



Universität Hamburg  
DER FORSCHUNG | DER LEHRE | DER BILDUNG

---

**Synthese, biologische Evaluierung und  
Molecular Docking Studien  
von  
C-furanosidischen LpxC-Inhibitoren**

an der Universität Hamburg eingereichte

**Dissertation**

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

**Alexander Dreger**

Institut für Organische Chemie

Hamburg 2022





Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. Ralph Holl in der Zeit von Oktober 2016 bis September 2022 angefertigt.

### **Gutachter**

1. Prof. Dr. Ralph Holl
2. Prof. Dr. Chris Meier

### **Prüfungskommission**

1. Prof. Dr. Ralph Holl
2. Prof. Dr. Wolfgang Maison
3. Dr. Thomas Hackl

Datum der Disputation: 17.03.2023

## Publikationsliste

1. Dreger, A.; Kharwb, O., *et al.* Chiral pool synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of C-furanosidic LpxC inhibitors. *ChemMedChem* **2019**, 8 (14), 871-886.
2. Dreger, A.; Hoff, K., *et al.* Antibacterial activity of xylose-derived LpxC inhibitors – Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry* **2021**, (107), 104603.
3. Dreger, A.; Hoff, K., *et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of deoxygenated C-glycosides as LpxC inhibitors. *Bioorganic Chemistry* **2021**, (117), 105403.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>X</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Antibiotika – ein Exkurs durch die Geschichte .....	1
1.2 Ursprung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen .....	4
1.3 Resistenzmechanismen .....	8
1.4 Aktuelle Entwicklungen .....	13
1.5 Das Target LpxC in gramnegativen Bakterien .....	21
<b>2 Aufgabenstellung</b> .....	<b>28</b>
2.1 Leitstrukturen und Modifikationen .....	28
2.2 Synthesepfad .....	32
<b>3 Synthese</b> .....	<b>36</b>
3.1 Synthese der (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-konfigurierten Hydroxamsäure <b>13</b> .....	36
3.1.1 Synthese von Intermediat <b>9</b> aus D-Mannose – ein Vergleich der Syntheserouten .....	44
3.2 Synthese der (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-konfigurierten Hydroxamsäuren <i>ent</i> - <b>3</b> , <i>ent</i> - <b>4</b> und <i>ent</i> - <b>13</b> .....	45
3.3 Synthese der Hydroxamsäuren <b>36</b> , <b>37</b> , <i>ent</i> - <b>36</b> und <i>ent</i> - <b>37</b> mit 3,4- <i>trans</i> - Dihydroxy-Struktur .....	53
3.4 Ähnlich und doch sehr verschieden – ein Vergleich der <sup>1</sup> H-NMR-Spektren der dhTHF-Diastereomere .....	62
3.5 Synthese der Hydroxamsäuren <b>43</b> , <b>49</b> und <b>56</b> mit Monohydroxy-Struktur und ihrer Enantiomere <i>ent</i> - <b>43</b> , <i>ent</i> - <b>49</b> und <i>ent</i> - <b>56</b> .....	67
3.5.1 Alternative Synthese der Hydroxamsäure <i>ent</i> - <b>43</b> aus D-Mannose – ein Vergleich der Syntheserouten .....	83
3.6 <sup>1</sup> H-NMR-Spektren der synthetisierten Hydroxamsäuren und ihrer Enantiomere im Vergleich .....	86
<b>4 Biologische Testung</b> .....	<b>89</b>
4.1 Beschreibung der Testsysteme .....	89

4.1.1	Agardiffusionstest .....	89
4.1.2	Minimale Hemmkonzentration (MHK) .....	90
4.1.3	LpxC-Enzym-Assay .....	90
4.2	Biologische Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR).....	93
4.2.1	Hydroxamsäuren mit 3,4- <i>cis</i> -ständiger Dihydroxy-Struktur .....	93
4.2.2	Hydroxamsäuren mit 3,4- <i>trans</i> -ständiger Dihydroxy-Struktur .....	95
4.2.3	Hydroxamsäuren mit Monohydroxytetrahydrofuran-Struktur .....	95
<b>5</b>	<b>Molecular Docking Studien .....</b>	<b>99</b>
5.1	Hydroxamsäuren mit 3,4- <i>cis</i> -ständiger Dihydroxy-Struktur.....	99
5.2	Hydroxamsäuren mit 3,4- <i>trans</i> -ständiger Dihydroxy-Struktur .....	101
5.3	Hydroxamsäuren mit Monohydroxytetrahydrofuran-Struktur .....	102
<b>6</b>	<b>Intrabakterielle Aufnahme und Efflux der Hydroxamsäuren .....</b>	<b>105</b>
<b>7</b>	<b>Experimental section.....</b>	<b>109</b>
7.1	General chemical procedures and materials .....	109
7.1.1	General remarks .....	109
7.1.2	Solvents.....	109
7.1.3	Thin layer chromatography .....	109
7.1.4	Flash column chromatography.....	110
7.1.5	Automatic flash column chromatography and lyophilization .....	110
7.1.6	Microwave assisted synthesis.....	110
7.1.7	Melting points .....	110
7.1.8	Polarimetry .....	110
7.1.9	HPLC.....	111
7.1.10	High-resolution mass spectrometry (HRMS) .....	113
7.1.11	NMR spectroscopy .....	115
7.1.12	IR spectroscopy.....	115
7.1.13	X-ray diffractometry .....	116
7.2	Synthetic procedures and analytical data.....	117
7.3	Biological evaluation .....	202

---

7.3.1	Disc diffusion assay .....	202
7.3.2	Minimum inhibitory concentration (MIC).....	202
7.3.3	LpxC assay.....	203
7.4	Computational methods .....	206
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>207</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>220</b>
9.1	Gefahrstoffverzeichnis .....	220
9.2	Formelverzeichnis.....	228
	<b>Danksagung.....</b>	<b>234</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>236</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>237</b>

## Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D^{20}$	spezifischer Drehwert
$\Delta$	Erhitzen; Rückfluss
$\Delta$	chemische Verschiebung
$\varnothing$	Durchmesser
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AAC	Aminoglycosid-Acetyltransferase
ABC	ATP-binding cassette
ACN	Acetonitril
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
AMBER	assisted model building and energy refinement
AmpC	Ampicillin-resistente $\beta$ -Lactamase Typ C (Cephalosporinase)
ANT	Aminoglycosid-Nucleotidyltransferasen
APH	Aminoglycosid-Phosphotransferasen
Ara4N	4-Amino-4-desoxyarabinose
ATP	Adenosintriphosphat
BAIB	Bis(acetoxy)iodobenzen
BLI	$\beta$ -Lactamase Inhibitor
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
Bn	Benzyl
CARB-X	Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
cfu	colony-forming units
CRAB	Carbapenem-resistenter <i>Acinetobacter baumannii</i>
CRE	Carbapenem-resistente <i>Enterobacterales</i>
CRPA	Carbapenem-resistenter <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
CTX-M	Cefotaxim-resistente $\beta$ -Lactamase
D-	<i>dextro</i> -
DBO	Diazabicyclooctan
DBZO	Dibutylzinnoxid
DCM	Dichlormethan
DHP	Dehydropeptidase
dhTHF	Dihydroxytetrahydrofuran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin

---

DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d <sub>6</sub>	deutertes Dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid
DTT	Dithiothreitol
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
EcLpxC	<i>Escherichia coli</i> LpxC
eDNA	extracellular deoxyribonucleic acid
EPS	extrazelluläre polymere Substanzen
ESBL	extended spectrum beta-lactamases
ESI	Elektrosprayionisation
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter ssp.</i>
EtOAc	Ethylacetat
FDA	food and drug administration
gCOSY	gradient <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-correlation spectroscopy
gHMBC	gradient heteronuclear multiple-bond correlation
gHSQC	gradient heteronuclear single-quantum coherence
GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin
h	Stunde oder Säulenfüllhöhe (experimental section)
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
HZI	Helmoltz Zentrum für Infektionsforschung
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
IC <sub>50</sub>	Konzentration eines Inhibitors bei 50 %-iger Inhibition der Enzymaktivität
IL	Interleukin
IMP	Imipenemase
IPTG	Isopropyl- $\beta$ -D-thiogalactopyranosid
IR	Infrarot

ISO	<i>trans/cis</i> -Isomerisierung
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KCV	<i>Klebsiella</i> containing vacuole
Kdo	2-Keto-3-desoxy-D- <i>manno</i> -octonsäure
$K_i$	Inhibitionskonstante
KKR	keine Kreuzresistenz
$K_M$	Michaelis-Menten-Konstante
KPC	<i>K. pneumoniae</i> Carbapenemase
L-	<i>levo</i> -
LB	lysogeny broth
LCMS	liquid chromatography mass spectrometry
<i>logD</i>	pH abhängiger Distributionskoeffizient (für ionisierbare Substanzen)
LPS	Lipopolysaccharid
LTBH	Lithiumtriethylborhydrid
$\mu\text{M}$	mikromolar
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
MATE	multidrug and toxic compound extrusion
MDK <sub>99</sub>	minimum duration of killing 99 %
MDR	multidrug resistant
MeOD	deuteriertes Methanol
MeOH	Methanol
MFS	major facilitator superfamily
MGE	mobile genetic elements
MHB	Müller-Hinton broth
MHK	minimale Hemmkonzentration
mhTHF	Monohydroxytetrahydrofuran
MIC	minimum inhibitory concentration
MLS <sub>B</sub> Resistenz	Makrolid-Lincosamid-Streptogramin B Resistenz
mM	millimolar
MM2	molecular mechanics 2
MM-GBSA	molecular mechanics generalized Born surface area
MOE	Molecular Operating Environment
MOM-Cl	Methoxymethylchlorid
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MsCl	Methansulfonsäurechlorid, Mesylchlorid



---

MurNAc	<i>N</i> -Acetylmuraminsäure
myr	( <i>R</i> )-3-Hydroxymyristoyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NDM	New-Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase
nM	nanomolar
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
NP	Normalphase
NPh	neues Pharmakophor
NT	neues Target
OA	oxidative Addition
OD <sub>600</sub>	optische Dichte bei $\lambda = 600$ nm (Quantifizierung von Zellen)
Omp	outer membrane protein
OPLS	optimized potentials for liquid simulations
OTf	Triflat
OXA	Oxacillinase
<i>P</i>	Pseudorotation
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PACE	proteobacterial antimicrobial compound efflux
PaLpxC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> LpxC
PA $\beta$ N	Phenylalanin-Arginin- $\beta$ -Naphthylamid
PBP	penicillin binding protein
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDB	protein data bank
PDC	Pyridiniumdichromat
PDR	pan-drug-resistant
PEtN	Phosphoethanolamin
PMSF	Phenylmethylsulfonylfluorid
ppm	parts per million
PROPKA	prediction of protein pK <sub>a</sub> values
PRP	pentapeptide repeat proteins
<i>p</i> -TsCl	<i>para</i> -Toluensulfonsäurechlorid
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluensulfonsäure
R&D	research and development
RD	radikalische Disproportionierung
RE	reduktive Eliminierung

R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RMSD	root-mean-square deviation
RNA	ribonucleic acid
RND	resistance-nodulation-division
RP	reverse Phase
rpm	rounds per minute
RR	radikalische Regeneration
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAR	structure-activity relationship
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis
SEC	size exclusion chromatography
SHV	Sulfhydryl-variable $\beta$ -Lactamase
SMR	small multidrug resistance
<i>ssp</i>	Subspezies
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPSCI	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilylchlorid
TEM	Temoneira $\beta$ -Lactamase
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TLR4	Toll-like Rezeptor 4
TM	Transmetallierung
TMS	Tetramethylsilan
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonyl, Tosyl
UDP	Uridindiphosphat
UV	ultraviolett
VIM	Verona-Integron Metallo- $\beta$ -Lactamase
Vpp	peak-to-peak-voltage
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VRSA	Vancomycin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
WHO	World Health Organization
wt	wild type; Wildtyp
XDR	extensively-drug-resistant
XRD	X-ray diffractometry; Röntgendiffraktometrie

## Zusammenfassung

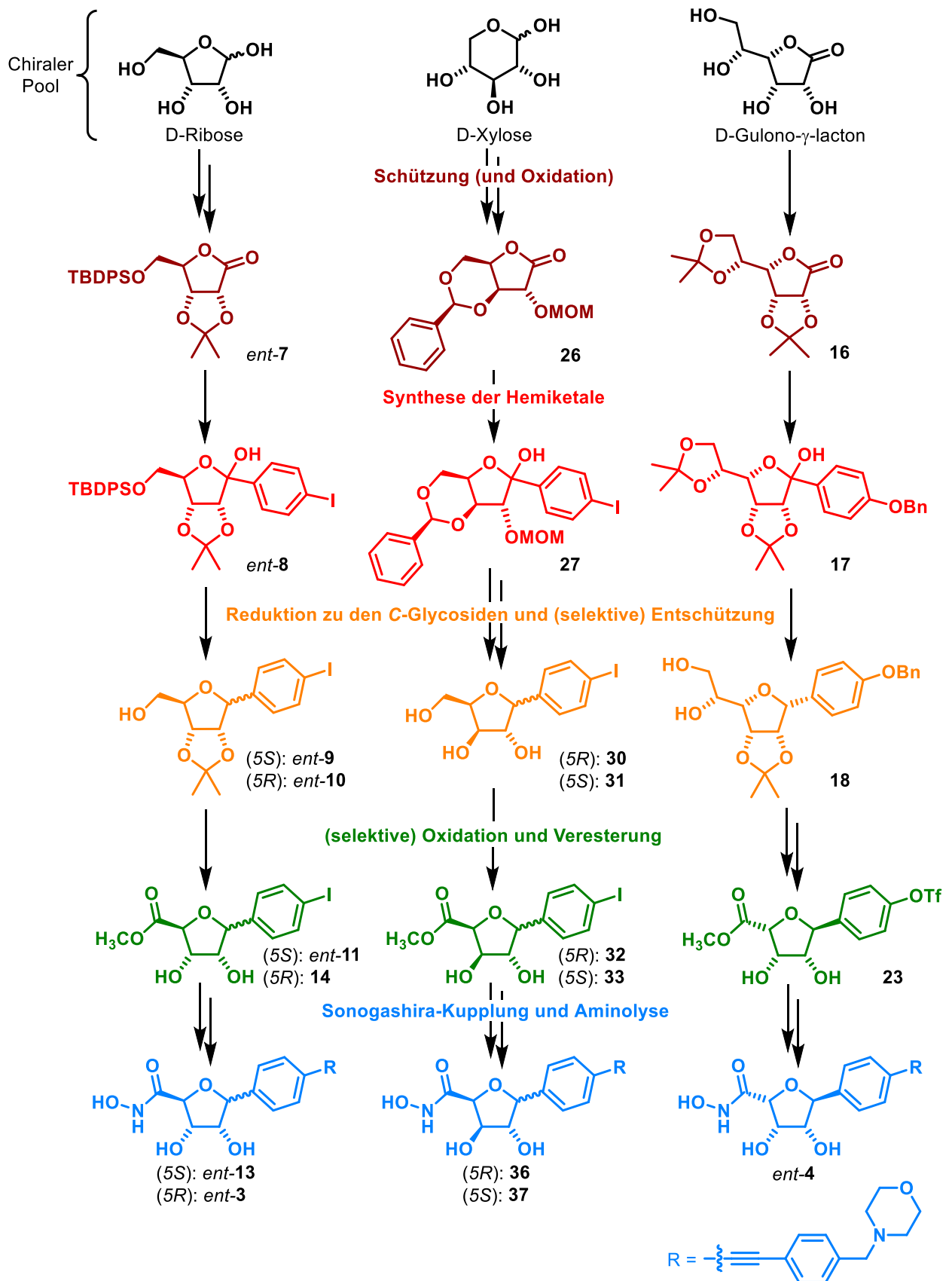


Abb. 1: Die Verbindungen D-Ribose, D-Xylose und D-Gulono- $\gamma$ -lacton des chiralen Pools dienen als Edukte für die Synthese der C-furanosidischen Hydroxamsäuren *ent*-13, *ent*-3, 36, 37 und *ent*-

4. Die Synthese der Enantiomere **13**, *ent*-**36** und *ent*-**37** ging von den entsprechenden L-Zuckern aus.

Das Ziel dieser Arbeit war es, LpxC-Inhibitoren, deren Struktur sowohl an das natürliche Substrat **1** als auch an den potenten LpxC-Inhibitor CHIR-090 (Abb. 2.1.1, Kap. 2.1) angelehnt ist, zu synthetisieren, auf antibakterielle und LpxC-inhibitorische Aktivität zu testen, Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) herzuleiten und diese durch Molecular Docking Studien zu rationalisieren.

Ausgehend vom chiralen Pool der Zucker sind hier aus D- und L-Ribose, D- und L-Xylose und D-Gulono- $\gamma$ -lacton insgesamt acht stereoisomere C-Furanoside mit Dihydroxy-Struktur erfolgreich synthetisiert und biologisch getestet worden. Sie ergänzen die vier der insgesamt 16 möglichen Dihydroxytetrahydrofuran(dhTHF)-Stereoisomere, die bereits im Arbeitskreis Holl durch vorangegangene Arbeiten hergestellt worden waren (Abb. 2.1.2).

Es wurden zuverlässige Syntheserouten etabliert (Abb. 1), wobei das primäre Ziel darin bestand, das anomere Kohlenstoffatom zu einer Carbonyl-Gruppe zu oxidieren. Dazu wurden zuerst orthogonale Schutzgruppen wie Silylether, Isopropyliden- bzw. Benzyliden-Acetale oder die MOM-Gruppe eingeführt, um diese im Laufe der Synthese selektiv und schrittweise abspalten zu können. In den Synthesen aus Ribose wurde die Swern-Oxidation und bei den Xylose-Derivaten eine alkalisch-wässrige Brom-Lösung als Oxidationsmittel für das anomere Kohlenstoffatom verwendet. Die so erzeugten Lactone wurden daraufhin mit einer Aryllithium-Spezies nucleophil angegriffen, sodass Hemiketale entstanden. Bei der anschließenden Reduktion der Hemiketale mit Triethylsilan in Gegenwart von Bortrifluoriddiethyletherat wurden in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des THF-Rings die beiden möglichen Anomere in unterschiedlichen Mengenverhältnissen erhalten. Die Stereochemie der anomeren C-Furanoside konnte sowohl durch NMR-Experimente als auch durch Röntgenkristallstrukturen eindeutig bestimmt werden. Nach Entschützung und Freilegen der exocyclischen Hydroxymethyl-Gruppe bei den Ribose- und Xylose-Derivaten wurde diese zur Carbonsäure oxidiert und mit Methanol verestert. Beim D-Gulono- $\gamma$ -lacton musste die exocyclische Glycol-Gruppe erst oxidativ mittels Malaprade-Reaktion abgebaut und der entstandene Aldehyd danach mit Silberoxid zur Carbonsäure oxidiert werden. Silberoxid wurde auch erfolgreich in Verbindung mit vorheriger Oxidation durch das Dess-Martin-Periodinan bei den Xylose-Derivaten eingesetzt. Oxidationen mit TEMPO in Kombination mit BAIB lieferten bei den Ribose-Syntheserouten gute Ausbeuten, während sie bei den Xylosen hin zur TEMPO/NCS-Methode optimiert werden mussten. Auch die Oxidation mit TPAP/NMO zeigte sich als eine schnelle und effektive Reaktion. Für die zweite C-C-Bindungsknüpfung wurde 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen im Rahmen einer Sonogashira-Reaktion mit dem

Iodphenyl-Substituenten bei den Ribose- und Xylose-Derivaten bzw. mit dem Triflatphenyl-Rest der D-Gulono- $\gamma$ -lacton-Syntheseroute gekuppelt. Letztere musste zwingend über ein phenyloges Acetal verlaufen, damit eine Epimerisierung am anomeren Kohlenstoff mithilfe von Erbium(III)-triflat ermöglicht und die Verbindung *ent-4* zugänglich gemacht werden konnte. Schließlich wurden die Methylester in einer Aminolyse mit Hydroxylamin zu den entsprechenden Ribose-basierten Hydroxamsäuren *ent-13* und *ent-3* und ihren stereoisomeren Xylosen-Derivaten **36** und **37** umgesetzt.

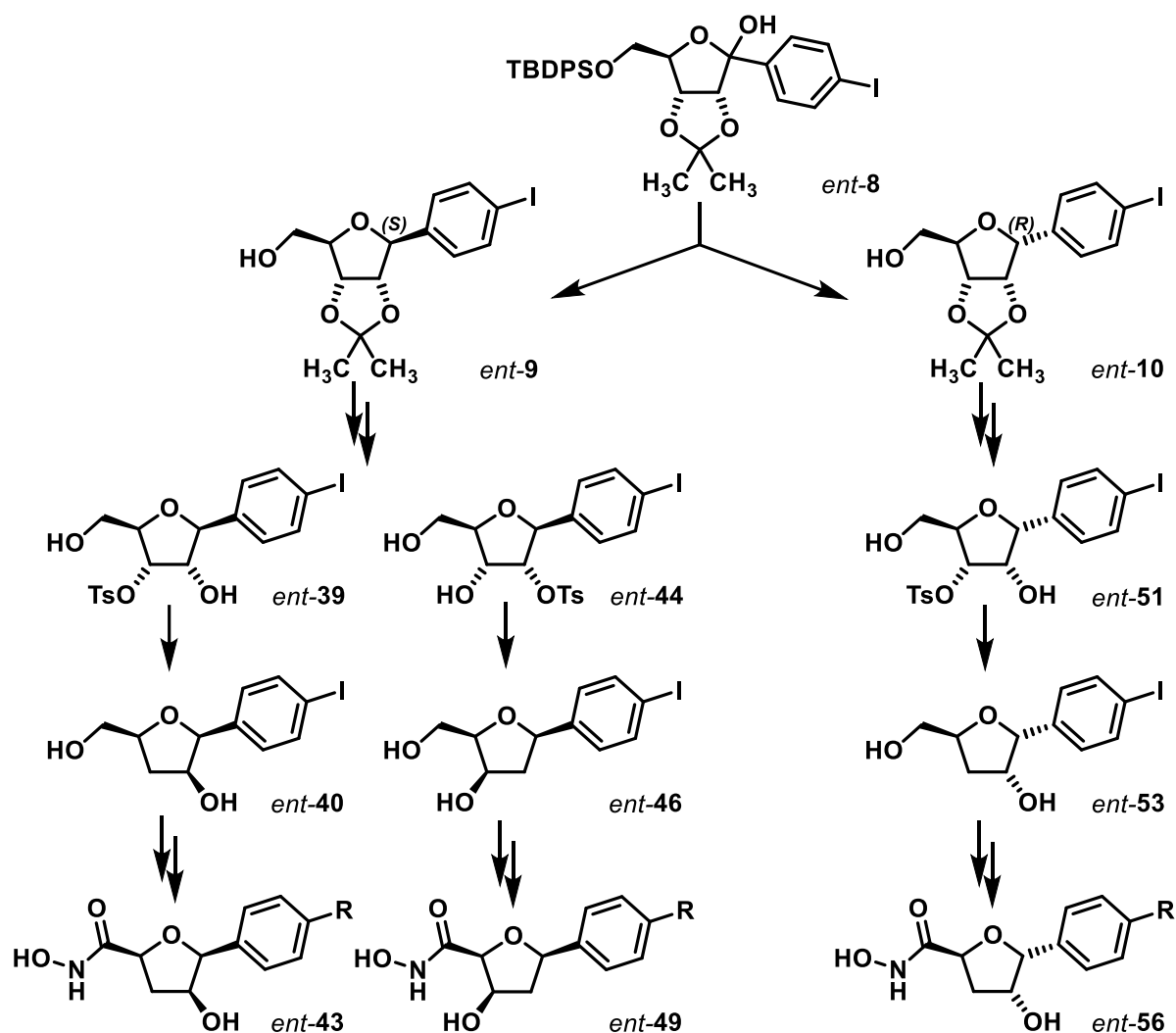


Abb. 2: Synthese der LpxC-Inhibitoren mit Monohydroxytetrahydrofuran-Struktur. Als zentrale Ausgangsverbindungen für die Desoxygenierungen dienten die Tosylate der Dihydroxytetrahydrofurane.

Aus der D-Ribose-Syntheseroute (bei L-Ribose entsprechend) wurde ein Syntheseweg abgezweigt, um aus den nach der Reduktion des Hemiketals *ent-8* erhaltenen Anomeren *ent-9* und *ent-10* Monohydroxytetrahydrofuran(mhTHF)-Verbindungen herzustellen (Abb. 2). Diese sollten nach Desoxygenierung nur eine Hydroxyl-Gruppe am THF-Ring tragen und

damit der Leitverbindung CHIR-090, einer *N*-Aroyl-L-threoninhydroxamsäure, strukturell ähnlicher sein als die o.g. dhTHF-Verwandten. Nach saurer Entschützung des Acetals von *ent-9* bzw. *ent-10* wurden die erhaltenen Triole tosyliert. Dabei wurden die beiden ringständigen Hydroxyl-Gruppen mit Dibutylzinnoxid über eine Stannyliden-Acetal-Zwischenstufe aktiviert, sodass leicht mit Tosylchlorid sulfonyliert werden konnte. Im Falle des 2,5-*cis*-ständigen Triols entstanden beide Tosylate *ent-39* und *ent-44* im gleichen Mengenverhältnis. Beim 2,5-*trans*-ständigen Triol dagegen zwingt der zur Hydroxyl-Gruppe in Position 4 *cis* stehende voluminöse Phenyl-Substituent die Tosylierung in Position 3, sodass nur das Regioisomer *ent-51* entstand. Daraufhin wurde die Tosylat-Abgangsgruppe im Rahmen eines [1,2]-Hydridshifts mit Lithiumtriethylborhydrid verdrängt. Während diese Semipinacol-artige Umlagerung im Falle der 2,5-*cis*-ständigen Tosylate zu einer Stereo-inversion am die Hydroxyl-Gruppe tragenden Chiralitätszentrum führt, beobachtet man wiederum aus sterischen Gründen beim 2,5-*trans*-ständigen Tosylat *ent-51* eine Stereoretention in Position 4, wie man bei der Hydroxamsäure *ent-56* sieht (Abb. 2). Die anschließenden Schritte der Oxidation und Veresterung der Hydroxymethyl-Gruppe, der Sonogashira-Kupplung und Aminolyse wurden analog zur oben beschriebenen Synthese der dhTHF-Verbindungen gestaltet.

Mit den 3,4-*cis*-ständigen Hydroxamsäuren *ent-13*, seinem Enantiomer **13** und **3**, dem Anomer von **13**, sind die im Hinblick auf antibiotische Aktivität und Enzymhemmung potentesten LpxC-Inhibitoren mit dhTHF-Struktur synthetisiert worden. Sie weisen die beste Protein-Ligand-Komplementarität und die meisten Wechselwirkungen mit dem aktiven Zentrum des Enzyms über Wasserstoffbrücken auf. Von den 3,4-*trans*-ständigen Stereoisomeren war **37** die aktivste Verbindung, jedoch den 3,4-*cis*-konfigurierten Isomeren leicht unterlegen. Nach Entfernung der Hydroxyl-Gruppe in Position 4 der Verbindung **37** sollte man mit dem Monohydroxy-Derivat *ent-49*, der aktivsten Hydroxamsäure mit mhTHF-Struktur, der Struktur der Leitverbindung CHIR-090 mit ihrer Hydroxyethyl-Gruppe des Threonins am nächsten kommen. Zwar ist *ent-49* im Vergleich zu seinem dhTHF-Verwandten **37** antibiotisch und LpxC-inhibitorisch potenter, allerdings der aktivsten aller hier vorgestellten Verbindungen *ent-13* unterlegen.

Die aktivste aus dieser Arbeit hervorgegangene Verbindung *ent-13* (MHK *E. coli* BL21 (DE3) = 8 µg/mL,  $K_i$  = 0.4 µM) erreicht zwar nicht die antibiotischen und LpxC-inhibitorischen Eigenschaften von CHIR-090 (MHK *E. coli* = 0.2 µg/mL,  $K_i$  = 4 nM). Dennoch zeigt sie vielversprechende Aktivität auch gegen andere „critical priority pathogens“ nach WHO-Einstufung (Tab. 1.4.1, Kap. 1.4) wie *P. aeruginosa* und *K. pneumoniae* mit einer MHK von jeweils 16 µg/mL. Es konnte zudem experimentell gezeigt werden, dass die Hydroxamsäure *ent-13* in der Lage ist, ihr Target LpxC im Cytosol zu erreichen, jedoch ein Substrat verschiedener Effluxpumpen der untersuchten gramnegativen Keime darstellt.

## Abstract

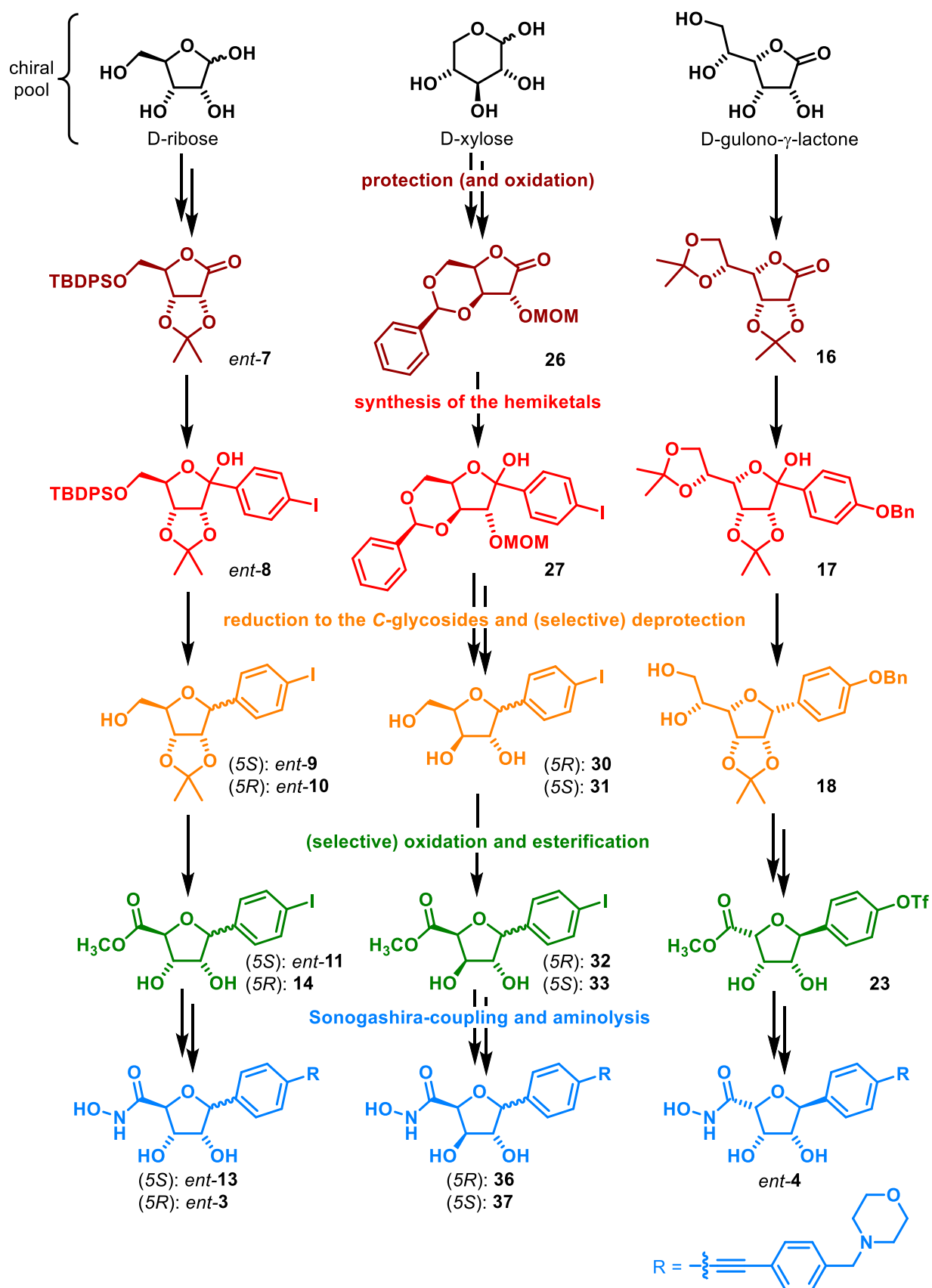


fig. 1: The chiral pool compounds D-ribose, D-xylose and D-gulono- $\gamma$ -lactone served as starting materials for the synthesis of the C-furanosidic hydroxamic acids *ent*-13, *ent*-3, 36, 37 and

*ent-4*. The synthesis of the enantiomers **13**, *ent-36* und *ent-37* started from the respective L-sugars.

The aim of this work was to synthesize LpxC inhibitors whose structure is inspired by the natural substrate **1** and the potent LpxC inhibitor CHIR-090 (fig. 2.1.1, ch. 2.1). The target molecules should be tested for antibacterial and LpxC inhibitory activity. From these results, structure-activity relationships (SAR) should be derived and rationalized by molecular docking studies.

Starting from the chiral pool of sugars, eight stereoisomeric C-furanosides with dihydroxy-structure were synthesized from D- and L-ribose, D- and L-xylose and D-gulono- $\gamma$ -lactone and were biologically evaluated. They add to the four of overall 16 possible dihydroxytetrahydrofuran(dhTHF)-stereoisomers, which had previously been synthesized in the working group Holl (fig. 2.1.2).

Reliable synthesis routes have been established (fig. 1) whereby the first objective was to oxidize the anomeric carbon to a carbonyl group. Therefore, at first, orthogonal protecting groups like silyl ethers, isopropylidene as well as benzylidene acetals, and MOM groups were introduced to selectively cleave them in later steps of the synthesis. To oxidize the anomeric carbon, a Swern oxidation was applied in the ribose synthesis route and an alkaline aqueous solution of bromine was used for the xylose derivatives. The resulting lactones were attacked by a nucleophilic aryllithium species to form hemiketals. The reduction of the hemiketals with triethylsilane in the presence of boron trifluoride diethyl etherate yielded the two possible anomers in different ratios, depending on the substitution pattern of the THF ring. NMR experiments and X-ray crystal structures unambiguously determined the stereochemistry of the anomeric C-furanosides. The exocyclic hydroxymethyl group of the ribose and xylose derivatives was deprotected and subjected to an oxidation to yield a carboxylic acid, which was subsequently esterified with methanol. In the case of D-gulono- $\gamma$ -lactone, the exocyclic glycol group was cleaved via a Malaprade reaction and then the resulting aldehyde was oxidized with silver oxide to yield the respective carboxylic acid. The latter oxidation method was also successfully used in case of the xylose derivatives in combination with a preceding oxidation with Dess-Martin periodinane. Oxidations with TEMPO and BAIB gave good yields in the ribose synthesis routes, whereas for the xylose derivatives they had to be optimized to the TEMPO/NCS method. The oxidation with TPAP/NMO has also asserted itself as a quick and effective reaction. In the second C-C-coupling, 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene was reacted with the phenyl iodide substituent of the ribose and xylose derivatives or with the phenyl triflate residue in the D-gulono- $\gamma$ -lactone synthesis route in Sonogashira reactions. The latter synthesis route had to be conducted via a phenylogous acetal so that an epimerization



at the anomeric carbon using erbium(III)-triflate could be performed, thus giving access to compound *ent-4*. Finally, the methyl esters underwent an aminolysis with hydroxylamine to result in the ribose-based hydroxamic acids *ent-13* and *ent-3* and their stereoisomeric xylose derivatives **36** and **37**.

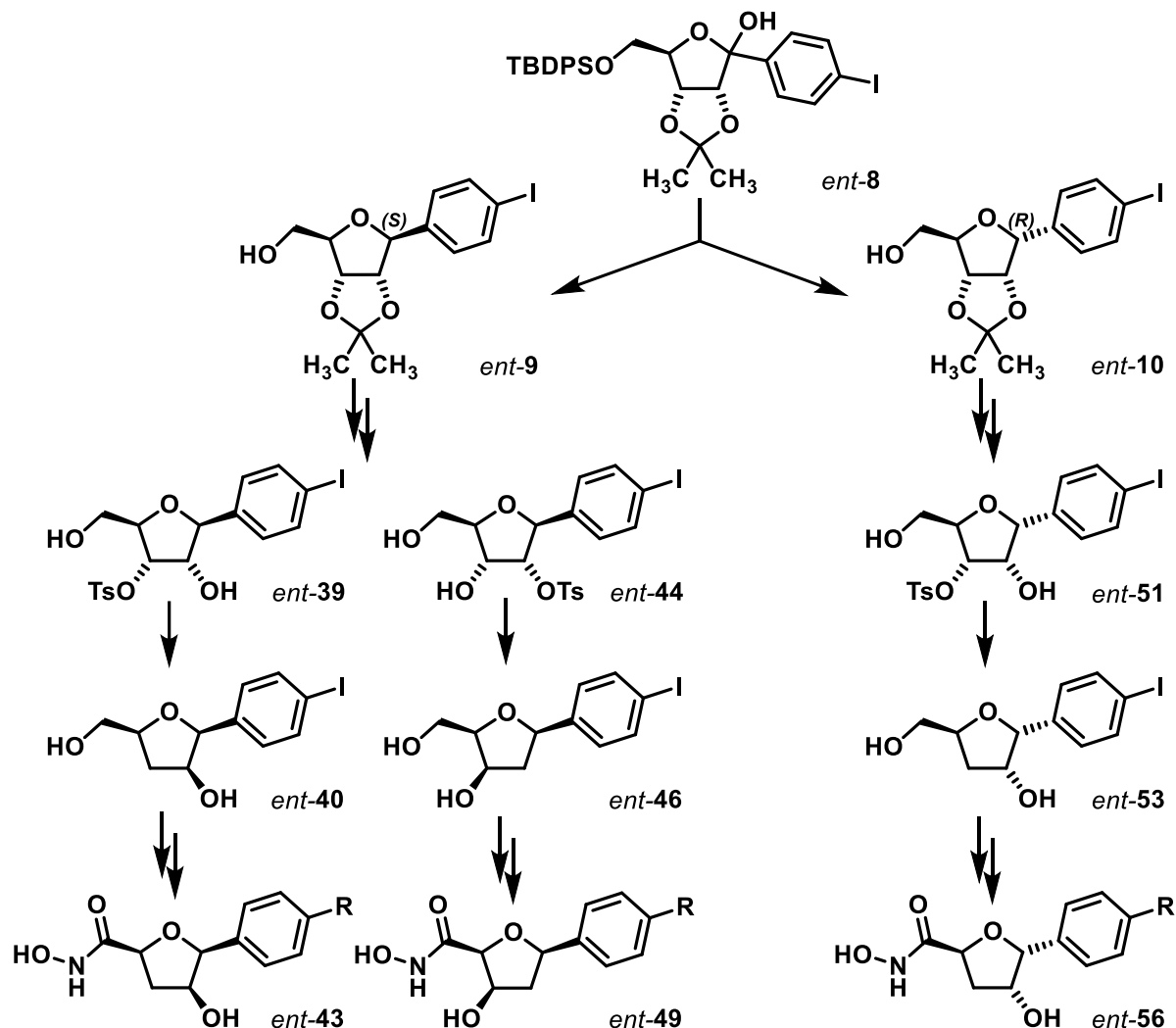


fig. 2: Synthesis of LpxC inhibitors with a monohydroxytetrahydrofuran structure. The tosylates of the dihydroxytetrahydrofurans served as central intermediates for the deoxygenations.

A synthesis route was branched off the D-ribose route (analogously also with L-ribose) to yield monohydroxytetrahydrofuran(mhTHF)-compounds from the anomers *ent-9* and *ent-10*, which resulted from the reduction of hemiketal *ent-8* (fig. 2). After a deoxygenation, they should bear only one hydroxy group at the THF ring and thus structurally resemble the lead compound CHIR-090, an *N*-aroyl-threonine hydroxamic acid, more than the aforementioned dhTHF derivatives. After acidic cleavage of the acetals of *ent-9* and *ent-10*, the resulting triols were tosylated. Thus, the ring-attached hydroxy groups were activated by dibutyltin oxide, leading to a stannylidene acetal intermediate to facilitate a sulfonylation by tosyl chloride. In the case

of the 2,5-*cis*-configured triols, both tosylates *ent-39* and *ent-44* were obtained in equal ratio. In contrast, the bulky phenyl substituent of the 2,5-*trans*-configured triol stands *cis* to the hydroxy group in position 4, thus forcing the tosylation in position 3, so that only regioisomer *ent-51* was obtained. Thereupon the tosylate leaving group was displaced in a [1,2]-hydride shift reaction with lithium triethylborohydride. Whereas this semipinacol-like rearrangement causes a stereoinversion at the stereocenter bearing the hydroxy group, once again due to steric reasons a stereoretention in position 4 can be observed in the case of the 2,5-*trans*-configured tosylate as can be seen in case of the synthesis of hydroxamic acid *ent-56* (fig. 2). The following steps of oxidation and esterification of the hydroxymethyl group, the Sonogashira coupling and aminolysis were carried out in accordance with the aforementioned synthesis of the dhTHF-compounds.

Among the synthesized 3,4-*cis*-configured hydroxamic acids with a dhTHF-structure, *ent-13*, its enantiomer **13**, and **3**, the anomer of **13**, are the most potent LpxC inhibitors with respect to antibiotic activity and enzyme inhibition. They show the best protein-ligand complementarity and the most interactions with the active site of the enzyme via hydrogen bonds. **37** was found to be the most active compound of the series of 3,4-*trans*-configured stereoisomers, being slightly inferior to the 3,4-*cis*-configured isomers. The removal of the hydroxy group in position 4 of the THF ring of compound **37** resulted in the monohydroxy-derivative *ent-49*, the most active hydroxamic acid with a mhTHF-structure. Aiming to structurally approach the hydroxyethyl group of threonine derivative CHIR-090, *ent-49* is more potent than its dhTHF-relative **37** but is inferior to *ent-13*, the most active of all synthesized C-furanosides within the scope of this thesis.

