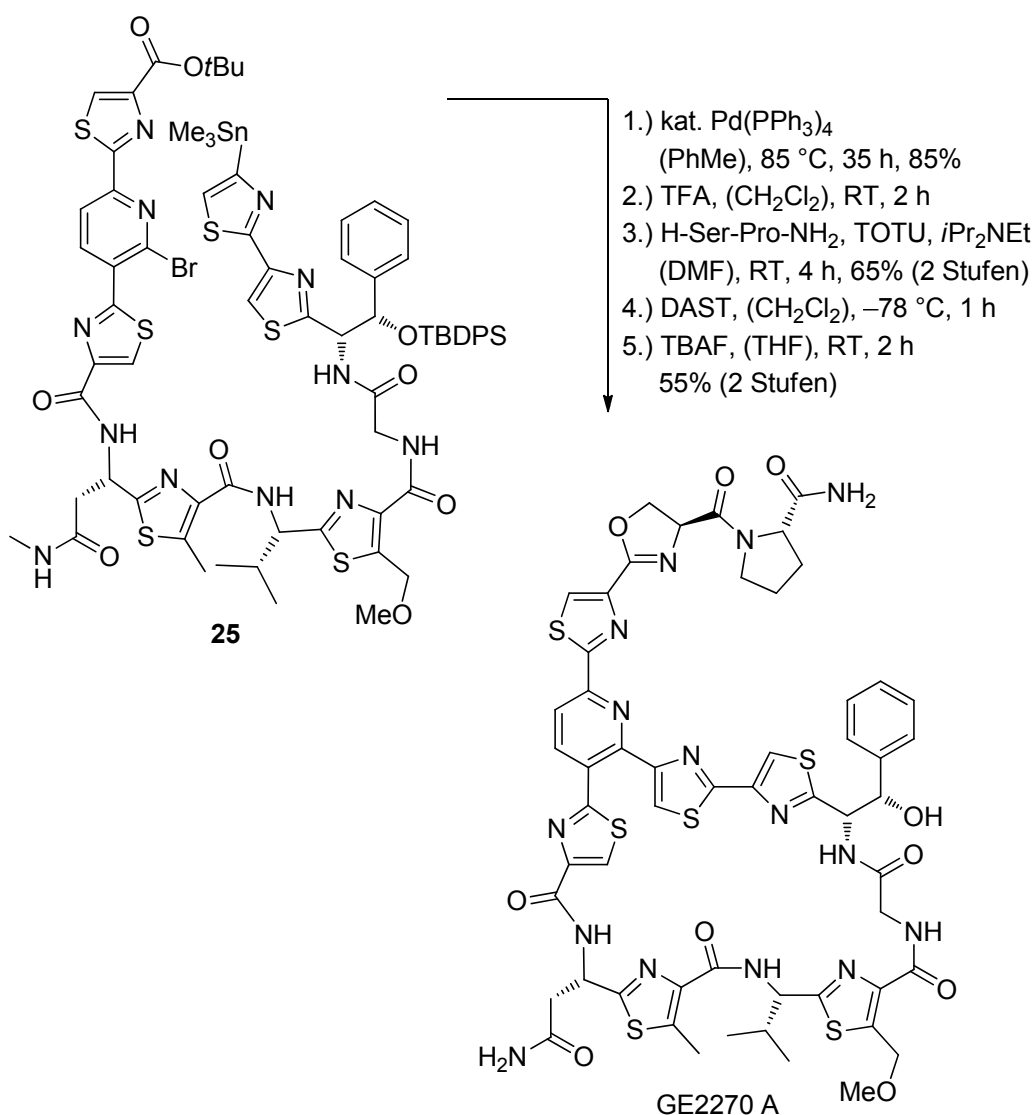
Aufbauend auf den Vorarbeiten von *G. Heckmann*, gelang hier bei der Synthese von GE2270 A eine regioselektive Zinkierung mit 2,6-Dibrom-3-iodpyridin. Das so erhaltene Zinkorganyl **19** wurde anschließend in einer *Negishi*-Kupplung mit dem Iodthiazolbaustein **18** umgesetzt (Schema 5). Mit dem so erhaltenen Dibrompyridin **20** gelang in einer weiteren *Negishi*-Kupplung die regioselektive Verknüpfung mit dem Zinkorganyl **21** in der 2-Position zum Pyridinbaustein **22**.^[76] Versuche, die letztgenannte Kreuzkupplung mit komplexer substituierten Zinkorganyle an Stelle von **21** durchzuführen, blieben erfolglos. Nach der Verseifung des Ethylesters zur Carbonsäure **23** wurde die Peptidbindung mit dem Bithiazolbaustein **24** geknüpft, was den Baustein **25** als Vorläufer für die Makrocyclisierung lieferte (Schema 6).



Schema 6. Schlüsselschritte der Totalsynthese von GE2270 A durch *H. M. Müller* und *O. Delgado* II: Der Baustein **25** als Vorläufer für die anschließende Cyclisierung wurde durch Peptidkupplung der Säure **23** mit dem Amin **24** erhalten.^[76]

Der Ringschluss mittels *Stille*-Kupplung zum Makrocyclus erfolgte mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator bei 85 °C in Toluol. Der Umsatz war nach

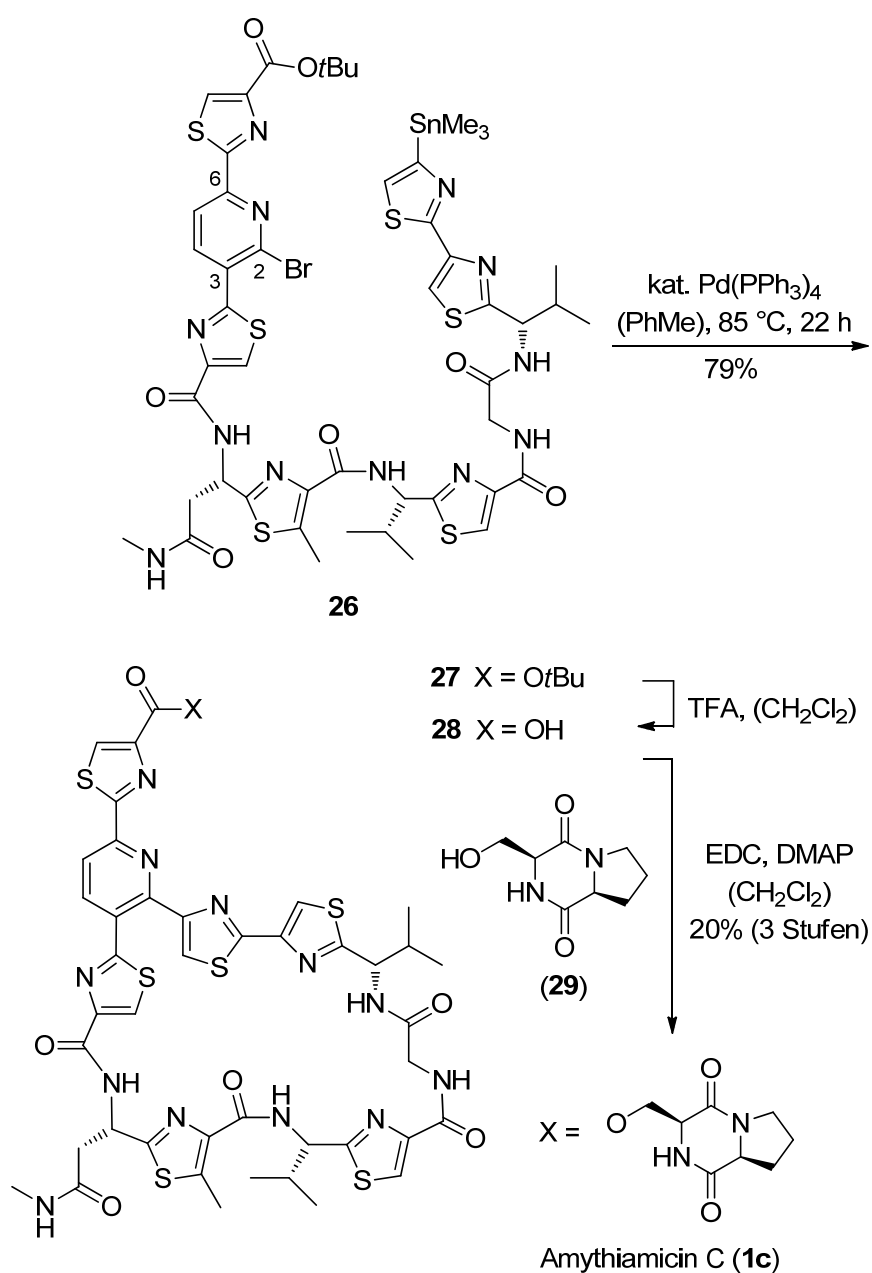
35 h vollständig und der Makrocyclus wurde mit einer Ausbeute von 85% erhalten. Bei der Kreuzkupplung entstandenes Triphenylphosphinoxid konnte allerdings säulenchromatographisch nicht abgetrennt werden. Dennoch gelangen die abschließenden Schritte der Totalsynthese von GE2270 A problemlos, und verbliebene Verunreinigungen wurden durch HPLC-Reinigung entfernt. Die Gesamtausbeute betrug 4.8% über 20 Stufen in der längsten linearen Sequenz.



Schema 7. Schlüsselschritte der Totalsynthese von GE2270 A durch *H. M. Müller* und *O. Delgado* III: Makrocyclisierung des Bausteins **25** durch eine *Stille*-Kupplung und Abschluss der Totalsynthese (TOTU = *O*-((Ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, DAST = Diethylaminoschwefeltrifluorid).^[76]

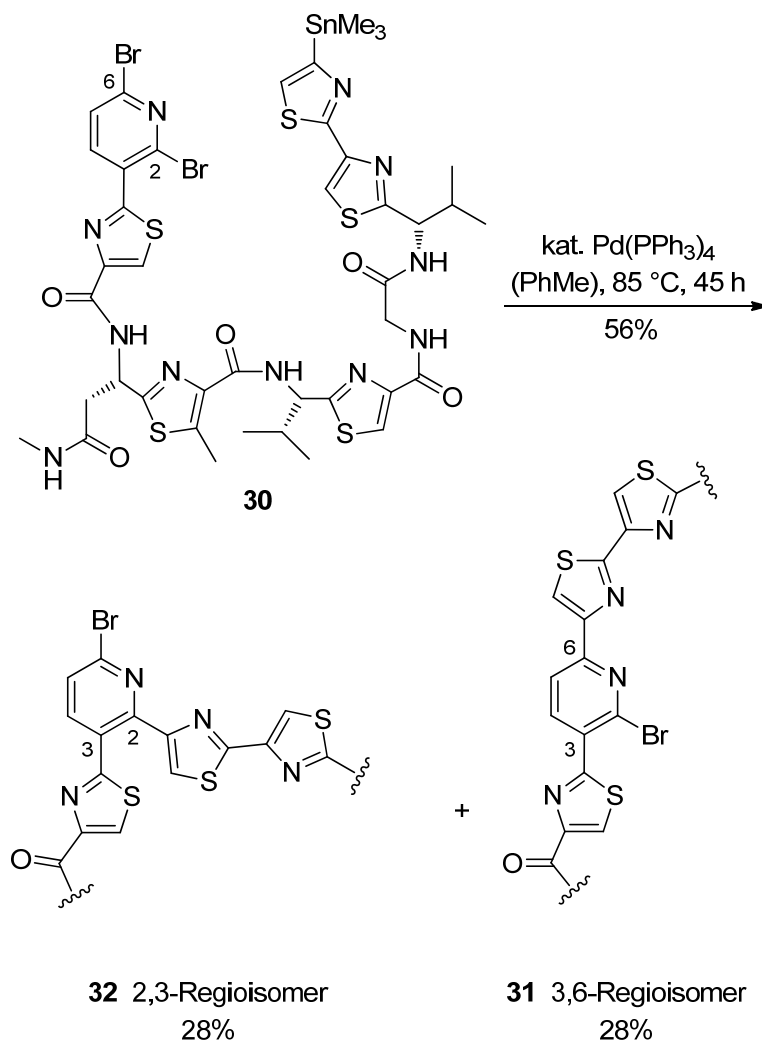
Die Synthese der Amythiamicine C (**1c**) und D (**1d**) durch *C. Ammer* baute auf den Vorarbeiten zu GE2270 A durch *H. M. Müller* und *O. Delgado* auf.^[78] Die Schlüsselschritte der Synthese von Amythiamicin C (**1c**) wurden in Analogie zu der oben vorgestellten Strategie bei GE2270 A durchgeführt. Die leichten Abweichungen

im Substitutionsmuster brachten dabei keine nennenswerten Nachteile mit sich. Die *Stille*-Makrocyclisierung zu **27** wurde unter nahezu identischen Bedingungen wie bei GE2270 A auch mit dem Stannan **26** durchgeführt (Schema 8). Den Abschluss der Synthese bildete schließlich, nach der Freisetzung der Säure **28**, eine *Steglich*-Veresterung mit dem Alkohol **29**. Reste von Triphenylphosphinoxid und des Alkohols **29** mussten durch HPLC-Reinigung abgetrennt werden. Auch bei der Synthese von Amythiamicin C (**1c**) gelang es wie schon bei GE2270 A nicht, den gesamten nördlichen Baustein in einer Kreuzkupplungsreaktion in der 6-Position des Pyridins einzuführen.



Schema 8. Abschließende Schritte der Totalsynthese von Amythiamicin C (**1c**) durch C. Ammer.^[78]

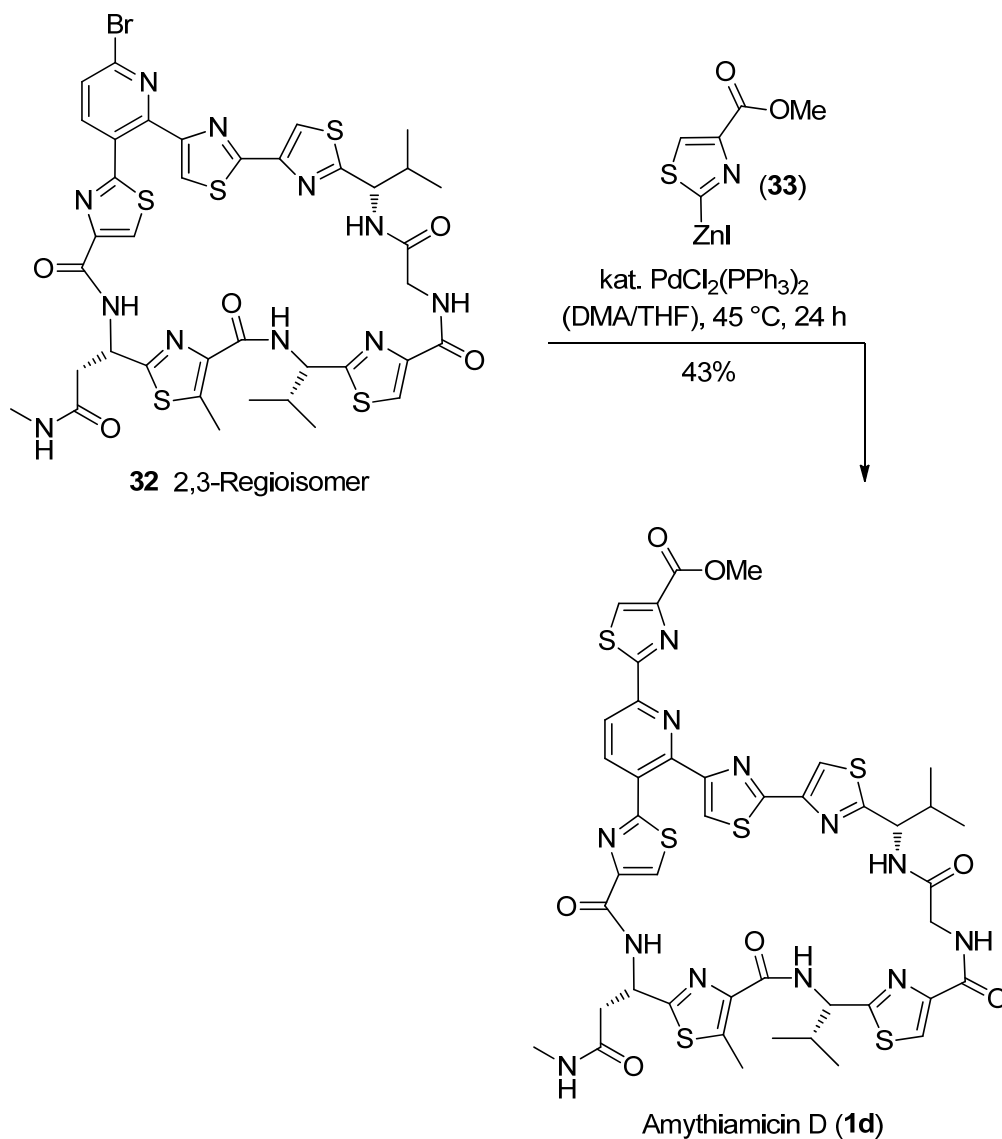
Basierend auf der Annahme von *K. C. Nicolaou*, dass viele Thiazolylpeptide die Tendenz zu einer „privilegierten Struktur“ zeigen, wurde bei der Synthese von Amythiamicin D (**1d**) versucht, die *Stille*-Makrocyclisierung vor der Kreuzkupplung mit dem Nordfragment durchzuführen, was die Differenzierung zwischen der 2- und der 6-Position am Pyridinkern des Bausteins (**30**) erforderte (Schema 9).^[78]



Schema 9. Versuch der regioselektiven *Stille*-Makrocyclisierung als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Amythiamicin D (**1d**).^[78]

Die optimierten Bedingungen, die auch bei den vorangegangenen Makrocyclisierungen verwendet wurden, führten aber lediglich zu einem 1/1-Gemisch der beiden Regioisomere. Der sterisch begünstigte Ringschluss zum 3,6-Regioisomer **31** konkurriert demnach erfolgreich mit dem Ringschluss zum gewünschten 2,3-Regioisomer **32**. Die Zuordnung der jeweiligen Konstitution erfolgte zunächst über die chemische Verschiebung der Protonen an C4 und C5 des Pyridins in den ¹H-NMR Spektren. Die weitere Umsetzung mit dem Zinkorganyl **33** in einer *Negishi*-Kreuzkupplung bestätigte

schließlich die korrekte Zuordnung, da nur die Reaktion mit dem 2,3-Regioisomer **32** zum Naturstoff Amythiamicin D (**1d**) führen konnte (Schema 10). Auch in diesem Fall mussten Rückstände von Triphenylphosphinoxid durch HPLC-Reinigung entfernt werden. Die Gesamtausbeute in der Totalsynthese von Amythiamicin D (**1d**) betrug 4.5% über zehn Stufen in der längsten linearen Sequenz.



Schema 10. Abschluss der Totalsynthese: Die finale *Negishi*-Kupplung des 2,3-Regioisomers **32** mit dem Zinkorganyl **33** führte direkt zum Naturstoff Amythiamicin D (**1d**).^[78]

1.3. Aufgabenstellung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Synthese neuartiger Thiazolylpeptide der allgemeinen Struktur **I** wie in Abbildung 11 dargestellt. Die in Abschnitt 1.2.2. diskutierten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen lieferten ein sehr klares Bild über den Beitrag der Substituenten R^1 , R^2 und R^3 zur Inhibierung des bakteriellen Elongationsfaktors Tu (EF-Tu).

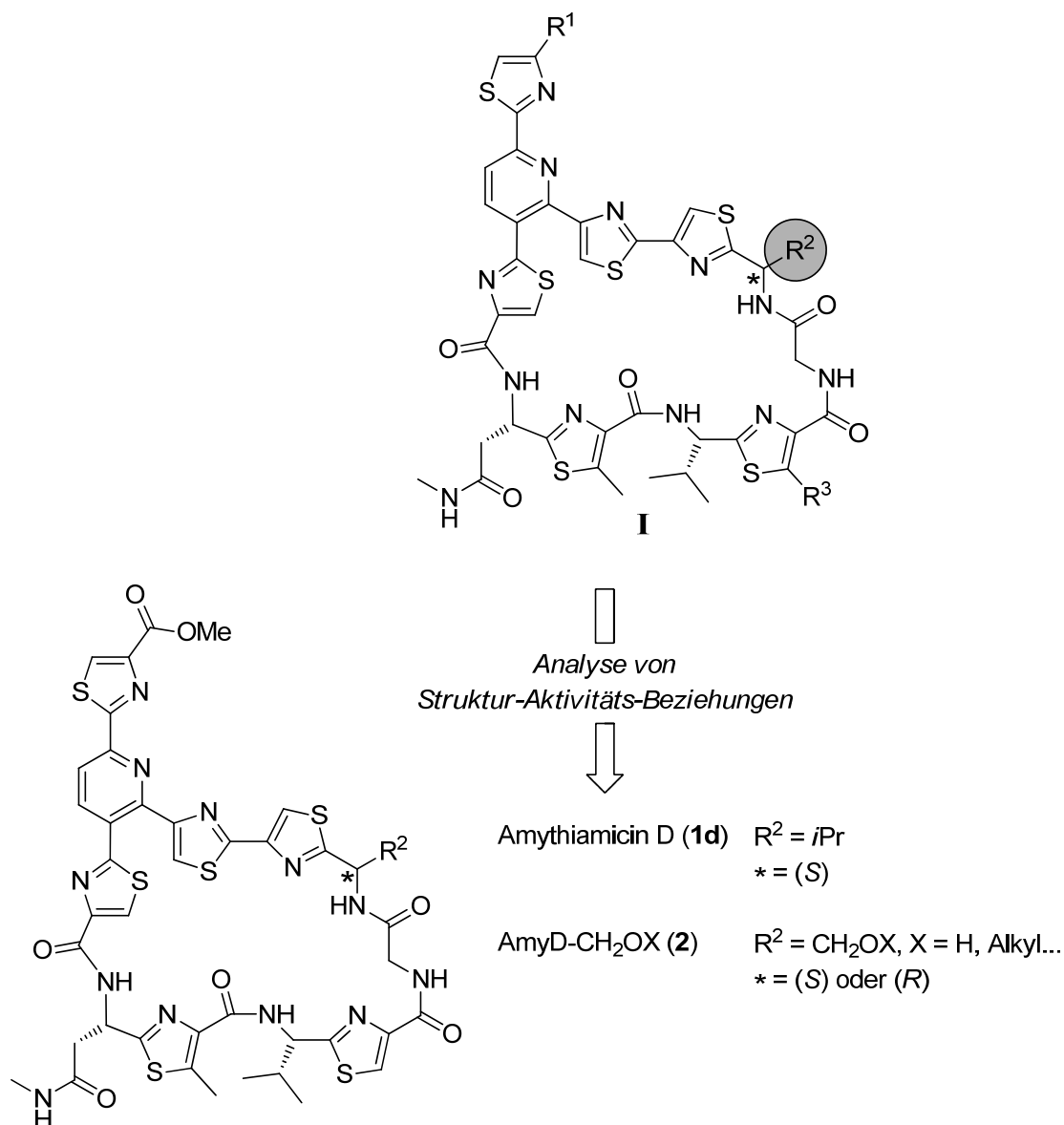


Abbildung 11. Allgemeine Struktur **I** der Thiazolylpeptide und daraus hervorgegangene Leitstruktur AmyD-CH₂OX (**2**) als Derivat des Naturstoffs Amythiamicin D (**1d**).

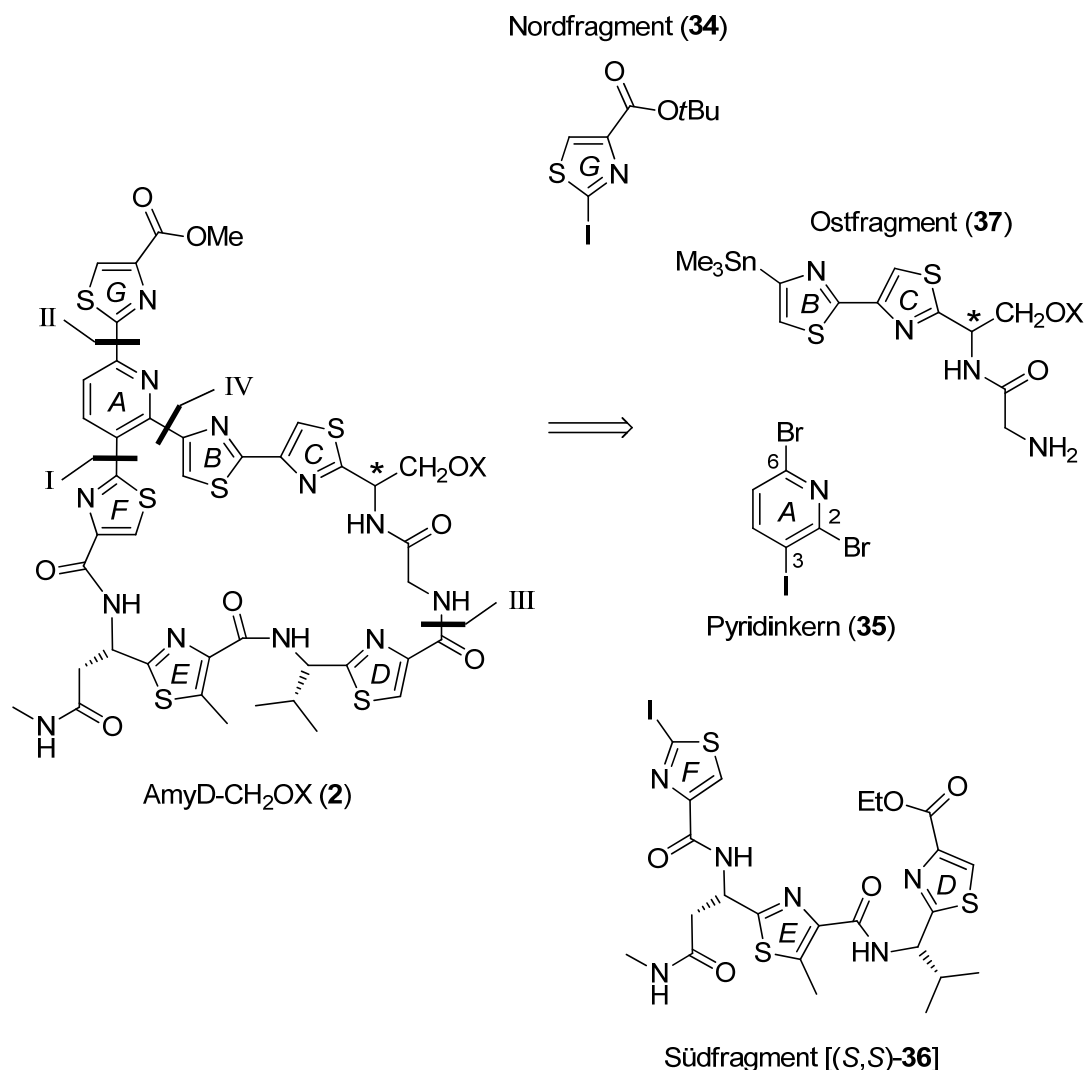
Die beiden Substituenten R^1 und R^2 erfüllen mit $R^1 = CO_2Me$ und $R^3 = H$ alle hinreichenden Bedingungen, um eine Bindung an EF-Tu zu gewährleisten und sollten zur Vergleichbarkeit im Rahmen dieser Studie beibehalten werden. Die Suche nach

einer neuen Leitstruktur konzentrierte sich deshalb auf den Substituenten R^2 . Die Einführung einer Hydroxymethylgruppe (d. h. $R^2 = CH_2OX$, $X = H$) würde die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zu Asp²¹⁶ ermöglichen (vgl. Diskussion zu Abbildung 9), wie sie für GE2270 A bereits beschrieben wurde, im Fall der Isopropylgruppe von Amythiamicin D (**1d**) aber nicht möglich ist. Sie würde zum anderen aber auch eine einfache weitere Derivatisierung, beispielsweise zu $X = \text{Alkyl}$, gewährleisten. Die daraus resultierende Leitstruktur AmyD- CH_2OX (**2**) stellt letztlich ein Derivat des Naturstoffs Amythiamicin D (**1d**) dar. Der Fokus dieser Arbeit sollte zunächst auf das Derivat mit der freien Hydroxygruppe ($X = H$) gerichtet sein.

Die Plausibilität der Leitstruktur AmyD- CH_2OX (**2**) sollte durch biologische Studien belegt werden. So sollte auch die Änderung der Konfiguration an der mit ★ markierten Position von der natürlichen (*S*)- hin zur unnatürlichen (*R*)-Konfiguration weitere Hinweise auf die Rolle des neuen Substituenten R^2 liefern.

1.4. Synthesestrategie

In Analogie zu den Vorarbeiten von *T. Bach et al.* sollten die Synthesen der Naturstoffderivate AmyD-CH₂OX (**2**) durch regioselektive Kreuzkupplungen möglich sein (Schema 11). Die Strategie entspricht in weiten Teilen der Synthese von GE2270 A durch *H. M. Müller* und *O. Delgado* sowie der Synthese von Amythiamicin C (**1c**) durch *C. Ammer*.^[76,78]



Schema 11. Retrosynthetische Analyse der Leitstruktur AmyD-CH₂OX (**2**): Die Strategie ist analog zu den Synthesen von GE2270 A und Amythiamicin C (**1c**).

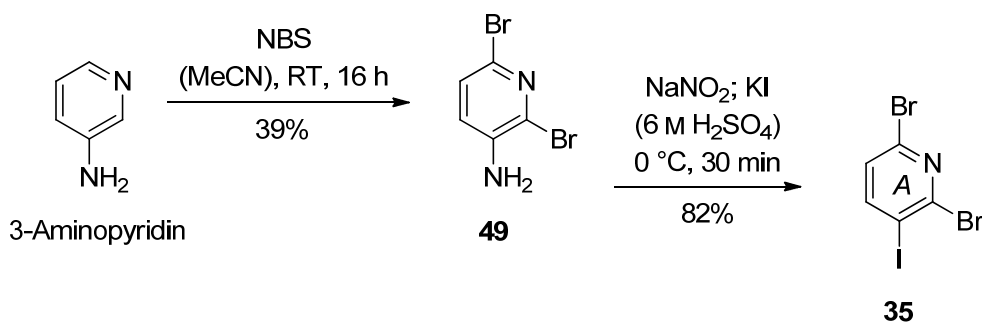
In den Schlüsselschritten I und II sollten durch *Negishi*-Kreuzkupplungen das Südfragment (*S,S*)-**36** und das Nordfragment **34** regioselektiv mit dem Pyridinkern **35** verknüpft werden. Um die Orthogonalität der Schutzgruppen zu gewährleisten, sollte das Nordfragment zunächst als *tert*-Butylester eingeführt werden. In Schritt III sollte anschließend die Verknüpfung mit verschiedenen neuartigen Ostfragmenten (**37**) durch

eine Peptidkupplung erfolgen. Schlüsselschritt IV sollte letztlich die Makrocyclisierung durch eine *Stille*-Kreuzkupplung ermöglichen. Eine Umesterung zum Methylester im Nordteil sollte dann den Abschluss der Synthese des jeweiligen Hydroxymethyl-Derivats (**2**) von Amythiamicin D (**1d**) darstellen.

1.5. Ergebnisse und Diskussion

1.5.1. Synthese des Pyridinkerns (Ring A)

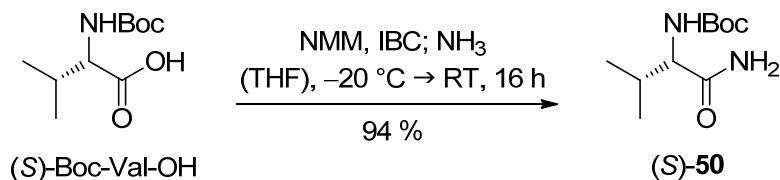
Die Synthese des Pyridinkerns (Ring A) erfolgte ausgehend von 3-Aminopyridin in zwei Stufen (Schema 12). Im ersten Schritt erfolgte die Bromierung zu 3-Amino-2,6-dibrompyridin (**49**). Die anschließende Einführung des Halogensubstituenten wurde durch die Überführung von **49** in das entsprechende Diazoniumsalz und dessen Substitution mit Kaliumiodid durchgeführt, was den gesuchten Pyridinbaustein **35** in 82% Ausbeute lieferte.^[60]



Schema 12. Darstellung des zentralen Pyridinbausteins **35** (Ring A) ausgehend von 3-Aminopyridin.

1.5.2. Synthese des Südfragments (Ringe D-F)

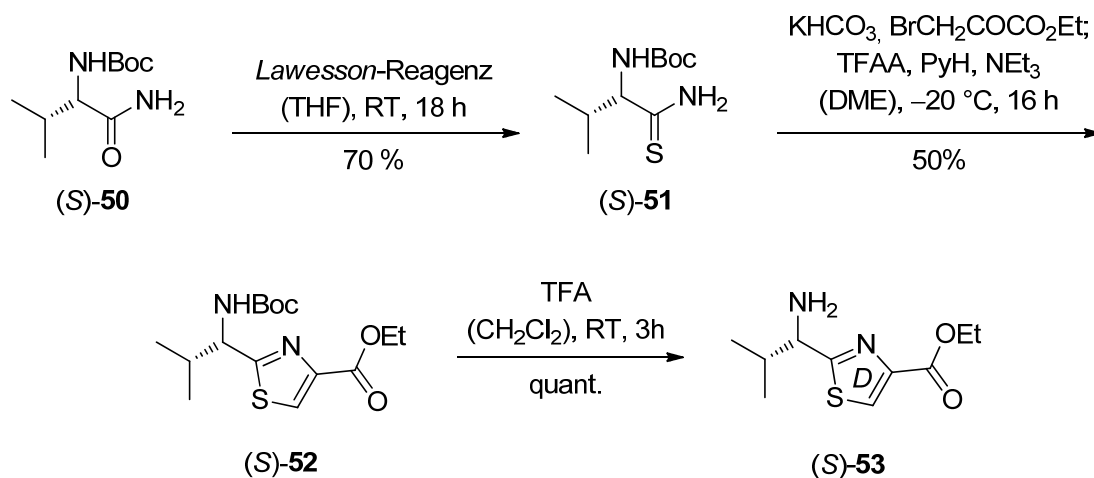
Das Südfragment (*S,S*)-**36** besteht aus drei über Peptidbindungen verknüpften Thiazolbausteinen. Ring D des Südfragments wurde ausgehend von *N*-Boc-geschütztem L-Valin synthetisiert (Schema 13). Dieses wurde in das gemischte Anhydrid überführt und mit Ammoniak abgefangen, was das Amid (*S*)-**50** in 94% Ausbeute lieferte.



Schema 13. Darstellung des Amids (*S*)-**50** aus dem natürlichen *N*-Boc-geschützten L-Valin.

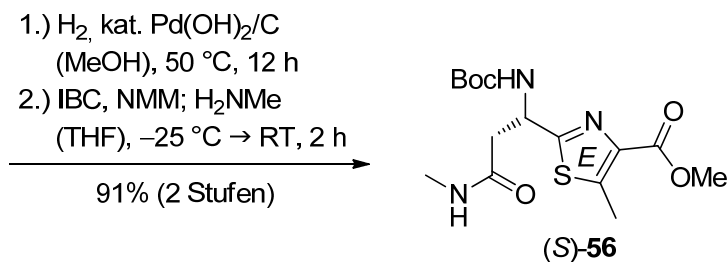
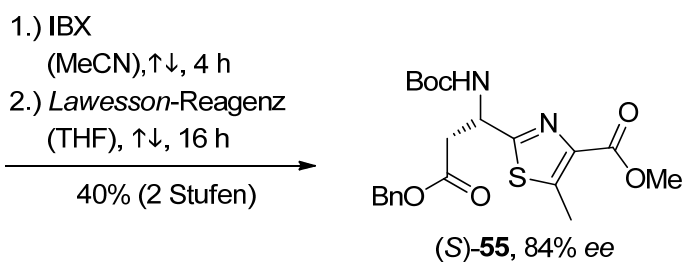
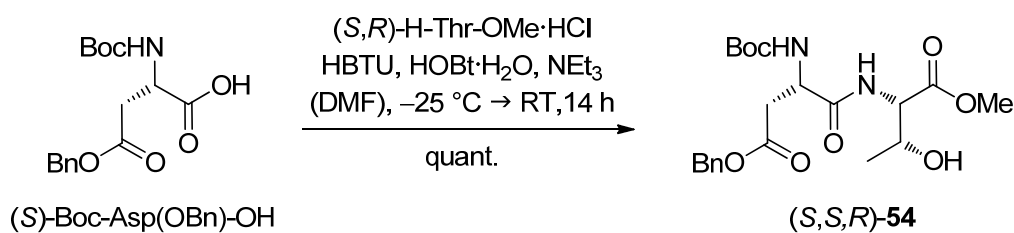
Durch weitere Umsetzung mit dem *Lawesson*-Reagenz wurde daraus das entsprechende Thioamid (*S*)-**51** erhalten (Schema 14).^[61] Die im Anschluss erfolgte Cyclisierung zum Thiazol (*S*)-**52** in einer *Hantzsch*-Reaktion verlief racemisierungsfrei mit Ethylbrompyruvat und Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) in Dimethoxyethan. Nach der Abspal-

tung der Boc-Schutzgruppe wurde daraus in quantitativer Ausbeute das freie Amin (*S*)-**53** erhalten.



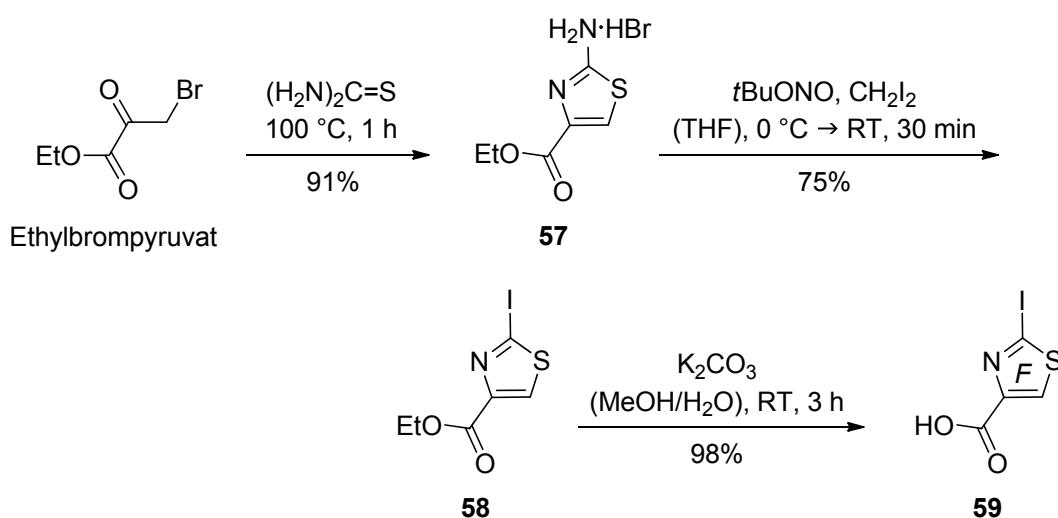
Schema 14. Abschluss der Synthese von Ring D des Südfragments. Die Cyclisierung in einer *Hantzsch*-Reaktion zum Thiazol (*S*)-**52** verlief racemisierungsfrei.

Den Auftakt zur Synthese von Ring E als zweitem Baustein bildete die Peptidkupplung zwischen (*S*)-Boc-Asp(OBn)-OH und (*S,R*)-H-Thr-OMe·HCl mit HBTU (Schema 15).



Schema 15. Synthese von Ring E des Südfragments. Die Cyclisierung zum Thiazol (*S*)-**55** verlief mit 84% *ee* nicht völlig racemisierungsfrei (HBTU = *O*-Benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat).

Dabei wurde in quantitativer Ausbeute das Dipeptid (*S,S,R*)-**54** erhalten. Der Ringchluss zum Thiazol (*S*)-**55** erfolgte nach der Methode von *S. Gabriel* durch Oxidation des sekundären Alkohols mit IBX und der anschließenden Umsetzung mit dem *Lawesson*-Reagenz. Bei dieser Reaktion trat, wie bereits durch *C. Ammer* beschrieben, eine partielle Racemisierung auf (84% *ee*).^[78] Die abschließende hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters und die Umsetzung zum Amid lieferte den fertigen Ring E (*S*)-**56**. Die Synthese von Ring F, dem dritten Bausteins des Südfragments, gelang wieder über eine *Hantzsch*-Reaktion (Schema 16). Die Kondensation von Ethylbrompyruvat mit Thioharnstoff lieferte hier das Thiazol **57** in 91% Ausbeute.

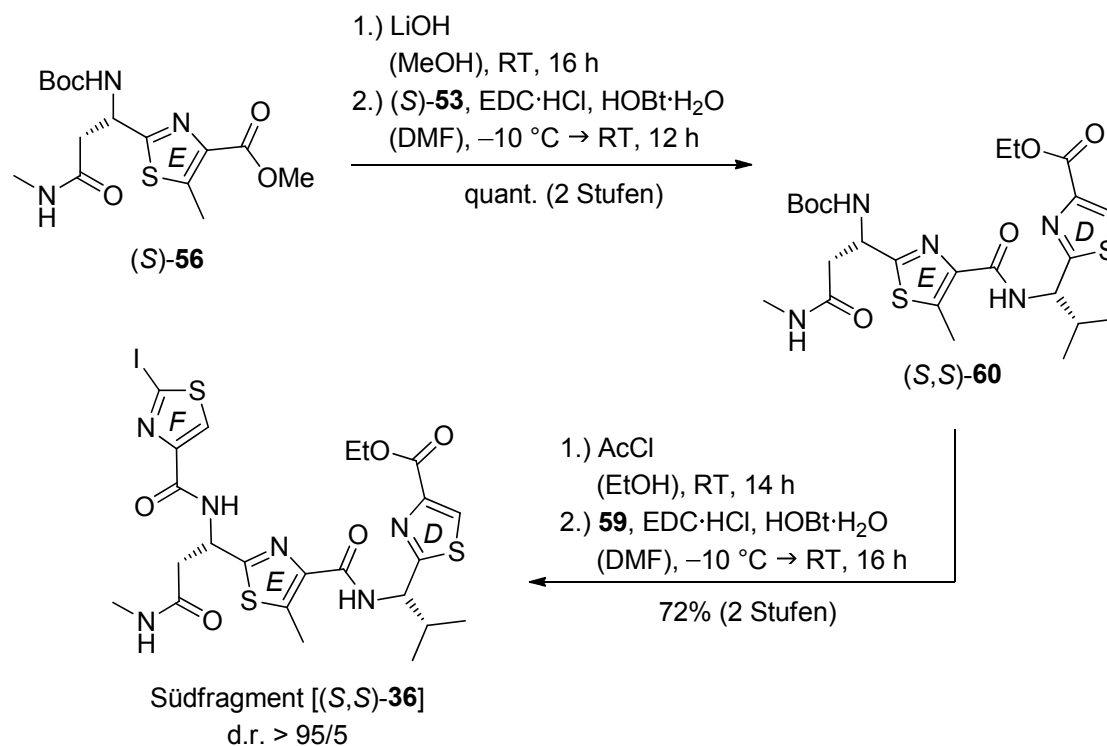


Schema 16. Synthese von Ring F des Südfragments.

Die weitere Umsetzung zum Iodthiazol **58** durch Substitution und die abschließende Verseifung mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol führten schließlich zur freien Säure **59**.

Zur Verknüpfung der oben beschriebenen Ringe D-F zum Südfragment wurde zunächst der Thiazolbaustein (*S*)-**56** verseift und anschließend mit dem Amin (*S*)-**53** in einer Peptidkupplung umgesetzt (Schema 17). Der Baustein (*S,S*)-**60** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten. Für die Verknüpfung mit dem Ring F musste zunächst die Boc-Schutzgruppe abgespalten werden, was durch die Behandlung von (*S,S*)-**60** mit ethanolischer Chlorwasserstofflösung gelang. Letztere wurde *in situ* durch Zutropfen von Acetylchlorid in Ethanol hergestellt. Die anschließende Kupplung mit der Thiazolcarbonäure **59** lieferte das Südfragment (*S,S*)-**36** mit einem d.r. > 95/5 in einer Ausbeute von 72%, was schließlich dessen Synthese im Multigrammaßstab ermög-

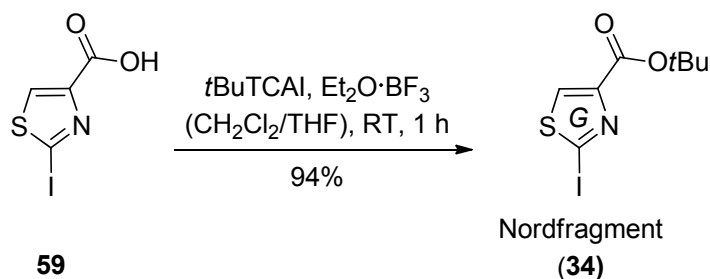
lichte und die Reproduzierbarkeit der von *C. Ammer* beschriebenen Synthese dieses Bausteins belegte.^[78] Auf dieser Stufe gelang es, das Minderdiastereomer (*R,S*)-**36** säulenchromatographisch abzutrennen. Dessen Bildung ist auf die Verwendung des oben beschriebenen, nicht enantiomerenreinen Bausteins (*S*)-**56** in der Kupplung zum Dithiazol (*S,S*)-**60** zurückzuführen.



Schema 17. Fertigstellung des Südfragments (*S,S*)-**36**: Durch die Verwendung des nicht enantiomerenreinen Bausteins (*S*)-**56** konnte das nach der Kupplung mit der Iodthiazolcarbonsäure **59** erhaltene, unerwünschte Diastereomer (*R,S*)-**36** säulenchromatographisch abgetrennt werden.

1.5.3. Synthese des Nordfragments (Ring G)

Die Synthese des Nordfragments erfolgte ausgehend von der Thiazolcarbonsäure **59** nach einer ebenfalls von *C. Ammer* entwickelten Vorschrift (Schema 18).^[78]

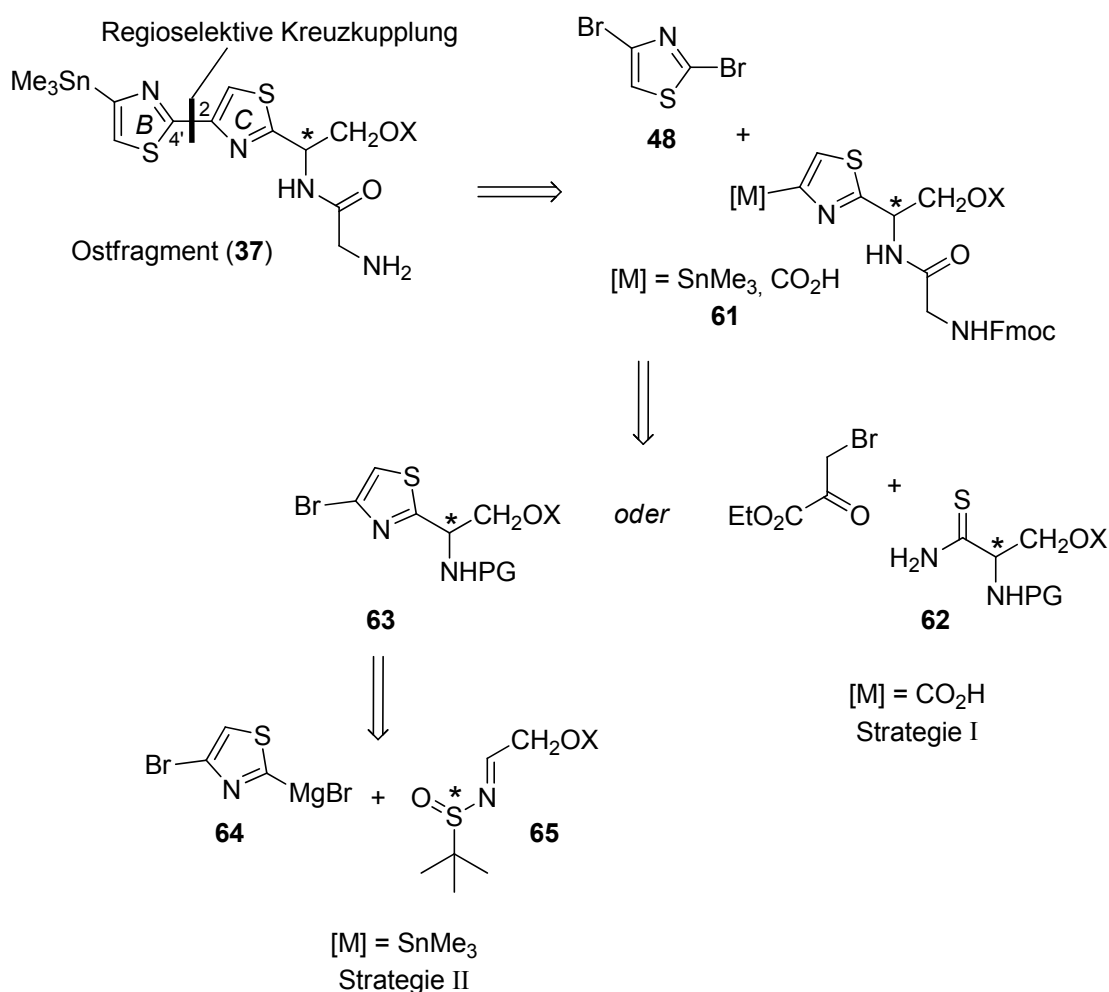


Schema 18. Veresterung der Thiazolcarbonsäure **59** zum Nordfragment **34**.

Die Veresterung der Thiazolcarbonsäure **59** mit 2,2,2-Trichloracetimidäure-*tert*-butylester (*t*BuTCAI) und Bortrifluorid als Katalysator lieferte den *tert*-Butylester **34** in einer Ausbeute von 94%.

1.5.4. Synthese neuartiger Ostfragmente (Ringe B und C)

Als Zugang zu den neuartigen Ostfragmenten (**37**) kamen zwei Synthesestrategien in Betracht (Schema 19). Die Knüpfung der C,C-Bindung zur 2,4'-Bithiazoleinheit sollte über eine regioselektive Kreuzkupplung mit 2,4-Dibromthiazol (**48**) erfolgen.

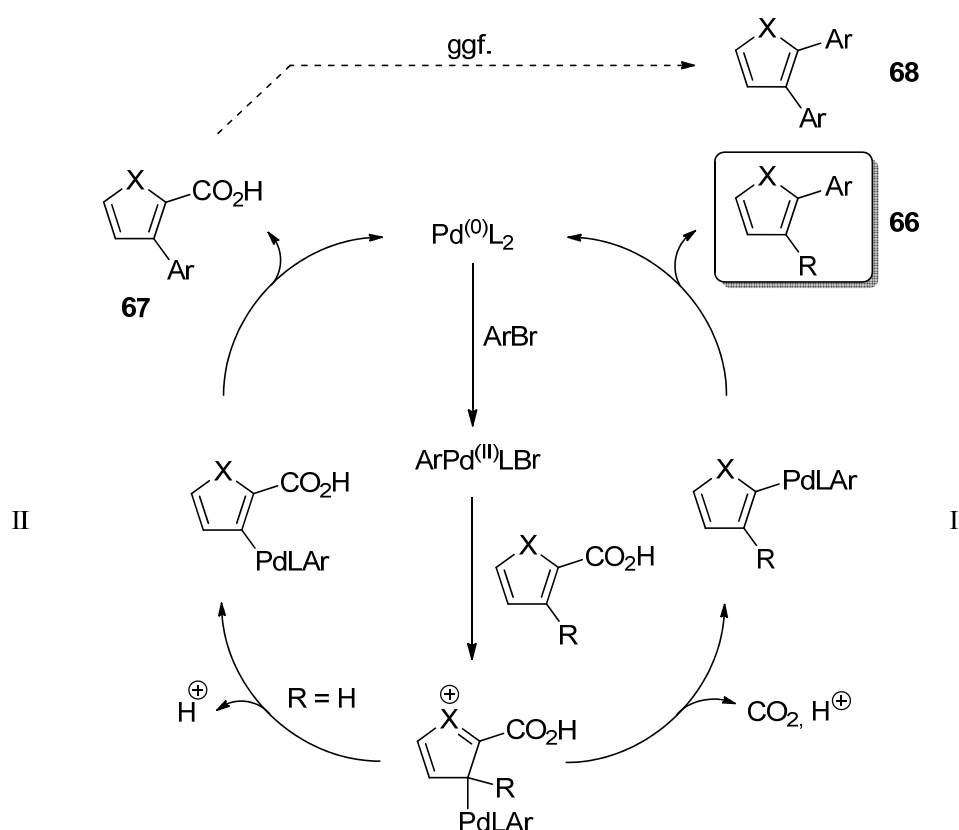


Schema 19. Mögliche Synthesestrategien als Zugang zu den neuartigen Ostfragmenten (**37**) über regioselektive Kreuzkupplungen (PG = Schutzgruppe, [M] = allg. zur Transmetallierung auf Palladium befähigte Gruppe).

Dieser Schnitt führte in der retrosynthetischen Analyse zum Thiazolbaustein **61** als Kupplungspartner. Der Rest [M] bezeichnet hierbei eine allgemeine, zur Transmetallierung auf Palladium befähigte, funktionelle Gruppe. In Strategie I sollte mit [M] = CO₂H eine decarboxylierende, d. h. durch Abspaltung von Kohlenstoffdioxid

eingeleitete Kreuzkupplung zum Tragen kommen. Das benötigte Substrat **61** sollte wiederum aus dem Thioamid **62** zugänglich sein. Strategie II hingegen greift mit $[M] = \text{SnMe}_3$ auf eine *Stille*-Kreuzkupplung zurück und führt zum Thiazol-Baustein **63**, der durch eine diastereoselektive Addition der *Grignard*-Verbindung **64** an ein chirales Sulfinamid (**65**) zugänglich gemacht werden sollte.

Bei den Studien zur Synthese des Bithiazols **37** wurde zunächst Strategie I verfolgt. Die im Schlüsselschritt vorgesehene, decarboxylierende Kreuzkupplung beruht auf Arbeiten zu decarboxylierenden Kupplungsreaktionen im Allgemeinen, worunter die im Jahr 2002 von *A. G. Myers et al.* vorgestellte *Heck*-Reaktion eine der ersten war.^[62] Ihnen gelangen damit beispielsweise in exzellenten Ausbeuten die Kupplung von substituierten Benzoesäuren mit Acrylsäureestern. Etwas später publizierten *P. Forgiione, F. Bilodeau et al.* die Kreuzkupplung von heteroaromatischen Carbonsäuren mit verschiedenen Arylbromiden.^[63]

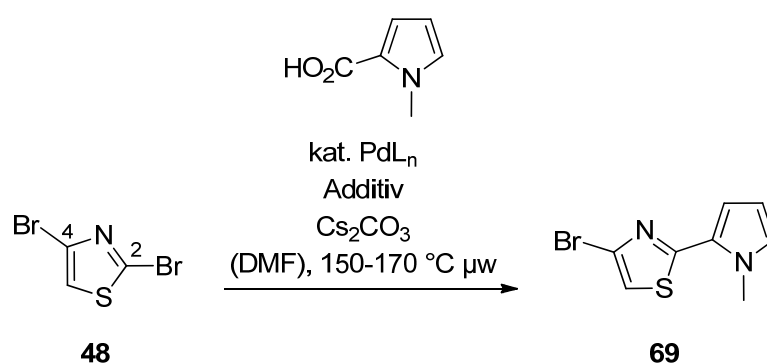


Schema 20. Mechanistischer Vorschlag zur decarboxylierenden Kreuzkupplung mit heterocyclischen Carbonsäuren ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{NMe}$).^[63]

Die Autoren schlagen dabei zwei konkurrierende Reaktionswege vor (Schema 20). Der bevorzugte Reaktionspfad I verläuft über die Addition des elektrophilen $\text{Pd}^{(II)}$ -Inter-

mediats an die 3-Position des Heterocyclus. Anschließend erfolgt eine C3,C2-Wanderung des Palladiums unter Abspaltung von Kohlendioxid. Nach der reduktiven Eliminierung unter Rückbildung von PdL₂ wird schließlich das erwartete Produkt **66** erhalten. Für den Fall R = H wird jedoch ein konkurrierender Reaktionspfad II beobachtet, der nach Abspaltung des Protons und reduktiver Eliminierung zum Nebenprodukt **67** führt. Das Nebenprodukt kann erneut in den Katalysezyklus eintreten und über den Reaktionsweg I zum 2,3-biarylierten Produkt **68** weiterreagieren. Die Bildung dieses unerwünschten Nebenprodukts erklärt auch die in einigen Fällen dokumentierten schlechten Ausbeuten bei der Verwendung unsubstituierter Carbonsäuren.