The most active hydroxamic acid *ent-13* emerging from this work (MIC *E. coli* BL21 (DE3) = 8 µg/mL,  $K_i$  = 0.4 µM) did not outperform the antibiotic and LpxC inhibitory properties of CHIR-090 (MIC *E. coli* = 0.2 µg/mL,  $K_i$  = 4 nM). Nonetheless, this compound showed promising activity also against WHO-classified „critical priority pathogens“ (table 1.4.1, ch. 1.4) like *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* with a MIC of 16 µg/mL each. Additionally, it could be shown experimentally that hydroxamic acid *ent-13* is able to reach its cytosolic target LpxC albeit being a substrate of various efflux pumps of the investigated Gram-negative germs.

# 1 Einleitung

## 1.1 Antibiotika – ein Exkurs durch die Geschichte

Antibiotika als lebensrettende antimikrobielle Wirkstoffe wurden von Menschen bereits im Alten Ägypten benutzt. Davon zeugt der auf etwa 1500 v. Chr. datierte *Papyrus Ebers*, welcher ursprünglich aus den Pharaonengrabstätten Thebens stammte und dort 1872 vom deutschen Ägyptologen Georg Ebers gekauft wurde. In diesem bislang ältesten der Menschheit überlieferten medizinischen Schriftstück wird die Anwendung von verschimmeltem Brot auf offenen Wunden beschrieben, um eine Wundinfektion zu vermeiden<sup>1</sup>. Schimmelpilze der Gattung *Penicillium* sind seit Alexander Fleming gut bekannt als Produzenten des antibiotisch wirksamen Penicillin G (Benzylpenicillin)<sup>2</sup>.

Das Zeitalter der Antibiotika für eine gezielte Chemotherapie von bakteriellen Erkrankungen wurde jedoch mit der Entdeckung des Salvarsan (lateinisch: **salvare** = heilen; **Arsen** = Strukturelement dieser Organometall-Verbindung; **sanus** = gesund) durch Paul Ehrlich<sup>3</sup> zu Beginn des letzten Jahrhunderts und dessen erster klinischer Anwendung im Jahre 1910 eingeläutet. Salvarsan (auch Arsphenamin oder Präparat 606 genannt) ist eine synthetische Arsenoaryl-Verbindung (Abb. 1.1.1), die aus der Erforschung von Färbereagenzien für Bakterien entstand. Die Verbindung ist wirksam gegen Spirochäten der Spezies *Treponema pallidum*, den Erreger der venerologischen Erkrankung Syphilis, die bis dahin als unheilbar und tödlich galt<sup>4, 5</sup>.

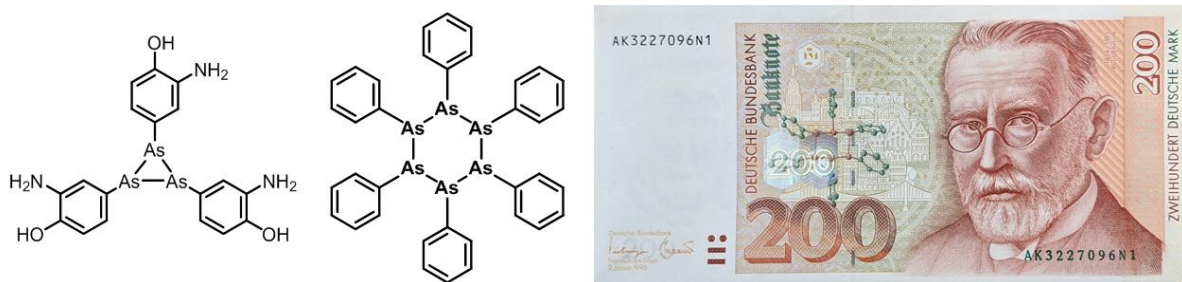


Abb. 1.1.1: Salvarsan in der trimeren Form<sup>6</sup> (links). Sein Entdecker Paul Ehrlich war zusammen mit Hexaphenylcyclohexaarsin<sup>7</sup> (Mitte) auf der 200 DM Banknote abgebildet (rechts).

Bei den Farbenfabriken Bayer in Wuppertal-Elberfeld (NRW) wurde an die Ergebnisse Paul Ehrlichs angeknüpft. Im Jahre 1932 wurde durch den Mediziner Gerhard Domagk in Zusammenarbeit mit seinen Kollegen, den Chemikern Fritz Mietzsch und Josef Klarer, der Diazofarbstoff Prontosil (Sulfamidochrysoidin) als erster Vertreter der Sulfonamide entwickelt<sup>8</sup>. Dieses Prodrug wird *in vivo* zum Sulfanilamid (*p*-Aminophenylsulfonamid) reaktiv metabolisiert (Abb. 1.1.2), welches eine ausgezeichnete Wirkung gegen Staphylo- und Streptokokken sowie *E. coli*-Bakterien hat. Sulfonamide wie das Sulfamethoxazol

(Dihydropteroat-Synthase-Inhibitor, Hemmung der Folsäurebiosynthese und damit der Purinbasen- und desoxy-Thymidinmonophosphat-Synthese) finden als Breitspektrum-Antiinfektiva bis heute noch Anwendung zur Therapie von Harnwegsinfekten.

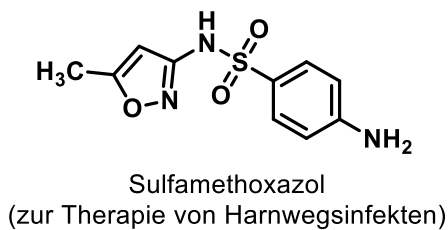
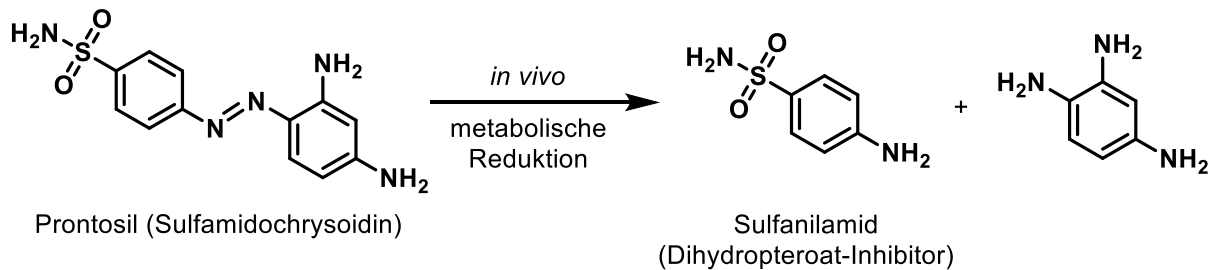


Abb. 1.1.2: Aktivierung von Prontosil und Struktur des Sulfonamids Sulfamethoxazol.

Einige Jahre zuvor machte 1928 der britische Mediziner und Bakteriologe Alexander Fleming zufällig die Entdeckung, dass auf einer mit dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* / *chrysogenum* versehentlich verunreinigten Petrischale das Wachstum der dort inkubierten Bakterien stark gehemmt wurde<sup>2</sup>. Dies war die Geburtsstunde von Penicillin G (Abb. 1.1.3), welches erst 1940 durch die Oxford-Gruppe um Norman Heatley, Howard Florey und Ernst Chain<sup>9</sup> gereinigt und isoliert werden konnte, sodass eine großtechnische Herstellung möglich wurde. Zum Ende des Zweiten Weltkrieges gelang 1945 Dorothy Hodgkin die röntgenkristallographische Aufklärung der  $\beta$ -Lactam-Struktur<sup>10</sup>. Für die bahnbrechenden Entdeckungen auf dem Gebiet der Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen und den damit unschätzbaren Nutzen für die Menschheit wurden Ehrlich (1908), Domagk (1939) und Fleming zusammen mit Florey und Chain (1945) mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet.

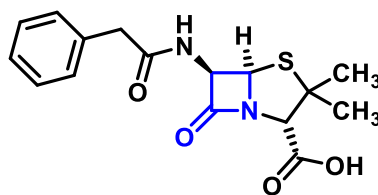


Abb. 1.1.3: Struktur von Penicillin G (Benzylpenicillin). Die  $\beta$ -Lactam-Struktur ist blau hervorgehoben.

Die Entdeckung des Penicillins als sehr gut verträgliches Antibiotikum führte endgültig zur Verdrängung des relativ toxischen<sup>11</sup> Salvarsans und eröffnete die Tore zum Goldenen Zeitalter der Antibiotika, das von 1940 bis zum Ende der 60er Jahre<sup>1</sup> andauerte (Abb. 1.1.4).

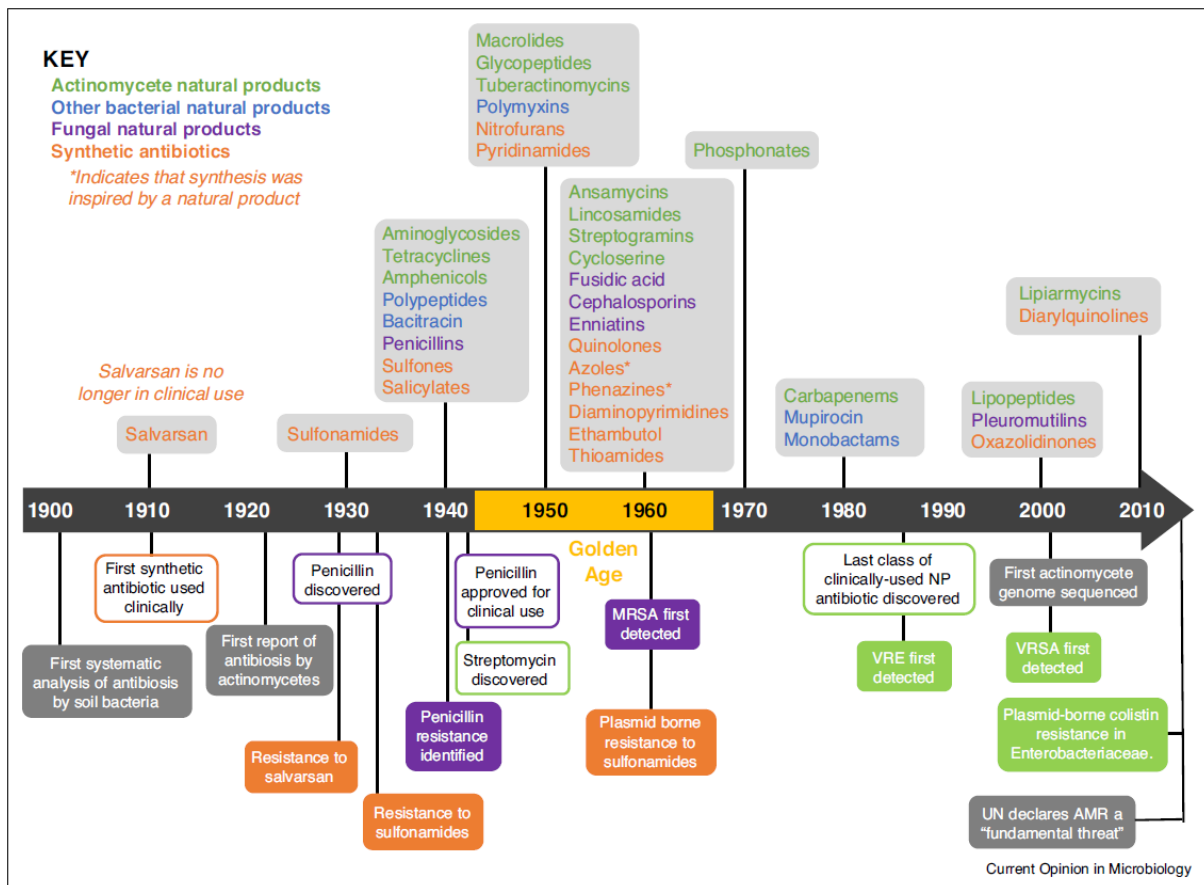


Abb. 1.1.4: Entdeckungen der Antibiotika über die Zeit<sup>1</sup>.

In dieser Zeit wurden im Erdboden lebende Mikroorganismen systematisch als natürliche Antibiotika-Produzenten untersucht und für die Gewinnung zahlreicher bis heute angewandter Antibiotika-Klassen genutzt<sup>12</sup>. Einige bedeutende Antibiotika und ihr mikrobieller Ursprung sind in Tab. 1.1.1 zusammengefasst.

Tab. 1.1.1: Bis heute angewandte wichtige Antibiotika-Klassen, deren erster Vertreter aus Mikroorganismen gewonnen wurde. Farbliche Kennzeichnung: Actinomyceten (gelb), andere Bakterien (rot) und Pilze (grün) als Antibiotika-Produzenten.

Antibiotika-Klasse	Beispiel	Produzierendes Bakterium	Jahr der Entdeckung
Aminoglycoside (Streptidine)	Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	1943 <sup>13, 14</sup>
Aminoglycoside (Desoxystreptamine)	Gentamicin	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963 <sup>15</sup>
Tetracycline	Chlortetracyclin (Aureomycin)	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	1948 <sup>16</sup>
Makrolide	Erythromycin	<i>Saccharopolyspora erythraea</i> (ehem. <i>Streptomyces erythreus</i> )	1952 <sup>17-19</sup>
Rifamycine (Ansamycine <sup>20, 21</sup> )	Rifamycin B	<i>Amycolatopsis mediterranei</i>	1957 <sup>22-25</sup>
Glycopeptide	Vancomycin	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1956 <sup>26, 27</sup>
Lipopeptide	Daptomycin	<i>Streptomyces roseosporus</i>	1984 <sup>28</sup>
Carbapeneme ( $\beta$ -Lactam)	Thienamycin	<i>Streptomyces cattleya</i>	1976 <sup>29</sup>
Monobactame ( $\beta$ -Lactam)	Sulfazecin	<i>Pseudomonas acidophila</i>	1981 <sup>30</sup>
Polymyxine	Polymyxin E (Colistin)	<i>Bacillus colistinus</i>	1950 <sup>31, 32</sup>
Penicilline ( $\beta$ -Lactam)	Penicillin G (Benzylpenicillin)	<i>Penicillium chrysogenum</i>	1928 <sup>2, 9, 10</sup>
Cephalosporine ( $\beta$ -Lactam)	Cephalosporin C	<i>Acremonium chrysogenum</i> (ehem. <i>Cephalosporium acremonium</i> )	1953 <sup>33-35</sup>

## 1.2 Ursprung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen

Durch Antibiotika hat der Mensch Kontrolle über bakterielle Erkrankungen gewonnen. So konnte die noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts hohe Kindheitsmortalität im Laufe der Zeit stark gesenkt und die Lebenserwartung bei Erwachsenen entscheidend erhöht werden. Auch lebenswichtige invasive Operationen (z.B. kardiovaskuläre Chirurgie,

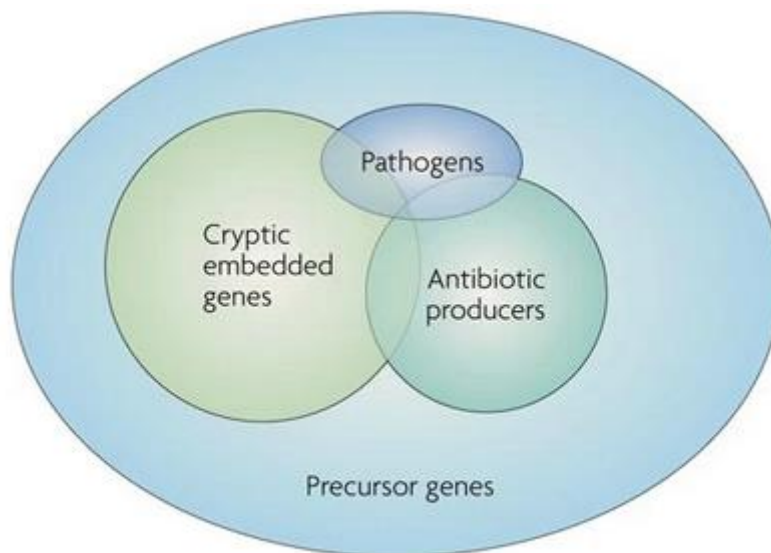
Transplantationsmedizin) am menschlichen Körper und onkologische Chemotherapien, die mit einer Immunsuppression des Patienten einhergehen, waren nun endlich möglich. Das Wachstum der Landwirtschaft konnte dank Antibiotika mit der stets expandierenden Weltbevölkerung mithalten und den Genuss von Fleisch und anderen landwirtschaftlichen Erzeugnissen für jedermann erschwinglich machen. Der Antibiotika-Einsatz hat jedoch auch eine Kehrseite: Bereits drei Jahre nach Markteinführung wurden gegen Penicillin G resistente klinische Bakterienisolate entdeckt (1946). Bei Streptomycin dauerte es immerhin 16 Jahre (1959), bei Vancomycin sogar 32 Jahre (1988) und bei Erythromycin 36 Jahre (1988) bis resistente Stämme auftraten<sup>36</sup>.

Der Mensch gilt durch den regelmäßigen und umfangreichen Einsatz von Antibiotika in der Klinik und in der Landwirtschaft als treibende Kraft für die Akkumulation von Antibiotika-Resistenzen in diesen Bereichen. Denn die eingesetzten Antibiotika üben auf Bakterien einen Selektionsdruck aus, sodass Antibiotika-resistente Bakterien einen evolutiven Überlebensvorteil haben und gegenüber den sensitiven selektiert werden. Dies hat über Jahrzehnte, v.a. in der Klinik, bakterielle Erreger hervorgebracht, die häufig sogar mehrere Resistenzgene tragen und somit gegen mehrere Antibiotika resistent, also multiresistent sind.

Interessanterweise muss man aber an dieser Stelle erwähnen, dass das Vorkommen von Resistenzgenen, entgegen der sich über lange Zeit manifestierten Vorstellung, an sich nicht anthropogener Aktivität entspringt. Betrachtet man nämlich den mikrobiellen Ursprung der Antibiotika in Tab. 1.1.1, so stellt man fest, dass der überwältigende Anteil von im Erdboden lebenden Bakterien stammt, vor allem der sehr artenreichen Gattung *Streptomyces* aus der Ordnung der *Actinomycetales*. Sie alle besitzen deshalb natürliche (intrinsische) Resistenz, um sich vor der letalen Wirkung ihrer eigenen Metaboliten zu schützen. Aber auch in der Nähe solcher Antibiotikaproduzenten lebende Bakterienspezies, die selbst keine Biosynthese von antibiotisch wirksamen Naturstoffen betreiben, garantieren sich ihr Überleben durch in ihrem Genom angelegte Resistenzgene<sup>37</sup>. Da Bakterien unsere Erde einige Milliarden Jahre länger bewohnen als der Mensch, liegt es nahe, dass auch die Resistenzgene weit vor der ersten klinischen Anwendung von Antibiotika in den 1940er Jahren, also in der präantibiotischen Ära entstanden sind. So haben in Yukon (Kanada)<sup>38</sup> und in Sibirien (Russland)<sup>39</sup> Kernbohrungen von Permafrostböden, deren Alter auf etwa 30.000 Jahre (Radiocarbonmethode) bestimmt wurde, altertümliche Resistenzgene von grampositiven als auch gramnegativen Bakterien hervorgebracht, die sehr hohe DNA-Sequenzhomologien zu Resistenzgenen in heutigen Umweltbakterien zeigen. Darunter fanden sich Resistenzen (siehe Kap. 1.3) u.a. gegen  $\beta$ -Lactame (TEM  $\beta$ -Lactamase), Aminoglycoside (Aminoglycosid-Acetyltransferase, AAC), Makrolide (*erm*-Gen kodierte 23S rRNA Methylase) und Vancomycin (*vanX*-Gen). Die Entstehung des biosynthetischen Clusters des Makrolids Erythromycin wird auf das späte

präkambrische Zeitalter geschätzt, also vor mehr als 800 Mio. Jahren, während  $\beta$ -Lactamasen wahrscheinlich bereits seit zwei Milliarden Jahren existieren<sup>40</sup>!

Das antibiotische Resistom ist die Gesamtheit sowohl aller aktiver als auch kryptischer, also stiller Resistenzgene, und der sogenannten Vorläufergene, die sich unter bestimmten Umständen in aktive Resistenzgene entwickeln können, von pathogenen Bakterien in der Klinik und nicht-pathogenen Umweltbakterien (Abb. 1.2.1).



Nature Reviews | Microbiology

Abb. 1.2.1: Das bakterielle Resistom<sup>40</sup>.

Das Repertoire von Resistenzgenen bei pathogenen Bakterien aus der Klinik stellt lediglich einen kleinen Bruchteil der gigantischen Diversität der Resistenzgene von Umweltbakterien dar, deren Evolution seit mehreren hundert Millionen von Jahren stattfindet und die deshalb auch als Quelle und Reservoir von Resistenzgenen für klinische Pathogene anzusehen sind. Wie relevant und gleichzeitig kritisch das immense Potential des Umweltresistoms ist, zeigt eine in *Science* veröffentlichte Studie von D'Costa *et al.* aus dem Jahr 2006, in der 480 *Streptomyces* Stämme vom Land, aus dem Wald und aus Städten isoliert und kultiviert wurden<sup>41</sup>. Im Durchschnitt waren die Umweltbakterien hochgradig multiresistent gegen sieben bis acht Antibiotika aus allen existierenden Klassen und Targetprofilen, darunter auch rein synthetische Verbindungen wie Fluorchinolone und Linezolid. Besonders überraschend und besorgniserregend ist die bei allen (!) Isolaten vorkommende Resistenz gegen das Reserveantibiotikum Daptomycin, welches erst 2003 zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten, grampositiven Bakterien (v.a. MRSA und VRSA, siehe Kap. 1.3) zugelassen wurde. Durch die Belastung der Umwelt mit Antibiotika könnten derartig kritische Resistenzgene bald in Richtung Klinik mobilisiert werden (s.u. MGEs) mit der Folge des



kompletten Therapieversagens und damit rasant steigender Mortalität. Dass eine direkte Verbindung zwischen dem Resistom aus der Umwelt und klinischen Pathogenen teilweise mit hoher Homologie bis hin zur Identität der Resistenzgene besteht, gilt als erwiesen<sup>42</sup>. Auch das Resistom der bakteriellen Darmflora des Menschen spielt eine sehr wichtige Rolle als Pool von Resistenzgenen, da gezeigt werden konnte, dass fast die Hälfte aller im Darm-Mikrobiom identifizierten Resistenzgene (v.a. ESBL, siehe Tab. 1.3.1) identisch sind mit denen von humanpathogenen Isolaten aus der Klinik<sup>43</sup>. Nutztiere in der Landwirtschaft stellen wie der Mensch sowohl eine Quelle als auch einen Vektor des antibiotischen Resistoms dar. Multiresistente Bakterien werden von den Tieren direkt aus der Umwelt aufgenommen und durch therapeutische, prophylaktische oder wachstumsfördernde Anwendung von Antibiotika selektiert. Durch den direkten Tier-Mensch-Kontakt oder auch den Staub in der Stallluft werden Resistenzgene weiter auf den Menschen übertragen. Der Mensch seinerseits nimmt wiederum Einfluss auf das Resistom der Umwelt durch das Ausbringen von Agrardünger, der zum einen in Form von Gülle aus der Landwirtschaft stammt oder in Form von Klärschlamm aus der Reinigung und Aufbereitung des Abwassers aus privaten Haushalten, Krankenhäusern und der Industrie<sup>44</sup>. So zirkulieren Resistenzgene zwischen Umwelt, Tier und Mensch in alle Richtungen. Der Einsatz von Antibiotika selektiert und kumuliert nicht nur multiresistente Bakterien, sondern fördert auch die Mobilisierung und Verbreitung ihrer Resistenzgene mit der Folge, dass auch nicht-pathogene Bakterien wie Kommensalen und Opportunisten auf der Haut und im Darm des Menschen durch erworbene Resistenzen sich zu pathogenen Erregern entwickeln können.

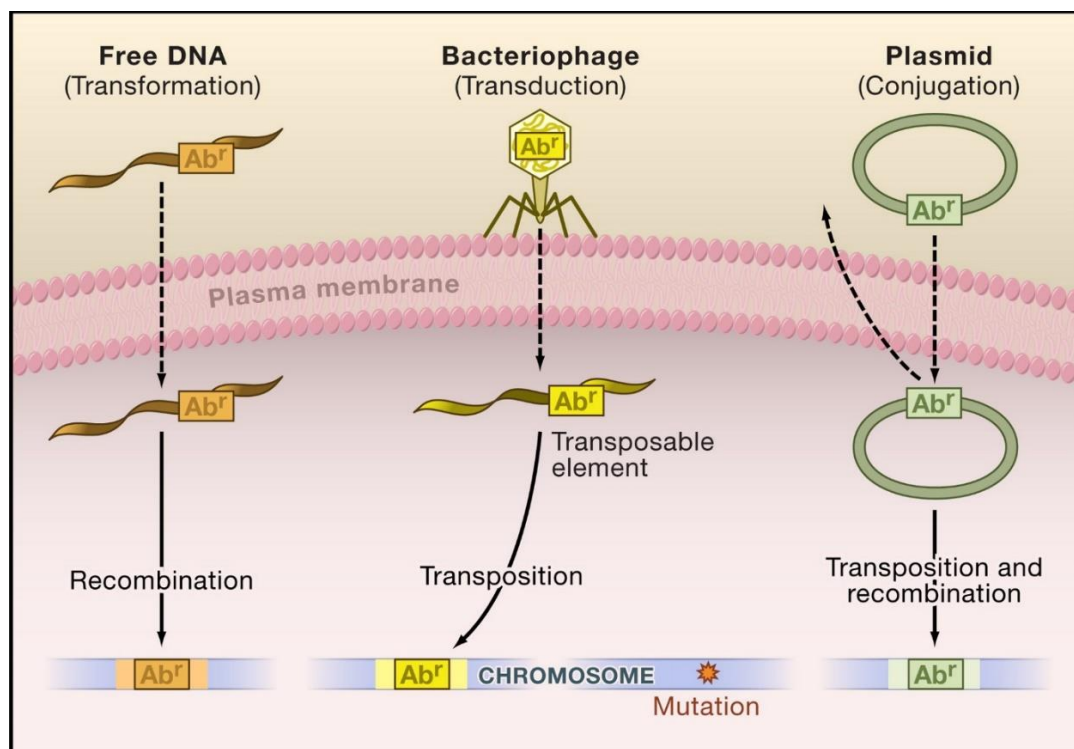


Abb. 1.2.2: Erworbene Resistenz gegen Antibiotika ( $Ab^r$ ) über horizontalen Gentransfer<sup>45</sup>.

Der Austausch und die Verbreitung von Resistenzgenen unter den Bakterien vollzieht sich über den horizontalen Gentransfer (Abb. 1.2.2) mithilfe von sogenannten mobilen genetischen Elementen (MGEs), auf denen sich die Resistenzgene befinden, z. B. Plasmide, Transposons und Integrons. Diese gelangen in das Bakterium durch Zell-Zell-Kontakt (Konjugation), Aufnahme extrazellulärer DNA aus untergegangenen Bakterien (Transformation) oder Infektion durch Phagen (Transduktion).

Zusätzlich können Bakterien Resistenzgene durch spontane chromosomale Mutationen selbst entwickeln und an nächste Generationen innerhalb ihrer Spezies vererben (vertikaler Gentransfer). Resistenzgene gegen Antibiotika können auch ohne den Gebrauch von Antibiotika durch Coselektion selektiert werden<sup>46</sup>. Plasmide mit Resistenzgenen bringen für ein Bakterium hohe Fitnesskosten mit sich, da die Transkription und Translation neuer erworbener Resistenzgene eine zusätzliche metabolische Last bedeutet, und wirken sich damit nachteilig auf das Bakterium aus, wenn es keinen Selektionsvorteil erfährt. Sind jedoch Schwermetalle, Detergenzien (quartäre Ammonium-Verbindungen) oder Biozide (Biguanidine, Diamidine) in der Umgebung des Bakteriums zugegen, üben sie eine Coselektion von Resistenzgenen aus, sofern vom gleichen Entgiftungsmechanismus profitiert wird. Das gilt für Resistenzgene, die v.a. für Effluxpumpen oder Enzyme der Zellwand-Biosynthese (siehe Kap. 1.3) kodieren, da sich das Bakterium dadurch gleichermaßen vor Antibiotika als auch vor Schwermetallen, Detergenzien und Bioziden schützt. Coselektion führt dazu, dass Resistenzgene gegen Antibiotika und Biozide meist zusammen auf Plasmiden zu finden sind<sup>47</sup>.

### 1.3 Resistenzmechanismen

Die wichtigsten zu Grunde liegenden Mechanismen<sup>46, 48</sup>, mit denen sich Bakterien vor Antibiotika schützen, sind

- Verhindern des Zugangs des Antibiotikums zu seinem Target (Influx und Efflux),
- strukturelle Veränderungen am Target durch Mutation oder Modifikation (Protektion),
- Inaktivierung des Antibiotikums durch Hydrolyse oder Modifikation seiner funktionellen Gruppen,
- Ausbildung von Biofilmen und
- Intrazelluläres Überleben.

**Influx und Efflux des Antibiotikums.** Die Akkumulation von Antibiotika innerhalb der bakteriellen Zelle kann verhindert werden einerseits durch eine verminderte Permeabilität der Zellwand, indem die Expression unspezifischer Porine in der äußeren Membran gramnegativer

Bakterien (siehe Kap. 1.5), über die vor allem hydrophile Substrate wie  $\beta$ -Lactame oder Fluorchinolone durch die Zellwand von außen ins Innere des Bakteriums eintreten (Influx), vermindert (Down-Regulation) oder sogar gänzlich eingestellt wird oder spezifische Porine in die Zellwand eingebaut werden. Als klinisch relevante Porine der ESKAPE Bakterien (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter ssp.*), die wesentlich zur Antibiotika-Resistenz und damit Pathogenität dieser Organismen beitragen, sind vor allem OmpF bei *E. coli*, OprD (*P. aeruginosa*), CarO (*A. baumannii*) und OmpK36<sup>49</sup> bei *K. pneumoniae* zu nennen. Andererseits können bereits ins Zellinnere des Bakteriums gelangte Antibiotika aktiv (H<sup>+</sup>- oder Na<sup>+</sup>-Antiport, ATP-Hydrolyse) mithilfe von Effluxpumpen wieder nach außen geschleust werden. Bei multiresistenten Bakterien ist entweder die Expression der Effluxpumpen (Up-Regulation) oder durch Mutation die Affinität zum Substrat erhöht. Heute sind sechs große Familien der MDR (multidrug resistance) Effluxpumpen bekannt, die bei allen ESKAPE Bakterien zu finden sind: RND (resistance-nodulation-division), ABC (ATP-binding cassette), MATE (multidrug and toxic compound extrusion), PACE (proteobacterial antimicrobial compound efflux), MFS (major facilitator superfamily) und SMR (small multidrug resistance). Von besonderer Bedeutung bei multiresistenten gramnegativen Keimen sind die Effluxpumpen der RND-Familie, zu denen AcrAB-TolC bei *E. coli* und *K. pneumoniae* und das dazu homologe MexAB-OprM oder MexCD-OprJ bei *P. aeruginosa* zählen (siehe auch Kap. 6). Es handelt sich dabei um Dreifach-Komplex-Proteine, die aus einem in der äußeren Membran lokalisierten Kanalprotein (z.B. TolC) und zwei periplasmatischen Adapterproteinen (z.B. AcrA und AcrB) bestehen<sup>50</sup>.

**Modifikation und Protektion des Targets.** Haben Antibiotika die mechanische Barriere der bakteriellen Zellwand einmal überwunden und sind ins Cytosol gelangt, greifen sie dort ihr spezifisches Target an. Dieses stellt meist ein Protein dar, welches an lebenswichtigen Prozessen des Bakteriums, wie der Zellteilung und der damit verbundenen DNA-Replikation (Gyrase und Topoisomerase IV), Proteinbiosynthese (RNA-Polymerase bei der DNA-Transkription, 30S- und 50S-Ribosomen bei der mRNA-Translation) oder auch dem Zellwandaufbau (Peptidoglycan/Murein, Lipopolysaccharide (LPS), siehe Kap. 1.5) beteiligt ist und durch das Antibiotikum inhibiert wird. Bakterien können durch Mutationen in den Genen, die für das entsprechende Targetprotein kodieren, Veränderungen in der Proteinstruktur herbeiführen mit der Folge einer Abnahme der Affinität des Antibiotikums zu seinem Targetprotein und damit der Unwirksamkeit des Antibiotikums. So können  $\beta$ -Lactam-Antibiotika im Falle einer Mutation der D-Alanin-Transpeptidase (auch penicillin binding protein, PBP genannt) während der Peptidoglycan-Synthese nicht mehr an das Enzym binden. Im Vergleich zu PBP besitzen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika zu PBP2a eine deutlich verminderte Affinität bei *Staphylococcus aureus*, was die gefährliche Methicillin-Resistenz von *S. aureus*

vermittelt (MRSA). Auch Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin) vermögen es nicht, eine mutierte Gyrase (*gyrA*- und *gyrB*-Gene) oder Topoisomerase IV (*parC*- und *parE*-Gene) zu hemmen.

Bakterien verhindern die Wirkung von Antibiotika jedoch auch durch Protektion des Targetenzym oder seine Modifikation, ohne Mutationen am Targetenzym selbst aufzuweisen. Fluorchinolon-Resistenz kann nämlich auch entstehen, wenn die Bindungsstelle für Fluorchinolone bei der Topoisomerase IV durch PRPs (pentapeptide repeat proteins) abgeschirmt wird (*qnr*-Gen). Die Modifikation ribosomaler Targets (rRNA) führen vor allem Methyltransferasen aus. Wird die 16S rRNA der 30S Untereinheit des prokaryotischen 70S Ribosoms methyliert (*N*-Methylierung der Nucleotide), können Aminoglycoside (z.B. Gentamicin) nicht mehr binden. Auf gleiche Weise entsteht durch die Methylierung der 23S rRNA der 50S Untereinheit Resistenz gegen die Translationsinhibitoren Linezolid (*arf*-Gen) und Makrolide (*erm*-Gen), wobei bei letzteren Kreuzresistenz zu Lincosamiden (z.B. Clindamycin) und Streptogramin B besteht (MLS<sub>B</sub>-Resistenz).

Auch Vorläufermoleküle für die Peptidoglycan-Synthese, wie das *N*-Acetylmuraminsäure-gebundene Pentapeptid MurNAc-L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Ala, welches durch die D-Alanin-Transpeptidase (PBP, s.o.) mit einem weiteren solchen Pentapeptid verbunden wird (Crosslinking), werden strukturell modifiziert. Am carboxyterminalen Ende wird D-Ala-D-Ala durch D-Ala-D-Lac (depsipeptidische Bindung des isosteren Lactats) oder D-Ala-D-Ser ausgetauscht, um das Anbinden von Vancomycin zu verhindern und damit die Peptidoglycan-Synthese aufrechtzuerhalten. Die Vancomycin-Resistenz (*vanHAX*-Operon) wurde zuerst bei *E. faecium* (VRE) beobachtet und im Jahr 2002 zum ersten Mal auch bei *S. aureus* (VRSA), der vermutlich das *vanA*-Gen konjugativ über horizontalen Gentransfer von Enterokokken in sein Genom aufgenommen hat. Weitere, für den intakten Zellwandaufbau von gramnegativen Bakterien essentielle Moleküle sind die Lipopolysaccharide (LPS, siehe Kap. 1.5). Das Endotoxin LPS besitzt im Lipid A, dem Membrananker in der äußeren Membran, jeweils einen Phosphatrest in den Positionen 1 und 4' des Glucosamin-Disaccharids und verleiht dadurch der äußeren Membran eine negative Ladung. Polypeptid-Antibiotika mit positiver Gesamtladung, wie das Colistin (Polymyxin E) mit seinen zahlreichen Lysin-Resten, nutzen die negative Ladung der äußeren Membran für ihre Bindung an diese und entfalten ihre bakterizide Wirkung als Porenbildner in der Membran. Durch die gestörte Integrität der Zellwand erleiden die Bakterien einen osmotischen Tod. Eine Resistenz gegen Colistin, ein absolutes Reserveantibiotikum gegen Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien, wird dadurch erreicht, dass an die 1- und 4'-Phosphatreste des Glucosamin-Disaccharids Phosphoethanolamin (PEtN) und/oder L-4-Amino-4-desoxyarabinose (L-Ara4N) angehängt werden (*pmrA/B*-Gene) und dadurch die negative Ladung des Lipid A neutralisiert wird. Folglich kann Colistin nicht mehr binden. Eine weitere Modifikation des Lipid A ist die Acylierung der OH-Gruppe des (*R*)-3-Hydroxymyristats (in 3'-Position des Glucosamin-

Disaccharids) mit (S)-2-Hydroxymyristat (vgl. Abb. 1.5.3, Kap. 1.5) anstatt von Myristat durch Überexpression des *lpxO*-Gens<sup>51-54</sup>. Beim klinisch äußerst kritischen, multiresistenten ESKAPE Bakterium *A. baumannii* hat man sogar Isolate entdeckt, deren Colistin-Resistenz darauf beruht, dass die Expression der für die Lipid A Biosynthese entscheidenden Gene *lpxA*, *lpxC* und *lpxD* durch Mutation vom Bakterium komplett eingestellt wurde<sup>55</sup>.

**Inaktivierung des Antibiotikums.** Multiresistente Bakterien besitzen meist auch Resistenzgene, die es ihnen erlauben, Antibiotika zu inaktivieren bevor diese ihr bakterielles Target erreichen. So werden Amino-Gruppen von Aminoglycosiden (Breitspektrum-Antibiotika) durch Aminoglycosid-Acetyltransferasen (AACs) *N*-acyliert, während die Hydroxyl-Gruppen von Phosphotransferasen (APHs) *O*-phosphoryliert oder von Nucleotidyltransferasen (ANTs) *O*-adenyliert werden. In dieser sterisch gehinderten Form können Aminoglycoside nicht an ihr ribosomales Target binden. Die Forschergruppe, die das Penicillin charakterisiert hatte (siehe Kap. 1.1), hat noch im selben Jahr (1940) das Enzym Penicillinase entdeckt, die den für die Wirkung entscheidenden  $\beta$ -Lactam-Ring des Penicillins zu hydrolysieren vermag<sup>56</sup>. Heute sind mehr als 2600  $\beta$ -Lactamasen bekannt, darunter die ESBL (**e**xtended **s**pectrum **b**eta-lactamases), die bei allen gramnegativen Keimen der klinisch problematischen ESKAPE Gruppe vorkommen und nicht nur die meisten Penicilline und Cephalosporine, sondern auch die Reserveantibiotika der Carbapeneme inaktivieren können. Die ESBL lassen sich nach ihrer Aminosäuresequenz durch die Ambler-Klassifikation einteilen:

Tab. 1.3.1: Weltweit die am meisten verbreiteten und klinisch relevanten ESBL, eingeteilt nach Ambler.

Ambler-Klasse	Struktur	Vetreter
A	Serinproteasen	KPC ( <i>K. pneumoniae</i> Carbapenemase) CTX-M (Cefotaxim-resistente $\beta$ -Lactamase) TEM (Temoneira $\beta$ -Lactamase) SHV (Sulfhydryl-variable $\beta$ -Lactamase)
B	Metalloproteasen	NDM (New-Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase) VIM (Verona-Integron Metallo- $\beta$ -Lactamase) IMP (Imipenemase)
C	Serinproteasen	AmpC (Ampicillin-resistente $\beta$ -Lactamase Typ C, Cephalosporinase)
D	Serinproteasen	OXA (Oxacillinase)

Als besonders kritisch in der Klinik gelten die Carbapenemasen KPC<sup>57</sup>, OXA<sup>58</sup> und die Ambler-Klasse B Carbapenemasen, v.a. NDM<sup>59</sup>. Mittlerweile sind gramnegative Bakterien zu finden,

die Träger mehrerer ESBL gleichzeitig sind. So wurden im Oktober 2019 in mehreren Krankenhäusern in Greifswald, Mecklenburg-Vorpommern, multiresistente Isolate von *K. pneumoniae* isoliert, die nicht nur mit OXA-48 und NDM-1 ausgestattet, sondern zusätzlich gegen Colistin, welches bei Carbapenem-Resistenz eingesetzt wird, und gegen Fluorchinolone resistent waren<sup>60</sup>. Bei solchen multiresistenten „superbugs“ bleiben fast keine Behandlungsoptionen mehr übrig.