Als Nukleophil in den Studien zur Optimierung der Kupplungsbedingungen benutzten die Autoren *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure. Anhand dieser Verbindung sollte in der hier vorliegenden Arbeit zunächst überprüft werden, ob eine durch Decarboxylierung eingeleitete Kreuzkupplung mit 2,4-Dibromthiazol (**48**) regioselektiv in der 2-Position verläuft und zum gezeigten Biaryl **69** führt (Schema 21).



Schema 21. Testsystem zur regioselektiven decarboxylierenden Kreuzkupplung von *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure mit 2,4-Dibromthiazol (**48**) als Elektrophil.

Einige der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente mit dem in Schema 21 gezeigten Testsystem sind exemplarisch in Tabelle 2 aufgeführt. Die von *P. Forgone* und *F. Bilodeau* genannten Bedingungen führten bei deren Anwendung auf das Testsystem tatsächlich zum gewünschten Biaryl **69**, die Ausbeute lag allerdings bei lediglich 8% (Eintrag 1). Das Kupplungsprodukt **69** wurde vollständig charakterisiert, wodurch belegt werden konnte, dass die Kreuzkupplung regioselektiv in der 2-Position des Elektrophils **48** erfolgt. Die Verwendung von drei an Stelle von zwei Äquivalenten der Carbonsäure wirkte sich nachteilig auf den Reaktionsverlauf aus (Eintrag 2). Die Bildung von **69** wurde nicht beobachtet. Stattdessen wurden erhebliche Mengen des *n*-Butylesters der *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure isoliert. Ohne Zusatz von Tetrabutylammoniumchloridmonohydrat (TBACl·H₂O), auf dessen Anwesenheit die Bildung des

n-Butylesters zurückgeführt werden kann, wurden in einem weiteren Ansatz 9% des gewünschten Produkts **69** isoliert (Eintrag 3). Bei Verwendung von unterstöchiometrischen Mengen des Additivs gelang es, das Biaryl **69** mit einer Ausbeute von 29% zu isolieren (Eintrag 4). Dennoch wurde auch in diesem Fall die Bildung des *n*-Butylesters beobachtet und weitere Optimierungsversuche blieben ohne Erfolg. Der Wechsel des Katalysators unter Beibehaltung der Bedingungen aus Eintrag 4 erwies sich ebenfalls als wenig erfolgreich (Einträge 5 und 6). Bei der Verwendung von Pd₂(dba)₃ wurden so lediglich 17% des gewünschten Produkts **69** erhalten. Die Analyse des Rohprodukts mittels GC-MS zeigte, dass es unter diesen Bedingungen zu einer zweiten Kupplung in der 4-Position des Elektrophils gekommen war. Die Absenkung der Tempertaur auf 150 °C verhinderte diese Nebenreaktion nur teilweise, und die Ausbeute an **69** stieg deshalb nur leicht auf 21%.

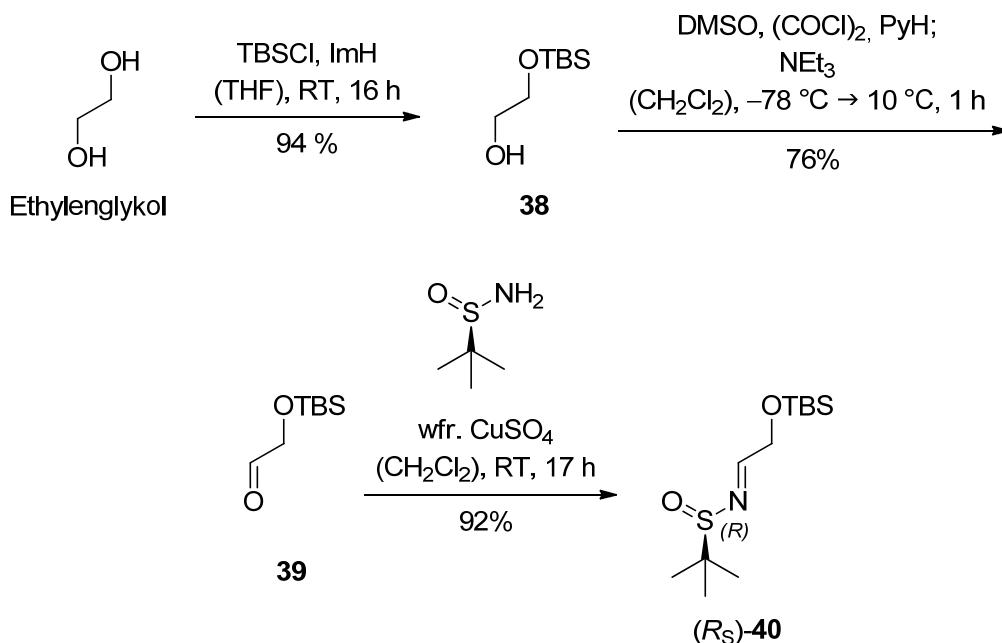
Tabelle 2. Ergebnisse der decarboxylierenden Kreuzkupplung mit dem in Schema 21 gezeigten Testsystem; ^a Iso- lierte Ausbeute, ^b Literaturbedingungen (dba = Dibenzylidenacetone, TBACl = Tetrabutylammoniumchlorid).

#	ArCO ₂ H (Äq.)	PdL _n (%)	Additiv (Äq.)	Cs ₂ CO ₃ (Äq.)	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%] ^a
1 ^b	2.0	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (5)	TBACl·H ₂ O (1.0)	1.5	170	8	8
2	3.0	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (5)	TBACl·H ₂ O (1.5)	2.0	170	8	0
3	2.0	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (5)	-	1.5	170	8	9
4	2.0	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (5)	TBACl·H ₂ O (0.1)	1.5	170	8	29
5	2.0	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	TBACl·H ₂ O (0.1)	1.5	170	8	17
6	2.0	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	TBACl·H ₂ O (0.1)	1.5	150	8	21
7	2.0	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	TBACl·H ₂ O (0.1)	1.5	170	8	0

Bei Verwendung von Pd(PPh₃)₄ als Katalysator wurde unter den im Übrigen mit Eintrag 4 identischen Bedingungen keine Reaktion beobachtet (Eintrag 7). Neben dem beschriebenen *n*-Butylester wurde in vielen Fällen auch 4-Bromthiazol – das Produkt einer Hydrodebromierung des Elektrophils **48** – als Nebenprodukt identifiziert. Hinzu kamen in allen Fällen nicht unerhebliche Mengen eines schwarzen Niederschlags, bei dem es sich vermutlich um ein Polymerisationsprodukt von *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure handelt. Zusammenfassend war es nach einigen Optimierungsversuchen gelungen, die Ausbeute des gewünschten Kupplungsprodukts **69** auf 29% zu steigern. Weitere Verbesserungen konnten jedoch nicht erzielt werden. Eine Änderung der Verhältnisse

der Reaktanden hätte etwaige Nebenreaktionen verhindern können, erschien aber im Hinblick auf die geplante Synthese und Komplexität der darin einzusetzenden Bausteine wenig sinnvoll.

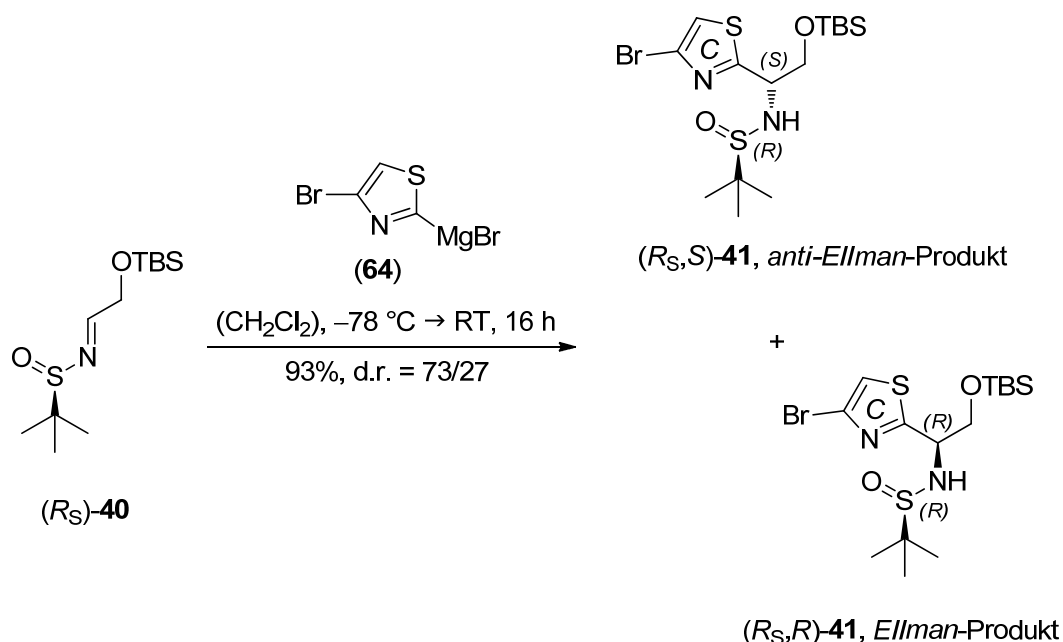
Nachdem die Testreaktion für Strategie I wenig erfolgversprechend verlief, wurde Strategie II in Betracht gezogen (vgl. Schema 19). Der Aufbau des Thiazols **63** sollte demnach durch die diastereoselektive Addition der *Grignard*-Verbindung **64** an ein chirales Sulfinamid (**65**) erfolgen. Die Verwendung chiraler Sulfinamide in diastereoselektiven Additionsreaktionen an Imine geht im Wesentlichen auf die Arbeiten von *J. A. Ellman et al.* zurück.^[64,65] Die Auxiliare lassen sich als Sulfin säuremethylester in einer sauren Methanolyse wieder abspalten.^[66] Wie in Abschnitt 1.3. erwähnt, richtete sich der Fokus beim Aufbau eines neuartigen Ostfragments (**37**) zunächst auf die Synthese des Derivats mit der freien Hydroxygruppe (X = H, vgl. hierzu auch Abbildung 11), das aus der Entschützung des entsprechenden Silylethers (X = SiR₃) zugänglich sein sollte. Den Auftakt zur Synthese des in diesem Fall benötigten Sulfinamids (*R*_S)-**40** bildete deshalb die Schützung von Ethylenglykol als Monosilylether mit TBSCl und Imidazol als Base (Schema 22).



Schema 22. Von Ethylenglykol ausgehende Synthese des chiralen Sulfinamids (*R*_S)-**40**.

Der Silylether **38** wurde anschließend in einer *Swern*-Oxidation in den Aldehyd **39** überführt. Dessen Kondensation mit dem mittlerweile kommerziell erhältlichen (*R*_S)-(+)-2-Methyl-2-propansulfinamid lieferte mit wasserfreiem Kupfer(II)-sulfat in

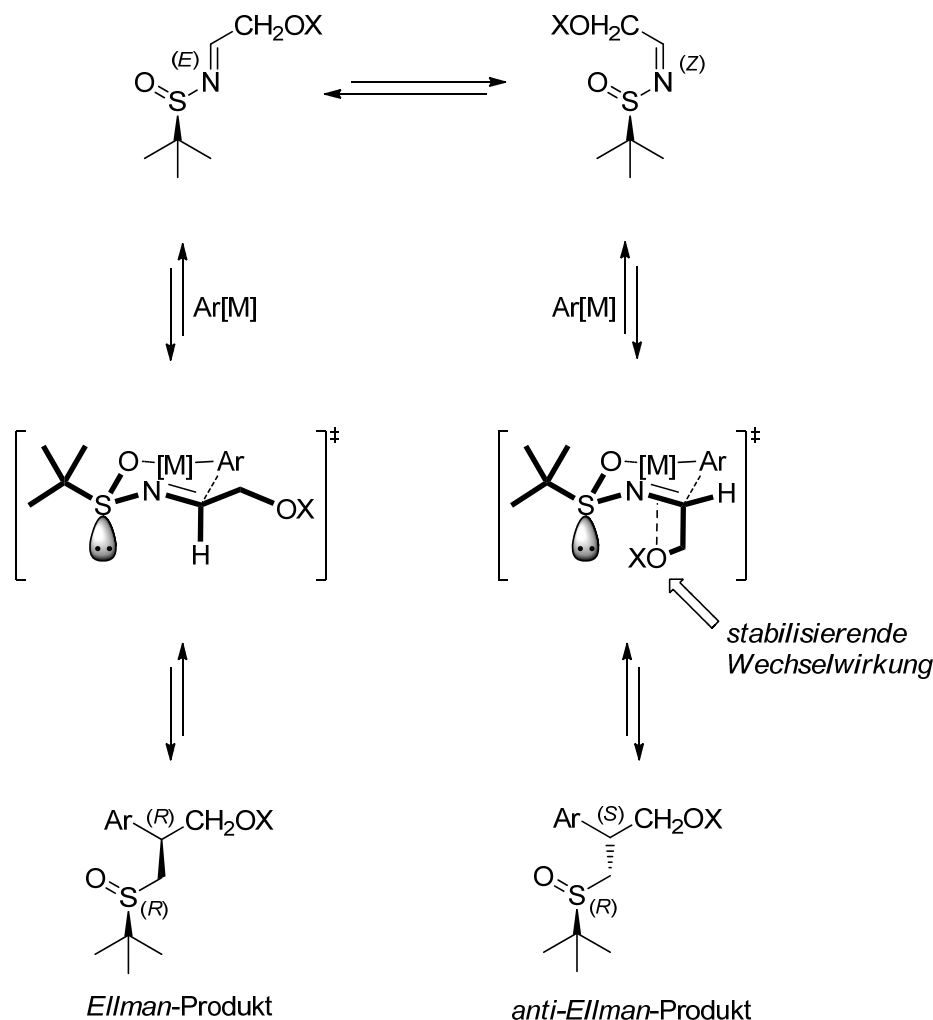
Dichlormethan das gewünschte Sulfinamid (R_S)-**40** in 92% Ausbeute. Die anschließende Addition der *Grignard*-Verbindung **64** führte mit einer passablen Diastereoselektivität von d.r. = 73/27 zum gezeigten Thiazolbaustein **41** (Schema 23).



Schema 23. Diastereoselektive *Ellman*-Addition mit dem Sulfinamid (R_S)-**40**.

Die Darstellung der *Grignard*-Verbindung **64** erfolgte als Lösung in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Diethylether, die bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung des Sulfinamids in Dichlormethan getropft wurde. Übereinstimmend mit den Studien von *C. Ammer* hatte das Verhältnis von Dichlormethan zu den etherischen Lösungsmitteln einen entscheidenden Einfluss auf die Diastereoselektivität. So konnte im ersten Versuch bei einem Verhältnis von 6:1 keine Selektivität festgestellt werden. Die angegebene Diastereoselektivität von d.r. = 73/27 ließ sich bei einem Verhältnis der Lösungsmittel von 14:1 erzielen. Eine weitere Erhöhung des Anteils an Dichlormethan ist in der Praxis nur durch Verdünnung der Reaktionslösung realisierbar, was dann allerdings mit einer nur unvollständigen Reaktion einhergeht. Entgegen den Beobachtungen in den Synthesen der Amythiamicine (**1**) durch *C. Ammer* liefert die diastereoselektive Addition von **64** an das Sulfinamid (R_S)-**40** bevorzugt das *anti-Ellman*-Produkt (R_S,S)-**41**. Erklärt werden kann diese Beobachtung anhand einer vorgelagerten *E/Z*-Isomerisierung der C,N-Doppelbindung des Substrats (R_S)-**40**. Dies führt formal zu einer Addition aus dem entgegengesetzten diastereotopen Halbraum. Die erwähnte *E/Z*-Isomerisierung führt – und zwar nur im Fall des (*Z*)-Imins – zu einer Stabilisierung des Übergangszustands im Additionsschritt, was letztlich unter kinetischer Kontrolle zum

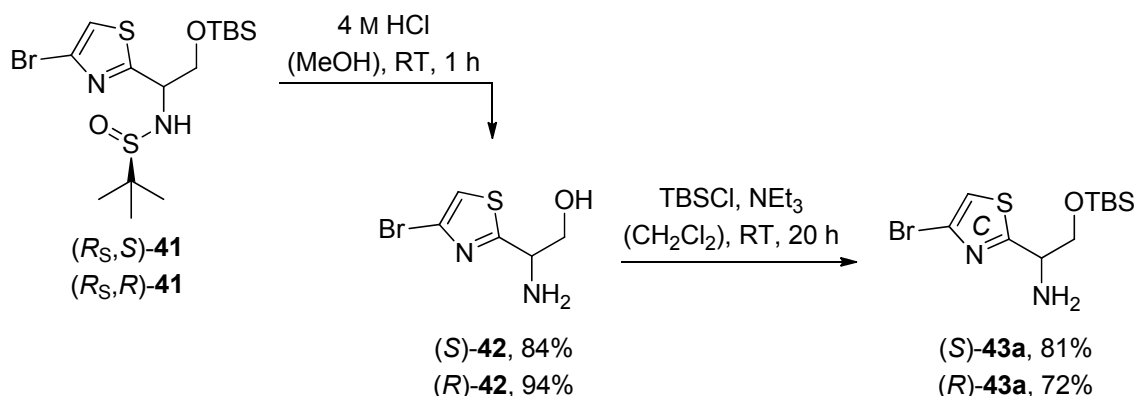
anti-Ellman-Produkt führt. Diese ungewöhnliche Selektivität wurde bereits in einer Arbeit von *J. C. Barrow et al.* beschrieben und ist Schema 24 veranschaulicht.^[82] Die vorliegenden mechanistischen Befunde erklären auch die geringere Diastereoselektivität bei der Anwesenheit koordinierender Lösungsmittel.



Schema 24. Erklärung des Auftretens von *anti-Ellman*-Selektivität bei der Addition von Arylmetallverbindungen an chirale Sulfamide mit zusätzlicher Koordinationsmöglichkeit.^[82]

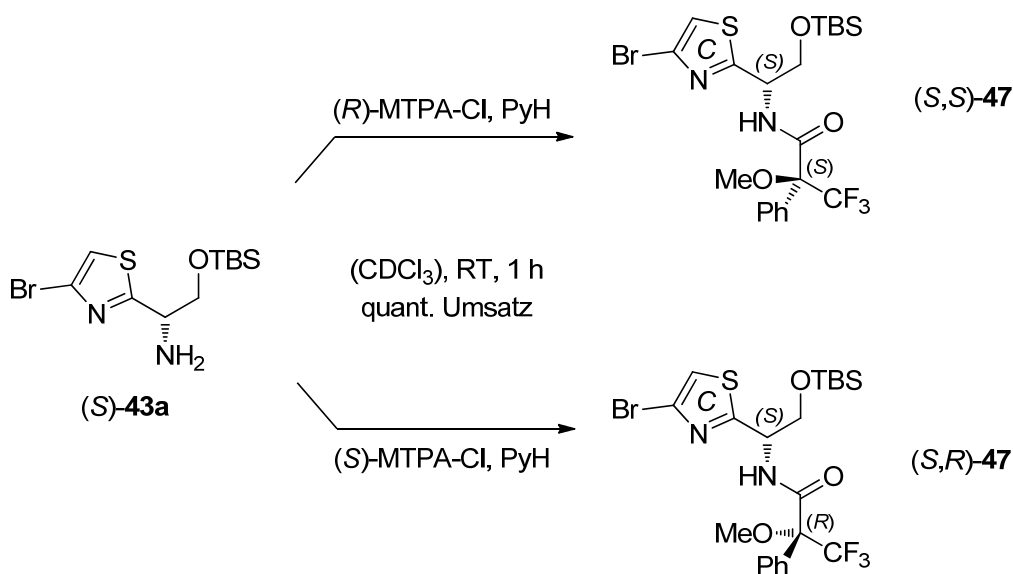
Die Abtrennung des Minderdiastereomers (R_S,R)-**41** gelang mittels Säulenchromatographie, was den präparativen Nutzen dieser Reaktion enorm steigerte. Es wurden so 66% des Thiazolbausteins (R_S,S)-**41** und 25% des Minderdiastereomers (R_S,R)-**41** erhalten. Unter Einbeziehung der Mischfraktionen entspricht dies einer Gesamtausbeute von 93%. Die Synthese des Ostfragments wurde anschließend mit den beiden getrennten Diastereomeren (R_S,S)-**41** und (R_S,R)-**41** aus der *Ellman*-Addition fortgesetzt. Das Auxiliar wurde durch saure Methanolyse abgespalten, was in guten Ausbeuten zu den enantiomerenreinen Thiazolbausteinen (S)-**42** und (R)-**42** führte. Die

Hydroxygruppe musste daraufhin erneut mit TBSCl geschützt werden, was den Silylether (*S*)-**43a** in 81% und den Silylether (*R*)-**43a** in 72% Ausbeute lieferte. (Schema 25).



Schema 25. Methanolysen der Sulfinamide nach der *Ellman*-Addition und anschließende Schützung als Silylether mit TBSCl.

Versuche, den freien Aminoalkohol **42** in literaturbekannte Verbindungen zu überführen, um durch Vergleich der spezifischen Rotation die Absolutkonfiguration zu bestimmen, blieben erfolglos. Dass die diastereoselektive Addition der *Grignard*-Verbindung **64** an das Sulfinamid (*R_S*)-**40** aber tatsächlich über den in Schema 24 diskutierten Mechanismus zum *anti-Ellman*-Produkt führt, konnte schließlich durch Überführung des Amins (*S*)-**43a** in die jeweiligen *Mosher*-Amide belegt werden. Es gelang hierdurch zweifelsfrei die (*S*)-Konfiguration des Amins (*S*)-**43a**, das aus dem Hauptdiastereomer der *Ellman*-Addition hervorging, nachzuweisen.



Schema 26. Überführung des Amins (*S*)-**43a** in die beiden *Mosher*-Amide (*S,S*)-**47** und (*S,R*)-**47**. Es gilt hierbei zu beachten, dass die Verwendung von (*R*)-MTPA-Cl zur Bildung des entsprechenden (*S*)-konfigurierten Phenyllessigsäureamids führt und umgekehrt.

Die Protonen in der Umgebung des fraglichen Stereozentrum erfahren in den beiden *Mosher*-Amiden (*S,S*)-**47** und (*S,R*)-**47** eine unterschiedliche Abschirmung durch die Phenylgruppe, was folglich zu unterschiedlichen chemischen Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum führt (Abbildung 12).

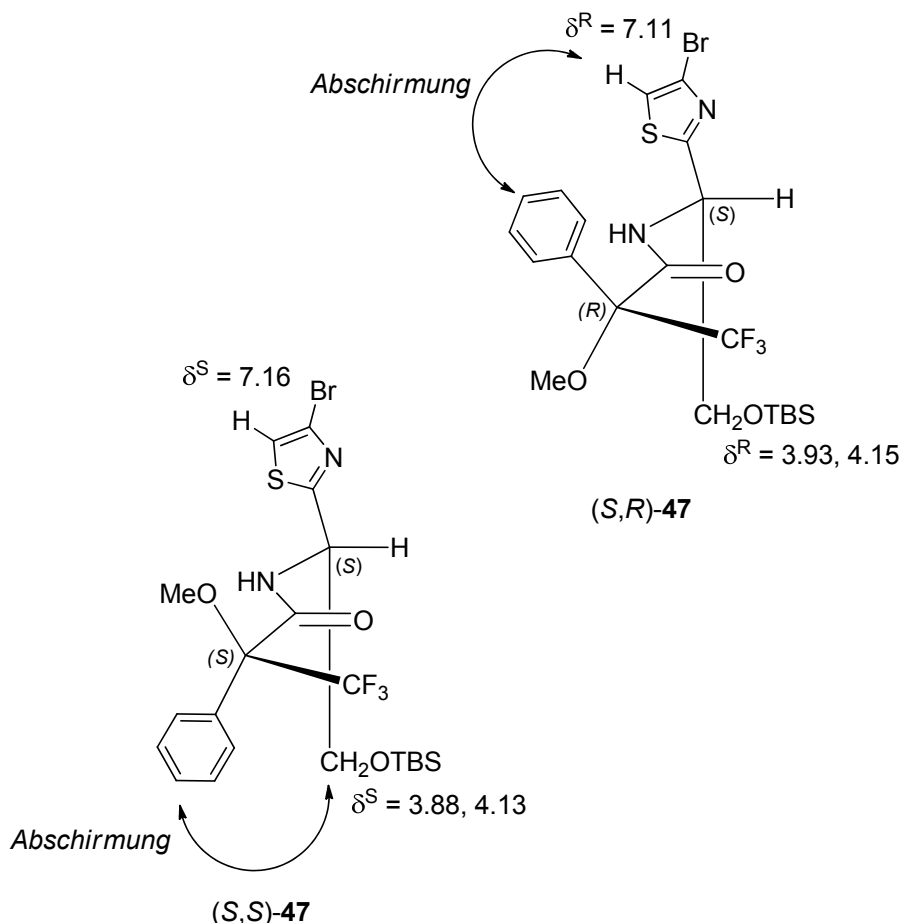
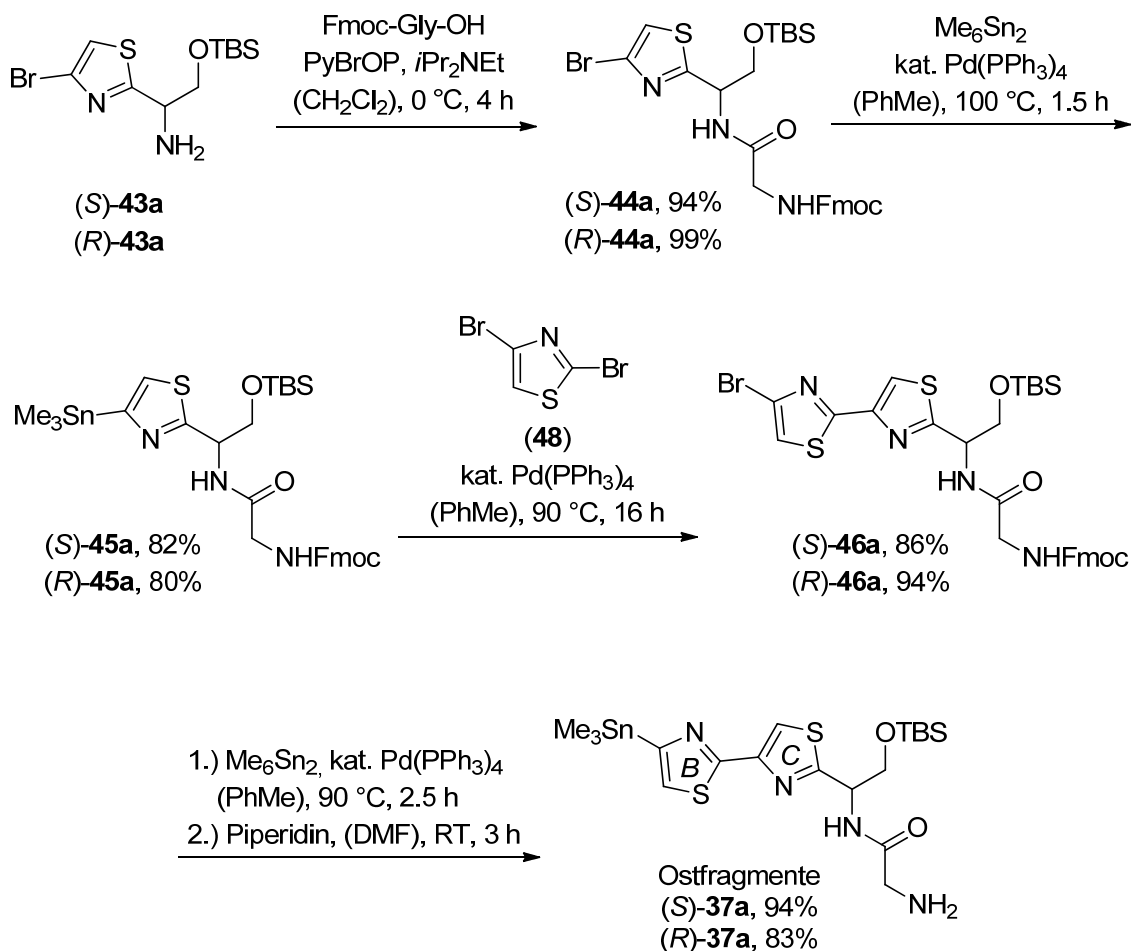


Abbildung 12. Vorzugskonformationen der beiden *Mosher*-Amide. Die Abschirmung durch die Phenylgruppe macht sich besonders an den Protonen des Thiazolrings und der CH_2 -Gruppe bemerkbar.

Konventionsgemäß wird aus den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der beiden Diastereomere die Größe $\Delta\delta^{S,R}$ abgeleitet, wobei $\Delta\delta^{S,R} = \delta^S - \delta^R$ gilt. Allgemein folgt daraus für Substituenten mit $\Delta\delta^{S,R} > 0$, dass sie sich in der dargestellten Projektion oberhalb der Zeichnungsebene befinden. Substituenten mit $\Delta\delta^{S,R} < 0$ befinden sich demnach unterhalb der Zeichnungsebene. Im vorliegenden Fall wurden für das Amin (*S*)-**43a** Werte von $\Delta\delta^{S,R} = +0.05$ für den Thiazolring sowie $\Delta\delta^{S,R} = -0.05$ und $\Delta\delta^{S,R} = -0.02$ für die beiden Methylenprotonen gefunden, was das Vorliegen der (*S*)-Konfiguration eindeutig belegte. Ausgehend vom Amin **43a** wurde die Synthese des Ostfragments durch die Kupplung mit Fmoc-geschütztem Glycin fortgesetzt (Schema 27). Die so erhaltenen Amide (*S*)-**44a** und (*R*)-**44a** wurden mit Hexamethyl-

dizinn und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator in die entsprechenden Stannane (*S*)-**45a** und (*R*)-**45a** überführt. Die anschließende Kreuzkupplung mit 2,4-Dibromthiazol lieferte regioselektiv die beiden 2,4'-Bithiazole (*S*)-**46a** und (*R*)-**46a** in exzellenten Ausbeuten von 86% und 94%.

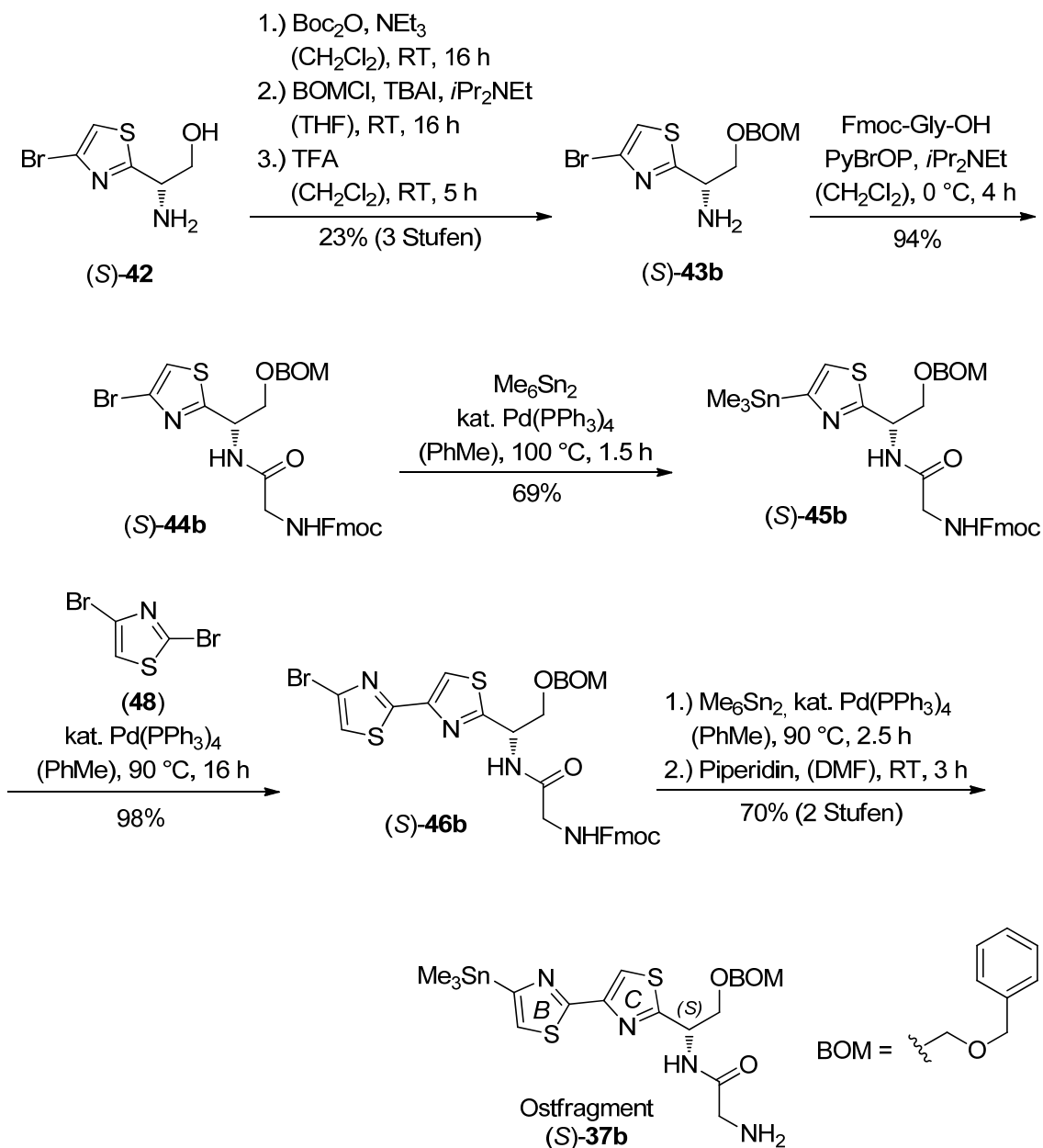


Scheme 27. Abschluss der Synthese des Ostfragments (*S*)-**37a** und seines optischen Antipoden (*R*)-**37a**.

Den Abschluss des Aufbaus der beiden Ostfragmente (*S*)-**37a** und (*R*)-**37a** bildete eine erneute Stannylierung mit Hexamethyldizinn und die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin in DMF. Auch hierbei wurden mit 94% für das Enantiomer (*S*)-**37a** und 83% für das Enantiomer (*R*)-**37a** sehr gute Ausbeuten erzielt.

Die oben beschriebenen Ostfragmente (*S*)-**37a** und (*R*)-**37a** sollten nach Abspaltung der TBS-Schutzgruppe schließlich zu den Naturstoffderivaten AmyD-CH₂OX (**2**) mit freier Hydroxygruppe, d. h. mit X = H führen (vgl. Abbildung 11). Um den Einfluss dieser funktionellen Gruppe näher zu studieren, sollte ebenfalls ein Derivat mit einer maskierten Hydroxygruppe synthetisiert werden. Zu diesem Zwecke schien die

Derivatisierung der Hydroxygruppe als BOM-Ether (BOM = Benzyloxymethyl) interessant. Im Hinblick auf die weitere Verwendung erwies es sich als praktikabler, die BOM-Gruppe zu einem möglichst frühen Zeitpunkt einzuführen. Dies gelang in drei Stufen, ausgehend vom freien Aminoalkohol (*S*)-**42** in 23% Ausbeute (Schema 28).

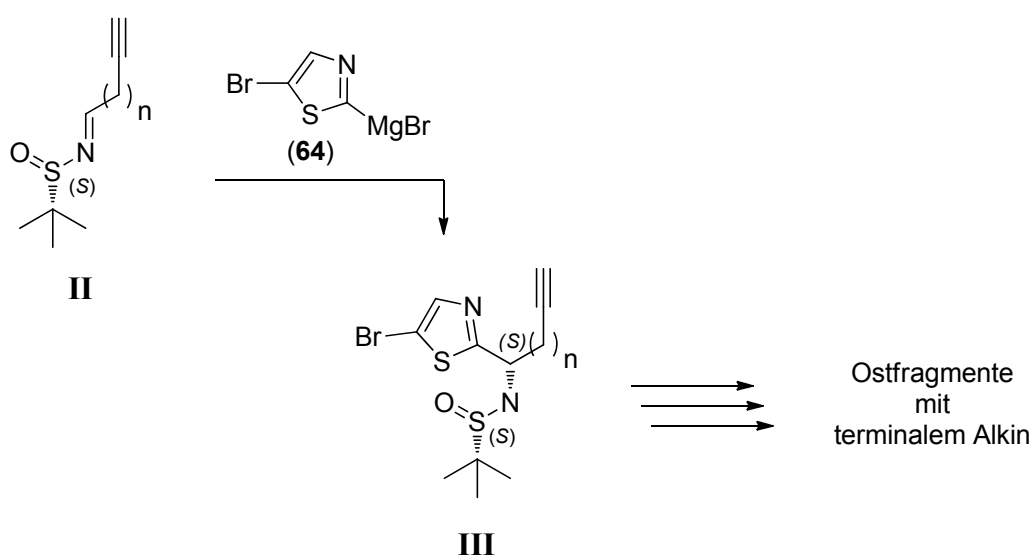


Schema 28. Abschluss der Synthese des Ostfragments (*S*)-**37b** ausgehend vom Aminoalkohol (*S*)-**42**.

Die direkte *O*-Alkylierung des Aminoalkohols mit BOMCl wurde wegen der zu erwartenden hohen Nukleophilie der freien Aminogruppe nicht versucht. Die weitere Umsetzung des geschützten Aminoalkohols (*S*)-**43b** fand in Analogie zu den Synthesen der Ostfragmente (*S*)-**37a** und (*R*)-**37a** statt. Die Peptidkupplung zum Amid (*S*)-**44b** gelang in 94% Ausbeute. Dessen palladiumkatalysierte Stannylierung und die folgende

regioselektive Kreuzkupplung mit 2,4-Dibromthiazol (**48**) verliefen ebenfalls in guten bis sehr guten Ausbeuten. Durch eine weitere Stannylierung und die abschließende Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe gelangte man schließlich zum Ostfragment (*S*)-**37b**, das mit einer Ausbeute von 70% erhalten wurde.

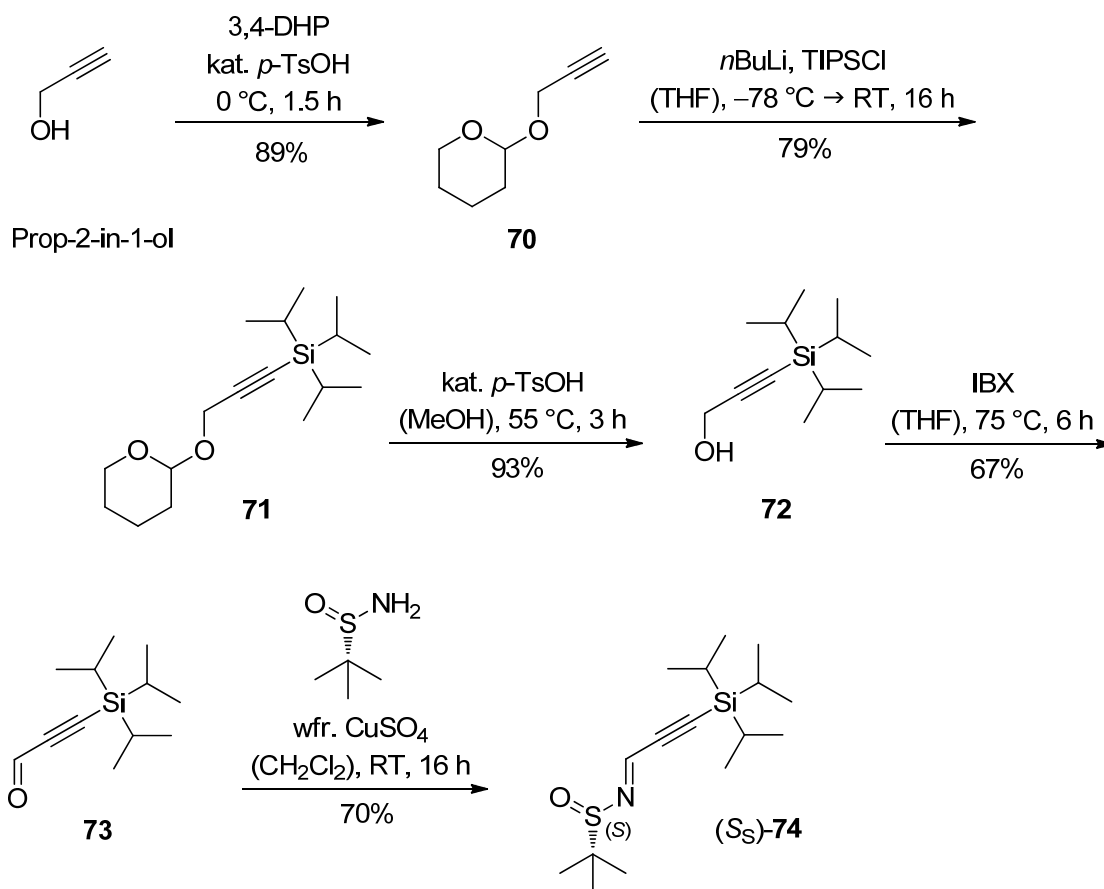
Neben dem primären Ziel, neuartige Ostfragmente mit einem CH₂OX-Substituenten einzuführen wurde versucht, die Palette der *Ellman*-Addition um ein weiteres Sulfinamid zu erweitern (vgl. Schema 19, *links unten*). Besonderes Interesse galt dabei Substraten der allgemeinen Struktur **II** mit einem terminalen Alkin (Schema 29).



Schema 29. Zugang zu neuen Ostfragmenten mit einem terminalen Alkin: Der Aufbau des Stereozentrums sollte auch hier durch eine diastereoselektive Addition der *Grignard*-Verbindung **64** an ein chirales Sulfinamid möglich sein.

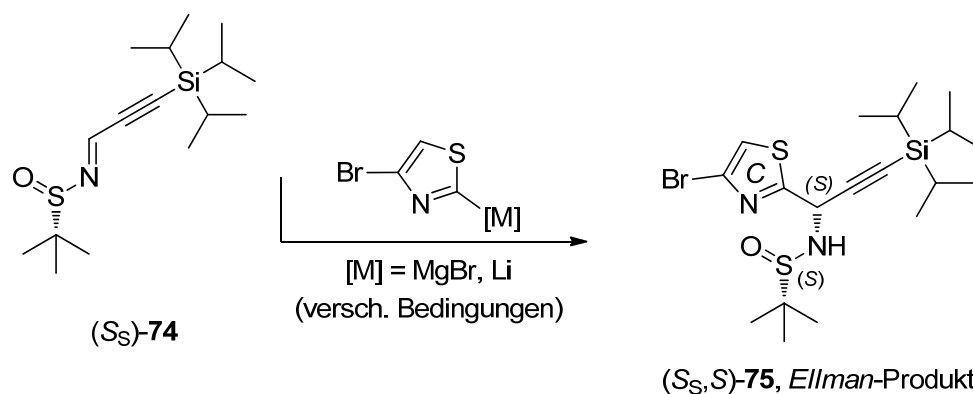
Die Addition des *Grignard*-Organyls **64** an ein chirales Sulfinamid würde zu Verbindungen der allgemeinen Struktur **III** führen, deren Umsetzung schließlich weitere neuartige Ostfragmente liefern sollte. Die Abwesenheit einer zusätzlichen Koordinationsmöglichkeit sollte über den in Schema 24 links dargestellten Übergangszustand zum *Ellman*-Produkt führen. Dies wiederum erforderte die Verwendung des entsprechenden (*S*)-Sulfinamids, um zur natürlichen (*S*)-Konfiguration im Additionsprodukt zu gelangen. Um eine konkurrierende Deprotonierung des Substrats zu verhindern, sollte außerdem ein silylgeschütztes Alkin verwendet werden. Ausgehend von Prop-2-in-1-ol ($n = 0$) wurde deshalb in einer dreistufigen Sequenz mit sehr guter Ausbeute das terminal geschützte Alkinol **72** synthetisiert (Schema 30). Durch Oxidation mit IBX in THF wurde hieraus in 67% Ausbeute der leichtflüchtige Aldehyd **73** erhalten. Durch anschließende Kondensation mit (*S_S*)-(-)-2-Methyl-2-pro-

pansulfinamid in Anwesenheit von wasserfreiem Kupfer(II)-sulfat in Dichlormethan gelangte man schließlich zum gewünschten Sulfinamid (S_S)-74.



Schema 30. Synthese des chiralen Sulfinamids (S_S)-74 als Substrat für eine weitere diastereoselektive *Ellman*-Addition (3,4-DHP = 3,4-Dihydro-2*H*-pyran).

Die hiermit geplante *Ellman*-Addition wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet, die in Tabelle 3 aufgelistet sind. Mit dem *Grignard*-Organyl, d. h. [M] = MgBr, wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ kein Umsatz festgestellt (Eintrag 1).



Schema 31. Diastereoselektive *Ellman*-Addition mit dem Sulfinamid (S_S)-74.

Auch die langsame Erwärmung auf Raumtemperatur führte nicht zur Bildung des gewünschten Additionsprodukts (S_S,S)-**75**. Stattdessen wurde eine Mischung verschiedener Zersetzungsprodukte erhalten (Eintrag 2). Die Verwendung der Organolithium-Verbindung brachte ebenfalls nicht den gewünschten Erfolg (Eintrag 3).

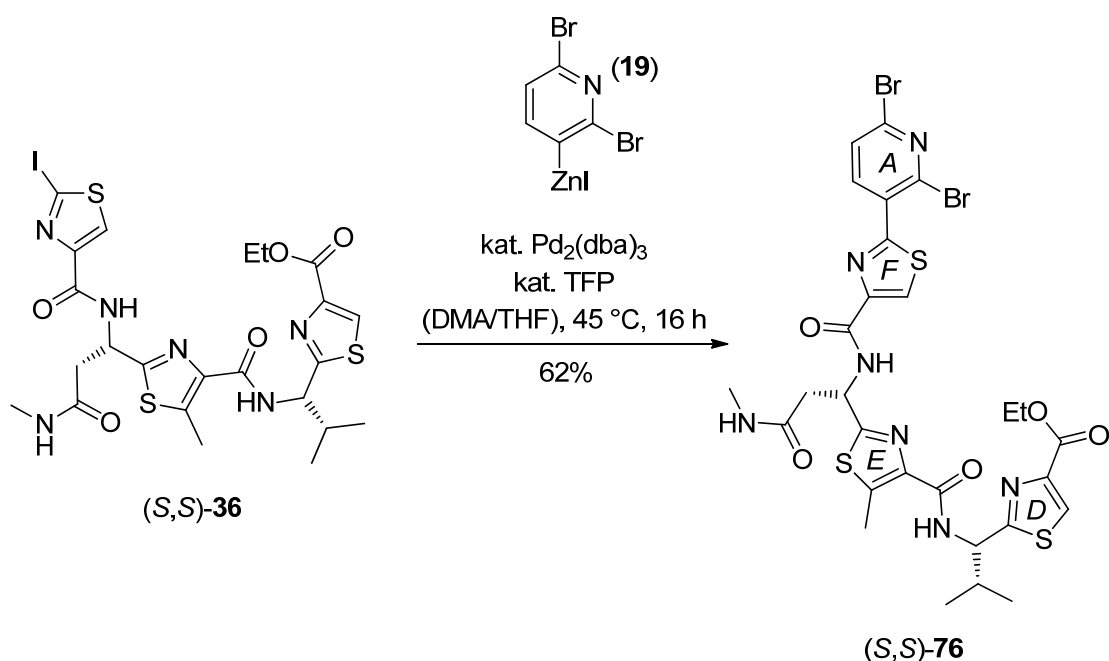
Tabelle 3. Ergebnisse der diastereoselektiven *Ellman*-Addition aus Schema 31 mit dem Sulfinamid (S_S)-**74**.

#	[M]	T	Ausbeute	Bemerkung
1	MgBr	-78 °C	0%	kein Umsatz
2	MgBr	-78 °C → RT	0%	teilweise Zersetzung
3	Li	-78 °C → RT	0%	teilweise Zersetzung

Es ist naheliegend, dass die in Konjugation zur Imin-Doppelbindung stehende Dreifachbindung des Alkins Nebenreaktionen im Sinne eines *Michael*-Akzeptors verursachen kann. Charakterisierbare Nebenprodukte zur Stützung dieser These konnten allerdings nicht isoliert werden.

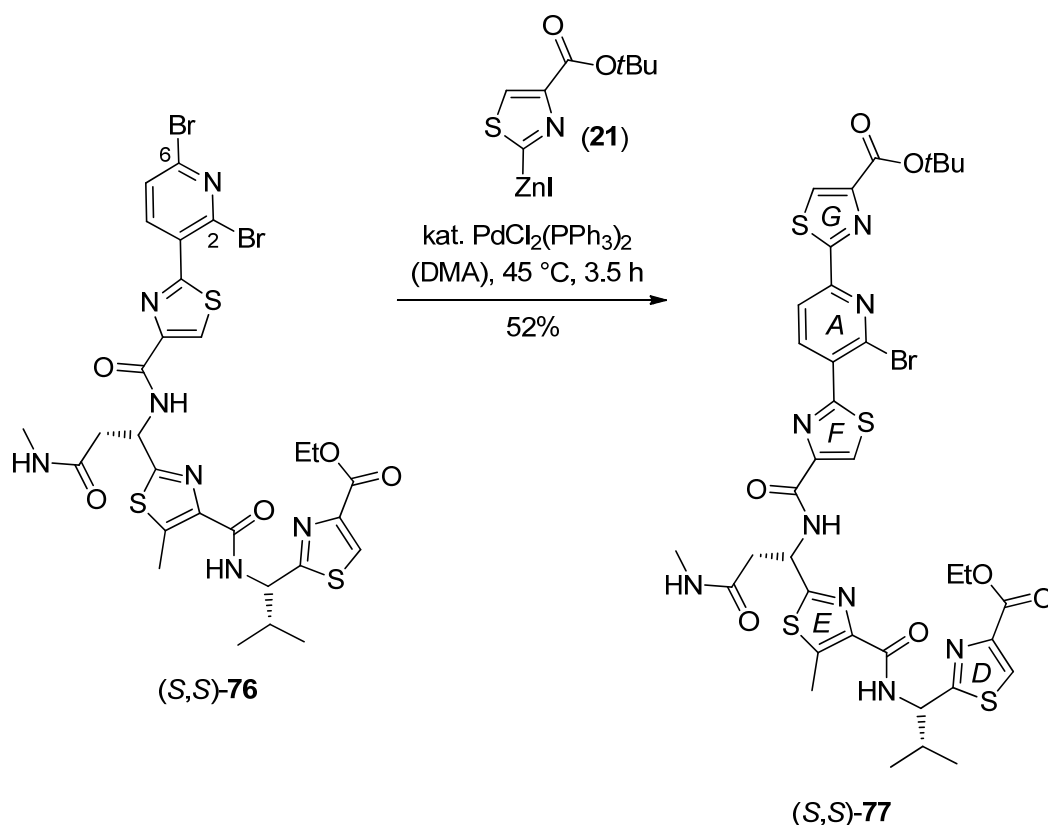
1.5.5. Verknüpfung, Cyclisierung und Abschluss der Inhibitorsynthesen

Der im Abschnitt 1.4 vorgestellten Synthesestrategie folgend, wurde zunächst das Südfragment (S,S)-**36** mit dem Pyridinbaustein verknüpft (Schema 32).



Schema 32. *Negishi*-Kupplung zur Verknüpfung des Südfragments (S,S)-**36** mit dem zentralen Pyridinbaustein.

Das durch direkte Zinkierung erhaltene Zinkorganyl **19** lieferte in einer *Negishi*-Kreuzkupplung mit dem Südfragment (*S,S*)-**36** den Baustein (*S,S*)-**76** mit einer Ausbeute von 62%. Der Umsatz war in den meisten Fällen vollständig. Eine Reinigung mittels HPLC war dennoch notwendig, um alle Verunreinigungen und gegebenenfalls Reste des Ausgangsmaterials abzutrennen. Durch eine weitere *Negishi*-Kupplung gelang es, das Nordfragment nach Bildung des entsprechenden Zinkorganyls **21**, regioselektiv in der sterisch leichter zugänglichen 6-Position des Pyridinrings von (*S,S*)-**76** einzuführen, was zu dem in Schema 33 gezeigten Baustein (*S,S*)-**77** führte.

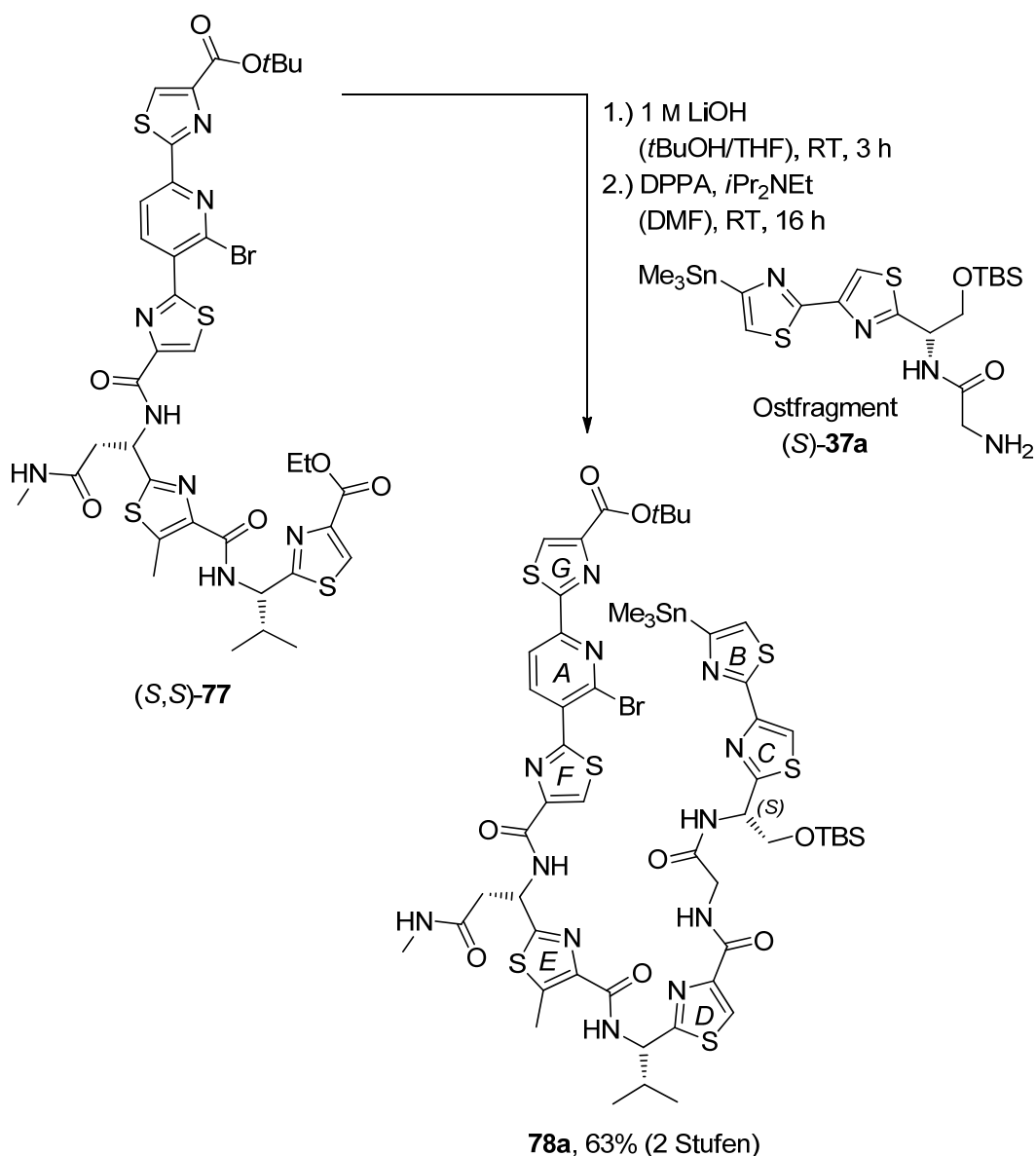


Schema 33. Erneute *Negishi*-Kupplung zur regioselektiven Einführung des Nordfragments.