**Biofilme.** Ein weiterer Mechanismus, der Bakterien vor schädlichen Einflüssen von außen schützt, ist die Ausbildung von Biofilmen<sup>46, 61</sup>. Ein Biofilm ist eine strukturierte, oberflächenadhärierte Mikrobengemeinschaft (Bakterien, Pilze, Phagen), die in eine extrazelluläre Matrix eingebettet ist und eine deutlich höhere Toleranz gegenüber antimikrobiellen Stoffen zeigt als nicht-adhärenzte, also planktonische (freie) Zellen. Bei der extrazellulären Matrix handelt es sich um ein Hydrogel mit viskoelastischer Eigenschaft, bestehend aus extrazellulären polymeren Substanzen (EPS) als Gelbildner. Zu den EPS zählen v.a. Polysaccharide, Proteine und extrazelluläre DNA (eDNA). Biofilme adhären an glatte Oberflächen und schirmen die darunterliegenden homo-, aber auch heterogenen Bakterienpopulationen vor Austrocknung, UV-Strahlung, extremen Temperaturen, Säuren, Scherkräften von fließenden Fluiden, Angriff von Leukozyten des Immunsystems und Chemikalien wie Antibiotika ab (erschwerter Diffusion des Antibiotikums oder sein Abbau durch extrazelluläre  $\beta$ -Lactamasen). Es ist ein uralter Schutzmechanismus bei Bakterien und auch Archaeen, der sich bereits, wie man heute entsprechenden Fossilfunden entnehmen kann, vor mehr als drei Milliarden Jahren auf der Erde bewährt hat. Unter der schleimigen extrazellulären Matrix des Biofilms besitzen Bakterien nicht nur einen verstärkten horizontalen Gentransfer und höhere Mutationsraten, sondern auch eine Toleranz gegenüber Antibiotika, d.h. es werden deutlich höhere Dosen an Antibiotikum vertragen<sup>62</sup>. Dabei bleibt die MHK bei toleranten Bakterien unverändert. Dies hängt damit zusammen, dass es unter dem Biofilm einen Nährstoffmangel gibt und die Bakterien deshalb in eine Art „schlafenden Zustand“ übergehen und alle für die Zellteilung wichtigen Prozesse weitestgehend herunterfahren. In nicht-wachsenden Bakterien wird die Expression der DNA-abhängigen RNA-Polymerase, der Gyrase und Topoisomerase IV (ATP-abhängige Enzyme!) oder der zum Zellwandaufbau benötigten Enzyme verlangsamt, sodass Antibiotika, wie  $\beta$ -Lactame oder Fluorchinolone nicht mehr in Konzentrationen wirken, die für sich schnell teilende Zellen üblich sind. Die MDK<sub>99</sub> (minimum duration of killing 99 %) ist deutlich länger bei toleranten Bakterien im Vergleich zu nicht-toleranten aufgrund der verlängerten lag-Phase ihres Wachstums, was zu längeren Kontaktzeiten mit dem Antibiotikum führt und damit eine Resistenzentwicklung begünstigt<sup>63</sup>. Tolerante Bakterien sind nicht resistent, können sich aber erwiesenermaßen bereits nach wenigen Generationszyklen zu resistenten Bakterien entwickeln<sup>64</sup>. Einen Anteil von schätzungsweise  $10^{-2}$  bis  $10^{-5}$  an der bakteriellen Gesamtpopulation machen die sogenannten

Persister-Bakterien aus<sup>62</sup>. Sie befinden sich im kompletten Ruhezustand in der stationären Wachstumsphase und überleben als einzige beim durch Antibiotika oder Biozide induzierten Untergang der Gesamtpopulation, sodass eine Wiederherstellung der Bakterienpopulation erneut möglich ist. Durch Biofilme begünstigte Persistenz ist als Ursache für immer wiederkehrende chronische Infektionen anzusehen, v.a. mit *P. aeruginosa* bei Patienten cystischer Fibrose, mit *S. aureus* oder *S. epidermidis* auf Venenkathetern (Sepsis) oder *E. coli* auf Urinkathetern (komplizierte Harnwegsinfekte). Außerhalb der Klinik stellen Biofilme die Menschen vor große technische Herausforderungen z. B. beim Befall von Lüftungsanlagen, Wasserversorgungssystemen, Schiffskörpern und industriellen Pipelines<sup>61</sup>.

**Intrazelluläres Überleben.** Als ein interessanter Resistenzmechanismus gegen schädliche äußere Einflüsse, darunter auch antibiotische Substanzen, sei noch zuletzt das Überleben von Bakterien innerhalb von Immunzellen genannt. So ist bei *K. pneumoniae* eine Internalisierung in Alveolarmakrophagen beobachtet worden, wobei das Bakterium eine Fusion von hydrolasehaltigen Lysosomen mit der Vakuole (Klebsiella containing vacuole, KCV), in der sich das Bakterium befindet, verhindert und somit sein Überleben sichert<sup>65</sup>. Vergleichbares „Entfliehen“ vor dem Immunsystem ist beim in der Lunge in Granulomen eingekapselten *Mycobacterium tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose, bekannt.

#### 1.4 Aktuelle Entwicklungen

Wie ernst die globale Bedrohung der heutigen Gesellschaft durch Infektionen mit multiresistenten Bakterien ist, zeigt, dass diese Problematik eines der Hauptthemen auf dem G20-Gipfel in Hamburg im Mai 2017 war. So sagte der damalige Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe:

*"Antibiotika sind eine der wichtigsten Errungenschaften der modernen Medizin – im Kampf gegen Infektionskrankheiten und bei der Absicherung von operativen Eingriffen. Die Bekämpfung bakterieller Infektionen wird jedoch zunehmend durch die weltweit steigende Zahl besonders gefährlicher Erreger bedroht oder sogar unmöglich gemacht. Wenn wir jetzt nicht gemeinsam und weltweit handeln, steuern wir auf ein Nach-Antibiotika-Zeitalter zu – mit dramatischen Folgen für uns alle."*<sup>66</sup>

Im selben Monat veröffentlichte die WHO die „Priority Pathogens List“, in der die 12 klinisch relevantesten Antibiotika-resistenten Bakterien zusammengefasst sind, gegen die dringend neuartige Antibiotika erforderlich sind. Diese Keime gruppieren sich, gemessen an Mortalität, Kontagiosität, Prävalenz der Resistenz, 10-Jahres-Trend der Resistenz, Therapierbarkeit,

Verfügbarkeit neuer Antibiotika aus der Pipeline und wirtschaftlicher Belastung für die Gesellschaft, in die drei Prioritäten – kritisch, hoch und mittel (Tab. 1.4.1)<sup>67</sup>.

Tab. 1.4.1: „Pathogen Priority List“ der WHO, 2017. Spalte rechts: blau – gramnegatives Bakterium; rot – grampositives Bakterium.

Priorität (WHO)	Bakterium	resistent gegen	
Kritisch	<i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAB)	Carbapeneme	blau
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CRPA)	Carbapeneme	blau
	<i>Enterobacteriaceae</i> (CRE) (v.a. <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter ssp.</i> )	Carbapeneme, 3. Generation Cephalosporine	blau
Hoch	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin	rot
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin, Vancomycin	rot
	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycin	blau
	<i>Campylobacter ssp.</i>	Fluorchinolone	blau
	<i>Salmonella spp.</i>	Fluorchinolone	blau
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Fluorchinolone, 3. Generation Cephalosporine	blau
Mittel	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin	rot
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillin	blau
	<i>Shigella ssp.</i>	Fluorchinolone	blau

Die gegen Carbapeneme und Cephalosporine der 3. Generation resistenten *A. baumannii* (CRAB), *P. aeruginosa* (CRPA), *K. pneumoniae* und *E. coli* (beide CRE) verursachen vor allem bei immunsupprimierten und multimorbiden Patienten schwere Verläufe von nosokomialen, also im Krankenhaus erworbenen, Pneumonien, Haut- und Weichteilinfektionen, Harnwegsinfekten und Sepsis mit hoher Mortalitätsrate. Im Jahr 2015 waren sie allein in der EU/EWR die Hauptursache von knapp 670.000 Infektionen, von denen etwa 33.000 tödlich verliefen, was einen 2,5-fachen Anstieg im Vergleich zu 2007 bedeutet und das Gesundheitswesen mit über 1,1 Mrd. € belastet hat<sup>68</sup>.

Der 2022 vom ECDC (European Centre for Prevention and Disease Control) veröffentlichte EARS-Net Bericht (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) über die



Resistenzlage und Trends in EU/EWR im Zeitraum 2016-2020 zeigt deutlich, dass die epidemiologische Lage trotz geringer Besserung auch heute weiterhin kritisch bleibt<sup>69</sup>. Im Jahr 2020 waren im bevölkerungskorrigierten Mittel ganze 34,1 % (Spannbreite 0,0 – 95,1 %) aller getesteten Isolate von CRAB gleichzeitig resistent gegen Carbapeneme, Fluorchinolone und Aminoglycoside mit steigender Tendenz. Auch wenn die Carbapenem-Resistenz von CRPA im Laufe der fünf Jahre ein wenig abgenommen hat, bleibt sie mit 17,8 % (Spannbreite 3,6 – 48,9 %) sehr hoch. Besonders diese beiden Keime sind bereits von Natur aus (intrinsisch, siehe Kap. 1.2) multiresistent, sodass jede weitere erworbene Resistenz, wie gegen die als Reserveantibiotika verwendeten Carbapeneme, sie zu XDR (extensively-drug-resistant) oder gar zu PDR (pan-drug-resistant) Keimen mit nahezu keiner verbleibenden Behandlungsmöglichkeit werden lässt. Auch wenn bei *K. pneumoniae* und *E. coli* die Carbapenem-Resistenz mit 10,0 % (Spannbreite 0,0 – 66,3 %) bzw. 0,2 % (Spannbreite 0,0 – 0,8 %) geringer verbreitet ist, sind die steigenden Trends seit 2016 sehr besorgniserregend und erfordern dringend neue Antibiotika mit neuartigen Wirkmechanismen. Die teils sehr großen Spannbreiten der Resistenzlage zeigen beträchtliche Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern in EU/EWR. Es gibt bei Resistenzen von gramnegativen Keimen ein Nord-Süd und West-Ost Gefälle, wobei die skandinavischen und westeuropäischen Länder die geringste Inzidenz von Antibiotika-Resistenz zeigen und osteuropäische Länder (Russland und Türkei eingeschlossen) und mediterrane Länder die höchsten Inzidenzen. Das ist kongruent mit dem Antibiotikakonsum in den entsprechenden Regionen über den Zeitraum 2011-2020 betrachtet<sup>70</sup>. Global gesehen ist die Resistenzlage von diesen kritischen gramnegativen Bakterien noch besorgniserregender im Nahen und Mittleren Osten, Saudi-Arabien, Indien und Südost-Asien, genauso wie in Südafrika und Südamerika mit Carbapenem-Resistenzraten von weit über 75 %.

Bleibt die Situation der weit verbreiteten Antibiotikaresistenz ohne effektive Therapiemöglichkeiten weiterhin bestehen, so werden laut Jim O'Neill Report<sup>71</sup>, der vom britischen Gesundheitsministerium beauftragt wurde, zum Jahr 2050 Infektionen durch multiresistente Keime mit jährlich weltweit 10 Millionen Toten noch vor Krebs die Todesursache Nummer Eins sein!

Auf die heutige Antibiotika-Krise hat die Menschheit von zwei Seiten zugesteuert: Erstens durch den intensiven Gebrauch von Antibiotika in der Klinik und Landwirtschaft und durch häufige unsachgemäße ärztliche Verordnungen in der ambulanten Versorgung, was dazu geführt hat, dass man bakterielle Resistenzen förmlich „angezüchtet“ hat; zweitens durch die jahrzehntelange Vernachlässigung der Forschung und Entwicklung von innovativen Antibiotika.

Nach dem Ende des Goldenen Zeitalters der Antibiotika begann nämlich in den 1970er Jahren das bis heute andauernde Goldene Zeitalter der Medizinischen Chemie. In dieser Zeit wurden

Entdeckungen neuer molekularer Strukturen mit neuartigen Wirkmechanismen deutlich seltener, weil sich der Schwerpunkt der Forschung in Richtung der chemischen Modifikationen bereits bekannter Struktur motive, v.a. von Cephalosporinen, Chinolonen und Makroliden, verlagerte, sogenannter Me-Too-Wirkstoffe (*Schrittinnovationen*) mit z.B. breiterem Wirkungsspektrum oder besserer Pharmakokinetik (Abb. 1.1.4, Kap. 1.1). Bis zur Jahrtausendwende spricht man sogar von einer Innovationslücke!

Mit dem Oxazolidinon Linezolid (Zyvoxid®) und dem Lipopeptid Daptomycin (Cubicin®), welche 2000 bzw. 2003 zur Behandlung von Infektionen mit grampositiven Bakterien (v.a. MRSA, VRSA) zugelassen worden sind, sind seit Beginn der 1980er lediglich zwei systemisch wirksame Antibiotika als *Sprunginnovation* aufgrund eines neuartigen Wirkmechanismus zu verzeichnen gewesen. Dabei gab es jedoch keine einzige Sprunginnovation zur Bekämpfung von gramnegativen Keimen<sup>72</sup>.

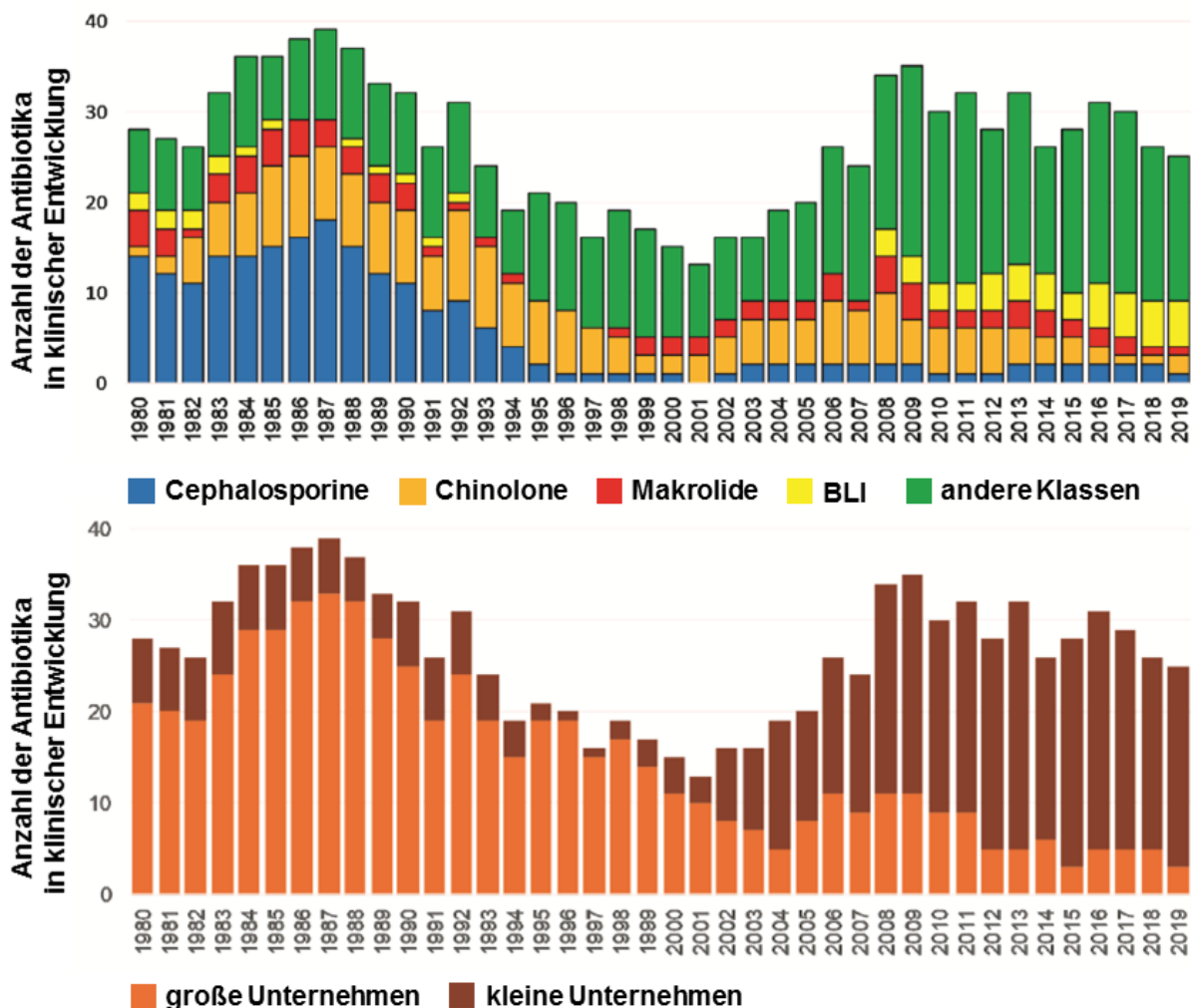


Abb. 1.4.1: R&D von Antibiotika von 1980 bis 2019. Darstellung nach Anteil der Antibiotika-Klassen (oben) und nach Anteil großer und kleiner Pharmaunternehmen (unten). Mod. nach Dheman *et al.*<sup>73</sup>.

Diese Entwicklung hat ihre Wurzel im Ausstieg der großen pharmazeutischen Unternehmen aus der Forschung und Entwicklung (R&D, research and development) von Antibiotika. Eine Studie der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) über R&D von Antibiotika im Zeitraum von 1980 bis 2019 zeigt sehr deutlich die direkte Korrelation zwischen der Verarmung der Antibiotika-Pipeline und dem Rückzug von Big Pharma aus dem Bereich der Antibiotika R&D (Abb. 1.4.1)<sup>73</sup>.

Während sich 1987 noch 39 Antibiotika in der Entwicklung befanden, fiel diese Anzahl bis 2001 um zwei Drittel auf 13 ab. Das war der geringste Stand in den letzten 40 Jahren! Auch die Anzahl an neu zugelassenen Antibiotika hat kontinuierlich abgenommen von 29 im Zeitraum 1980-1989 über 23 (1990-1999) hin zu 9 (2000-2009). Von 2002 bis 2009 gab es wieder einen Aufwärtstrend in der R&D, wobei man erkennt, dass nun im Gegensatz zu den beiden Dekaden davor verstärkt auch andere Antibiotika-Klassen außer den Cephalosporinen, Chinolonen und Makroliden entwickelt wurden. Besonders von 2008 bis heute wurde den  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren (BLI) mehr Aufmerksamkeit geschenkt, deren Forschung und Entwicklung von 1993 an 15 Jahre lang brachlag. BLI haben selbst keinen antibiotischen Effekt, sondern potenzieren in Kombination mit bereits bekannten  $\beta$ -Lactam-Antibiotika deren Wirkung, indem sie ihre Inaktivierung durch  $\beta$ -Lactamasen (Kap. 1.3) multiresistenter Bakterien verhindern. Der Aufschwung in der Antibiotika R&D seit 2002 ist den kleinen forschenden Pharmafirmen zu verdanken, die die Lücke gefüllt haben, welche die aus dem Antibiotikamarkt ausgetretene Big Pharma hinterlassen hat (Abb. 1.4.1)<sup>73</sup>. Von 2019 bis heute waren nur noch drei große Pharmaunternehmen in der Entwicklung von Antibiotika tätig – Pfizer in Zusammenarbeit mit Arixa (ARX1796, eine BLI /  $\beta$ -Lactam Kombi, Phase 1 Studie), GSK (Gepotidacin, ein Triazaacenaphthylen, Topoisomerase II Inhibitor, Phase 3 Studie) und MSD (Relebactam / Imipenem / Cilastatin Kombi, Zulassung USA 07/2019, EU 02/2020)<sup>73, 74</sup>. So wenig vertreten auf dem Feld der Antibiotika R&D waren große Pharmaunternehmen noch nie in 40 Jahren!

Für Big Pharma, wie Pfizer, Abbott, GlaxosmithKline (GSK), AstraZeneca, Novartis, Roche, MSD (Merck, Sharp und Dohme), Bayer u.a., wurde das Feld der Antibiotika kommerziell nicht mehr lukrativ. Die Entwicklung eines Arzneistoffs, also auch eines neuen Antibiotikums, kostet die Pharmaindustrie bis zur Zulassungsreife im Schnitt 400 bis 800 Millionen €, wobei der größte Teil der Kosten für die klinischen Studien der Phasen 1-3 anfällt. Strengere Anforderungen (z.B. größere Patientenkollektive, breite Indikationsgebiete) zum Beleg der Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneistoffs, die durch die Zulassungsbehörden auferlegt wurden, ließen die Dauer<sup>73</sup> von klinischen Studien länger werden und damit auch die Kosten weiter nach oben steigen.

Im Gegensatz dazu ist der erwirtschaftete finanzielle Gewinn bei Antibiotika relativ gering, da es sich bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen um eine Kurzzeittherapie handelt, und

steht in keinem Vergleich zum beträchtlichen Profit durch Arzneistoffe gegen chronische Erkrankungen, wie Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie, Krebs, Osteoporose, Depression, Alzheimer Demenz, rheumatoide Arthritis, Asthma, aber auch Infektionen mit chronischem Verlauf, wie AIDS und Tuberkulose. So betrug im Jahr 2018 der Rohgewinn aus der Vermarktung von Ceftarolin (Zinforo<sup>®</sup>, Zulassung USA 2010, EU 2012), eines Cephalosporins der 5. Generation, knapp 140 Millionen \$ im Vergleich zum monoklonalen Antikörper Adalimumab (Humira<sup>®</sup>, Indikation: rheumatoide Arthritis), der etwa 14 Milliarden \$ im selben Jahr erwirtschaftete<sup>74</sup>!

Nicht zuletzt haben aber auch die breite Palette an bereits vorhandenen Antibiotika und ihren Kombinationen (BLI /  $\beta$ -Lactam) vor allem generischer, also preisgünstiger Art, und das neue Bewusstsein des geringeren Antibiotikagebrauchs (z.B. nicht-antibiotische Behandlung der Otitis media, Sinusitis oder Bronchitis) innerhalb der Gesellschaft die Attraktivität der Antibiotikaforschung stark verblasen lassen<sup>75, 76</sup>.

Für die kleinen, nicht so kapitalstarken Unternehmen ist es unmöglich die erheblichen finanziellen Herausforderungen, die die (prä)klinische Entwicklung eines Arzneistoffs mit sich bringt (s.o.), aus eigener Kraft zu bewältigen. Deshalb wurde die Strategie der Profit-Entkopplung gewählt. Dabei stammt das für die R&D von Antibiotika benötigte Geld nicht mehr wie früher aus dem Gewinn durch Vertrieb von Antibiotika auf dem Arzneimittelmarkt, sondern aus öffentlich-privater Finanzierung. In Deutschland beispielsweise kommen öffentliche Investitionen aus dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), welches 2012 das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) ins Leben gerufen hat. Auch das hier vorliegende Forschungsprojekt über LpxC-Inhibitoren wurde vom DZIF finanziert. Zu den bekanntesten privaten Investoren zählt u.a. die Bill & Melinda Gates Foundation, die zusammen mit sechs weiteren Partnern, darunter seit März 2019 auch das DZIF, zum globalen Kooperationsnetzwerk *Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X)* gehört. Das 2016 in der Boston University gegründete CARB-X Netzwerk hat bis Juli 2021 insgesamt 25 internationale R&D Projekte mit dem Ziel der Bekämpfung multiresistenter Bakterien bei der Entwicklung von Wirkstoffen, Schnelldiagnostika und Vakzinen mit 361 Mio. \$ finanziert<sup>77</sup>. CARB-X bündelt darüber hinaus auch Kompetenzen im Bereich der Zulassung und der Vertriebsmodelle, um den kleineren, innovativen Pharmaunternehmen den Zugang zum Arzneimittelmarkt zu erleichtern.

Nach Veröffentlichung der „Priority Pathogens“ Liste im Jahr 2017 und Herausarbeitung des „One Health“ Konzeptes zur Minimierung der Bedrohung durch multiresistente gramnegative Keime im Bereich der Klinik, Landwirtschaft und Umwelt begann die WHO eine jährliche Revision der Antibiotika-Pipeline. Von Juli 2017 bis Juni 2021 sind in der ganzen Welt 12 **traditionelle**, also niedermolekulare, Antibiotika zugelassen worden (Tab. 1.4.2).

Von diesen 12 sind 5 Antibiotika gegen die kritischen gramnegativen Pathogene CRAB, CRPA und CRE gerichtet, der Rest („andere“ in Tab. 1.4.2) gegen gramnegative und grampositive Keime hoher und mittlerer Priorität nach WHO Liste.

Tab. 1.4.2: Von 2017 bis 2021 weltweit zugelassene Antibiotika. Farbliche Kennzeichnung: Wirksam oder entspricht Kriterium (grün); unwirksam oder entspricht Kriterium nicht (rot); nicht getestet oder Daten nicht ausreichend (grau). Abkürzungen: CRAB - Carbapenem-resistenter *Acinetobacter baumannii*; CRPA - Carbapenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa*, CRE - Carbapenem-resistente *Enterobacterales*; KKR – keine Kreuzresistenz; NPh – neues Pharmakophor; NT - neues Target; NW – neuer Wirkmechanismus; DBO – Diazabicyclooctan; BLI -  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor; DHP – Dihydropeptidase. Mod. nach Butler *et al.*<sup>74</sup>.

		Prioritätspathogene (WHO)				Innovation			
Wirkstoff	Antibiotika-Klasse	CRAB	CRPA	CRE	andere	KKR	NPh	NT	NW
Cefiderocol	Siderophor- $\beta$ -Lactam (Cephalosporin)	grün	grün	grün	grau	grau	rot	rot	rot
Vaborbactam/ Meropenem	Boronat-BLI / $\beta$ -Lactam	rot	rot	grün	grau	grau	grün	rot	rot
Relebactam / Imipenem / Cilastatin	DBO-BLI / $\beta$ -Lactam / DHP I - Inhibitor	rot	rot	grün	grau	rot	rot	rot	rot
Plazomicin	Aminoglycosid	rot	rot	grün	grau	rot	rot	rot	rot
Eravacyclin	Tetracyclin	grau	rot	grün	grau	rot	rot	rot	rot
Omadacyclin	Tetracyclin	rot	rot	rot	grün	rot	rot	rot	rot
Lefamulin	Pleuromutilin	rot	rot	rot	grün	grau	grün	rot	rot
Pretomanid	Nitroimidazol	grau	grau	grau	grün	rot	rot	rot	rot
Contezolid	Oxazolidinon	grau	grau	grau	grün	rot	rot	rot	rot
Delafloxacin	Fluorchinolon	rot	rot	rot	grün	rot	rot	rot	rot
Lascufloxacin	Fluorchinolon	rot	rot	rot	grün	rot	rot	rot	rot
Levonadifloxacin	Fluorchinolon	rot	rot	rot	grün	rot	rot	rot	rot

Auf den ersten Blick ein deutlicher Fortschritt im Vergleich zur oben beschriebenen Antibiotika-Krise. Man erkennt jedoch, dass lediglich mit Vaborbactam (Boronsäureester-basierter  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor) und mit Lefamulin (ein Pleuromutilin mit Propanocyclopenta[8]annulen-Struktur) innovative Wirkstoffe mit einem neuen Pharmakophor bereitstehen. Ernüchternd ist dabei jedoch, dass die beiden nicht alle kritischen Erreger abdecken und keines der 12 zugelassenen Antibiotika innovativ ist in Bezug auf ein neues bakterielles Target oder einen neuen Wirkmechanismus, sodass die bekannte Gefahr einer baldigen Resistenzbildung gegen diese Wirkstoffe weiterhin bestehen bleibt. Außerdem sind Vaborbactam und Relebactam gegen die  $\beta$ -Lactamasen der Ambler Klasse A und C, also KPC (Carbapenemase) bzw. AmpC (Cephalosporinase), die in Europa und Nordamerika am meisten verbreitet sind, wirksam, jedoch nicht gegen die Metallo- $\beta$ -Lactamasen (Klasse B) und die Oxacillinase (Klasse D, vgl. Tab. 1.3.1, Kap. 1.3), die am häufigsten in Asien, Afrika und einigen osteuropäischen Ländern vorkommen<sup>78</sup>.

Betrachtet man die Pipeline der 26 traditionellen antibiotischen Wirkstoffe, die sich im Zeitraum 2017-2021 in den klinischen Phasen 1-3 befanden, so muss man feststellen, dass das potentielle Arsenal an innovativen Antibiotika mit Wirkung gegen die kritischen gramnegativen Keime ebenfalls sehr bescheiden ist: Zwei Boronat- $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren jeweils in Kombination mit einem Cephalosporin – also neues Pharmakophor, jedoch kein neuer Wirkmechanismus. Die beiden Topoisomerase II Inhibitoren Gepotidacin (ein Triazaacenaphthylen) und Zoliflodacin (ein Spiropyrimidintrion) stellen sowohl innovative Pharmakophore als auch innovative Wirkmechanismen dar, greifen jedoch ein alt bekanntes Target an, was auch hier die Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung bergen kann. Die einzigen beiden der 26 Antibiotika in der klinischen Prüfung, die alle vier Innovationskriterien erfüllen, sind der FabI-Inhibitor Afabicin (ein Pyrido-enamid, Inhibition der Fettsäuresynthese für die Zellwand) und der FtsZ-Inhibitor TXA-709 (ein Difluorobenzamid, Inhibition der Zellteilung). Afabicin soll jedoch der Behandlung von MRSA (high priority pathogen) dienen und TXA-709 hat gänzlich keine Wirkung gegen CRAB, CRPA und CRE (critical priority pathogen).

Einen merkbaren Aufschwung in der R&D von Antibiotika erfahren in den letzten Jahren die alternativen, sogenannten **nicht-traditionellen** Antibiotika. Sie umfassen Antikörper gegen bakterielle Immunglobuline (gegen *S. aureus*), Bakteriophagen und Phagen-Enzyme (gegen *E. coli* und *P. aeruginosa*), Darm-Mikrobiom modulierende Substanzen (gegen *C. difficile*), Immunmodulatoren (z. B. Exotoxin-Antagonisten und CD28 T-Zell-Rezeptor-Antagonisten), Virulenz-Inhibitoren (Typ-III-Sekretionssystem Inhibitoren), Adhäsionsinhibitoren (FimH-Antagonisten), Biofilm-Zerstörer (monoklonale Antikörper) und Quorum Sensing Inhibitoren. Im Zeitraum 2017-2019 befanden sich 25 solcher Substanzen in den Phasen 1-3 klinischer Studien. Davon waren 9 gegen die kritischen gramnegativen Keime gerichtet. Sollten sie den

beschwerlichen Weg bis zur Marktzulassung schaffen, werden sie eine sehr wertvolle Ergänzung zur Palette der traditionellen Antibiotika darstellen und die Bekämpfung von multiresistenten Bakterien erleichtern.

Noch ermutigender ist der Blick in die *präklinische* Pipeline zum 01.05.2019<sup>79</sup>. Mit insgesamt 407 Projekten weltweit, die an der Forschung und Entwicklung antibiotischer Substanzen arbeiten, ist die Front im Kampf gegen multiresistente Keime sehr breit aufgezogen. Davon entfallen 187 präklinische Projekte (46 %) auf traditionelle Antibiotika, wovon fast die Hälfte gramnegative Pathogene anvisiert. Nur 19 % der 187 Projekte befassen sich mit alten Antibiotika-Klassen ( $\beta$ -Lactame, Fluorchinolone, Makrolide, Aminoglycoside, Polymyxine) und 72 % haben neue bakterielle Targets zum Ziel. Dabei wird größtenteils an natürlichen und synthetischen antimikrobiellen Peptiden (AMP), Naturstoffen und LpxC-Inhibitoren geforscht. Einige LpxC-Inhibitoren wie ACHN-975 (Abb. 1.5.7, Kap. 1.5) oder der LptD-Inhibitor Murepavadin (kationisches Peptid, Inhibition des Zellwandaufbaus) haben es sogar bis in klinische Studien geschafft, welche allerdings aufgrund von Toxizität der Substanzen eingestellt werden mussten.

Auch diese Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese, Struktur-Wirkungs-Beziehungen und der biologischen Evaluation von LpxC-Inhibitoren und soll einen Beitrag zur Forschung und Entwicklung von Antibiotika gegen kritische gramnegative Keime leisten.

## 1.5 Das Target LpxC in gramnegativen Bakterien

**Die Zellwand** gramnegativer Bakterien (Abb. 1.5.1) besteht aus einer inneren Zellmembran, die das Cytosol umgibt, und einer äußeren Membran, die die Bakterienzelle nach außen hin abschirmt. Die innere Membran besteht wie alle Biomembranen in Lebewesen aus einer Doppelschicht amphiphiler Phospholipide und weist damit flüssigkristalline Eigenschaften auf. Sie ist von der äußeren Membran durch den periplasmatischen Raum getrennt. Dieser ist von Peptidoglycan-Ketten (Murein) durchzogen, die für die Formgebung der Bakterienzelle und den Widerstand gegen den Turgordruck verantwortlich sind.

In die äußere Membran sind neben anderen Membranproteinen (Omp's, outer membrane proteins) Porine eingelagert, über die u.a. Nährstoffe, aber auch hydrophile Antibiotika, von außen in die Zelle gelangen können (vgl. dazu Kap. 1.3). Stoffwechselprodukte oder Toxine werden ihrerseits über Effluxpumpen mit breitem Substratspektrum von innen nach außen geschleust. Sie erstrecken sich von der inneren Membran über den periplasmatischen Raum hin zur äußeren Membran (in Abb. 1.5.1 nicht dargestellt)<sup>80, 81</sup>.

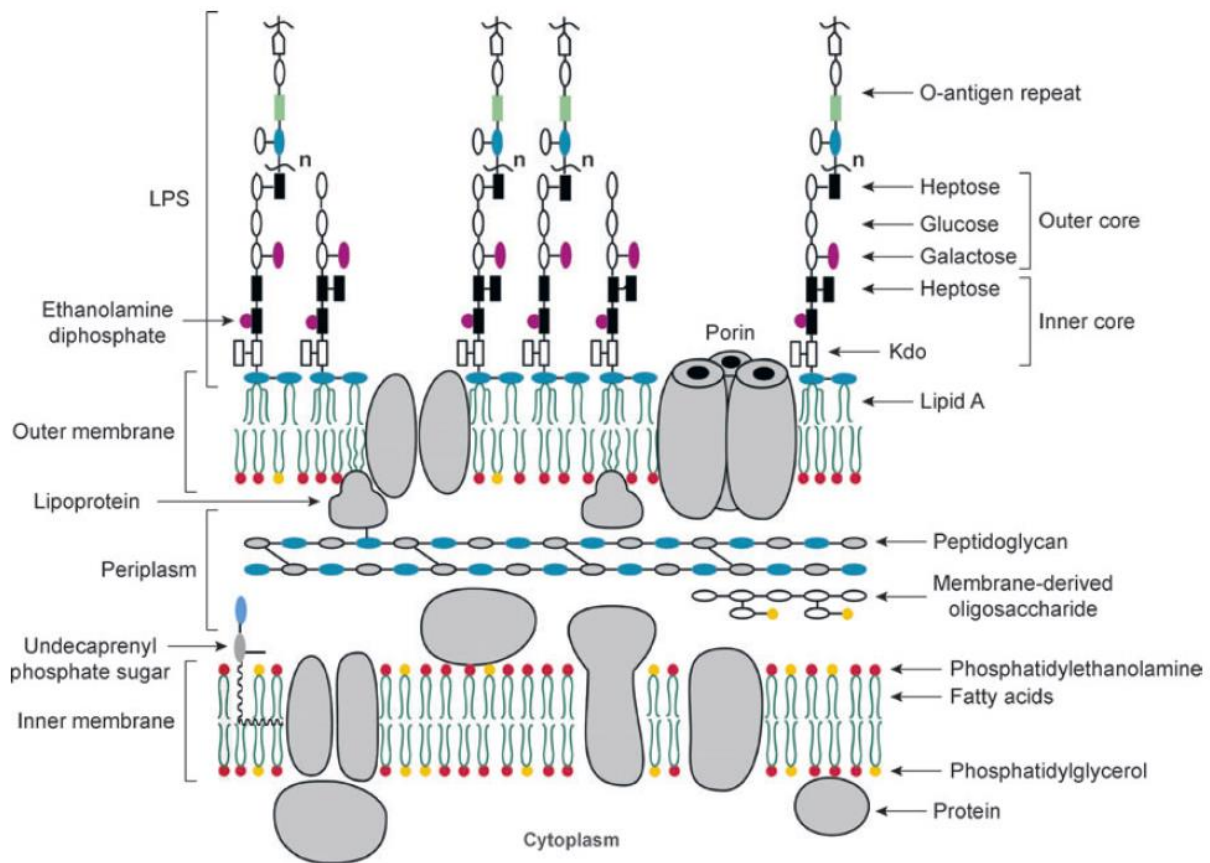


Abb. 1.5.1: Aufbau der Zellwand gramnegativer Bakterien<sup>54</sup>.

**Lipopolysaccharide** (LPS, Abb. 1.5.2) machen im Wesentlichen den äußeren Monolayer der Lipiddoppelschicht der äußeren Membran aus, die damit im Gegensatz zur Cytoplasmamembran asymmetrisch aufgebaut ist. Die LPS schützen das Bakterium durch ihre langen hydrophilen Polysaccharid-Ketten vor schädlichen lipophilen Substanzen, u.a. auch Antibiotika. Die Polysaccharidkette der LPS ist dabei unterteilt in die hochvariable O-Antigen-Domäne, die aus bis zu 40 repetitiven Oligosaccharid-Einheiten (3-5 Monosaccharide) besteht, und eine Kern-Domäne. Ist das O-Antigen vorhanden spricht man von „smooth-type“ LPS, fehlt es, liegt ein „rough-type“ LPS vor. Die Kern-Domäne besteht aus einem ebenfalls strukturell stark variierendem äußeren Kern, an den das O-Antigen gebunden ist, und einem innerhalb einzelner Gattungen oder Familien hochkonservierten inneren Kern, an den der LPS-Membrananker Lipid A geknüpft ist. Der innere Kern ist an den äußeren meist über Heptosen gebunden, während die Verknüpfung mit Lipid A fast immer über ein Di- oder Trisaccharid der 2-Keto-3-desoxy-D-manno-octonsäure (Kdo) stattfindet (Kdo<sub>2</sub>-Lipid A bei *E. coli*)<sup>82</sup>.



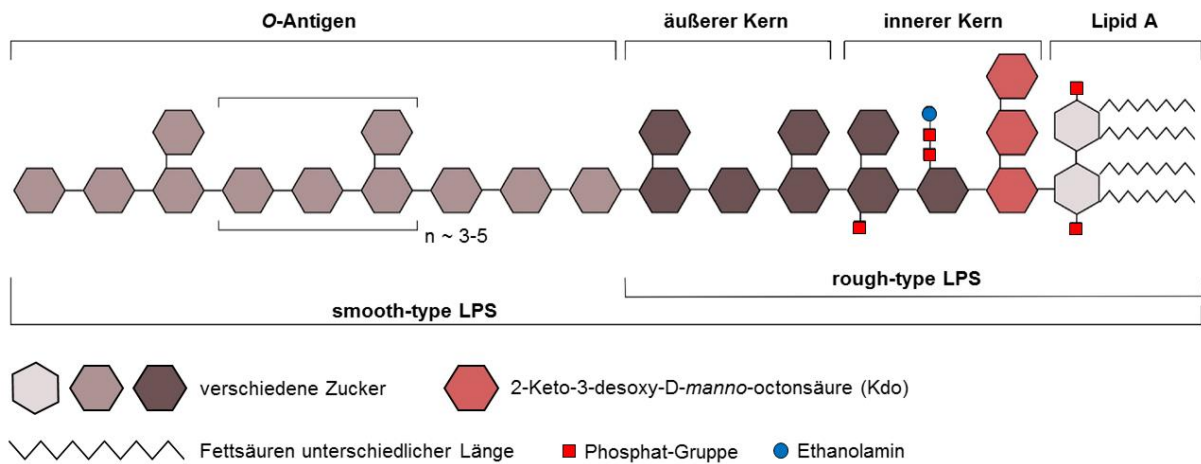


Abb. 1.5.2: Aufbau von Lipopolysacchariden. Schematische Darstellung mod. nach Steimle *et al.*<sup>83</sup>

**Lipid A** stellt aus chemischer Sicht ein hydrophobes Phosphoglycolipid dar. Bei *E. coli* ist das  $\beta$ -(1'→6)-verknüpfte Disaccharid des Glucosamins in den Positionen 1 und 4' phosphoryliert und in den Positionen 2, 3, 2' und 3' mit (*R*)-3-Hydroxymyristinsäure verestert, die selbst wiederum an ihren OH-Gruppen mit Laurin- bzw. Myristinsäure verestert ist (Abb. 1.5.3). Durch die Phosphatreste am Lipid A und an den Heptosen des inneren Kerns wird dem LPS und damit auch der äußeren Membran gramnegativer Bakterien eine negative Ladung verliehen (vgl. Kap. 1.3). Aus pharmakologischer Sicht handelt es sich bei Lipid A um einen Agonisten am TLR4 (Toll-like Rezeptor 4), der auf der Oberfläche von Makrophagen, Immunzellen des angeborenen (unspezifischen) Immunsystems, sitzt. Bei der Lyse eines Bakteriums werden aus der äußeren Membran LPS freigesetzt und aktivieren über das Lipid A den TLR4<sup>84</sup>. Dadurch kommt es zu einer Überproduktion stark proinflammatorischer Cytokine wie TNF- $\alpha$  (Tumor-Nekrose-Faktor) oder des Interleukins IL-1 $\beta$  mit der Folge eines septischen Schocks und disseminierter intravasaler Koagulopathie, wobei die Mortalität mit 27 % bei hospitalisierten und 42 % bei Intensivpatienten sehr hoch ist<sup>85</sup>. Deshalb bezeichnet man LPS auch als Endotoxin. Neuartige Antibiotika, die die Lipid A Biosynthese hemmen, haben deshalb nicht nur antibakterielle Aktivität, sondern verhindern auch die lebensbedrohlichen Folgen eines Cytokin-Sturms<sup>86</sup>.

**Die Biosynthese von Kdo<sub>2</sub>-Lipid A** läuft im Cytosol gramnegativer Bakterien ab (Abb. 1.5.3). Im ersten Schritt wird, katalysiert durch das Enzym LpxA, ein (*R*)-3-Hydroxymyristoyl-Rest von einem Acyl-Carrier-Protein (ACP) auf die Hydroxyl-Gruppe in Position 3 des UDP-*N*-acetylglucosamins übertragen. Dieser Schritt ist thermodynamisch ungünstig, sodass die Reaktion mit einer Gleichgewichtskonstante von 0,01 fast vollständig auf der Seite der Edukte liegt<sup>87</sup>. Im zweiten Schritt wird durch das Enzym LpxC das UDP-3-O-[(*R*)-3-Hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamin (**1**) deacetyliert. Durch weitere sieben Enzyme wird schließlich das Kdo<sub>2</sub>-

Lipid A aufgebaut. Im Gegensatz zur ersten Reaktion ist der zweite Schritt irreversibel und daher geschwindigkeitsbestimmend für die Biosynthese von Lipid A<sup>82</sup>.