Auch hier war eine Reinigung mittels HPLC notwendig, da sich Reste von entstandenem Triphenylphosphinoxid nicht vollständig abtrennen ließen. Die vergleichsweise kurze Reaktionszeit von durchschnittlich 3.5 h war in diesem Fall ausreichend, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Dennoch muss erwähnt werden, dass bei der Verwendung einer neuen Charge des Katalysators Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid sogar noch erheblich kürzere Reaktionszeiten beobachtet wurden. Längere Reaktionszeiten führten zur doppelten Kupplung in der 2- und 6-Position des Pyridins. Dieses Doppelkupplungsprodukt war auch durch Reinigung mittels HPLC nicht abtrennbar. Das Auftreten dieses Nebenprodukts musste deshalb durch erneute

Optimierung der Bedingungen verhindert werden, was durch eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 2.5 h unter Beibehaltung der Reaktionstemperatur von 45 °C gelang.

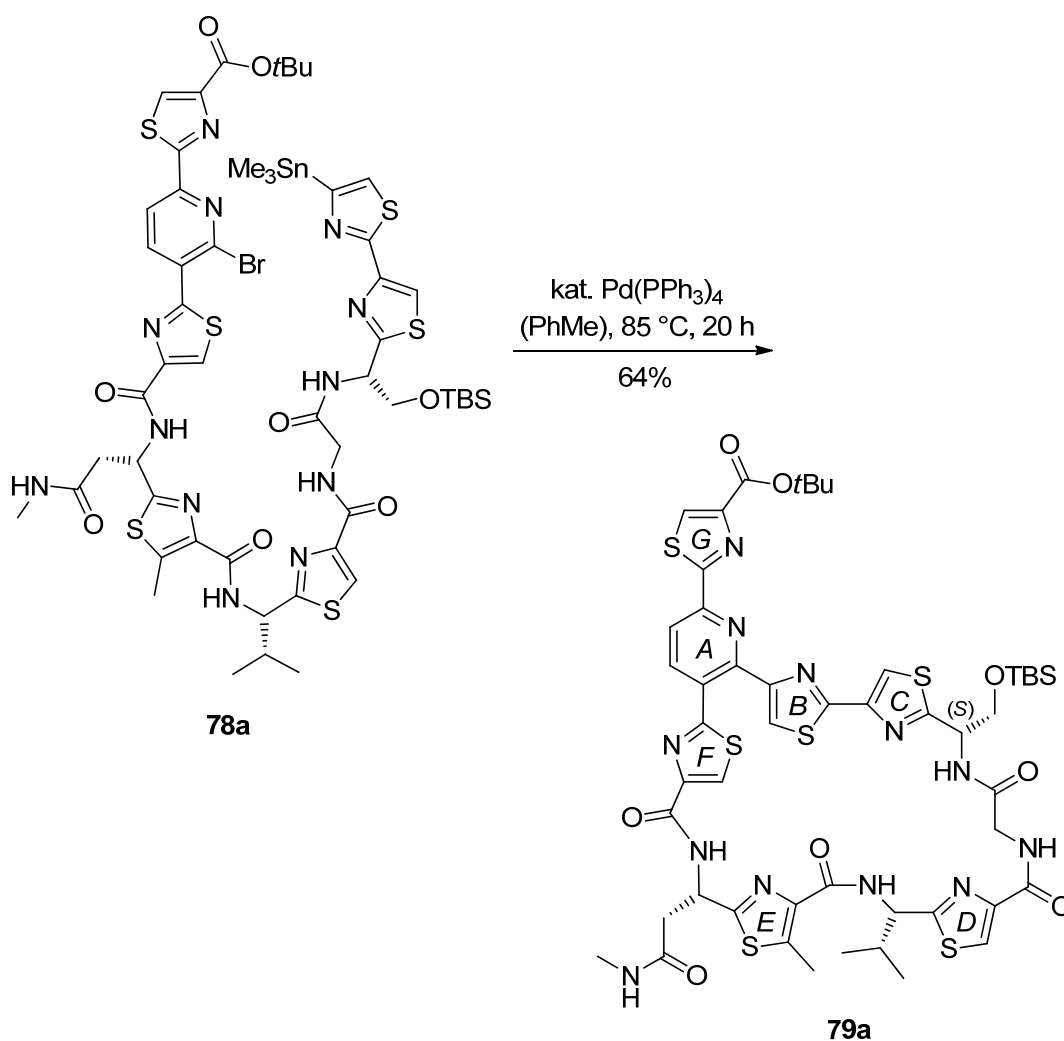
Nach der Fertigstellung des Bausteins (*S,S*)-**77** sollte nun die Verknüpfung mit den Ostfragmenten erfolgen. Wegen der größten Ähnlichkeit zum Naturstoff Amythiamicin D(**1d**) wurde zunächst die Kupplung mit dem Ostfragment (*S*)-**37a** untersucht. Zunächst wurde hierzu der Ethylester des Bausteins (*S,S*)-**77** mit 1 M LiOH in einem Gemisch aus *tert*-Butanol und Tetrahydrofuran verseift (Schema 34).



Schema 34. Verseifung und Kupplung des Bausteins (*S,S*)-**77** mit dem Ostfragment (*S*)-**37a** zum Cyclisierungsvorläufer **78a**.

Die anschließende Kupplung mit dem Ostfragment (*S*)-**37a** unter Verwendung von Diphenylphosphorylazid (DPPA) als Kupplungsreagenz verlief problemlos und lieferte

den Cyclisierungsvorläufer **78a** in 63% Ausbeute über beide Stufen. Als letzter Schlüsselschritt der Synthese verblieb nun die Makrocyclisierung in einer intramolekularen *Stille*-Kreuzkupplung (vgl. Schema 11). Die Cyclisierung wurde unter den Bedingungen, wie sie auch in der Synthese von GE2270 A zum Einsatz kamen, durchgeführt und lieferte den Makrocyclus **79a** mit einer guten Ausbeute von 64% (Schema 35).^[76]



Schema 35. Intramolekulare *Stille*-Kreuzkupplung zum Makrocyclus **79a**.

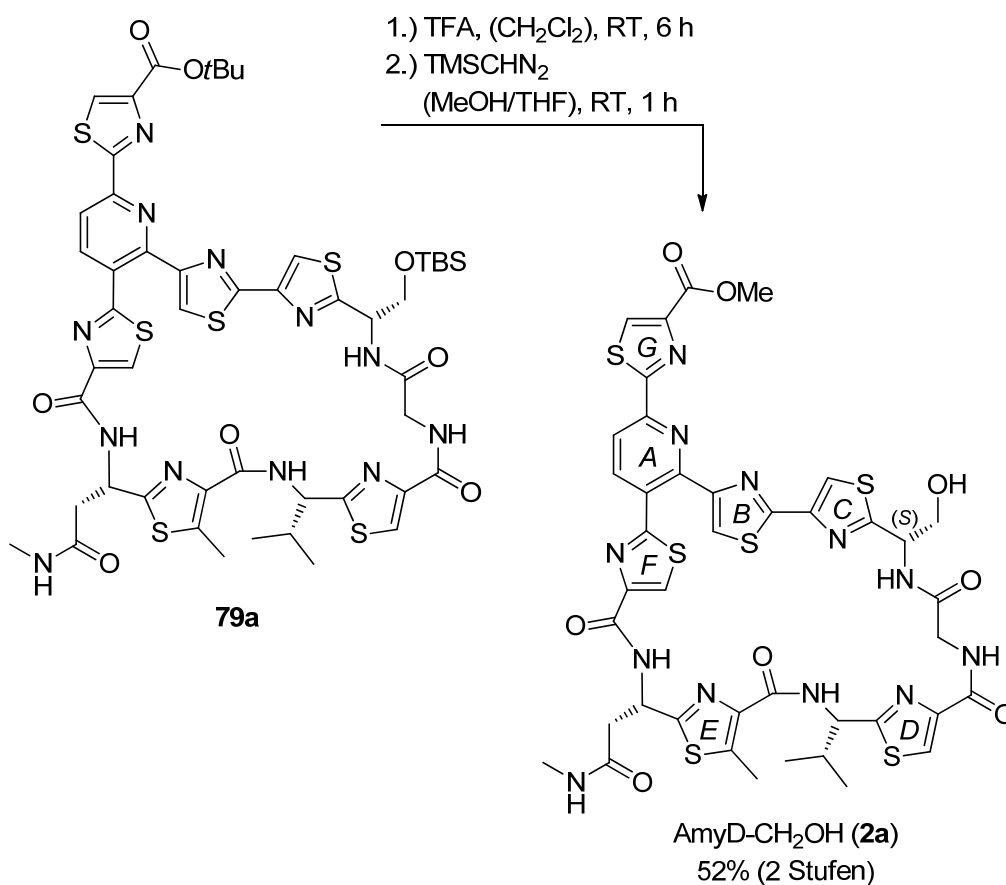
Auch in dieser Reaktion bereitete, wie schon durch *H. M. Müller*, *O. Delgado* und *C. Ammer* beschrieben, die Bildung von Triphenylphosphinoxid Probleme bei der Aufreinigung, da es sich säulenchromatographisch nicht abtrennen ließ. Auf eine Reini- gung mittels HPLC wurde auf dieser Stufe verzichtet, die angegebene Ausbeute ist daher entsprechend korrigiert. In einer Vergleichsstudie wurde versucht, die Ausbeute im Cyclisierungsschritt durch Verwendung eines anderen Lösungsmittels oder eines anderen Katalysators an Stelle von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zu ver-

bessern. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 gegenübergestellt. Bei der Verwendung von *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel konnten jedoch lediglich 26% des Makrocyclus **79a** isoliert werden (Eintrag 2). Der Wechsel zu Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) als Katalysator unter Zusatz von Tri(2-furyl)phosphin führte zu einem nicht trennbaren Produktgemisch (Eintrag 3).

Tabelle 4. Ergebnisse der Optimierungsversuche für die *Stille*-Makrocyclisierung.

#	Pd-Katalysator	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh ₃) ₄	PhMe	85	20	64
2	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	85	20	26
3	Pd ₂ (dba) ₃ /TFP	PhMe	85	20	0

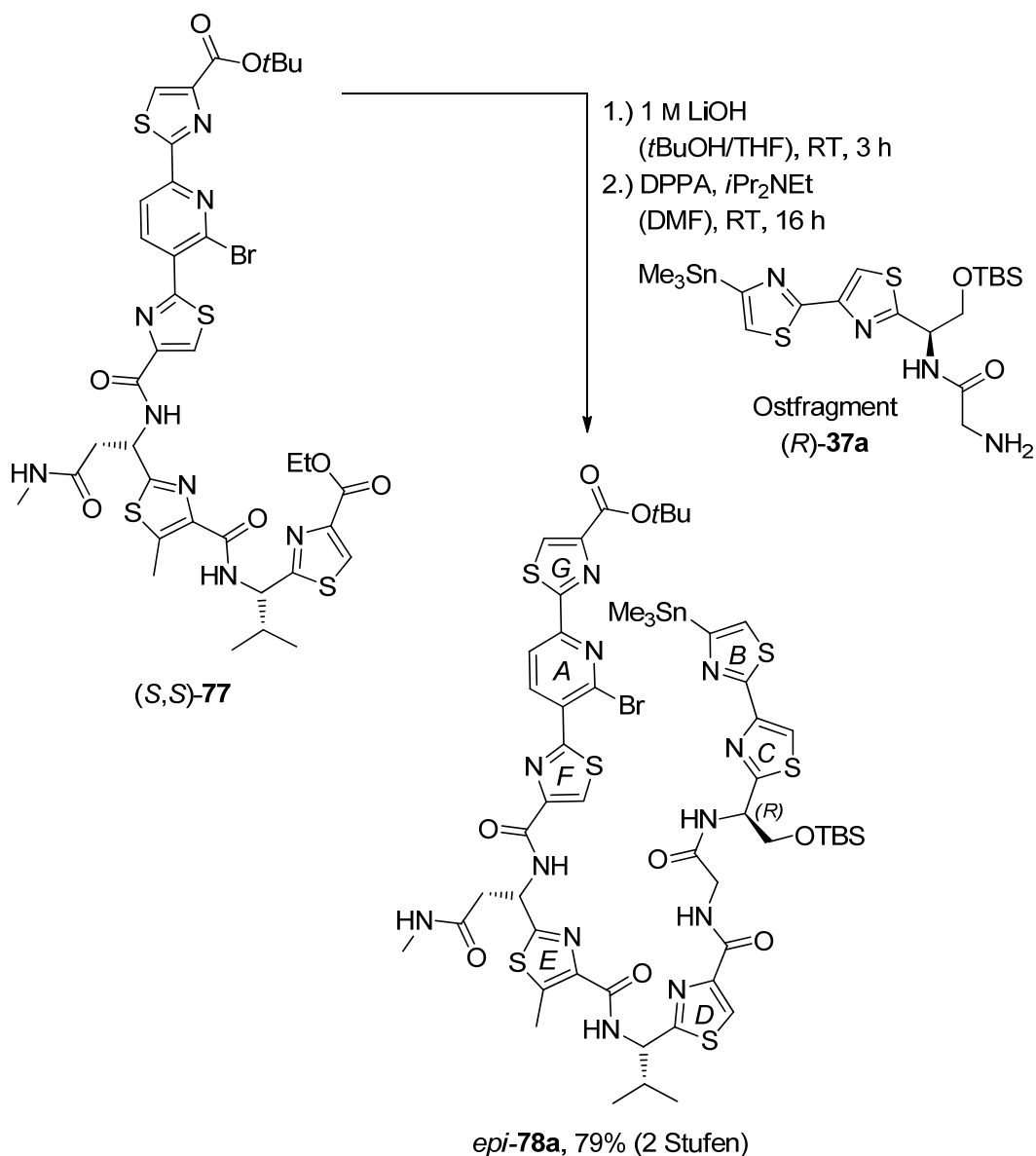
Nach der erfolgreichen Cyclisierung bildete die gleichzeitige Abspaltung des *tert*-Butylesters und der TBS-Schutzgruppe durch die Behandlung mit Trifluoressigsäure (TFA), gefolgt von der Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan (TMSCHN₂), den Abschluss der ersten Inhibitorsynthese (Schema 36).



Schema 36. Abschluss der Synthese des Naturstoffderivats AmyD-CH₂OH (**2a**).

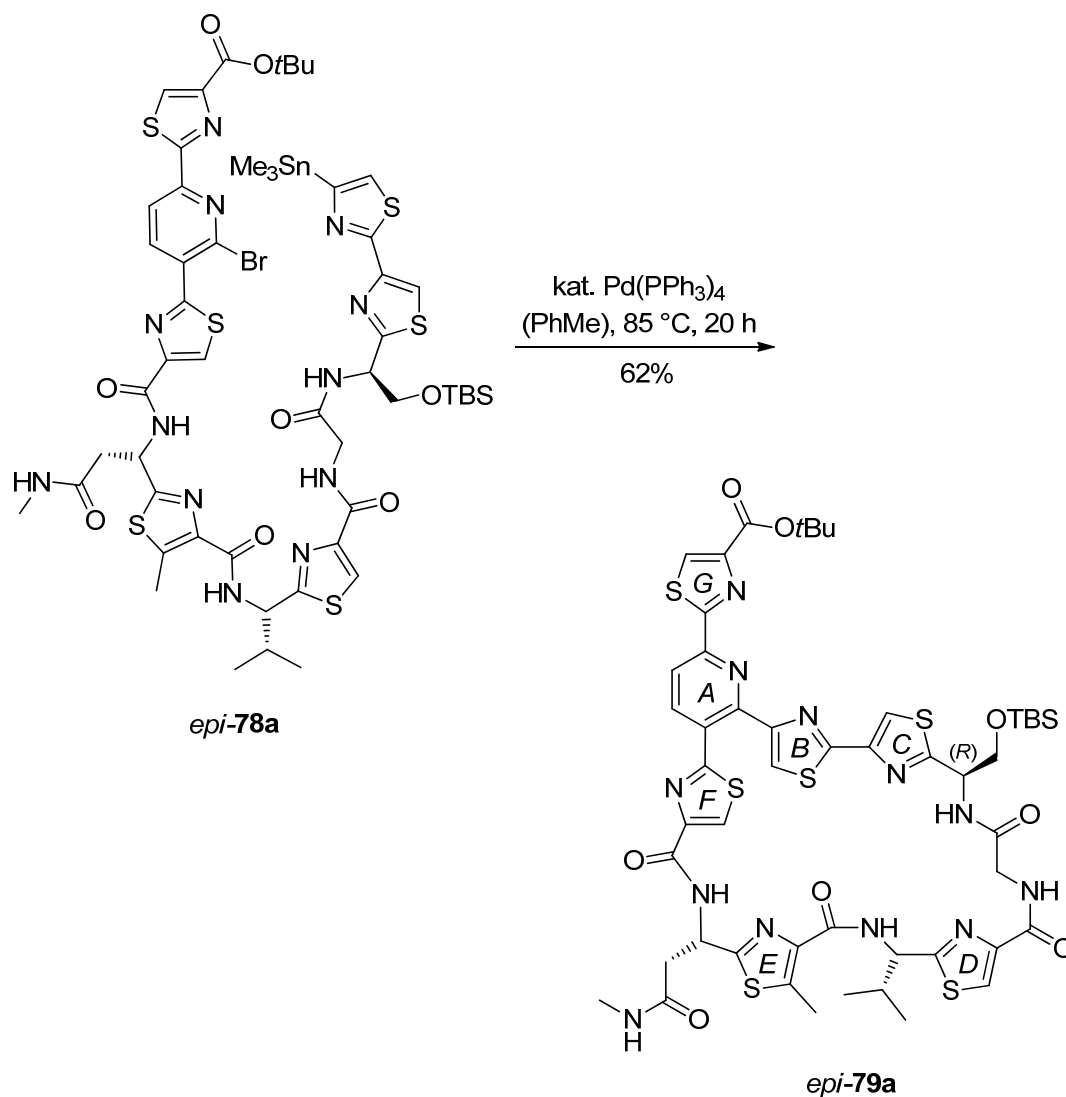
Die gezeigte Schlussequenz lieferte das Naturstoffderivat AmyD-CH₂OH (**2a**) mit einer Ausbeute von 52% über zwei Stufen. Bei der Cyclisierung entstandenes Triphenylphosphinoxid konnte säulenchromatographisch abgetrennt werden.

AmyD-CH₂OH (**2a**) weist im Ostfragment eine (*S*)-Konfiguration auf, die derjenigen seines natürlichen Vorbilds Amythiamicin D (**1d**) entspricht (vgl. hierzu Abbildung 11). Um die Rolle des Hydroxymethyl-Substituenten näher studieren zu können, sollte als nächstes das entsprechende (*R*)-konfigurierte Epimer synthetisiert werden. Den Auftakt hierzu bildete deshalb die Kupplung des Bausteins (*S,S*)-**77** mit dem (*R*)-konfigurierten Ostfragment (*R*)-**37a** (Schema 37).



Schema 37. Verseifung und Kupplung des Bausteins (*S,S*)-**77** mit dem (*R*)-konfigurierten Ostfragment (*R*)-**37a** zum Cyclisierungsvorläufer *epi*-**78a**.

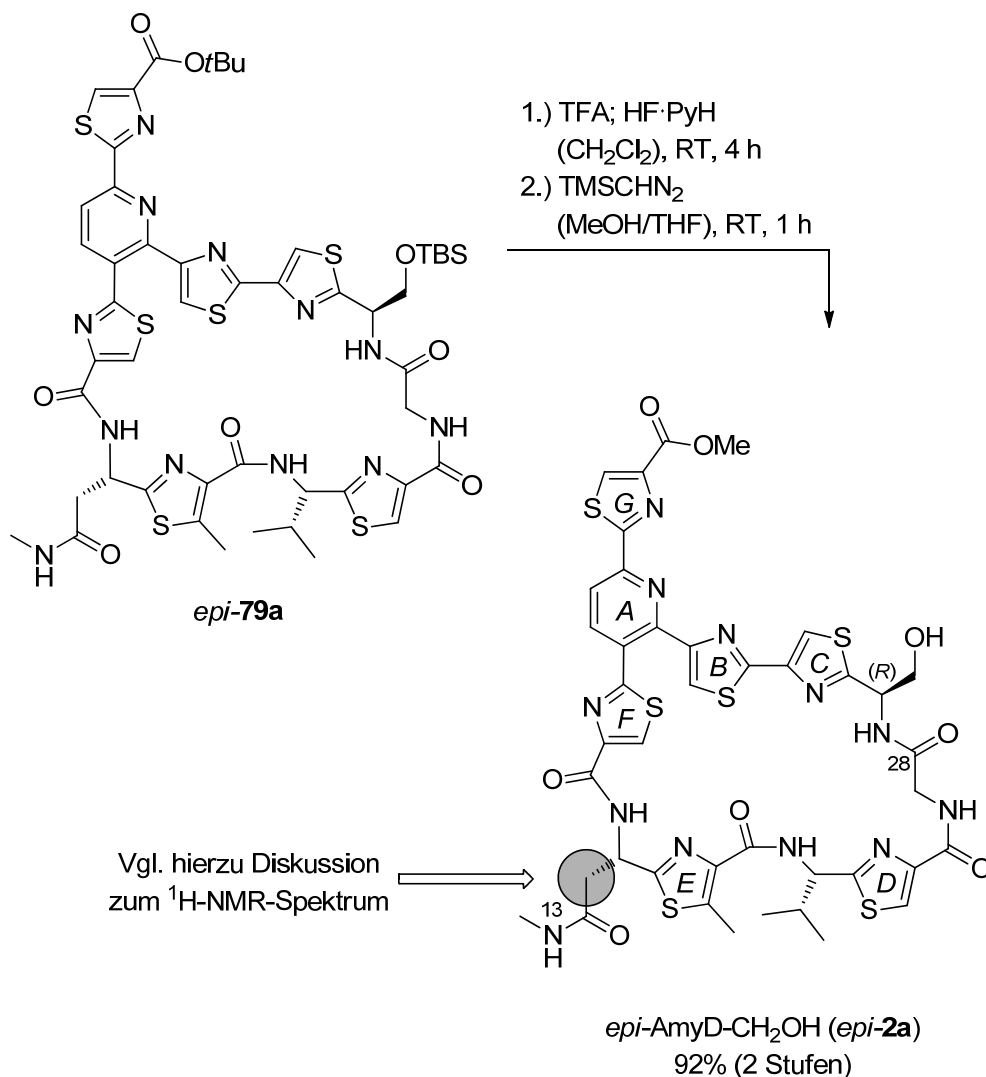
Diese Reaktion führte unter Verwendung von DPPA als Kupplungsreagenz in 79% Ausbeute zum gewünschten Cyclisierungsvorläufer *epi-78a*. Die anschließende intramolekulare Kreuzkupplung wurde wieder mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator bei 85 °C in Toluol durchgeführt und lieferte nach 20 h Reaktionszeit den Makrocyclus *epi-79a* mit einer Ausbeute von 62% (Schema 38).



Schema 38. Intramolekulare Stille-Kreuzkupplung zum Makrocyclus *epi-79a*.

Auch in diesem Fall war das Cyclisierungsprodukt mit Triphenylphosphinoxid verunreinigt, die angegebene Ausbeute ist entsprechend korrigiert. Den Abschluss der Synthese bildete, wie bereits beschrieben, die zweistufige Sequenz zur Abspaltung des *tert*-Butylesters und der TBS-Schutzgruppe sowie die Umsetzung der freien Säure zum entsprechenden Methylester. Die Spaltung des *tert*-Butylesters erfolgte mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan. Um unter diesen Bedingungen auch die Abspaltung des Silylethers zu bewerkstelligen, sind, wie in der vorangegangenen Inhibitorsynthese ge-

zeigt, relativ lange Reaktionszeiten notwendig. Im nun vorliegenden Fall wurde deshalb durch Zugabe von Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe beschleunigt, was die kürzere Reaktionszeit und damit gleichzeitig die bessere Ausbeute dieser Schlusssequenz erklärt (Schema 39).



Schema 39. Abschluss der Synthese des Naturstoffderivats *epi-AmyD-CH₂OH (epi-2a)*.

Die Sequenz führte schließlich nach Veresterung der Carbonsäure in einer Ausbeute von 92% über beide Stufen zum Naturstoffderivat *epi-AmyD-CH₂OH (epi-2a)*. Bei der Charakterisierung dieser Verbindung fiel eine deutliche Verbreiterung der Signale im ¹H-NMR-Spektrum auf. Die unnatürliche (*R*)-Konfiguration im Ostteil des vorliegenden Naturstoffderivats verursacht offensichtlich Konformationsänderungen am gesamten Rückgrat des Makrocyclus. Die beiden zu der in Schema 39 markierten Methylengruppe gehörenden Protonen, sind wegen des benachbarten stereogenen Zentrums diastereotop. Sie sollten daher unterschiedliche chemische Verschiebungen im NMR-Spektrum auf-

weisen. Für das Naturstoffderivat AmyD-CH₂OH (**2a**) ist dies mit Signalschwerpunkten von 1.28 ppm und 2.70 ppm tatsächlich der Fall. Völlig anders stellt sich die Situation bei dessen Epimer *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi*-**2a**) dar (Abbildung 13). Hier weisen die beiden Protonen bei Raumtemperatur eine übereinstimmende chemische Verschiebung mit einem Signalschwerpunkt von 2.40 ppm auf, was für eine fluktuierende Struktur spricht. Die ¹H-NMR-Signale der diskutierten Methylengruppe sind in Abbildung 13 mit einem Pfeil markiert.

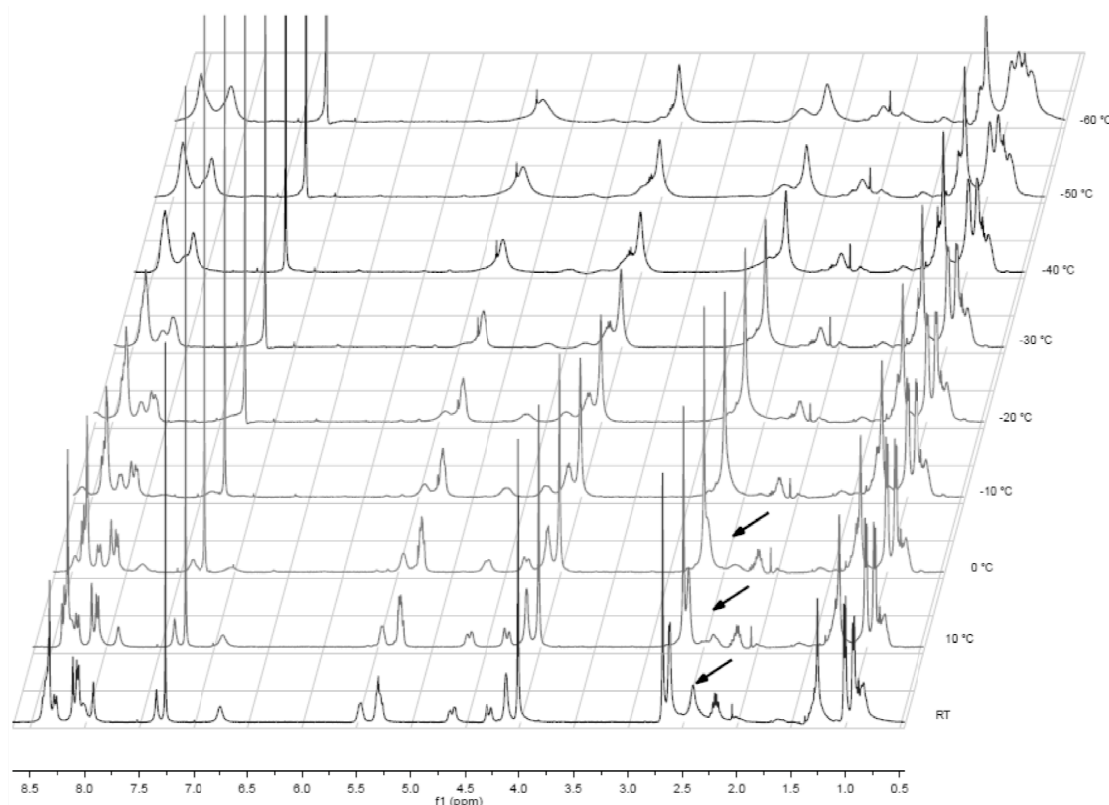
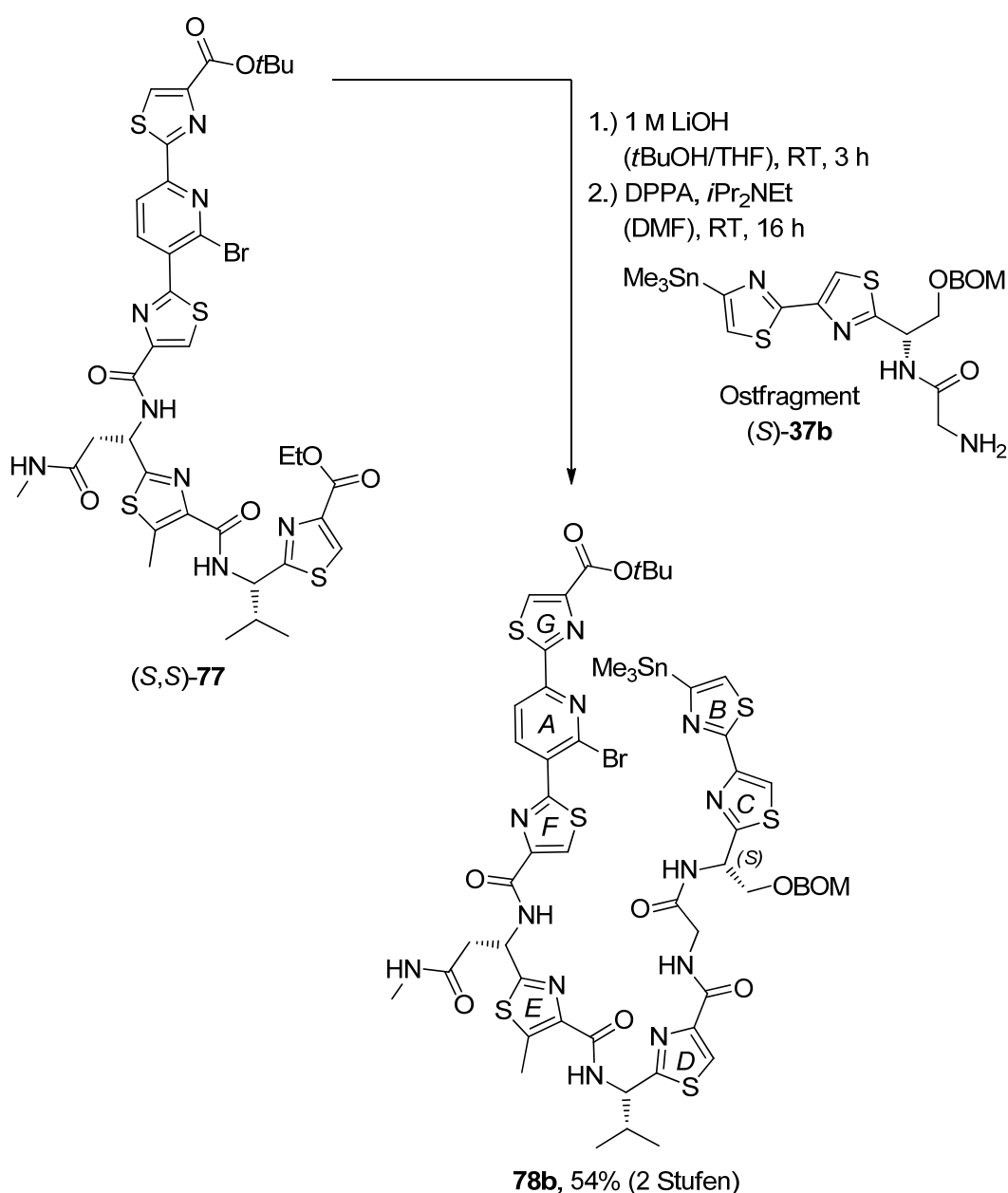


Abbildung 13. ¹H-NMR-Spektrum des Naturstoffderivats *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi*-**2a**), aufgenommen bei verschiedenen Temperaturen. Beim Abkühlen von Raumtemperatur auf 10 °C deutet sich eine Aufspaltung des mit einem Pfeil markierten Signals an, unterhalb von 0 °C tritt schließlich eine Verbreiterung aller Signale auf.

Um diese These weiter zu stützen, wurden ¹H-NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen, dabei war beim Abkühlen von Raumtemperatur auf 10 °C eine Aufspaltung der Signale deutlich zu erkennen. Unterhalb von 0 °C setzte eine Verbreiterung aller Protonensignale ein. In einer NMR-Studie berichteten *C. J. Moody et al.* vom Vorhandensein einer Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonylgruppe an C28 und dem Proton an N13 von Amythiamicin D (**1d**).^[67] Ferner wurde eine Konformation in Übereinstimmung mit derjenigen von GE2270 A im Komplex mit dem Elongationsfaktor Tu angenommen (vgl. Abschnitt 1.2.2). Die räumliche Nähe von C28 zu dem in *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi*-**2a**) (*R*)-konfigurierten Stereozentrum im Ostteil liefert in die-

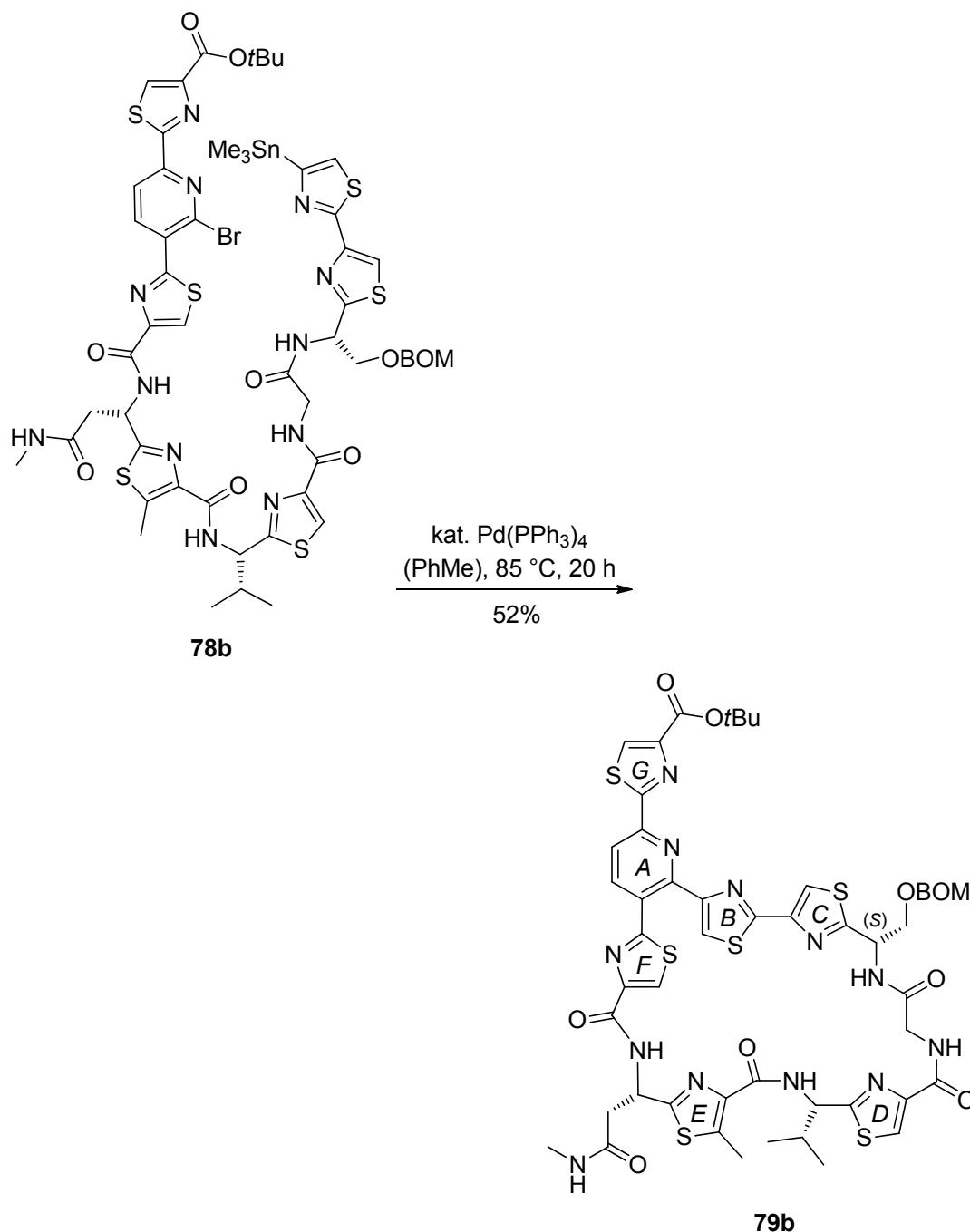
sem Zusammenhang eine mögliche Erklärung für den weitreichenden Einfluss dieser Konfiguration. So ist es durchaus denkbar, dass die unnatürliche (*R*)-Konfiguration in *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi*-**2a**) die Ausbildung der oben erwähnten Wasserstoffbrücke und einer damit einhergehenden fixen Konformation verhindert.

Einen dritten Abkömmling von Amythiamicin D (**1d**) sollte der Einbau des Ostfragments (*S*)-**37b** liefern (Schema 40). Die Kupplung mit dem Baustein (*S,S*)-**77** gelang unter den bereits bei den vorangegangenen Kupplungen verwendeten Bedingungen und führte in 54% Ausbeute zum Cyclisierungsvorläufer **78b**.



Schema 40. Verseifung und Kupplung des Bausteins (*S,S*)-**77** mit dem BOM-geschützten Ostfragment (*S*)-**37b** zum Cyclisierungsvorläufer **78b**.

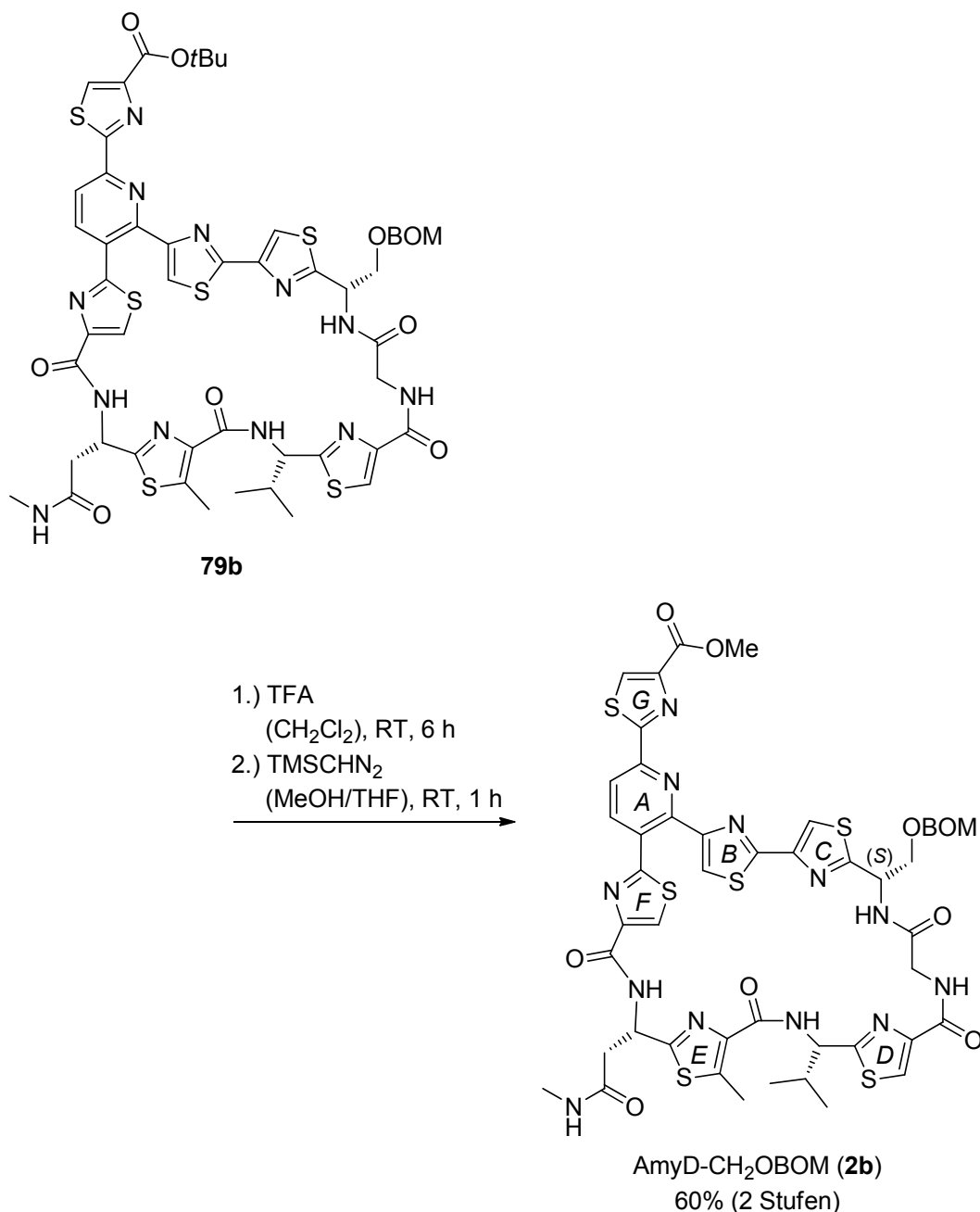
Auch die intramolekulare *Stille*-Kreuzkupplung zum Makrocyclus **79b** gelang unter den etablierten Bedingungen in guter Ausbeute (Schema 41). Die angegebene Ausbeute ist auch in diesem Fall wegen einer Verunreinigung mit Triphenylphosphinoxid bereits entsprechend korrigiert.



Schema 41. Intramolekulare *Stille*-Kreuzkupplung zum Makrocyclus **79b**.

Den Abschluss der Synthese von AmyD-CH₂OBOM (**2b**) bildeten schließlich wieder die Spaltung des *tert*-Butylesters mit Trifluoressigsäure und die Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan mit einer Ausbeute von 60% über beide Stufen. Der BOM-

Ether erwies sich unter diesen Bedingungen als weitestgehend stabil. Wegen der im Vergleich zu den anderen Naturstoffderivaten geringeren Polarität mussten Reste von Triphenylphosphinoxid aus dem Makrocyclisierungsschritt durch eine Reinigung mittels HPLC abgetrennt werden.



Schema 42. Abschluss der Synthese des Naturstoffderivats AmyD-CH₂OBOM (**2b**).

Nach den erfolgreichen Totalsynthesen von AmyD-CH₂OH (**2a**), dessen Epimer *epi*-AmyD-CH₂OBOM (*epi*-**2a**) und AmyD-CH₂OBOM (**2b**) waren somit drei Derivate des natürlichen Thiazolylpeptids Amythiamicin D (**1d**) für vergleichende biochemische Studien verfügbar.

1.5.6. Biochemische und theoretische Arbeiten

Hauptaugenmerk bei den biochemischen Arbeiten galt zunächst der Untersuchung der antimikrobiellen Aktivität der synthetisierten Inhibitoren. Hierzu wurden in Kooperation mit *T. Menzel* aus der Arbeitsgruppe von *S. A. Sieber* die MIC-Werte (MIC = minimal inhibitory concentration) ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Ermittelte MIC-Werte in μM .

Mikroorganismus	Inhibitor					
	Kanamycin	Kirromycin	Amythiamicin D (1d)	AmyD-CH ₂ OH (2a)	<i>epi</i> -AmyD-CH ₂ OH (<i>epi</i> - 2a)	AmyD-CH ₂ OBOM (2b)
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 8325	2.5	> 100	0.32	0.63	> 100	> 100
<i>S. aureus</i> Mu50 (MRSA, VISA)	> 100	> 100	0.32	1.25	> 100	> 100
<i>Listeria monocytogenes</i> EGD-e	12.5	2.5	0.32	5.00	> 100	> 100
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10231	100	0.3	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA01	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

Die gefundenen MIC-Werte lagen für den Naturstoff Amythiamicin D (**1d**) teilweise im niedrigen mikromolaren Bereich. Eine antimikrobielle Aktivität in derselben Größenordnung wurde für das strukturell am engsten verwandte Hydroxymethyl-Derivat AmyD-CH₂OH (**2a**) gefunden. Besonders interessant ist dabei dessen ausgeprägte Aktivität gegen den Methicillin-resistenten und Vancomycin-intermediärsensiblen *S. aureus* Mu50 (MRSA bzw. VISA). Die beiden anderen Thiazolylpeptide *epi*-AmyD-CH₂OBOM (*epi*-**2a**) und AmyD-CH₂OBOM (**2b**) zeigten bis zu einer Konzentration von 100 μM keinerlei Aktivität. Zum Vergleich wurden auch die MIC-Werte von Kanamycin und des EF-Tu-Inhibitors Kirromycin ermittelt. Durch diese erste Studie ist es gelungen, die antimikrobielle Aktivität von AmyD-CH₂OH (**2a**) nachzuweisen. Die Ergebnisse deuteten darüber hinaus darauf hin, dass der Substituent CH₂OX

im Hinblick auf die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen eine entscheidende Rolle innerhalb der Serie AmyD-CH₂OX (**2**) einnimmt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neuartige EF-Tu-Inhibitoren zu synthetisieren. Die vorliegenden MIC-Werte alleine belegten jedoch nicht eindeutig, dass die Inhibierung von EF-Tu auch tatsächlich die Ursache der antimikrobiellen Wirkung von AmyD-CH₂OH (**2a**) ist. In Zusammenarbeit mit *K. Gärtner* aus der Arbeitsgruppe von *M. Groll* wurde deshalb durch native Polyacrylamidgelelektrophorese (N-PAGE) versucht, die Bindung des Thiazolylpeptids **2a** an EF-Tu nachzuweisen. Die Bindung an EF-Tu(*Tt*)-GTP sollte, wie durch *A. Parmeggiani et al.* für GE2270 A beschrieben, einen Bandenshift hervorrufen.^[20] In Übereinstimmung mit deren Experimenten wurde ein Sammelgel mit 4% Polyacrylamid und ein Trenngel mit 12% Polyacrylamid verwendet. Dem Laufpuffer (25 mM Tris-Glycin, pH 8.2) wurden 20 μM GTP zugesetzt. Der Auftragspuffer wurde durch Zusatz von Saccharose, Glycerin und Bromphenolblau aus dem Laufpuffer hergestellt.

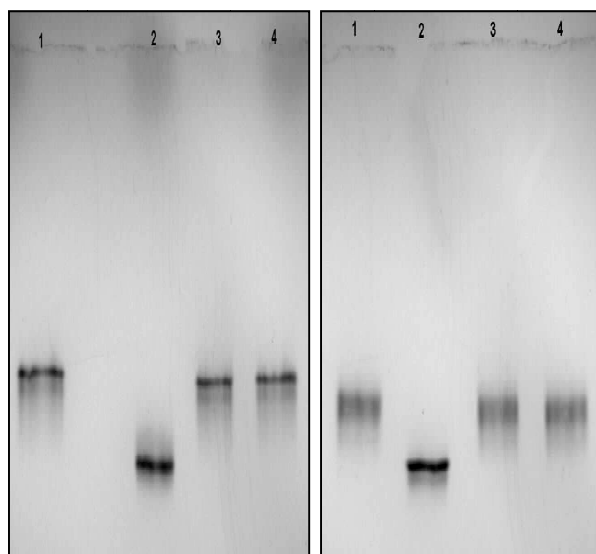


Abbildung 14. N-PAGE mit EF-Tu(*Tt*)-GDP (*links*) und EF-Tu(*Tt*)-GTP (*rechts*): Die Auftragung ist bei beiden Gelen identisch; Kontrolle (1), Kirromycin (2), Amythiamicin D (**1d**, 3) und AmyD-CH₂OH (**2a**, 4). Kirromycin wurde in 10-fachem, die Thiazolylpeptide jeweils in einem 100-fachen Überschuss zugesetzt.

Das Protein wurde in Proben von jeweils 10 μL für 30 min bei 0 °C in Anwesenheit eines Überschusses des jeweiligen Inhibitors inkubiert. Der Gellauf erfolgte bei 4 °C unter Wasserkühlung bei einer Stromstärke von 25 mA (Abbildung 14). Die Banden der Kontrolle (1) waren sowohl in der GDP- als auch in der GTP-Form klar definiert. Die leichte Verbreiterung im Fall von EF-Tu(*Tt*)-GTP beim linken Gel ist auf eine langsame GTP-Hydrolyse zurückzuführen. Sehr deutlich ist der Bandenshift bei Kirromycin (2)

zu erkennen. Die Banden mit den beiden Thiazolylpeptiden Amythiamicin D (**1d**, **3**) und AmyD-CH₂OH (**2a**, **4**) zeigten, trotz des 100-fachen Überschusses, keinen eindeutigen Shift. Aus dessen Fehlen lässt sich jedoch keineswegs schließen, dass keine Bindung an EF-Tu erfolgte, denn auch der von *A. Parmeggiani et al.* beschriebene Shift mit GE2270 A ist vergleichsweise klein.

In einer im Jahr 2004 durch *P. H. Anborgh* und *A. Parmeggiani* veröffentlichten Studie wurde darüber hinaus vom Einfluss von GE2270 A auf die Geschwindigkeit des Trypsin-Verdau von EF-Tu berichtet.^[68] In gleicher Weise sollte nun überprüft werden, ob AmyD-CH₂OH (**2a**) einen Einfluss auf den tryptischen Verdau von EF-Tu zeigt. Hierzu wurden 370 pmol Protein in 39 µL Standardpuffer (50 mM Tris-HCl bei pH 7.5, 60 mM NH₄Cl, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT) vorgelegt und mit einem sechsfachen Überschuss Inhibitor sowie 50 µg/mL Trypsin versetzt. Die Reaktionen wurden jeweils durch Zugabe von SDS-Puffer abgebrochen und mittels SDS-PAGE untersucht (Abbildung 15). Beim Verdau von EF-Tu(*Tt*)•GDP wurde sowohl in Abwesenheit eines Inhibitors (*links*) als auch in Anwesenheit von AmyD-CH₂OH (**2a**, *rechts*) eine übereinstimmende Abbaugeschwindigkeit gefunden.

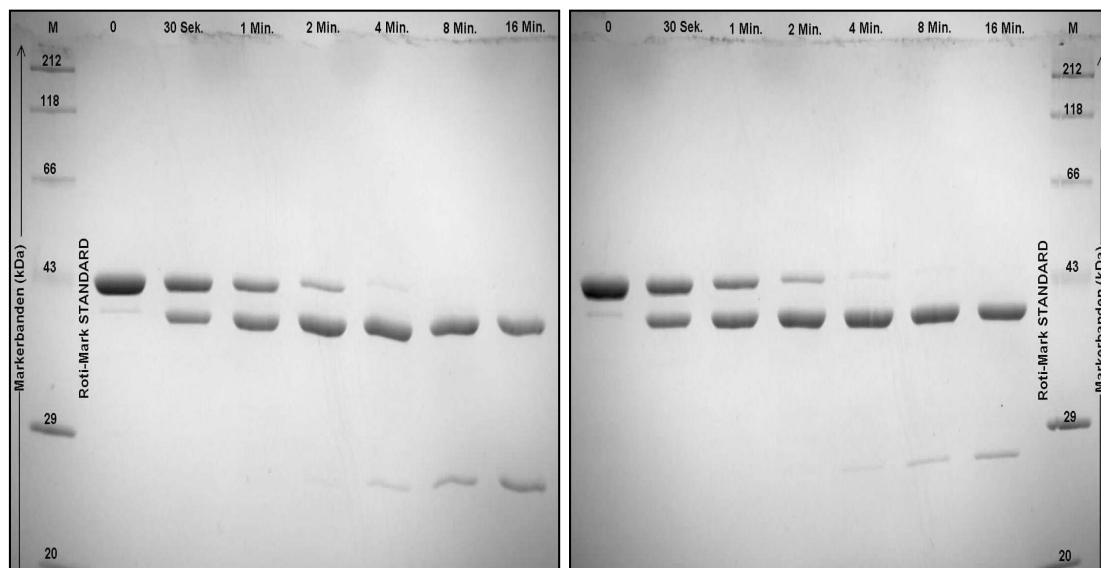


Abbildung 15. SDS-PAGE des Trypsin-Verdau von EF-Tu(*Tt*)•GDP: Die Gele ohne Inhibitor (*links*) und mit dem Inhibitor AmyD-CH₂OH (**2a**, *rechts*) weisen keinen Unterschied in der Abbaugeschwindigkeit auf.

Bereits nach 8 min ist bei beiden Gelen die 44-kDa-Bande von EF-Tu nicht mehr sichtbar. Im Vergleich dazu verlief der Abbau des GTP-Komplexes wesentlich langsamer, als der des entsprechenden GDP-Komplexes. Aber auch bei EF-Tu(*Tt*)•GTP

hatte die Anwesenheit von AmyD-CH₂OH (**2a**) keinen nennenswerten Einfluss auf die Geschwindigkeit des Trypsin-Verdau (Abbildung 16).