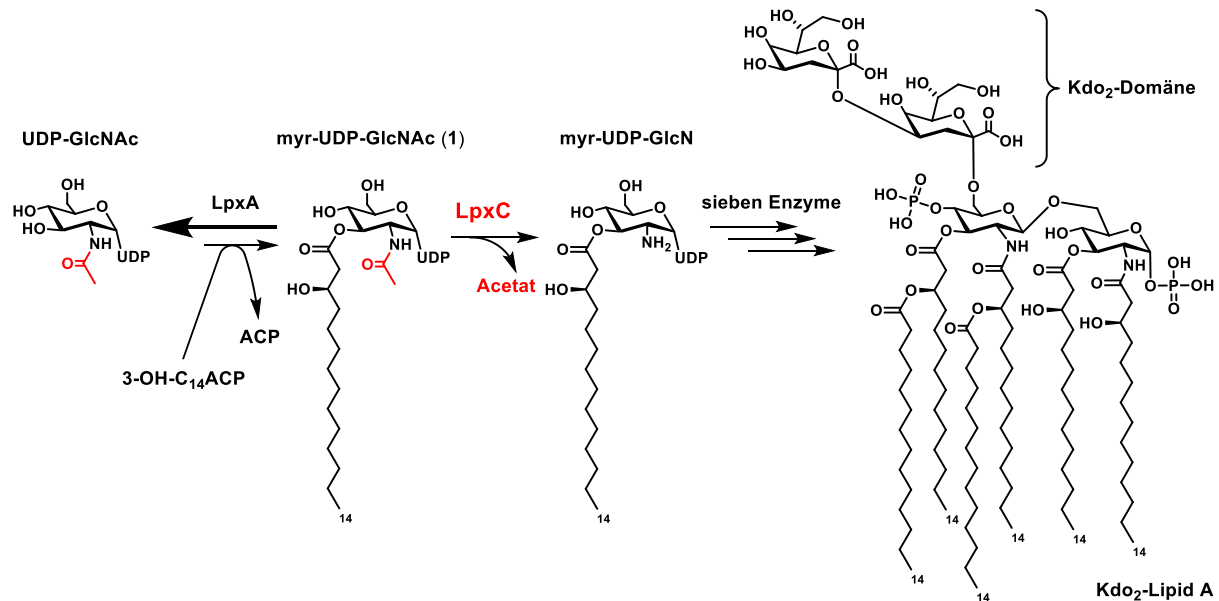


Abb. 1.5.3: Biosynthese von Kdo<sub>2</sub>-Lipid A in *E. coli*, mod. nach Barb *et al.*<sup>88</sup>

Das Enzym LpxC stellt wegen seiner regulierenden Rolle in der Lipid A- und damit auch in der LPS-Biosynthese ein besonders attraktives Target zur Entwicklung hochselektiver Inhibitoren als neue Antibiotika dar. Eine Inhibition von LpxC bewirkt eine Störung der Membranintegrität und ist somit letal für gramnegative Bakterien. Ein weiterer Vorteil dieses Targets ist, dass es in verschiedenen gramnegativen Bakterien hochkonserviert vorliegt und weder Struktur- noch Sequenzhomologien zu Proteinen von Säugetieren aufweist<sup>88</sup>.

Es handelt sich bei LpxC um eine Zn<sup>2+</sup>-abhängige Metalloamidase. Das Enzym besteht aus zwei Domänen, die durch einen Linker miteinander verbunden sind (Abb. 1.5.4).

Beide Domänen sind jeweils aus einem fünfsträngigen  $\beta$ -Faltblatt und zwei  $\alpha$ -Helices aufgebaut. Die insgesamt vier  $\alpha$ -Helices liegen dabei zwischen den beiden  $\beta$ -Faltblättern, sodass eine „ $\beta$ - $\alpha$ - $\alpha$ - $\beta$ -Sandwich“-Struktur entsteht. Jede Domäne besitzt jeweils eine Insert-Region: Während Insert I von Domäne I aus einem kurzen, dreisträngigen, antiparallelen  $\beta$ -Faltblatt besteht und das aktive Zentrum nach außen hin begrenzt, ist Insert II von Domäne II durch eine  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ -Faltung charakterisiert und bildet einen hydrophoben Tunnel. In diesen lagert sich die lipophile Fettsäurekette des natürlichen Substrats ein und interagiert mit den Aminosäuren M195, I198, F212 und V217 (Abb. 1.5.5)<sup>88, 89</sup>.

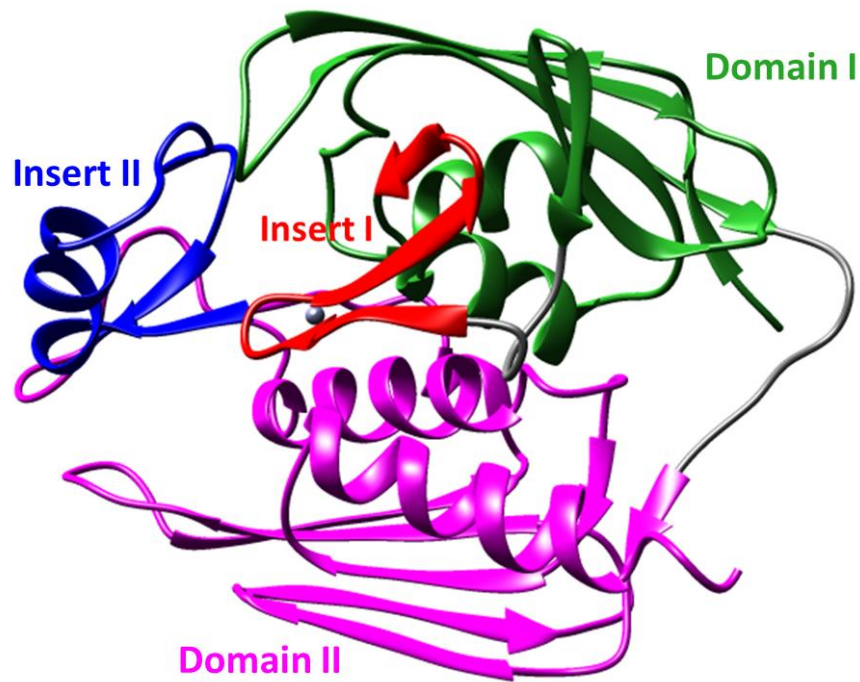


Abb. 1.5.4: Tertiärstruktur des Enzyms LpxC von *E. coli* (PDB 3PS3)<sup>90</sup>. Domäne I in grün, Domäne II in magenta, Insert I in rot und Insert II in blau dargestellt. Die graue Kugel stellt das Zn<sup>2+</sup>-Ion dar.

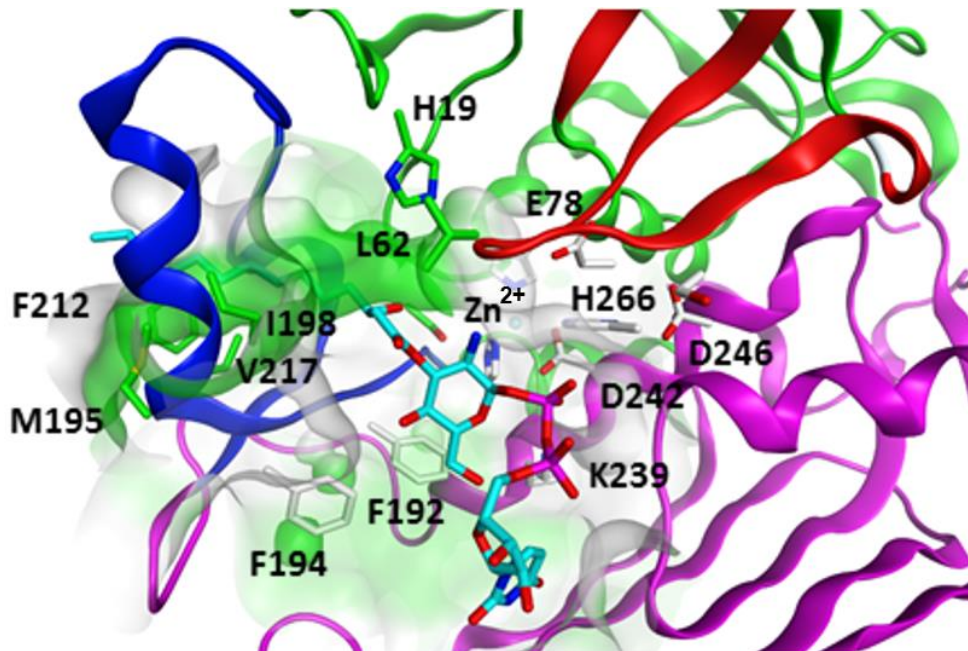


Abb. 1.5.5: Molekulare Oberfläche von EcLpxC in der Nähe des natürlichen deacetylierten Substrats myr-UDP-GlcN (1) (PDB 4MDT)<sup>90</sup>. Letzteres ist in türkischem Stäbchenmodell dargestellt. Hydrophobe Oberflächen sind grün, hydrophile weiß gefärbt. Sauerstoff – rot, Stickstoff – blau, Schwefel – gelb, Phosphor – magenta; das Zn<sup>2+</sup>-Ion ist als graue Kugel dargestellt.

Auf einer Seite des Sandwichs befindet sich das aktive Zentrum mit dem katalytischen  $\text{Zn}^{2+}$ -Ion, welches durch die beiden Histidine H79 und H238, das Aspartat D242 und ein Wassermolekül tetraedrisch koordiniert wird (Abb. 1.5.6). Die Hydrolyse der Acetamid-Gruppe des natürlichen Substrats UDP-3-O-[(*R*)-3-Hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamin (**1**) läuft ab über einen Säure-Base-Mechanismus. Dabei deprotoniert die Base Glutamat E78 das am  $\text{Zn}^{2+}$ -Ion koordinierte Wassermolekül, welches die Carbonyl-Gruppe des Acetamids nucleophil angreift. Dies wird zusätzlich dadurch erleichtert, dass das  $\text{Zn}^{2+}$ -Ion durch seine Koordination des Carbonyl-Sauerstoffs die Elektrophilie der Carbonyl-Gruppe erhöht. Das intermediär entstehende tetraedrische *gem*-Diolat wird über eine Wasserstoffbrückenbindung durch Threonin T191 stabilisiert. Schließlich überträgt die Säure Histidin H265 (Imidazolium-Form) ein Proton auf den Stickstoff des *gem*-Diolats, was zur Spaltung der C-N-Bindung und Freisetzung der beiden Produkte führt.

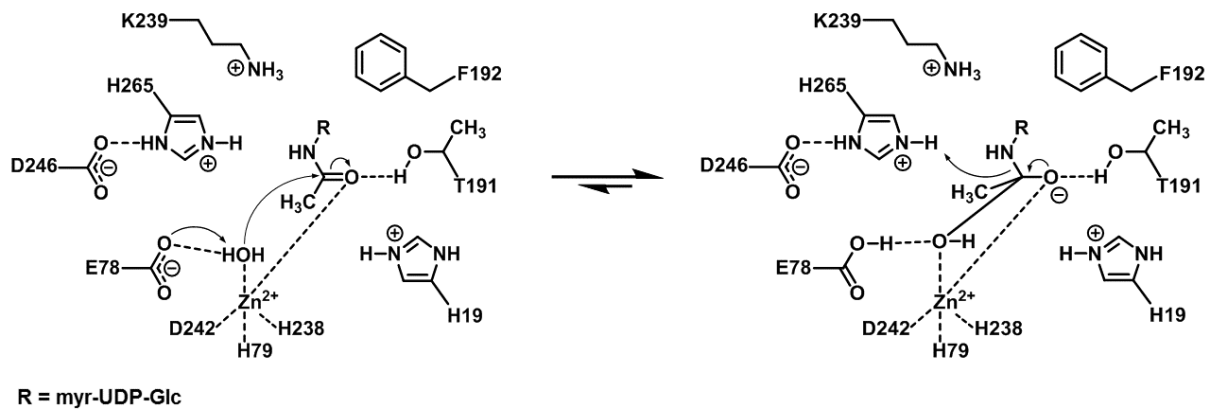


Abb. 1.5.6: Mechanismus der LpxC-katalysierten Deacetylierung, mod. nach Hernick *et al.*<sup>91</sup>

Die **LpxC-Inhibitoren**, die in der Literatur beschrieben sind, weisen vor dem Hintergrund der o.g. strukturellen Eigenschaften des Enzyms gemeinsame Merkmale auf: Eine  $\text{Zn}^{2+}$ -chelatisierende Funktion (blau) ist über einen Linker (schwarz) mit einem langen, lipophilen Substituenten (orange) verbunden, der den hydrophoben Tunnel adressiert und somit die Fettsäure-Ketten des natürlichen Substrats imitiert (Abb. 1.5.7)<sup>92-94</sup>. Als  $\text{Zn}^{2+}$ -chelatisierende Funktion werden größtenteils Hydroxamsäuren eingesetzt, wobei auch einige Vertreter mit einer Hydroxypyron- („example 088“, Abb. 1.5.7) oder einer Hydroxyethylimidazol-Struktur<sup>95</sup> (TP0586532, Abb. 1.5.7) zu finden sind.

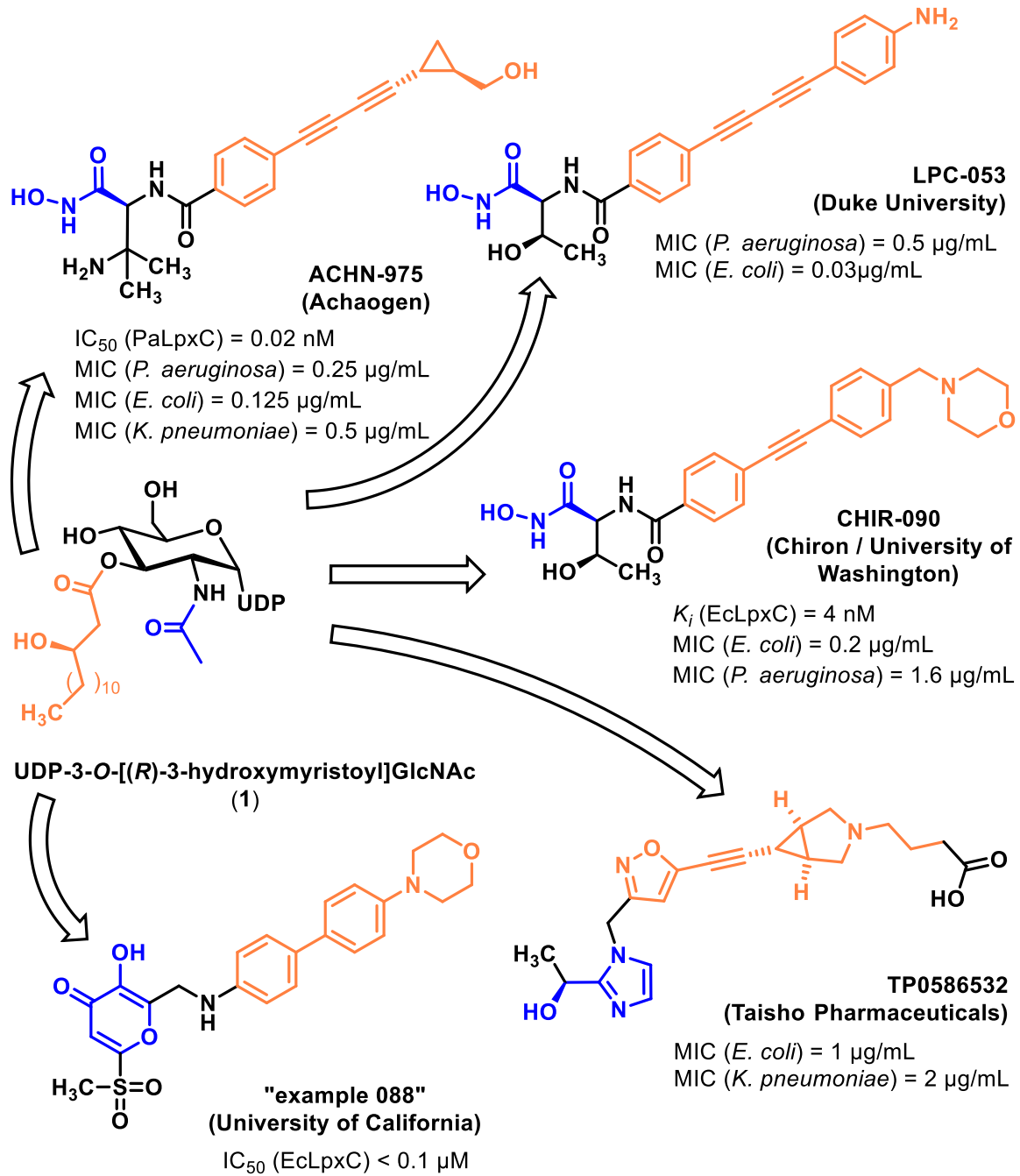


Abb. 1.5.7: Potente LpxC-Inhibitoren. EcLpxC = *E. coli* LpxC; PaLpxC = *P. aeruginosa* LpxC; MIC = minimum inhibitory concentration (MHK = minimale Hemmkonzentration).

## 2 Aufgabenstellung

### 2.1 Leitstrukturen und Modifikationen

Als Leitstrukturen zur Entwicklung neuer LpxC-Inhibitoren wurden sowohl das natürliche Substrat **1** als auch die potenten LpxC-Inhibitoren L-161,240 und CHIR-090 gewählt, deren Strukturelemente in einer Verbindung zusammengeführt werden sollten (Abb. 2.1.1).

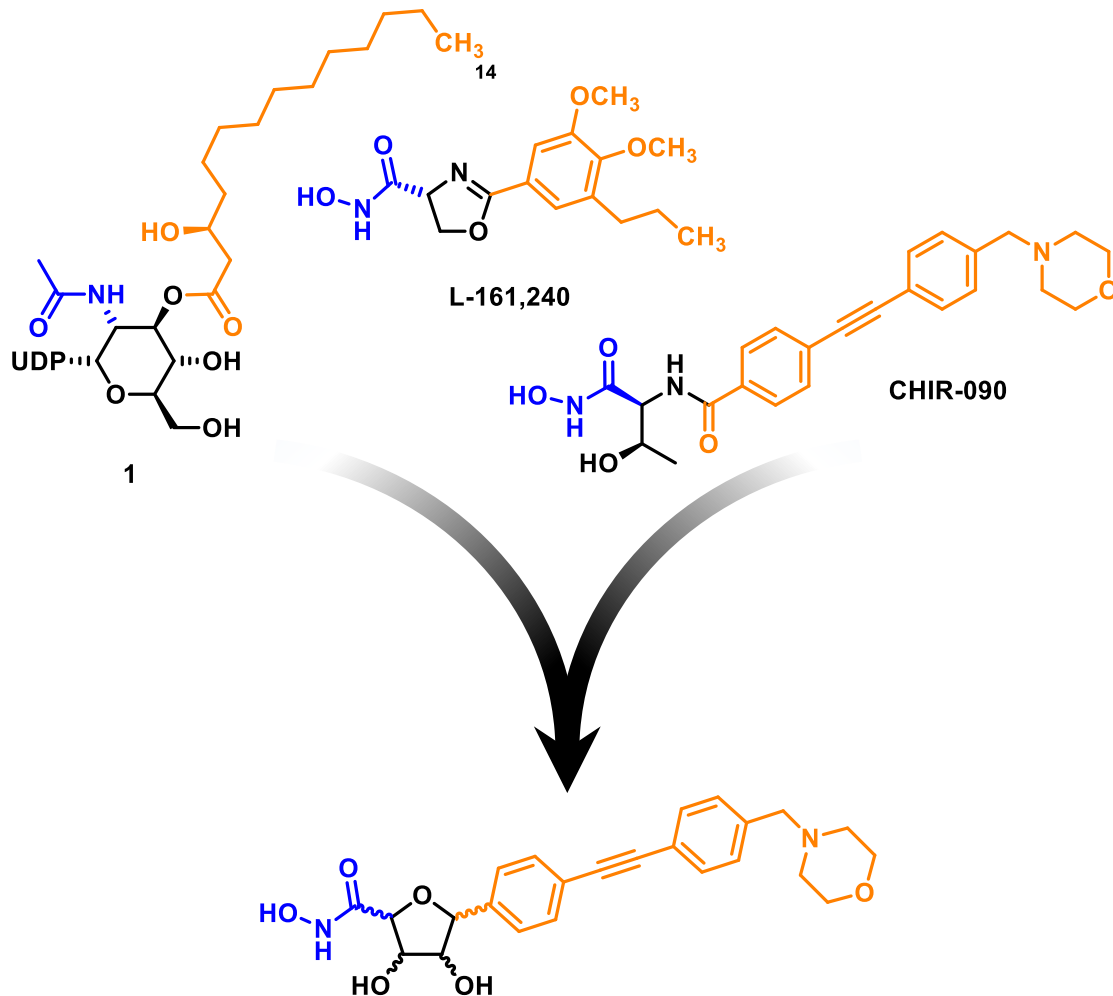


Abb. 2.1.1: C-furanosidische Hydroxamsäuren als LpxC-Inhibitoren und ihre Leitstrukturen.

Da zum einen das natürliche Substrat **1** mit Glucosamin ein Zuckerderivat als zentralen Baustein besitzt und zum anderen das Oxazolin-Derivat L-161,240 einen zentralen Fünfring aufweist, wurde als Linker ein Furanose-Zuckerbaustein gewählt. Dieser 3,4-Dihydroxytetrahydrofuran(dhTHF)-Ring sollte die Hydroxamsäure-Funktion, die lipophile Diphenylacetylen-Seitenkette sowie die Hydroxyl-Gruppe der *N*-Aroyl-L-threoninhydroxamsäure CHIR-090 in einer definierten räumlichen Anordnung zueinander fixieren. Diese konformative Restriktion der pharmakophoren Elemente sollte zur Verminderung der konformativen Freiheitsgrade und damit zur Steigerung der

Bindungsaffinität des Inhibitors am Enzym führen. Der Ersatz des Amidstickstoffs von CHIR-090 durch einen Ethersauerstoff bei den geplanten C-furanosidischen Hydroxamsäuren erschien möglich, da auch L-161,240 mit seinem Oxazolinstickstoff an entsprechender Position einen Wasserstoffbrücken-Akzeptor aufweist.

Der Arbeitskreis Holl hatte im Jahr 2012 bereits mit der Publikation von Oddo *et al.*<sup>96</sup> gezeigt, dass die Synthese von solchen 3,4-dhTHF-Derivaten, die in Position 2 eine Hydroxamsäure-Funktion und in Position 5 einen lipophilen Rest tragen, realisierbar ist.

Später fanden Müller *et al.*<sup>97</sup> heraus, dass sich bei diesen C-Furanosiden ein (Morpholinomethyl)diphenylacetylen-Baustein als lipophiler Rest optimal eignet. Die Ergebnisse von Galster *et al.*<sup>98</sup> bestätigten die Hydroxamsäure-Funktion als effektive Zn<sup>2+</sup>-bindende Gruppe. Verbindungen mit diesen Strukturmotiven zeigten die besten Resultate im Hinblick auf die antibakterielle und LpxC-inhibitorische Wirkung.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse sollten der Einfluss der absoluten Konfiguration der vier Stereozentren im THF-Ring der C-Furanoside bei ansonsten gleichbleibenden Substituenten auf die inhibitorischen Eigenschaften gegenüber LpxC und die damit verbundenen Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersucht werden. Infolge der vier Stereozentren sind 16 Stereoisomere möglich, von denen vier im Arbeitskreis Holl bereits erfolgreich synthetisiert und biologisch getestet worden waren (Abb. 2.1.2).

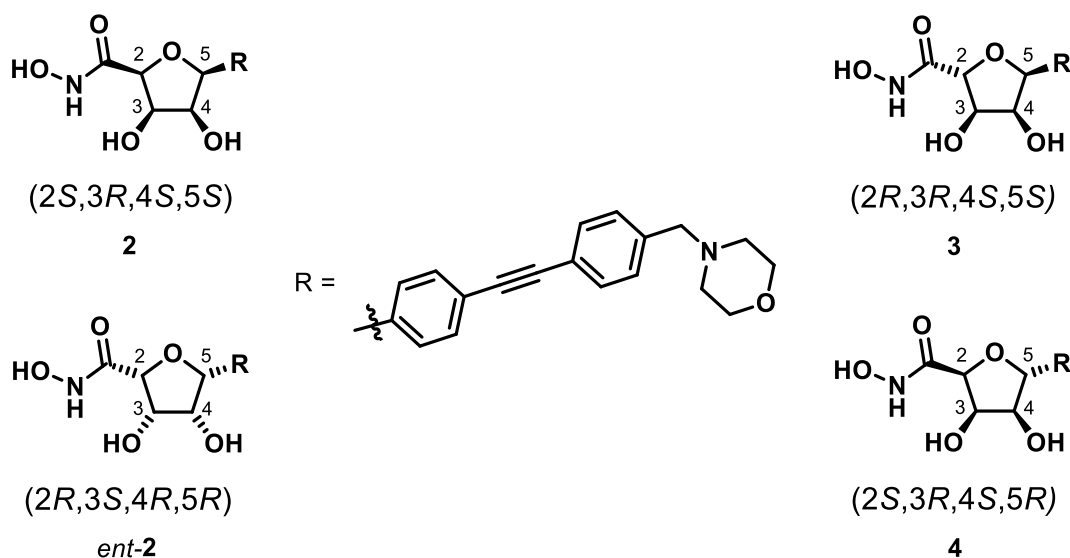


Abb. 2.1.2: Im Arbeitskreis Holl bereits synthetisierte C-furanosidische Hydroxamsäuren mit einem (Morpholinomethyl)diphenylacetylen-Rest als lipophiler Seitenkette.

Weitere noch fehlende Stereoisomere sollten im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert und im Hinblick auf die inhibitorische Aktivität gegen LpxC und die antibakterielle Wirkung gegen *E. coli* evaluiert werden.

Da sich die angestrebten C-Furanoside von Zuckern ableiten lassen, sollte sich am von der Natur vorgegebenen Chiral-Pool bedient werden, aus dem u.a. Hexosen, Pentosen bzw. deren Derivate mit der gewünschten Konfiguration geschöpft werden können, wie z.B. D-Gulono- $\gamma$ -lacton, D- und L-Ribose sowie D- und L-Xylose.

Zunächst sollte die absolute Konfiguration der Positionen 2 und 5 des THF-Rings variiert werden bei gegebener *cis*-Orientierung der beiden Hydroxyl-Gruppen in den Positionen 3 und 4. Wie Abb. 2.1.2 zu entnehmen ist, fehlte noch der Vertreter mit (2*R*,5*R*)-Konfiguration aus der Serie der (3*R*,4*S*)-dhTHF-basierten Verbindungen (**2**, **3** und **4**) mit einem (Morpholinomethyl)diphenylacetylen-Rest. Diese Verbindung (**13**) sollte ausgehend von der L-Ribose zugänglich gemacht werden (Abb. 2.1.3).

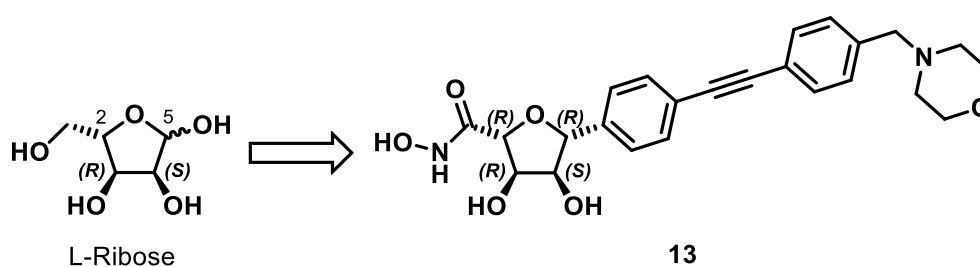


Abb. 2.1.3: Struktur des von der L-Ribose abgeleiteten, C-furanosidischen LpxC-Inhibitors **13** mit (3*R*,4*S*)-dhTHF-Ring.

D-Gulono- $\gamma$ -lacton und D-Ribose sollten als Ausgangsmaterial verwendet werden, um Hydroxamsäuren zu erhalten, die wie *ent-2* einen (3*S*,4*R*)-dhTHF-Ring aufweisen und in den Positionen 2 und 5 (2*R*,5*S*)- (*ent-4*), (2*S*,5*R*)- (*ent-3*) und (2*S*,5*S*)-konfiguriert (*ent-13*) sind (Abb. 2.1.4).

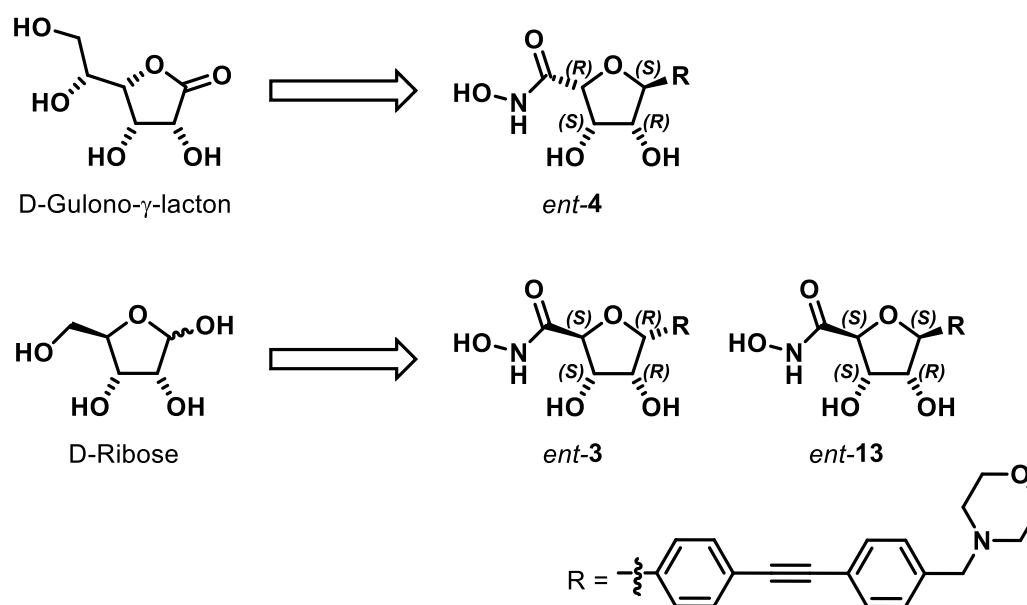




Abb. 2.1.4: Struktur der C-furanosidischen LpxC-Inhibitoren *ent-4*, *ent-3* und *ent-13* mit *cis*-ständigen OH-Gruppen und (3*S*,4*R*)-konfiguriertem dhTHF-Ring.

Zur Gewinnung der C-Furanoside mit einem *trans*-3,4-dhTHF-Ring boten sich die D-Xylose und ihr L-Enantiomer an. Aus diesen Edukten sollten die vier Stereoisomere **36**, **37**, *ent-36* und *ent-37* erhalten werden (Abb. 2.1.5).

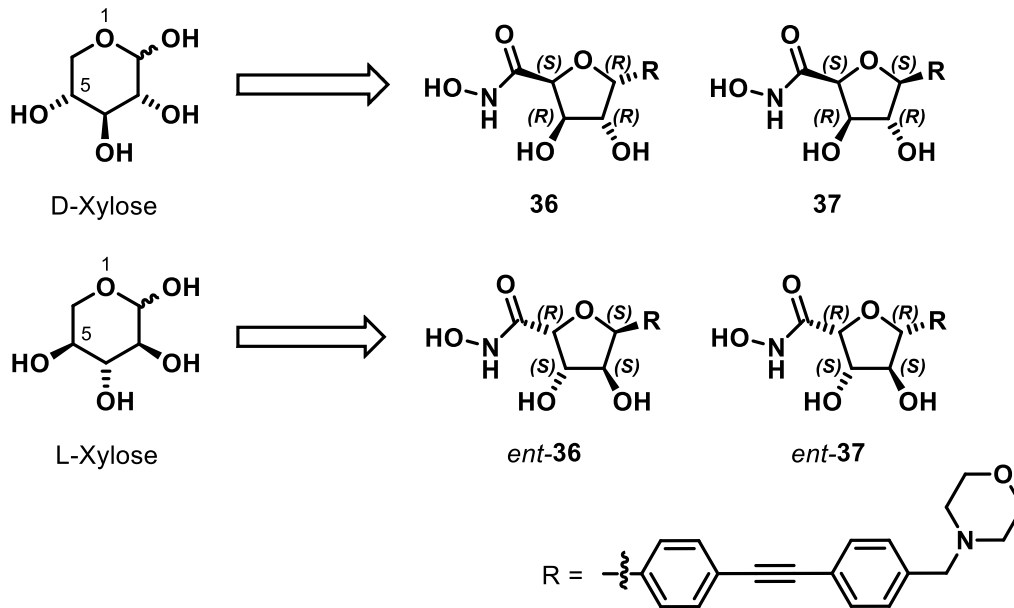


Abb. 2.1.5: Struktur der vier von der D- bzw. L-Xylose abgeleiteten C-Furanoside **36**, **37**, *ent-36* und *ent-37* mit einem *trans*-3,4-dhTHF-Ring.

Da CHIR-090 im Gegensatz zu den oben genannten Dihydroxytetrahydrofuran-Derivaten nur eine Hydroxyl-Gruppe besitzt, sollten weiterhin Monohydroxytetrahydrofuran-Derivate synthetisiert werden. Dabei sollten die dhTHF-Verbindungen in den Positionen 3 und 4 jeweils desoxygeniert und die erhaltenen mhTHF-Derivate im Hinblick auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersucht werden (Abb. 2.1.6).

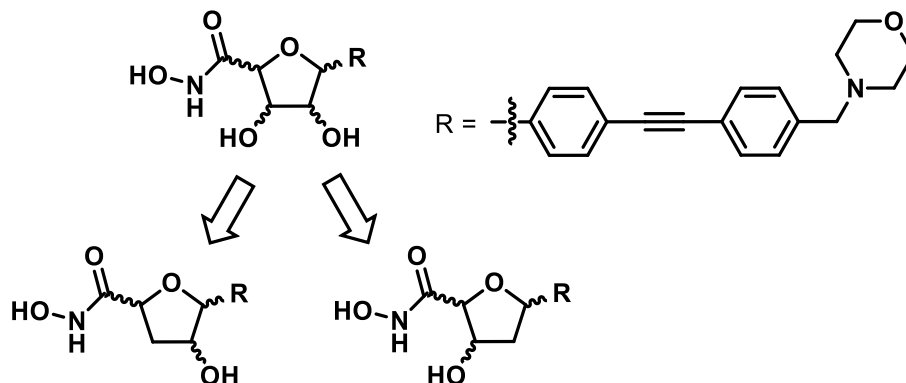


Abb. 2.1.6: Struktur der geplanten Monohydroxy-THF-Derivate.

## 2.2 Syntheseplan

Zur Gewinnung der Zielverbindungen **13** bzw. *ent-3* und *ent-13* sollten zunächst ausgehend von L- bzw. D-Ribose die entsprechenden C-Furanoside aufgebaut werden. Dazu sollte am anomeren Zentrum ein ausreichend elektrophiler Kohlenstoff erzeugt werden, an dem eine nucleophile Aryllithium-Verbindung angreifen und somit eine neue C-C-Bindung entstehen kann. Hierfür bot sich eine Swern-Oxidation an, um aus einem von der Ribose abgeleiteten Lactol Ribolacton *ent-7* herzustellen, welches an seinem Carbonyl-Kohlenstoff von einem mit *n*-BuLi umgepolten 1,4-Diodbenzol nucleophil angegriffen werden kann. Damit selektiv nur das anomere Zentrum oxidiert wird und auch das Metallorganyl nicht durch vorhandene Hydroxyl-Gruppen protoniert wird, sollten zuvor die übrigen Hydroxyl-Gruppen der Ribose durch Isopropyliden- und Silyl-Schutzgruppen geschützt werden. Das nach der C-C-Knüpfung erhaltene Hemiketal *ent-8* sollte mit Bortrifluoriddiethyletherat und Triethylsilan reduziert werden, um die beiden Anomere *ent-9* und *ent-10* zu erhalten, die für sich getrennt weiter zu den Zielverbindungen umgesetzt werden sollten. Nach Desilylierung sollte die freigelegte Hydroxymethyl-Gruppe zur Carbonsäure oxidiert und mit Methanol verestert werden. Auch die verbliebene Isopropyliden-Schutzgruppe sollte säurekatalysiert entfernt werden. Im nächsten Schritt sollte nun eine weitere C-C-Bindung aufgebaut werden, indem das C-Furanosid am Iod-substituierten Aromaten mit 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen mittels einer Sonogashira-Reaktion gekuppelt wird. Zum Schluss sollten die Methylester durch eine Aminolyse mit Hydroxylamin zu den entsprechenden Hydroxamsäuren *ent-3* und *ent-13* umgesetzt werden (Abb. 2.2.1). Die zu *ent-13* enantiomere Verbindung **13** sollte in analoger Weise ausgehend von L-Ribose hergestellt werden.

Die Zielverbindung *ent-4* sollte aus D-Gulose bzw. dem kommerziell erhältlichen D-Gulono- $\gamma$ -lacton synthetisiert werden. Für das Anomer *ent-2* (Abb. 2.2.2) wurde im Arbeitskreis Holl bereits erfolgreich eine Syntheseroute etabliert. Zur Darstellung von *ent-4* sollte jedoch der Substituent am C-glycosidisch verknüpften Aromaten variiert werden. Durch Herstellung eines phenylogenen Vollacetals sollte eine Epimerisierung am anomeren Zentrum ermöglicht und dadurch die erwünschte (S)-Konfiguration am C-5-Kohlenstoff zugänglich gemacht werden. Zunächst sollten die beiden vicinalen Diolen des D-Gulono- $\gamma$ -lactons durch Isopropyliden-Schutzgruppen geschützt werden, um dadurch die C-C-Bindungsknüpfung mit einem geeigneten C-Nucleophil durchführen zu können und die Bildung von Halbacetal **17** zu ermöglichen. Das nach Reduktion zum C-Glycosid und selektiver Entschützung resultierende Monoacetonid **18** sollte an seiner entschützten exocyclischen Glycol-Einheit durch eine Malaprade-Reaktion abgebaut, der dadurch erhaltene Aldehyd zur Carbonsäure oxidiert und diese mit Methyljodid zu **19** verestert werden.

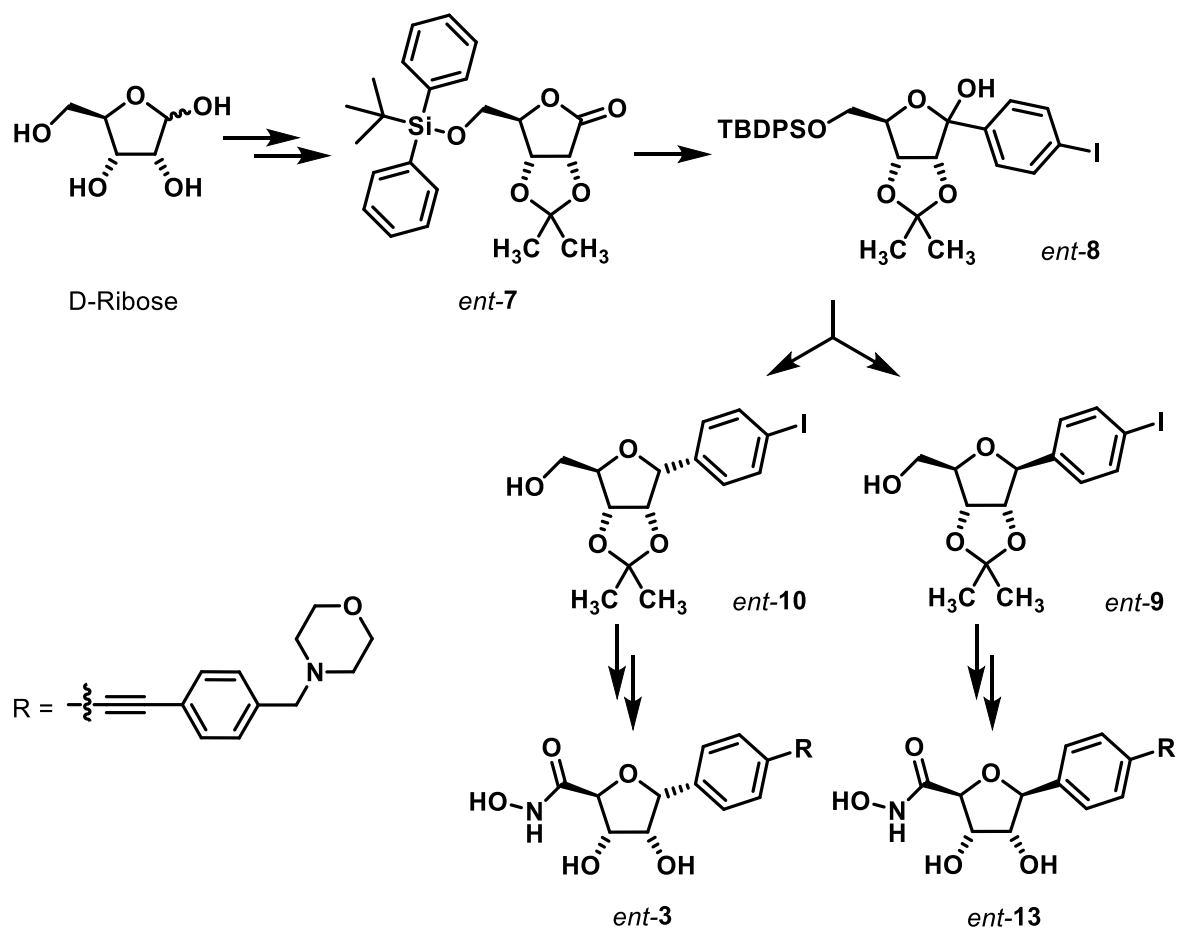


Abb. 2.2.1: Synthesepfad zur Gewinnung der C-furanosidischen LpxC-Inhibitoren *ent-3* und *ent-13* ausgehend von der D-Ribose.

Daraufhin sollte das phenyloge Vollacetal von **19** durch die Lewis-Säure Erbium(III)-triflat epimerisiert und das Anomer **20** isoliert werden. Zur Durchführung der Sonogashira-Kupplung mit 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen sollte der Phenylether hydrogenolytisch debenzilyliert und das so erhaltene Phenol zu **23** trifliert werden. Die Aminolyse mit Hydroxylamin sollte die angestrebte Hydroxamsäure *ent-4* ergeben (Abb. 2.2.2).

Die Herstellung der LpxC-Inhibitoren **36**, **37**, *ent-36* und *ent-37* mit einem *trans*-3,4-dhTHF-Ring erfordert ein anderes als das oben beschriebene Schutzgruppen-Konzept, da der Einsatz von Isopropyliden-Schutzgruppen aufgrund der Stereochemie nicht mehr greift. Acetonide von vicinalen *trans*-Diolen sind nicht möglich. Deshalb sollten D- bzw. L-Xylose zunächst in einer wässrig-alkalischen Bromlösung am anomeren Kohlenstoff zum entsprechenden Xylonolacton oxidiert und daraufhin die 3-OH- und 5-OH-Gruppen mit Benzaldehyd zu einem Benzylidenacetal geschützt werden. Die verbliebene 2-OH-Gruppe darf bei Reaktion mit 4-Iodphenyllithium nicht stören und sollte deshalb im nächsten Schritt mit Chlormethylmethylether MOM-geschützt werden.