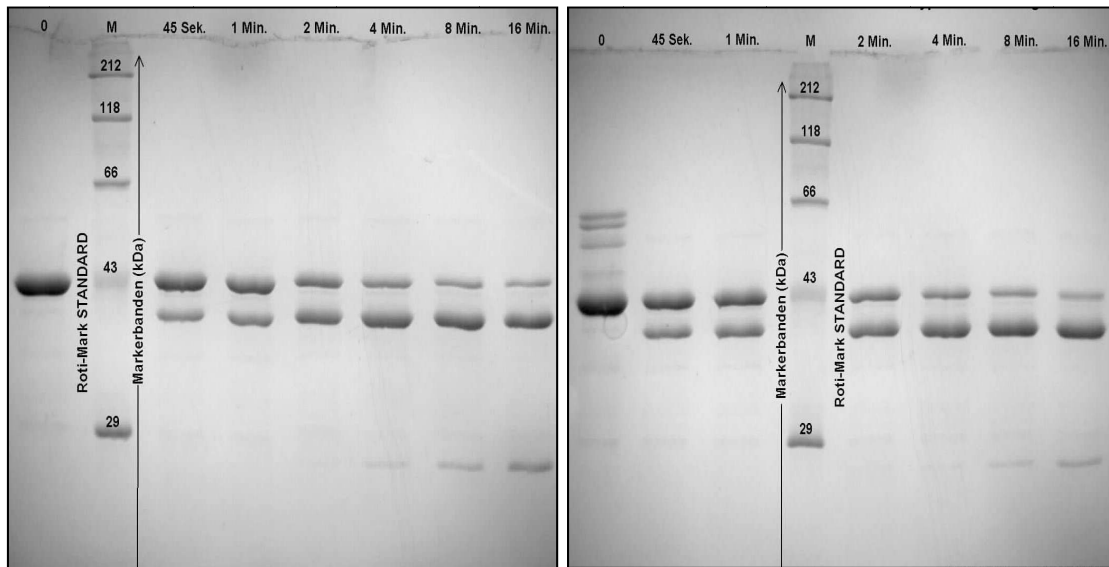
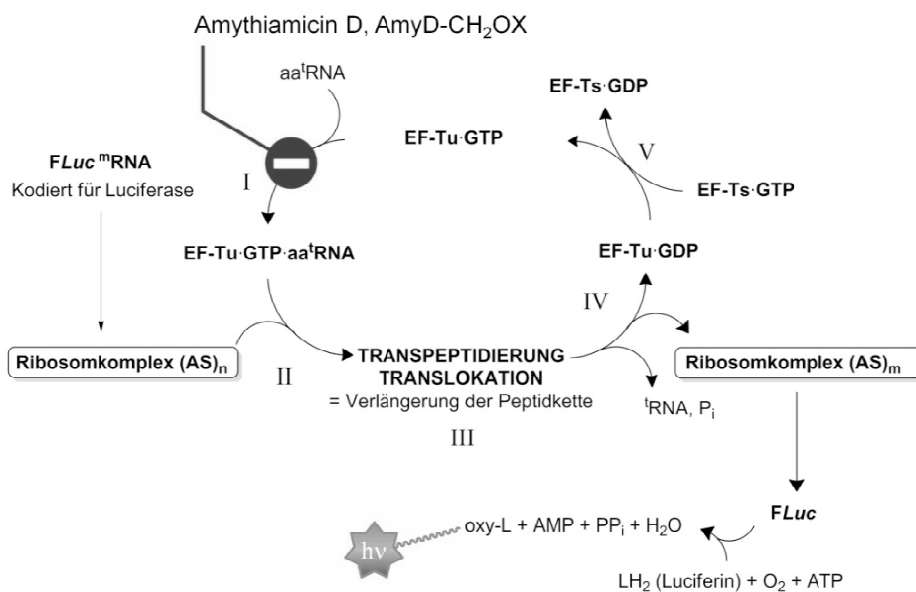


Abbildung 16. SDS-PAGE des Trypsin-Verdau von EF-Tu(*Tf*)-GTP: Auch hier verlief der Abbau im Kontroll-experiment (*links*) gleich schnell wie in der Anwesenheit von AmyD-CH₂OH (**2a**, *rechts*).

Wie auch im Falle der N-PAGE, schließen jedoch die hier vorliegenden Ergebnisse die Bindung des Thiazolylpeptids AmyD-CH₂OH (**2a**) an EF-Tu nicht aus.

In Kooperation mit *F. Nguyen* aus der Arbeitsgruppe von *D. N. Wilson* (Gene Center Munich) wurde ein Translations-Assay mit dem Naturstoff Amythiamicin D (**1d**) und den in dieser Arbeit synthetisierten Derivaten durchgeführt (Schema 43).



Schema 43. Prinzip des Translations-Assays (^mmRNA = messenger-RNA, ATP = Adenosintriphosphat, PP_i = Pyrophosphat, AMP = Adenosinmonophosphat).

Der Assay basiert auf der Verwendung eines S12-Extrakts des *E. coli*-Stamms BL21 und *Firefly* Luciferase (*FLuc*) als Reporterprotein, entsprechend den literaturbekannten Vorschriften.^[69] Das Einbringen von *FLuc* mRNA sollte beim Durchlaufen des Translationscyclus zur Synthese von *FLuc* führen. Die Quantifizierung erfolgte durch Detektion der Fluoreszenz, die durch die *FLuc*-katalysierte Oxidation von Luciferin (LH₂) zu oxy-Luciferin (oxy-L) beobachtet werden kann. Alle Inhibitoren wurden in DMSO gelöst und deren Zugabe erfolgte so, dass die effektive DMSO-Konzentration im Assay 2% nicht überstieg. In allen Ansätzen wurden 143 ng *FLuc* mRNA verwendet. Die Positivkontrolle lieferte IC₅₀-Werte von etwa 0.4 μM für Kanamycin und 12 μM für das Thiazolylpeptid Amythiamicin D (**1d**). Der IC₅₀-Wert für dessen Hydroxymethyl-derivat AmyD-CH₂OH (**2a**) lag mit 4 μM deutlich darunter (Abbildung 17).

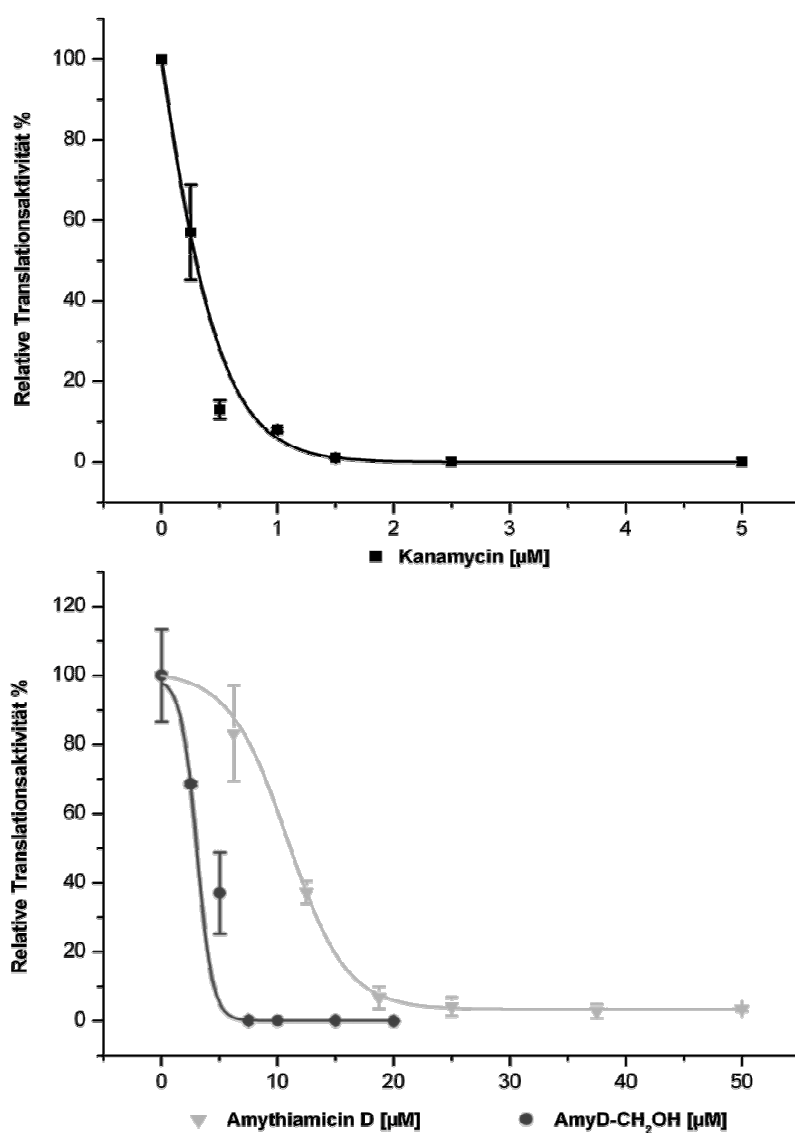


Abbildung 17. Translations-Inhibierung durch Kanamycin (■) und die Thiazolylpeptide Amythiamicin D (**1d**, ▼) sowie AmyD-CH₂OH (**2a**, ●) im Vergleich.

Um zu zeigen, dass der Rückgang der Translationsaktivität tatsächlich auf die Inhibierung von EF-Tu zurückzuführen ist, wurde ein *Rescue*-Experiment durchgeführt. In Anwesenheit von 30 μM AmyD-CH₂OH (**2a**) konnte, trotz zunächst vollständiger Inhibierung, durch weitere Zugabe von EF-Tu wieder eine Translationsaktivität beobachtet werden. Im Kontrollversuch mit Kanamycin, das an die 30S-Untereinheit des Ribosoms bindet, zeigte die Zugabe von EF-Tu keinen Effekt (Abbildung 18).

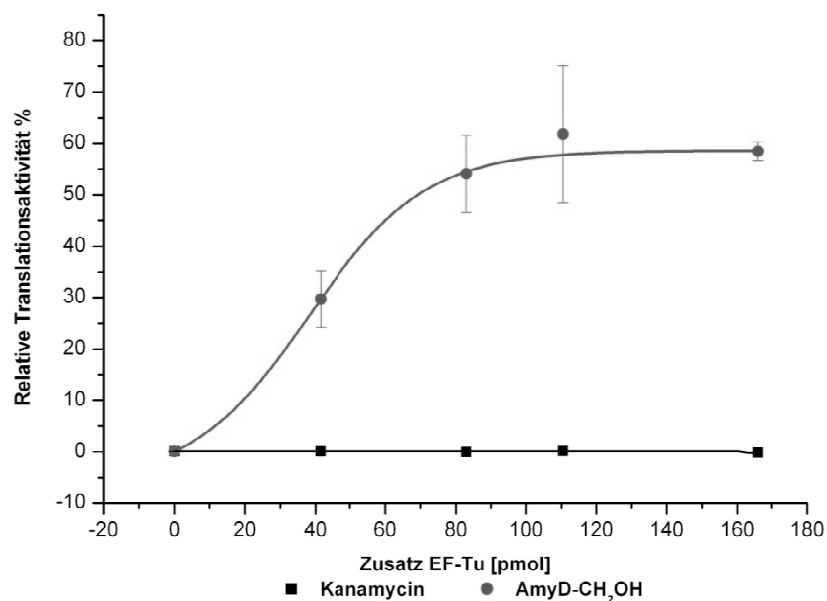


Abbildung 18. Translationsaktivität bei der Zugabe von EF-Tu: Im Fall von AmyD-CH₂OH (**2a**, ●) setzte die Translation wieder ein, während beim 30S-Inhibitor Kanamycin (■) keine Translation beobachtet wurde.

Als Vergleichswert diente die Aktivität in Abwesenheit des jeweiligen Inhibitors ohne Zusatz von EF-Tu. Im Einklang mit den MIC-Werten (vgl. Tabelle 5) wurde bei *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi*-**2a**) und AmyD-CH₂OBOM (**2b**) bis zu einer Inhibitorkonzentration von 40 μM kein nennenswerter Einfluss auf die Translationsgeschwindigkeit festgestellt. Bereits in Abschnitt 1.5.5 wurde auf die Funktion einer möglichen Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonylgruppe an C28 und dem N13-Proton hingewiesen (vgl. Schema 42). In der Arbeit von *S. Lociuoro et al.* stellten die Autoren zudem einen drastischen Rückgang der *in-vivo*-Aktivität bei Abwesenheit eines Substituenten im Ostfragment fest.^[33] Die natürliche (*S*)-Konfiguration im Ostfragment von AmyD-CH₂OH (**2a**, vgl. Schema 11) würde nun zum einen die Ausbildung der von *C. J. Moody et al.* beschriebenen, intramolekularen Wasserstoffbrücke erlauben.^[67] Zum anderen bietet die freie Hydroxygruppe aber auch die Möglichkeit, die im Fall von GE2270 A bereits beschriebene Wasserstoffbrückenbindung mit Asp²¹⁶ einzugehen.^[20] Zusammen mit den nun vorliegenden Ergebnissen ist dies ein erneuter Beleg für die

Schlüsselrolle des CH₂OX-Substituenten dieses neuartigen Thiazolylpeptids. Darüber hinaus lässt sich so möglicherweise auch der im Vergleich zu Amythiamicin D (**1d**) stärkere Einfluss auf die Translationsaktivität erklären.

Das detaillierteste Bild über die Wechselwirkung neuartiger Thiazolylpeptide mit EF-Tu sollte eine Kristallstruktur liefern. Die Struktur der jeweiligen ternären Komplexe mit EF-Tu(*Tt*)-GDPNP sollte sich aufgrund ihrer engen strukturellen Verwandtschaft mit dem Thiazolylpeptid GE2270 A nur geringfügig von der durch *A. Parmeggiani et al.* beschriebenen Kristallstruktur von EF-Tu(*Tt*)-GDPNP·GE2270 A unterscheiden (vgl. Abbildung 9).^[20] Die Versuche konzentrierten sich deshalb zunächst auf die Co-Kristallisation von EF-Tu(*Tt*)-GDPNP mit dem Naturstoff Amythiamicin D (**1d**). Dessen Inhibierung von EF-Tu gilt einerseits als gesichert, und andererseits stellt er darüber hinaus die Stammverbindung aller Derivate des Typs AmyD-CH₂OX (**2**) dar. Die entsprechende Kristallstruktur des ternären Komplexes ist bisher nicht veröffentlicht. Zunächst wurden Kristallisationsversuche ohne Inhibitor entsprechend den in der Literatur angegebenen Bedingungen durchgeführt. Die Überführung in den GDPNP-Komplex erfolgte wie in Abschnitt 2.2.10 beschrieben.

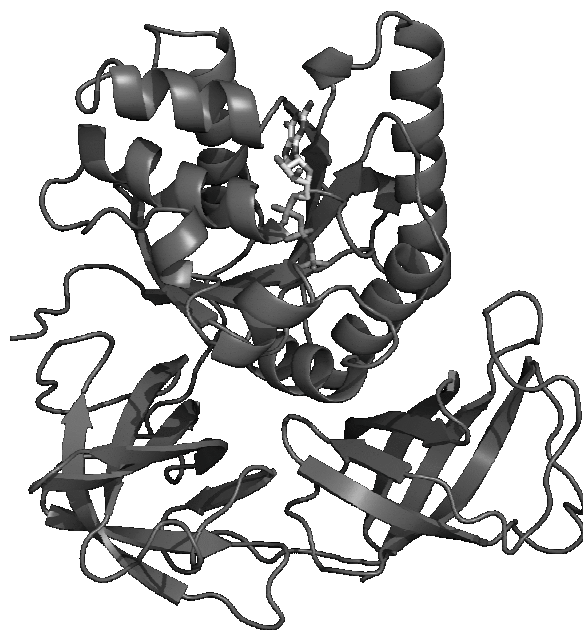


Abbildung 19. Kristallstruktur von EF-Tu(*Tt*)-GDPNP bei einer Auflösung von 1.65 Å.

Die anschließende Kristallisation mit der *Hanging-Drop*-Methode lieferte bei der Verwendung von 2.3-3.3 M (NH₄)₂SO₄, 3-5 mM MgSO₄ in 20 mM Natriumkacodylat bei pH 7.0, flache, plättchenförmige Kristalle des EF-Tu(*Tt*)-GDPNP-Komplexes. Die

damit erhaltenen Daten der Kristallstruktur entsprechen im Wesentlichen denen der Literatur (Abbildung 19).^[22] Die Übertragung der inhibitorfreien *Hanging-Drop*-Bedingungen auf die Co-Kristallisation brachte nur binäre Komplexe ohne Inhibitor hervor. Amythiamicin D (**1d**) wurde hierbei als 10 mM Lösung in MeOH im dreifachen Überschuss eingesetzt. Als nächstes wurde der EF-Tu(*Tt*)•GDPNP-Komplex in 20 mM Tris-HCl (pH 7.6), 20 mM Na-H-Citrat, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.5 mM NaN₃ und 1% (v/v) Glycerin analog zur literaturbekannten Vorschrift umgepuffert.^[20] Das damit angesetzte Screening mit der *Sitting-Drop*-Methode (100 mM Tris-HCl bei pH 7.0 oder 7.6, 18-24% PEG 6000, 0-11% Glycerin) brachte jedoch keine Kristalle hervor. In einem groberen Screening wurde schließlich versucht, neue Bedingungen für eine Co-Kristallisation zu finden. Dabei wurden bei 0.1 M HEPES (pH 7.5), 25% MPEG-MME 2000, bei 0.1 M MES (pH 6.5), 1.8 M (NH₄)₂SO₄, 0.01 M CoCl₂ sowie bei 0.1 M BIS-TRIS (pH 6.5), 1.8 M (NH₄)₂SO₄ Proteinkristalle identifiziert, die jedoch nicht als Ternärkomplex mit dem Inhibitor vorlagen.

In der Arbeitsgruppe von *I. Antes* (WZ Weihenstephan der TUM) wird derzeit versucht, die Bindung von Amythiamicin D (**1d**) und der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Hydroxymethyl-Derivate AmyD-CH₂OX (**2**) an EF-Tu in computerbasierten Simulationsverfahren nachzuvollziehen.



Abbildung 20. Überlagerung des Komplexes aus dem Re-Docking (*dunkelgrau*) mit der Kristallstruktur (*hellgrau*) von EF-Tu(*Tt*)•GDPNP•GE2270 A.^[20]

Bisher ist es gelungen, in einem Re-Docking des Thiazolylpeptids GE2270 A mit EF-Tu(*Tt*)-GDPNP und dem Vergleich mit den von *A. Parmeggiani et al.* publizierten Daten die Zuverlässigkeit der Simulation zu belegen (Abbildung 20).

1.6. Zusammenfassung und Ausblick

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Synthese von Hydroxymethyl-Derivaten, bezeichnet als AmyD-CH₂OX (**2**), des natürlichen Thiazolylpeptids Amythiamicin D (**1d**), wie sie in Abbildung 21 verallgemeinert dargestellt sind.

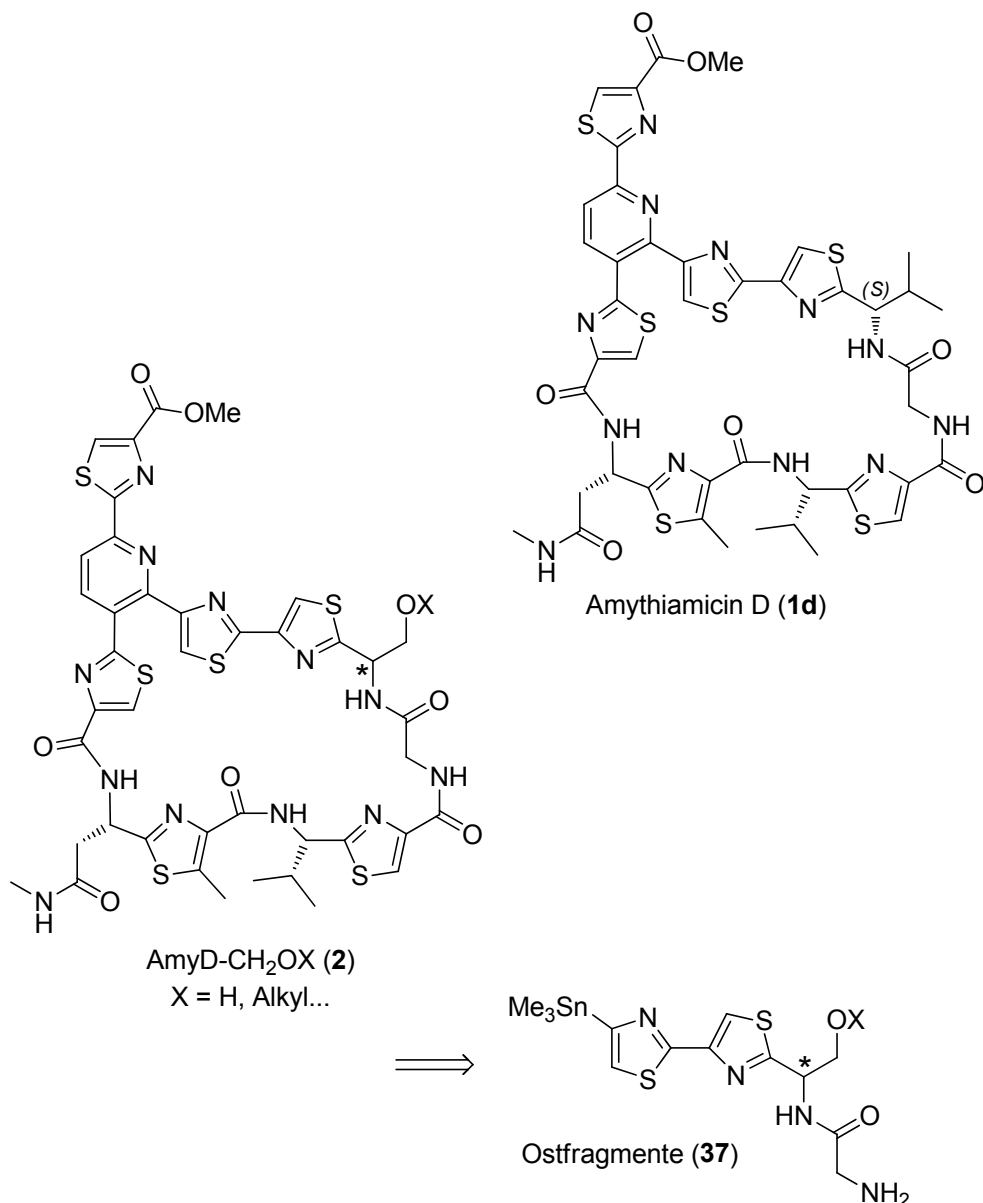
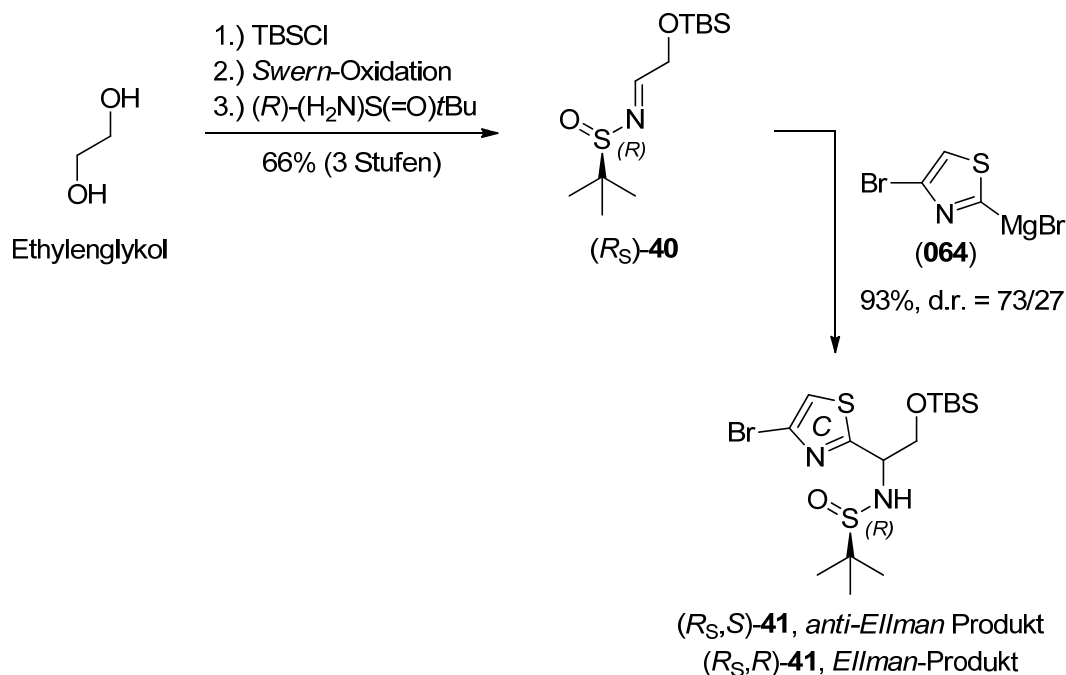


Abbildung 21. Das natürliche Thiazolylpeptid Amythiamicin D (**1d**) und die hiervon abgeleiteten Hydroxymethyl-Derivate AmyD-CH₂OX (**2**).

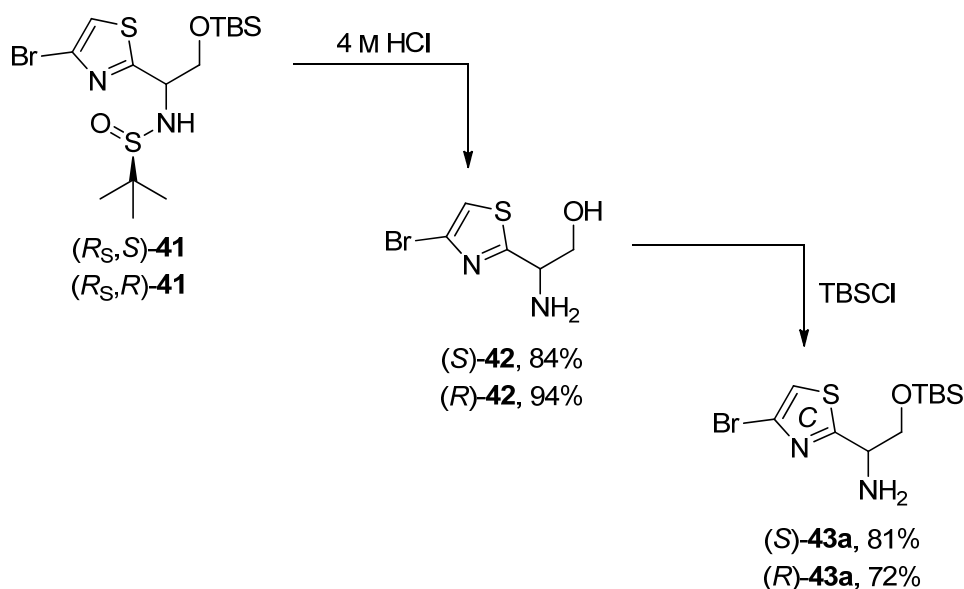
Eine Schlüsselrolle spielte dabei die Verwendung neuartiger Ostfragmente (**37**). Zur Synthese dieser neuartigen Ostfragmente (**2**) mit einem CH₂OX-Substituenten kam eine diastereoselektive *Ellman*-Addition zum Aufbau des mit * gekennzeichneten stereogenen Zentrums zum Tragen. Ausgehend von Ethylenglykol wurde das chirale Sulfinamid (*R_S*)-**40** als Substrat für die *Ellman*-Addition durch eine dreistufige Sequenz in

66% Ausbeute erhalten. Die Addition des *Grignard*-Organyls **64** führte schließlich zu den beiden Diastereomeren (*R_S*,*S*)-**41** und (*R_S*,*R*)-**41** (Schema 44).



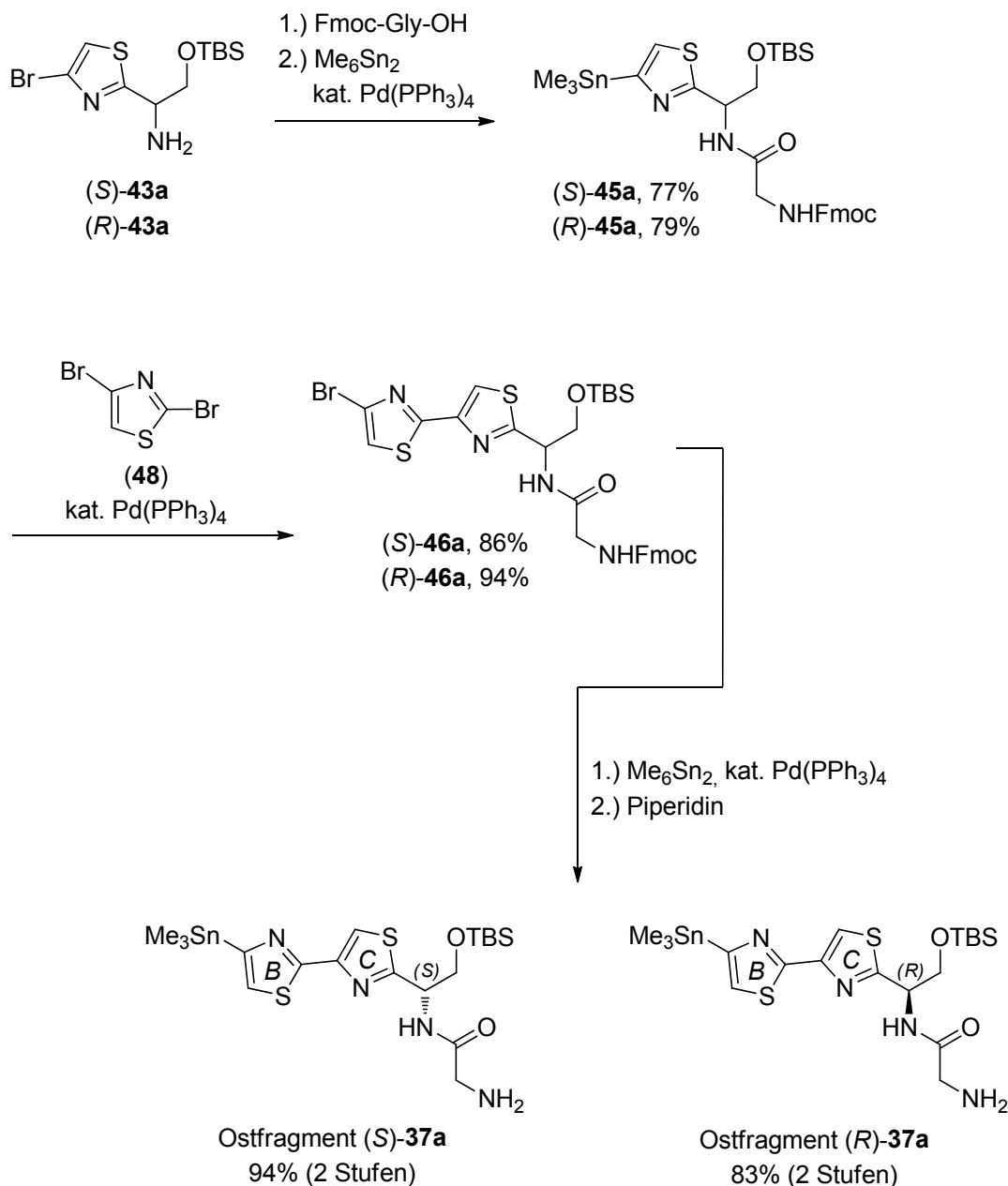
Schema 44. Synthese des chiralen Sulfinamids (*R_S*)-**40** und diastereoselektive *Ellman*-Addition.

Dabei entstand mit einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = 73/27 bevorzugt – und den Erwartungen entsprechend – das *anti-Ellman*-Produkt. Die beiden Diastereomere (*R_S*,*S*)-**41** und (*R_S*,*R*)-**41** konnten säulenchromatographisch getrennt werden und führten nach Abspaltung des Auxiliars sowie TBS-Schätzung der Hydroxygruppe zu den beiden enantiomerenreinen Aminen (*S*)-**43a** und (*R*)-**43a** (Schema 45).



Schema 45. Abspaltung des chiralen Auxiliars und TBS-Schätzung führte zu den Aminen (*S*)-**43a** und (*R*)-**43a**.

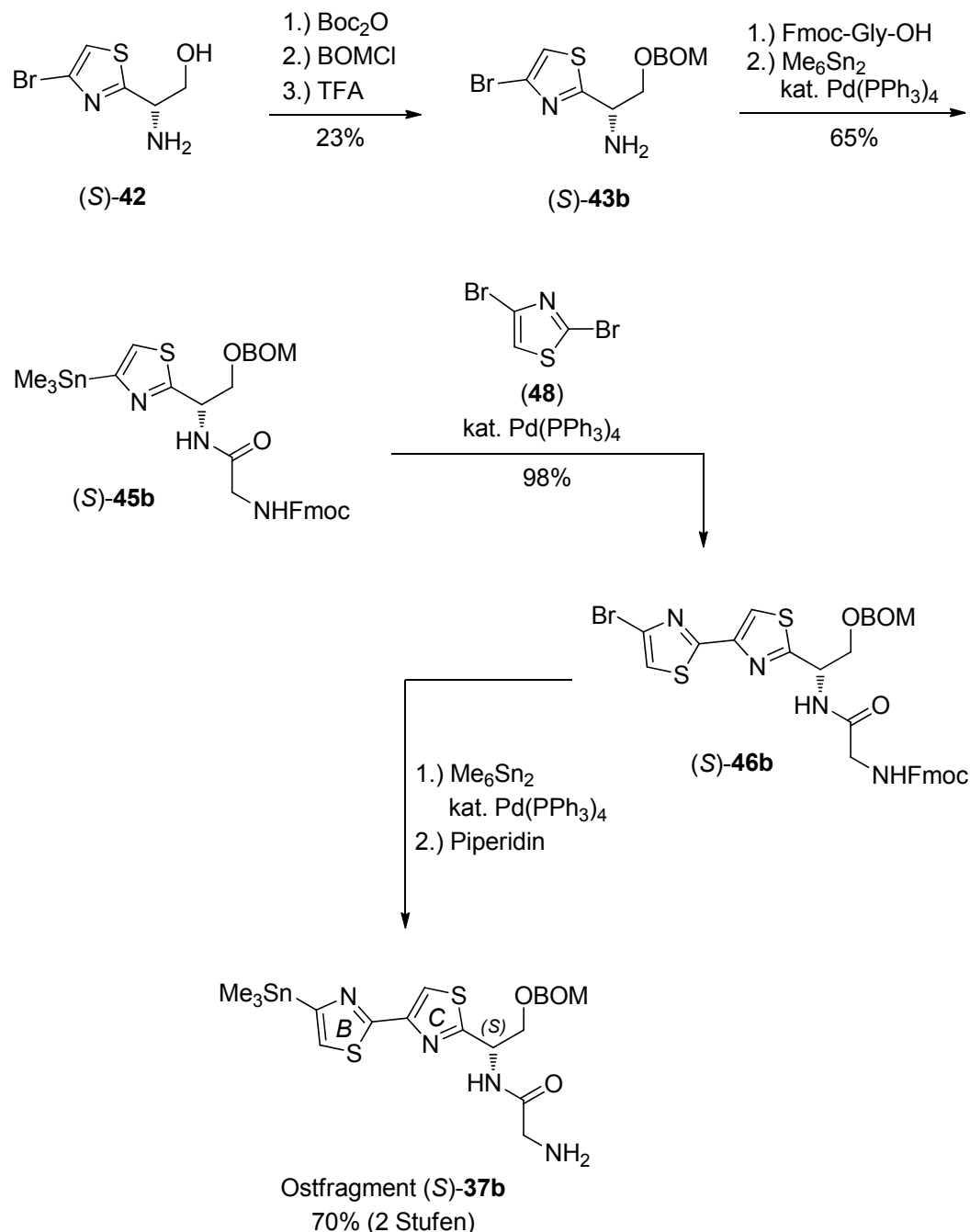
Die beiden Amine (*S*)-**43a** und (*R*)-**43a** wurden durch Kupplung mit Fmoc-geschütztem Glycin und anschließender Umsetzung mit Hexamethyldizinn in die jeweiligen Stannane (*S*)-**45a** und (*R*)-**45a** überführt (Schema 46). Durch eine regioselektive *Stille*-Kreuzkupplung mit 2,4-Dibromthiazol (**48**), gefolgt von der erneuten Stannyl-ierung und Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin in DMF, gelangte man schließlich in drei Stufen zu den beiden Ostfragmenten (*S*)-**37a** und (*R*)-**37a**.



Schema 46. Fertigstellung der beiden Ostfragmente (*S*)-**37a** und (*R*)-**37a**.

Die Gesamtausbeute der Synthese der beiden gezeigten Ostfragmente betrug, unter Berücksichtigung der säulenchromatographischen Trennung der Diastereomere nach der *Ellman*-Addition, jeweils 25% über elf Stufen. Die Synthese des dazu homologen

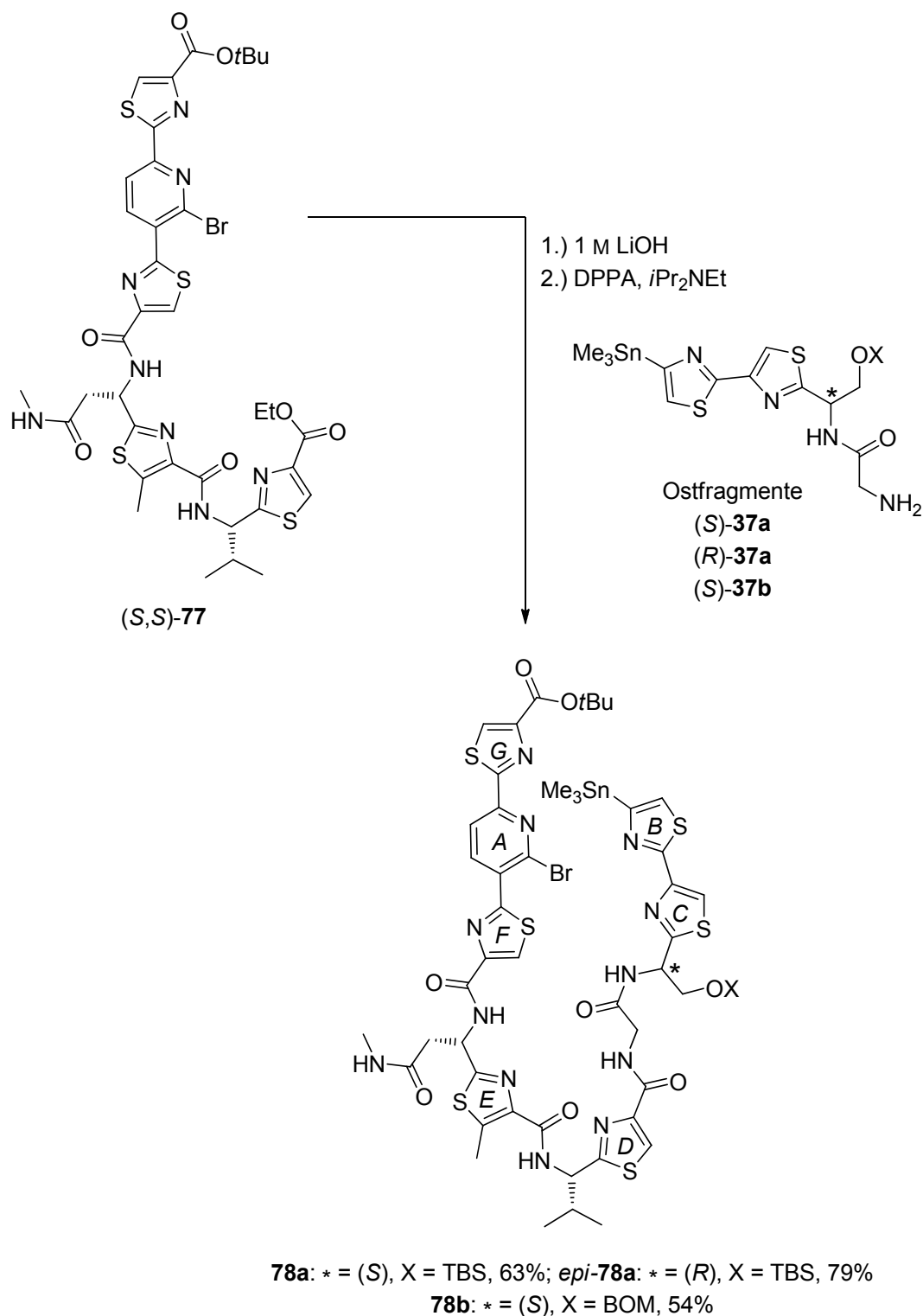
BOM-substituierten Ostfragments begann ausgehend vom Aminoalkohol (*S*)-**42** mit der *O*-Alkylierung durch BOMCl in einer dreistufigen Sequenz. Der so erhaltene Ether (*S*)-**43b** wurde anschließend in Analogie zu der in Schema 46 gezeigten Synthese zum Ostfragment (*S*)-**37b** umgesetzt (Schema 47). Die Gesamtausbeute lag, ausgehend von Ethylenglykol, bei 6.1% über 13 Stufen.



Schema 47. Fertigstellung des Ostfragments (*S*)-**37b**.

Die Ostfragmente (*S*)-**37a**, (*R*)-**37a** und (*S*)-**37b** konnten jeweils nach Verseifung des Ethylesters am literaturbekannten Trithiazolbaustein (*S,S*)-**77** in einer durch DPPA ver-

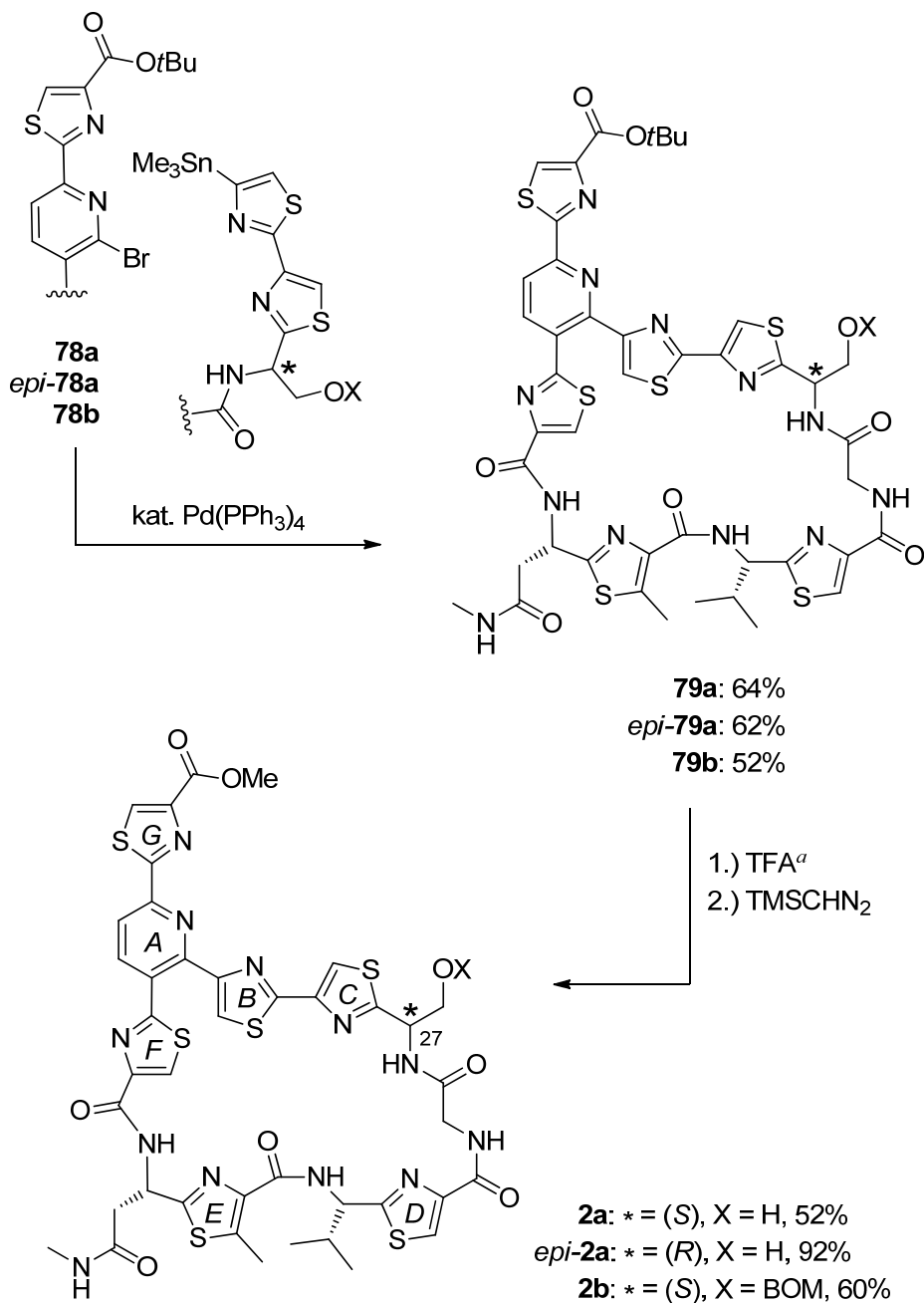
mittelten Kondensation gekuppelt werden, was schließlich in guten Ausbeuten zu den Cyclisierungsvorläufern **78a**, *epi-78a* und **78b** führte (Schema 48).



Schema 48. Verseifung des Ethylesters von (*S,S*)-**77** und Kupplung mit den Ostfragmenten (*S*)-**37a**, (*R*)-**37a** und (*S*)-**37b**.

Die intramolekulare *Stille*-Kreuzkupplung, als letzter Schlüsselschritt der jeweiligen Inhibitorsynthese, gelang in allen drei Fällen ebenfalls mit guten Ausbeuten (Schema 49).

Die Überführung der so erhaltenen Makrocyclen **79a**, *epi-79a* und **79b** in das Thiazolylpeptid AmyD-CH₂OH (**2a**), in dessen C27-Epimer *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi-2a*) sowie in den homologen Ether AmyD-CH₂OBOM (**2b**) gelang durch die saure Spaltung des *tert*-Butylesters unter gegebenenfalls gleichzeitiger Entschützung des Silylethers sowie abschließender Methylierung der freien Carbonsäure mit Trimethylsilyldiazomethan.



Schema 49. Fertigstellung der neuartigen Thiazolylpeptide AmyD-CH₂OH (**2a**), *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi-2a*) und AmyD-CH₂OBOM (**2b**); ^a Bei *epi-79a* zusätzlich Zugabe von HF·PyH.

Die Gesamtausbeuten der Synthese der neuen EF-Tu Inhibitoren lagen, ausgehend von Boc-Asp(OBn)-OH als Baustein für Ring E (vgl. Schema 15, S. 28) bei 1.8% für **2a**, bei

3.8% für *epi-2a* sowie bei 1.4% für **2b** über jeweils 16 Stufen in der längsten linearen Sequenz.

Bei der Ermittlung der *in-vivo*-Aktivitäten der drei synthetisierten Thiazolylpeptide zeigte das Derivat mit der natürlichen (*S*)-Konfiguration AmyD-CH₂OH (**2a**) eine ausgeprägte Wirksamkeit gegen Gram-positive Erreger (Kooperation mit AG Sieber). Unter ihnen war auch der Methicillin-resistente und Vancomycin-intermediär-resistente Stamm *S. aureus* Mu50 (MRSA/VISA, vgl. Tabelle 5).

Obgleich es naheliegend war, dass die Aktivität von AmyD-CH₂OH (**2a**) auf die Inhibierung des Elongationsfaktors Tu (EF-Tu) zurückzuführen ist, gestaltete sich der Beweis dieses Mechanismus zunächst schwierig. Versuche, die Bindung an EF-Tu durch einen Bandenshift bei der nativen Polyacrylamidgelelektrophorese (N-PAGE) oder durch unterschiedliche Geschwindigkeiten beim Trypsin-Verdau zu belegen, waren nicht erfolgreich. Bei der Kristallisation von EF-Tu(*Tt*)-GDPNP wurden auch in Anwesenheit eines großen Überschusses an **2a** nur inhibitorfreie Proteinkristalle erhalten (Kooperation mit AG Groll). Erst durch einen Translations-Assay gelang es schließlich, die Inhibierung der Translation (Abbildung 22) und später, in einem *Rescue*-Experiment, auch die Beteiligung von EF-Tu nachzuweisen (Kooperation mit AG Wilson).

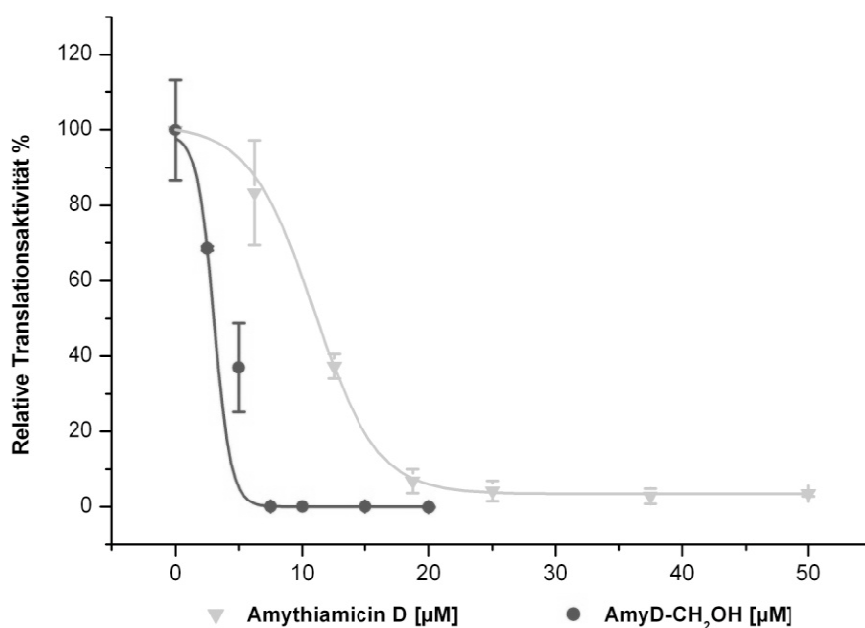


Abbildung 22. Translationshemmung durch Amythiamicin D (**1d**, ▼) und AmyD-CH₂OH (**2a**, ●) im Vergleich: AmyD-CH₂OH (**2a**) zeigt eine deutlich stärkere Inhibierung.

Das Hydroxymethyl-Derivat AmyD-CH₂OH (**2a**) zeigte hier eine deutlich stärkere Translationshemmung als sein natürliches Vorbild Amythiamicin D (**1d**). Die Ergebnisse des Translations-Assays deuten zusammen mit den wesentlich höheren MIC-Werten der übrigen Naturstoffderivate darauf hin, dass dem neu eingeführten CH₂OX-Substituenten eine entscheidende Rolle zukommt, möglicherweise ist die Hydroxygruppe, ähnlich wie im Fall von GE2270 A, in der Lage, eine Wasserstoffbrückenbindung mit Asp²¹⁶ einzugehen (vgl. Abbildung 9).

Diese These könnte durch ein Kontrollexperiment, beispielsweise mit einer D²¹⁶G- oder D²¹⁶A-Mutante von EF-Tu, weiter gestützt werden. Bei Versuchen einen Gelshift zu beobachten, könnte durch Zusatz von aminoacylierter transfer-RNA (aa^tRNA) neben einem deutlicheren Bandenshift gleichzeitig auch gezeigt werden, dass die aa^tRNA – wie vermutet – nicht in der Lage ist, an den Komplex EF-Tu·GDPNP·AmyD-CH₂OH zu binden.

Mit Hilfe computerbasierter Dockingstudien könnte es zudem gelingen, ein detaillierteres Bild über die Bindung des neuen Inhibitors AmyD-CH₂OH (**2a**) an EF-Tu zu erhalten (Kooperation mit AG Antes). Die Plausibilität der Simulationsversuche konnten anhand eines Re-Dockings des bereits gut charakterisierten Thiazolylpeptids GE2270 A an EF-Tu(*Tt*)·GDPNP eindeutig belegt werden.

2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1. Vorbemerkungen

2.1.1. Allgemeine Arbeitstechniken

Alle Versuche bei tiefen Temperaturen oder mit sauerstoff- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien, wurden in ausgeheizten Glasapparaturen in einer sauerstofffreien und trockenen Inertgasatmosphäre (Argon 4.8, *Westfalen AG*) durchgeführt. Die Glasapparaturen wurden hierzu im Ölpumpenvakuum mit einem Heißluftgebläse ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit Argon befüllt. Während den Reaktionen wurde ständig ein Überdruck an Inertgas aufrechterhalten. Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült. Die bei Arbeiten im Vakuum angegebenen Drücke entsprechen den Enddrücken der verwendeten Pumpen und wurden nicht um den in den Vakuumleitungen auftretenden Druckverlust korrigiert. Sofern nicht anderweitig vermerkt, wurden Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei maximalem Unterdruck (~ 10 mbar) und 40 °C Badtemperatur sowie Lösungsmittelreste im Hochvakuum (< 0.1 mbar) entfernt.

2.1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel und Reagenzien für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden wie folgt eingesetzt:

- **Acetonitril:** *Acros Organics*, Extra Dry, 99.9% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- **Dichlormethan:** *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, < 0.03% H₂O, Entnahme über Lösungsmitteltrocknungsanlage SPS-800 von *M. Braun*, Säule: 2 × MB-KOL-A.
- **Diethylether:** *Merck Emsure*[®], p.a., 99.7%, < 0.03% H₂O, Entnahme über Lösungsmitteltrocknungsanlage SPS-800 von *M. Braun*, Säule: 1 × MB-KOL-A, 1 × MB-KOL-M Typ 2.
- **Dimethylsulfoxid:** *Sigma-Aldrich*, puriss., 99.5% über Molekularsieb, < 0.01% H₂O.

- **Lawesson-Reagenz:** *Acros Organics*, 99%, Umkristallisiert aus Toluol.
- **Methanol:** *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- **N,N-Diisopropylethylamin:** *Sigma-Aldrich*, purum, 99.5%, Destillation über Kaliumhydroxid.
- **N,N-Dimethylacetamid:** *Sigma-Aldrich*, puriss., 99.5% über Molekularsieb, < 0.01% H₂O.
- **N,N-Dimethylformamid:** *Sigma-Aldrich*, puriss., 99.5% über Molekularsieb, < 0.01% H₂O.
- **Pyridin:** *Acros Organics*, Extra Dry, 99.5% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- **Tetrahydrofuran:** *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, < 0.03% H₂O, Entnahme über Lösungsmitteltrocknungsanlage SPS-800 von *M. Braun*, Säule: 2 × MB-KOL-M Typ 2.
- **Toluol:** *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- **Triethylamin:** *VWR Prolabo*[®], Technical Grade, 99%, Destillation über Kaliumhydroxid.

Lösungsmittel für die Flash- und Dünnschichtchromatographie sowie für den Einsatz in feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen (Aceton, *tert*-Butanol, Chloroform, Dichlormethan, Diethylether, Essigsäureethylester, Ethanol, Methanol, *n*-Pentan und Toluol) wurden nach einfacher Destillation verwendet. Bei gesättigten Lösungen und Maßlösungen handelt es sich, falls nicht anders vermerkt, um wässrige Lösungen. Der Gehalt metallorganischer Reagenzien wurde unmittelbar vor Gebrauch durch Titration gegen (–)-Menthol mit 1,10-Phenanthrolin als Indikator bestimmt. Die Messung von pH-Werten erfolgte mittels pH-Papier (pH = 1-14) der Firma *Merck*.

2.1.3. Reinigungsmethoden und analytische Geräte

- **Kieselgelchromatographie**

Qualitative Dünnschichtchromatogramme wurden auf Fertigplatten (Glas) der Firma *Merck* (0.25 mm Kieselgel 60, F254) aufgenommen. Der Nachweis erfolgte durch Fluoreszenzdetektion im UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) oder durch Eintauchen in eine Färbelösung sowie anschließende Wärmebehandlung bei 150-200 °C.

- CAM-Färbereagenz: 2.00 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 50.0 g $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$, 50.0 mL konz. H_2SO_4 , 300 mL H_2O .
- KMnO_4 -Färbereagenz: 3.00 g KMnO_4 , 20.0 g K_2CO_3 , 5.00 mL 5%-ige NaOH, 300 mL H_2O .