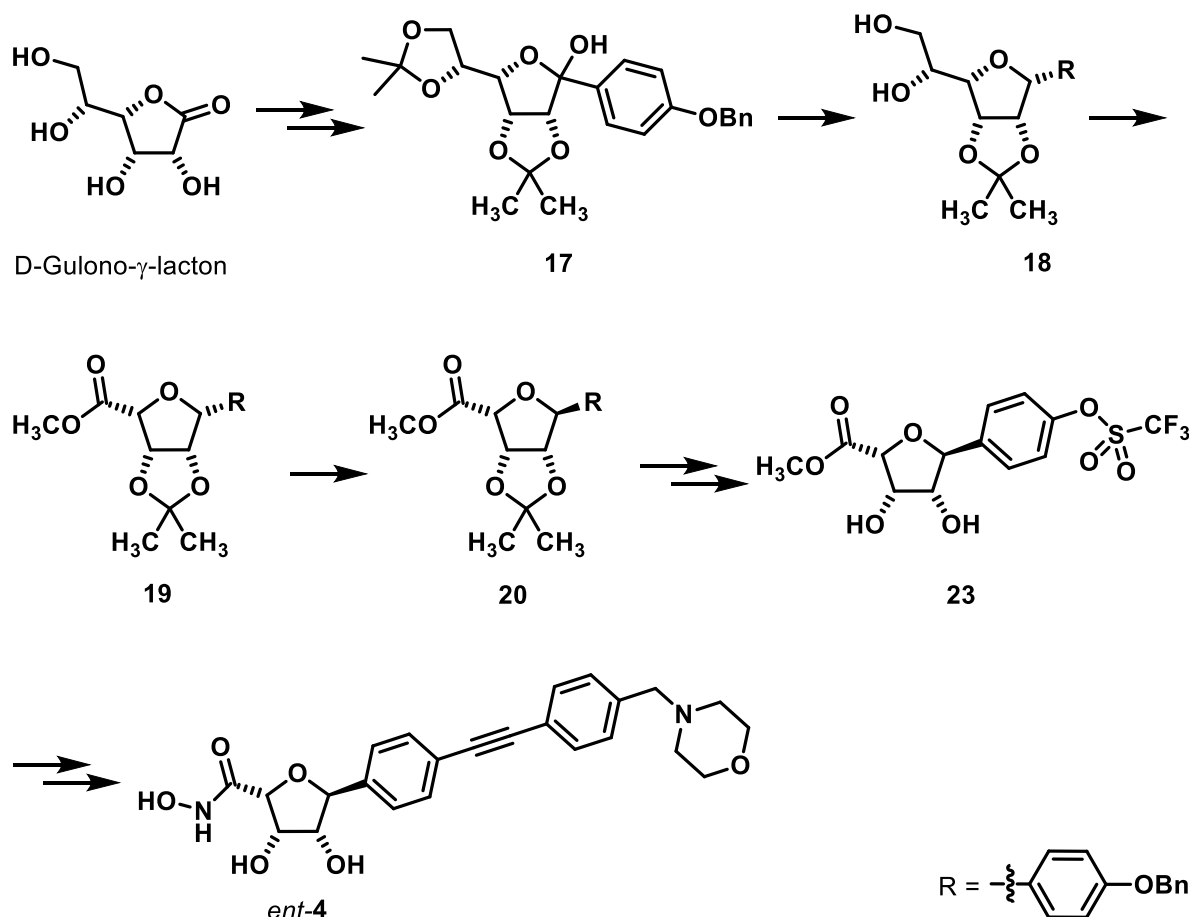


Abb. 2.2.2: Synthesepfad zur Herstellung des C-furanosidischen LpxC-Inhibitors *ent-4* aus D-Gulono- $\gamma$ -lacton.

Das aus Lacton **26** durch Umsetzung mit 4-Iodphenyllithium entstehende Hemiketal **27** sollte analog zu den weiter oben beschriebenen Syntheserouten zu den beiden Anomeren **28** und **29** reduziert werden. Weitere Schritte wie die selektive Oxidation der durch Entschützung erhaltenen Hydroxymethyl-Gruppe sowie die anschließende Veresterung, die Sonogashira-Kupplung mit 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen und die abschließende Aminolyse des Methylrestes mit Hydroxylamin sollten zu den Zielmolekülen **36** und **37** führen (Abb. 2.2.3). Die entsprechenden Enantiomere *ent-36* und *ent-37* sollten auf analoge Weise aus der L-Xylose gewonnen werden.

Untersuchungen zum Einfluss der Stereochemie auf die LpxC-inhibitorische sowie die antibakterielle Aktivität sollten außerdem auch bei C-furanosidischen LpxC-Inhibitoren mit nur einer Hydroxyl-Gruppe am Tetrahydrofuran-Ring durchgeführt werden. Zur Synthese solcher Monohydroxytetrahydrofuran(mhTHF)-Derivate sollten zunächst die Intermediate *ent-9* und *ent-10* (Abb. 2.2.1) aus der D-Ribose-Reihe bzw. ihre Enantiomere **9** und **10** aus der L-Ribose-Reihe säurekatalytisch entschützt werden. Eine der beiden freigelegten OH-Gruppen sollte jeweils durch Tosylierung in eine gute Abgangsgruppe überführt werden. Die in einer

anschließenden Desoxygenierung erzeugten Produkte sollten danach durch Oxidation, Veresterung, Sonogashira-Kupplung und abschließende Aminolyse mit Hydroxylamin in die entsprechenden Hydroxamsäuren überführt werden (Abb. 2.2.4).

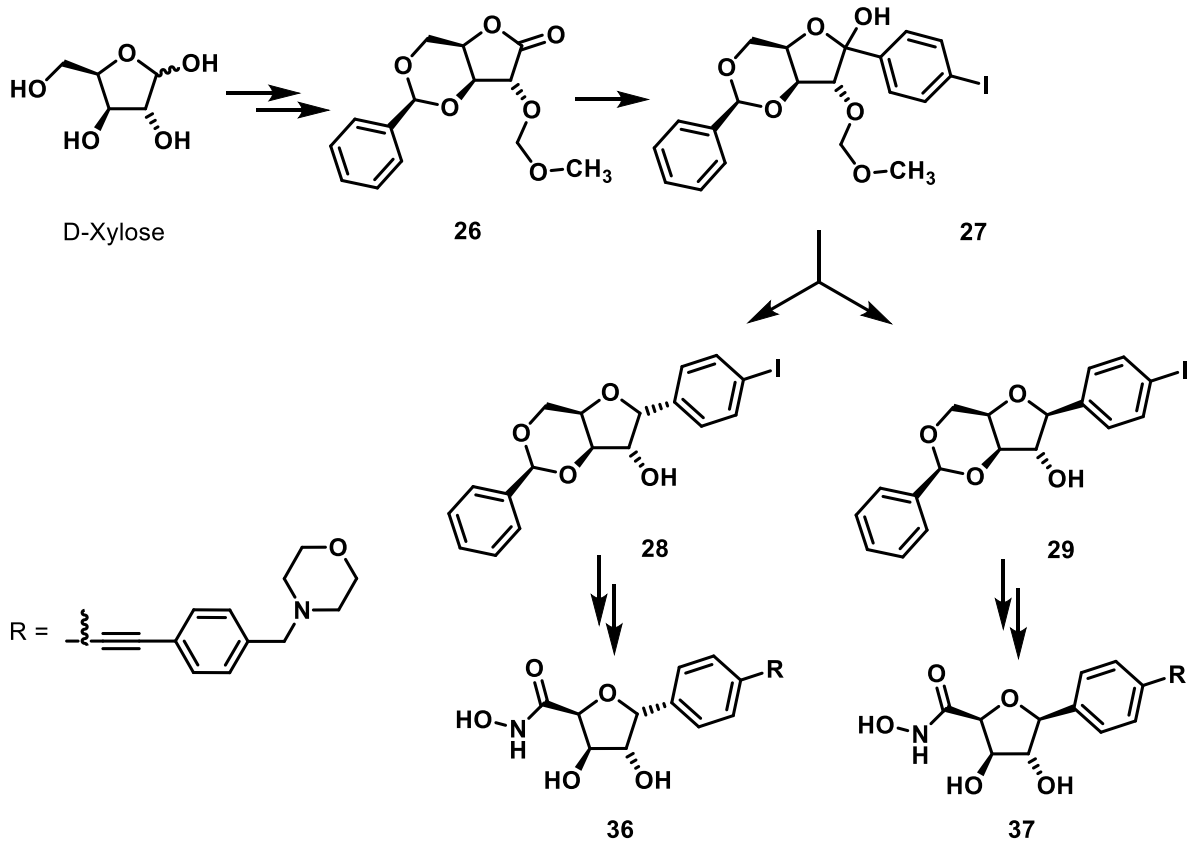


Abb. 2.2.3: Synthesepfad zur Darstellung der C-furanosidischen LpxC-Inhibitoren **36** und **37** mit einem *trans*-3,4-dhTHF-Ring aus D-Xylose.

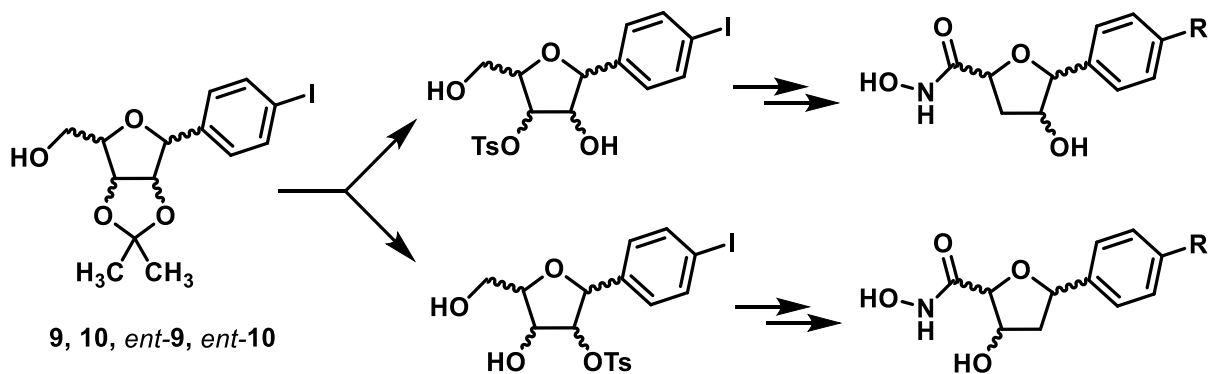


Abb. 2.2.4: Synthesepfad zur Erzeugung der C-furanosidischen LpxC-Inhibitoren mit mhTHF-Struktur.

### 3 Synthese

#### 3.1 Synthese der (3*R*,4*S*)-konfigurierten Hydroxamsäure **13**

Die angestrebte Hydroxamsäure **13** mit 3,4-*cis*-dhTHF-Struktur wurde ausgehend von der L-Ribose hergestellt. Da zunächst aus der L-Ribose mittels einer Swern-Oxidation ein Ribolacton hergestellt werden sollte, mussten alle Hydroxyl-Gruppen, bis auf die am anomeren Zentrum, geschützt werden (Abb. 3.1.1).

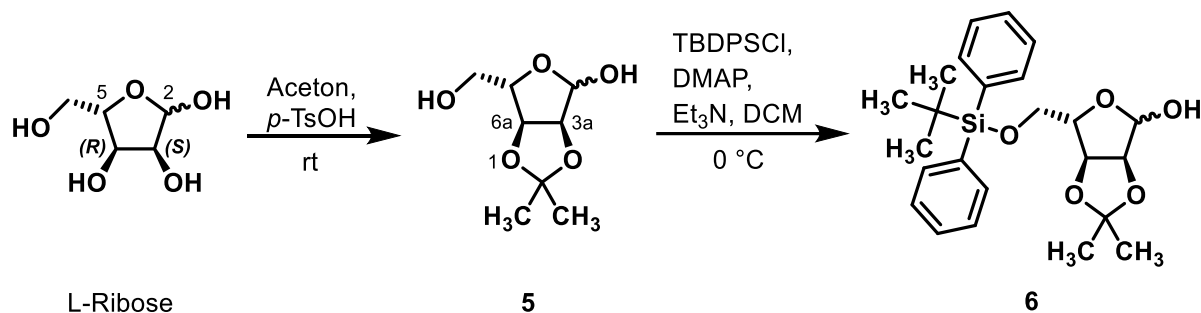


Abb. 3.1.1: Einführen von Schutzgruppen bei L-Ribose vor der Swern-Oxidation.

Die L-Ribofuranose wurde dazu säurekatalysiert an den beiden *cis*-ständigen vicinalen Hydroxyl-Gruppen des THF-Rings Isopropyliden-geschützt, um Acetonid **5** zu erhalten.<sup>99</sup> Als Katalysator können sowohl organische Säuren, wie *p*-Toluensulfonsäure, als auch anorganische, wie die Schwefelsäure, benutzt werden<sup>100</sup>. Entgegen der Angaben in der Literatur<sup>100</sup> konnte nach einer Reaktionszeit von 2 h in Anwesenheit von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> als Katalysator nur eine Ausbeute von 54 % erzielt werden, während mit *p*-Toluensulfonsäure nach Rühren über Nacht **5** in einer Ausbeute von 82 % erhalten wurde (Tab. 3.1.1).

Tab. 3.1.1: Vergleich der Ausbeuten an **5** bei Einsatz unterschiedlicher Katalysatoren und Variation der Reaktionszeiten.

Katalysator	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
<i>p</i> -TsOH	12	82
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	54

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die beiden charakteristischen Singulets für die Protonen der beiden Methylgruppen des Acetonids mit einer Intensität von je 3H bei 1.24 und 1.36 ppm zu erkennen.

Im nächsten Schritt wurde Silylether **6** nach dem Konzept der orthogonalen Schutzgruppen hergestellt. So wurde durch Umsetzung mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid in Gegenwart von 4-

Dimethylaminopyridin die Hydroxymethyl-Gruppe von **5** TBDPS-geschützt<sup>99</sup>. Silylether **6** konnte in einer Ausbeute von 83 % erhalten werden.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6** zeigt die 9 Protonen des *tert*-Butyl-Substituenten der erfolgreich übertragenen TBDPS-Schutzgruppe als Singulett bei 1.01 ppm.

Im nächsten Schritt sollte das Lactol **6** mittels einer Swern-Oxidation in das Lacton **7** überführt werden (Abb. 3.1.2).

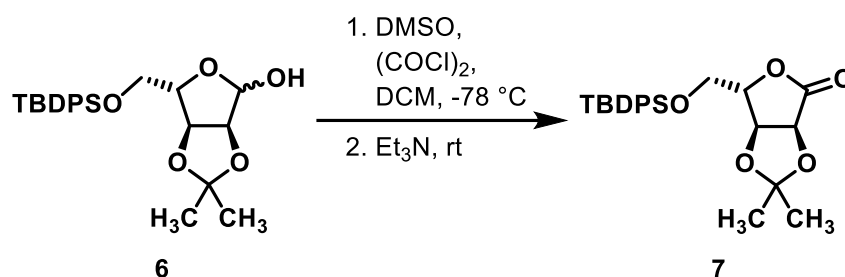


Abb. 3.1.2: Synthese des L-Ribolactons **7** durch Swern-Oxidation.

Bei einer Swern-Oxidation wird DMSO von starken Elektrophilen wie Säurehalogeniden – am besten geeignet ist Oxalylchlorid – zum Dimethylsulfoniumchlorid aktiviert und dient in dieser Form als das eigentliche Oxidationsmittel für primäre und sekundäre Alkohole, die in Aldehyde bzw. Ketone überführt werden. Nach nucleophilem Angriff des Alkohols am Dimethylsulfonium-Ion entsteht ein Alkoxysulfonium-Salz. Durch Zugabe von Triethylamin als Base, die an der dem Schwefel-Atom benachbarten Methyl-Gruppe ein Proton abstrahiert, entsteht ein Schwefel-Ylid, welches in eine Carbonyl-Verbindung und übelriechendes Dimethylsulfid zerfällt (Abb. 3.1.3). Da bei der Bildung des Dimethylsulfoniumchlorids Kohlenmonoxid und Kohlendioxid freigesetzt werden, ist bei Ansätzen mit Einwaagen der Edukte im zweistelligen Grammbereich aufgrund der heftigen Gasentwicklung äußerste Vorsicht geboten und für einen Druckausgleich zu sorgen! Das Mischen von DMSO und Oxalylchlorid sollte sehr langsam und bei tiefer Temperatur (-78 °C) erfolgen, um die Stabilität des Dimethylsulfoniumions zu gewährleisten und Nebenreaktionen zu vermeiden<sup>96, 101</sup>.

Die mit Lactol **6** durchgeführte Swern-Oxidation lieferte Lacton **7** in einer Ausbeute von 82 %.

Die erfolgreiche Synthese des Ribolactons erkennt man im IR-Spektrum von **7** an der typischen Carbonyl-Bande bei 1781 cm<sup>-1</sup> und der nicht mehr vorhandenen Absorptionsbande für die OH-Gruppe von Lactol **6** bei 3427 cm<sup>-1</sup>.

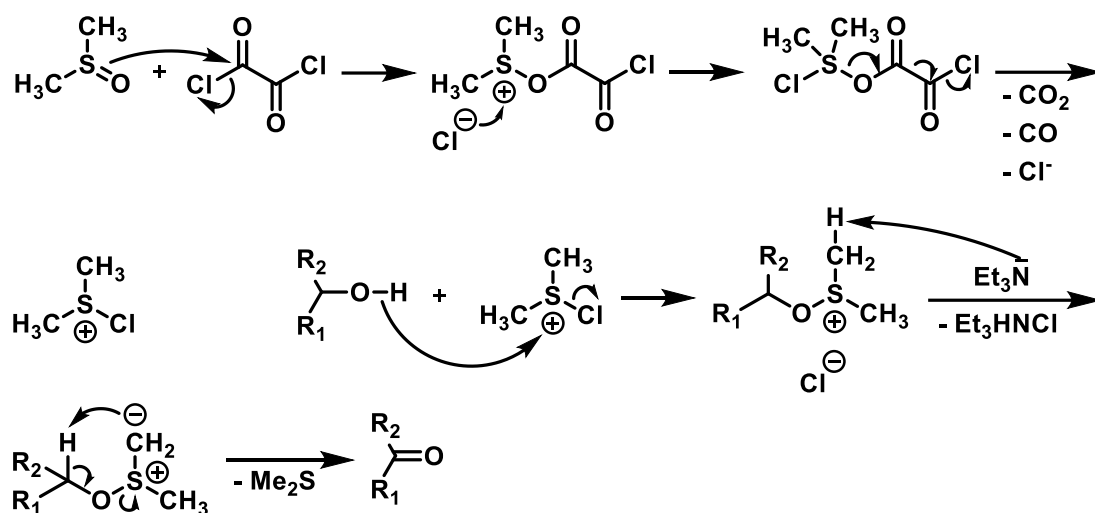


Abb. 3.1.3: Mechanismus der Swern-Oxidation von primären und sekundären Alkoholen zu Aldehyden bzw. Ketonen.

Das so erzeugte Ribolacton wurde im folgenden Schritt einem nucleophilen Angriff durch ein mit *n*-BuLi umgepoltes 1,4-Diiodbenzol unterworfen (Abb. 3.1.4)<sup>96, 97, 102</sup>. Letzteres wurde in 2,3-fachem Überschuss eingesetzt, um einen doppelten Halogen-Metall-Austausch zu vermeiden. Das in einer Ausbeute von 91 % erhaltene Produkt **8** liegt laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur in Form eines der beiden möglichen anomeren Halbacetale vor, worauf der einfache Signalsatz aller Protonen - einschließlich des Signals für das Proton der Hydroxyl-Gruppe als Singulett bei 6.62 ppm - hindeutet. Dagegen erkennt man im HPLC-Chromatogramm einen weiteren kleineren Peak an der Basis des Hauptpeaks, welcher jedoch keine Verunreinigung darstellt, sondern das andere Anomer bzw. die offenkettige Form der Verbindung. Dieses unterschiedliche Verhalten rührt von der unterschiedlichen Lösungsumgebung her: DMSO-d<sub>6</sub> bei der <sup>1</sup>H-NMR-Messung und ein mit TFA angesäuertes Acetonitril-Wasser-Gemisch bei der HPLC-Methode.

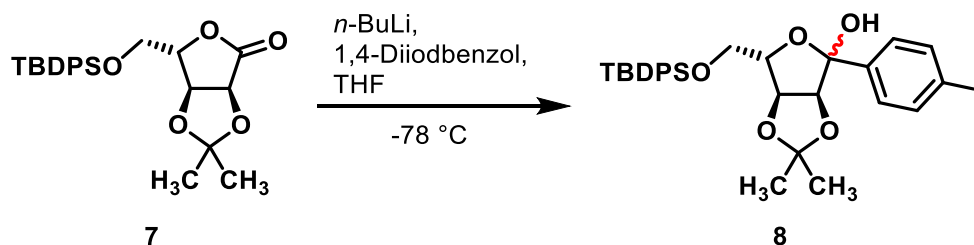


Abb. 3.1.4: Synthese von Hemiketal **8**.

Der kleinere Peak war durch mehrere hintereinandergeschaltete Trennvorgänge an NP- und RP-Phasen nicht isolierbar, was ein weiteres Indiz dafür ist, dass es sich hierbei um das



andere Anomer bzw. die offenkettige Form der Verbindung handelt, welche sich in einem rasch einstellenden Gleichgewicht mit dem Haupt-Anomer befinden.

Charakteristisch für das Hemiketal **8** sind neben dem Singulett für das Proton der Hydroxyl-Gruppe bei 6.62 ppm die Signale für die vier neu hinzugekommenen Protonen des 4-Iodphenyl Restes im aromatischen Bereich des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums.

Das Hemiketal **8** wurde in der Folge mithilfe von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  als Lewis-Säure und Triethylsilan als Hydrid-Donor reduziert, um die entsprechenden C-Furanoside zu erhalten (Abb. 3.1.5)<sup>103</sup>. Die Reduktion verlief nicht mit hoher Stereoselektivität, weshalb beide anomeren C-Furanoside erhalten wurden.

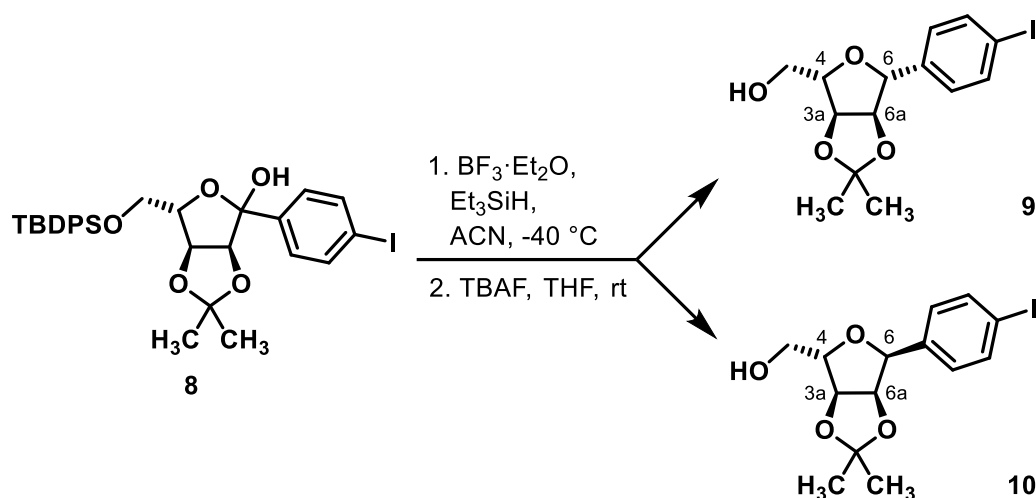


Abb. 3.1.5: Synthese der anomeren C-Furanoside **9** und **10**.

Nach Aufarbeitung wurde im zweiten Schritt der Reaktion die Silylschutzgruppe mit TBAF entfernt. Wie die Literatur angibt<sup>96</sup>, kann die Lewis-Säure auch zu einer partiellen Spaltung des Acetonids führen, was ein erneutes Schützen notwendig machen würde. Dieses Phänomen ist bei der vorliegenden Synthese jedoch nicht beobachtet worden. Die säulenchromatographische Trennung der beiden Anomere war möglich. So konnte **9** in einer Ausbeute von 35 % und **10** in einer Ausbeute von 17 % erhalten werden, was zeigt, dass die beiden Anomere bei der Reduktion im Verhältnis 2:1 gebildet werden. Vollständige Stereoselektivität kann hier nicht erreicht werden, da keine der beiden Seiten des THF-Rings durch sterische Hinderung deutlich stärker abgeschirmt ist als die andere. Der Siloxymethyl-Substituent steht *trans* zu den übrigen Substituenten am Ring, sodass nach Entfernung der Hydroxyl-Gruppe am anomeren Zentrum durch die Elektronenmangelverbindung Bortrifluorid und Entstehung eines planaren Carbenium-Ions das Hydridion sowohl von der *Si*- als auch von der *Re*-Seite angreifen kann, was beide Anomere entstehen lässt<sup>96, 103</sup>.

Die gelungene Desilylierung erkennt man in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bei beiden Anomeren am Triplett für das OH-Proton der Hydroxymethyl-Gruppe bei 4.94 ppm. Das neu eingeführte Proton am anomeren Zentrum (6-H) ergibt im Fall von **9** ein Dublett bei 4.70 ppm ( $^3J_{6\text{-H},6\text{a-H}} = 5.4$  Hz) und im Fall von **10** ein Dublett bei 5.04 ppm ( $^3J_{6\text{-H},6\text{a-H}} = 3.3$  Hz). Nicht nur die unterschiedliche chemische Verschiebung des Signals von 6-H, sondern auch die unterschiedlichen Kopplungskonstanten belegen, dass die stereochemischen Verhältnisse am anomeren Kohlenstoff bei beiden Verbindungen verschieden sind. Mithilfe von NOESY-Experimenten konnte die absolute Konfiguration am anomeren Zentrum der beiden C-Furanoside bestimmt werden. Im Falle von **9** wurde mit der Resonanzfrequenz von 6-H (4.70 ppm) eingestrahlt, wobei eine Signalverstärkung von 4-H (3.96 – 4.01 ppm) beobachtet wurde. Dies deutet darauf hin, dass beide Protonen *cis* zueinander stehen. Beim Anomer **10** wurde bei Einstrahlung der Resonanzfrequenz von 6-H (5.04 ppm) eine Signalverstärkung von 3a-H und 6a-H (4.77 – 4.83 ppm) beobachtet, was eine *trans*-Orientierung von 6-H und 4-H belegt. Somit war es eindeutig, dass die absolute Konfiguration am anomeren Zentrum bei **9** (6*R*) und bei **10** (6*S*) ist.

Da im Arbeitskreis Holl Hannes Müller im Rahmen seiner Doktorarbeit bereits die Hydroxamsäure **3**, die aus dem C-Furanosid **10** bzw. seiner entschützten Form **50** erhältlich ist, synthetisiert hat, wurde zunächst nur mit dem Anomer **9** weitergearbeitet.

So wurde im nächsten Schritt die Hydroxymethyl-Gruppe von **9** gemäß eines bereits im Arbeitskreis Holl etablierten Protokolls mit TEMPO in Gegenwart von BAIB<sup>104</sup> zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert, die daraufhin mit Methanol verestert wurde. Auf diese Weise konnte Ester **11** in einer Ausbeute von 75 % erhalten werden (Abb. 3.1.6).

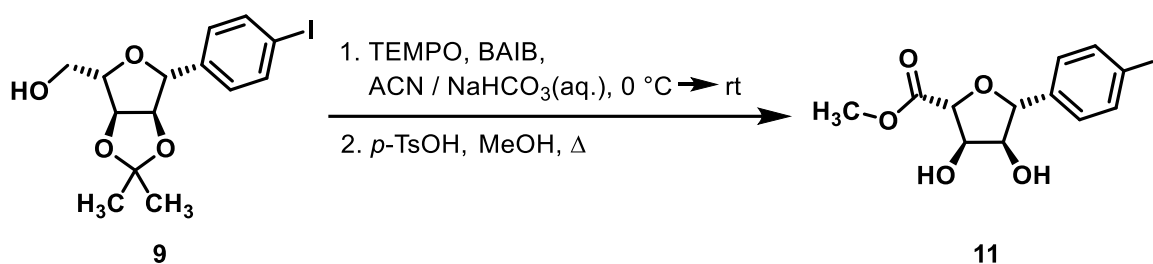


Abb. 3.1.6: Synthese von Ester **11**.

Die Vorteile dieser Oxidationsmethode liegen in den milden und schonenden Reaktionsbedingungen und damit ihrer hohen Toleranz für andere funktionelle Gruppen, im Verzicht auf den Einsatz von toxischen Schwermetallverbindungen wie Kaliumpermanganat und Chrom(VI)-oxid und in den guten Ausbeuten. Der Mechanismus der Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden mit TEMPO und seinem Cooxidans BAIB ist in Abb. 3.1.7 dargestellt. Die Oxidation der entsprechenden Aldehyd-Hydrate zu Carbonsäuren verläuft analog.

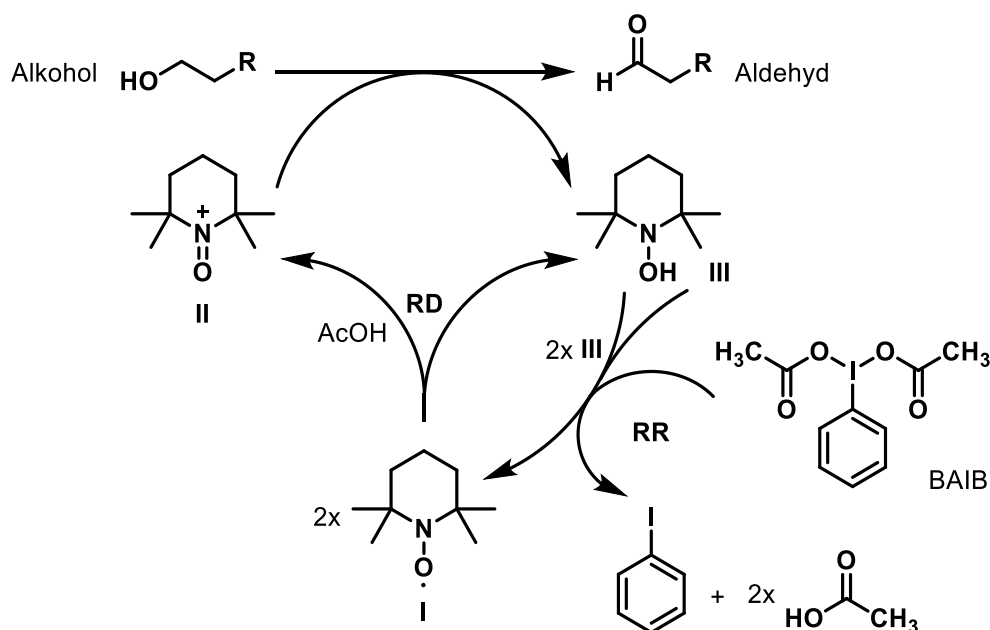


Abb. 3.1.7: Mechanismus der Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden mithilfe von TEMPO und BAIB. **I** TEMPO-Radikal; **II** Oxoammonium-Salz; **III** Hydroxylamin; **RD** – radikalische Disproportionierung; **RR** – radikalische Regeneration. Mod. nach De Mico *et al.*<sup>105</sup>.

Das eigentliche Oxidans für den Alkohol ist das Oxoammonium-Salz **II**. Dieses entsteht zusammen mit Hydroxylamin **III** durch radikalische Disproportionierung (**RD**) aus zwei Molekülen des TEMPO-Radikals **I**. Katalysiert wird dieser Prozess durch Essigsäure, welche aus BAIB freigesetzt wird. Darüber hinaus dient BAIB als Cooxidans und bildet bei der radikalischen Regeneration (**RR**) das TEMPO-Radikal **I** oxidativ aus Hydroxylamin **III**<sup>105, 106</sup>. Läuft die Reaktion in einer Mischung aus ACN und einer gepufferten wässrigen Lösung ab, wird der gebildete Aldehyd weiter zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert.

Die Veresterung der so erhaltenen Carbonsäure mit Methanol führte aufgrund des sauren Milieus gleichzeitig auch zur erwünschten Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe.

Die erhaltene Verbindung **11** zeigt im IR-Spektrum eine charakteristische Carbonyl-Bande bei 1733 cm<sup>-1</sup>. Die Signale für die Protonen der Hydroxymethyl-Gruppe von **9** bei 4.94 ppm und bei 3.49 – 3.60 ppm fehlen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **11**. Stattdessen findet sich bei 3.71 ppm ein Singulett für die drei Protonen der Methyl-Gruppe des Esters. Die Protonen der durch die Entschützung freigelegten Hydroxyl-Gruppen ergeben jeweils ein Dublett bei 5.26 ppm (4-OH) bzw. bei 5.62 ppm (3-OH).

Im Anschluss sollte auf der anderen Seite des Moleküls durch Knüpfen einer weiteren C-C-Bindung die lipophile Seitenkette aufgebaut werden. Dazu wurde das zuvor synthetisierte 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen<sup>96</sup> (**76**) als terminales Alkin mit dem Iod-substituierten Phenylring von **11** unter Sonogashira-Bedingungen gekuppelt (Abb. 3.1.8)<sup>107</sup>.

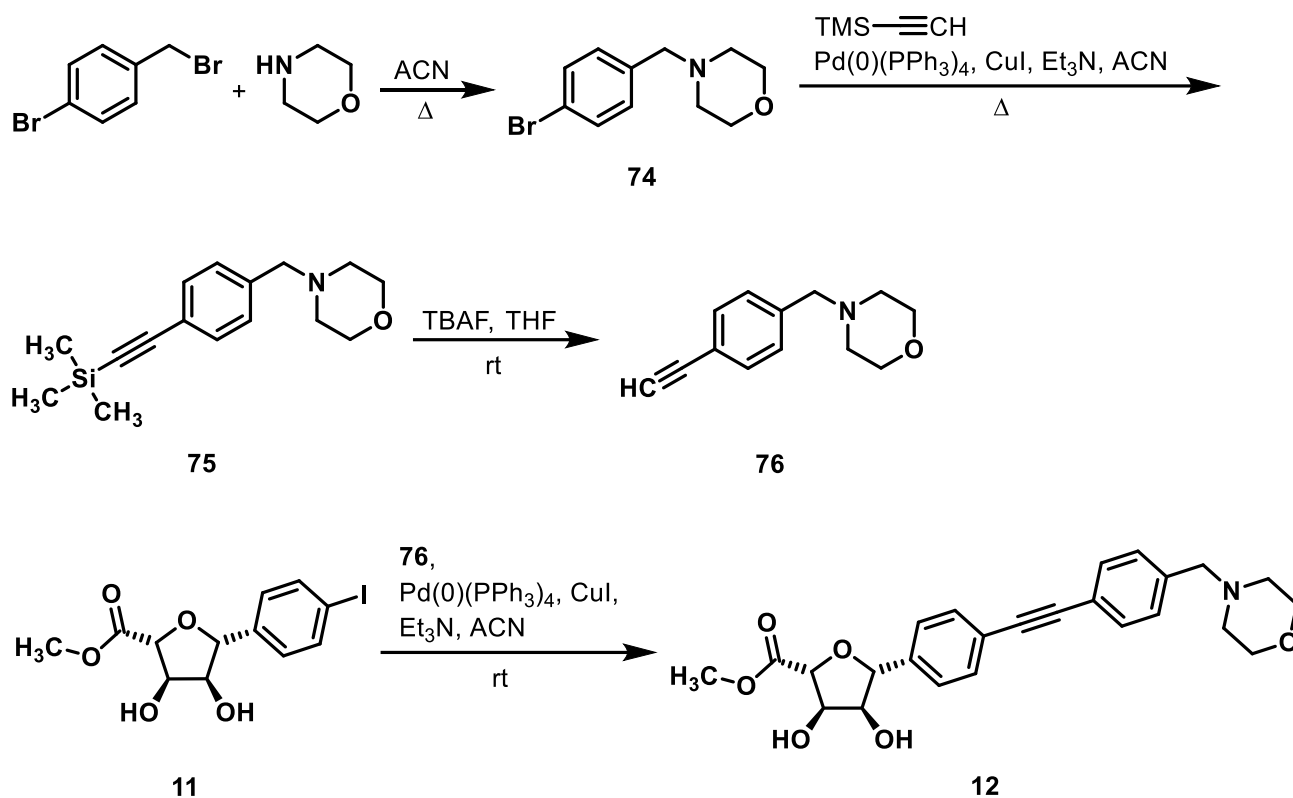


Abb. 3.1.8: Synthese des terminalen Alkins **76** und seine Verknüpfung mit C-Furanosid **11** zu Diphenylacetylen-Derivat **12**.

Die Sonogashira-Kupplung gehört wie beispielsweise die Stille-, Suzuki-, Heck- oder Negishi-Kupplung zu den metallorganischen Kreuzkupplungsreaktionen (Abb. 3.1.9). Bei der Sonogashira-Reaktion werden terminale Alkine mit Vinyl- bzw. Arylhalogeniden unter Bildung einer  $\text{sp}^2$ - $\text{sp}$ -Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindung verknüpft. Hierbei reagiert im ersten Schritt des katalytischen Zyklus der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) in einer oxidativen Addition mit dem Arylhalogenid, wodurch ein Pd(II)-Komplex entsteht. Nun wird von dem im zweiten katalytischen Zyklus gebildeten Kupferacetylid der organische Ligand im Rahmen einer Transmetallierung auf den Pd(II)-Komplex übertragen, wodurch der Cokatalysator Kupfer(I)-iodid regeneriert wird. In der Folge erfährt der Pd(II)-Komplex eine *trans/cis*-Isomerisierung, sodass die beiden organischen Liganden auf einer Seite stehen. Im nächsten Schritt, der reduktiven Eliminierung, wird die neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung geknüpft und der Palladium(0)-Katalysator regeneriert. Man geht davon aus, dass im Kupfer-Zyklus das terminale Alkin erst nach vorangegangener Bindungslockerung durch Polarisierung im  $\pi$ -Alkin-Kupfer-Komplex durch die relativ schwache Base Triethylamin zum Acetylid deprotoniert wird<sup>107</sup>. Neuere computerchemische Berechnungen postulieren neben dem bislang angenommenen neutralen Kupferacetylid eine durch Iodid koordinierte anionische Form, da deren freie Gibbs Enthalpie größer ist und dadurch ihre Bildung sowohl kinetisch als auch thermodynamisch stärker begünstigt ist<sup>108</sup>.

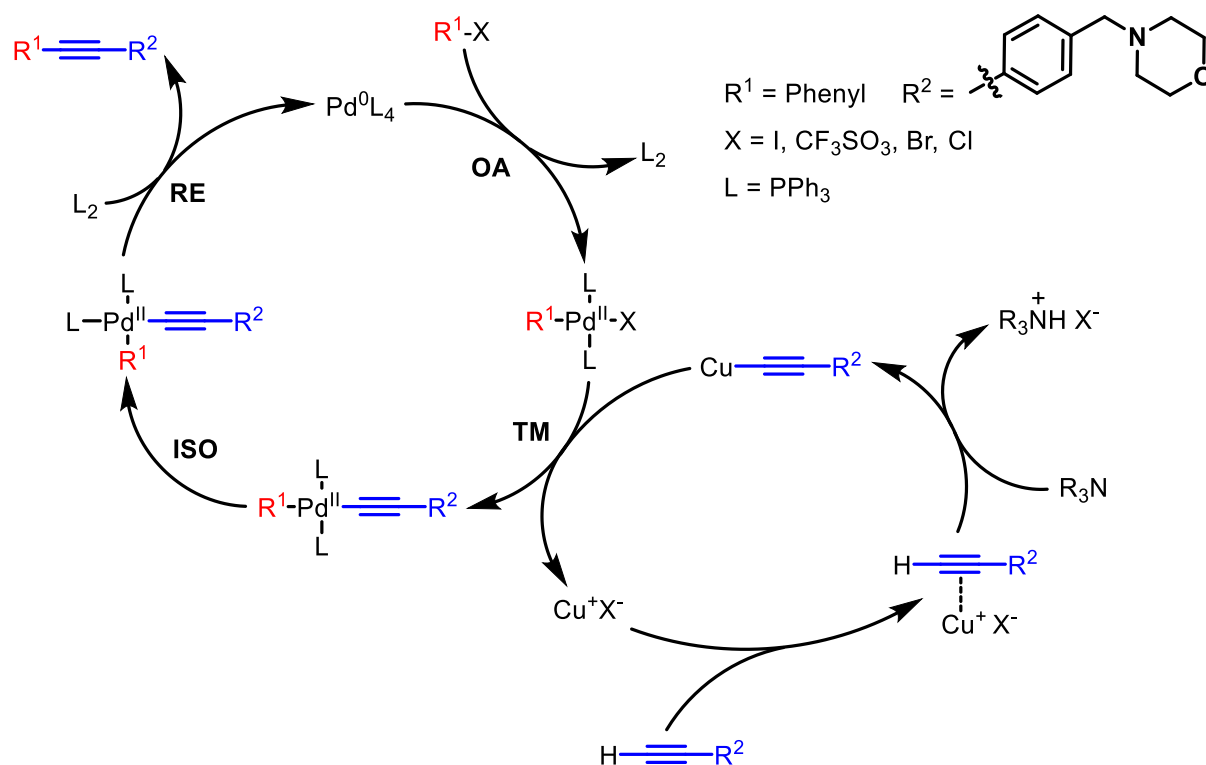


Abb. 3.1.9: Mechanismus der Sonogashira-Kreuzkupplung, aufgeteilt in den Palladium- und den Kupferzyklus. OA (oxidative Addition); TM (Transmetallierung); ISO (*trans/cis*-Isomerisierung); RE (reduktive Eliminierung).

Eine Nebenreaktion der Sonogashira-Kupplung ist die Glaser-Kupplung, bei der zwei terminale Alkine oxidativ miteinander zu einem Diin gekuppelt werden. Dies kann die eigentlich guten Ausbeuten des erwünschten Sonogashira-Produkts deutlich mindern. Deshalb sollte beim Hinzutropfen des (Morpholinomethyl)phenylacetylen darauf geachtet werden, dass dies unter Luftausschluss (Stickstoffatmosphäre) langsam über eine halbe Stunde passiert und die Reaktionslösung sehr schnell gerührt wird. Dadurch werden hohe Konzentrationen des Alkins an der Eintropfstelle vermieden und eine Reaktion zum Homodimer des Alkins wird verhindert.

Unter diesen Bedingungen konnte Diphenylacetylen **12** in einer Ausbeute von 55 % erhalten werden. Dies liegt für diese Art der Reaktion eher im unteren Bereich, da sich die Ausbeuten bei den anderen Stereoisomeren üblicherweise zwischen 70 und 90 % bewegen.

Die erfolgreiche Synthese von **12** erkennt man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung an den Signalen für die vier neu hinzugekommenen Protonen im aromatischen Bereich, den beiden Multipletts für je vier Protonen des Morpholin-Rings bei 2.30 – 2.42 ppm und bei 3.55 – 3.61 ppm sowie dem Singulett bei 3.49 ppm für die Protonen der benzylichen Methylen-Gruppe.

Im letzten Schritt wurde durch Zugabe von Natriummethanolat und Hydroxylamin-HCl zu einer Lösung von Ester **12** in Methanol Hydroxamsäure **13** in einer Ausbeute von 23 % erhalten

(Abb. 3.1.10)<sup>96</sup>. In ihrem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum fehlt das Singulett für die Protonen der Methylgruppe des Esters, was auf eine erfolgreiche Aminolyse hindeutet. Die Carbonyl-Gruppe zeigt im IR-Spektrum die Absorptionsbande für ihre Valenzschwingung bei 1661 cm<sup>-1</sup>.

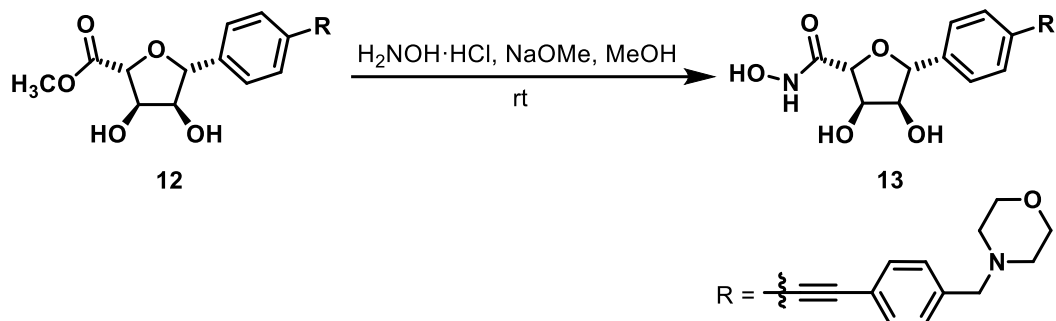


Abb. 3.1.10: Darstellung von Hydroxamsäure **13** aus Methylester **12** durch eine Aminolyse mit Hydroxylamin.

### 3.1.1 Synthese von Intermediat **9** aus D-Mannose – ein Vergleich der Syntheserouten

C-Furanosid **9** als ein zentrales Intermediat der oben beschriebenen Syntheseroute wurde im Arbeitskreis Holl zuvor auch von Hannes Müller im Rahmen seiner Doktorarbeit<sup>109</sup> auf einem anderen Weg hergestellt. Interessant ist hier ein Vergleich der beiden Syntheserouten im Hinblick auf die Anzahl der Schritte und die Gesamtausbeute. Abb. 3.1.1.1 zeigt die Synthese von **9** ausgehend von D-Mannose.

Zunächst wurde die D-Mannose in Gegenwart von Iod als Katalysator mithilfe von Aceton Isopropyliden-geschützt<sup>110</sup> (**57**) und daraufhin mittels Swern-Oxidation zum Mannonolacton umgesetzt (**58**). Stereo-inversion in Position 6 erzeugte das Talonolacton **59**, welches dann mit 4-Iodphenyllithium in Hemiketal **60** umgewandelt wurde. Dieses wurde diastereoselektiv mit L-Selectride® (Lithium-tri-sec-butylborhydrid) zu Diol **61** reduziert. Die darauffolgende intramolekulare Mitsunobu-Reaktion, die vorzugsweise in benzyli-scher Position stattfindet, führte unter Ringschluss zu **62**. Nach säurekatalysierter Entschützung und Freilegung der exocyclischen Glycol-Einheit (**63**) wurde diese mittels einer Malaprade-Reaktion gespalten und der entstandene Aldehyd durch Natriumborhydrid zum primären Alkohol reduziert, sodass das Intermediat **9** erhalten werden konnte.

Aus Abb. 3.1.1.1 erkennt man, dass über die D-Mannose-Syntheseroute **9** über acht Stufen in einer Gesamtausbeute von 3.8 % erhalten werden konnte. Im Vergleich dazu kann man unter Verwendung der Syntheseroute ausgehend von L-Ribose zum gleichen Zielmolekül über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 17.8 % gelangen. Somit lässt sich sagen, dass der Syntheseweg ausgehend von L-Ribose bezüglich der Anzahl der Stufen, des damit verbundenen Zeitaufwands und der Gesamtausbeute effizienter ist. Obgleich aus

wirtschaftlicher Erwägung D-Mannose das deutlich preisgünstigere Edukt ist (Kosten: 0,5 kg D-Mannose – 101,56 €; 0,5 kg L-Ribose – 673,04 €<sup>111</sup>), sind die Mehrkosten der Chemikalien für die zusätzlichen Synthesestufen und die höher ausfallende Arbeitszeit des präparativen Chemikers zu berücksichtigen.

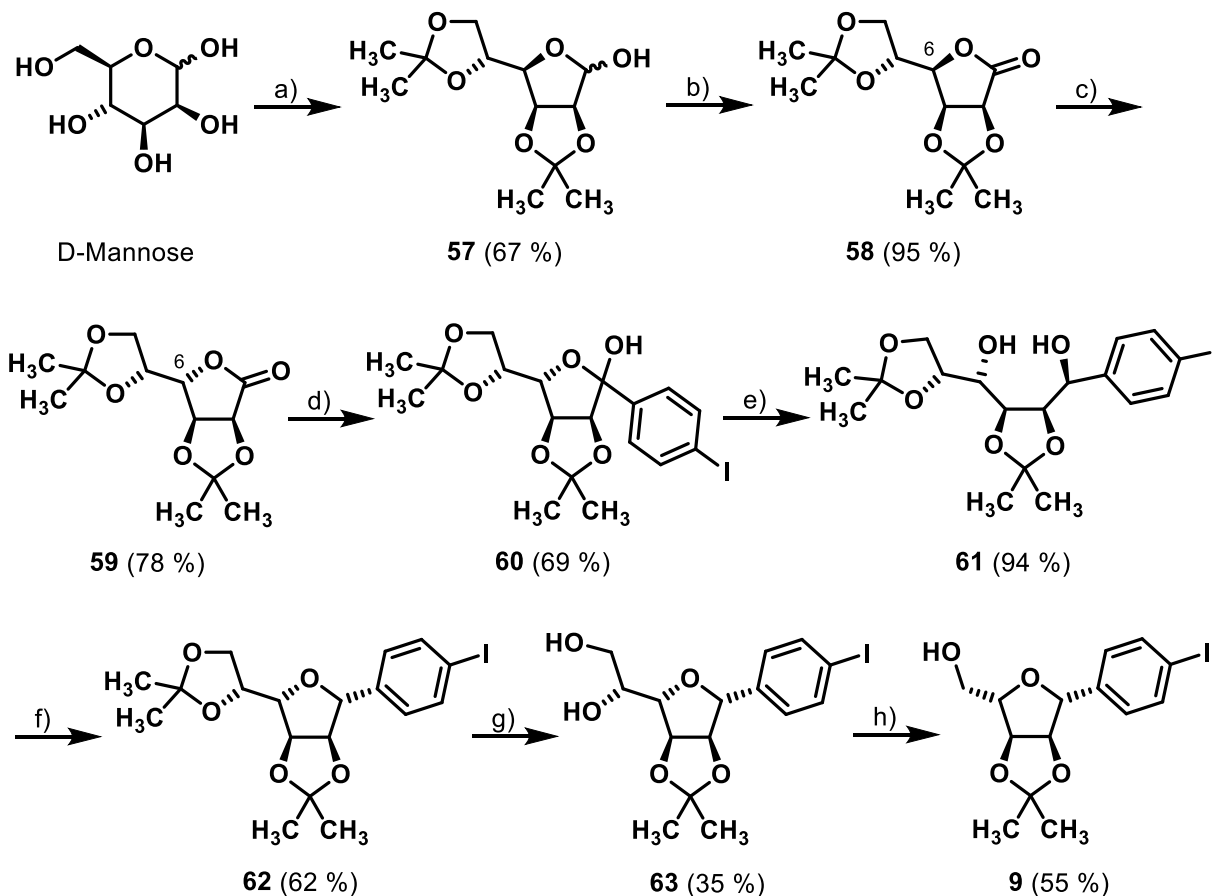


Abb. 3.1.1.1: Gewinnung des zentralen Intermediates **9** zur Herstellung von **13** aus D-Mannose. In Klammern sind die prozentualen Ausbeuten der jeweiligen Stufen angegeben.

Reaktionsbedingungen: **a)** Aceton, I<sub>2</sub>, rt; **b)** 1. DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, DCM, -78 °C; 2. Et<sub>3</sub>N, -78 °C → rt; **c)** 1. Piperidin, EtOAc, rt; 2. MsCl, DMAP, Et<sub>3</sub>N, rt; 3. H<sub>2</sub>O; **d)** 1. 1,4-Diodbenzol, *n*-BuLi, THF, -78 °C; **e)** L-Selectride®, THF; **f)** PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, Δ; **g)** *p*-TsOH, MeOH, rt; **h)** 1. NaIO<sub>4</sub>, MeOH, rt; 2. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, rt.

### 3.2 Synthese der (3*S*,4*R*)-konfigurierten Hydroxamsäuren *ent*-**3**, *ent*-**4** und *ent*-**13**

Die zu **13** enantiomere Hydroxamsäure *ent*-**13** und ihr Anomer *ent*-**3** wurden ausgehend von D-Ribose hergestellt. Die Synthese wurde analog zum im Kapitel 3.1 beschriebenen Syntheseweg gestaltet. Zunächst wurde aus D-Ribose Hemiketal *ent*-**8** hergestellt. Dessen Reduktion lieferte die beiden C-furanosidischen Anomere *ent*-**9** und *ent*-**10**. Diese wurden

voneinander getrennt und zu den entsprechenden Hydroxamsäuren *ent-13* und *ent-3* weiter umgesetzt (Abb. 3.2.1).

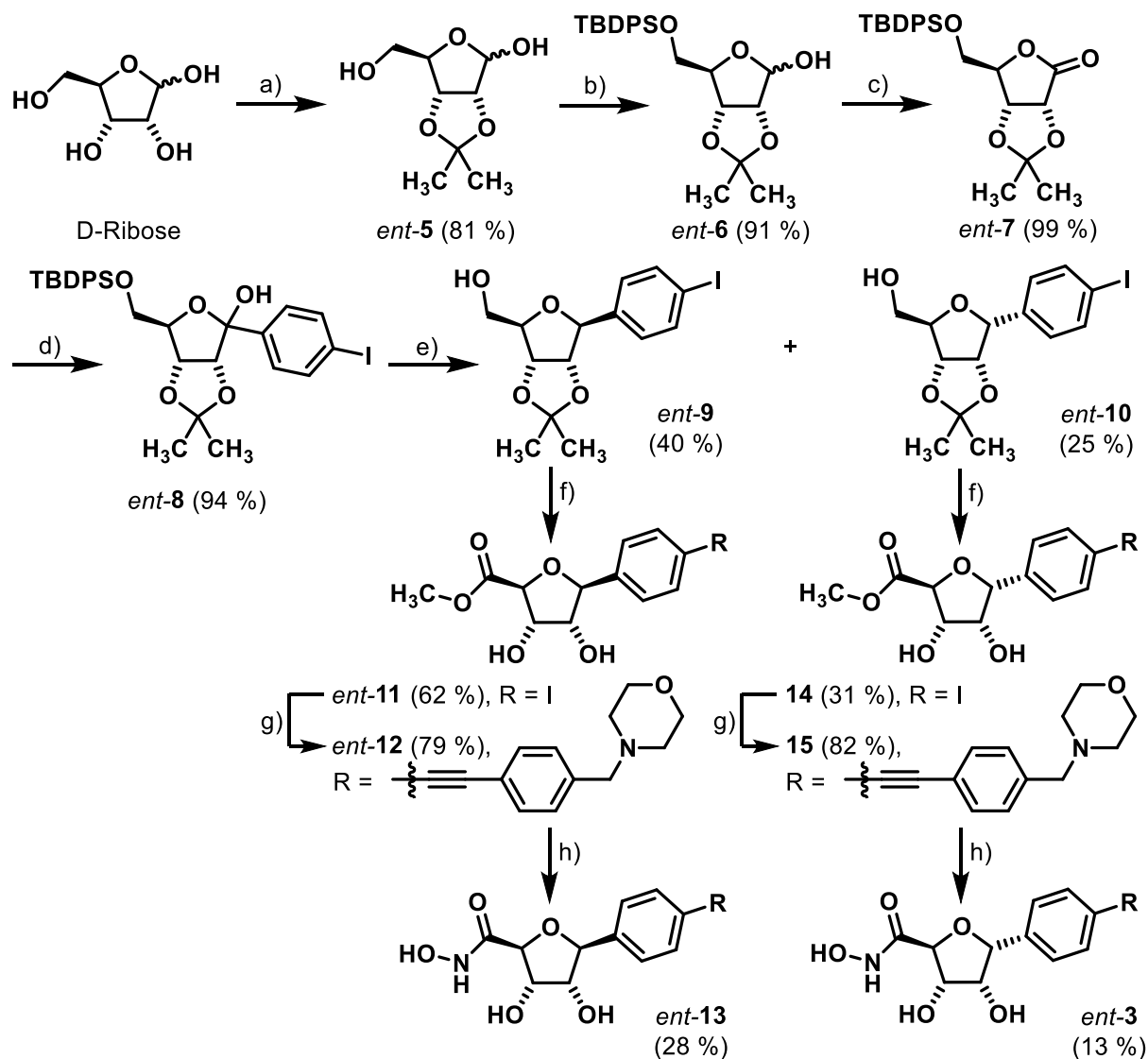


Abb. 3.2.1: Synthese der beiden Hydroxamsäuren *ent-3* und *ent-13* ausgehend von D-Ribose. Die Ausbeuten sind in Klammern angegeben.

Reaktionsbedingungen: **a)** *p*-TsOH, Aceton, rt, 12 h; **b)** TBDPSCl, DMAP, Et<sub>3</sub>N, DCM, 0 °C, 12 h; **c)** 1. DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, DCM, -78 °C, 5 min; 2. Zugabe von *ent-6*, -78 °C, 1 h; 3. Et<sub>3</sub>N, -78 °C → rt; **d)** 1. 1,4-Diiodbenzol, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 5 min; 2. Zugabe von *ent-7*, -78 °C, 30 min; **e)** 1. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>SiH, ACN, -40 °C, 1h; 2. TBAF, THF, rt, 1 h; **f)** 1. TEMPO, BAIB, ACN / NaHCO<sub>3</sub>(aq) (1:1), 0 °C → rt, 72 h; 2. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h; **g)** **76**, Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ACN, rt, 30 min; **h)** H<sub>2</sub>NOH·HCl, NaOMe, MeOH, rt, 12 h.

Die Gesamtausbeute von Hydroxamsäure *ent-13* ist über acht Stufen trotz gleicher Synthesewege mit 3.8 % mehr als doppelt so hoch als die der enantiomeren Verbindung **13**,



die bei 1.7 % liegt. Dies ist der größeren Erfahrung und Routine bei der wiederholten Durchführung der Syntheseroute anzurechnen.

Die Hydroxamsäure *ent-4* stellt das C5-Epimer des bereits im Arbeitskreis Holl synthetisierten LpxC-Inhibitors *ent-2* dar, bei dem alle Substituenten am THF-Ring *cis*-orientiert sind (Abb. 2.1.2, siehe oben). Zur Darstellung von *ent-4* wurden im ersten Schritt alle freien Hydroxyl-Gruppen des kommerziell erhältlichen D-Gulono- $\gamma$ -lactons in schwefelsaurem Aceton Isopropyliden-geschützt, sodass das Bisacetonid **16** in einer Ausbeute von 30 % erhalten werden konnte (Abb. 3.2.2).

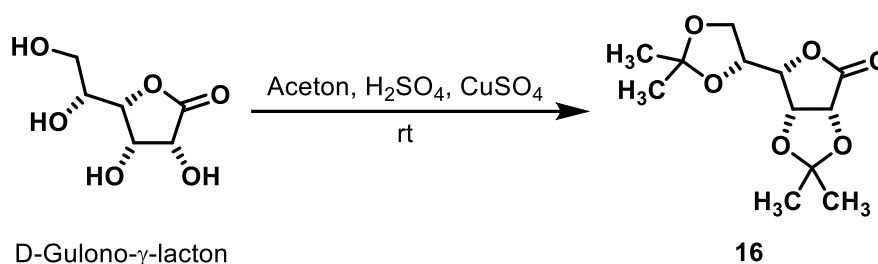
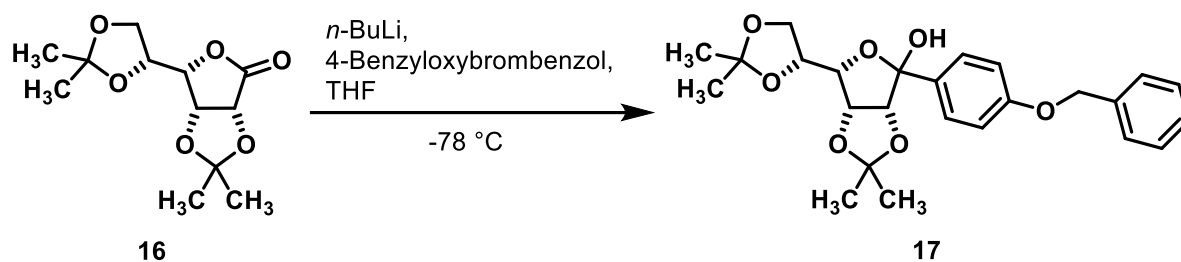


Abb. 3.2.2: Schützung des D-Gulono- $\gamma$ -lactons als Bisacetonid.

Die Acetalisierung stellt eine Kondensationsreaktion dar, bei der Wasser freigesetzt wird. Damit durch Rückreaktion die Ausbeute des Produkts nicht gemindert wird, kam Kupfer(II)sulfat zum Einsatz, welches das während der Reaktion entstehende Wasser bindet und somit aus dem Gleichgewicht entfernt<sup>112</sup>. Die katalytisch wirkende Schwefelsäure wurde am Ende der Reaktion mit Calciumhydroxid neutralisiert. Durch Kontrolle des pH-Werts wurde darauf geachtet, alkalisches Milieu zu vermeiden, da unter diesen Bedingungen das Lacton irreversibel hydrolysiert würde, was zur erheblichen Verschlechterung der Ausbeute führen würde.

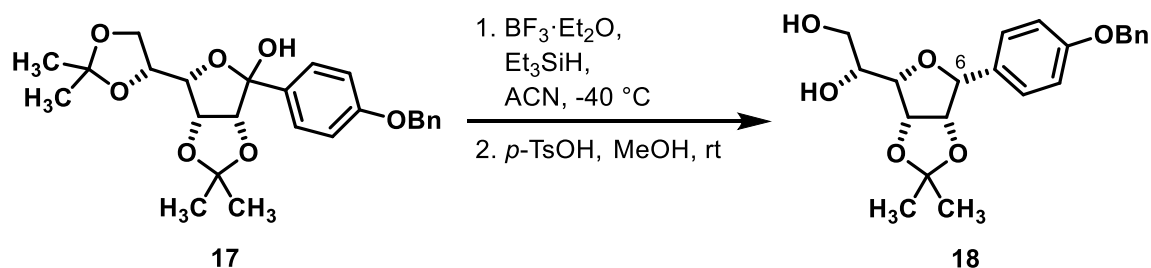
Die Protonen der vier Methylgruppen des Bisacetonids ergeben im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **16** zwei Singulets bei 1.30 und 1.33 ppm mit einer Intensität von je drei Protonen und ein Singulett bei 1.37 ppm mit einer Intensität von sechs Protonen.

Da das Lacton bereits die reaktive Carbonyl-Gruppe besitzt, erübrigt sich bei dieser Synthese die Oxidation am anomeren Kohlenstoff und man kann direkt mit einem Metallorganyl kuppeln. Im vorliegenden Fall wurde 4-Benzyloxybrombenzol verwendet, welches im Rahmen eines Lithium-Halogen-Austausches mit *n*-BuLi umgepolt wurde<sup>96, 97, 102</sup>, um an der Lacton-Carbonyl-Gruppe angreifen zu können, wodurch Hemiketal **17** in einer Ausbeute von 62 % erhalten wurde (Abb. 3.2.3). Der Benzyloxy-Substituent am Aromaten sollte im weiteren Verlauf der Synthese eine Epimerisierung am anomeren Zentrum ermöglichen (s.u.).

Abb. 3.2.3: Synthese des phenylogenen Hemiketals **17**.

Das Hemiketal **17** zeigt in seinem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale von neun Protonen im aromatischen Bereich bei 6.90 – 6.99 und bei 7.29 – 7.49 ppm. Die beiden benzyllischen Protonen und das Proton der Hydroxyl-Gruppe ergeben je ein Singulett bei 5.10 ppm bzw. bei 6.53 ppm. Im IR-Spektrum der Verbindung ist die intensive Carbonyl-Bande des Lactons bei  $1786\text{ cm}^{-1}$  nicht mehr zu sehen.

Im nächsten Schritt wurde Hemiketal **17** mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und Triethylsilan<sup>96, 103</sup> zum entsprechenden C-Glycosid reduziert. Im Gegensatz zu der in Kapitel 3.1 beschriebenen Ribose-Syntheseroute verlief die Reduktion von Hemiketal **17** jedoch stereoselektiv. Dies ergibt sich aus der all-*cis*-Orientierung der Substituenten, die es durch sterische Hinderung dem Reduktionsmittel nur erlauben, Hydrid von der weniger gehinderten *Si*-Seite auf das intermediär gebildete Carbenium-Ion zu übertragen, sodass schließlich selektiv das entsprechende C-Furanosid mit (6*R*)-Konfiguration resultiert (Abb. 3.2.4). Nach vollständiger Spaltung des monocyclischen Acetals wurde C-Furanosid **18** in einer Ausbeute von 60 % erhalten.

Abb. 3.2.4: Umsetzung von Hemiketal **17** zu C-Furanosid **18**.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18** erkennt man die entschützte exocyclische Glycol-Einheit an den Signalen für die Protonen der beiden Hydroxyl-Gruppen. Der primäre Alkohol ergibt ein Triplett bei 4.54 ppm und der sekundäre ein Dublett bei 4.45 ppm. Das Proton am anomeren Zentrum (6-H) ergibt ein Dublett bei 4.70 ppm ( $J_{6\text{-H},6\text{a-H}} = 5.1\text{ Hz}$ ).

Die Konfiguration der Stereozentren des THF-Rings beeinflusst nicht nur die Stereoselektivität der Reduktion, sondern hat auch Einfluss auf die Stabilität des bicyclischen Acetals. Beim

vorliegenden Stereoisomer wird dieses unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nur geringfügig gespalten.

Nachfolgend wurde das Glycol **18** mittels einer Malaprade-Reaktion mit Natriumperiodat gespalten, der entstandene Aldehyd durch *in situ* erzeugtes Silberoxid zur Carbonsäure oxidiert und diese mit Methyljodid in den Ester **19** überführt,<sup>113, 114</sup> der in einer Ausbeute von 68 % erhalten wurde (Abb. 3.2.5).

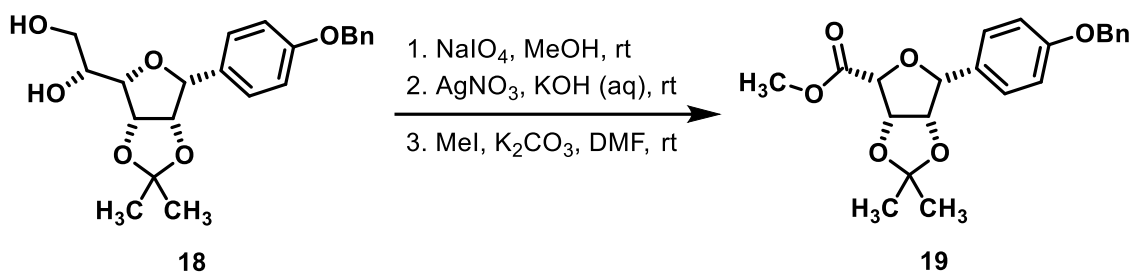


Abb. 3.2.5: Synthese von Methylester **19**.

Um eine säurekatalysierte Epimerisierung zu verhindern, wurde die Veresterung nicht im sauren Methanol durchgeführt, sondern das Carboxylat im basischen Milieu mit Methyljodid alkyliert. Der Methylester **19** zeigt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei 3.69 ppm das Singulett für die drei Protonen der Methylgruppe und im IR-Spektrum eine intensive Carbonyl-Bande bei 1759 cm<sup>-1</sup>.

Wie bereits in Kap. 2.2 erwähnt, handelt es sich bei C-Furanosid **19** um ein phenyloges Ketal. Ziel im nun folgenden Schritt war es, ausgehend von Methylester **19** das (6*S*)-konfigurierte Anomer **20** zu erhalten. Hierzu wurde sich die Säurelabilität des phenylogenen Acetals zunutze gemacht, indem dieses mit der Lewis-Säure Erbium(III)-triflat geöffnet wurde. Er(OTf)<sub>3</sub> gilt als ein sehr mildes Reagenz zur Entfernung von Acetalen und Ketalen mit einer hohen Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen<sup>115</sup>. Um eine Spaltung des Acetonids zu vermeiden, wurden keine protischen Lösungsmittel wie Methanol oder Wasser eingesetzt, sondern trockenes Acetonitril verwendet. Die Reaktion wurde durch Mikrowellenstrahlung erhitzt, um durch eine kurze Reaktionszeit möglichst schonend zu arbeiten und dadurch die Bildung von Nebenprodukten zu verhindern (Abb. 3.2.6).

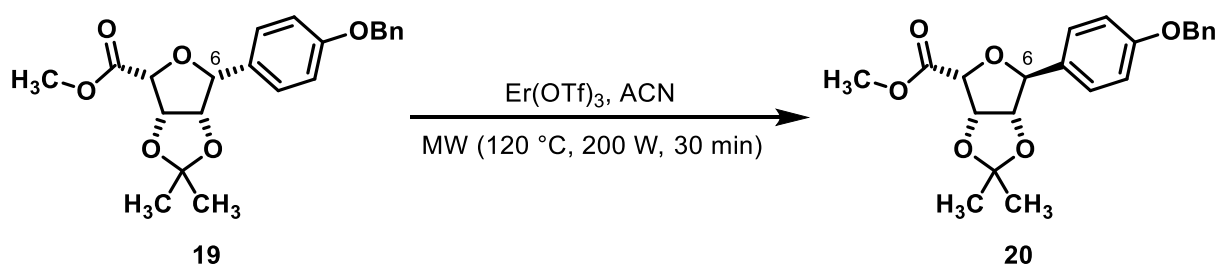


Abb. 3.2.6: Mikrowellen-gestützte Epimerisierung von Methylester **19**.

Bei der Reaktion öffnet sich das phenyloge Acetal und schließt sich gleich wieder, wobei das entstandene planare Carbenium-Ion von beiden Seiten angegriffen werden kann, sodass neben Epimer **20** auch das Edukt **19** gebildet werden kann. Die Ausbeute des (6*S*)-konfigurierten Methylesters **20** betrug 26 %. Das (6*R*)-konfigurierte Edukt **19** konnte zu 33 % wieder zurückgewonnen werden.

Die Stereoinversion an C-6 von Ester **19** erkennt man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **20** am deutlich ins Tieffeld verschobenen Dublett für das Proton am anomeren Zentrum bei 5.12 ppm ( $J_{6\text{-H},6\text{a-H}} = 1.6$  Hz). Im Vergleich dazu ergibt 6-H von **19** ein Dublett bei 4.64 ppm ( $J_{6\text{-H},6\text{a-H}} = 3.5$  Hz). Auch die unterschiedlich großen Kopplungskonstanten zeugen von veränderten stereochemischen Verhältnissen.

Um eine Sonogashira-Kupplung mit 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen am Phenylring zu ermöglichen, musste dort eine dafür genügend reaktive Triflat-Gruppe aufgebaut werden. Dazu wurde zunächst das benzylierte Phenol hydrolytisch entschützt (Abb. 3.2.7).

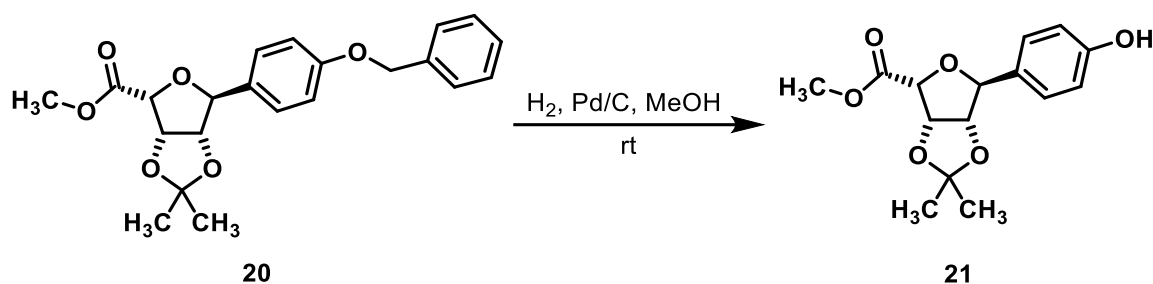
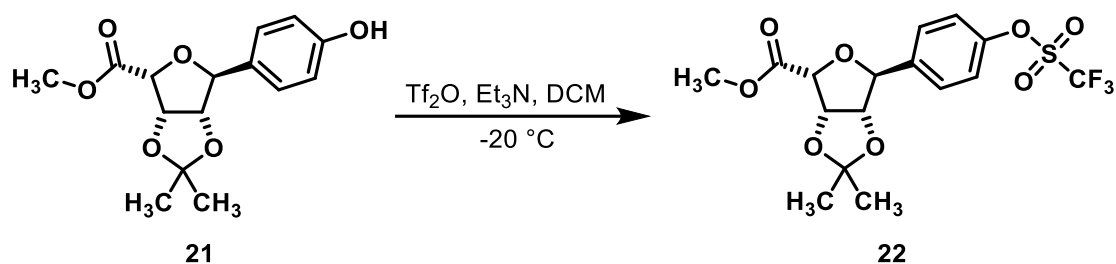


Abb. 3.2.7: Synthese von Phenol **21** durch hydrolytische Debenzylierung.

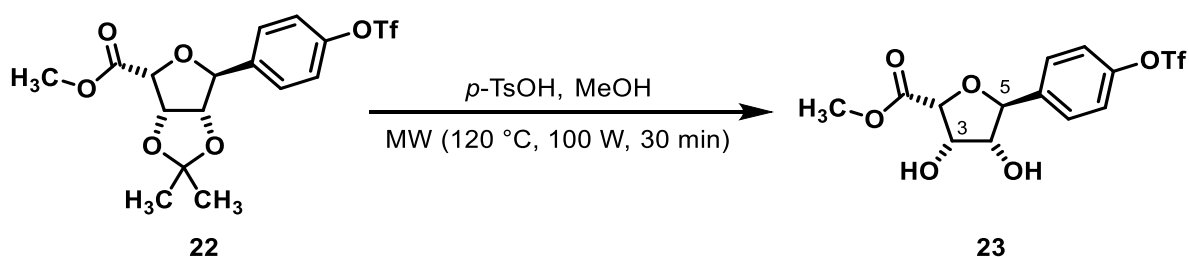
Die Reaktion lieferte Phenol **21** in einer Ausbeute von 80 %. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ergibt das Proton der phenolischen OH-Gruppe ein weit im Tieffeld liegendes Singulett bei 9.46 ppm. Im IR-Spektrum zeigt die Verbindung aufgrund der ausgeprägten O-H-Valenzschwingung eine Absorptionsbande bei  $3376\text{ cm}^{-1}$ .

Nun konnte im nächsten Schritt das Triflat generiert werden, indem die sauren Eigenschaften von Phenolen ( $\text{pK}_s \sim 9$ ) ausgenutzt wurden. Durch Triethylamin wurde Phenol **21** zum Phenolat-Ion deprotoniert, welches leicht mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid zum Triflat **22** sulfonyliert werden konnte (Abb. 3.2.8)<sup>116</sup>. Die Ausbeute lag bei 82 %.

Abb. 3.2.8: Herstellung des Triflats **22**.

Den Erfolg der Triflierung kann man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **22** am verschwundenen Singulett für das phenolische Proton erkennen. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ergibt das Triflat-Kohlenstoffatom, welches heterogen mit den drei Fluor-Atomen koppelt ( $J_{\text{C,F}} = 322 \text{ Hz}$ ), ein Quartett bei 118.2 ppm.

Die säurekatalysierte Entfernung der Isopropyliden-Schutzgruppe wurde vor der Sonogashira-Kupplung vollzogen, da sonst nach Einführung der Amino-Funktion des Morpholinomethyl-Rests der Katalysator zur Protonierung der basischen Seitenkette geführt hätte und somit mehr als katalytische Mengen *p*-TsOH hätten eingesetzt werden müssen. Deshalb wurde das triflierte Acetonid **22** in saurem Methanol unter Mikrowellenstrahlung entschützt (Abb. 3.2.9). Eine Temperatur von 120 °C war aufgrund der hohen Stabilität der Isopropyliden-Schutzgruppe dazu nötig. Diol **23** konnte so in einer Ausbeute von 94 % erhalten werden.

Abb. 3.2.9: Säurekatalysierte Entfernung der Isopropyliden-Schutzgruppe von Ester **22**.

Eine säurekatalysierte Epimerisierung wurde hier nicht beobachtet, da sich wahrscheinlich der stark elektronenziehende Effekt der Triflat-Gruppe ungünstig auf die Stabilität des intermediär entstehenden Carbenium-Ions auswirkt. Die gelungene Entschützung zu **23** erkennt man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung am Fehlen der beiden Singulett für die Protonen der Methylgruppen des Acetonids und den beiden hinzugekommenen Dubletts für 3-OH bei 5.51 ppm und 4-OH bei 5.28 ppm.

Nach der Entschützung wurde Triflat **23** nun mit 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen (**76**) unter Sonogashira-Bedingungen gekreuzgekuppelt (Abb. 3.2.10).

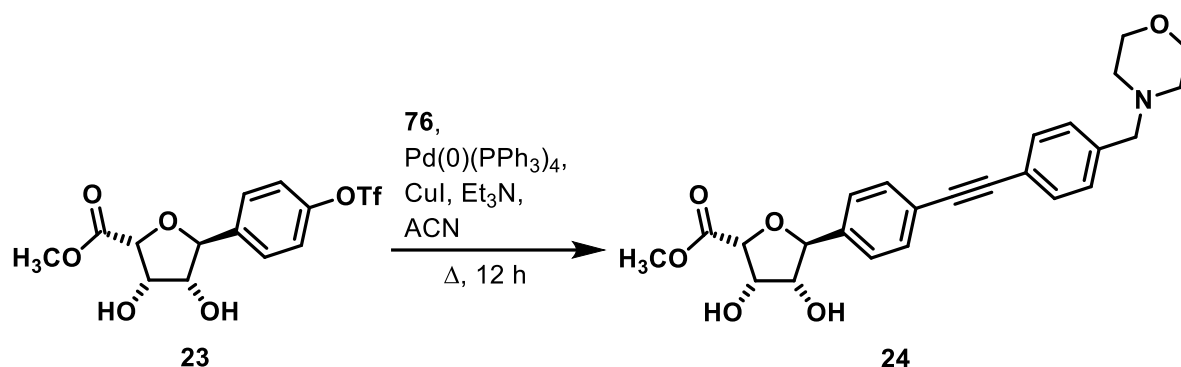


Abb. 3.2.10: Sonogashira-Kreuzkupplung zwischen dem terminalen Alkin **76** und Triflat **23** zu Diphenylacetylen-Derivat **24**.

Bei der Kupplung zeigt das Triflat eine deutlich geringere Reaktivität als die untersuchten Aryliodide, sodass die Sonogashira-Reaktion in diesem Fall nicht bei Raumtemperatur ablief, sondern über Nacht refluxiert werden musste. Die Ausbeute an **24** betrug 33 %.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **24** zeigen die acht Protonen des Morpholin-Rings und die benzylichen Methylen-Protonen die gleichen chemischen Verschiebungen wie bei dem zuvor beschriebenen Diastereomer **12**. Dies gilt auch für alle weiteren im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Diastereomere. Zu gering ist der Einfluss des dhTHF-Rings auf die weiter entfernten Protonen der lipophilen Seitenkette, sodass es trotz unterschiedlicher Stereochemie im dhTHF-Ring der betrachteten Diastereomere nicht zu signifikanten Unterschieden bei der chemischen Verschiebung dieser Protonen kommt.

Die Zielverbindung *ent-4* konnte aus Ester **24** durch Aminolyse mit Hydroxylamin in einer Ausbeute von 66 % erhalten werden (Abb. 3.2.11)<sup>96</sup>.

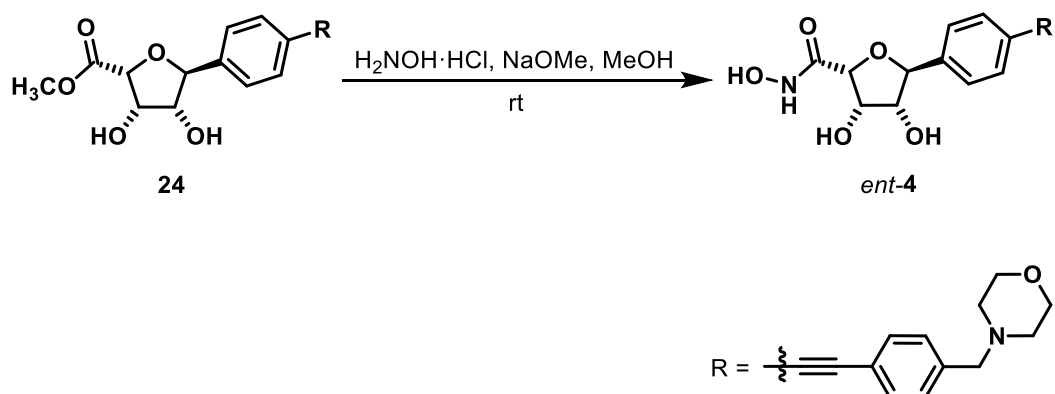


Abb. 3.2.11: Eine Aminolyse mit Hydroxylamin überführt Methylester **24** in die gewünschte Hydroxamsäure *ent-4*.

Den Erfolg dieser Reaktion erkennt man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *ent*-**4** am fehlenden Singulett für die Protonen der Methyl-Gruppe von Ester **24** und vor allem an den Singulett für die beiden Protonen der Hydroxamsäure-Funktion *NHOH* weit im Tieffeld bei 8.71 und 10.42 ppm.

### 3.3 Synthese der Hydroxamsäuren **36**, **37**, *ent*-**36** und *ent*-**37** mit 3,4-*trans*-Dihydroxy-Struktur

Die Synthese der 3,4-*trans*-konfigurierten dhTHF-Derivate (*2r,3c,4t*-Konfiguration) erforderte eine neue Schutzgruppenstrategie, da die Isopropyliden-Schutzgruppe zur Schützung von vicinalen *trans*-Diolen ungeeignet ist. Da die angestrebten Zielverbindungen ausgehend von Xylose hergestellt werden sollten, wurde ein literaturbeschriebenes Schutzgruppen-Konzept<sup>117-119</sup> angewandt. Dabei wurde D-Xylose zunächst durch Brom oxidativ in D-Xylonolacton überführt und daraufhin das 3,5-O-Benzylidenacetal mithilfe von Benzaldehyd in schwefelsaurer Umgebung aufgebaut (Abb. 3.3.1).

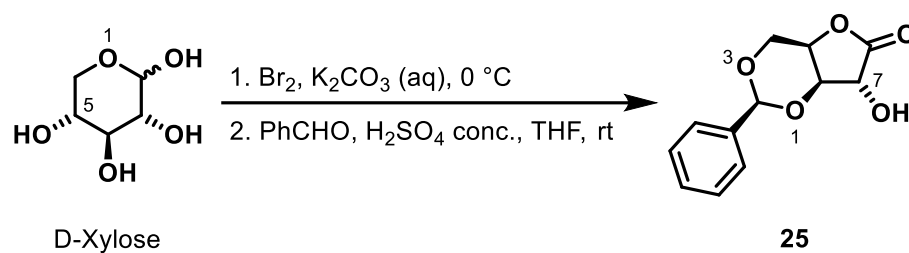


Abb. 3.3.1: Synthese des Benzyliden-geschützten D-Xylonolactons **25**.