Zur Flash-Chromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63 μm (Si 60) von *Merck* verwendet. Sowohl die Füllhöhe als auch der Durchmesser der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von *W. C. Still et al.* beschriebenen Empfehlungen gewählt.^[70] Die verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor einfach destilliert. Das benutzte Eluentenverhältnis ist bei den jeweiligen Vorschriften angegeben.

- **Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)**

Bei den analytischen Systemen wurde eine P580-A Pumpe, ein STH-585 Säulenofen, ein ASI-100 Probengeber sowie ein UVD340-U Diodenfelddetektor von *Dionex* verwendet. Bei den präparativen Systemen wurden eine P580-P Pumpe sowie ein UVD-170-S Detektor ebenfalls der Firma *Dionex* eingesetzt. Die Datenverarbeitung erfolgte in beiden Fällen mittels der Software Chromeleon von *Phenomenex*.

Bei der Umkehr-Phasen Chromatographie (RP) wurde als stationäre Phase AD-RH der Firma *Daicel* oder ODS-A Material von *YMC* in einer Säule der Dimension 250×4.6 mm für analytische Proben und 250×20 mm für präparative Proben verwendet. Für chirale analytische HPLC-Trennungen wurden als stationäre Phase die *Daicel Chiralcell OD* (250×4.6 mm) oder die *Daicel Chiralpak AD-H* (250×4.6 mm) der Firma *Daicel* verwendet. Als Vorsäule diente im analytischen Bereich Purospher STAR Material der Firma *VWR* (30×21.2 mm). Alle verwendeten Materialien hatten eine Korngröße von 5 μm . Als mobile Phase dienten Gemische aus Acetonitril und Wasser oder Methanol und Wasser. Lösungsmittelverhältnisse, Gradienten und Durchflussraten sind bei den jeweiligen Versuchsbeschreibungen angegeben.

- **Drehwerte**

Spezifische optische Rotationen wurden mit einem Polarimeter 241 MC von *Perkin-Elmer* in einer 1 dm Küvette bei $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie) bei 20 °C gemessen. Die

Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \text{ grad cm}^2 \text{ g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in g/100 mL Lösung angegeben ist.

- **Schmelzpunkte**

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit einer Apparatur nach *Thiele*, Modell 510 der Firma *Büchi*, gemessen und sind nicht korrigiert.

- **IR-Spektroskopie**

Die Aufnahme von IR-Spektren erfolgte mit einem IR-4100 Spektrometer von *JASCO* direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR). Die Intensitäten werden mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark), b (breit).

- **Kernresonanzspektroskopie (NMR)**

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten AV-250, AV-360, AV-500 und AV-500cr von *Bruker* bei 300 K aufgenommen. Wurde bei einer anderen Temperatur gemessen, so wird dies explizit beim jeweiligen Spektrum vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben und beziehen sich auf die Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels, z. B. Chloroform- d_1 $\delta = 7.26$ ppm. In ^{13}C -NMR-Spektren dienen die deuteriumgekoppelten Multiplets der Lösungsmittel als Referenz. Bei der Zuordnung der Signale und für die Signalmultiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, m – Multiplett, m_c – zentriertes Multiplett, br. – breit, virt. – virtuell. Bei zufälliger Äquivalenz der Kopplungskonstanten nichtäquivalenter Protonen wurde das Kopplungsmuster nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung zugeordnet. Die angegebenen Kopplungskonstanten J sind als Mittelwerte der experimentell gefundenen Werte angegeben. Zur Charakterisierung sämtlicher neuer Verbindungen wurden neben den Standard-NMR-Messungen auch DEPT-, HMQC-, HMBC- sowie ^1H - ^1H -COSY- Experimente durchgeführt.

Zur Aufnahme von NMR-Spektren von Stannanen wurde Chloroform- d_1 zuvor über basischem Aluminiumoxid filtriert.

- **Massenspektrometrische Analysen (MS, HRMS)**

Massenspektren (MS) und hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) oder mit Elektrospray-Ionisation (ESI) durchgeführt. Für EI-Messungen wurde entweder ein MAT 8200 Gerät der Firma *Finnigan* oder ein massenselektiver Detektor MSD 5973 der Firma *Agilent Technologies* verwendet. Für ESI-Messungen kam entweder ein LCQ classic Gerät der Firma *Finnigan* oder ein LTQ Orbitrap XL Gerät von *Thermo Scientific* zur Verwendung.

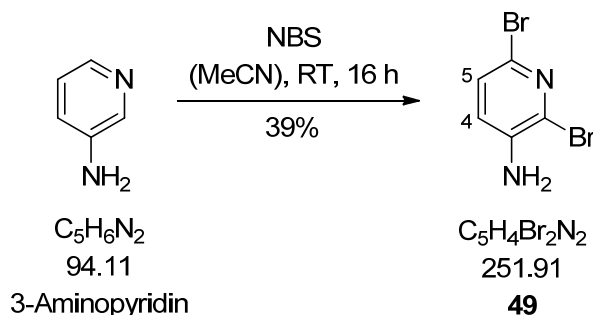
- **Mikrowelle**

Bei allen Reaktionen, die in der Mikrowelle durchgeführt wurden, kam ein Gerät des Typs Mars X von *CEM* zum Einsatz. Die Geräteparameter sind bei den jeweiligen Vorschriften zu finden. Alle Reaktionen wurden unter Verwendung eines Magnetrührfischs durchgeführt, die Temperaturkontrolle erfolgte aus diesem Grund in einem separaten Kontrollreaktor.

2.2. Vorschriften und Daten

2.2.1. Pyridinkern (Ring A)

- **3-Amino-2,6-dibrompyridin (49)**



Zu einer Lösung von 1.96 g (20.8 mmol) 3-Aminopyridin in Acetonitril (100 mL) gab man 7.40 g *N*-Bromsuccinimid (41.6 mmol, 2.0 Äq.) und ließ anschließend über Nacht bei 45 °C rühren. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (50 mL) aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen. Reinigung mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 4:1, 8 × 15 cm) lieferte 2.02 g (8.01 mmol, 39%) des Aminopyridins **49** als orange-gelben Feststoff.

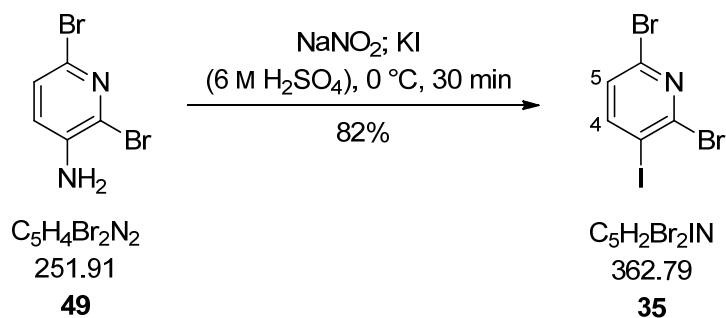
DC: $R_f = 0.25$ (P/EtOAc = 4:1), [UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 4.14 (br. s, 2 H, NH₂), 6.90 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.21 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 124.3 (d, C5), 126.4 (s, C6), 127.3 (s, C2), 127.5 (d, C4), 140.9 (s, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[71]

▪ **2,6-Dibrom-3-iodpyridin (35)**



Eine Lösung von 1.25 g (4.96 mmol) des Aminopyridins **49** in 6 M H_2SO_4 (10 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 0.51 g (7.44 mmol, 1.5 Äq.) NaNO_2 in Wasser (2 mL) versetzt. Man rührte 20 min und versetzte das Gemisch anschließend mit einer Lösung von 1.65 g (9.92 mmol, 2.0 Äq.) KI in Wasser (2 mL). Nach beendeter Zugabe ließ man innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur erwärmen, gab K_2CO_3 bis zur alkalischen Reaktion zu und extrahierte mit EtOAc (3 × 50 mL). Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 , Filtration und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte das Rohprodukt als braunen Feststoff. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc = 40:1, 4 × 15 cm) erhielt man 1.47 g (4.05 mmol, 82%) der Titelverbindung **35** als blassgelben Feststoff.

DC: $R_f = 0.35$ (P/EtOAc = 40:1), [UV].

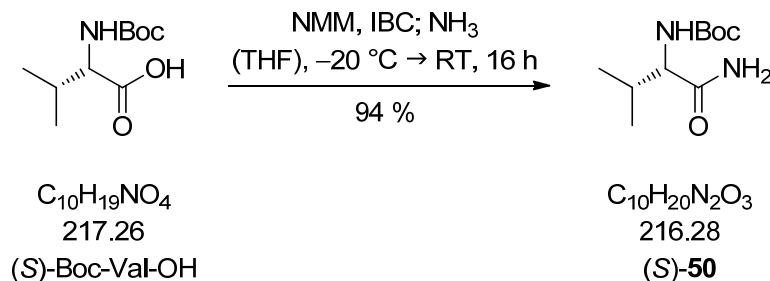
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 7.18 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 7.89 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): δ (ppm) = 98.0 (s, C3), 128.0 (d, C5), 139.9 (s, C2), 147.3 (s, C6), 149.7 (d, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[76b]

2.2.2. Südfragment (Ringe D-F)

- (*S*)-*tert*-Butyl-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamat [(*S*)-**50**]



Eine Lösung von 5.49 g (25.3 mmol) (*S*)-Boc-Val-OH in THF (60 mL) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise zunächst mit 3.06 mL (2.81 g, 27.8 mmol, 1.1 Äq.) *N*-Methylmorpholin und anschließend mit 3.47 mL (3.63 g, 26.6 mmol, 1.05 Äq.) *iso*-Butylchlorformiat versetzt. Die entstandene weiße Suspension wurde 15 min bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend mit 5.68 mL (5.17 g, 75.9 mmol, 3.0 Äq., 25%) wäss. NH_3 -Lösung versetzt. Man ließ über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, engte die Reaktionslösung unter vermindertem Druck ein und nahm den Rückstand in EtOAc (300 mL) und Wasser (100 mL) auf. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung ($1 \times 100\text{ mL}$) sowie ges. NaCl -Lösung ($1 \times 100\text{ mL}$) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren vom Trockenmittel und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man 5.15 g (23.8 mmol, 94%) des Amids (*S*)-**50** als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 1:1), [CAM].

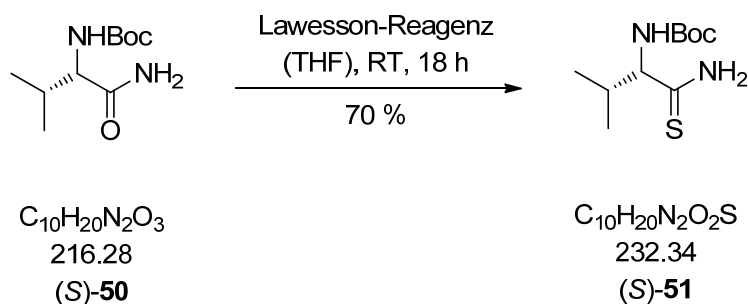
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -5.2$ ($c = 1.02$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 0.94 [d, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.99 [d, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.44 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.15 [m_c, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.97 (m_c, 1 H, CHNH), 5.07 (d, $^3J = 5.2\text{ Hz}$, 1 H, NH), 5.58 [br. s, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{NHH}$], 6.02 (br. s, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{NHH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = 17.7 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 19.3 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 28.3 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.7 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 59.4 (d, CHNH), 79.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 155.9 (s, $\text{C}=\text{O}$), 174.1 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$].

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[72]

▪ **(S)-tert-Butyl-(1-amino-3-methyl-1-thioxobutan-2-yl)carbamate [(S)-51]**



15.0 g (69.4 mmol) des Amids (S)-50 wurden in THF (350 mL) gelöst, mit 14.0 g (34.7 mmol, 0.5 Äq.) Lawesson-Reagenz versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Et₂O (300 mL) aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen. Man trocknete über Na₂SO₄, filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Es wurde mittels Flashchromatographie (P/Et₂O = 10:1 → 1:1, 8 × 25 cm) gereinigt, was 11.3 g (48.6 mmol, 70%) des Thioamids (S)-51 als farblosen Feststoff lieferte.

DC: $R_f = 0.30$ (P/Et₂O = 1:1), [CAM].

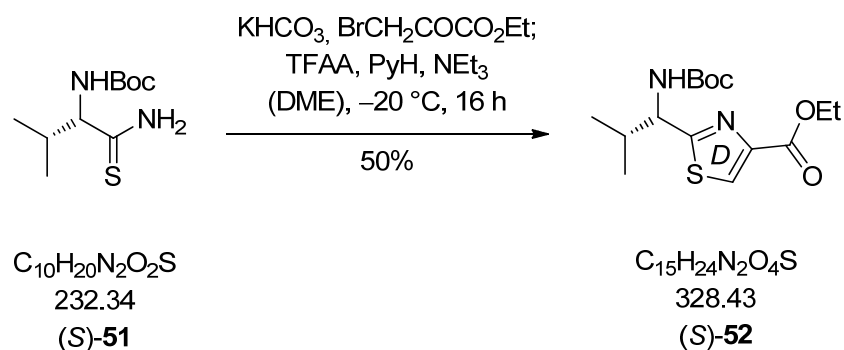
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -44.0$ ($c = 0.96$ in CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 0.95-1.01 [m, 6 H, CH(CH₃)₂], 1.43 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.22 [m_c, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.17 (m_c, 1 H, CHNH), 5.24 (br. d, ³J = 6.0 Hz, 1 H, NH), 7.59 [br. s, 1 H, C(=S)NHH], 7.90 (br. s, 1 H, C(=S)NHH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 18.2 [q, CH(CH₃)₂], 19.5 [q, CH(CH₃)₂], 28.3 [q, C(CH₃)₃], 33.3 [d, CH(CH₃)₂], 65.2 (d, CHNH), 80.2 [s, C(CH₃)₃], 155.9 (s, C=O), 209.4 (s, C=S).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[73]

- **(S)-2-(1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropyl)thiazol-4-carbonsäureethylester [(S)-52]**



Zu einer Suspension aus 7.65 g (32.9 mmol) Thioamid (S)-51 und 26.3 g (263 mmol, 8.0 Äq.) KHCO_3 in trockenem DME (220 mL) tropfte man 12.4 mL (19.2 g, 98.7 mmol, 3.0 Äq.) Ethylbromopyruvat bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ zu und ließ 24 h bei dieser Temperatur rühren. Zu der kalten Reaktionsmischung tropfte man eine Lösung aus 23.8 mL (23.4 g, 296 mmol, 9.0 Äq.) Pyridin und 18.3 mL (27.7 g, 132 mmol, 4.0 Äq.) TFAA in trockenem DME (20 mL) und ließ für weitere 2 h rühren. Anschließend versetzte man das Reaktionsgemisch mit 36.4 mL (26.6 g, 263 mmol, 8.0 Äq.) NEt_3 , ließ die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen, entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und nahm den Rückstand in EtOAc (400 mL) auf. Es wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung ($1 \times 250\text{ mL}$), ges. NaHCO_3 -Lösung ($1 \times 250\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lösung ($1 \times 250\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man reinigte säulenchromatographisch ($5 \times 20\text{ cm}$, P/EtOAc = 6:1 \rightarrow 3:1), was 5.42 g (16.5 mmol, 50%) des Thiazols (S)-52 als blassgelben Feststoff lieferte.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 6:1), [UV].

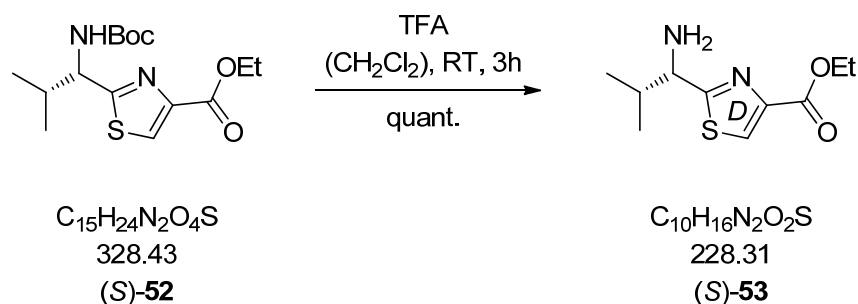
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -38.0$ ($c = 1.04$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 0.89 [d, $^3J = 6.9\text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.97 [d, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.39 (t, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H, OCH_2CH_3), 1.43 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.43 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.40 (q, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 2 H, OCH_2CH_3), 4.89 (m, 1 H, CHNH), 5.28 (br. d, $^3J = 7.8\text{ Hz}$, 1 H, NH), 8.06 (s, 1 H, D: 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 14.3 (q, OCH₂CH₃), 17.2 [q, CH(CH₃)₂], 19.4 [q, CH(CH₃)₂], 28.3 [q, C(CH₃)₃], 33.3 [d, CH(CH₃)₂], 58.0 (d, CHNH), 61.4 (t, OCH₂CH₃), 80.1 [s, C(CH₃)₃], 126.7 (d, D: C5), 147.7 (s, D: C4), 155.4 [s, C(=O)NH], 161.3 [s, C(=O)OEt], 173.2 (s, D: C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[74]

▪ **(S)-2-(1-Amino-2-methylpropyl)thiazol-4-carbonsäuremethylester [(S)-53]**



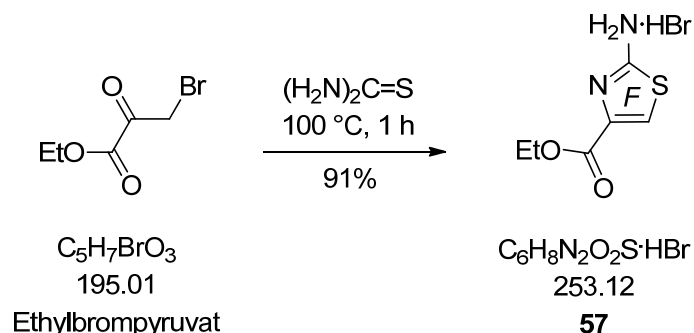
Eine Lösung von 2.02 g (6.15 mmol) des Thiazols (S)-52 in CH₂Cl₂ (40 mL) versetzte man mit Trifluoressigsäure (8 mL) und ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in CHCl₃ (50 mL) aufgenommen. Nach dem Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) wurde die wässrige Phase nochmals mit CHCl₃ (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurde vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt 1.40 g (6.15 mmol, quant.) des Amins (S)-53 als blassgelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in der Peptidkupplung zum Dithiazol (S,S)-60 eingesetzt wurde.

DC: $R_f = 0.00$ (P/EtOAc = 6:1), [UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 0.94 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.00 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.40 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2.31 [m_c, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.24 (m_c, 1 H, CHNH), 4.41 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 8.11 (s, 1 H, D: 5-H).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[74]

▪ **2-Aminothiazol-4-carbonsäureethylester Hydrobromid (57)**



1.68 g (22.1 mmol, 1.05 Äq.) Thioharnstoff wurden zusammen mit 2.94 mL (4.56 g, 4.10 g, 21.0 mmol) Ethylbromopyruvat für 1 h auf 100 °C erhitzt. Man ließ anschließend auf Raumtemperatur abkühlen, versetzte mit kaltem Aceton (3 × 10 mL) und dekantierte vom Feststoff ab. Trocknen im Hochvakuum lieferte 4.83 g (19.1 mmol, 91%) des Ammoniumsalzes **57** als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.00$ (P/EtOAc = 4:1), [UV].

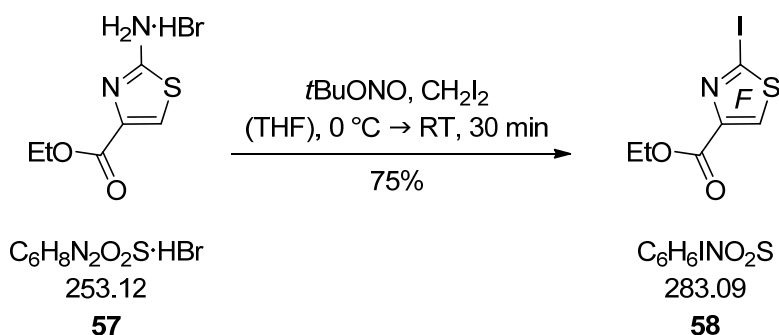
Smp.: 181 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz): δ (ppm) = 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 4.27 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7.64 (s, 1 H, F: 5-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 63 MHz): δ (ppm) = 14.0 (q, OCH₂CH₃), 61.3 (t, OCH₂CH₃), 117.5 (d, F: C5), 134.2 (s, F: C2), 158.4 (s, F: C4), 169.1 (s, C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[75]

▪ **2-Iodthiazol-4-carbonsäureethylester (58)**



6.81 g (26.9 mmol) des Ammoniumsalzes **57** wurden in CH_2Cl_2 (200 mL) aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (3×100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man nahm den Rückstand in THF (50 mL) auf, kühlte auf 0 °C und versetzte nacheinander tropfenweise mit 10.9 mL (36.2 g, 135 mmol, 5.0 Äq.) Diiodmethan und 12.8 mL (11.1 g, 108 mmol, 4.0 Äq.) *tert*-Butylnitrit. Nach beendeter Zugabe ließ man innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur erwärmen, entfernte das Lösungsmittel und nahm den Rückstand in EtOAc (300 mL) auf. Nach dem Waschen mit ges. NaHCO_3 -Lösung (1×200 mL) und ges. NaCl -Lösung (1×200 mL) trocknete man über Na_2SO_4 , filtrierte ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Säulenchromatographische Reinigung (P/EtOAc = 4:1, 10×25 cm) des Rohprodukts lieferte 5.72 g (20.2 mmol, 75%) des Iodthiazolesters **58** als blassgelben Feststoff.

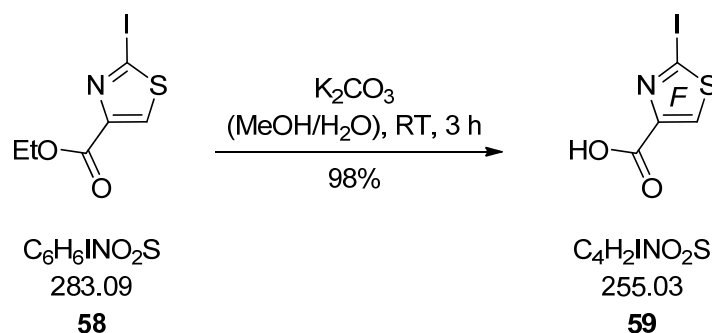
DC: $R_f = 0.35$ (P/EtOAc = 4:1), [UV].

Smp.: 87 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 1.36 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 4.39 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 8.11 (s, 1 H, F: 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 14.2 (q, OCH_2CH_3), 61.7 (t, OCH_2CH_3), 101.2 (s, F: C2), 133.3 (d, F: C5), 149.2 (s, F: C4), 159.7 (s, C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[76b]

▪ **2-Iodthiazol-4-carbonsäure (59)**

Zu einer Lösung von 1.86 g (6.57 mmol) des Iodthiazolesters **58** in MeOH (20 mL) und dest. Wasser (5 mL) gab man 9.08 g (65.7 mmol, 10 Äq.) K_2CO_3 und ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren. Man versetzte mit dest. Wasser (20 mL), extrahierte mit CH_2Cl_2 (1 × 20 mL) und versetzte die wässrige Phase mit 3 N HCl bis zum Erreichen von pH 3. Man extrahierte mit einem CH_2Cl_2 /THF-Gemisch (8:1, 5 × 50 mL), trocknete über Na_2SO_4 und filtrierte vom Trockenmittel ab. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das erhaltene Produkt im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1.64 g (6.44 mmol, 98%) der Thiazolcarbonsäure **59** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.00-0.05$ (P/EtOAc = 4:1), [UV].

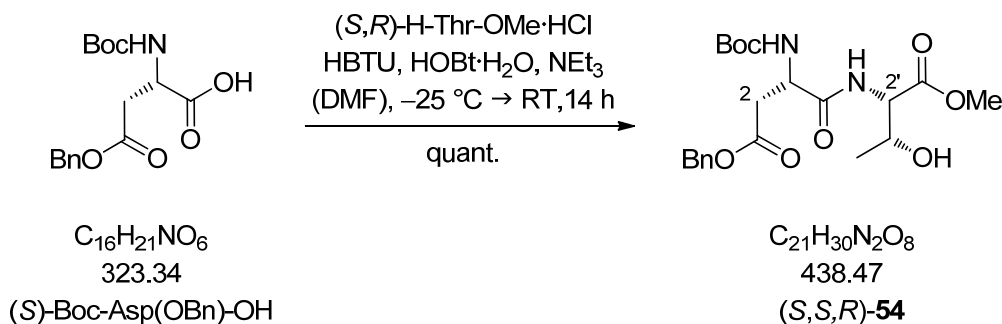
Smp.: 180 °C (Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 360 MHz): δ (ppm) = 8.11 (s, 1 H, F: 5-H), 13.1 [br. s, 1 H, C(=O)OH].

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 91 MHz): δ (ppm) = 106.1 (s, F: C2), 134.6 (d, F: C5), 149.3 (s, F: C4), 160.7 (s, C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[76b]

- **(S)-3-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-4-(((2S,3R)-3-hydroxy-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl)amino)-4-oxobuttersäurebenzylester [(S,S,R)-54]**



Eine Lösung von 17.5 g (54.1 mmol) (S)-Boc-Asp(OBn)-OH und 11.0 g (64.9 mmol, 1.2 Äq.) (S,R)-H-Thr-OMe·HCl in DMF (250 mL) wurde bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ mit 24.6 g (64.9 mmol, 1.2 Äq.) HBTU und 9.90 g (64.9 mmol, 1.2 Äq.) HOBT·H₂O versetzt. Anschließend fügte man 26.2 mL (19.1 g, 189 mmol, 3.5 Äq.) NEt₃ innerhalb von 1 h tropfenweise hinzu und ließ die Reaktionslösung über Nacht auftauen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (400 mL) aufgenommen. Nach dem Waschen mit ges. NH₄Cl-Lösung (1 × 300 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (1 × 300 mL), dest. Wasser (1 × 300 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 300 mL) trocknete man über Na₂SO₄ und filtrierte vom Trockenmittel ab. Einengen am Rotationsverdampfer und Trocknen im Hochvakuum lieferte 23.7 g (54.1 mmol, quant.) des Dipeptids (S,S,R)-54 als farblosen Schaum.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 1:1), [KMnO₄].

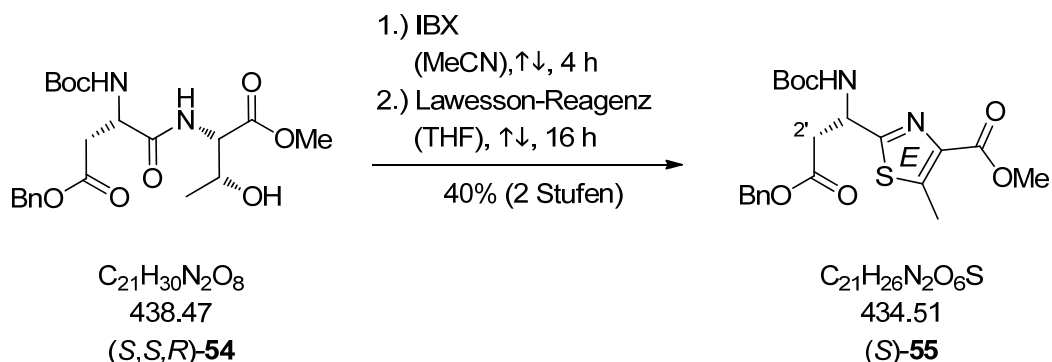
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -18.9$ ($c = 1.10$ in MeCN).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 1.19 [t, ³J = 6.4 Hz, 3 H, CH(OH)CH₃], 1.45 [s, 9 H, OC(CH₃)₃], 2.52 (br. d, ³J = 5.4 Hz, 1 H, OH), 2.78 [dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1 H, CHHC(=O)OBn], 3.06 [dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1 H, CHHC(=O)OBn], 3.74 [s, 3 H, C(=O)OCH₃], 4.29-4.35 [m, 1 H, CH(OH)CH₃], 4.54-4.59 (m, 2 H, CHCH₂ u. CHCO₂Me], 5.13 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CHHPh), 5.14 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CHHPh), 5.71 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, NH), 7.21 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, NH), 7.30-7.36 (m, 5 H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ (ppm) = 19.8 [q, CH(OH)CH₃], 28.2 [q, OC(CH₃)₃], 36.2 (t, CHCH₂), 50.8 [q, C(=O)CH₃], 52.6 (d, CHCH₂), 57.4 (d, CHCO₂Me), 66.9 (t, CH₂Ph), 68.1 [d, CH(OH)CH₃], 80.7 [s, OC(CH₃)₃], 128.2 (d, Ph: C2 u. C6), 128.6 (d, Ph: C4), 128.6 (d, Ph: C3 u. C6), 135.3 (s, Ph: C1), 155.5 [s, OC(=O)NH], 170.9 [s, CHC(=O)NH], 171.1 [s, C(=O)OBn], 171.7 [s, C(=O)OMe].

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[76b]

▪ **(S)-2-(3-(Benzyloxy)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopropyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäuremethylester [(S)-55]**



Oxidation mit IBX: 2.24 g (5.10 mmol) des Dipeptids (S,S,R)-54 wurden in MeCN (30 mL) gelöst, mit 2.86 g (10.2 mmol, 2.0 Äq.) IBX versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen und filtrierte über Celit[®]. Nachwaschen mit EtOAc (100 mL) und Einengen im Vakuum lieferte das entsprechende Keton als gelbes Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde.

Cyclisierung zum Thiazol: Das erhaltene Keton wurde in THF (40 mL) gelöst, mit 3.09 g (7.65 mmol, 1.5 Äq.) Lawesson-Reagenz versetzt und für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in EtOAc (300 mL) aufgenommen und nacheinander mit dest. Wasser (1 × 100 mL), ges. NH₄Cl-Lösung (1 × 100 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (1 × 100 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen. Man trocknete über Na₂SO₄, filtrierte vom Trockenmittel ab, engte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (P/EtOAc = 3:1, 5 × 20 cm). Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereint und zur Entfernung schwefelhaltiger Verunreinigungen mit 1-%iger AgNO₃-Lösung (4 × 20 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck reinigte man erneut mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 3:1, 5 × 20 cm). Man erhielt 0.89 g (2.04 mmol, 40%) des Thiazols (S)-55 als gelbes Öl.

Anmerkung: Bei dieser Reaktion tritt eine partielle Racemisierung auf. Chirale HPLC: 84% ee; Normalphase, AD-H 250 × 4.6 mm, Hexan/iPrOH = 90:10, 1.0 mL/min; (R)-

55: $t_R = 21.7$ min; (*S*)-**55**: $t_R = 27.2$ min. Das Enantiomergemisch kann in der Synthese weiter verwendet werden. Die Abtrennung des Enantiomers (*R*)-**55** erfolgt als Minderdiastereomer (*R,S*)-**36** nach der Peptidkupplung zum Trithiazol (*S,S*)-**36**.

DC: $R_f = 0.50$ (P/EtOAc = 2:1), [UV].

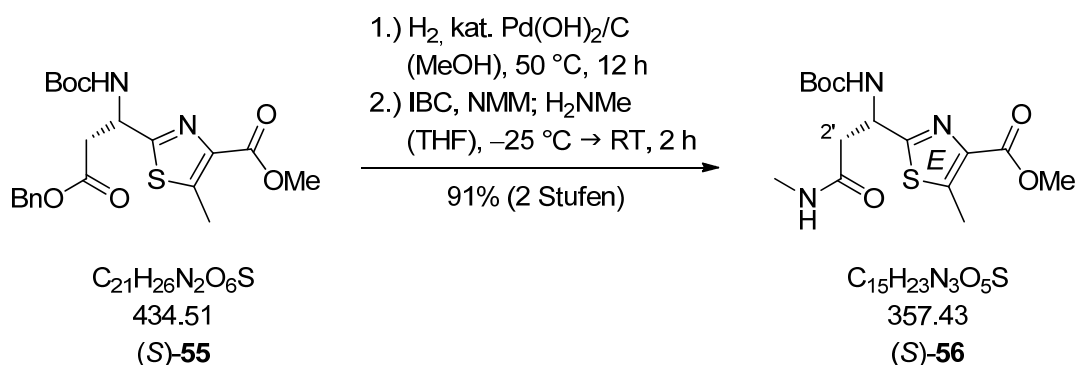
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -21.7$ (84% *ee*, $c = 1.06$ in MeCN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 1.46 [s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.71 (s, 3 H, E: 5- CH_3), 3.02 (dd, $^2J = 16.5$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H, CHHCO_2Bn), 3.32 (dd, $^2J = 16.5$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, CHHCO_2Bn), 3.90 [s, 3 H, $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$], 5.09 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.30 (m, 1 H, CHCH_2), 5.91 (br. d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, NH), 7.27-7.36 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 13.7 (q, E: C5- CH_3), 28.3 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 38.4 (t, CHCH_2), 49.2 (d, CHCH_2), 52.0 [q, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$], 66.8 (t, CH_2Ph), 80.5 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 128.1 (d, Ph: C2 u. C6), 128.3 (d, Ph: C4), 128.5 (d, Ph: C3 u. C5), 135.3 (s, Ph: C1), 140.9 (s, E: C5), 145.4 (s, E: C4), 154.9 [s, $\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$], 162.8 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$], 167.8 (s, E: C2), 170.9 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{OBn}$].

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[77b]

- **(S)-2-(1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-(methylamino)-3-oxopropyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäuremethylester [(S)-56]**



Hydrogenolyse des Benzylesters: 2.69 g (6.20 mmol) des Thiazols (S)-55 wurden in MeOH (60 mL) gelöst, mit 0.65 g (0.93 mmol, 15 mol%, Pd(OH)₂ 20 Gew.% auf Aktivkohle) Pearlman-Katalysator versetzt und für 12 h bei 50 °C unter H₂-Atmosphäre gerührt. Man filtrierte über Celit[®] und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck.

Synthese des Methylamids: Die erhaltene Carbonsäure wurde in THF (45 mL) gelöst und auf -45 °C gekühlt. Man versetzte zunächst mit 0.68 mL (0.63 g, 6.20 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Methylmorpholin und anschließend tropfenweise mit 0.80 mL (0.85 g, 6.20 mmol, 1.0 Äq.) *iso*-Butylchlorformiat. Die entstandene weiße Suspension wurde 30 min bei -25 °C gerührt, mit 0.64 mL (0.58 g, 7.44 mmol, 1.2 Äq., 40% in Wasser) Methylamin versetzt und innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in EtOAc (200 mL) aufgenommen. Nach dem Waschen mit ges. NH₄Cl-Lösung (1 × 100 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 100 mL), trocknete man über Na₂SO₄ und filtrierte vom Trockenmittel ab. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (EtOAc, 7 × 15 cm) gereinigt. Man erhielt 2.01 g (5.64 mmol, 91% über zwei Stufen) des Amids (S)-56 als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.20$ (EtOAc), [UV].

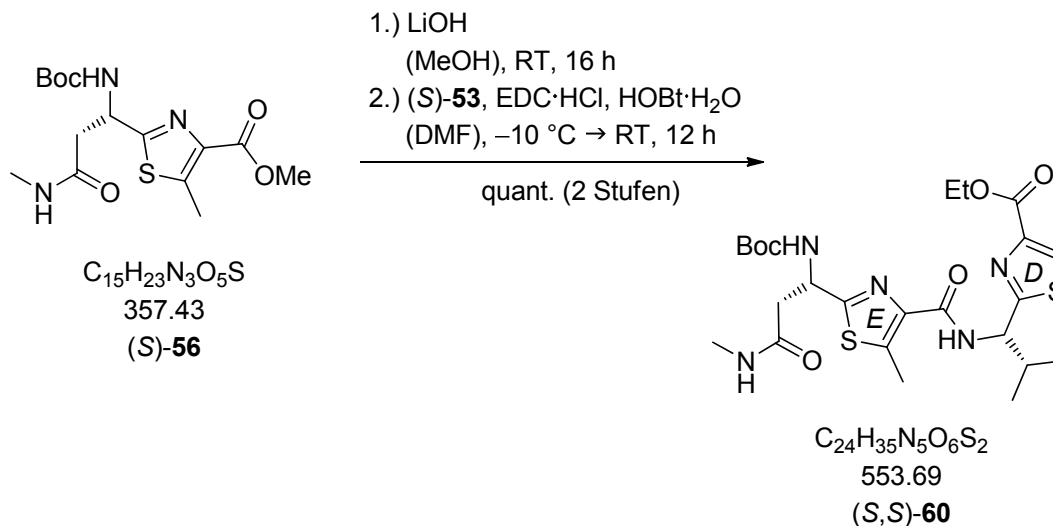
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -28.8$ ($c = 1.00$ in MeCN).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 1.45 [s, 9 H, OC(CH₃)₃], 2.68-2.73 (m, 6 H, NHCH₃ u. E: 5-CH₃), 2.77 [dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.12 [dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.90 [s, 3 H, C(=O)OCH₃], 5.21 (m_c, 1 H, CHCH₂), 5.83 (br. s, 1 H, NH), 6.63 (br. d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, NHBoc).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ (ppm) = 13.7 (q, E: C5-CH₃), 26.2 (q, NHCH₃), 28.3 [q, OC(CH₃)₃], 39.1 (t, CHCH₂), 50.1 (d, CHCH₂), 52.0 [q, C(=O)CH₃], 80.2 [s, OC(CH₃)₃], 140.8 (s, E: C5), 145.4 (s, E: C4), 155.3 [s, OC(=O)NH], 162.8 [s, C(=O)OMe], 169.3 (s, E: C2), 170.8 [s, C(=O)NHMe].

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[77b]

- **2-((S)-1-(2-((S)-1-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-3-(methylamino)-3-oxopropyl)-5-methylthiazol-4-carboxamido)-2-methylpropyl)thiazol-4-carbonsäureethylester [(S,S)-60]**



Verseifung des Methylesters: Zu einer Lösung von 2.24 g (6.26 mmol) des Thiazols (S)-56 in MeOH (100 mL) fügte man bei 0 °C tropfenweise 21.9 mL (21.9 mmol, 3.5 Äq., 1 M in Wasser) LiOH-Lösung hinzu. Man ließ über Nacht auftauen und entfernte das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde in dest. Wasser (200 mL) aufgenommen und mit EtOAc (1 × 100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 N HCl bis zum Erreichen von pH 3 versetzt, mit EtOAc extrahiert (3 × 150 mL) und die vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Peptidkupplung: Die erhaltene Carbonsäure wurde zusammen mit 1.57 g (6.88 mmol, 1.1 Äq.) des Amins (S)-53 in DMF (60 mL) gelöst. Man kühlte auf -10 °C und versetzte mit 2.88 g (18.8 mmol, 3.0 Äq.) HOBt·H₂O. Nach 20 min Rühren gab man 1.56 g (8.14 mmol, 1.3 Äq.) EDC·HCl hinzu und ließ über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in EtOAc (300 mL) aufgenommen. Anschließend wurde nacheinander mit 10%-iger Citronensäure-Lösung (1 × 150 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (1 × 150 mL), dest. Wasser (1 × 150 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 150 mL) gewaschen. Man trocknete über Na₂SO₄ und filtrierte vom Trockenmittel ab. Einengen unter vermindertem Druck und Reinigung des Rückstands mittels Flashchromatographie

(EtOAc, 7 × 15 cm) lieferte 3.46 g (6.26 mmol, quant.) der Titelverbindung (*S,S*)-**60** als farblosen Schaum.

DC: $R_f = 0.50$ (EtOAc), [UV].

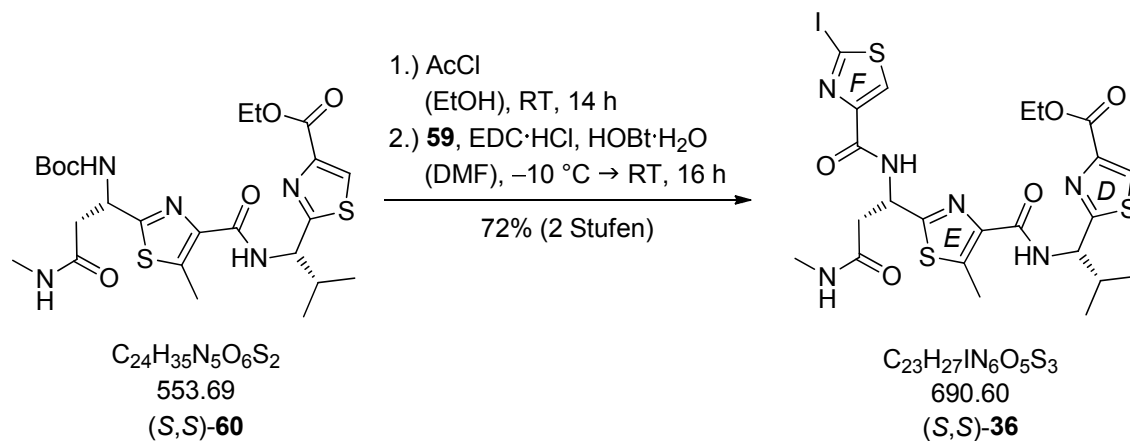
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -74.6$ ($c = 0.50$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 0.97 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.00 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.39 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.47 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.28-2.43 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.56 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 3 H, NHCH_3), 2.75 (s, 3 H, E: 5- CH_3), 2.82 [dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 3.17 [d, $^2J = 14.8$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 4.40 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 5.22-5.31 (m, 2 H, D: CHNH u. E: CHNH), 6.61 (br. s, 1 H, NHCH_3), 6.73 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, NHBoc), 8.09 (s, 1 H, D: 5-H), 8.50 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, D: CHNH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = 13.0 (q, E: C5- CH_3), 14.8 (q, OCH_2CH_3), 18.5 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 19.6 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 26.5 (q, NHCH_3), 28.8 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.9 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 39.3 [t, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$], 50.4 (d, E: CHNH), 56.5 (d, D: CHNH), 62.0 (t, OCH_2CH_3), 80.5 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 127.7 (d, D: C5), 142.3 (s, E: C5), 142.3 (s, E: C4), 146.8 (s, D: C4), 155.8 [s, $\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$], 161.8 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$], 162.7 [s, E: $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$], 168.7 (s, E: C2), 171.3 (s, D: C2), 171.6 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$].

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[78]

- **2-((S)-1-(2-((S)-1-(2-Iodthiazol-4-carboxamido)-3-(methylamino)-3-oxopropyl)-5-methylthiazol-4-carboxamido)-2-methylpropyl)thiazol-4-carbonsäureethylester [(S,S)-36]**



Abspaltung der Boc-Schutzgruppe: In einem 100 mL-Rundkolben wurde EtOH (20 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 2.14 mL (2.36 g, 30.0 mmol, 10.0 Äq.) Acetylchlorid versetzt. Man ließ 30 min rühren und gab anschließend 1.66 g (3.00 mmol) des *N*-Boc-geschützten Dithiazols (S,S)-**60** hinzu. Man entfernte das Kältebad und ließ über Nacht rühren. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen und mit ges. NaHCO₃ (1 × 150 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Man filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Peptidkupplung: Das oben beschriebene, freie Amin wurde zusammen mit 0.77 g (3.00 mmol, 1.0 Äq.) Thiazolcarbonsäure **59** in DMF (40 mL) gelöst und auf -10 °C gekühlt. Man versetzte zunächst mit 1.38 g (9.00 mmol, 3.0 Äq.) HOBt·H₂O, ließ 20 min rühren und versetzte anschließend mit 0.75 g (3.90 mmol, 1.3 Äq.) EDC·HCl. Man ließ über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen und entfernte das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in EtOAc (100 mL) aufgenommen und nacheinander mit 10%-iger Citronensäure-Lösung (1 × 75 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (1 × 75 mL), dest. Wasser (1 × 75 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 75 mL) gewaschen. Man trocknete über Na₂SO₄, filtrierte vom Trockenmittel ab und engte unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wurde mittels Flash-

chromatographie (EtOAc, 5 × 15 cm) gereingt, was 1.49 g (2.15 mmol, 72%, *dr* > 95:5) der Titelverbindung (*S,S*)-**36** als farblosen Schaum lieferte.

Die Abtrennung des Minderdiastereomers (*R,S*)-**36** erfolgte nach Kontrolle von Einzelfractionen mittels ¹H-NMR. Dessen Bildung ist auf die Verwendung des nicht völlig enantiomerenreinen Bausteins (*S*)-**56** in der Kupplung zum Dithiazol (*S,S*)-**60** zurückzuführen.

DC: $R_f = 0.30$ (EtOAc), [UV], (*S,S*)-**36** (Hauptdiastereomer).

$R_f = 0.32$ (EtOAc), [UV], (*R,S*)-**36** (Minderdiastereomer).

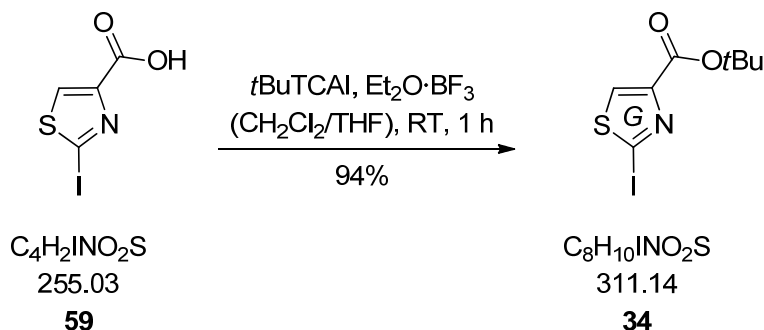
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -45.0$ ($c = 1.00$ in CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 0.98 [d, ³ $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.00 [d, ³ $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.41 (t, ³ $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2.35-2.44 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.64 (d, ³ $J = 4.7$ Hz, 3 H, NHCH₃), 2.73 (s, 3 H, E: 5-CH₃), 2.99 [dd, ² $J = 14.8$ Hz, ³ $J = 4.3$ Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.22 [dd, ² $J = 14.8$ Hz, ³ $J = 6.1$ Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 4.41 (q, ³ $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 5.29 (m_c, 1 H, D: CHNH), 5.81 (m_c, 1 H, E: CHNH), 6.80 (br. s, 1 H, NHCH₃), 8.11 (s, 1 H, D: 5-H), 8.13 (s, 1 H, F: 5-H), 8.59 (d, ³ $J = 8.6$ Hz, 1 H, D: CHNH), 8.93 (d, ³ $J = 9.0$ Hz, 1 H, E: CHNH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 12.5 (q, E: C5-CH₃), 14.3 (q, OCH₂CH₃), 18.0 [q, CH(CH₃)₂], 19.1 [q, CH(CH₃)₂], 26.2 (q, NHCH₃), 34.5 [d, CH(CH₃)₂], 38.9 [t, CH₂C(=O)NHMe], 48.4 (d, E: CHNH), 56.2 (d, D: CHNH), 61.6 (t, OCH₂CH₃), 100.6 (s, F: C2), 127.4 (d, D: C5), 130.3 (d, F: C5), 141.7 (s, E: C5), 142.2 (s, E: C4), 146.3 (s, D: C4), 151.5 (s, F: C4), 159.2 [s, F: C(=O)NH], 161.4 [s, C(=O)OEt], 162.1 [s, E: C(=O)NH], 166.1 (s, E: C2), 170.7 (s, D: C2), 170.8 [s, C(=O)NHMe].

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[78]

2.2.3. Nordfragment (Ring G)

▪ 2-Iodthiazol-4-carbonsäure-*tert*-butylester (34)

0.70 g (2.74 mmol) Thiazolcarbonsäure **59** wurden in CH_2Cl_2 (15 mL) und THF (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man versetzte nacheinander mit 0.98 mL (1.20 g, 5.48 mmol, 2.0 Äq.) 2,2,2-Trichloracetimid säure-*tert*-butylester und 52.0 μL (59.0 mg, 0.41 mmol, 15 mol%) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex. Man ließ innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmen und versetzte anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (P/Et₂O = 4:1, 3×15 cm) gereinigt, was 0.80 g (2.58 mmol, 94%) des Esters **34** als weißen Feststoff lieferte.

DC: $R_f = 0.25$ (P/Et₂O = 4:1), [UV].

Smp.: 87 °C.

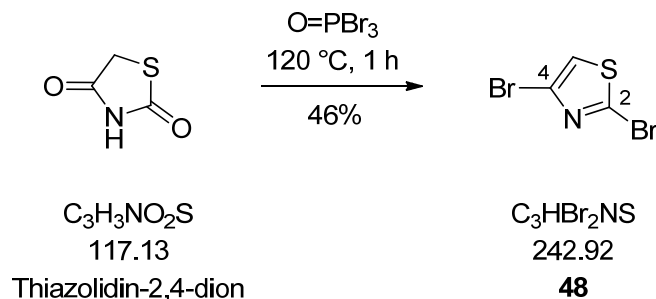
¹H-NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 1.59 [s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 8.00 (s, 1 H, G: 5-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = 28.2 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 82.7 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 100.8 (s, G: C2), 132.5 (d, G: C5), 150.8 (s, G: C4), 160.7 (s, C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[76b]

2.2.4. Ostfragmente (Ringe B und C)

▪ 2,4-Dibromthiazol (48)



Zu 12.4 g (106 mmol) Thiazolidin-2,4-dion fügte man 100 g (349 mmol, 3.3 Äq.) Phosphorylbromid hinzu. Man erwärmte vorsichtig auf 120 °C und ließ 1 h rühren. Die fest gewordene Mischung ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, versetzte langsam mit dest. Wasser (100 mL) und fügte bis zur neutralen Reaktion Na_2CO_3 hinzu. Die Mischung wurde mit EtOAc ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten Extrakte mit ges. NaCl-Lösung ($1 \times 100\text{ mL}$), Trocknen über Na_2SO_4 und Abfiltrieren vom Trockenmittel wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 99:1 \rightarrow 95:5, $10 \times 25\text{ cm}$) gereinigt. Nach Vereinigung der Produkt enthaltenden Phasen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit *n*-Pentan ($3 \times 50\text{ mL}$) digeriert und der Überstand abdekantiert. Trocknen unter vermindertem Druck lieferte schließlich 11.8 g (48.6 mmol, 46%) 2,4-Dibromthiazol (**48**) als farblose, leicht sublimierbare Kristalle.

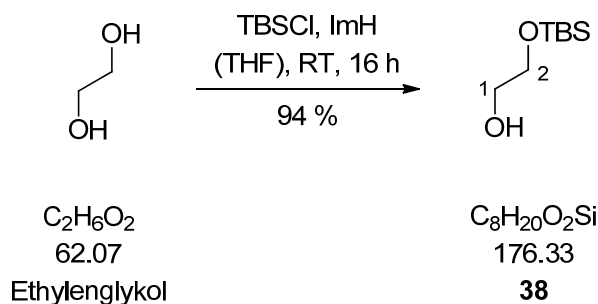
DC: $R_f = 0.50$ (P/EtOAc = 95:5), [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 7.21 (s, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): δ (ppm) = 120.7 (d, C5), 124.3 (s, C4), 136.3 (s, C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[79]

▪ **2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethan-1-ol (38)**



Eine Lösung von 33.5 mL (37.2 g, 0.60 mol, 6.0 Äq.) Ethylenglykol und 6.81 g (0.10 mol, 1.0 Äq.) Imidazol in THF (500 mL) versetzte man tropfenweise innerhalb 1 h mit einer Lösung von 15.1 g (0.10 mol) TBSCl in THF (200 mL). Man ließ über Nacht rühren und entfernte anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in EtOAc (400 mL) aufgenommen und mit Wasser (3 × 200 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, Abfiltrieren vom Trockenmittel und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 16.6 g (94.1 mmol, 94%) der Titelverbindung **38** als farbloses Öl. Es war keine weitere Reinigung notwendig.

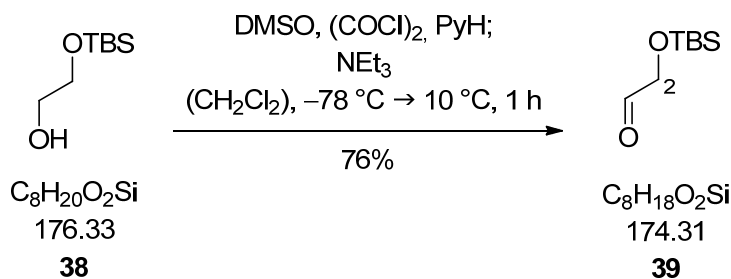
DC: $R_f = 0.45$ (P/EtOAc = 4:1), [KMnO₄].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 0.08 [s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.91 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 2.08 (br. s, 1 H, OH), 3.64 (m_c, 2 H, CH₂OH), 3.71 (m_c, 2 H, CH₂OTBS).

¹³C-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = -5.3 [q, Si(CH₃)₂], 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 63.7 (t, CH₂OH), 64.1 (t, CH₂OTBS).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[80]

▪ **2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)acetaldehyd (39)**



Eine Lösung von 2.14 mL (3.17 g, 25.0 mmol, 1.1 Äq.) Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 (50 mL) wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 3.86 mL (4.25 g, 54.4 mmol, 2.4 Äq.) DMSO in CH_2Cl_2 (12 mL) versetzt. Man ließ 10 min rühren und versetzte das Reaktionsgemisch anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 4.00 g (22.7 mmol) des Alkohols **38** und 3.66 mL (3.59 g, 45.4 mmol, 2.0 Äq.) Pyridin in CH_2Cl_2 (17 mL). Die entstehende weiße Suspension ließ man 30 min bei -78°C rühren und tropfte anschließend 15.9 mL (11.5 g, 113 mmol, 5.0 Äq.) NEt_3 hinzu. Nach beendeter Zugabe ließ man auf 10°C erwärmen und weitere 20 min rühren. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 M HCl bis zum Erreichen von pH 6 abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×100 mL) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit ges. NaCl -Lösung (1×100 mL) gewaschen. Man trocknete über Na_2SO_4 , filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie ($\text{P/Et}_2\text{O} = 10:1$, 5×15 cm) gereinigt und man erhielt 3.00 g (17.2 mmol, 76%) des Aldehyds **39** als farbloses Öl.

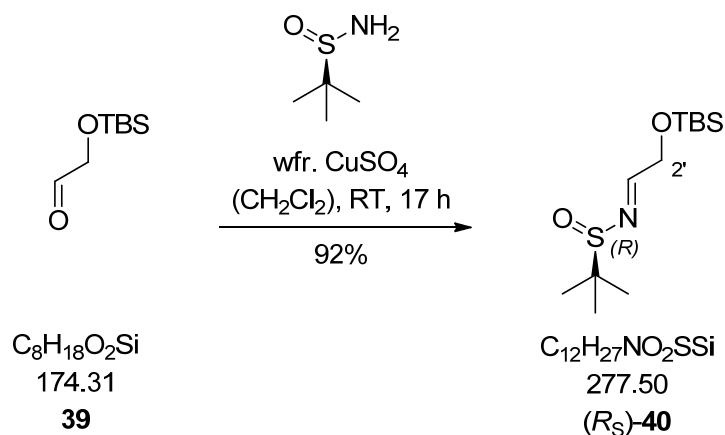
DC: $R_f = 0.35$ ($\text{P/Et}_2\text{O} = 10:1$), [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 0.10 [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.93 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 4.21 (d, $^3J = 0.8$ Hz, 2 H, CH_2OTBS), 9.70 (t, $^3J = 0.8$ Hz, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): δ (ppm) = -5.4 [q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.8 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 69.6 (t, CH_2OTBS), 202.3 (d, CHO).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[81]

- **(*R_S*,*E*)-*N*-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyliden)-2-methylpropan-2-sulfinamid [(*R_S*)-**40**]**



Zu einer Lösung von 3.19 g (18.3 mmol, 1.1 Äq.) des Aldehyds **39** und 2.01 g (16.6 mmol) (*R_S*)-2-Methyl-2-propansulfinamid in CH₂Cl₂ (30 mL) gab man 5.29 g (33.2 mmol, 2.0 Äq.) wasserfreies Kupfer(II)-sulfat und ließ die entstandene Suspension über Nacht rühren. Man verdünnte mit CH₂Cl₂ (50 mL) und filtrierte über Celit[®]. Einengen im Vakuum und Reinigung mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 8:1, 5 × 15 cm) lieferte 4.24 g (15.3 mmol, 92%) des Sulfinamids (*R_S*)-**40** als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.35$ (P/EtOAc = 8:1), [UV].