Die Ausbeute des Benzyliden-geschützten D-Xylonolactons **25** lag bei 33 % und ließ sich weder durch längere Reaktionszeiten bei der Acetalisierung (18, 24, 36 h), noch durch wasserabfangende Zusätze wie  $\text{CuSO}_4$  oder Molekularsieb erhöhen (vgl. Synthese von **16** bei der D-Gulono- $\gamma$ -lacton-Route). Die Reaktionszeit der Acetalisierung sollte nicht weniger als 12 h betragen, da sonst mit Ausbeuteminderung zu rechnen ist. Auffällig ist, dass sich die Pyranose-Form der Xylose aus Gründen der Stabilität unter Ringverengung in die Furanose-Form umwandelt.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **25** ergeben die beiden diastereotopen Protonen der Methylen-Gruppe, die sich nach Aufbau des Benzylidenacetals im 1,3-Dioxin-Ring befindet, ein Dublett vom Dublett bei 4.26 ppm sowie ein Dublett bei 4.40 ppm. Das Methin-Proton der Benzyliden-Gruppe zeigt sich als Singulett bei 5.69 ppm. Das Proton der verbleibenden freien Hydroxyl-Gruppe in Position 7 des Furdioxin-Bicyclus ergibt ein Dublett bei 6.69 ppm. Die Carbonyl-Bande des Lactons ist im IR-Spektrum von **25** bei  $1758\text{ cm}^{-1}$  deutlich zu sehen.

Im nächsten Schritt wurde die verbliebene Hydroxyl-Gruppe mit Methoxymethylchlorid (MOM-Cl) zu **26** geschützt (Abb. 3.3.2).

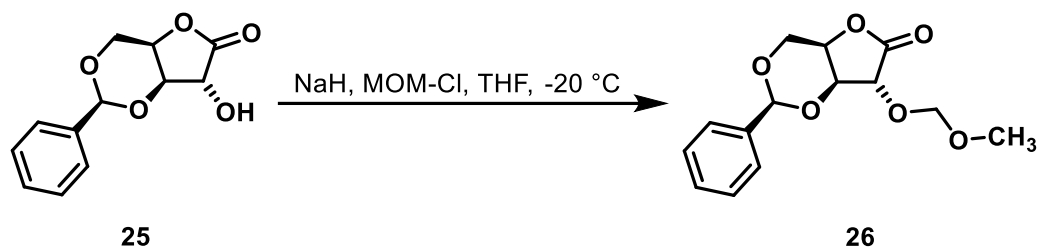


Abb. 3.3.2: Darstellung des vollständig geschützten D-Xylonolactons **26**.

Zunächst wurde versucht, unter Verwendung eines häufiger angewandten Standardprotokolls **25** mit MOM-Chlorid in Gegenwart von DIPEA als Base und DCM als Lösungsmittel bei 0 °C umzusetzen, wobei jedoch nur ausgesprochen niedrige Ausbeuten des erwünschten MOM-geschützten Produkts erzielt werden konnten (< 20 %). Daraufhin wurde versucht, **25** durch die starke Base Natriumhydrid ins entsprechende Alkoxid-Anion zu überführen, welches dann mit MOM-Cl umgesetzt wurde, was die Ausbeute an **26** auf 73 % steigerte. Gut erkennbar ist die MOM-Schutzgruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **26** an den beiden Dubletts bei 4.80 und 4.82 ppm für die diastereotopen Methylen-Protonen und dem Singulett bei 3.34 ppm für die Methylprotonen.

Das vollgeschützte D-Xylonolacton **26** konnte nun mit 4-Iodphenyllithium, das aus 1,4-Diiodbenzol mittels eines Lithium-Halogen-Austauschs<sup>96, 97, 102</sup> gebildet wurde, zum Hemiketal **27** gekuppelt werden (Abb. 3.3.3).

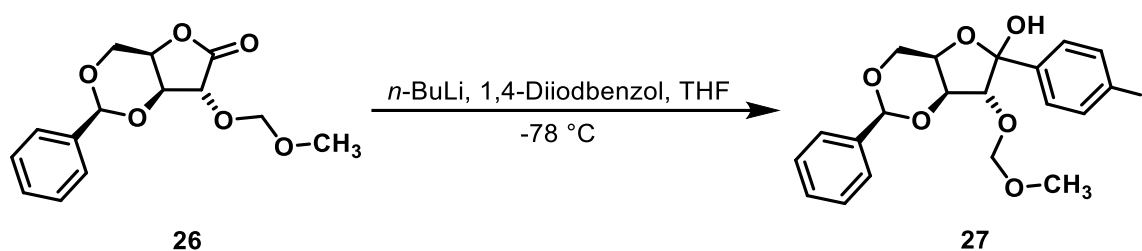


Abb. 3.3.3: Synthese des Hemiketals **27**.

Die Ausbeute an **27** lag bei 50 % und somit deutlich unter den Ausbeuten, die bei analogen Reaktionen in der Ribose-Syntheseroute erzielt werden konnten (z.B. 91 % bei **8**). Dies kann auf die problematische säulenchromatographische Reinigung der Substanz zurückgeführt werden. Es wurde hier beobachtet, dass das Produkt Verunreinigungen über die gesamte Kieselgelsäule mitschleppt, sodass viele Mischfraktionen anfielen, die in einem zweiten bzw. sogar dritten Durchgang gereinigt werden mussten. Eine Überladung der Kieselgelsäule durch



eine zu große Auftragemenge der Reaktionsmischung konnte ausgeschlossen werden, sodass als wahrscheinlichster Grund für dieses Phänomen die Lipophilie der Substanz angenommen werden kann, die quasi als Träger für die Verunreinigungen fungiert. Eine weitere interessante Beobachtung konnte im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **27** gemacht werden. Dort liegt nämlich neben den Signalsätzen der beiden Anomere A und B ein zusätzlicher Signalsatz vor, der sich der ringoffenen Keto-Form  $\text{HA}_{\text{offen}}$  zuordnen lässt. Das Verhältnis in  $\text{DMSO-d}_6$  der drei Formen ist  $\text{A} : \text{B} : \text{HA}_{\text{offen}}$  5:3:1.

Im nächsten Schritt wurde das Hemiketal mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und Triethylsilan<sup>103</sup> reduziert, wobei auch hier wie beim Ribose-Syntheseweg (**9** und **10**) beide Anomere **28** und **29** entstanden (Abb. 3.3.4).

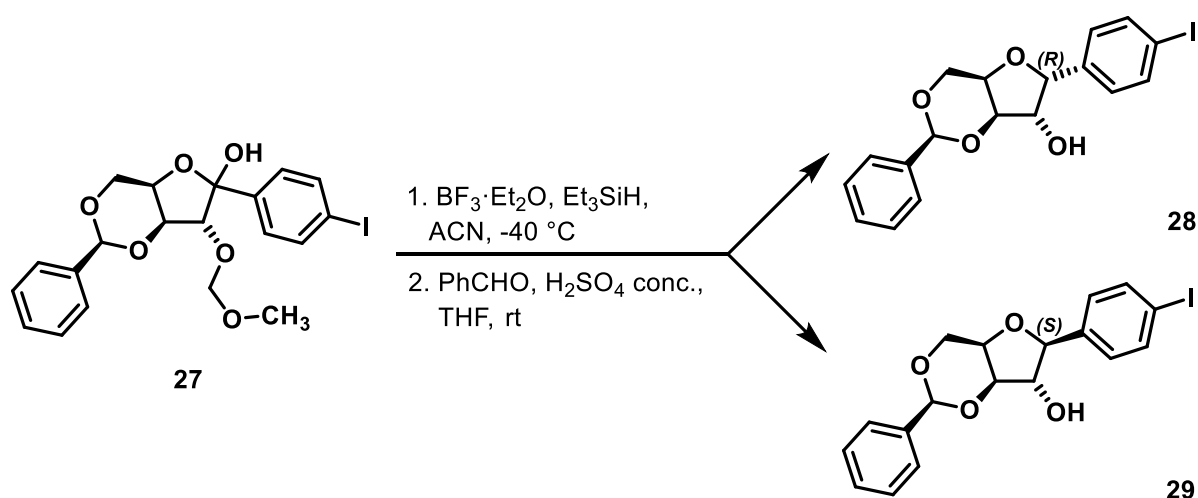


Abb. 3.3.4: Durch die Reduktion des Hemiketals **27** entstehen die beiden C-furanosidischen Anomere **28** und **29** im Verhältnis 1:2.

Die beiden anomeren C-Furanoside wurden in der Regel im Verhältnis 1:2 gebildet. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen kam es nicht nur zur Reduktion des Hemiketals, sondern auch zur Spaltung sowohl des Benzylidenacetals als auch der MOM-Schutzgruppe, welche formal betrachtet ein Vollacetal des Formaldehyds darstellt. Die gleichzeitige Reduktion des Hemiketals und Abspaltung der MOM-Schutzgruppe sind durchaus erwünscht. Die Entfernung der Benzyliden-Schutzgruppe führt allerdings dazu, dass die beiden anomeren Triole **30** und **31** entstehen, die aufgrund fast identischer Retentionsfaktoren äußerst mühsam säulenchromatographisch voneinander zu trennen sind. Deshalb wurde im zweiten Schritt nochmals mit Benzaldehyd geschützt, damit die beiden gut trennbaren anomeren Benzylidenacetale **28** und **29** erhalten wurden. Die relativ gute Trennbarkeit ist wahrscheinlich auf die größere Rigidität der bicyclischen Moleküle im Vergleich zu den Triol-Formen zurückzuführen, die durch die Flexibilität des THF-Rings sehr ähnliche Formen annehmen

können, sodass sich auch ihre physikochemischen Eigenschaften angleichen. Die Ausbeute an **28** betrug 23 %, **29** konnte in einer Ausbeute von 33 % erhalten werden.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **28** liegt das Dublett für das Proton der entschützten 7-OH-Gruppe bei 5.16 ppm, im Spektrum von **29** bei 5.77 ppm. Das neu hinzugekommene Proton am anomeren Zentrum (6-H) zeigt jeweils sein Dublett, welches im Falle von **28** bei 5.26 ppm zu finden ist und im Falle von **29** bei 4.74 ppm.

Die eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration am anomeren Zentrum gelang auf einer späteren Synthesestufe mittels Röntgenkristallstrukturanalyse (siehe Abb. 3.3.8)<sup>120</sup>.

Nach ihrer Trennung wurden die beiden Anomere **28** und **29** in weiteren Schritten bis jeweils zu den entsprechenden Hydroxamsäuren **36** und **37** umgesetzt. Zunächst musste die Benzyliden-Schutzgruppe abgespalten werden, sodass die Triole **30** bzw. **31** mit der freigelegten und damit einer Oxidation zugänglichen Hydroxymethyl-Gruppe erhalten wurden (Abb. 3.3.5).

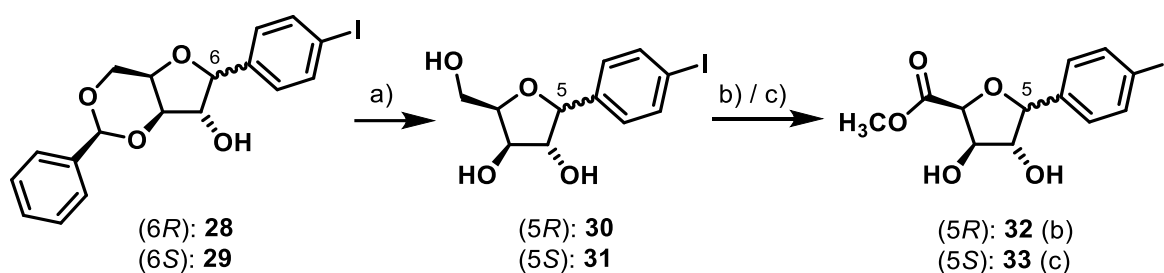


Abb. 3.3.5: Entschützung der C-Furanoside **28** und **29** zu den Triolen **30** bzw. **31** und nachfolgende Oxidation mit Veresterung zu den entsprechenden Methylestern **32 (b)** bzw. **33 (c)**.

Reaktionsbedingungen: **a)** 1. conc. HCl, ACN, rt, 10 min; **b)** 1. DMP, ACN, rt, 30 min; 2.  $\text{AgNO}_3$ , KOH (aq), rt, 30 min; 3. *p*-TsOH, MeOH,  $\Delta$ , 12 h; **c)** 1. TEMPO, NCS, ACN /  $\text{NaHCO}_3$  (aq) 1/1, 2 h, 50 °C; 2. *p*-TsOH, MeOH,  $\Delta$ , 12 h.

Nach 10-minütigem Rühren von **28** bzw. **29** in einer Mischung aus Acetonitril und konz. HCl wurden die Triole **30** und **31** in Ausbeuten von 50 % bzw. 45 % erhalten. Die moderate Ausbeute deutet auf die relativ hohe Stabilität des Benzylidenacetals hin, welches selbst unter verhältnismäßig drastischen Bedingungen in Gegenwart von konzentrierter Salzsäure intakt bleibt. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril verwendet, da bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel eine säurekatalysierte Veretherung an der primären Hydroxyl-Gruppe beobachtet wurde.

Das OH-Proton der entschützten Hydroxymethyl-Gruppe ergab im Falle von **30** im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Triplet bei 4.53 ppm, im Falle von **31** eines bei 4.55 ppm. Das Proton der nun freien 3-OH-Gruppe von **30** ergibt ein Dublett bei 5.14 ppm, das von **31** eines bei 4.92 ppm.

Nun galt es, die Hydroxymethyl-Gruppe zur Carbonsäure zu oxidieren. Erstaunlicherweise gelang dies nicht mit der TEMPO/BAIB-Methode, die erfolgreich bei der Ribose-Route Anwendung fand. Sehr geringe Ausbeuten und hartnäckige, weder durch Chromatographie, noch Umkristallisation abtrennbare Verunreinigungen stellten ein großes Problem dar (Abb. 3.3.6 und vgl. dazu Kapitel 3.5).

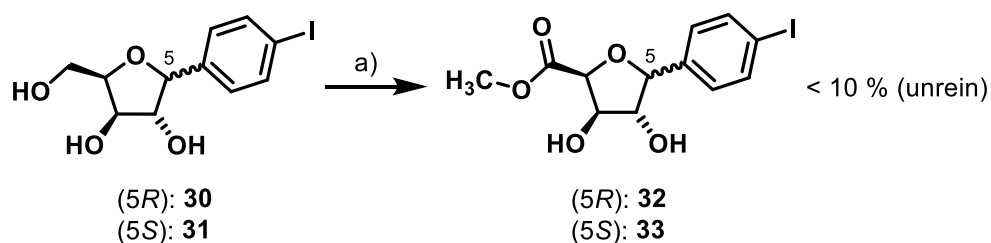


Abb. 3.3.6: Die TEMPO/BAIB-Methode zur Oxidation der Hydroxymethyl-Gruppe bei den D-Xylose-Derivaten **30** und **31** hat sich aufgrund der geringen Ausbeuten und schlechter Reinheit der Produkte als ungeeignet erwiesen. Reaktionsbedingungen: a) 1. TEMPO, BAIB, ACN / NaHCO<sub>3</sub> (aq) (1:1), 0 °C → rt, 72 h; 2. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h.

Deshalb wurde hier auf Dess-Martin-Periodinan (DMP) als Reagenz zur milden Oxidation zurückgegriffen<sup>121-123</sup> (Abb. 3.3.7). Das 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on, das Dess-Martin-Periodinan (DMP), oxidiert bereits bei Raumtemperatur unter schwach sauren bis neutralen Bedingungen primäre und sekundäre Alkohole zu Aldehyden bzw. Ketonen. Das hypervalente Iodatomb koordiniert seine fünf Substituenten in einem pseudo-trigonal-bipyramidalen Komplex ( $\psi$ -TBP)<sup>121</sup>. Es kommt zum Ligandenaustausch, sodass ein Acetat-Molekül durch ein Alkoholat ersetzt und Essigsäure abgespalten wird. Wird weniger als ein Äquivalent an Alkohol verwendet, verläuft der Zerfall des Monoalkoxybisacetoxy-Komplexes (I) unter Freisetzung des Aldehyds langsam über mehrere Stunden. Bei Einsatz von Alkohol im Überschuss findet der Zerfall des Bisalkoxymonoacetoxy-Komplexes (II) sehr schnell statt, sodass die Oxidationsreaktion bereits nach wenigen Minuten abgeschlossen ist. Interessant ist, dass „gealtertes“, also nicht frisch hergestelltes DMP, eine bessere Oxidationsfähigkeit besitzt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es durch Luftfeuchtigkeit zu einer Teilhydrolyse kommt und Mono- bzw. Bisacetoxy-Periodinan vorliegt. Entfernt man alle Acetyl-Reste, erhält man das Iodinan-Oxid, welches auch als *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX) bekannt ist. Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und seiner Explosivität, welche die Handhabung im Labor deutlich erschweren, ist es als Reagenz jedoch weniger geeignet. Teilacetylierte Iodine lassen sich jedoch sehr gut aus frischem DMP in feuchten Lösungsmitteln *in situ* erzeugen<sup>122</sup>.

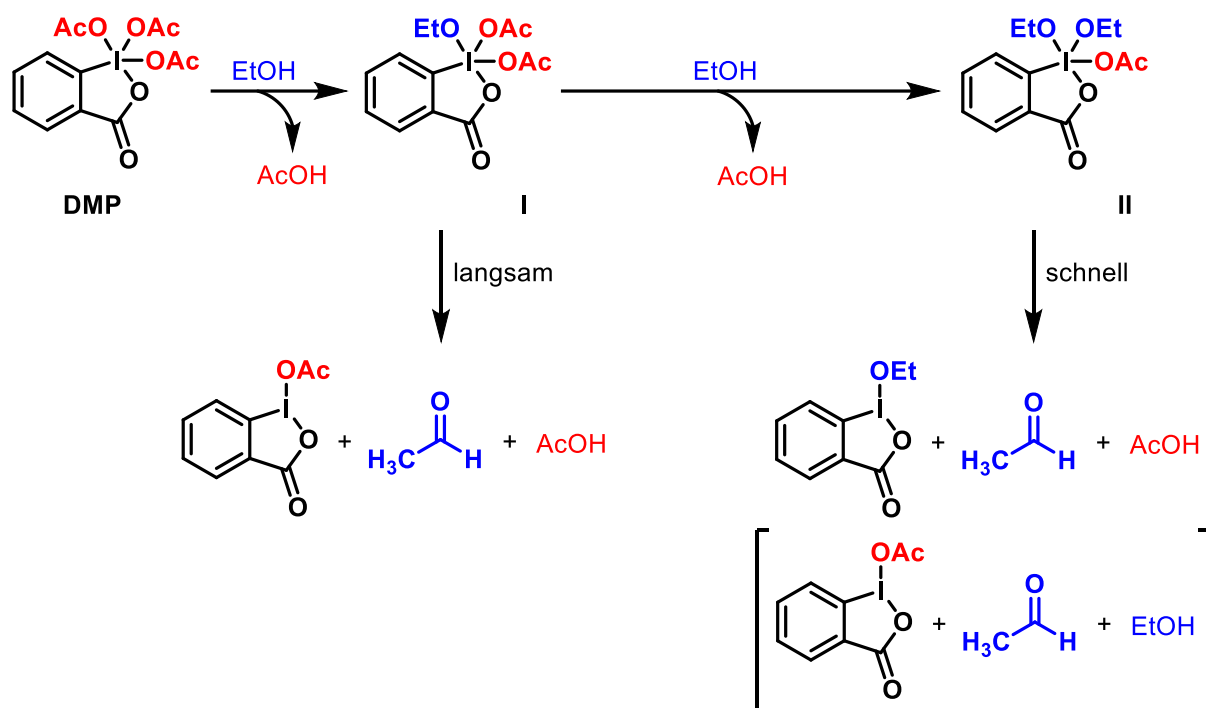


Abb. 3.3.7: Mechanismus der Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden mithilfe des Dess-Martin-Periodinans, hier am Beispiel der Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd.

Da die Oxidation des primären Alkohols **30** unter Verwendung von DMP nur bis zur Aldehyd-Stufe verlief, wurde der Aldehyd direkt im Anschluss mit Silbernitrat<sup>113, 114</sup> im Alkalischen (vgl. Kapitel 3.2) zur Carbonsäure oxidiert, die dann in einem weiteren Schritt mit Methanol säurekatalytisch verestert wurde (Abb. 3.3.5, Methode **b**). Der Methylester **32** konnte auf diese Weise ausgehend von **30** in einer Ausbeute von 44 % erhalten werden.

Im IR-Spektrum von **32** erkennt man die charakteristische Carbonyl-Bande bei  $1739\text{ cm}^{-1}$ . Das Triplett für das OH-Proton (4.53 ppm) der Hydroxymethyl-Gruppe von **30** und die beiden Multipletts für die benachbarten diastereotopen Protonen (3.50 – 3.59 ppm und 3.59 – 3.67 ppm) sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **32** nicht mehr zu sehen, was eine erfolgreiche Reaktion belegt.

Der Methylester **33** konnte ebenfalls durch eine schonende Oxidationsmethode in einer Ausbeute von 53 % hergestellt werden (Abb. 3.3.5, Methode **c**). Als Cooxidans von TEMPO diente hier *N*-Chlorsuccinimid (NCS)<sup>124</sup>. Diese Methode hat sich in dieser Arbeit als die zuverlässigste und universellste Oxidations-Methode erwiesen, da sie mit einer Reaktionsdauer von zwei Stunden relativ schnell abläuft, leicht aufzuarbeiten ist und verhältnismäßig gute Ausbeuten liefert. Daher wurde sie bei der Synthese der Enantiomere ausgehend von L-Xylose ausschließlich eingesetzt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **33** erkennt man

bei 3.67 ppm das Singulett für die Protonen der Methylgruppe des Esters und im IR-Spektrum der Substanz die ausgeprägte Carbonyl-Bande bei  $1770\text{ cm}^{-1}$ .

Verbindung **33** diente auch zur Bestimmung der absoluten Konfiguration am anomeren Zentrum. Die Strukturaufklärung mittels Röntgendiffraktometrie und die damit verbundene Züchtung von Einkristallen war erst auf dieser Stufe problemlos möglich, da weder **28** und **29**, noch ihre Tiole **30** und **31** in Einkristallen ausreichender Güte kristallisierten. Zur Kristallisation wurde **33** in einem 2 mL-Vial in DCM gelöst und die Lösung vorsichtig mit dem gleichen Volumen Diisopropylether überschichtet. Das Vial wurde nicht verschlossen, um die Evaporation von DCM und anschließend vom Ether zu beschleunigen. An dieser Stelle sollte darauf hingewiesen werden, dass ein zu rasches Verdampfen von Lösungsmitteln das Kristallwachstum stört und die Bildung von ausreichend großen Einkristallen verhindert. Hier ergaben sich nach etwa 24 Stunden geeignete Einkristalle mit Resten von etherischer Kristallauge. Letztere sollte immer als Rest vorhanden sein, da die Kristalle sonst ohne Lösungsmittel zu porös und damit für die Messung unbrauchbar werden.

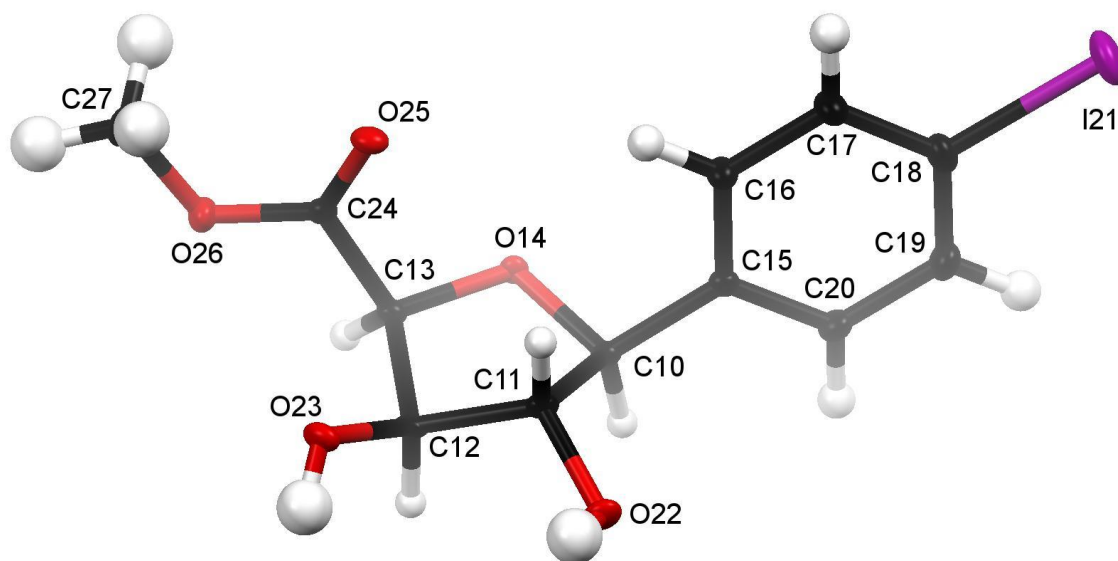


Abb. 3.3.8: Die Röntgenkristallstruktur von **33** bestätigt die absolute Konfiguration am anomeren Zentrum als S (Atom C10 in der Nummerierung durch die Software OLEX2<sup>125</sup>). Graphische Darstellung mit MERCURY v.3.10.2 (CCDC).

Die Röntgenkristallstruktur von **33** (Abb. 3.3.8) zeigt, dass der THF-Ring eine Envelope-Konformation einnimmt, wobei C11 mit  $0.2631(19)\text{ \AA}$  am weitesten aus der Ebene herausragt.

Die Puckering-Parameter nach Cremer & Pople<sup>126</sup> wurden mit PLATON<sup>127</sup> berechnet und bestätigen die Envelope <sup>2E</sup> (Süd)<sup>128</sup> Ringkonformation (siehe Kap. 3.4) des THF-Rings O14/C10/C11/C12/C13 mit  $Q = 0.4164(19)$  Å und  $\Phi = 69.5(2)^\circ$ . Die absolute Konfiguration an den Atomen C10, C11, C12 und C13 des fünfgliedrigen Rings ist entsprechend *S*, *R*, *R* und *S*. Die Struktur wurde bereits veröffentlicht<sup>120</sup> und ihre Daten können auf dem Server vom Cambridge Crystallographic Data Centre unter [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk) unter der Nummer CCDC-1990436 eingesehen werden.

Die beiden Methylester **32** und **33** wurden im nächsten Schritt jeweils mit 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen in einer Sonogashira-Kreuzkupplung zu den Diphenylacetylen-Derivaten **34** bzw. **35** gekuppelt (Abb. 3.3.9).

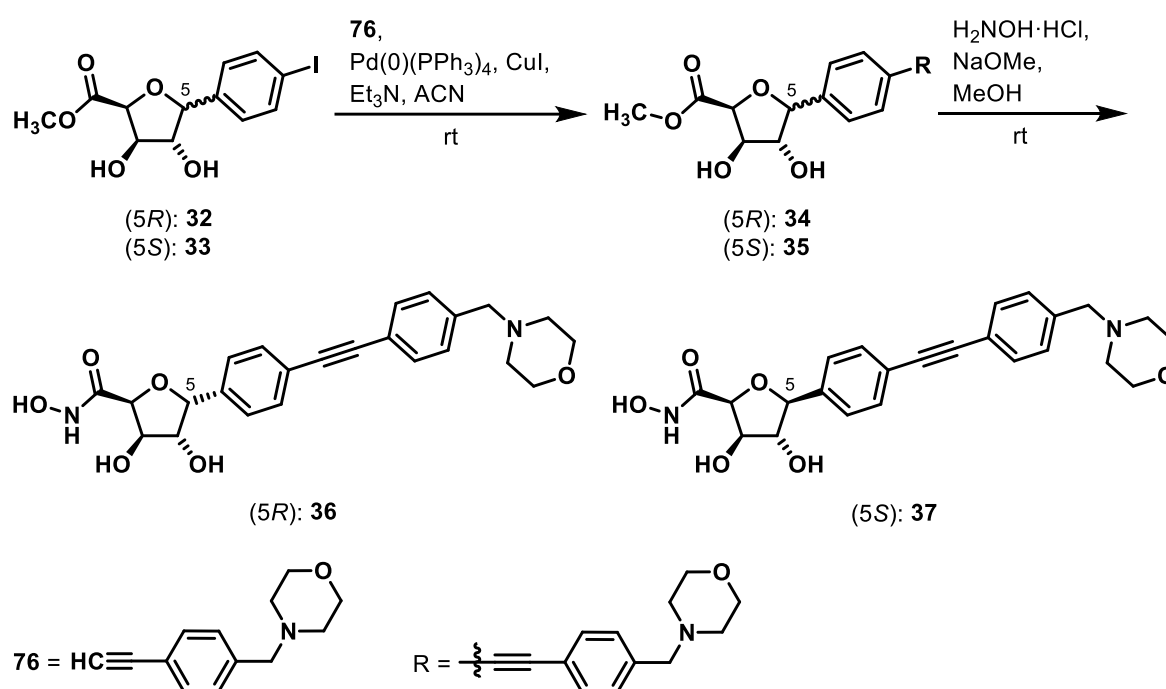


Abb. 3.3.9: Synthese der Zielverbindungen **36** bzw. **37** aus den Aryliodiden **32** bzw. **33**.

Die Ausbeute an **34** betrug 68 %, die an **35** 48 %.

Wie bei den anderen Diastereomeren (vgl. **12**, **15** und **24**) dieser Verbindungen liegen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die charakteristischen Signale der Protonen des Morpholin-Rings und der Methylenbrücke ebenfalls bei den dort beschriebenen chemischen Verschiebungen.

Die Diphenylacetylen-Derivate **34** und **35** wurden mittels Aminolyse durch Hydroxylamin<sup>96</sup> zu den angestrebten Hydroxamsäuren **36** und **37** umgesetzt (Abb. 3.3.9). Die Zielverbindungen **36** und **37** gingen in Ausbeuten von 18 % bzw. 52 % aus den jeweiligen Aminolyse-Reaktionen hervor. Die geringere Ausbeute von **36** ist durch Verluste bei der Aufarbeitung zu erklären.

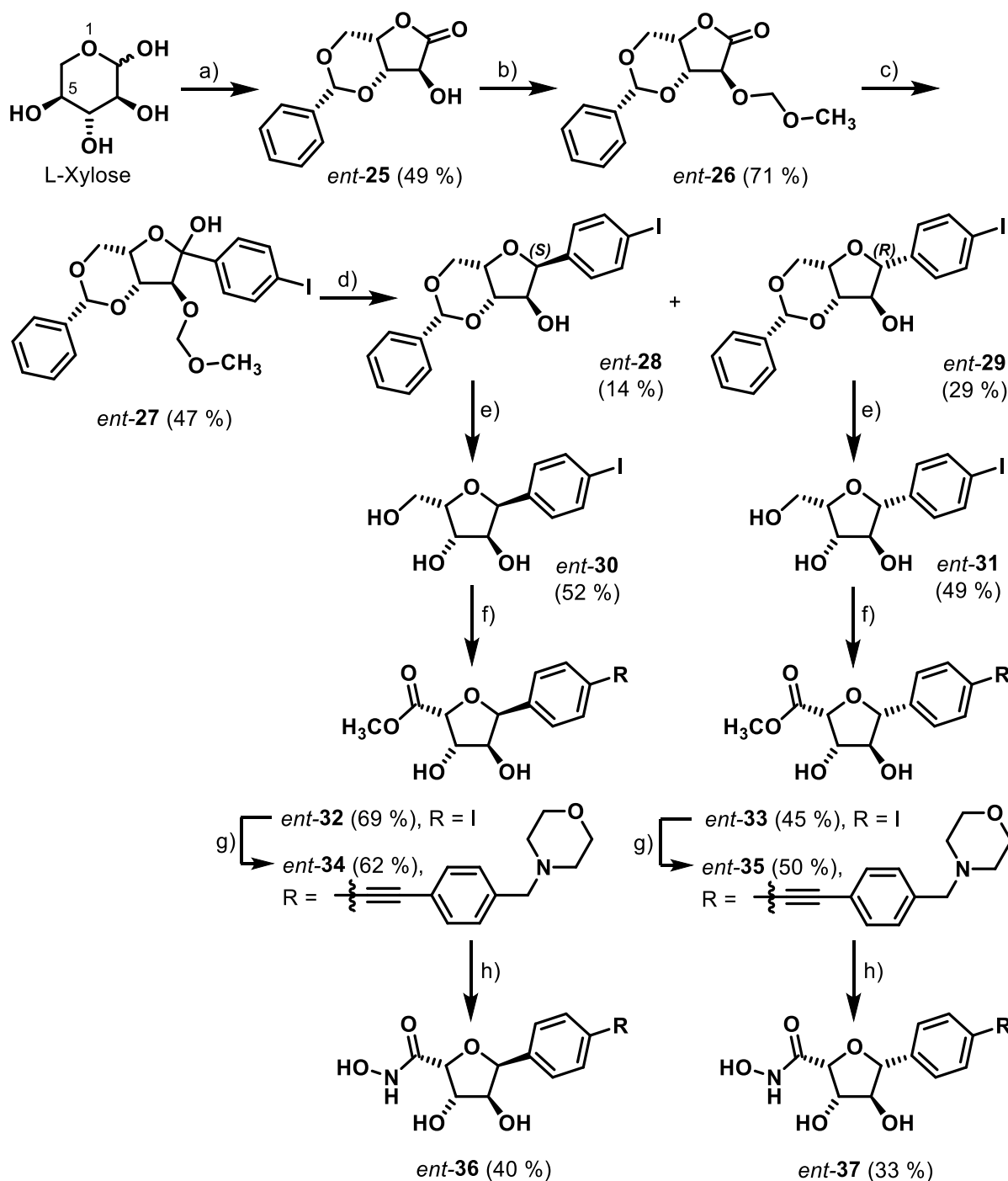


Abb. 3.3.10: Synthese der Hydroxamsäuren *ent-36* und *ent-37* ausgehend von der L-Xylose. Die Ausbeuten sind in Klammern angegeben.

Reaktionsbedingungen: **a**) 1. Br<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 0 °C → rt, 1,5 h; 2. PhCHO, conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rt, 12 h; **b**) NaH, MOM-Cl, THF, -20 °C → rt, 1 h; **c**) 1. 1,4-Diiodbenzol, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 5 min; 2. Zugabe von *ent-26*, -78 °C, 30 min; **d**) 1. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>SiH, ACN, -40 °C, 1 h; 2. PhCHO, conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rt, 12 h; **e**) conc. HCl, ACN, rt, 10 min; **f**) 1. TEMPO, NCS, ACN / NaHCO<sub>3</sub> (aq) (1:1), 50 °C, 2 h; 2. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h; **g**) **76**, Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ACN, rt, 30 min; **h**) H<sub>2</sub>NOH·HCl, NaOMe, MeOH, rt, 12 h.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkennt man bei **37** die beiden Protonen der  $\text{NHOH}$  Funktion an den weit im Tieffeld liegenden breiten Singulets bei 7.80 ppm und 7.94 ppm. Diese beiden sind hingegen bei **36** zu einem breiten Singulett bei 7.97 ppm verschmolzen.

In analoger Weise zu der hier beschriebenen Syntheseroute wurden die Enantiomere *ent*-**36** und *ent*-**37** aus L-Xylose hergestellt<sup>129</sup> (Abb. 3.3.10). Die Gesamtausbeute über acht Stufen lag für *ent*-**36** und *ent*-**37** jeweils bei 0.2 %, was sich mit den Ausbeuten der Enantiomere **36** und **37** deckt.

### 3.4 Ähnlich und doch sehr verschieden – ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der dhTHF-Diastereomere

Ein Ziel dieser Arbeit war es, eine Reihe von stereoisomeren dhTHF-Derivaten mit unterschiedlicher Orientierung der vier Substituenten am Tetrahydrofuran-Ring herzustellen. Dass es sich bei den verschiedenen Diastereomeren um unterschiedliche Verbindungen mit unterschiedlichen Eigenschaften handelt, bestätigen die in der folgenden Abb. 3.4.1 übereinander dargestellten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ausgewählter Verbindungen, die jeweils im gleichen Lösungsmittel vermessen wurden.

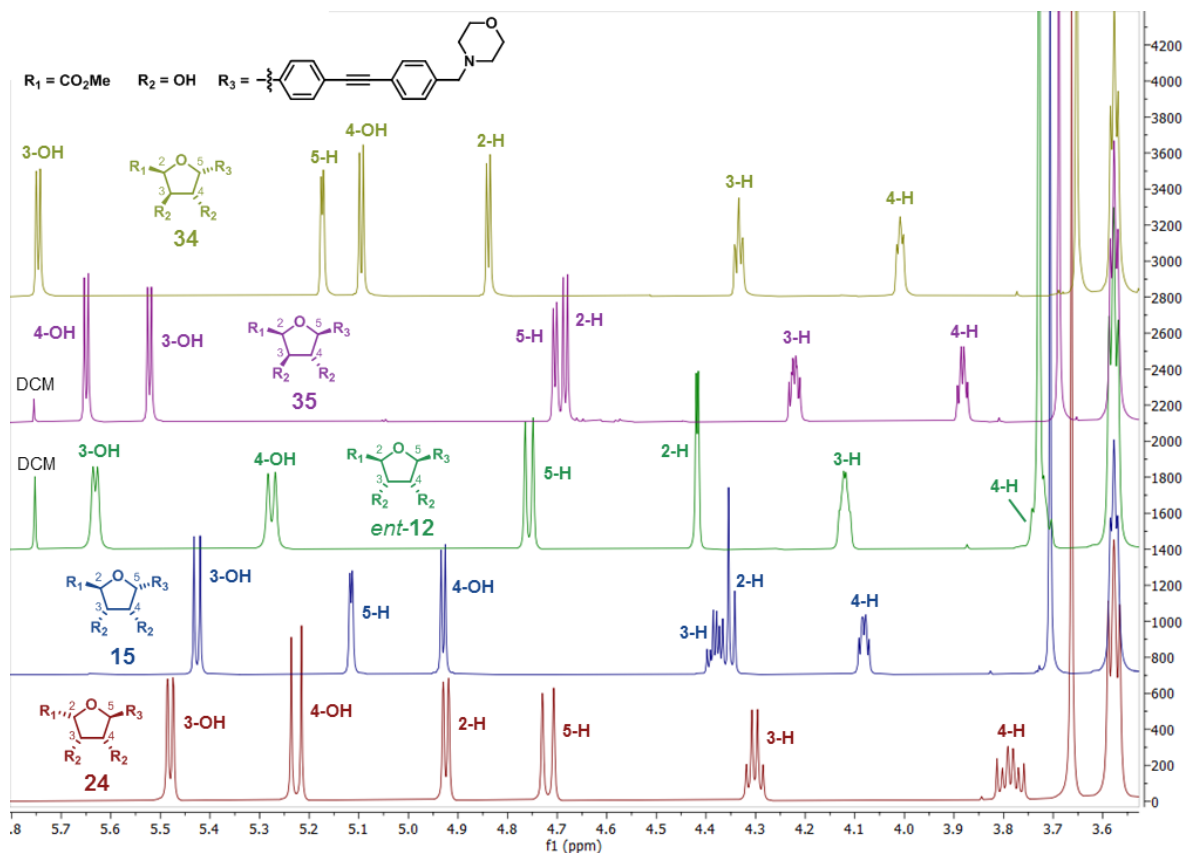


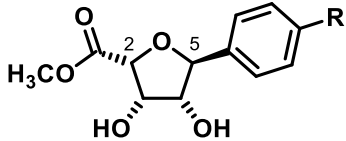
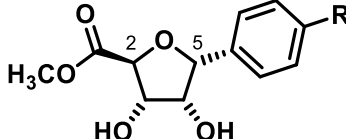
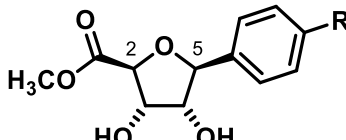
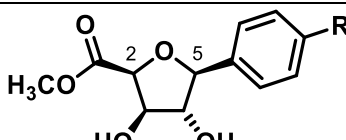
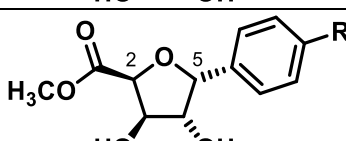
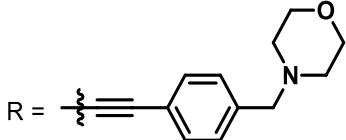
Abb. 3.4.1: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Ringprotonen einiger diastereomerer Dihydroxytetrahydrofuran-Derivate anhand ihrer  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Lösungsmittel:  $\text{DMSO-d}_6$ ; Resonanzfrequenz: 600 MHz, außer bei **24** und *ent*-**12** (400 MHz).



Man erkennt anhand der 4,5-*cis*-konfigurierten Verbindung **15** und ihrer 4,5-*trans* konfigurierten Diastereomere *ent*-**12** und **24**, dass die Signale der Protonen 4-H und 5-H eine Verschiebung ins Tieffeld erfahren, sobald sie *cis* zueinander stehen. Genauso verhält es sich bei dem Xylose-Derivat **34** und seinem Anomer **35**.

Die Protonen 2-H und 3-H sind bei *cis*-Ständigkeit (**24**, **34** und **35**) ebenfalls mehr entschirmt, sodass ihre Signale eine Verschiebung zu höheren ppm-Werten zeigen, wenn man sie denen der 2,3-*trans*-konfigurierten Ribose-Derivate **15** und *ent*-**12** gegenüberstellt.

Tab. 3.4.1: Vergleich von chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten  $^3J_{H,H}$  der vier ringgebundenen Protonen einiger ausgewählter Diastereomere. Die Multiplizitäten sind mit d = Dublett, q = Quartett und m = Multiplett angegeben. Lösungsmittel ist DMSO- $d_6$ ; Resonanzfrequenz 600 MHz, außer bei **24** und *ent*-**12** (400 MHz).