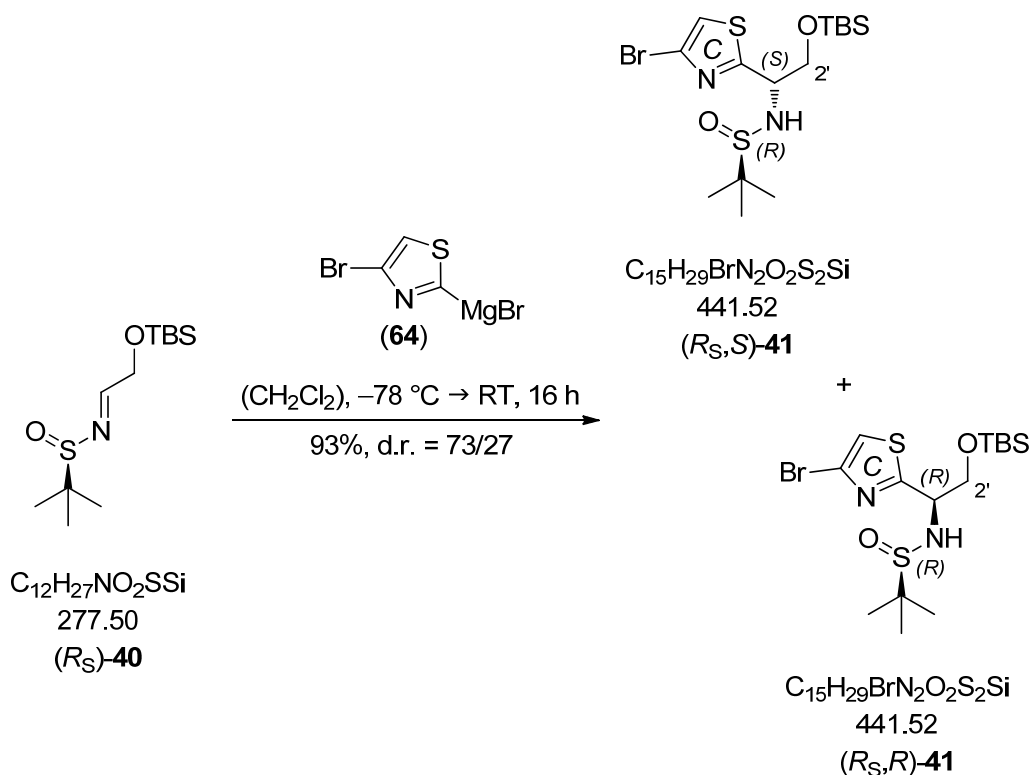
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -157.0$ ($c = 1.28$ in CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 0.10 [s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.91 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.20 [s, 9 H, SC(CH₃)₃], 4.54 (d, ³ $J = 3.0$ Hz, 2 H, CH₂OTBS), 8.06 (t, ³ $J = 3.0$ Hz, 1 H, N=CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = -4.9 [q, Si(CH₃)₂], 18.8 [s, SiC(CH₃)₃], 22.8 [q, SC(CH₃)₃], 26.2 [q, SiC(CH₃)₃], 57.3 [s, SC(CH₃)₃], 65.9 (t, CH₂OTBS), 169.2 (d, N=CH).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[82]

- **(*R_S*)-*N*-(1-(4-Bromthiazol-2-yl)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2-methylpropan-2-sulfinamid [(*R_{S,S}*)-41 und (*R_{S,R}*)-41]**



Darstellung von *iso*-Propylmagnesiumbromid: 1.09 g (45.0 mmol, 1.5 Äq.) Magnesiumspäne wurden mit Et₂O (5 mL) überschichtet und tropfenweise mit 2.82 mL (3.69 g, 30.0 mmol) 2-Brompropan versetzt. Nach Einsetzen der Reaktion wurde das verbleibende 2-Brompropan mit Et₂O (5 mL) verdünnt und langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe ließ man 1 h bei Raumtemperatur rühren und 30 min stehen. Die Konzentration wurde durch Titration gegen 156 mg (1.00 mmol) (-)-Menthol in THF (1 mL) mit 1,10-Phenanthrolin als Indikator bestimmt.

Darstellung von (4-Bromthiazol-2-yl)magnesiumbromid (64**):** Eine Lösung von 4.73 g (19.5 mmol) 2,4-Dibromthiazol (**48**) in THF (10 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 4.90 mL (19.5 mmol, 1.0 Äq., 4.0 M in Et₂O) *iso*-Propylmagnesiumbromid-Lösung versetzt. Man ließ bis zur vollständigen Reaktion unter Bildung von **64** (DC-Kontrolle) für 2 h bei 0 °C rühren.

Diastereoselektive Ellman-Addition: 3.00 g (10.8 mmol) des Sulfinamids (*R_S*)-**40** wurden in CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Man versetzte tropfenweise

mit der oben beschriebenen Lösung des *Grignard*-Reagenzes **64** (19.5 mmol, 1.8 Äq.) und ließ über Nacht auftauen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (200 mL) abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (1×200 mL) gewaschen. Man trocknete über Na_2SO_4 , filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 4:1, 5×20 cm) gereinigt. Man erhielt 3.15 g (7.13 mmol, 66%) des gezeigten Hauptdiastereomers (R_S,S)-**41**, 1.18 g (2.67 mmol, 25%) des Diastereomers (R_S,R)-**41** und 86.2 mg (0.20 mmol, 2%) Diastereomergemisch als gelbe Öle.

Insgesamt erhielt man 4.42 g (10.0 mmol, 93%) des Sulfinamids **41**, mit einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = 73/27.

Diastereomer (R_S,S)-**41**:

DC: $R_f = 0.25$ (P/EtOAc = 4:1), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -49.7$ ($c = 1.15$ in CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2942 (m, NH), 2856 (m), 1470 (m), 1252 (m), 1077 (s), 834 (s), 776 (m), 757 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = -0.07 (s, 3 H, SiCH_3), -0.04 (s, 3 H, SiCH_3), 0.81 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.30 [s, 9 H, $\text{SC}(\text{CH}_3)_3$], 4.08 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.16 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.65 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, NH), 4.77-4.82 (m, 1 H, CHNH), 7.16 (s, 1 H, C: 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = -5.7 (q, SiCH_3), -5.4 (q, SiCH_3), 18.1 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 22.6 [q, $\text{SC}(\text{CH}_3)_3$], 25.7 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 56.4 [s, $\text{SC}(\text{CH}_3)_3$], 59.1 (d, CHNH), 66.1 (t, CH_2OTBS), 117.4 (d, C: C5), 125.1 (s, C: C4), 173.8 (s, C: C2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 386 (10) [$(\text{M}^{81}\text{Br})\text{-C}_4\text{H}_8^+$], 384 (10) [$(\text{M}^{79}\text{Br})\text{-C}_4\text{H}_8^+$], 329 (10), 327 (10), 264 (22), 190 (25), 89 (38), 75 (58), 73 (54), 57 (100) [C_4H_9^+].

HRMS (EI): $m/z = C_{11}H_{21}^{79}BrN_2O_2S_2Si [(M(^{79}Br)-C_4H_8)^+]$, ber.: 383.9997, gef.: 383.9998.

Diastereomer (R_S,R)-**41**:

DC: $R_f = 0.15$ (P/EtOAc = 4:1), [UV].

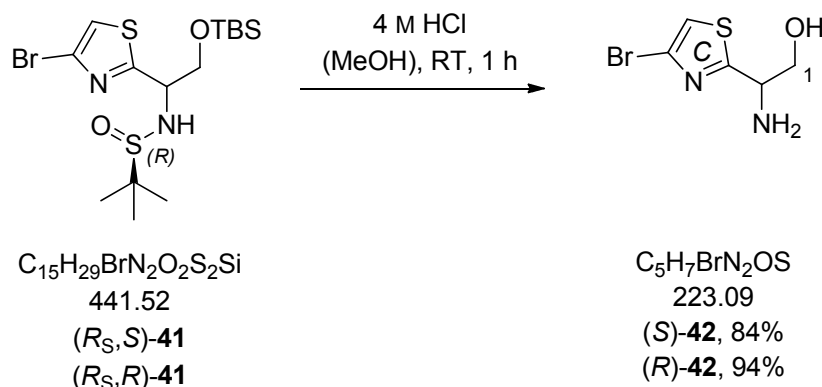
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +1.30$ ($c = 1.10$ in $CHCl_3$).

1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ (ppm) = -0.06 (s, 3 H, $SiCH_3$), -0.01 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.82 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.23 [s, 9 H, $SC(CH_3)_3$], 3.89 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1 H, $CHHOTBS$), 4.04 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, $CHHOTBS$), 4.65 (d, $^2J = 6.5$ Hz, 1 H, NH), 4.75 - 4.80 (m, 1 H, $CHNH$), 7.18 (s, 1 H, C: 5-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 91 MHz): δ (ppm) = -5.7 (q, $SiCH_3$), -5.6 (q, $SiCH_3$), 18.1 [s, $SiC(CH_3)_3$], 22.5 [q, $SC(CH_3)_3$], 25.7 [q, $SiC(CH_3)_3$], 56.7 [s, $SC(CH_3)_3$], 57.1 (d, $CHNH$), 66.4 (t, CH_2OTBS), 117.6 (d, C: C5), 124.5 (s, C: C4), 172.2 (s, C: C2).

Anm.: Beim Fragment C_4H_8 handelt es sich um das Abspaltungsprodukt einer *McLafferty*-Umlagerung.

▪ **2-Amino-2-(4-bromthiazol-2-yl)ethanol [(S)-42 und (R)-42]**



Zu einer Lösung von 5.64 g (12.8 mmol) des Sulfinamids (*R*_S,*S*)-**41** in MeOH (100 mL) gab man 6.40 mL (25.6 mmol, 2.0 Äq., 4 M in Dioxan) HCl-Lösung und ließ bis zur vollständigen Reaktion 1 h bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (150 mL) aufgenommen. Man versetzte mit 2 N NaOH-Lösung (150 mL), trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1, 5 × 20 cm) gereinigt und man erhielt 2.41 g (10.8 mmol, 84%) des Aminoalkohols (*S*)-**42** als blassgelben Feststoff.

Die Reaktion wurde analog auch mit dem Diastereomer (*R*_S,*R*)-**41** durchgeführt und lieferte 0.56 g (2.51 mmol, 94%) des Aminoalkohols (*R*)-**42**.

Enantiomer (*S*)-**42**:

DC: $R_f = 0.35$ (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -31.7$ ($c = 1.03$ in CHCl₃).

Smp.: 112 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3323 (m), 3250 (m, NH), 3091 (m), 2924 (m), 1582 (m), 1471 (s), 1092 (m), 1049 (m), 967 (m), 767 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 2.11 (br. s, 3 H, NH₂ u. OH), 3.89 (m_c, 2 H, CH₂OH), 4.30 (virt. t, ³J \cong 5.4 Hz, 1 H, CHNH₂), 7.20 (s, 1 H, C: 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 55.2 (d, CHNH₂), 66.9 (t, CH₂OH), 117.2 (d, C: C5), 124.6 (s, C: C4), 175.9 (s, C: C2).

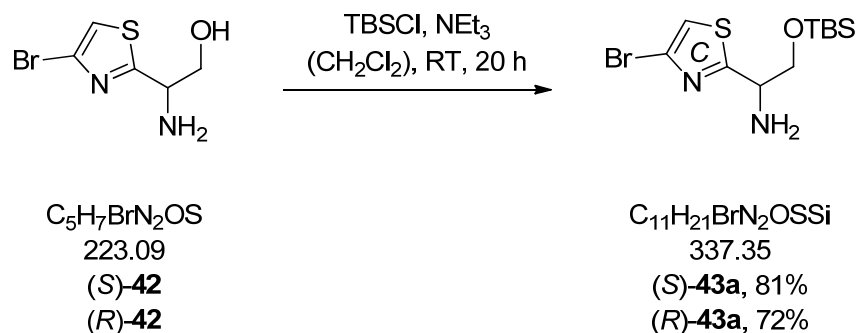
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (1) [M(⁸¹Br)⁺], 222 (1) [M(⁷⁹Br)⁺], 193 (100) [(M(⁸¹Br)-CH₂OH)⁺], 191 (95) [(M(⁷⁹Br)-CH₂OH)⁺], 166 (25), 164 (23), 139 (10), 137 (10).

HRMS (EI): m/z = C₄H₄⁷⁹BrN₂S [(M(⁷⁹Br)-CH₂OH)⁺], ber.: 190.9279, gef.: 190.9284.

Enantiomer (*R*)-**42**:

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +32.5$ ($c = 1.03$ in CHCl₃).

- **1-(4-Bromthiazol-2-yl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethanamin [(S)-43a und (R)-43a]**



Mittels direkter TBS-Schützung des Aminoalkohols (s. Abb.): Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 223 mg (1.00 mmol) des Aminoalkohols (S)-**42** in CH₂Cl₂ (8 mL) gab man 0.42 mL (303 mg, 3.00 mmol, 3.0 Äq.) NEt₃ und 332 mg (2.20 mmol, 2.2 Äq.) TBSCl. Man ließ über Nacht auftauen, brach die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) ab und extrahierte mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Die vereinigten Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lösung (1 × 30 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abfiltrieren vom Trockenmittel und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 4:1, 2 × 15 cm) gereinigt. Man erhielt 273 mg (0.81 mmol, 81%) des O-TBS-geschützten Aminoalkohols (S)-**43a** als gelbes Öl.

Die Reaktion wurde analog auch mit dem Aminoalkohol (R)-**42** durchgeführt und lieferte 0.11 g (0.32 mmol, 72%) des O-TBS-geschützten Aminoalkohols (R)-**43a**.

Mittels TBS-Schützung des temporär N-Boc-geschützten Aminoalkohols (o. Abb.): Eine Lösung von 2.34 g (10.5 mmol) des Aminoalkohols (S)-**42** in CH₂Cl₂ (150 mL) wurde auf 0 °C gekühlt. Man versetzte mit 1.75 mL (1.27 g, 12.6 mmol, 1.2 Äq.) NEt₃ und 2.53 g (11.6 mmol, 1.1 Äq.) Boc₂O und ließ über Nacht auftauen. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit 1 N KHSO₄-Lösung (1 × 100 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (1 × 100 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen. Man trocknete über Na₂SO₄, filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 4:1 → 2:1, 4 × 15 cm) gereinigt. Der so erhaltene N-Boc-geschützte Aminoalkohol (2.39 g, 7.39 mmol, 70%) wurde in CH₂Cl₂ (70 mL) gelöst und bei 0 °C

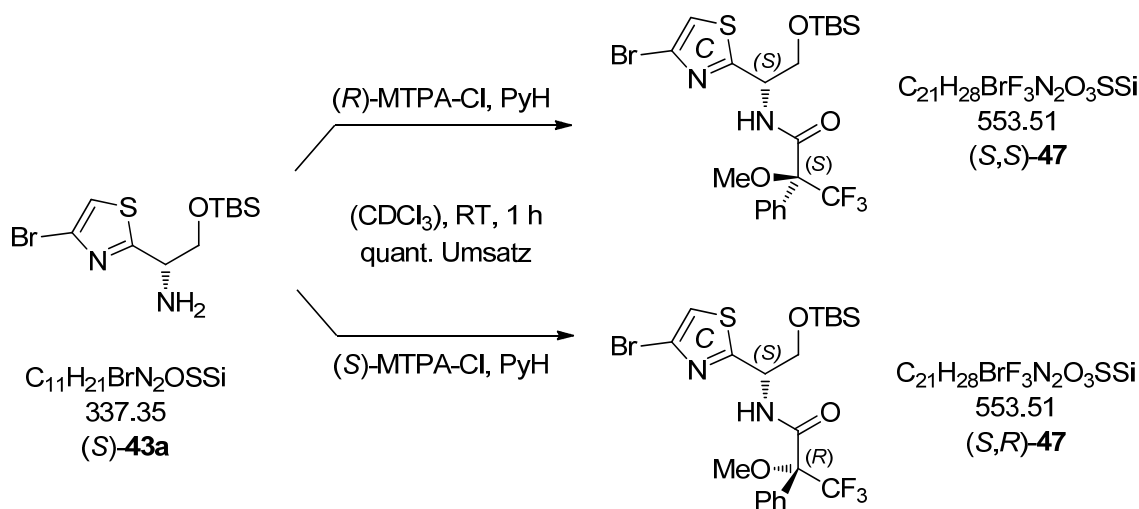
mit 3.07 mL (2.24 g, 22.2 mmol, 3.0 Äq.) NEt_3 , 2.23 g (14.8 mmol, 2.0 äq.) TBSCl und 181 mg (1.48 mmol, 20 mol%) DMAP versetzt. Man ließ anschließend 12 h bei RT rühren und verdünnte mit CH_2Cl_2 (70 mL). Die Reaktionslösung wurde mit dest. Wasser (1×100 mL) und ges. NaCl-Lösung (1×100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (P/EtOAc = 15:1, 3×15 cm) gereinigt. Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde der erhaltene geschützte Aminoalkohol (3.23 g, 7.39 mmol, quant.) in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und bei 0°C mit Trifluoressigsäure (10 mL) versetzt. Man ließ 3 h bei 0°C rühren und brach die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (30 mL) ab. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 4:1, 4×15 cm) gereinigt. Man erhielt 2.14 g (6.35 mmol, 86%, entspr. 61% über drei Stufen) des *O*-TBS-geschützten Aminoalkohols (*S*)-**43a** als gelbes Öl.

Die Sequenz wurde analog auch mit dem Aminoalkohol (*R*)-**42** durchgeführt und lieferte 0.40 g (1.20 mmol, 54%, entspr. 42% über drei Stufen) des *O*-TBS-geschützten Aminoalkohols (*R*)-**43a**.

DC: $R_f = 0.30$ (P/EtOAc = 4:1), [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 0.01 (s, 3 H, SiCH_3), 0.05 (s, 3 H, SiCH_3), 0.87 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.94 (br. s, 2 H, NH_2), 3.76 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, *CHHOTBS*), 3.96 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1 H, *CHHOTBS*), 4.33 (dd, $^3J = 6.4$, 4.1 Hz, 1 H, *CHNH}_2*), 7.15 (s, 1 H, C: 5-H).

- Nachweis der (*S*)-Konfiguration des Hauptdiastereomers aus der *Ellman*-Addition durch Überführung in die *Mosher*-Amide (**47**)

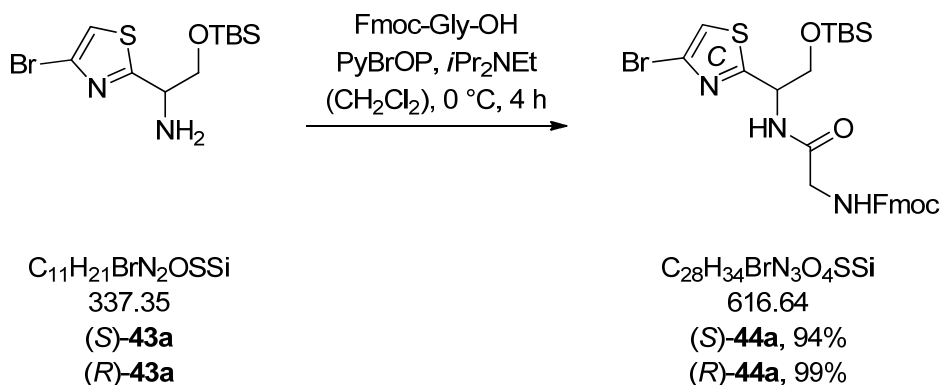


Eine Lösung von 7.90 mg (23.4 μ mol) des aus dem Hauptdiastereomer der *Ellman*-Addition hervorgegangenen, TBS-geschützten Aminoalkohols (*S*)-**43a** in trockenem $CDCl_3$ (0.7 mL) versetzte man bei Raumtemperatur mit 5.37 μ L (5.56 mg, 70.2 μ mol, 3.0 Äq.) Pyridin und 8.76 μ L (11.8 mg, 46.8 μ mol, 2.0 Äq.) des entsprechenden α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (MTPA-Cl) und ließ anschließend 1 h bei Raumtemperatur rühren. Nach der vollständigen Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch in ein NMR-Röhrchen überführt.

Zuordnung	Multiplizität	δ^S [ppm]	δ^R [ppm]	$\Delta\delta^{S,R}$ [ppm]
SiCH ₃	s	-0.10	-0.08	-0.02
SiCH ₃	s	-0.04	+0.01	-0.05
SiC(CH ₃) ₃	s	+0.80	+0.81	-0.01
CHHOTBS	dd	+3.88	+3.93	-0.05
CHHOTBS	dd	+4.13	+4.15	-0.02
C: 5-H	s	+7.16	+7.11	+0.05

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration des Aminoalkohols (*S*)-**43a** erfolgte durch Vergleich signifikanter Signalverschiebungen im 1H -NMR-Spektrum der beiden gebildeten Diastereomere (*S,S*)-**47** (δ^S) und (*S,R*)-**47** (δ^R). Die Analyse der Daten erfolgte gemäß den Konventionen in der Literatur und ist in Abschnitt 1.5.4 beschrieben.^[83]

- **(9H-Fluoren-9-yl)methyl-(2-((1-(4-bromthiazol-2-yl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)amino)-2-oxoethyl)carbamate [(S)-44a und (R)-44a]**



Eine Lösung von 1.98 g (5.87 mmol) des Amins **(S)-43a** in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 2.99 mL (2.27 g, 17.6 mmol, 3.0 Äq.) iPr_2NEt , 2.09 g (7.04 mmol, 1.2 Äq.) Fmoc-Gly-OH und 3.28 g (7.04 mmol, 1.2 Äq.) PyBrOP versetzt. Man ließ 4 h bei 0 °C rühren und brach die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung (100 mL) ab. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit ges. $NaCl$ -Lösung (1 × 100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Trockenmittel durch Filtration entfernt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (P/EtOAc = 2:1, 6 × 20 cm) gereinigt. Man erhielt 3.39 g (5.50 mmol, 94%) des Amids **(S)-44a** als farblosen Schaum.

Die Reaktion wurde analog auch mit dem Amin **(R)-43a** durchgeführt und lieferte 0.73 g (1.18 mmol, 99%) des Amids **(R)-44a**.

Enantiomer **(S)-44a**:

DC: $R_f = 0.30$ (P/EtOAc = 2:1), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -0.7$ ($c = 1.06$ in $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2943 (w), 2856 (w), 1679 (m), 1510 (m), 1471 (w), 1251 (s), 1102 (m), 833 (s), 780 (m), 737 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = -0.06 (s, 3 H, SiCH₃), -0.01 (s, 3 H, SiCH₃), 0.82 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 3.86 (m_c, 1 H, CHHOTBS), 3.98 [m_c, 2 H, C(=O)CH₂NH], 4.16 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.24 (t, ³J = 6.7 Hz, 1 H, Fmoc: CHCH₂O), 4.44 (d, ³J = 6.7 Hz, 2 H, Fmoc: CHCH₂O), 5.35 (m_c, 1 H, CHNH), 5.42 [br. s, 1 H, C(=O)CH₂NH], 7.00 (br. d, ³J = 7.2 Hz, 1 H, CHNH), 7.13 (s, 1 H, C: 5-H), 7.31 (virt. t, ³J \cong 7.4 Hz, 2 H, Fmoc: 2-H u. 7-H), 7.41 (virt. t, ³J \cong 7.4 Hz, 2 H, Fmoc: 3-H u. 6-H), 7.58 (d, ³J = 7.3 Hz, 2 H, Fmoc: 1-H u. 8-H), 7.77 (d, ³J = 7.5 Hz, 2 H, Fmoc: 4-H u. 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = -5.7 (q, SiCH₃), -5.6 (q, SiCH₃), 18.1 [s, SiC(CH₃)₃], 25.7 [q, SiC(CH₃)₃], 44.6 (d, Fmoc: CHCH₂O), 47.1 [t, C(=O)CH₂NH], 53.1 (d, CHNH), 64.7 (t, CH₂OTBS), 67.4 (t, Fmoc: CHCH₂O), 117.1 (d, C: C5), 120.0 (d, Fmoc: C4 u. C5), 124.6 (s, C: C4), 125.0 (d, Fmoc: C1 u. C8), 127.1 (d, Fmoc: C2 u. C7), 127.8 (d, Fmoc: C3 u. C6), 141.3 (s, Fmoc: C4a u. C4b), 143.7 (s, Fmoc: C8a u. C8b), 156.6 [s, CH₂OC(=O)NH], 168.7 [s, C(=O)CH₂NH], 170.8 (s, C: C2).

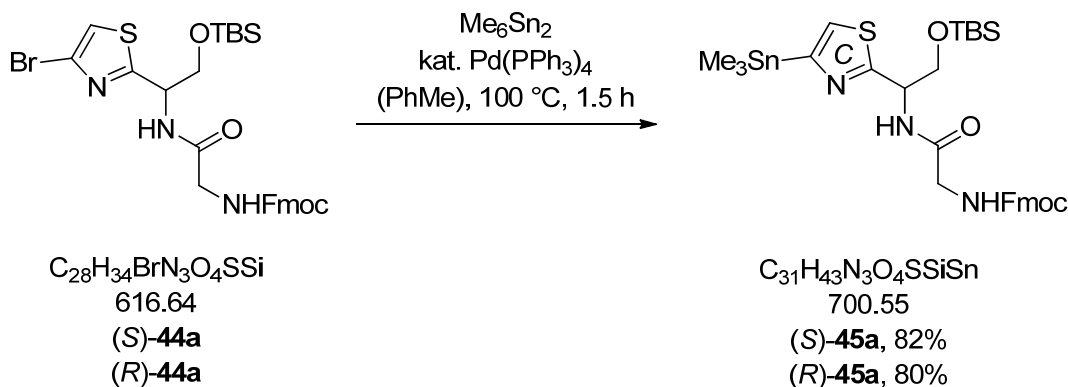
MS (ESI): m/z (%) = 640 (100) [(M(⁸¹Br)+Na)⁺], 638 (100) [(M(⁷⁹Br)+Na)⁺], 618 (13) [(M(⁸¹Br)+H)⁺], 616 (13) [(M(⁷⁹Br)+H)⁺], 536 (1) [(M-Br)⁺], 441 (4), 179 (2).

HRMS (ESI): m/z = C₂₈H₃₄⁷⁹BrN₃O₄SSiNa [(M(⁷⁹Br)+Na)⁺], ber.: 638.1120, gef.: 638.1107.

Enantiomer (*R*)-**44a**:

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +0.5$ ($c = 0.44$ in CHCl₃).

- **(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-(2-((2-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(4-(trimethylstannyl)thiazol-2-yl)ethyl)amino)-2-oxoethyl)carbammat [(*S*)-45a und (*R*)-45a]**



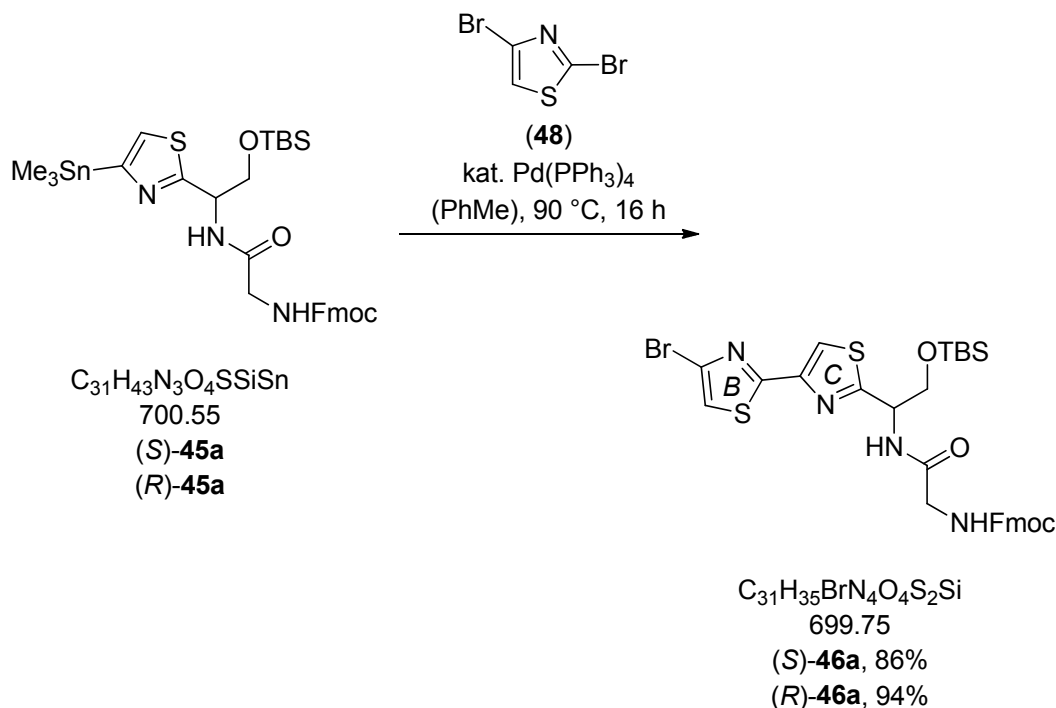
Zu einer Lösung von 1.54 g (2.50 mmol) des Amids (*S*)-44a in entgastem Toluol (30 mL) gab man 290 mg (0.25 mmol, 10 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 2.08 mL (3.28 g, 10.0 mmol, 4.0 Äq.) Hexamethyldizinn. Man ließ 1.5 h bei 100 °C rühren und engte die Reaktionslösung anschließend unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 2:1, 5 × 20 cm) gereinigt. Man erhielt 1.43 g (2.04 mmol, 82%) des Stannans (*S*)-45a als farblosen Schaum.

Die Reaktion wurde auch mit dem Amid (*R*)-44a durchgeführt und lieferte 0.23 g (0.33 mmol, 80%) des Stannans (*R*)-45a.

DC: $R_f = 0.30$ (P/EtOAc = 2:1), [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = -0.11 (s, 3 H, SiCH_3), -0.05 (s, 3 H, SiCH_3), 0.34 [s, 9 H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$], 0.80 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 3.86 (m_c , 1 H, CHHOTBS), 4.01 [m_c , 2 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 4.17 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.23 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, Fmoc: CHCH_2O), 4.42 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, Fmoc: CHCH_2O), 5.43 (m_c , 1 H, CHNH), 5.51 [br. s, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 7.16 (br. d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, CHNH), 7.27 (s, 1 H, C: 5-H), 7.31 (virt. t, $^3J \cong 7.3$ Hz, 2 H, Fmoc: 2-H u. 7-H), 7.40 (virt. t, $^3J \cong 7.4$ Hz, 2 H, Fmoc: 3-H u. 6-H), 7.60 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, Fmoc: 1-H u. 8-H), 7.77 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Fmoc: 4-H u. 5-H).

- **(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-(2-((1-(4-bromo-[2,4'-bithiazol]-2'-yl)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)amino)-2-oxoethyl)carbamate [(*S*)-**46a** und (*R*)-**46a**]**



Zu einer Lösung von 1.40 g (2.00 mmol) des Stannans (*S*)-**45a** in entgastem Toluol (30 mL) gab man 230 mg (0.20 mmol, 10 mol%) Pd(PPh₃)₄ und 0.68 g (2.80 mmol, 1.40 Äq.) 2,4-Dibromthiazol (**48**). Man ließ 16 h bei 90 °C rühren, kühlte anschließend auf Raumtemperatur ab und beendete die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL). Man extrahierte mit EtOAc (3 × 30 mL), trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Trockenmittel durch Filtration. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 2:1, 5 × 15 cm) gereinigt. Man erhielt 1.20 g (1.71 mmol, 86%) des Bithiazols (*S*)-**46a** als farblosen Feststoff.

Die Reaktion wurde analog auch mit dem Stannan (*R*)-**45a** durchgeführt und lieferte 0.53 g (0.76 mmol, 94%) des Bithiazols (*R*)-**46a**.

Enantiomer (*S*)-**46a**:

DC: $R_f = 0.25$ (P/EtOAc = 2:1), [UV].

Smp.: 82 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -7.2$ ($c = 1.01$ in CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2846 (w), 1716 (s, C=O), 1678 (s, C=O), 1513 (s), 1450 (s), 1252 (m), 1106 (w), 839 (w), 752 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = -0.07 (s, 3 H, SiCH_3), -0.01 (s, 3 H, SiCH_3), 0.81 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 3.89 (m_c , 1 H, CHHOTBS), 4.01 (m_c , 2 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$), 4.20 - 4.26 (m, 2 H, CHHOTBS u. Fmoc: CHCH_2O), 4.42 - 4.47 (m, 2 H, Fmoc: CHCH_2O), 5.39 (m_c , 1 H, CHNH), 5.49 [br. s, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 7.15 (br. d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, CHNH), 7.17 (s, 1 H, B: 5-H), 7.30 (virt. t, $^3J \cong 7.4$ Hz, 2 H, Fmoc: 2-H u. 7-H), 7.40 (virt. t, $^3J \cong 7.5$ Hz, 2 H, Fmoc: 3-H u. 6-H), 7.59 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, Fmoc: 1-H u. 8-H), 7.77 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Fmoc: 4-H u. 5-H), 7.92 (s, 1 H, C: 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = -5.6 (q, SiCH_3), -5.6 (q, SiCH_3), 18.1 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.7 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 44.8 (d, Fmoc: CHCH_2O), 47.1 [t, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 53.1 (d, CHNH), 64.7 (t, CH_2OTBS), 67.5 (t, Fmoc: CHCH_2O), 117.0 (d, C: C5), 117.4 (d, B: C5), 120.0 (d, Fmoc: C4 u. C5), 125.0 (d, Fmoc: C1 u. C8), 126.0 (s, B: C4), 127.1 (d, Fmoc: C2 u. C7), 127.8 (d, Fmoc: C3 u. C6), 141.3 (s, Fmoc: C4a u. C4b), 143.6 (s, Fmoc: C8a u. C8b), 147.9 (s, C: C4), 156.6 [s, $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$], 163.2 (s, B: C2), 168.7 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 170.7 (s, C: C2).

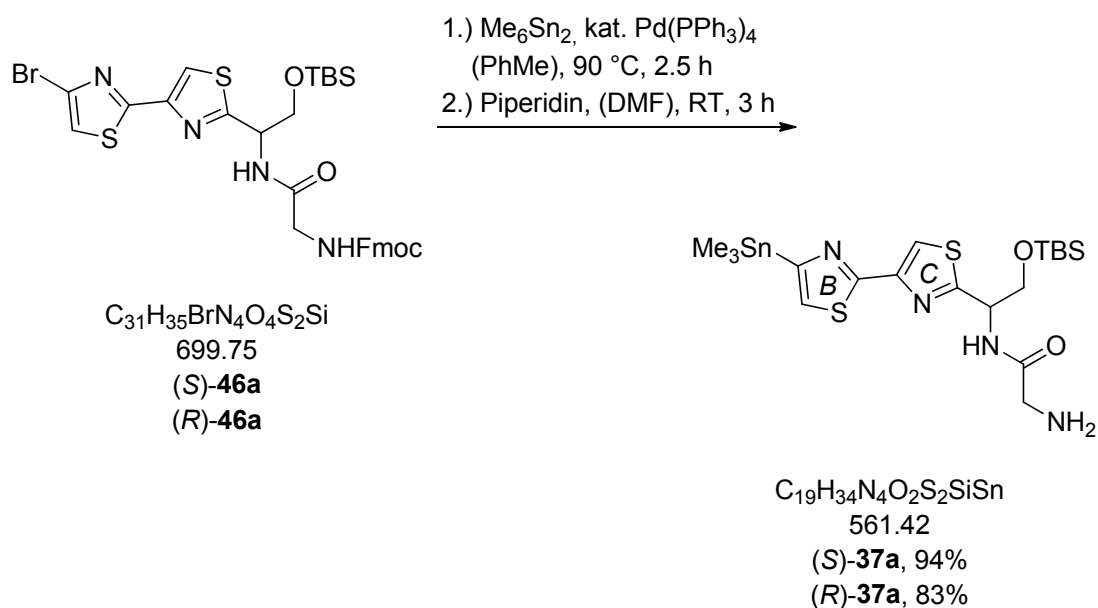
MS (ESI): m/z (%) = 834 (10), 832 (20), 806 (30), 804 (55), 723 (70) [(M^{81}Br)+ Na] $^+$, 721 (70) [(M^{79}Br)+ Na] $^+$, 701 (16) [(M^{81}Br)+ H] $^+$, 699 (14) [(M^{79}Br)+ H] $^+$, 413 (100).

HRMS (ESI): $m/z = \text{C}_{31}\text{H}_{35}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$ [(M^{79}Br)+ H] $^+$, ber.: 699.1131, gef.: 699.1118.

Enantiomer (*R*)-**46a**:

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +6.4$ ($c = 0.76$ in CHCl_3).

▪ Ostfragmente (*S*)-**37a** und (*R*)-**37a**



Stannylierung: Zu einer Lösung von 140 mg (200 μmol) des Bithiazols (*S*)-**46a** in entgastem Toluol (3 mL) gab man 23.1 mg (20.0 μmol , 10 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 166 μL (262 mg, 800 μmol , 4.0 Äq.) Hexamethyldizinn. Man ließ 2.5 h bei 90 °C rühren und engte die Reaktionslösung unter vermindertem Druck ein. Den Rückstand reinigte man mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 2:1, 2 \times 15 cm).

Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe: Das erhaltene Stannan wurde in DMF (3 mL) gelöst, mit Piperidin (0.3 mL) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$, 2 \times 15 cm) gereinigt. Man erhielt 105 mg (187 μmol , 94% über zwei Stufen) des Amins (*S*)-**37a** als blassgelbes Öl.

Die Reaktion wurde analog auch mit dem Bithiazol (*R*)-**46a** durchgeführt und lieferte 93.2 mg (166 μmol , 83% über zwei Stufen) des Ostfragments (*R*)-**37a**.

Enantiomer (*S*)-**37a**:

DC: $R_f = 0.15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -25.5$ ($c = 1.30$ in CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952 (m), 2928 (m), 2851 (w), 1721 (m), 1678 (s, C=O), 1503 (s), 1465 (m), 1281 (m), 1256 (s), 1096 (s), 1023 (w), 834 (s), 776 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = -0.06 (s, 3 H, SiCH_3), 0.01 (s, 3 H, SiCH_3), 0.38 [s, 9 H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$], 0.83 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.59 (br. s, 2 H, NH_2), 3.47 (s, 2 H, CH_2NH_2), 3.92 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.27 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, CHHOTBS), 5.43 (ddd, $^3J = 8.2$, 4.9, 3.2 Hz, 1 H, CHNH), 7.37 (s, 1 H, B: 5-H), 7.89 (s, 1 H, C: 5-H), 8.34 (br. d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, CHNH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = -8.8 [q, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$], -5.6 [q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.1 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.7 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 44.6 (t, CH_2NH_2), 52.7 (d, CHNH), 64.9 (t, CH_2OTBS), 115.7 (d, C: C5), 126.1 (d, B: C5), 149.6 (s, C: C4), 161.0 (s, B: C4), 163.4 (s, B: C2), 170.7 (s, C: C2), 172.1 (s, C=O).

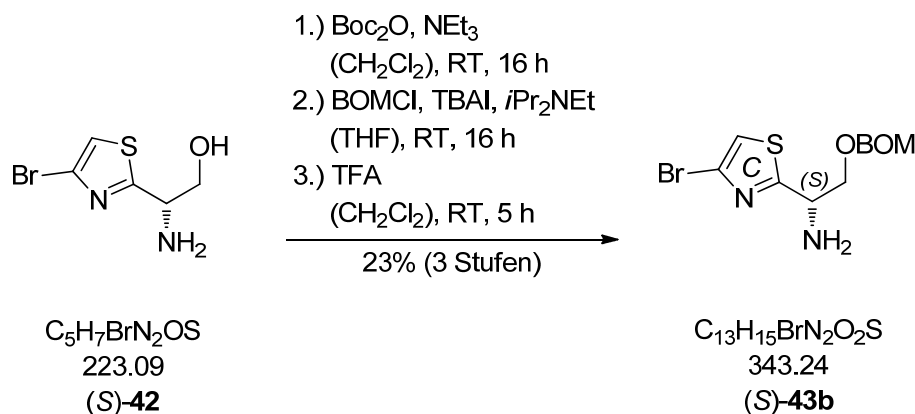
MS (ESI): m/z (%) = 603 (1), 563 (39) [$(\text{M}^{(120}\text{Sn})+\text{H})^+$], 282 (100) [$(\text{M}^{(120}\text{Sn})+\text{H}_2)^{2+}$].

HRMS (ESI): m/z = $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}^{120}\text{Sn}$ [$(\text{M}^{(120}\text{Sn})+\text{H})^+$], ber.: 563.0987, gef.: 563.0978.

Enantiomer (*R*)-**37a**:

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +28.5$ ($c = 1.10$ in CHCl_3).

▪ **(S)-2-((Benzyloxy)methoxy)-1-(4-bromthiazol-2-yl)ethanamin [(S)-43b]**



Boc-Schützung des Amins: Eine Lösung von 0.56 g (2.51 mmol) des Aminoalkohols (S)-42 in CH_2Cl_2 (30 mL) wurde auf 0 °C gekühlt. Man versetzte die Reaktionslösung mit 0.42 mL (0.30 g, 3.01 mmol, 1.2 Äq.) NEt_3 und 0.60 g (2.76 mmol, 1.1 Äq.) Boc_2O und ließ über Nacht auftauen. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit 1 N KHSO_4 -Lösung (1 × 30 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (1 × 30 mL) und ges. NaCl -Lösung (1 × 30 mL) gewaschen. Man trocknete über Na_2SO_4 , filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 4:1 → 2:1, 3 × 15 cm) gereinigt.

BOM-Schützung des Alkohols: Der so erhaltene *N*-Boc-geschützte Aminoalkohol (0.57 g, 1.76 mmol, 70%) wurde in THF (4 mL) gelöst, mit 0.90 mL (0.68 g, 5.28 mmol, 3.0 Äq.) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 0.44 mL (0.47 g, 3.17 mmol, 1.8 Äq.) BOMCl sowie 196 mg (0.53 mmol, 30 mol%) TBAI versetzt und anschließend 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (2 mL) abgebrochen und nach 1 h Rühren mit EtOAc (50 mL) verdünnt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 N KHSO_4 -Lösung (1 × 50 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (1 × 50 mL) und ges. NaCl -Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (P/EtOAc = 4:1, 3 × 15 cm) gereinigt.

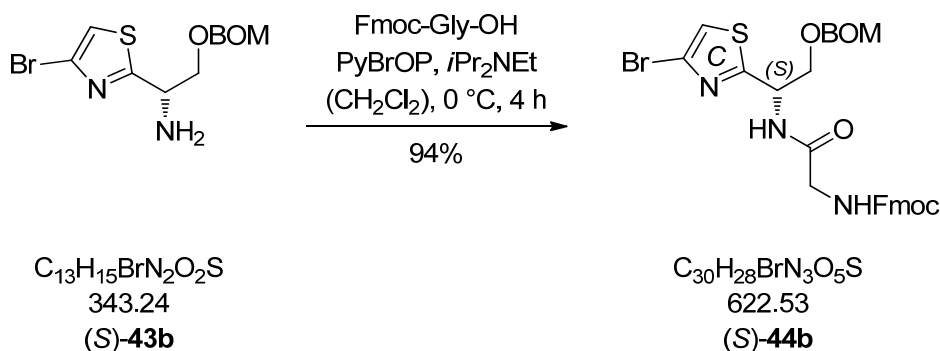
Abspaltung der Boc-Schutzgruppe: Der erhaltene geschützte Aminoalkohol (0.59 g, 1.33 mmol, 76%) wurde in CH_2Cl_2 (8 mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (2 mL) versetzt. Man ließ 5 h bei Raumtemperatur rühren und brach die Reaktion anschließend

durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) ab. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 2:1, 2 × 15 cm) gereinigt. Man erhielt 196 mg (0.57 mmol, 43%, entspr. 23% über drei Stufen) des *O*-BOM-geschützten Aminoalkohols (*S*)-**43b** als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 2:1), [UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 2.26 (br. s, 2 H, NH₂), 3.83 (dd, ² $J = 9.8$ Hz, ³ $J = 6.7$ Hz, 1 H, CHHOBOM), 3.99 (dd, ² $J = 9.8$ Hz, ³ $J = 4.0$ Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.49 (dd, ³ $J = 6.7$, 4.0 Hz, 1 H, CHNH₂), 4.57 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.78 (d, ² $J = 6.7$ Hz, 1 H, OCHHO), 4.80 (d, ² $J = 6.7$ Hz, 1 H, OCHHO), 7.18 (s, 1 H, C: 5-H), 7.27-7.39 (m, 5 H, Ph).

- **(S)-(9H-Fluoren-9-yl)methyl(2-((2-((benzyloxy)methoxy)-1-(4-bromthiazol-2-yl)ethyl)amino)-2-oxoethyl)carbamat [(S)-44b]**



Eine Lösung von 185 mg (0.54 mmol) des Amins (S)-**43b** in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 0.28 mL (209 mg, 1.62 mmol, 3.0 Äq.) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 193 mg (0.65 mmol, 1.2 Äq.) Fmoc-Gly-OH und 303 mg (0.65 mmol, 1.2 Äq.) PyBrOP versetzt. Man ließ 4 h bei 0 °C rühren und brach die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) ab. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit ges. NaCl -Lösung (1 × 10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Trockenmittel durch Filtration entfernt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (P/EtOAc = 1:1, 3 × 15 cm) gereinigt. Man erhielt 317 mg (0.51 mmol, 94%) des Amids (S)-**44b** als farblosen Schaum.

DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 1:1), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -8.7$ ($c = 1.00$ in CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3304 (w), 1791 (m), 1677 (s, C=O), 1523 (m), 1248 (m), 1046 (w), 737 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 3.83-3.94 [m, 3 H, CHHOBOM u. $\text{C(=O)CH}_2\text{NH}$], 4.17-4.25 (m, 2 H, Fmoc: CHCH_2O u. CHHOBOM), 4.42 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, Fmoc: CHCH_2O), 4.45 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.70 (m_c , 2 H, OCH_2O), 5.30 [br. s, 1 H $\text{C(=O)CH}_2\text{NH}$], 5.50 (dd, $^3J = 8.3, 4.2$ Hz, 1 H, CHNH), 7.14 (s, 1 H, C: 5-H), 7.17 (m_c , 1 H, CHNH), 7.24-7.34 (m, 7 H, Ph u. Fmoc: 2-H u. 7-H), 7.40 (virt.

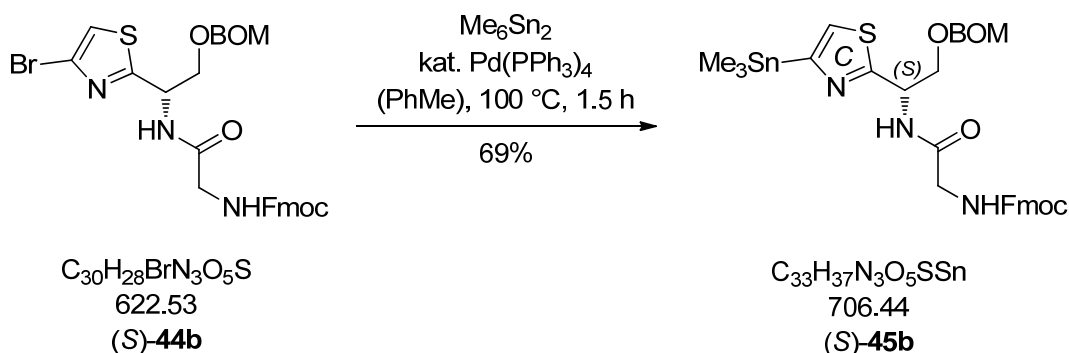
t, $^3J \cong 7.4$ Hz, 2 H, Fmoc: 3-H u. 6-H), 7.57 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, Fmoc: 1-H u. 8-H), 7.77 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Fmoc: 4-H u. 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = 44.5 (d, Fmoc: CHCH_2O), 47.0 [t, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 51.4 (d, CHNH), 67.3 (t, Fmoc: CHCH_2O), 69.4 (t, CH_2OBOM), 69.8 (t, OCH_2Ph), 94.9 (t, OCH_2O), 117.1 (d, C: C5), 120.0 (d, Fmoc: C4 u. C5), 124.8 (s, C: C4), 125.0 (d, Fmoc: C1 u. C8), 127.1 (d, Fmoc: C2 u. C7), 127.7 (d, Ph: C4), 127.9 (d, Ph: C2 u. C6 u. Fmoc: C3 u. C6), 128.5 (d, Ph: C3 u. C5), 137.2 (s, Ph: C1), 141.3 (s, Fmoc: C4a u. C4b), 143.6 (s, Fmoc: C8a u. C8b), 156.5 [s, $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$], 168.9 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 170.3 (s, C: C2).

MS (ESI): m/z (%) = 646 (27) [$(\text{M}^{81}\text{Br})+\text{Na}^+$], 644 (27) [$(\text{M}^{79}\text{Br})+\text{Na}^+$], 624 (100) [$(\text{M}^{81}\text{Br})+\text{H}^+$], 622 (13) [$(\text{M}^{79}\text{Br})+\text{H}^+$], 445 (2), 443 (2).

HRMS (ESI): $m/z = \text{C}_{30}\text{H}_{29}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$ [$(\text{M}^{79}\text{Br})+\text{H}^+$], ber.: 622.1006, gef.: 622.1000.

- **(S)-(9H-Fluoren-9-yl)methyl(2-((2-((benzyloxy)methoxy)-1-(4-(trimethylstannyl)thiazol-2-yl)ethyl)amino)-2-oxoethyl)carbamate [(S)-45b]**

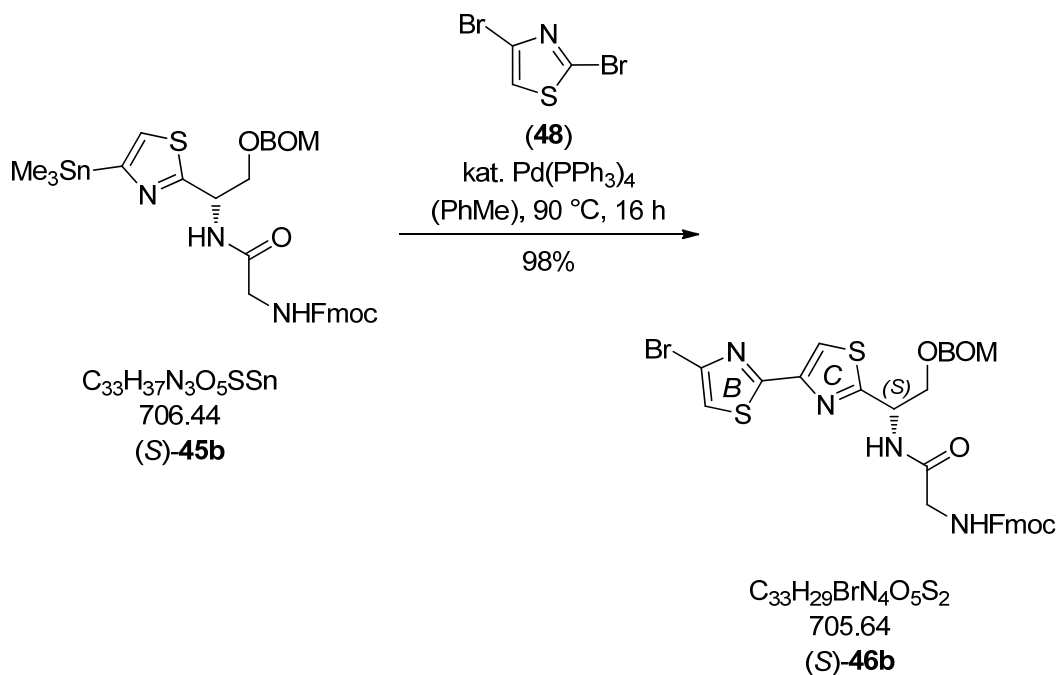


Zu einer Lösung von 288 mg (0.46 mmol) des Amids **(S)-44b** in entgastem Toluol (6 mL) gab man 53.5 mg (46.3 μmol , 10 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 0.38 mL (603 mg, 1.84 mmol, 4.0 Äq.) Hexamethyldizinn. Man ließ für 1.5 h bei 100 °C rühren und engte die Reaktionslösung anschließend unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 1:1, 2 \times 15 cm) gereinigt. Man erhielt 224 mg (0.32 mmol, 69%) des Stannans **(S)-45b** als farblosen Schaum.

DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 1:1), [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 0.33 [s, 9 H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$], 3.87-3.97 (m, 3 H, CHHOBOM u. $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$), 4.19 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.23 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, Fmoc: CHCH_2O), 4.41 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, Fmoc: CHCH_2O), 4.45 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.70 (d, $^2J = 6.8$ Hz, 1 H, OCHHO), 4.72 (d, $^2J = 6.8$ Hz, 1 H, OCHHO), 5.39 [br. s, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 5.59 (m, 1 H, CHNH), 7.12 (br. d, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, CHNH), 7.28 (s, 1 H, C: 5-H), 7.28-7.35 (m, 7 H, Ph u. Fmoc: 2-H u. 7-H), 7.40 (virt. t, $^3J \cong 7.4$ Hz, 2 H, Fmoc: 3-H u. 6-H), 7.58 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, Fmoc: 1-H u. 8-H), 7.76 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Fmoc: 4-H u. 5-H).

- **(S)-(9H-Fluoren-9-yl)methyl(2-((2-((benzyloxy)methoxy)-1-(4-brom-[2,4'-bithiazol]-2'-yl)ethyl)amino)-2-oxoethyl)carbamate [(S)-46b]**



Zu einer Lösung von 210 mg (0.30 mmol) des Stannans (S)-**45b** in entgastem Toluol (5 mL) gab man 34.3 mg (29.7 μ mol, 10 mol%) Pd(PPh₃)₄ und 102 mg (0.42 mmol, 1.40 Äq.) 2,4-Dibromthiazol (**48**). Man ließ 16 h bei 90 °C rühren, kühlte anschließend auf Raumtemperatur ab und beendete die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL). Man extrahierte mit EtOAc (3 \times 20 mL), trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Trockenmittel durch Filtration. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 1:1, 2 \times 15 cm) gereinigt. Man erhielt 207 mg (0.29 mmol, 98%) des Bithiazols (S)-**46b** als farblosen Schaum.

DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 1:1), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -13.7$ ($c = 1.00$ in CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3302 (w), 2923 (w), 1669 (s, C=O), 1516 (m), 1449 (m), 1253 (m), 1167 (w), 1042 (s), 736 (s), 698 (w).

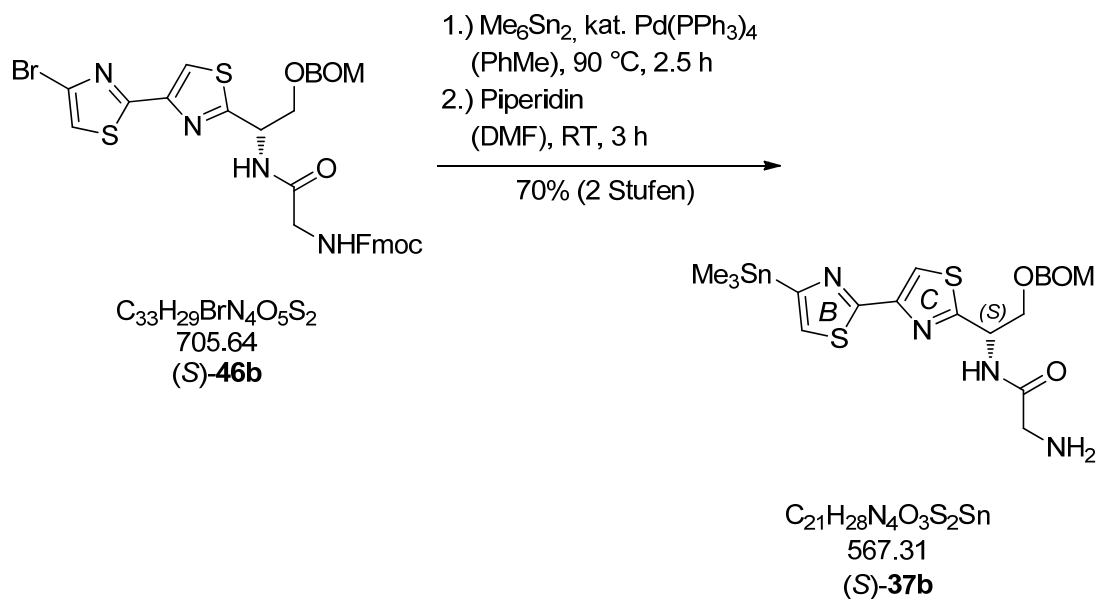
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 3.85-3.98 (m, 3 H, CHHOBOM u. C(=O)CH₂NH), 4.21 (t, ³J = 7.0 Hz, 1 H, Fmoc: CHCH₂O), 4.28 (dd, ²J = 10.2 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.40-4.44 (m, 2 H, Fmoc: CHCH₂O), 4.45 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.70 (d, ²J = 6.8 Hz, 1 H, OCHHO), 4.73 (d, ²J = 6.8 Hz, 1 H, OCHHO), 5.45 [br. s, 1 H, C(=O)CH₂NH], 5.54 (m_c, 1 H, CHNH), 7.16 (s, 1 H, B: 5-H), 7.20-7.31 (m, 8 H, Ph u. CHNH u. Fmoc: 2-H u. 7-H), 7.39 (virt. t, ³J \cong 7.5 Hz, 2 H, Fmoc: 3-H u. 6-H), 7.56 (d, ³J = 7.5 Hz, 2 H, Fmoc: 1-H u. 8-H), 7.77 (d, ³J = 7.5 Hz, 2 H, Fmoc: 4-H u. 5-H), 7.92 (s, 1 H, C: 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 44.7 (d, Fmoc: CHCH₂O), 47.1 [t, C(=O)CH₂NH], 51.5 (d, CHNH), 67.4 (t, Fmoc: CHCH₂O), 69.4 (t, CH₂OBOM), 69.8 (t, OCH₂Ph), 95.0 (t, OCH₂O), 117.5 (d, C: C5), 117.4 (d, B: C5), 120.0 (d, Fmoc: C4 u. C5), 125.0 (d, Fmoc: C1 u. C8), 126.0 (s, B: C4), 127.1 (d, Fmoc: C2 u. C7), 127.8 (d, Ph: C2 u. C6, Fmoc: C3 u. C6), 127.9 (d, Ph: C4), 128.5 (d, Ph: C3 u. C5), 137.2 (s, Ph: C1), 141.3 (s, Fmoc: C4a u. C4b), 143.6 (s, Fmoc: C8a u. C8b), 148.1 (s, C: C4), 156.6 [s, CH₂OC(=O)NH], 163.1 (s, B: C2), 168.9 [s, C(=O)CH₂NH], 170.2 (s, C: C2).

MS (ESI): m/z (%) = 745 (4) [(M(⁸¹Br)+K)⁺], 743 (4) [(M(⁷⁹Br)+K)⁺], 729 (80) [(M(⁸¹Br)+Na)⁺], 727 (80) [(M(⁷⁹Br)+Na)⁺], 707 (100) [(M(⁸¹Br)+H)⁺], 705 (100) [(M(⁷⁹Br)+H)⁺].

HRMS (ESI): m/z = C₃₃H₂₉⁷⁹BrN₄O₅S₂Na [(M(⁷⁹Br)+Na)⁺], ber.: 727.0660, gef.: 727.0660.

▪ Ostfragment (S)-37b



Stannylierung: Zu einer Lösung von 84.6 mg (120 μmol) des Bithiazols (S)-**46b** in entgastem Toluol (2 mL) gab man 13.9 mg (12.0 μmol , 10 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 99.5 μL (157 mg, 480 μmol , 4.0 Äq.) Hexamethyldizinn. Man ließ 2.5 h bei 90 °C rühren und engte die Reaktionslösung unter vermindertem Druck ein. Den Rückstand reinigte man mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 2:1, 2 \times 15 cm).

Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe: Das erhaltene Stannan wurde in DMF (2 mL) gelöst, mit Piperidin (0.2 mL) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10:1, 2 \times 15 cm) gereinigt. Man erhielt 47.8 mg (84.3 μmol , 70% über zwei Stufen) des Amins (S)-**37b** als gelbes Öl.

DC: R_f = 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10:1), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -27.5$ ($c = 0.45$ in CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950 (w), 1672 (s, C=O), 1504 (s), 1262 (m), 1046 (s), 1026 (m), 770 (s).

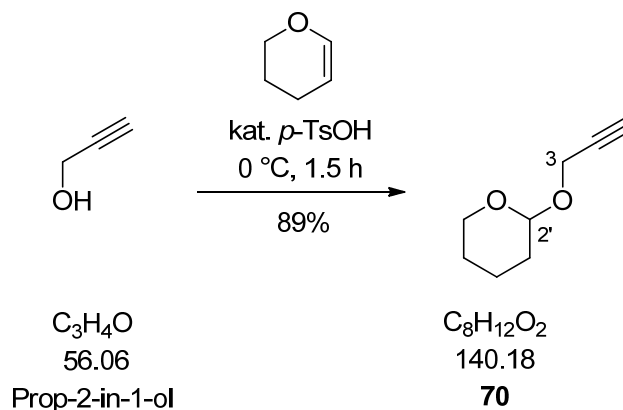
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 0.38 [s, 9 H, Sn(CH₃)₃], 1.53 (br. s, 2 H, NH₂), 3.45 (m_c, 2 H, CH₂NH₂), 3.98 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.31 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.51 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.77 (s, 2 H, OCH₂O), 5.60 (m_c, 1 H, CHNH), 7.26-7.31 (m, 5 H, Ph), 7.37 (s, 1 H, B: 5-H), 7.93 (s, 1 H, C: 5-H), 8.25 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, CHNH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = -8.8 [q, Sn(CH₃)₃], 44.9 (t, CH₂NH₂), 51.0 (d, CHNH), 69.4 (t, CH₂OBOM), 69.5 (t, OCH₂Ph), 94.7 (t, OCH₂O), 115.8 (d, C: C5), 126.2 (d, B: C5), 127.7 (d, Ph: C4), 127.9 (d, Ph: C2 u. C6), 128.4 (d, Ph: C3 u. C5), 137.4 (s, Ph: C1), 149.9 (s, C: C4), 161.1 (s, B: C4), 163.3 (s, B: C2), 170.1 (s, C: C2), 172.7 (s, C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 569 (100) [(M(¹²⁰Sn)+H)⁺], 539 (17), 449 (23).

HRMS (ESI): m/z = C₂₁H₂₉N₄O₃S₂¹²⁰Sn [(M(¹²⁰Sn)+H)⁺], ber.: 569.0698, gef.: 569.0699.

▪ **3-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)prop-1-in (70)**



Zu 10.4 mL (10.0 g, 178 mmol) Prop-2-in-1-ol gab man einige Körnchen *para*-Toluolsulfonsäure und versetzte bei 0 °C tropfenweise mit 18.2 mL (18.0 g, 214 mmol, 1.2 Äq.) 3,4-Dihydropyran. Nach beendeter Zugabe ließ man 1.5 h bei dieser Temperatur rühren, versetzte mit 5%-iger KOH-Lösung (5 mL). Fraktionierte Destillation lieferte 22.1 g (158 mmol, 89%) der Titelverbindung **70** als farblose Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.75$ (P/EtOAc = 2:1), $[\text{KMnO}_4]$.

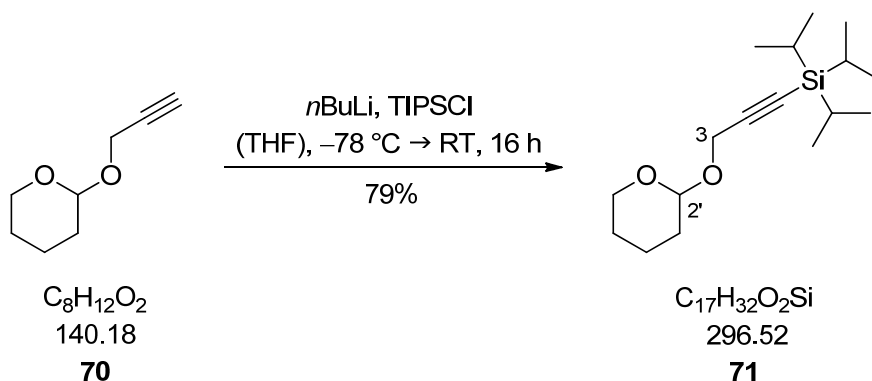
Sdp.: 53 °C (5.0 mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 1.47-1.88 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.39 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.49-3.58 (m, 1 H, CH_2CHHO), 3.78-3.84 (m, 1 H, CH_2CHHO), 4.24 (m_c, 2 H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 4.80 (t, $^3J = 3.3$ Hz, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = 18.9 (t, C4'), 25.3 (t, C5'), 30.2 (t, C3'), 54.1 (t, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 61.9 (t, C6'), 73.9 (d, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 79.7 (s, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 96.8 (d, C2').

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[84]

▪ **Triisopropyl-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-in-1-yl)silan (71)**



Eine Lösung von 10.0 g (71.3 mmol) des Alkins **70** in THF (280 mL) versetzte man bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit 28.5 mL (71.3 mmol, 1.0 Äq., 2.5 M in Hexan). Nach beendter Zugabe ließ man auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen. Anschließend kühlte man wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ab, versetzte innerhalb von 30 min mit einer Lösung von 15.1 mL (13.7 g, 71.3 mmol, 1.0 Äq.) TIPSCl in THF (210 mL) und ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt, mit ges. NH_4Cl -Lösung (200 mL) versetzt und mit Et_2O ($3 \times 200\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit ges. NaCl -Lösung ($1 \times 200\text{ mL}$) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Man filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde durch Destillation gereinigt, was 16.7 g (56.3 mmol, 79%) des Alkins **71** als farbloses Öl lieferte.

DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 40:1), $[\text{KMnO}_4]$.

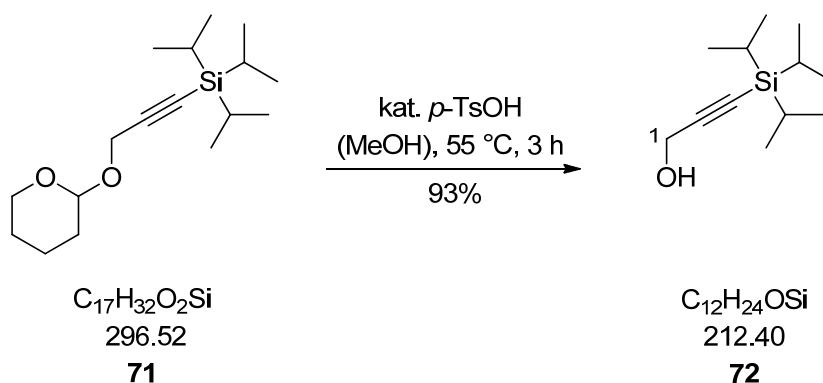
Sdp.: $132\text{ }^\circ\text{C}$ (0.5 mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 1.04-1.07 [m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$], 1.40-1.90 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.48-3.56 (m, 1 H, CH_2CHHO), 3.85 (m_c , 1 H, CH_2CHHO), 4.27 (d, $^2J = 16.1\text{ Hz}$, 1 H, $\text{OCHHC}\equiv\text{C}$), 4.34 (d, $^2J = 16.1\text{ Hz}$, 1 H, $\text{OCHHC}\equiv\text{C}$), 4.90 (t, $^3J = 3.4\text{ Hz}$, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = 11.1 [d, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$], 18.5 [q, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$], 19.2 (t, C4'), 25.4 (t, C5'), 30.3 (t, C3'), 54.6 (t, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 62.1 (t, C6'), 87.0 (s, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 96.3 (d, C2'), 103.4 (s, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[85]

▪ **3-(Triisopropylsilyl)prop-2-in-1-ol (72)**



Zu einer Lösung von 5.93 g (20.0 mmol) des Alkins **71** in MeOH (40 mL) gab man 0.34 g (2.00 mmol, 10 mol%) *para*-Toluolsulfonsäure und erwärmte für 3 h auf 55 °C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur versetzte man mit ges. NH₄Cl-Lösung (100 mL) und extrahierte mit Et₂O (3 × 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (1 × 200 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (P/EtOAc = 10:1, 6 × 20 cm) gereinigt, was 3.96 g (18.6 mmol, 93%) des Alkohols **72** als blassgelbes Öl lieferte.

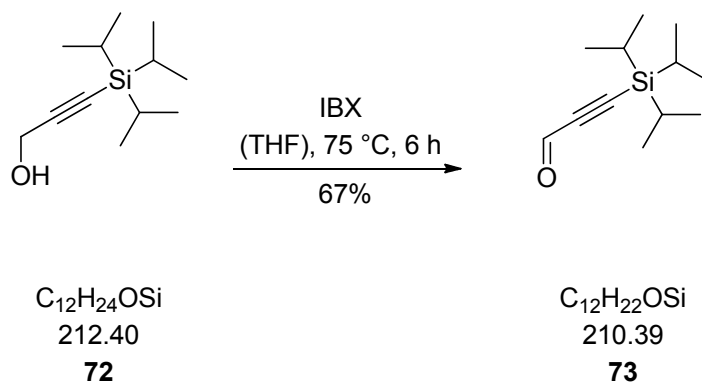
DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 10:1), [KMnO₄].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 1.05-1.07 [m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃], 4.30 (s, 2 H, CH₂OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 11.1 [d, Si(CH(CH₃)₂)₃], 18.5 [q, Si(CH(CH₃)₂)₃], 51.8 (t, CH₂OH), 86.8 (s, OCH₂C≡C), 105.6 (s, OCH₂C≡C).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[86]

▪ **3-(Triisopropylsilyl)propionaldehyd (73)**



2.00 g (9.42 mmol) des Alkohols **72** wurden in THF (10 mL) gelöst, mit 3.16 g (11.3 mmol, 1.2 Äq.) IBX versetzt und für 6 h bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vom Feststoff abfiltriert. Der Rückstand wurde mit Et₂O (100 mL) gewaschen und die vereinigten Filtrate am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (P/EtOAc = 60:1, 5 × 20 cm) gereinigt, was 1.33 g (6.31 mmol, 67%) des Alkohols **73** als blassgelbes Öl lieferte.

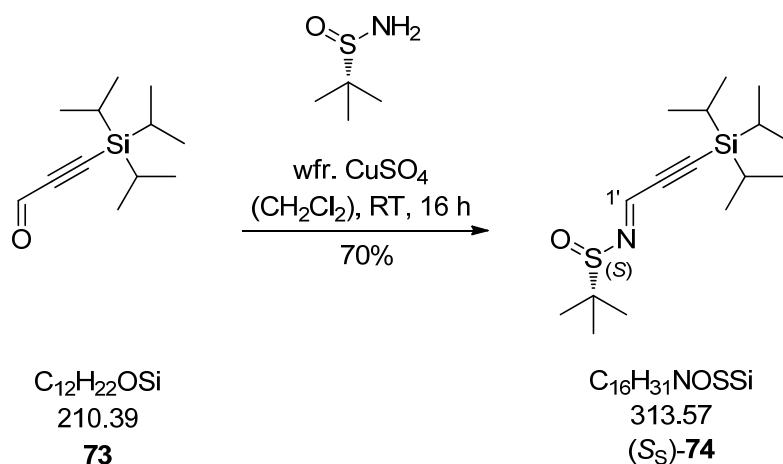
DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 60:1), [KMnO₄].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 1.07-1.14 [m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃], 9.21 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 10.9 [d, Si(CH(CH₃)₂)₃], 18.4 [q, Si(CH(CH₃)₂)₃], 100.8 (s, C2), 104.4 (s, C3), 176.6 (d, CHO).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[87]

- **(*S_S*,*E*)-2-Methyl-*N*-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene)propan-2-sulfonamid [(*S_S*)-74]**



Zu einer Lösung von 1.02 g (4.86 mmol, 1.1 Äq.) des Aldehyds **73** und 0.54 g (4.42 mmol) (*S_S*)-2-Methyl-2-propanesulfonamid in CH₂Cl₂ (9 mL) gab man 1.41 g (8.84 mmol, 2.0 Äq.) wasserfreies Kupfer(II)-sulfat und ließ die entstandene Suspension über Nacht rühren. Man verdünnte mit CH₂Cl₂ (20 mL) und filtrierte über Celit[®]. Einengen im Vakuum und Reinigung mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 10:1, 5 × 15 cm) lieferte 0.97 g (3.07 mmol, 70%) des Sulfonamids (*S_S*)-**74** als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.30$ (P/EtOAc = 10:1), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +199$ ($c = 1.03$ in CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2938 (s), 2866 (s), 1731 (m), 1561 (s, C=N), 1460 (m), 1280 (m), 1096 (s), 1067 (m), 882 (m), 679 (m), 655 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 1.09-1.15 [m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃], 1.24 [s, 9 H, SC(CH₃)₃], 7.83 (s, 1 H, N=CH).

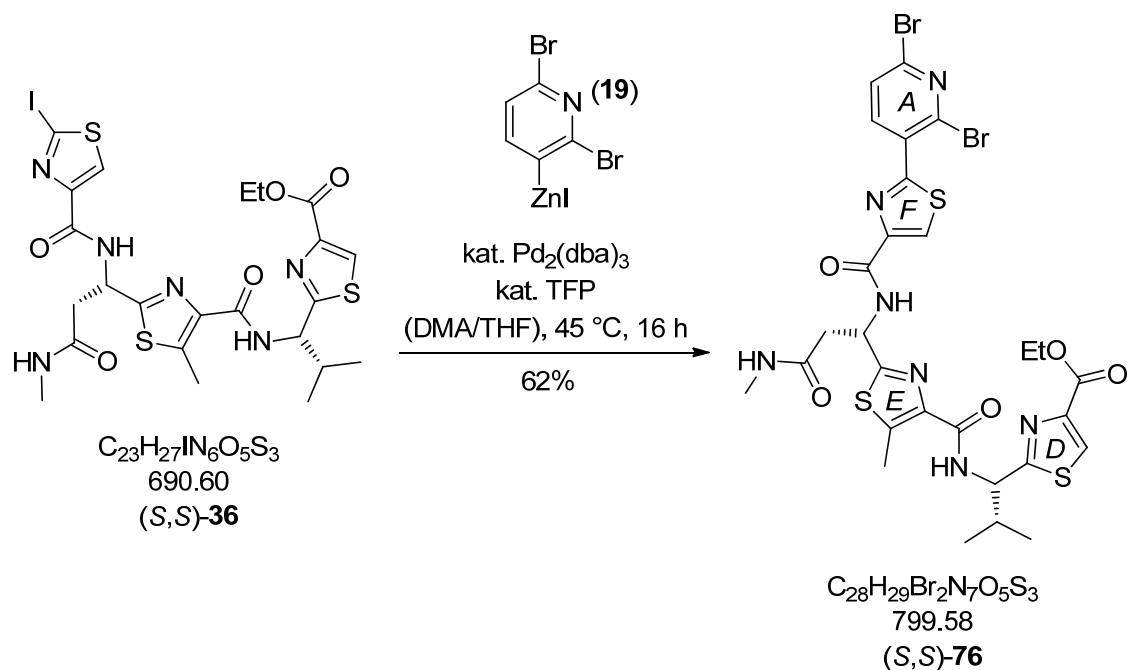
¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 11.1 [d, Si(CH(CH₃)₂)₃], 18.5 [q, Si(CH(CH₃)₂)₃], 22.6 [q, SC(CH₃)₃], 58.3 [s, SC(CH₃)₃], 101.8 (s, C2'), 105.4 (s, C3'), 147.8 (d, N=CH).

MS (EI): m/z (%) = 313 (4) [M^+], 257 (85) [$(M-C_4H_8)^+$], 214 (28), 108 (41), 57 (100) [$C_4H_9^+$].

HRMS (EI): m/z = $C_{16}H_{31}NOSSi$ [M^+], ber.: 313.1890, gef.: 313.1890.

Anm.: Beim Fragment C_4H_8 handelt es sich um das Abspaltungsprodukt einer *McLafferty*-Umlagerung.

2.2.5. Verknüpfung der Ringe D-F mit Ring A und Ring G

▪ Br₂-Py-Süd-CO₂Et [(S,S)-76]

Zinkierung des Pyridinbausteins: In einem 10 mL-Spitzkolben wurden 338 mg (5.16 mmol, 12.0 Äq.) Zinkstaub vorgelegt, im Hochvakuum bis zum Einsetzen der Sublimation ausgeheizt und mit entgastem DMA (4.8 mL) versetzt. Zu der Suspension gab man 48.2 µL (105 mg, 0.56 mmol, 1.3 Äq.) Dibrommethan und erhitzte bis zum Einsetzen der Gasentwicklung. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde dieser Vorgang zwei Mal wiederholt. Man versetzte mit 148 µL (126 mg, 1.16 mmol, 2.7 Äq.) frisch destilliertem TMSCl und ließ 15 min bei Raumtemperatur rühren. Anschließend gab man eine Lösung von 624 mg (1.72 mmol, 4.00 Äq.) 2,6-Dibrom-3-iodpyridin (**35**) in entgastem THF (3.0 mL) hinzu. Man rührte 1.5 h bis zur vollständigen Zinkierung unter Bildung von **19** (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur und ließ den Feststoff anschließend 30 min absetzen.

Negishi-Kupplung mit dem Trithiazol: In einem 25 mL-Rundkolben wurden 23.6 mg (25.8 µmol, 6 mol%) Pd₂(dba)₃ und 23.9 mg (103 µmol, 24 mol%) Tri-(2-furyl)phosphin vorgelegt, in entgastem THF (3.2 mL) gelöst und bis zum Farbumschlag nach grün-gelb gerührt. Man versetzte zunächst mit 297 mg (0.43 mmol) des Trithiazols (S,S)-**36** und anschließend mit der überstehenden Lösung des oben beschriebenen Zinkorganyls **19**. Die entstandene blassgelbe Lösung wurde über Nacht bei 45 °C

gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (25 mL) abgebrochen. Es wurde mit EtOAc (5×30 mL) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit dest. Wasser (2×50 mL) und ges. NaCl -Lösung (2×50 mL) gewaschen. Man trocknete über Na_2SO_4 , filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (EtOAc, 5×12 cm) und präparativer HPLC (RP, ODS-A 250×20 mm, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} = 80:20$, 11.0 mL/min, $t_R = 16.8$ min) gereinigt, was 213 mg (0.27 mmol, 62%) der Titelverbindung (*S,S*)-**76** als weißen Feststoff lieferte.

DC: $R_f = 0.35$ (EtOAc), [UV].

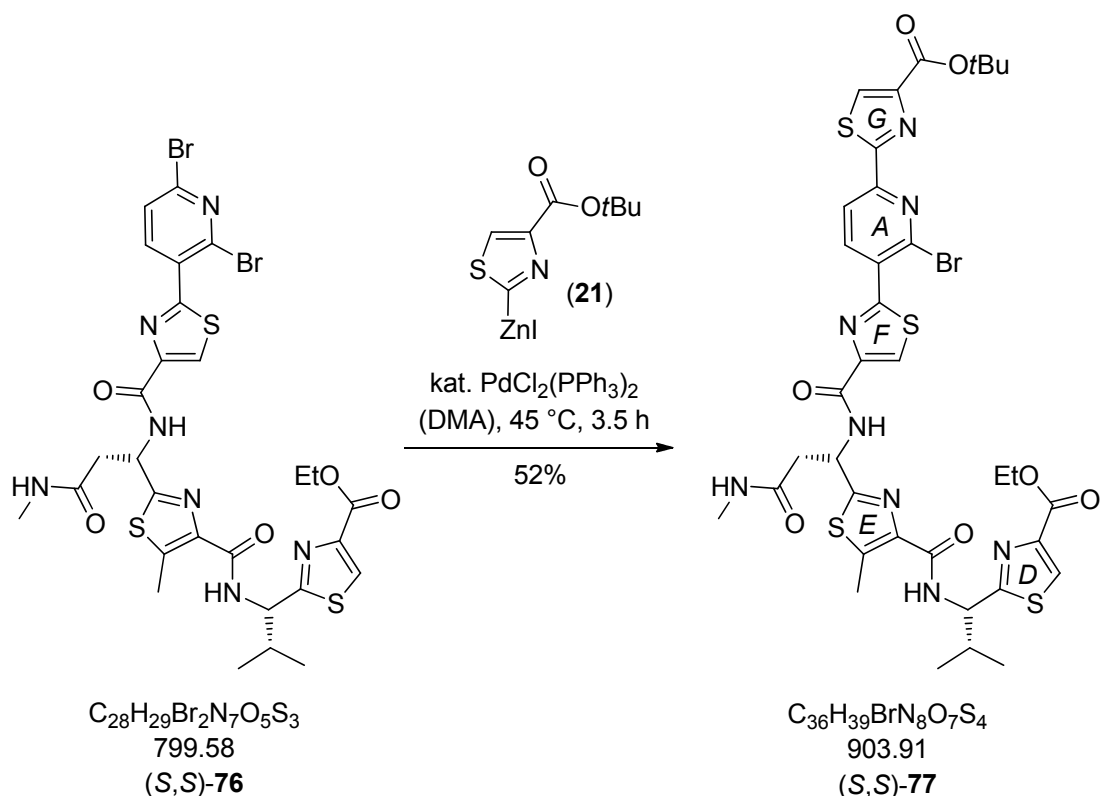
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -22.0$ ($c = 1.05$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 0.98 [d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.01 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.41 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2.35 - 2.44 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.60 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 3 H, NHCH_3), 2.75 (s, 3 H, E: 5-CH_3), 2.94 [dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}(\text{=O})\text{NHMe}$], 3.33 [dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}(\text{=O})\text{NHMe}$], 4.41 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 5.32 (m_c, 1 H, D: CHNH), 5.82 (m_c, 1 H, E: CHNH), 6.85 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, NHCH_3), 7.60 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, A: 5-H), 8.11 (s, 1 H, D: 5-H), 8.36 (s, 1 H, F: 5-H), 8.52 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, A: 4-H), 8.58 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1 H, D: CHNH), 9.48 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, E: CHNH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 91 MHz): δ (ppm) = 12.6 (q, E: C5-CH_3), 14.3 (q, OCH_2CH_3), 18.0 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 19.1 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 26.1 (q, NHCH_3), 34.6 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 38.5 [t, $\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{NHMe}$], 48.5 (d, E: CHNH), 56.2 (d, D: CHNH), 61.6 (t, OCH_2CH_3), 126.2 (d, F: C5), 127.4 (d, D: C5), 127.7 (d, A: C5), 130.1 (s, A: C3), 138.8 (s, A: C2), 141.2 (d, A: C4), 141.3 (s, A: C6), 141.9 (s, E: C5), 142.1 (s, E: C4), 146.2 (s, D: C4), 149.6 (s, F: C4), 160.4 [s, F: $\text{C}(\text{=O})\text{NH}$], 161.4 [s, $\text{C}(\text{=O})\text{OEt}$], 161.8 (s, F: C2), 162.1 [s, E: $\text{C}(\text{=O})\text{NH}$], 166.5 (s, E: C2), 170.7 (s, D: C2), 171.3 [s, $\text{C}(\text{=O})\text{NHMe}$].

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[78]

▪ *t*BuO₂C-*Nord-Py*(Br)-*Süd*-CO₂Et [(*S,S*)-77]



Zinkierung des Thiazolbausteins: In einem 10 mL-Spitzkolben wurden 307 mg (4.70 mmol, 25.0 Äq.) Zinkstaub vorgelegt, im Hochvakuum bis zum Einsetzen der Sublimation ausgeheizt und mit entgastem DMA (5.0 mL) versetzt. Zu der Suspension gab man 48.6 μ L (106 mg, 0.56 mmol, 3.0 Äq.) Dibromethan und erhitzte bis zum Einsetzen der Gasentwicklung. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde dieser Vorgang zwei Mal wiederholt. Man versetzte mit 120 μ L (102 mg, 0.94 mmol, 3.0 Äq.) frisch destilliertem TMSCl und ließ 15 min bei Raumtemperatur rühren. Anschließend gab man 467 mg (1.50 mmol, 8.00 Äq.) des Iodthiazols **34** als Feststoff hinzu. Man rührte 1 h bis zur vollständigen Zinkierung unter Bildung von **21** (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur und ließ den Feststoff anschließend 30 min absetzen.

Negishi-Kupplung: In einem 25 mL-Rundkolben wurden 39.6 mg (56.4 μ mol, 30 mol%) PdCl₂(PPh₃)₂ vorgelegt und mit der überstehenden Lösung des oben beschriebenen Zinkorganyls **21** versetzt. Man ließ 1 min rühren und versetzte mit einer Lösung von 150 mg (188 μ mol) (*S,S*)-76 in entgastem DMA (8.0 mL). Die entstandene blassgelbe Lösung wurde 3.5 h bei 45 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (40 mL) abgebrochen. Es wurde mit EtOAc

(5 × 30 mL) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit dest. Wasser (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Man trocknete über Na₂SO₄, filtrierte vom Trockenmittel ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (EtOAc, 3 × 15 cm) und präparativer HPLC (RP, ODS-A 250 × 20 mm, MeOH/H₂O = 90:10, 11.0 mL/min, *t_R* = 13.5 min) gereinigt, was 88.1 mg (97.4 μmol, 52%) der Titelverbindung (*S,S*)-**77** als blassgelben Feststoff lieferte.

DC: *R_f* = 0.35 (EtOAc), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -25.0$ (*c* = 0.45 in CHCl₃).

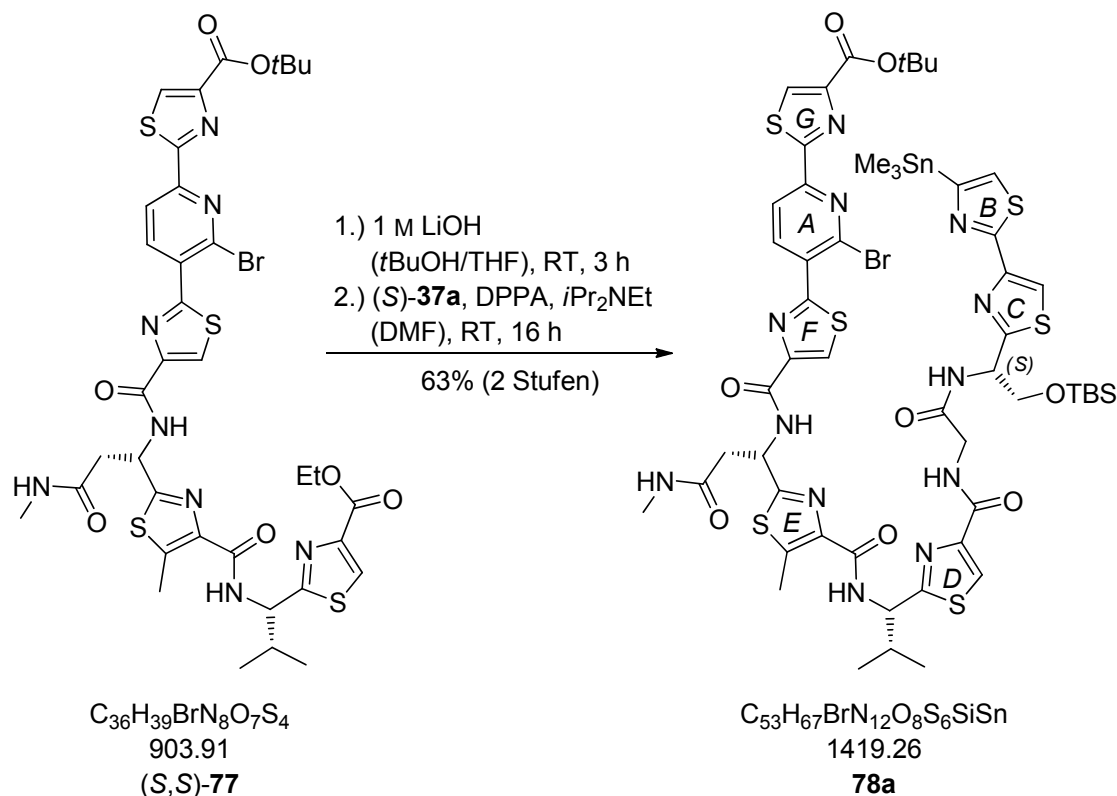
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 1.00 [d, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.02 [d, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.42 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.64 [s, 9 H, OC(CH₃)₃], 2.37-2.45 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.65 (d, ³*J* = 4.7 Hz, 3 H, NHCH₃), 2.75 (s, 3 H, E: 5-CH₃), 3.02 [dd, ²*J* = 14.9 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.31 [dd, ²*J* = 14.9 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 4.43 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 5.32 (dd, ³*J* = 8.6, 5.4 Hz, 1 H, D: CHNH), 5.86 (m_c, 1 H, E: CHNH), 6.76 (d, ³*J* = 4.7 Hz, 1 H, NHCH₃), 8.13 (s, 1 H, D: 5-H), 8.20 (s, 1 H, G: 5-H), 8.38 (s, 1 H, F: 5-H), 8.39 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, A: 5-H), 8.64 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H, D: CHNH), 8.74 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, A: 4-H), 9.38 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H, E: CHNH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 12.5 (q, E: C5-CH₃), 14.3 (q, OCH₂CH₃), 17.9 [q, CH(CH₃)₂], 19.0 [q, CH(CH₃)₂], 26.2 (q, NHCH₃), 28.1 [q, OC(CH₃)₃], 34.4 [d, CH(CH₃)₂], 38.6 [t, CH₂C(=O)NHMe], 48.4 (d, E: CHNH), 56.2 (d, D: CHNH), 61.6 (t, OCH₂CH₃), 82.3 [s, OC(CH₃)₃], 119.2 (d, A: C5), 126.2 (d, F: C5), 127.4 (d, D: C5), 129.7 (d, G: C5), 131.5 (s, A: C3), 139.4 (s, A: C2), 140.6 (d, A: C4), 141.7 (s, A: C6), 142.2 (s, E: C5), 146.3 (s, D: C4), 149.6 (s, E: C4), 150.0 (s, F: C4), 151.2 (s, G: C4), 160.2 [s, C(=O)OtBu], 160.4 [s, F: C(=O)NH], 161.4 [s, C(=O)OEt], 162.1 [s, E: C(=O)NH], 162.2 (s, F: C2), 166.3 (s, G: C2), 166.5 (s, E: C2), 170.7 (s, D: C2), 171.0 [s, C(=O)NHMe].

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[78]

2.2.6. Abschluss der Synthese von AmyD-CH₂OH

▪ Cyclisierungsvorläufer 78a



Verseifung des Ethylesters: Eine Lösung von 81.7 mg (90.4 μ mol) (S,S)-**77** in THF (0.90 mL) und *t*BuOH (1.80 mL) versetzte man langsam mit 0.90 mL (0.90 mmol, 10.0 Äq., 1 M) LiOH-Lösung. Man ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde in dest. Wasser (10 mL) aufgenommen und bis zum Erreichen von pH 3 mit 10%-iger Citronensäure-Lösung versetzt. Anschließend extrahierte man mit CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL), trocknete über Na₂SO₄ und filtrierte vom Trockenmittel ab. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Carbonsäure direkt weiter umgesetzt.

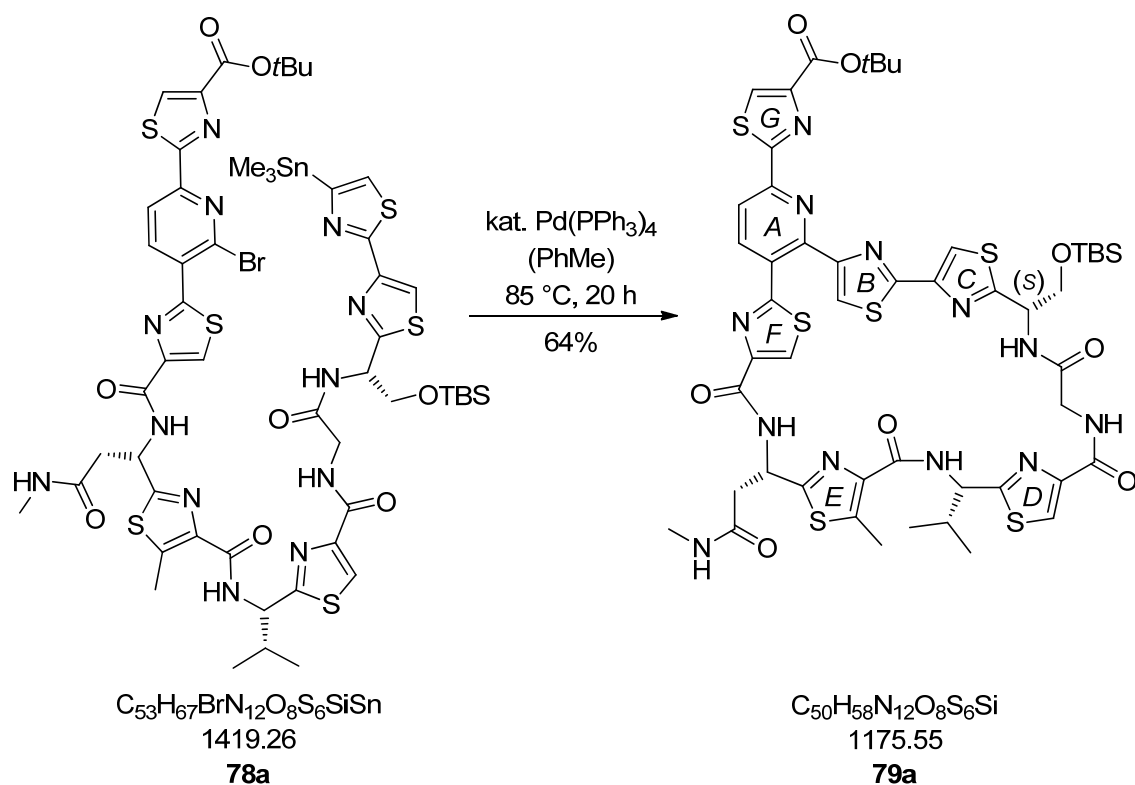
Peptidkupplung mit dem Amin: Die oben beschriebene Carbonsäure wurde in DMF (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit 66.2 mg (118 μ mol, 1.3 Äq.) des Amins (S)-**37a** versetzt. Man fügte 61.6 μ L (46.8 mg, 362 μ mol, 4.0 Äq.) *i*Pr₂NEt sowie 38.9 μ L (49.8 mg, 181 μ mol, 2.0 Äq.) DPPA hinzu und ließ die Lösung über Nacht auftauen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) abgebrochen. Man extrahierte mit CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL), trocknete über Na₂SO₄ und filtrierte vom

Trockenmittel ab. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc, 3 × 15 cm) gereinigt. Man erhielt 80.4 mg (56.6 μmol, 63%) des Kupplungsprodukts **78a** als blassgelbes Öl.

DC: $R_f = 0.50$ (EtOAc), [UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = -0.09 (s, 3 H, SiCH₃), -0.03 (s, 3 H, SiCH₃), 0.36 [s, 9 H, Sn(CH₃)₃], 0.79 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.00 [virt. t, ³J ≅ 6.2 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 1.64 [s, 9 H, OC(CH₃)₃], 2.36 [m_c, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.67 (d, ³J = 4.7 Hz, 3 H, NHCH₃), 2.75 (s, 3 H, E: 5-CH₃), 2.92 [dd, ²J = 15.8 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.18 [dd, ²J = 15.8 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.90 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.11-4.23 [m, 2 H, CHHOTBS u. C(=O)CHHNH], 4.47 [dd, ²J = 16.7 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1 H, C(=O)CHHNH], 5.31-5.37 (m, 2 H, C: CHNH u. D: CHNH), 5.74 (m_c, 1 H, E: CHNH), 6.60 (d, ³J = 4.7 Hz, 1 H, NHCH₃), 7.20 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, C: CHNH), 7.35 (s, 1 H, C: 5-H), 7.91 (s, 1 H, B: 5-H), 8.06-8.10 (m, 1 H, D: CHNH), 8.09 (s, 1 H, D: 5-H), 8.16-8.22 [m, 1 H, C(=O)CHHNH], 8.21 (s, 1 H, G: 5-H), 8.34 (s, 1 H, F: 5-H), 8.39 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, A: 5-H), 8.74 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, A: 4-H), 9.58 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, E: CHNH).

▪ **Makrocyclus 79a**



19.9 mg (14.0 μmol) **78a** wurden in entgastem Toluol (14 mL) gelöst und mit 3.24 mg (2.80 μmol , 20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ versetzt. Man ließ für 20 h bei 85 °C rühren und entfernte das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (EtOAc/MeOH = 60:1, 3 \times 15 cm) gereinigt, was 10.5 mg (8.96 μmol , 64%) des Makrocyclus **79a** als blassgelbes Wachs lieferte.

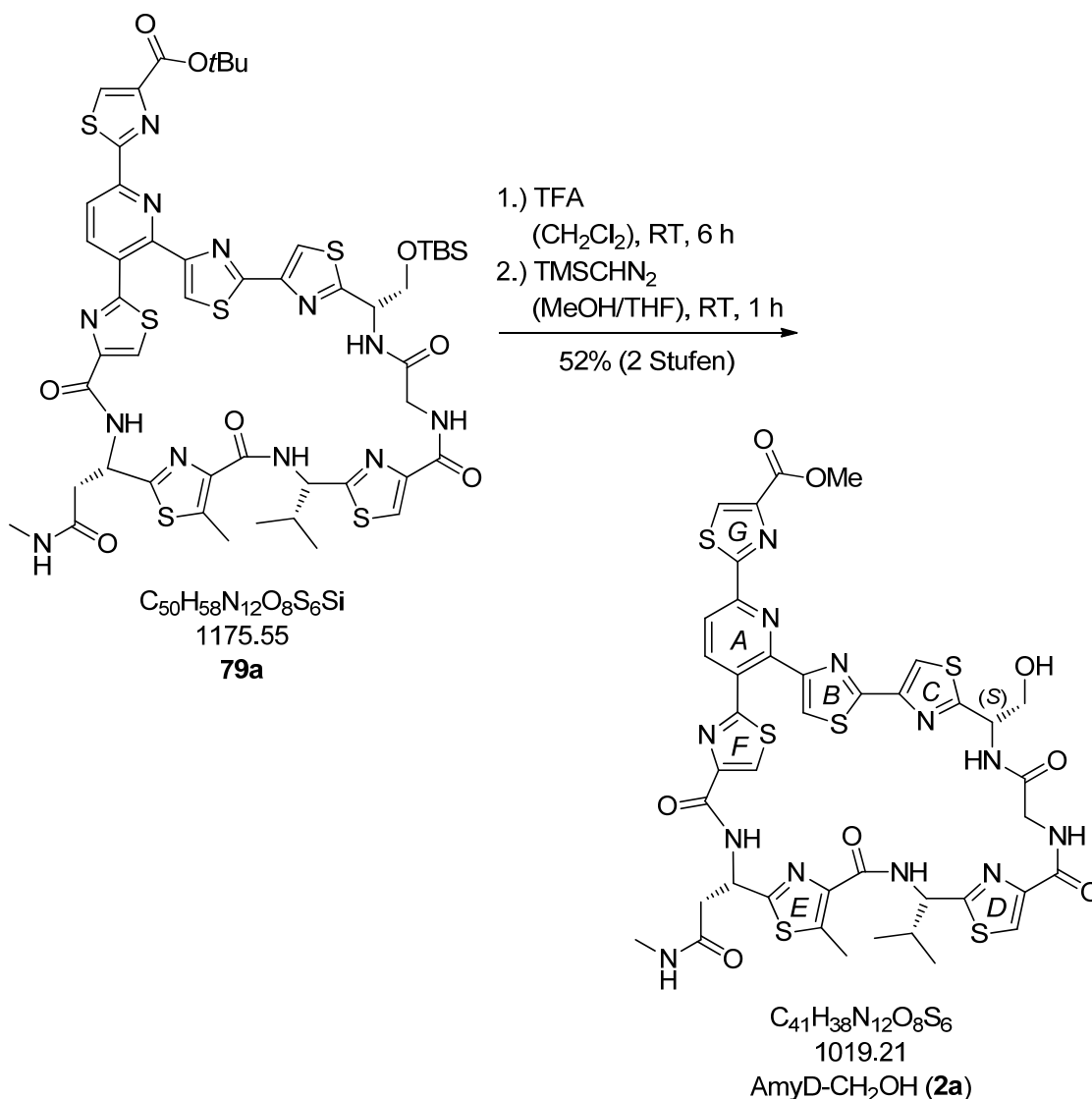
DC: $R_f = 0.50$ (EtOAc/MeOH = 60:1), [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 0.01 (s, 3 H, SiCH_3), 0.03 (s, 3 H, SiCH_3), 0.88 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.92 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.00 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.01 [m_c , 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 1.65 [s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.28 [m_c , 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.64 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3 H, NHCH_3), 2.65 (s, 3 H, E: 5- CH_3), 2.70 [dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 3.85-3.91 [m, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 3.90-3.95 (m, 1 H, CHHOTBS), 4.05 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.99 [dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 5.24 (dd, $^3J = 7.9$, 4.6 Hz, 1 H, D: CHNH), 5.35 (m_c , 1 H, C: CHNH), 5.41 (m_c , 1 H, E: CHNH), 6.75-6.85 (m, 2 H, NHCH_3 u. C: CHNH), 7.25 (s, 1 H, C: 5-H), 7.76 [dd, $^3J = 9.4$, 2.8 Hz, 1 H,

C(=O)CHHNH], 8.11 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, A: 4-H), 8.11 (s, 1 H, D: 5-H), 8.20 (s, 1 H, B: 5-H), 8.25 (s, 1 H, G: 5-H), 8.37 (s, 1 H, F: 5-H), 8.38 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, A: 5-H), 8.78 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, D: CHNH), 8.97 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1 H, E: CHNH).

Bei der Reaktion entstandenes Triphenylphosphinoxid konnte säulenchromatographisch nicht entfernt werden. Die vollständige Abtrennung gelang nach der nächsten Stufe. Die angegebene Ausbeute ist korrigiert.

▪ **AmyD-CH₂OH (2a)**



Esterspaltung und Entfernung der TBS-Schutzgruppe: Eine Lösung von 7.50 mg (6.37 μ mol) **79a** in CH₂Cl₂ (1 mL) versetzte man mit Trifluoressigsäure (0.2 mL) und ließ 6 h bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Rückstände von Trifluoressigsäure wurden mit Toluol (2 \times 1 mL) koevaporiert. Die erhaltene Carbonsäure wurde nach dem Trocknen am Hochvakuum direkt weiter umgesetzt.

Bildung des Methylesters: Die oben beschriebene Carbonsäure wurde in THF (0.2 mL) und MeOH (0.2 mL) gelöst und mit 4.14 μ L (8.28 μ mol, 1.3 Äq., 2.0 M in Et₂O) TMSCHN₂ versetzt. Man ließ für 1 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels

Flashchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$, 2×15 cm) gereinigt. Man erhielt 3.40 mg (3.34 μmol , 52% über zwei Stufen) des Naturstoffderivats AmyD- CH_2OH (**2a**) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +172$ ($c = 0.26$ in CHCl_3).

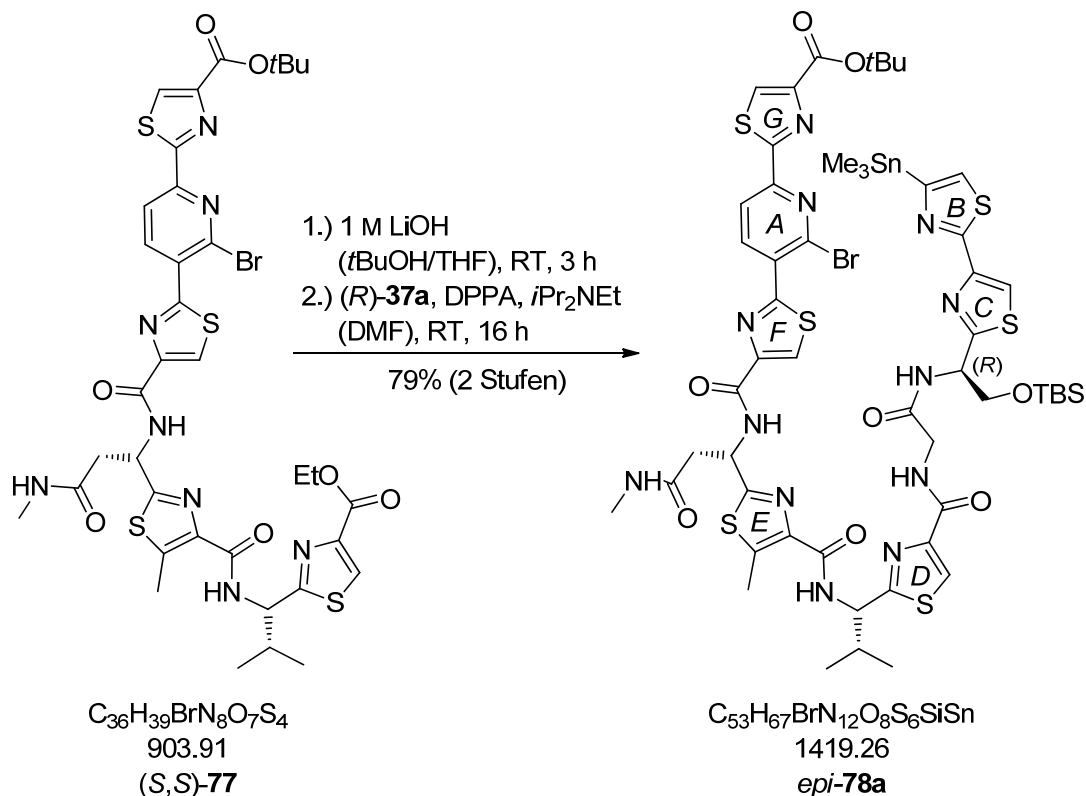
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3280 (w), 2939 (w), 1725 (w), 1658 (s, C=O), 1539 (m), 1492 (m), 1224 (m), 911 (w), 728 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 0.91 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.01 [d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.28 [m_c, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 2.31 [m_c, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.65 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 3 H, NHCH_3), 2.67 (s, 3 H, E: 5- CH_3), 2.68-2.72 [m, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 3.37 (br. s, 1 H, OH), 3.96 [dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 4.01-4.05 (m, 1 H, CHHOH), 4.02 (s, 3 H, OCH_3), 4.12 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, CHHOH), 4.95 [dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 5.26 [dd, $^3J = 8.1$, 5.0 Hz, 1 H, D: CHNH], 5.37 (m_c, 1 H, C: CHNH), 5.42 (virt. dt, $^3J \cong 8.8$, 4.3 Hz, 1 H, E: CHNH), 6.79 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, NHCH_3), 7.30 (s, 1 H, C: 5-H), 7.39 (br. d, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, C: CHNH), 7.95 [dd, $^3J = 9.2$, 3.5 Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 8.13 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, A: 4-H), 8.14 (s, 1 H, D: 5-H), 8.16 (s, 1 H, B: 5-H), 8.35 (s, 1 H, G: 5-H), 8.36 (s, 1 H, F: 5-H), 8.39 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, A: 5-H), 8.66 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, D: CHNH), 8.78 (br. d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, E: CHNH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ (ppm) = 12.4 (q, E: 5- CH_3), 18.2 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 18.4 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 26.3 (q, NHCH_3), 34.7 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 38.6 [t, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$], 41.8 [t, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 48.2 (d, E: CHNH), 52.7 (q, OCH_3), 55.0 (d, C: CHNH), 56.1 (d, D: CHNH), 63.8 (t, CH_2OH), 115.2 (d, C: C5), 118.8 (d, A: C5), 122.9 (d, B: C5), 124.1 (d, D: C5), 125.3 (d, F: C5), 127.8 (s, A: C3), 130.6 (d, G: C5), 140.3 (d, A: C4), 140.9 (s, E: C5), 142.1 (s, E: C4), 148.2 (s, G: C4), 148.3 (s, D: C4), 148.9 (s, C: C4), 150.1 (s, F: C4), 150.3 (s, A: C2), 150.5 (s, A: C6), 154.6 (s, B: C4), 159.9 (s, B: C2), 161.2 [s, D: $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$], 161.7 [s, E: $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$], 161.8 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$], 161.9 [s, F: $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$], 164.9 (s, F: C2), 167.1 (s, E: C2), 168.8 (s, D: C2), 169.0 (s, G: C2), 169.2 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$], 169.8 [s, $\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$], 170.6 (s, C: C2).

MS (ESI): m/z (%) = 1019 (100) [(M+H)⁺].

HRMS (ESI): m/z = C₄₁H₃₉N₁₂O₈S₆ [(M+H)⁺], ber.: 1019.1333, gef.: 1019.1311.

2.2.7. Abschluss der Synthese von *epi*-AmyD-CH₂OH▪ Cyclisierungsvorläufer *epi*-78a

Verseifung des Ethylesters: Eine Lösung von 78.9 mg (87.3 μ mol) (*S,S*)-**77** in THF (0.87 mL) und *t*BuOH (1.74 mL) versetzte man langsam mit 0.87 mL (0.87 mmol, 10.0 Äq., 1 M) LiOH-Lösung. Man ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde in dest. Wasser (10 mL) aufgenommen und bis zum Erreichen von pH 3 mit 10%-iger Citronensäure-Lösung versetzt. Anschließend extrahierte man mit CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL), trocknete über Na₂SO₄ und filtrierte vom Trockenmittel ab. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Carbonsäure direkt weiter umgesetzt.

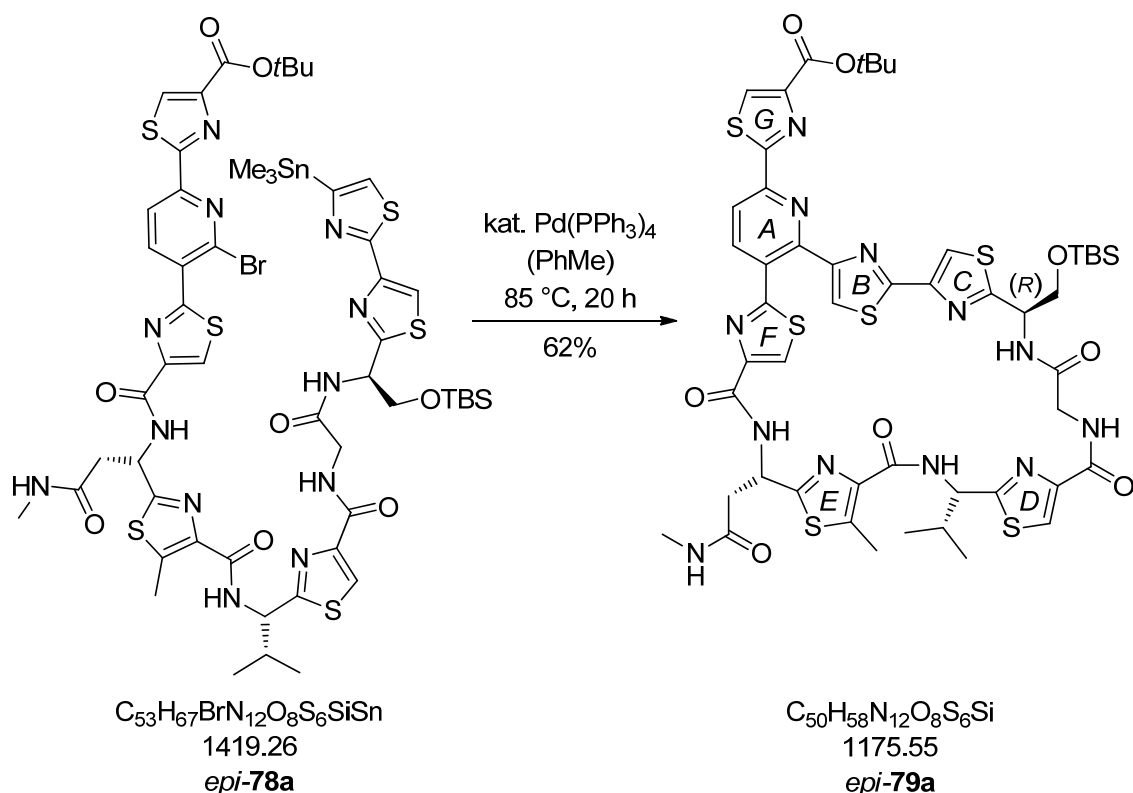
Peptidkupplung mit dem Amin: Die oben beschriebene Carbonsäure wurde in DMF (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit 63.8 mg (114 μ mol, 1.3 Äq.) desamins (*R*)-**37a** versetzt. Man fügte 59.3 μ L (45.1 mg, 349 μ mol, 4.0 Äq.) *i*Pr₂NEt sowie 37.7 μ L (48.2 mg, 175 μ mol, 2.0 Äq.) DPPA hinzu und ließ die Lösung über Nacht auftauen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) abgebrochen. Man extrahierte mit CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL), trocknete über Na₂SO₄ und filtrierte vom

Trockenmittel ab. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc, 3 × 15 cm) gereinigt. Man erhielt 97.4 mg (68.6 μmol, 79%) des Kupplungsprodukts *epi*-**78a** als blassgelbes Öl.

DC: $R_f = 0.50$ (EtOAc), [UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = -0.08 (s, 3 H, SiCH₃), -0.01 (s, 3 H, SiCH₃), 0.35 [s, 9 H, Sn(CH₃)₃], 0.81 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.00 [d, ³ $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.02 [d, ³ $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.64 [s, 9 H, OC(CH₃)₃], 2.37 [m_c, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.58 (d, ³ $J = 4.7$ Hz, 3 H, NHCH₃), 2.75 (s, 3 H, E: 5-CH₃), 2.96 [dd, ² $J = 15.8$ Hz, ³ $J = 4.8$ Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.18 [dd, ² $J = 15.8$ Hz, ³ $J = 4.5$ Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.93 (dd, ² $J = 9.9$ Hz, ³ $J = 4.9$ Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.15 [dd, ² $J = 16.8$ Hz, ³ $J = 4.6$ Hz, 1 H, C(=O)CHHNH], 4.22 (dd, ² $J = 9.9$ Hz, ³ $J = 3.2$ Hz, 1 H, CHHOTBS), 4.52 [dd, ² $J = 16.8$ Hz, ³ $J = 6.5$ Hz, 1 H, C(=O)CHHNH], 5.33-5.39 (m, 2 H, C: CHNH u. D: CHNH), 5.77 (m_c, 1 H, E: CHNH), 6.58 (m_c, 1 H, NHCH₃), 7.24-7.26 (m, 1 H, NH, C: CHNH), 7.33 (s, 1 H, C: 5-H), 7.82 (s, 1 H, B: 5-H), 8.08 (s, 1 H, D: 5-H), 8.06-8.10 (m, 1 H, D: CHNH), 8.19-8.22 [m, 1 H, C(=O)CHHNH], 8.20 (s, 1 H, G: 5-H), 8.33 (s, 1 H, F: 5-H), 8.37 (d, ³ $J = 8.2$ Hz, 1 H, A: 5-H), 8.73 (d, ³ $J = 8.2$ Hz, 1 H, A: 4-H), 9.53 (d, ³ $J = 8.7$ Hz, 1 H, E: CHNH).

▪ Makrocyclus *epi-79a*



50.0 mg (35.2 μmol) *epi-78a* wurden in entgastem Toluol (35 mL) gelöst und mit 8.14 mg (7.04 μmol , 20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ versetzt. Man ließ für 20 h bei 85 °C rühren und entfernte das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (EtOAc/MeOH = 60:1, 3 \times 15 cm) gereinigt, was 25.7 mg (21.9 μmol , 62%) des Makrocyclus *epi-79a* als blassgelbes Wachs lieferte.

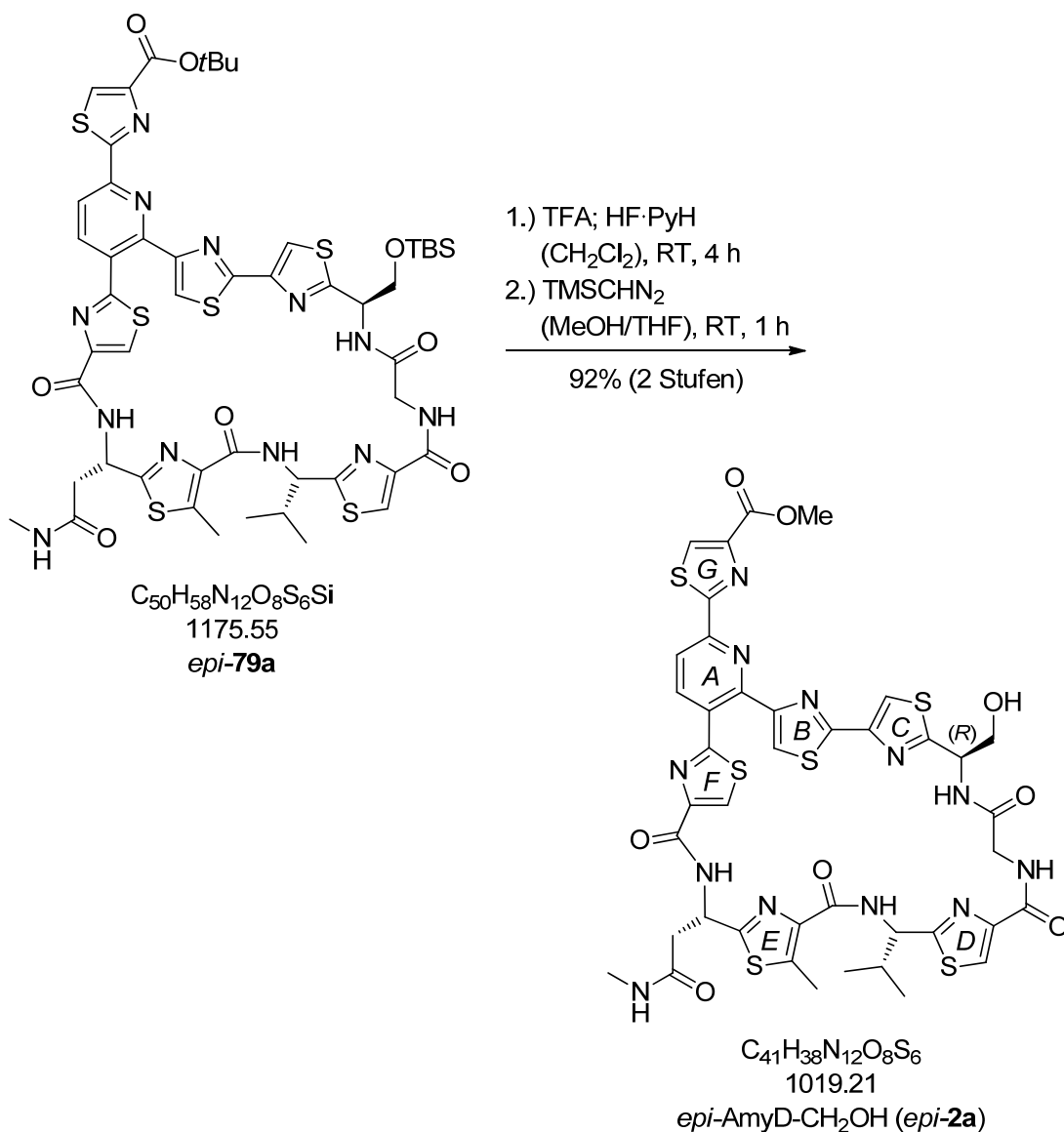
DC: $R_f = 0.50$ (EtOAc/MeOH = 60:1), [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = -0.09 (s, 3 H, SiCH_3), -0.06 (s, 3 H, SiCH_3), 0.84 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.95 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.03 [d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.65 [s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.20 [m_c, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.26-2.37 [m, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$], 2.56 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 3 H, NHCH_3), 2.68 (s, 3 H, E: 5- CH_3), 4.03-4.12 [m, 2 H, CH_2OTBS], 4.24 [dd, $^2J = 17.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 4.53 [dd, $^2J = 17.8$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 5.26-5.31 (m, 2 H, C: CHNH u. D: CHNH), 5.45 (m_c, 1 H, E: CHNH), 6.57 (br. s, 1 H, NHCH_3), 6.85 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, C: CHNH), 7.39 (s, 1 H, C: 5-H), 7.91 (s, 1 H, B: 5-H), 8.08 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1 H,

A: 4-H), 8.08 (s, 1 H, D: 5-H), 8.11-8.18 (m, 2 H, D: CHNH u. C(=O)CH₂NH], 8.20 (s, 1 H, F: 5-H), 8.24 (d, ³J = 9.8 Hz, 1 H, E: CHNH), 8.33 (s, 1 H, G: 5-H), 8.41 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, A: 5-H).

Bei der Reaktion entstandenes Triphenylphosphinoxid konnte säulenchromatographisch nicht entfernt werden. Die vollständige Abtrennung gelang auf der nächsten Stufe. Die angegebene Ausbeute ist korrigiert.

▪ *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi*-2a)



Esterspaltung und Entfernung der TBS-Schutzgruppe: Eine Lösung von 24.7 mg (21.0 μ mol) *epi*-79a in CH₂Cl₂ (3 mL) versetzte man mit Trifluoressigsäure (0.6 mL) und ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren. Man fügte einen Tropfen Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (70%-ig) hinzu und ließ nochmals für 1 h rühren. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Rückstände von Trifluoressigsäure wurden mit Toluol (2 \times 1 mL) ko-evaporiert. Die erhaltene Carbonsäure wurde nach dem Trocknen am Hochvakuum direkt weiter umgesetzt.

Bildung des Methylesters: Die oben beschriebene Carbonsäure wurde in THF (0.6 mL) und MeOH (0.6 mL) gelöst und mit 13.7 μ L (27.3 μ mol, 1.3 Äq., 2.0 M in Et₂O)

TMSCHN₂ versetzt. Man ließ für 1 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1, 2 × 15 cm) gereinigt. Man erhielt 19.8 mg (19.4 μmol, 92% über zwei Stufen) des Naturstoffderivats *epi*-AmyD-CH₂OH (*epi*-**2a**) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.35$ (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1), [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +33.0$ ($c = 0.10$ in CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (w), 2924 (m), 2850 (w), 1654 (m, C=O), 1542 (m), 766 (w), 667 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 0.93 [d, ³J = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.00 [d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 2.19 [m_c, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.40 [br. s, 2 H, CH₂C(=O)NHMe], 2.62 (br. s, 3 H, NHCH₃), 2.68 (s, 3 H, E: 5-CH₃), 4.01 (s, 3 H, OCH₃), 4.12 (br. s, 2 H, CH₂OH), 4.28 [d, ²J = 17.1 Hz, 1 H, C(=O)CHHNH], 4.63 [d, ²J = 17.1 Hz, 1 H, C(=O)CHHNH], 5.28-5.34 (m, 2 H, C: CHNH u. D: CHNH), 5.47 (s, 1 H, E: CHNH), 6.76 (br. s, 1 H, NHCH₃), 7.34 (s, 1 H, C: 5-H), 7.92 (s, 1 H, B: 5-H), 7.99-8.10 (m, 2 H, C: CHNH u. C(=O)CH₂NH], 8.06 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H, A: 4-H), 8.11 (s, 1 H, D: 5-H), 8.24-8.35 (m, 4 H, D: CHNH u. E: CHNH u. F: 5-H u. G: 5-H), 8.37 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H, A: 5-H).

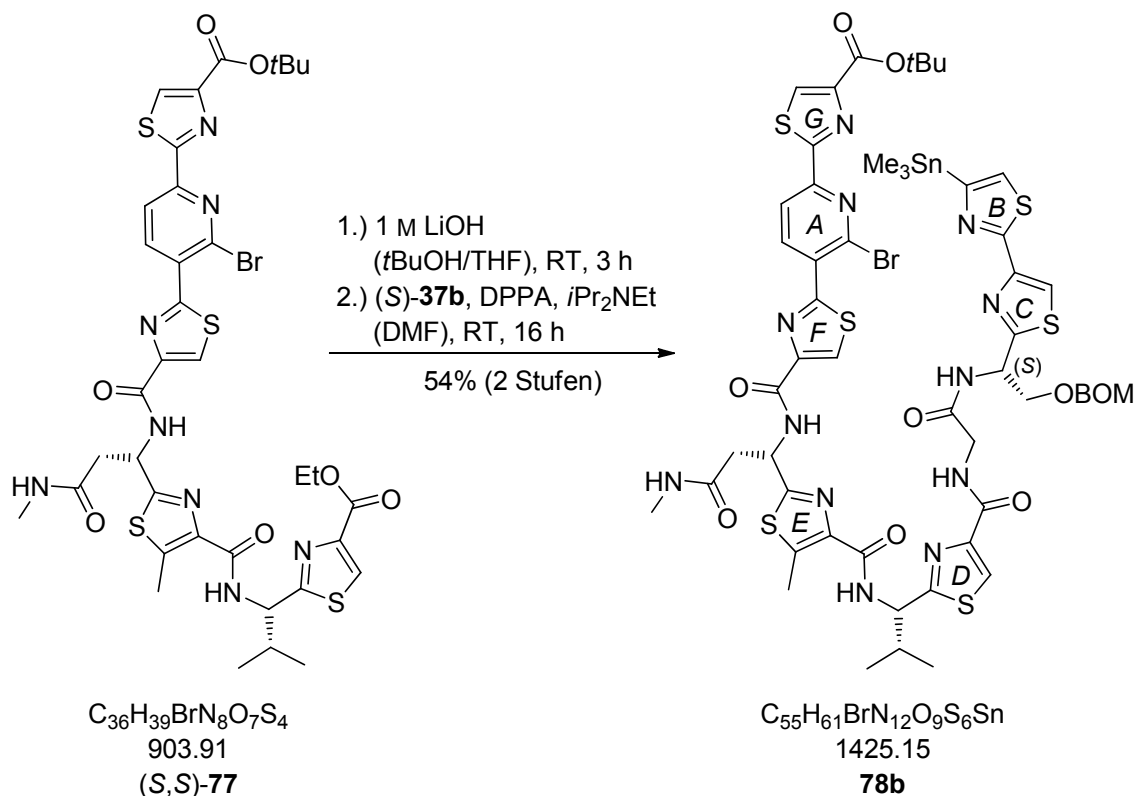
¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ (ppm) = 12.6 (q, E: 5-CH₃), 18.5 [q, CH(CH₃)₂], 19.0 [q, CH(CH₃)₂], 26.3 (q, NHCH₃), 35.0 [d, CH(CH₃)₂], 38.3 [t, CH₂C(=O)NHMe], 42.8 [t, C(=O)CH₂NH], 49.1 (d, E: CHNH), 52.7 (q, OCH₃), 54.7 (d, C: CHNH), 55.0 (d, D: CHNH), 64.2 (t, CH₂OH), 115.8 (d, C: C5), 118.9 (d, A: C5), 121.7 (d, B: C5), 123.8 (d, D: C5), 125.4 (d, F: C5), 128.2 (s, A: C3), 130.6 (d, G: C5), 139.7 (d, A: C4), 141.3 (s, E: C5), 142.2 (s, E: C4), 148.2 (s, G: C4), 148.6 (s, A: C2 u. D: C4), 148.8 (s, C: C4), 150.0 (s, F: C4), 150.7 (s, A: C6), 154.0 (s, B: C4), 160.3 (s, B: C2), 160.7 [s, D: C(=O)NH], 161.4 [s, E: C(=O)NH], 161.7 [s, C(=O)OMe], 161.8 [s, F: C(=O)NH], 165.1 (s, F: C2), 166.0 (s, E: C2), 168.7 (s, D: C2), 169.2 (s, G: C2), 169.8 [s, C(=O)CH₂NH], 170.3 [s, C(=O)NHMe], 170.4 (s, C: C2).

MS (ESI): m/z (%) = 1041 (45) [(M+Na)⁺], 1019 (100) [(M+H)⁺].

HRMS (ESI): m/z = C₄₁H₃₉N₁₂O₈S₆ [(M+H)⁺], ber.: 1019.1333, gef.: 1019.1332.

2.2.8. Abschluss der Synthese von AmyD-CH₂OBOM

▪ Cyclisierungsvorläufer 78b



Verseifung des Ethylesters: Eine Lösung von 33.0 mg (37.7 μ mol) (S,S)-**77** in THF (0.38 mL) und *t*BuOH (0.76 mL) versetzte man langsam mit 0.38 mL (0.38 mmol, 10.0 Äq., 1 M) LiOH-Lösung. Man ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde in dest. Wasser (5 mL) aufgenommen und bis zum Erreichen von pH 3 mit 10%-iger Citronensäure-Lösung versetzt. Anschließend extrahierte man mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL), trocknete über Na₂SO₄ und filtrierte vom Trockenmittel ab. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Carbonsäure direkt weiter umgesetzt.

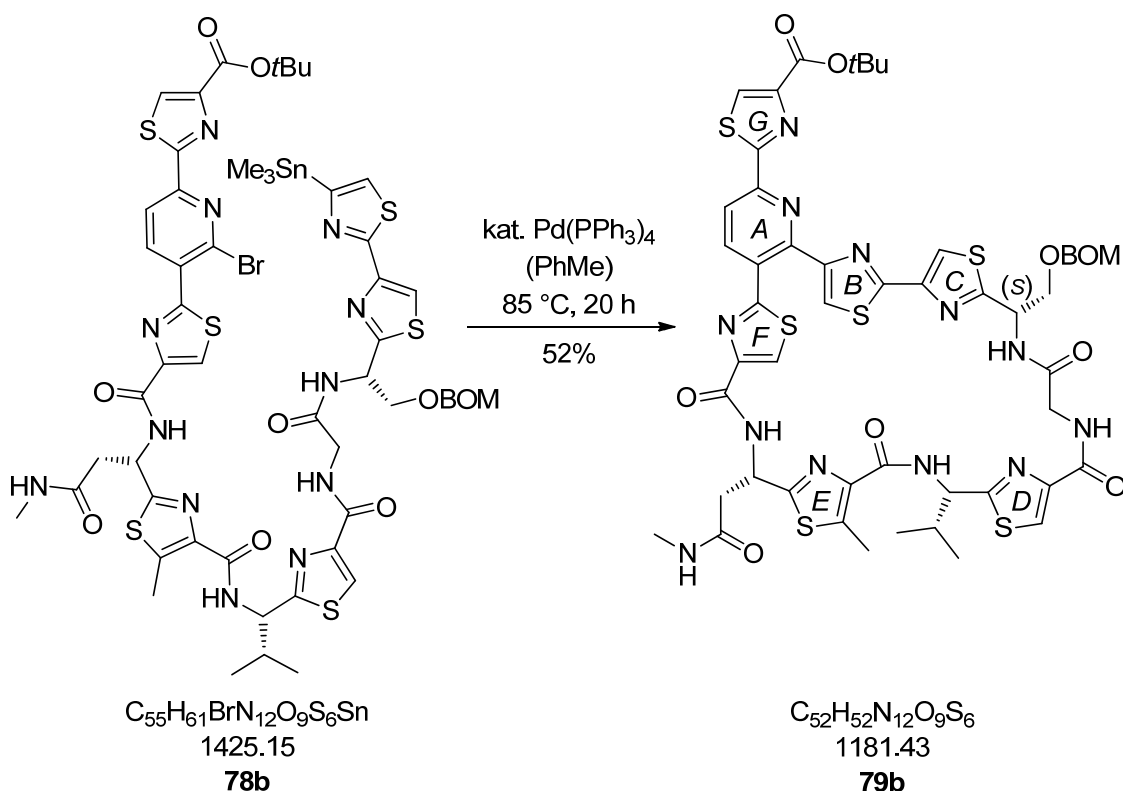
Peptidkupplung mit dem Amin: Die oben beschriebene Carbonsäure wurde in DMF (4 mL) gelöst und bei 0 °C mit 27.8 mg (49.0 μ mol, 1.3 Äq.) des Amins (S)-**37b** versetzt. Man fügte 25.7 μ L (19.5 mg, 151 μ mol, 4.0 Äq.) *i*Pr₂NEt sowie 16.2 μ L (20.8 mg, 75.4 μ mol, 2.0 Äq.) DPPA hinzu und ließ die Lösung über Nacht auftauen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) abgebrochen. Man extrahierte mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL), trocknete über Na₂SO₄ und filtrierte vom

Trockenmittel ab. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc, 2×15 cm) gereinigt. Man erhielt 29.3 mg (20.5 μ mol, 54%) des Kupplungsprodukts **78b** als blassgelbes Öl.

DC: $R_f = 0.40$ (EtOAc), [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 0.36 [s, 9 H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$], 0.96 [d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.99 [d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.63 [s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.33 [m_c, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.65 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 3 H, NHCH_3), 2.73 (s, 3 H, E: 5- CH_3), 2.95 [dd, $^2J = 15.7$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 3.20 [dd, $^2J = 15.7$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 3.93 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.11 [dd, $^2J = 16.9$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 4.22 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.46 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.48 [dd, $^2J = 16.9$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 4.71 (s, 2 H, OCH_2O), 5.31 (m_c, 1 H, D: CHNH), 5.52 (m_c, 1 H, C: CHNH), 5.74 (m_c, 1 H, E: CHNH), 6.72 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, NHCH_3), 7.20-7.30 (m, 5 H, Ph), 7.34 (s, 1 H, C: 5-H), 7.62 (m_c, $^3J = 1$ H, NH), 7.93 (s, 1 H, B: 5-H), 8.05 (s, 1 H, D: 5-H), 8.11 (m_c, 1 H, NH), 8.19-8.22 (m, 1 H, NH), 8.20 (s, 1 H, G: 5-H), 8.33 (s, 1 H, F: 5-H), 8.36 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, A: 4-H), 8.73 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, A: 5-H), 9.56 (m_c, 1 H, NH).

▪ **Makrocyclus 79b**



25.6 mg (18.0 μmol) **78b** wurden in entgastem Toluol (18 mL) gelöst und mit 4.15 mg (3.59 μmol , 20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ versetzt. Man ließ für 20 h bei 85 °C rühren und entfernte das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (EtOAc/MeOH = 60:1, 2 \times 15 cm) gereinigt, was 11.1 mg (9.40 μmol , 52%) des Makrocyclus **79b** als blassgelbes Wachs lieferte.

DC: $R_f = 0.50$ (EtOAc/MeOH = 60:1), [UV].

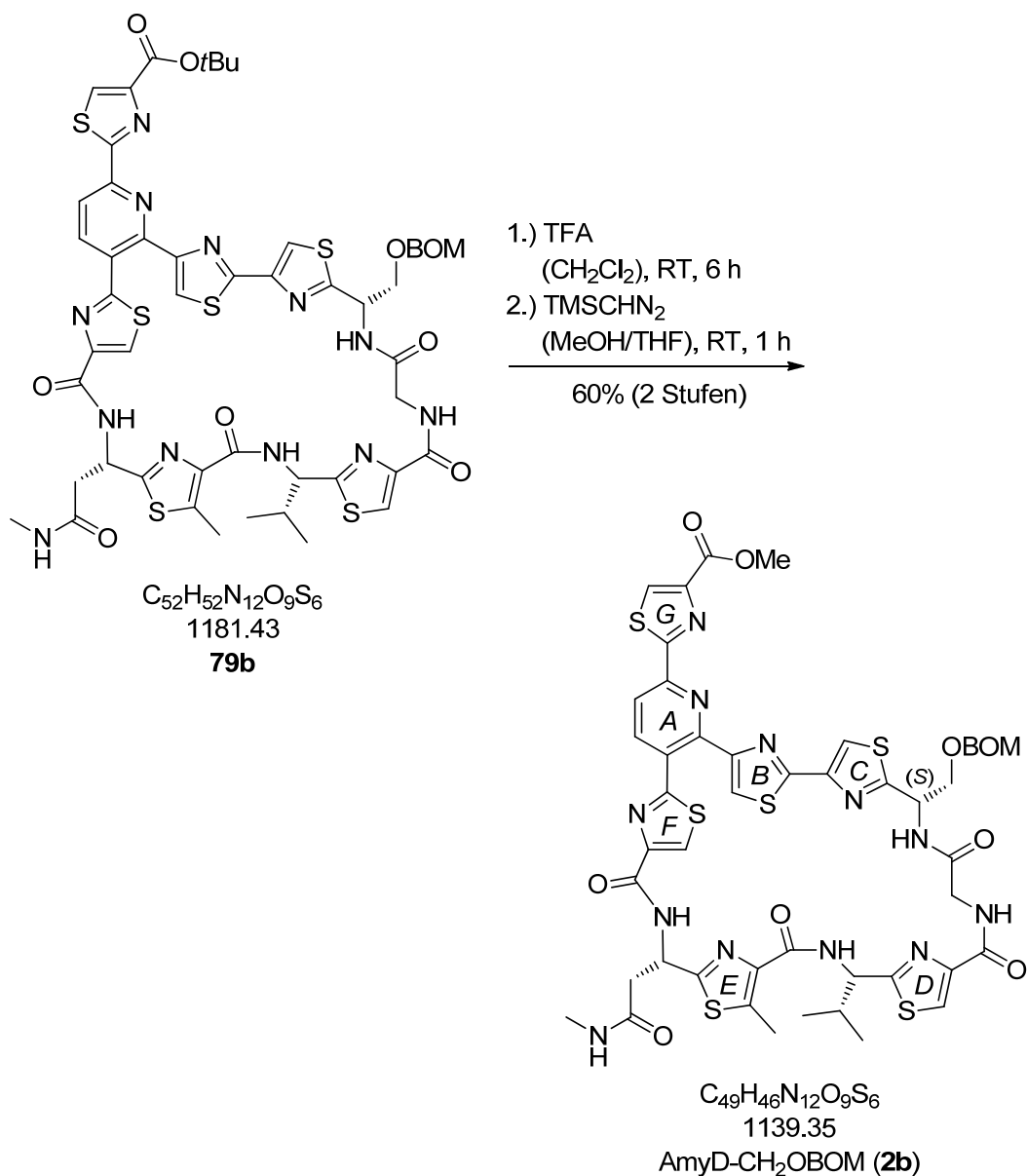
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) = 0.89 [d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.00 [d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.01-1.05 [m, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 1.66 [s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.27 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.62 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 3 H, NHCH_3), 2.65 (s, 3 H, E: 5- CH_3), 2.71 [dd, $^2J = 16.9$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}(=\text{O})\text{NHMe}$], 3.63 [dd, $^2J = 17.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 3.93 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.01 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.55 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, OCHHPh), 4.62 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, OCHHPh), 4.79 (d, $^2J = 6.5$ Hz, 1 H, OCHHO), 4.80-4.84 [m, 1 H, $\text{C}(=\text{O})\text{CHHNH}$], 4.84 (d, $^2J = 6.5$ Hz, 1 H, OCHHO), 5.23 (dd, $^3J = 7.9$, 4.6 Hz, 1 H, D: CHNH), 5.36-5.44 (m, 2 H,

C: *CHNH* u. E: *CHNH*), 6.72 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, *NHCH*₃), 7.20 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, C: *CHNH*), 7.26 (s, 1 H, C: 5-H)*, 7.29-7.39 (m, 5 H, Ph), 8.10 (s, 1 H, D: 5-H), 8.11 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, A: 4-H), 8.21 (s, 1 H, G: 5-H), 8.25 (s, 1 H, B: 5-H), 8.37 (s, 1 H, F: 5-H), 8.39 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, A: 5-H), 8.77 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, D: *CHNH*), 8.98 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1 H, E: *CHNH*).

* Signal verdeckt. Ein *NH*-Signal wird durch die Signale von Triphenylphosphinoxid überlagert.

Bei der Reaktion entstandenes Triphenylphosphinoxid konnte säulenchromatographisch nicht entfernt werden. Die Abtrennung erfolgte auf der nächsten Stufe. Die angegebene Ausbeute ist korrigiert.

▪ **AmyD-CH₂OBOM (2b)**



Esterspaltung: Eine Lösung von 8.49 mg (7.19 µmol) **79b** in CH₂Cl₂ (1 mL) versetzte man mit Trifluoressigsäure (0.2 mL) und ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Rückstände von Trifluoressigsäure wurden mit Toluol (2 × 1 mL) ko-evaporiert. Die erhaltene Carbonsäure wurde nach dem Trocknen am Hochvakuum direkt weiter umgesetzt.

Bildung des Methylesters: Die oben beschriebene Carbonsäure wurde in THF (0.2 mL) und MeOH (0.2 mL) gelöst und mit 4.68 µL (9.35 µmol, 1.3 Äq., 2.0 M in Et₂O) TMSCHN₂ versetzt. Man ließ für 1 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte das

Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1, 2 × 15 cm) und präparativer HPLC (RP, ODS-A 250 × 20 mm, MeOH/H₂O = 80:20 → 100:0 in 30 min, 11.0 mL/min, t_R = 17.0 min) gereinigt. Man erhielt 4.91 mg (4.31 μmol, 60% über zwei Stufen) des Naturstoffderivats AmyD-CH₂OBOM (**2b**) als farblosen Feststoff.

DC: R_f = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1), [UV].

Spezifische Rotation: [α]_D²⁰ = +137 (c = 0.09 in CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928 (w), 1658 (s, C=O), 1543 (s), 1494 (m), 1210 (m), 1051 (m), 751 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 0.88 [d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 0.96 [dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 1.00 [d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 2.28 [m_c, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.63 (d, ³J = 4.8 Hz, 3 H, NHCH₃), 2.65 (s, 3 H, E: 5-CH₃), 2.70 [dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1 H, CHHC(=O)NHMe], 3.59 [dd, ²J = 17.6 Hz, ³J = 3.3 Hz, 1 H, C(=O)CHHNH], 3.94 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.01 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1 H, CHHOBOM), 4.02 (s, 3 H, OCH₃), 4.59 (d, ²J = 11.7 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.67 (d, ²J = 11.7 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.79 [dd, ²J = 17.6 Hz, ³J = 9.7 Hz, 1 H, C(=O)CHHNH], 4.84 (d, ²J = 6.8 Hz, 1 H, OCHHO), 4.89 (d, ²J = 6.8 Hz, 1 H, OCHHO), 5.23 (dd, ³J = 7.9, 4.7 Hz, 1 H, D: CHNH), 5.39 (m_c, 2 H, C: CHNH u. E: CHNH), 6.80 (d, ³J = 4.8 Hz, 1 H, NHCH₃), 6.91 (d, ³J = 6.0 Hz, 1 H, C: CHNH), 7.27 (s, 1 H, C: 5-H), 7.33-7.42 (m, 5 H, Ph), 7.71 [dd, ³J = 9.7, 3.3 Hz, 1 H, C(=O)CHHNH], 8.11 (s, 1 H, D: 5-H), 8.13 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, A: 4-H), 8.26 (s, 1 H, B: 5-H), 8.36 (s, 1 H, G: 5-H), 8.38 (s, 1 H, F: 5-H), 8.38 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, A: 5-H), 8.76 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, D: CHNH), 8.99 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, E: CHNH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ (ppm) = 12.3 (q, E: 5-CH₃), 18.0 [q, CH(CH₃)₂], 18.4 [q, CH(CH₃)₂], 26.2 (q, NHCH₃), 34.7 [d, CH(CH₃)₂], 38.3 [t, CH₂C(=O)NHMe], 41.1 [t, C(=O)CH₂NH], 48.2 (d, E: CHNH), 52.6 (q, OCH₃), 53.3 (d, C: CHNH), 56.1 (d, D: CHNH), 69.9 (t, CH₂OBOM), 70.8 (t, OCH₂Ph), 95.9 (t, OCH₂O), 115.0 (d, C: C5), 118.7 (d, A: C5), 123.2 (d, B: C5), 123.8 (d, D: C5), 125.2 (d, F: C5), 127.7 (s, A: C3),

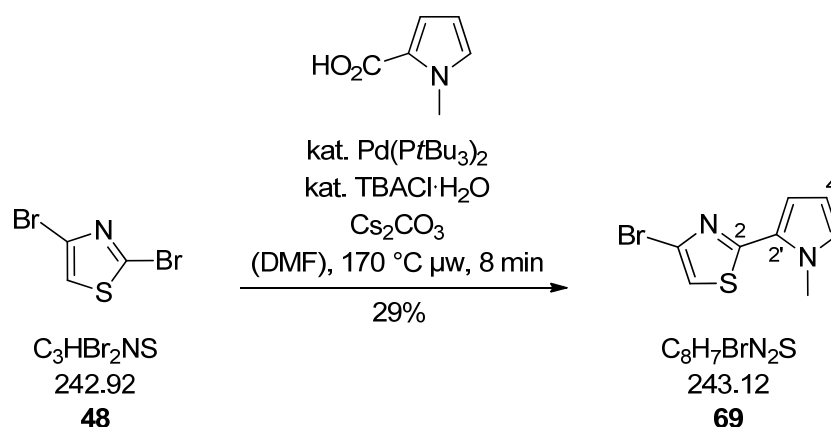
127.9 (d, Ph: C3 u. C5), 128.3 (d, Ph: C4), 128.8 (d, Ph: C2 u. C6), 130.5 (d, G: C5), 137.1 (s, Ph: C1), 140.4 (d, A: C4), 140.5 (s, E: C5), 142.1 (s, E: C4), 148.2 (s, G: C4), 148.4 (s, D: C4), 148.8 (s, C: C4), 150.2 (s, F: C4), 150.3 (s, A: C2), 150.5 (s, A: C6), 154.5 (s, B: C5), 159.8 (s, B: C2), 161.2 [s, D: C(=O)NH], 161.3 [s, E: C(=O)NH], 161.8 [s, C(=O)OMe], 162.0 [s, F: C(=O)NH], 164.8 (s, F: C2), 167.6 (s, E: C2), 168.5 [s, C(=O)CH₂NH], 169.0 (s, D: C2 u. G: C2), 169.7 [s, C(=O)NHMe], 170.7 (s, C: C2).

MS (ESI): m/z (%) = 1161 (50) [(M+Na)⁺], 1139 (100) [(M+H)⁺], 1107 (4) [(M-OCH₃)⁺].

HRMS (ESI): m/z = C₄₉H₄₇N₁₂O₉S₆ [(M+H)⁺], ber.: 1139.1907, gef.: 1139.1887.

Im Vergleich mit den anderen Naturstoffderivaten zeigt AmyD-CH₂OBOM (**2b**) eine geringere Polarität, weshalb Reste von Triphenylphosphinoxid mittels präparativer HPLC entfernt werden mussten.

2.2.9. Decarboxylierende Kreuzkupplungen mit 2,4-Dibromthiazol

▪ 4-Brom-2-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)thiazol (**69**)

In einem Teflonreaktor wurde unter Argonatmosphäre entgastes DMF (4 mL) vorgelegt. Man fügte 97.2 mg (0.40 mmol) 2,4-Dibromthiazol (**48**), 100 mg (0.80 mmol, 2.0 Äq.) *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure, 195 mg (0.60 mmol, 1.5 Äq.) Cs₂CO₃, 15.4 mg (40.0 μ mol, 10 mol%) TBACl·H₂O und 10.2 mg (20.0 μ mol, 5 mol%) Pd(*Pt*Bu₃)₂ hinzu und ließ 8 min bei 170 °C (600 W) in der Mikrowelle reagieren. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Verdünnen mit EtOAc (20 mL) wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 \times 20 mL), dest. Wasser (2 \times 20 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 \times 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (P/EtOAc = 99:1, 1 \times 10 cm) gereinigt. Man erhielt 34.0 mg (140 μ mol, 29%) des Kupplungsprodukts **69** als blassgelbes Öl.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 99:1), [UV].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3112 (w), 2933 (w), 2851 (w), 1551 (m), 1450 (s), 1247 (m), 1212 (m), 1057 (m), 819 (m), 718 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) = 4.00 (s, 3 H, NCH₃), 6.15 (dd, ³*J* = 3.9, 2.6 Hz, 1 H, 4'-H), 6.67 (dd, ³*J* = 3.9 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, 3'-H), 6.74 (dd, ³*J* = 2.6 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.01 (s, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 91 MHz): δ (ppm) = 36.7 (q, NCH₃), 108.5 (d, C4'), 112.9 (d, C3'), 113.7 (d, C5), 124.7 (s, C4), 125.8 (s, C2'), 127.3 (d, C5'), 161.8 (s, C2).

MS (EI): m/z (%) = 244 (84) [M(⁸¹Br)⁺], 243 (100) [(M(⁸¹Br)-H)⁺], 242 (83) [M(⁷⁹Br)⁺], 243 (99) [(M(⁷⁹Br)-H)⁺].

HRMS (EI): m/z = C₈H₆⁸¹BrN₂S [(M(⁸¹Br)-H)⁺], ber.: 242.9415, gef.: 242.9414.

2.2.10. Biochemische Arbeitsmethoden

▪ MIC-Werte

Das Wachstum aller Bakterien erfolgte, soweit nicht anderweitig vermerkt, in LB- oder BHB-Medium bei 37 °C und 250 rpm Schüttelfrequenz in einem Inkubator. Übernachtskulturen wurden in sterilen 15 mL Falcon™ Tubes oder 14 mL PP-Kulturröhrchen (Greiner) mit 5 mL Kulturmedium angesetzt. Mit einer sterilen Pipettenspitze wurde gefrorenes Bakterienmaterial aus einem Kryostock aufgenommen und dieses in das anzuimpfende Kulturröhrchen überführt. Die Inkubation der Übernachtskulturen erfolgte in der Regel für 12 bis 20 h. Aus den Übernachtskulturen wurden die jeweiligen Versuchskulturen durch Verdünnung auf $OD_{600} = 0.01$ mit frischem Medium angesetzt. Jeweils 99 μ L der standardisierten Übernachtskultur wurden mit 1 μ L des entsprechenden Inhibitorstocks in DMSO versetzt, über Nacht inkubiert und anschließend ausgelesen.

Die Arbeiten wurden in Zusammenarbeit mit *T. Menzel* aus der Arbeitsgruppe von *S. A. Sieber* durchgeführt.

▪ EF-Tu(*Tt*)•GDP

Die Gewinnung von EF-Tu(*Tt*)•GDP gelang durch die Expression in *E. coli* mit dem Plasmid BL21(DE3)pKK233EF-TU. Zunächst wurde durch Sequenzierung (Firma GATC) das Vorliegen des *tuf^A*-Gens bestätigt. Bei der Expressionsanzucht wurden aus einem Ansatz von 2 × 3 Litern etwa 6 g Zellmasse erhalten. Der Aufschluss erfolgte mittels French-Press. Nach der Hitze-fällung (64 °C, 10 min) wurde der Überstand über Q-Sepharose FF gereinigt. Die Analyse der Fraktionen erfolgte durch SDS-PAGE. Nach der Gelfiltration wurden die Fraktionen aufkonzentriert und bei –80 °C gelagert.

▪ EF-Tu(*Tt*)•GTP

Der GTP-Komplex wurde entsprechend der literaturbekannten Vorschrift durch Inkubation von EF-Tu(*Tt*)•GDP mit 2 mM Phosphoenolpyruvat, 40 μ g/mL Pyruvatkinase und 0.5 mM GTP für 15 min bei 30 °C gewonnen.^[88]

▪ **EF-Tu(*Tt*)-GDPNP**

Die Umsetzung in den entsprechenden GDPNP-Komplex für Kristallisationsversuche gelang durch Inkubation von EF-Tu(*Tt*)-GDP in 20 mM Tris-HCl (pH 7.6), 20 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.5 mM NaN₃ und unter Verwendung eines 2.5-fachen Überschusses an GDPNP. Die Inkubation erfolgte für 60 min bei 30 °C.^[20]

Alle Arbeiten mit EF-Tu wurden in Zusammenarbeit mit *K. Gärtner* aus der Arbeitsgruppe von *M. Groll* durchgeführt.

2.2.11. Datensätze

- **Kristallstruktur von EF-Tu(*Tt*)-GDPNP**

Datenerfassung

RaumgruppeC2
Gitterparameter	
a,b,c (Å)148.0; 99.2; 39.9
α,β,γ (°)90.0; 96.9; 90.0
Auflösung (Å)82-1.65 (1.75-1.65)
R_{sym} (%)0.054 (0.45)
$I/\sigma(I)$8.0 (2.1)
Vollständigkeit (%)99.8 (97.1)
Redundanz4.3 (4.1)

Verfeinerung

Auflösung (Å)15.0-1.65
Zahl der Reflexe64382
$R_{\text{work}}/R_{\text{free}}$0.167/0.197
Gesamtzahl der Atome3614
Protein3121
Liganden/Ionen33
Wasser460
<i>B</i> -Faktor23.3
Standardabweichungen	
Bindungslängen (Å)0.029
Bindungswinkel (°)2.7

3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ac	Acetyl	h	Stunde
Äq.	Äquivalent(e)	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
ATR	Attenuated Total Reflection	Hz	Hertz
ber.	berechnet	IBC	<i>iso</i> -Butylchlorformiat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
BOM	Benzyloxymethyl	Im	Imidazolyl
br.	breit	IR	Infrarot
Bt	1-Benzotriazolyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl	konz.	Konzentriert
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl	m	Multiplett
bzw.	beziehungsweise	<i>m_c</i>	zentriertes Multiplett
ca.	circa	<i>m/z</i>	Verhältnis Masse/Ladung
CAM	Cerammoniummolybdat	M	Molar
d	Dublett	Me	Methyl
δ	chem. Verschiebung	MeCN	Acetonitril
DC	Dünnschichtchromatogramm	min	Minute(n)
dest.	destilliert	MS	mass spectrometry
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	NMR	nuclear magnetic resonance
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
DPPA	Diphenylphosphorylazid	q	Quartett
d.r.	diastereomeric ratio	P	<i>n</i> -Pentan
DTT	Dithiothreitol	Ph	Phenyl
<i>ee</i>	enantiomeric excess	PhMe	Toluol
Ed.	Edition	<i>i</i> Pr	Isopropyl
EI	electron impact	Py	Pyridyl
Et	Ethyl	rac.	racemisch
Et ₂ O	Diethylether	<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
EtOAc	Essigsäureethylester	SDS	sodium dodecyl sulfate
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl	TFA	trifluoroacetic acid
FT	Fourier Transformation	TFAA	trifluoroacetic acid anhydride
gef.	gefunden	wfr.	wasserfrei
ges.	gesättigt	<i>wt</i>	wild type

4. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Die Entsprechungen der Aminosäurereste von EF-Tu aus *E. coli* (*Ec*) und *T. thermophilus* (*Tt*) lauten auszugsweise wie folgt (Nummerierung von *Tt* jeweils in Klammern): Val²⁰(20), Pro⁵³(54), Ile⁶⁰(61), Ile⁶²(63), Gly⁸³(84), His⁸⁴(85), Glu²¹⁵(226), Asp²¹⁶(227), Arg²²³(234), Val²²⁶(237), Thr²²⁸(239), Gly²⁵⁷(269) und Gly²⁷⁵(287).
- [2] (a) J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800; (b) J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5439-5450; (c) J. B. Hendrickson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1286-1295.
- [3] (a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; (b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.
- [4] E. J. Corey, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **1995**.
- [5] Zum Begriff der Stereoselektivität und der Stereokontrolle siehe: R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, **2004**, S. 108 ff.
- [6] B. Gosio, *Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino* **1893**, *61*, 484-487.
- [7] P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 756-766.
- [8] N. C. Lloyd, H. W. Morgan, B. K. Nicholson, R. S. Ronimus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 941-944.
- [9] G. Domagk, *Angew. Chem.* **1935**, *48*, 657-676.
- [10] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.
- [11] M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Science* **2009**, *325*, 1089-1093.
- [12] J. L. Fox, *Nature Biotech.* **2006**, *24*, 1521-1528.
- [13] G. L. Armstrong, L. A. Conn, Y. Pinner, *J. Am. Med. Assoc.* **1999**, *281*, 61-66.
- [14] K. Ubukata, R. Nonoguchi, M. Matsushashi, M. Konno, *J. Bacteriol.* **1989**, *171*, 2882-2885.
- [15] *Informationsbroschüre MRSA*, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, **2010**, S. 5.
- [16] R. Köck, A. Mellmann, F. Schaumburg, A. W. Friedrich, F. Kipp, K. Becker, *Dtsch. Ärztebl. Int.* **2011**, *108*, 761-767.
- [17] *Z. Chemotherap.* **2008**, *29*, 23.
- [18] A. Parmeggiani, P. Nissen, *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 4576-4581.

- [19] A. Fabbretti, C. O. Gualerzi, L. Brandi, *FEBS Lett.* **2011**, 585, 1673-1681.
- [20] A. Parmeggiani, I. M. Krab, S. Okamura, R. C. Nielsen, J. Nyborg, P. Nissen, *Biochemistry* **2006**, 45, 6846-6857.
- [21] K. Shimanaka, H. Iinuma, M. Hamada, S. Ikeno, K. S. Tsuchiya, M. Arita, M. Hori, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 182-184.
- [22] R. Hilgenfeld, J. R. Mesters, T. Hogg, *The Ribosome: Structure, Function, Antibiotics, and Cellular Interactions*, ASM Press, Washington D.C., **2000**, S. 347-357.
- [23] G. Polekhina, S. Thirup, M. Kjelgaard, P. Nissen, C. Lippmann, J. Nyborg, *Structure* **1996**, 4, 1141-1151.
- [24] H. Berchthold, L. Reshetnikova, C. O. A. Reiser, N. K. Schirmer, M. Sprinzl, R. Hilgenfeld, *Nature* **1993**, 365, 126-132.
- [25] R. M. Voorhees, T. M. Schmeing, A. C. Kelley, V. Ramakrishnan, *Science* **2010**, 330, 835-838.
- [26] T. Daviter, H.-J. Wieden, M. V. Rodnina, *J. Mol. Biol.* **2003**, 332, 689-699.
- [27] A. Liljas, M. Ehrenberg, J. Åqvist, *Science* **2011**, 333, 37-a.
- [28] M. Sosio, G. Amati, C. Cappellano, E. Sarrubi, F. Monti, S. Donadio, *Mol. Microbiol.* **1996**, 22, 43-51.
- [29] A.-M. Zuurmond, J. M. De Graaf, L. Olsthoorn-Tieleman, B. Y. van Duyl, V. G. Mörhle, F. Jurnak, J. R. Mesters, R. Hilgenfeld, B. Kraal, *J. Mol. Biol.* **2000**, 304, 995-1005.
- [30] P. Nissen, M. Kjelgaard, S. Thirup, G. Polekhina, L. Reshetnikova, B. F. Clark, J. Nyborg, *Science* **1995**, 270, 1464-1472.
- [31] a) K. Shimanaka, N. Kinoshita, H. Iinuma, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 668-674; b) K. Shimanaka, Y. Takahashi, H. Iinuma, H. Naganawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1145-1152; c) K. Shimanaka, Y. Takahashi, H. Iinuma, H. Naganawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1153-1159.
- [32] E. Selva, P. Ferrari, M. Kurz, P. Tavecchia, L. Colombo, S. Stella, E. Restelli, B. P. Goldstein, F. Ripamonti, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1039-1042.
- [33] S. Lociuoro, P. Tavecchia, E. Marzorati, P. Landini, B. P. Goldstein, M. Denaro, R. Ciabatti, *J. Antibiot.* **1997**, 50, 344-349.

- [34] J. Clough, S. Chen, E. M. Gordon, C. Hackbarth, S. Lam, J. Trias, R. J. White, G. Candiani, S. Donadio, G. Romanò, R. Ciabatti, J. W. Jacobs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3409-3414.
- [35] A. L. Starosta, H. Qin, A. Mikolajka, G. Leung, K. Schwinghammer, K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, B. S. Cooperman, D. N. Wilson, *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 1087-1096.
- [36] a) C. J. Moody, M. C. Bagley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2049-2050; b) M. C. Bagley, K. E. Bashford, C. L. Hesketh, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3301-3313.
- [37] C. J. Moody, M. C. Bagley, *Synlett* **1998**, 361-362.
- [38] a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *249*, 1-5; b) M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2335-2249; c) E. Aguilar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2473-2476; d) U. Schmidt, P. Gleich, H. Griesser, R. Utz, *Synthesis* **1986**, 992-998.
- [39] a) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 134-138; b) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1283-1287; c) J. Singh, T. D. Gordon, W. G. Earley, B. A. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 211-214.
- [40] S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467.
- [41] a) B. W. Bycroft, M. S. Gowland, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 256-258; b) U. Mocek, Z. Zeng, D. O'Hagan, P. Zhou, L.-D. G. Fan, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7992-8001.
- [42] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5087-5092.
- [43] K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, S. H. Lee, A. A. Estrada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5092-5097.
- [44] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, S. H. Lee, M. Nevalainen, M. Bella, A. A. Estrada, C. Funke, F. J. Zecri, S. Bulat, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11159-11175.
- [45] K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176-11183.
- [46] K. C. Nicolaou, M. Nevalainen, B. S. Safina, M. Zak, S. Bulat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1941-1945.
- [47] K. C. Nicolaou, B. Zou, D. H. Dethe, D. B. Li, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786-7792.

- [48] K. C. Nicolaou, D. H. Dethe, D. Y.-K. Chen, *Chem. Commun.* **2008**, 2632-2634.
- [49] a) D. Lefranc, M. A. Cuifolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198-4201; b) D. Lefranc, M. A. Cuifolini, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 330-342.
- [50] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637-1638.
- [51] S. Schröter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245-2267.
- [52] a) T. Bach, S. Heuser, *Synlett* **2002**, 2089-2091; b) T. Bach, S. Heuser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3184-3185; c) T. Bach, S. Heuser, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1707-1710; d) T. Bach, S. Heuser, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5789-5795; e) T. Bach, S. Heuser, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5585-5592.
- [53] a) T. Bach, M. Bartels, *Synlett* **2001**, 1284-1286; b) T. Bach, M. Bartels, *Synthesis* **2003**, 925-939.
- [54] a) T. Bach, L. Krüger, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2045-2057; b) T. Bach, L. Krüger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1729-1732.
- [55] H. Guthmann, M. Konemann, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 632-638.
- [56] a) S. Schröter, T. Bach, *Synlett* **2005**, 1957-1959; b) S. Schröter, T. Bach, *Heterocycles* **2007**, 569-594.
- [57] A. Spieß, G. Heckmann, T. Bach, *Synlett* **2004**, 131-133.
- [58] S. A. Schweizer, T. Bach, *Synlett*, **2010**, 81-84.
- [59] S. Gross, S. Heuser, C. Ammer, G. Heckmann, T. Bach, *Synthesis* **2011**, 199-206.
- [60] R. K. Norris, "Nucleophilic Coupling with Aryl Radicals", in *Comprehensive Organic Synthesis* (B. M. Trost, I. Fleming, Hrsg.), Bd. 4, 451, Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- [61] a) I. Thomsen, K. Clausen, S. Scheibye, S.-O. Lawesson, *Org. Synth.; Coll. Vol.* **7**, **1990**, 372; b) R. A. Cherkasov, G. A. Kuttyrev, A. N. Pudovik, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2567-2624.
- [62] a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250-11251; b) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323-10333.
- [63] P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. T. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351.
- [64] a) G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913-9914; b) G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**,

- 64, 1278-1284; c) D. A. Cogan, G. Liu, J. A. Ellman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883-8904.
- [65] J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984-995.
- [66] M. Mikołajczyk, J. Drabowicz, B. J. Bujnicki, *Chem. Commun.* **1976**, 568-569.
- [67] R. J. Lewis, R. A. Hughes, L. Alcaraz, S. P. Thompson, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2006**, 4215-4217.
- [68] P. H. Anborgh, S. Okamura, A. Parmeggiani, *Biochemistry* **2004**, *43*, 15550-15556.
- [69] a) T. W. Kim, J. W. Keum, I. S. Oh, C. Y. Choi, C. G. Park, D. M. Kim, *J. Biotechnol.* **2006**, *126*, 554-561; b) T. W. Kim, H. C. Kim, I. S. Oh, D. M. Kim, *Biotechnol. Bioprocess Eng.* **2008**, *13*, 464-469.
- [70] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [71] J. J. Parlow, M. S. South, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7695-7701.
- [72] A. I. Meyers, F. X. Tavares, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207-8215.
- [73] P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz, C. Sottani, R. Bonfichi, E. Selva, S. Lociuoro, E. Restelli, R. Ciabatti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4867-4890.
- [74] S. V. Downing, E. Aguilar, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 826-831.
- [75] T. R. Kelly, F. Lang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623-4633.
- [76] a) H. M. Müller, O. Delgado, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771-4774; b) O. Delgado, H. M. Müller, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2322-2339.
- [77] a) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946-948; b) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644-15651.
- [78] C. Ammer, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14083-14093.
- [79] P. Reynaud, M. Robba, R. C. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1735-1738.
- [80] I. Azumaya, D. Uchida, T. Kato, A. Yokoyama, A. Tanatani, H. Takayanagi, T. Yokozawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1360-1363.
- [81] J. Aszodi, A. Bonnet, G. Teutsch, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1579-1586.
- [82] J. C. Barrow, P. L. Ngo, J. M. Pellicore, H. G. Selnick, P. G. Nantermet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2051-2054.
- [83] D. A. Allen, A. E. Tomaso, O. P. Priest, *J. Chem. Ed.* **2008**, *85*, 698-700.
- [84] R. K. Duke, R. W. Rickards, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1898-1904.

- [85] S. Ogoshi, S. Nishiguchi, K. Tsutsumi, H. Kurosawa, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4650-4652.
- [86] R. L. Danheiser, E. J. Stoner, H. Koyama, D. S. Yamashita, C. A. Klade, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4407-4413.
- [87] S. Mukherjee, D. Kontokosta, A. Patil, S. Rallapalli, D. Lee, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9206-9209.
- [88] P. H. Anborgh, A. Parmeggiani, *EMBO J.* **1991**, *10*, 779-784.