Verbindung	Chemische Verschiebung [ppm] und Kopplungskonstanten $^3J_{H,H}$ der Protonen des THF-Rings			
	2-H	3-H	4-H	5-H
	<b>24</b> 4.92 d $J = 4.3 \text{ Hz}$	4.30 q $J = 4.5 \text{ Hz}$	3.75 – 3.83 m	4.72 d $J = 9.0 \text{ Hz}$
	<b>15</b> 4.35 d $J = 7.6 \text{ Hz}$	4.36 – 4.40 m	4.06 – 4.10 m	5.12 d $J = 2.8 \text{ Hz}$
	<i>ent</i> - <b>12</b> 4.42 d $J = 2.3 \text{ Hz}$	4.10 – 4.15 m	3.70 – 3.75 m	4.76 d $J = 7.9 \text{ Hz}$
	<b>35</b> 4.68 d $J = 5.3 \text{ Hz}$	4.20 – 4.24 m	3.86 – 3.90 m	4.70 d $J = 4.3 \text{ Hz}$
	<b>34</b> 4.84 d $J = 4.2 \text{ Hz}$	4.31 – 4.35 m	3.98 – 4.03 m	5.17 d $J = 2.8 \text{ Hz}$
				

Auffällig ist bei Substanz **35**, dass das Signal für das Proton der Hydroxylgruppe in Position 4 viel weiter ins Tieffeld verschoben ist als bei den anderen Diastereomeren. Die Hydroxylgruppe in Position 4 steht bei dieser Verbindung auf derselben Seite wie die restlichen Ringprotonen, was anscheinend zur stärksten Entschirmung des entsprechenden Protons führt. Die verschiedenen Konfigurationen der Stereozentren im THF-Ring verursachen nicht nur Unterschiede der chemischen Verschiebungen, sondern auch bei den Kopplungskonstanten der jeweiligen Signale. Eine Übersicht über die Signale der Ringprotonen liefert Tab. 3.4.1.

Die Kopplungskonstante  ${}^3J_{\text{H,H}}$  eines Protons für die Kopplung über drei Bindungen mit seinem vicinalen, also benachbarten, Proton ändert sich in Abhängigkeit des Torsions- bzw. Diederwinkels  $\varphi$ , der entlang einer „frei“ drehbaren C-C Bindung zwischen den beiden Protonen entsteht. Diese Beziehung wird durch die Karplus-Kurve beschrieben, die in Abb. 3.4.3 dargestellt ist und zur quantitativen Abschätzung von  ${}^3J_{\text{H,H}}(\varphi)$  dient. Wie man der Karplus-Kurve entnehmen kann, erhält man die höchsten Werte für  ${}^3J_{\text{H,H}}$  bei  $\varphi = 0^\circ$  (eclipsed, *syn*-periplanar) und bei  $180^\circ$  (staggered, *anti*-periplanar), während bei  $\varphi = 90^\circ$  die Werte für  ${}^3J_{\text{H,H}}$  unter 2 Hz liegen und sogar negative Werte annehmen können. Im Folgenden werden die Kopplungskonstanten der Protonen 2-H und 5-H aus Tab. 3.4.1 genauer betrachtet und dabei in Verbindung mit den entsprechenden Diederwinkeln in Abb. 3.4.3 gebracht. Letztere sind mit der Software Chem3D<sup>®</sup> (ChemOffice, PerkinElmer Informatics Inc., Version 20.0) nach einer vorangegangenen Energieminimierung (MM2) des jeweiligen Moleküls bestimmt worden. Zur Bewertung der Güte der programmgestützten Berechnung des Diederwinkels sei in Abb. 3.4.2 als Beispiel die computersimulierte Vorzugskonformation von Verbindung **33** ihrer Röntgenkristallstruktur (vgl. Kap. 3.3) gegenübergestellt.

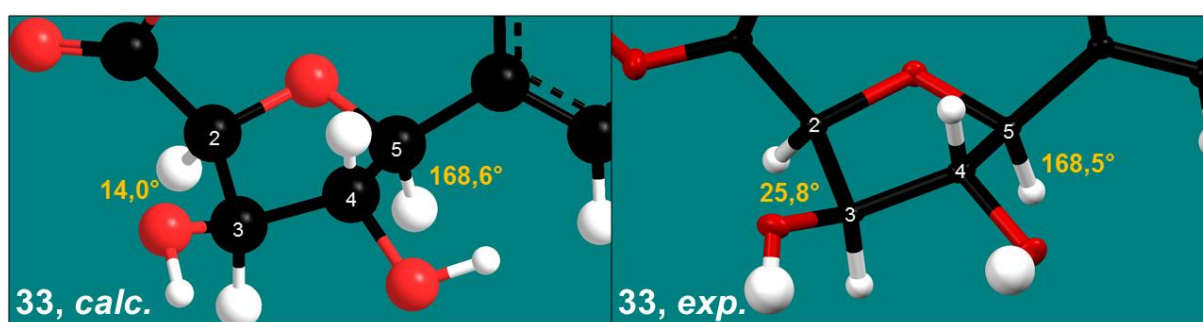


Abb. 3.4.2: Vergleich zwischen den berechneten (*calc.*) und durch XRD experimentell (*exp.*) ermittelten Diederwinkeln  $\varphi$  der Substanz **33**. Der Diederwinkel zwischen 2-H und 3-H bzw. 4-H und 5-H ist auf der jeweiligen Seite des dhTHF-Rings in Grad angegeben. Die Kohlenstoffatome (schwarz) des Rings sind nummeriert. Sauerstoff ist rot, Wasserstoff weiß dargestellt. Die Darstellung der räumlichen Anordnung und Berechnung der Diederwinkel erfolgte mit dem Programm Chem3D<sup>®</sup> (v.20.0) nach vorangegangener Energieminimierung (MM2). Graphische Darstellung der XRD Struktur mit MERCURY v.3.10.2 (CCDC).

Anhand der Abb. 3.4.2 erkennt man, dass sowohl die *in silico*-Vorhersage der Diederwinkel als auch der Ringkonformation gut mit den Daten, die aus den röntgendiffraktometrischen Messungen gewonnen wurden, übereinstimmen. Deshalb werden im Folgenden die experimentell ermittelten Kopplungskonstanten mit den mithilfe der Chem3D®-Simulationen berechneten Diederwinkel korreliert.

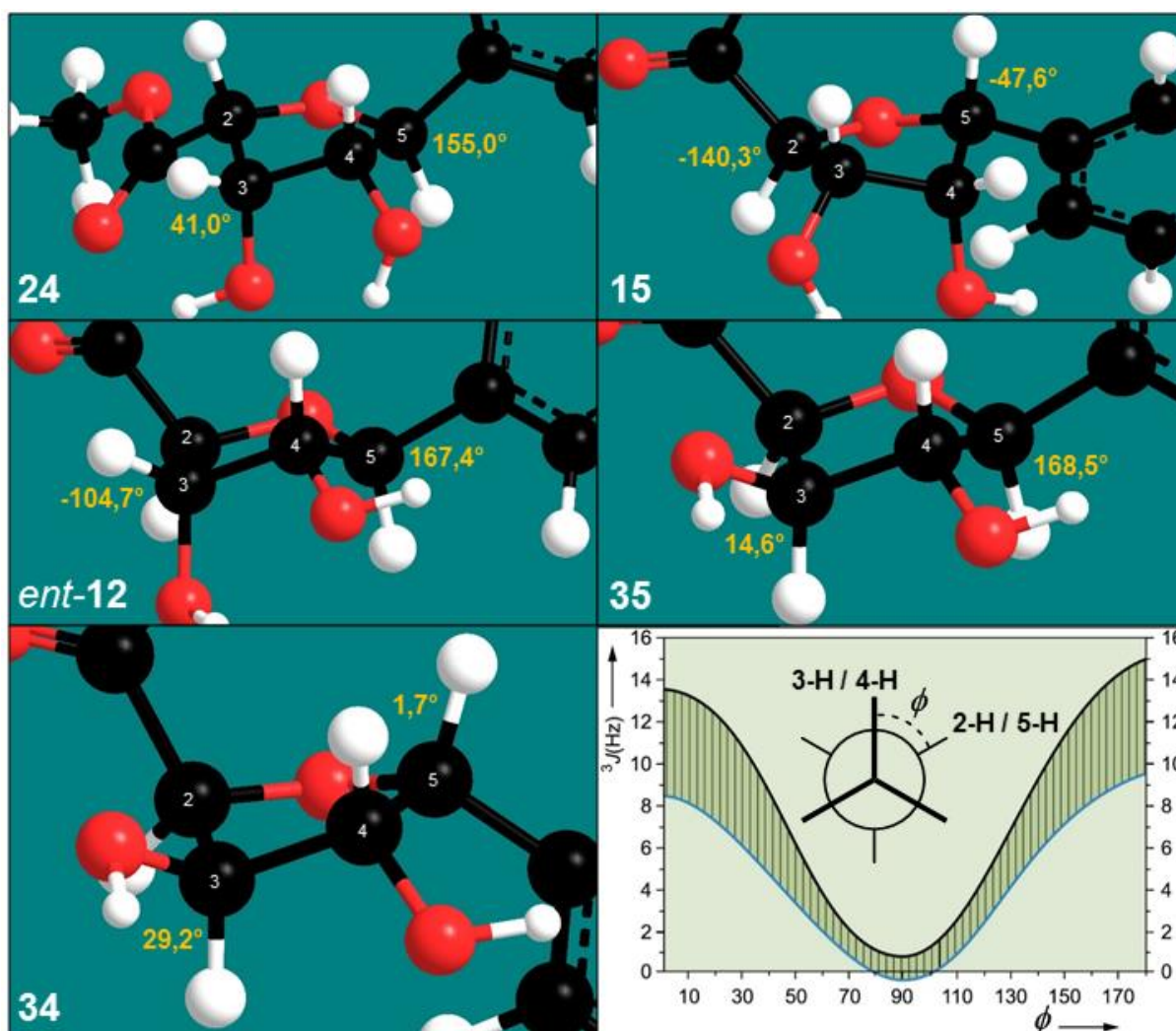


Abb. 3.4.3: Darstellung einiger ausgewählter Diastereomere im Hinblick auf die Konformation des dhTHF-Rings. Die Größe der berechneten Diederwinkel  $\phi$  zwischen 2-H und 3-H bzw. 4-H und 5-H ist auf der jeweiligen Seite des dhTHF-Rings in Grad angegeben. Die Berechnung der Konformationen nach Energieminimierung (MM2) und der daraus resultierenden Diederwinkel erfolgte mit dem Programm Chem3D® (v.20.0). Unten rechts ist die Kopplungskonstante  ${}^3J_{\text{H,H}}$  von vicinalen Protonen als Funktion des Diederwinkels  $\phi$  nach Karplus<sup>130</sup> abgebildet.

Betrachtet man in Tab. 3.4.1 die Kopplungskonstanten von 5-H, so stellt man bei den 4,5-*trans*-konfigurierten Verbindungen **24** und *ent*-**12** fest, dass diese mit  ${}^3J_{5\text{-H},4\text{-H}} = 9.0$  Hz bzw.  ${}^3J_5$

${}_{\text{H},4\text{-H}} = 7.9$  Hz deutlich höher sind als bei den 4,5-*cis*-konfigurierten Isomeren **15** und **34** (jeweils  ${}^3J_{5\text{-H},4\text{-H}} = 2.8$  Hz). Dies ist vor dem Hintergrund der Karplus-Beziehung im Einklang mit den Diederwinkeln von **24** und *ent*-**12**, die bei  $155.0^\circ$  bzw.  $167.4^\circ$  liegen (Abb. 3.4.3).

Auch bei **15** ( $\varphi = -47.6^\circ$ , etwa *gauche*, (-)*syn*klinale) entspricht mit 2.8 Hz die experimentell ermittelte Kopplungskonstante ungefähr der Abschätzung der Karplus-Kurve. Die Verbindung **34** fällt dabei etwas aus dem Rahmen, denn bei einem Diederwinkel von  $1.7^\circ$ , sprich einer quasi *syn*periplanaren Konformation, würde man deutlich höhere Werte als 2.8 Hz erwarten. Ähnlich diskrepant verhält es sich beim 4,5-*trans*-Isomer **35**, dessen Diederwinkel zwischen 5-H und 4-H von  $168.5^\circ$  eine Kopplungskonstante mindestens im Bereich von **24** und *ent*-**12** erwarten lassen würde (gefunden: 4.3 Hz). Genauso würde man bei **35** die Kopplungskonstante zwischen 2-H und 3-H bei einem Diederwinkel von  $14.6^\circ$  höher abschätzen als 5.3 Hz. Wobei man wiederum bei dem ebenso 2,3-*cis*-konfigurierten **34** sieht, dass  ${}^3J_{2\text{-H},3\text{-H}}$  mit größer werdendem  $\varphi = 29.2^\circ$  gemäß Karplus-Kurve auf 4.2 Hz sinkt. Bei der Verbindung **24** mit 2,3-*cis*-Orientierung und einem Torsionswinkel zwischen 2-H und 3-H von  $41.0^\circ$  entspricht die Kopplungskonstante aus dem  ${}^1\text{H-NMR}$ -Experiment weitestgehend der Vorhersage nach Karplus. Noch deutlicher wird die Übereinstimmung bei dem Diastereomer **15** mit einer (-)*anti*klinale Orientierung von 2-H zu 3-H mit  $\varphi = -140.3^\circ$ , bei dem eine Kopplungskonstante von 7.6 Hz gemessen wurde. Aber auch bei seinem Anomer *ent*-**12** erklärt der berechnete Diederwinkel von  $\varphi = -104.7^\circ$ , warum die experimentell ermittelte Kopplungskonstante von  ${}^3J_{2\text{-H},3\text{-H}} = 2.3$  Hz den kleinsten in der Tabelle zu findenden Wert aufweist.

Es hat sich gezeigt, dass die Karplus-Beziehung, die ursprünglich für Pyranosen und Cyclohexan-Derivate entwickelt wurde, nur bedingt auf die untersuchten Furanosen anwendbar ist. Ein Grund hierfür ist der Substituenteneffekt. Da elektronegative Substituenten die Kopplungskonstanten erniedrigen, wird deren Einfluss besser durch die erweiterte Form der Karplus-Gleichung, nämlich die Haasnoot-Gleichung<sup>131</sup>, ausgedrückt. In den vorliegenden Fällen befinden sich in den Positionen 2 bis 5 des dhTHF-Rings Substituenten mit einem –I-Effekt. Der andere, wahrscheinlich entscheidendere Grund ist die außerordentliche Flexibilität der Furanosen, die zehn Envelope- und zehn Twist-Konformationen annehmen können<sup>128</sup>. Diese lassen sich in Nord-, Süd-, West- und Ost-Konformationen unterteilen und gehen fließend und sehr rasch ineinander über, ohne zwischendurch in eine planare Form zu wechseln. Dieses Phänomen wird als Pseudorotation bezeichnet und wird einleuchtend anhand des Pseudorotationskreises<sup>132</sup> beschrieben (Abb. 3.4.4).

Als Standard-Nord-Konformation für Aldofuranosen wurde die Twist Form  ${}^3T_2$  mit einer Pseudorotation von  $P = 0^\circ$  definiert. Ihre spiegelbildliche Twist Konformation  ${}^2T_3$  (Süd) erhält man durch eine Pseudorotation von  $P = 180^\circ$ . Die Furanosen nehmen meist die Nord- oder Süd-Konformation ein<sup>132</sup>, da die Pseudorotationsenergie dort aufgrund des stabilisierenden

anomeren Effekts am geringsten ist, der in den West- und Ost-Konformationen nicht vorhanden ist.

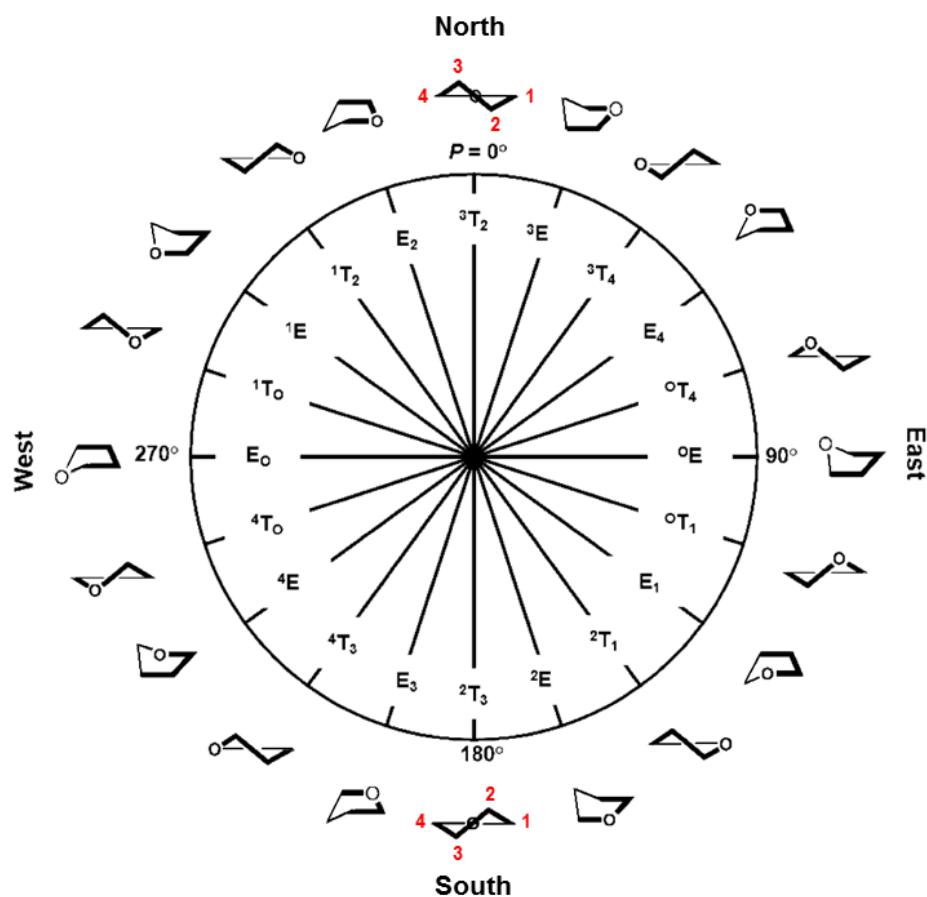


Abb. 3.4.4: Darstellung aller möglichen zehn Envelope (*E*)- und zehn Twist (*T*)-Konformere von Aldofuranosen mit dem Pseudorotationskreis. Einander gegenüberliegende Konformere sind zueinander spiegelsymmetrisch. Unterteilt wird in die vier Quadranten Nord, Süd, West, Ost<sup>132</sup>.

### 3.5 Synthese der Hydroxamsäuren 43, 49 und 56 mit Monohydroxy-Struktur und ihrer Enantiomere *ent*-43, *ent*-49 und *ent*-56

Zur Herstellung von Hydroxamsäuren mit einer Monohydroxy-THF-Struktur musste eine der beiden Hydroxyl-Gruppen in Position 3 und 4 des dhTHF-Rings entfernt werden. Man ging dabei zunächst von den beiden anomeren C-Furanosiden **9** und **10** aus, die im Zuge der L-Ribose-Syntheseroute (Kap. 3.1) durch Reduktion des Hemiketals **8** erhalten worden waren (Abb. 3.5.1).



Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **38** erkennt man die Protonen der nun entschützten Hydroxyl-Gruppen an den Dubletts bei 4.91 ppm (3-OH) und 4.98 ppm (4-OH), während sie im Falle von **50** bei 4.58 ppm (4-OH) und bei 4.85 ppm (3-OH) auftreten.

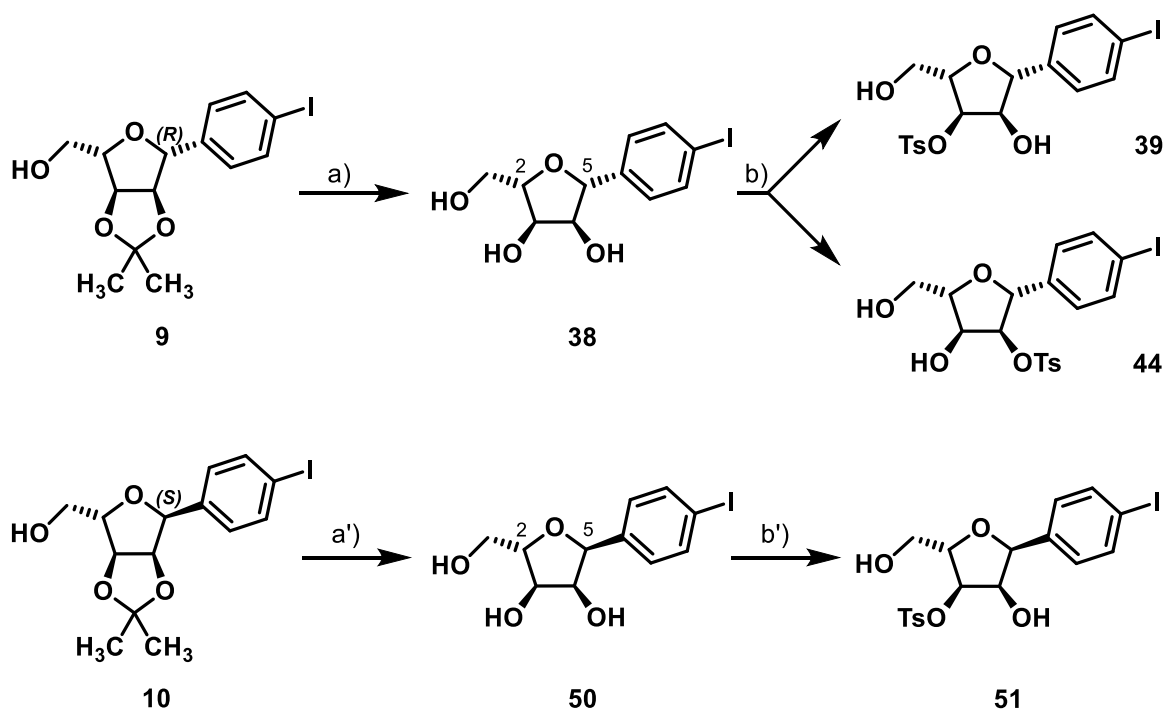


Abb. 3.5.2: Herstellung der Tosylate **39**, **44** und **51**.

Reaktionsbedingungen: **a)** conc. HCl, ACN, rt, 10 min; **a')** conc. HCl, ACN, Ethylenglycol, rt, 10 min; **b)** *p*-TsCl,  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ ,  $\text{NEt}_3$ , ACN, rt, 12 h; **b')** *p*-TsCl,  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ ,  $\text{NEt}_3$ , ACN, rt, 2 h.

Die Monotosylierung der Triole **38** und **50** wurde ausgeführt in Gegenwart von Dibutylzinnoxid (DBZO), welches als Aktivator der vicinalen *cis*-Diol-Struktur in Position 3 und 4 des dhTHF-Rings fungiert (Abb. 3.5.3). Das DBZO bildet mit dem vicinalen *cis*-Diol, analog zum Isopropyliden-Acetal, ein 3,4-O-Stannyliden-Acetal, welches sich aufgrund seiner geringen Stabilität nicht als Schutzgruppe, sondern als aktivierender Katalysator für die Hydroxyl-Gruppen eignet. Der fünfgliedrige 1,3,2-Dioxastannolan-Ring steht mit den beiden offenkettigen Monoalkoxystannyl-Formen im Gleichgewicht. Das freie Alkoholat-Anion kann dadurch sehr leicht alkyliert, acyliert, phosphoryliert oder wie hier sulfonyliert werden<sup>133, 134</sup>. Die bei der Tosylierung mit Tosylchlorid freigesetzte Salzsäure wird durch den Zusatz von Triethylamin als Hilfsbase abgefangen. Die wässrige Aufarbeitung der Reaktion führt zur Lösung der Sn-O-Bindung und Freisetzung von DBZO.

Bei der Umsetzung von **38** entstand Tosylat **39** bei einer Reaktionszeit von 12 h in einer Ausbeute von 46 %, sein Regioisomer **44** zu 34 %. Damit lässt sich feststellen, dass beide

Hydroxyl-Gruppen annähernd gleichermaßen aktiviert und somit in gleichem Ausmaß tosyliert werden.

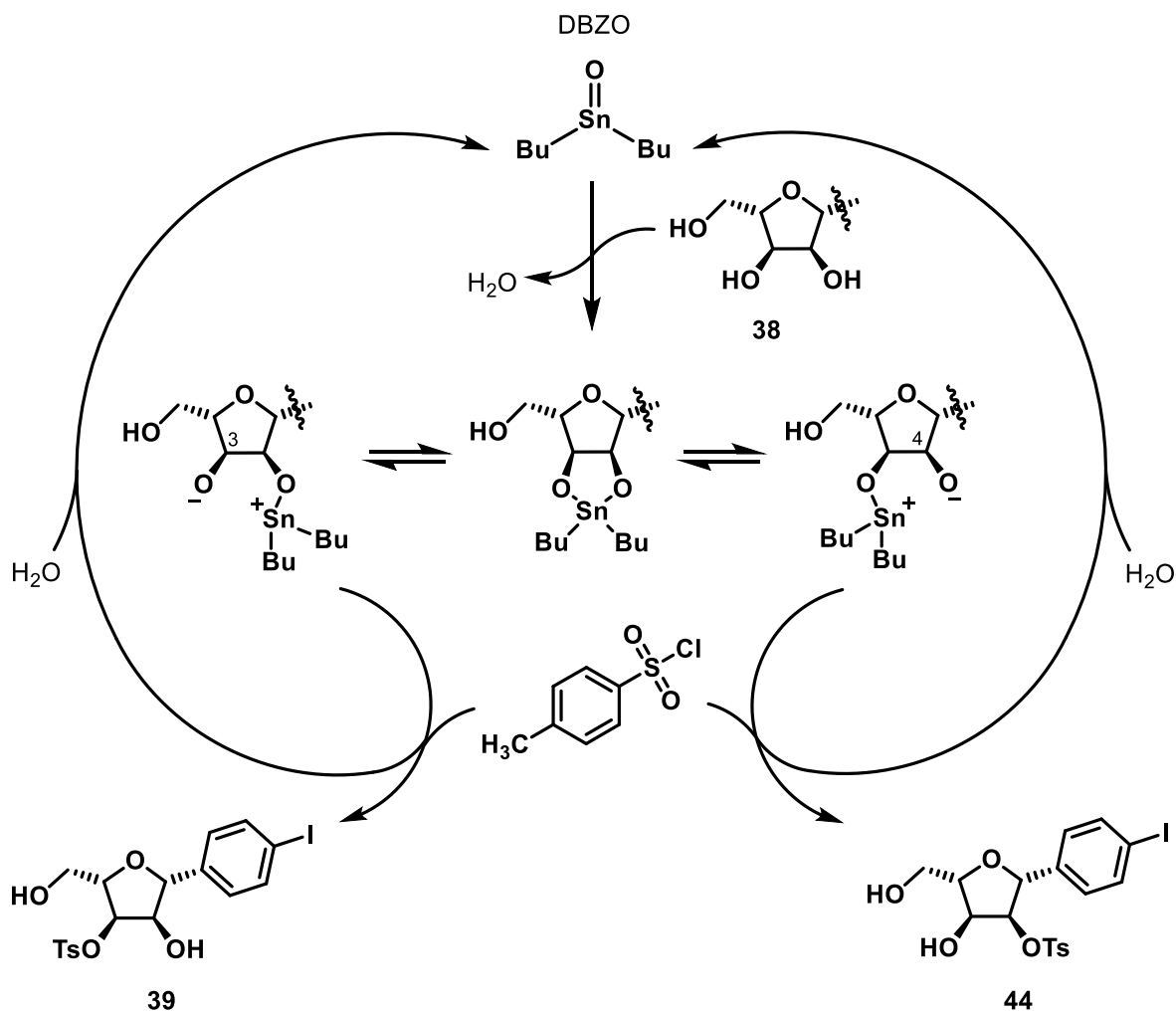


Abb. 3.5.3: Darstellung des katalytischen Zyklus von Dibutylzinnoxid (DBZO), welches als Aktivator des vicinalen *cis*-Diols von **38** dient und damit die Monotosylierung der Hydroxyl-Gruppe in Position 3 bzw. 4 ermöglicht unter Bildung der Tosylate **39** und **44**.

Im Falle der Tosylierung von Triol **50** wurde nach 12 h Reaktionszeit zwar das 3-O-Monosylylat **51** gebildet, nicht jedoch das ebenfalls gewünschte Regioisomer **52** (Abb. 3.5.4). Stattdessen bildeten sich zusätzlich zu **51** das 3,6-O-Bistosylylat **I** und das 4,6-O-Bistosylylat **II** (Abb. 3.5.4).

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die sterische Hinderung durch den Phenyl-Ring, welcher bei **50** *cis* zur 4-OH Gruppe steht, dazu führt, dass sich das Stannyliden-Acetal eher zwischen 3-OH und 6-OH ausbildet als zwischen 3-OH und 4-OH, obwohl Letzteres zu einem fünfgliedrigen 1,3,2-Dioxastannolan-Ring führt, der vergleichsweise thermodynamisch günstiger wäre als der im ersten Fall gebildete 1,3,2-Dioxastanninan-Ring. Hierfür spricht, dass bei der beschriebenen Tosylierung von Triol **50** in nicht unerheblichem Ausmaß eine Tosylierung an der primären OH-Gruppe stattfindet (**I** und **II**). Die Tosylierung der Hydroxyl-



Gruppe in Position 4 von **50** wurde nur zu einem sehr geringen Anteil beobachtet und auch nur in Kombination mit einer Tosylierung der primären OH-Gruppe. Das entsprechende 4,6-O-Bistosylat **II** wurde in einer Ausbeute von 9 % vorgefunden.

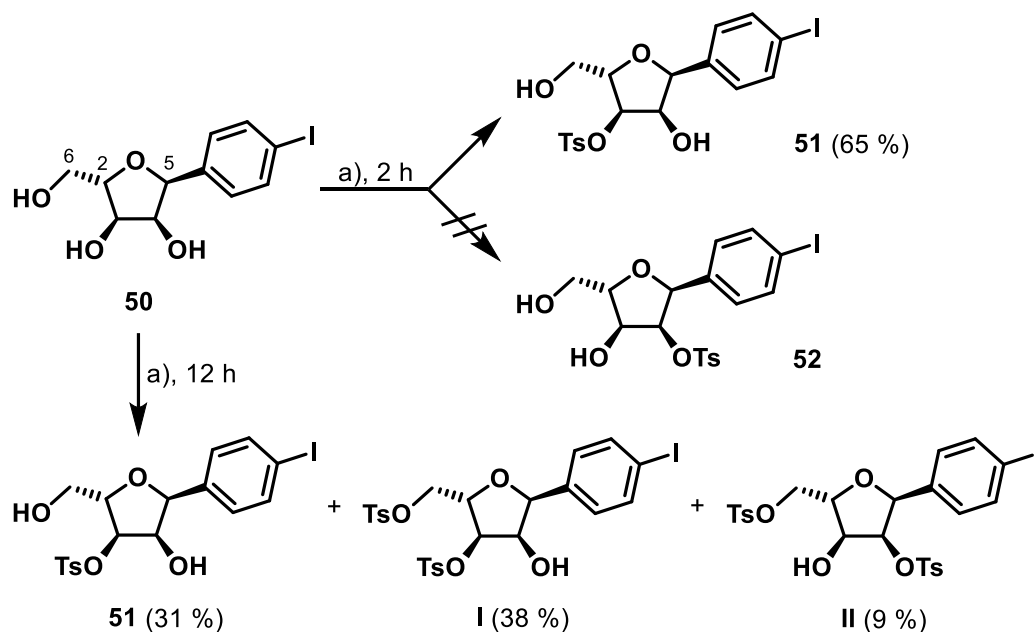


Abb. 3.5.4: Tosylierung des 2,5-*trans*-konfigurierten Triols **50**. Ausbeuten sind in Klammern angegeben. Reaktionsbedingungen: a) *p*-TsCl, Bu<sub>2</sub>SnO, NEt<sub>3</sub>, ACN, rt.

Da die Tosylierung ein zeitabhängiger Prozess ist, lag der Gedanke nahe, die Reaktionszeit zu verkürzen. So wurden dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen nach 30 min, 1 h und 2 h durchgeführt, wobei jeweils nur ein Produktspot detektiert wurde. Bei längerer Reaktionszeit erschienen bei höheren R<sub>F</sub>-Werten weitere Substanzflecken, die auf lipophile, also mehrfach tosylierte Produkte hinwiesen. Bei Beendigung der Reaktion nach 2 h, konnte das erwünschte Monotosylat **51** in einer Ausbeute von 65 % isoliert werden (vgl. 31 % nach 12 h, Abb. 3.5.4). Auch wenn DBZO bereits in katalytischen Mengen (1-10 mol %) zu einer erfolgreichen Tosylierung in hohen Ausbeuten führen kann, wurden hier die besten Ergebnisse mit stöchiometrischen Mengen erzielt. Das Lösungsmittel wurde bei der vorliegenden Synthese ebenfalls variiert. Anstatt DCM, welches in der Literatur für die Tosylierung als Solvens erster Wahl gilt<sup>134</sup>, wurde ACN verwendet, da die polaren Triole sich schlecht im apolaren DCM lösen.

Die anschließende Desoxygenierung der Monotosylate **39**, **44** und **51** wurde mithilfe von Lithiumtriethylborhydrid (LTBH, SuperHydrid®) durchgeführt. Gemäß dem postulierten Mechanismus (Abb. 3.5.5) kommt es hierbei zunächst zu einer Säure-Base-Reaktion zwischen LTBH und der zum Tosylat benachbarten Hydroxyl-Gruppe unter Freisetzung von

elementarem Wasserstoff (**A**). Das entstandene Alkoholat-Anion wird daraufhin im Boronat-Komplex (**B**) gebunden. Der nun folgende [1,2]-Hydridshift, welcher formal gesehen eine Semipinacol-Umlagerung darstellt, erfolgt auf der dem Tosylat gegenüberliegenden Seite und verdrängt diese Abgangsgruppe im Sinne einer  $S_N2$ -Reaktion. Dabei kommt es zu einer Inversion der Konfiguration (Walden-Umkehr), die durch Deuterium-Experimente nachweisbar ist<sup>135</sup>. Die intermediär gebildete Carbonyl-Gruppe wird durch das Bor-Atom des Triethylborans aktiviert (**C**). In der Folge liefert ein weiteres Molekül LTBH ein Hydrid-Anion, welches das Bor-komplexierte Keton von der weniger gehinderten Seite angreift (**D**). Nach wässriger Aufarbeitung entsteht das Monohydroxy-THF-Derivat **D**.

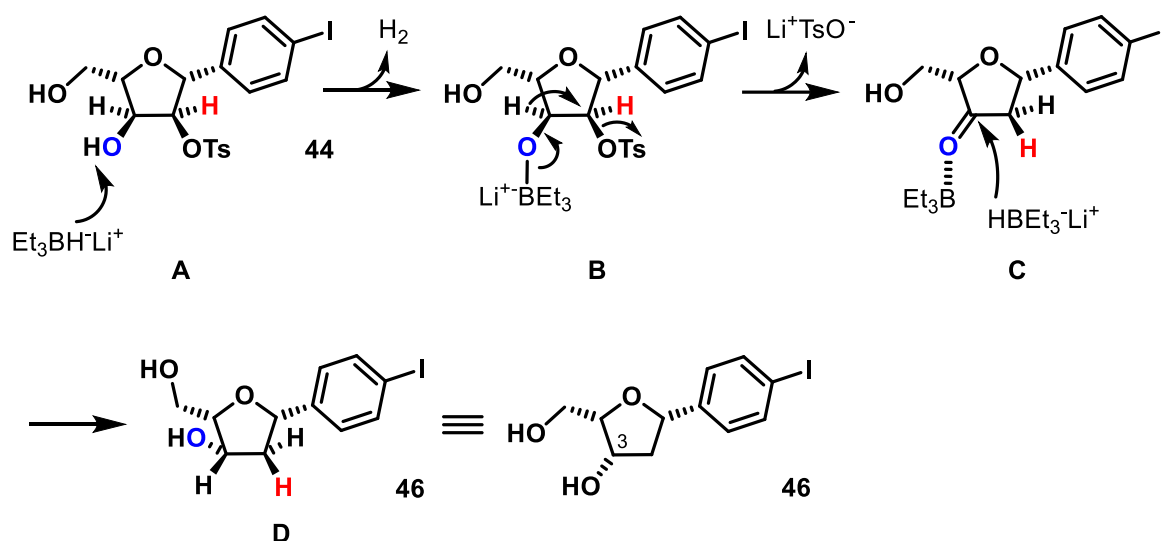


Abb. 3.5.5: Mechanismus der De(sulfonyl)oxygenierung der Monotosylate zu den mhTHF-Derivaten.

Im Fall der Umsetzung von **44** mit LTBH entstand mhTHF-Derivat **46**. Der Angriff des Hydrid-Ions auf das intermediäre Keton war also von der Ringseite aus erfolgt, auf der sich ursprünglich der Tosyl-Rest befand. Neben der Desoxygenierung fand also auch eine Stereo-inversion in Position 3 statt. Die Konfiguration in dieser Position konnte durch eine Röntgenkristallstruktur eindeutig bestimmt werden. Nach Überführung von *ent*-**46**, dem Enantiomer von **46**, in den Methyl-ester *ent*-**47** konnten Einkristalle der Verbindung, die für die röntgendiffraktometrische Untersuchung geeignet waren, gezüchtet werden (Abb. 3.5.6).

Die Röntgenkristallstruktur zeigt die absolute Konfiguration an den Atomen C11, C12 und C14 des fünfgliedrigen Rings entsprechend mit *S*, *R* und *R*. Der THF-Ring weist eine gemischte Form zwischen der Envelope- und der Twist-Konformation auf, da die mit PLATON<sup>127</sup> berechneten Puckering-Parameter gemäß Cremer & Pople<sup>126</sup>  $Q = 0.3762(17)$  Å und  $\Phi = 97.0(2)^\circ$  betragen. Das Atom C13 des derivatisierten THF-Rings O10/C11/C12/C13/C14 ragt mit  $-0.2335(16)$  Å am weitesten aus der Ringebene heraus. Die Struktur wurde bereits veröffentlicht<sup>90</sup> und ihre Daten können auf dem Server vom Cambridge

Crystallographic Data Centre unter [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk) unter der Nummer CCDC-1990549 eingesehen werden.

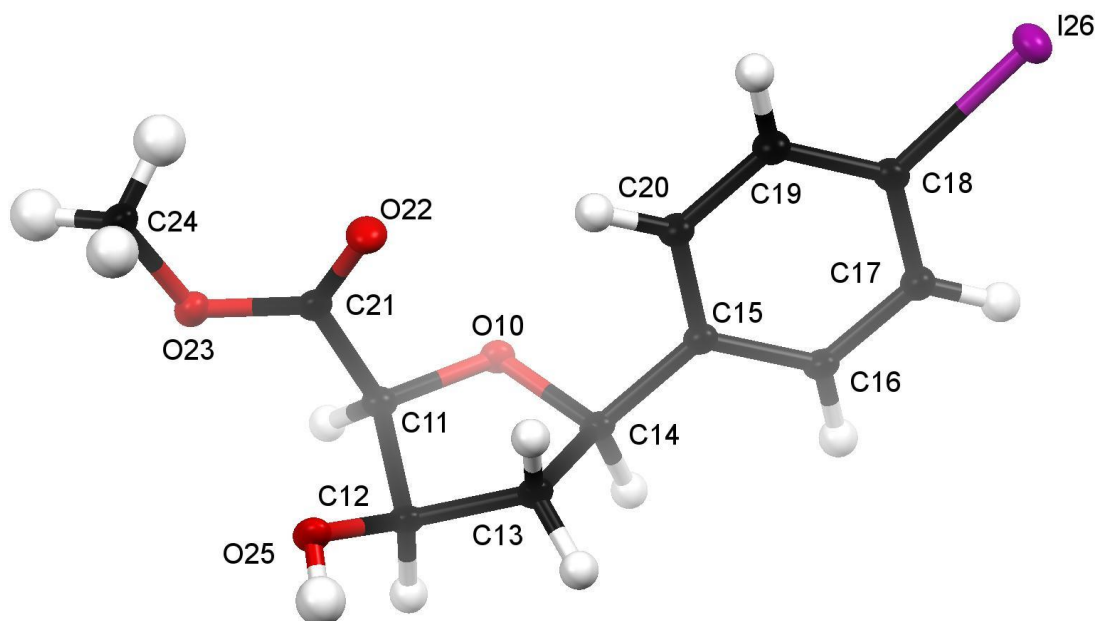


Abb. 3.5.6: Röntgenkristallstruktur von Methyl ester *ent*-**47** mit (*R*)-Konfiguration an C12 (Nummerierung durch die Software OLEX2<sup>125</sup>). Graphische Darstellung mit MERCURY v.3.10.2 (CCDC).

Bei der Desoxygenierung von **44** wurde eine Besonderheit bei der Synthese beobachtet, die in dieser Form bei der Umsetzung der anderen Tosylate **39** und **51** nicht auftrat (Abb. 3.5.7).

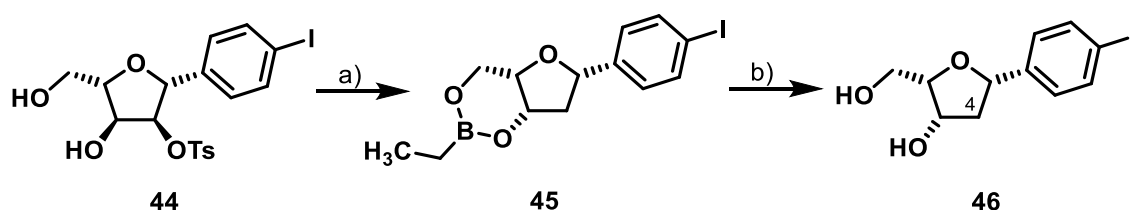


Abb. 3.5.7: Bei der Desoxygenierung von **44** muss das mhTHF-Derivat **46** erst aus dem Boronsäure-Ester **45** freigesetzt werden. Reaktionsbedingungen: a) LTBH, THF, rt, 12 h; b) 1 M Sorbitol, 1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : ACN (1:1), Δ, 30 min.

Nach der stereoselektiven Desoxygenierung und der damit verbundenen Stereo-inversion in Position 3 stehen die 3-OH-Gruppe und die Hydroxymethyl-Gruppe in Position 2 *cis* zueinander und stellen eine chelatisierende Moietät dar. Dadurch kann sich der relativ stabile

Boronsäureester **45** bilden, dessen Identität NMR-spektroskopisch belegt werden konnte. Um Verbindung **45** nicht als Hauptprodukt zu erhalten, musste der Boronsäureester durch Zugabe von Sorbitol zum Rohprodukt und Erhitzen unter basischen Bedingungen zerstört werden<sup>136</sup>, sodass das gewünschte Produkt **46** erhalten wurde.

Die Ausbeute der Desoxy-Verbindung **46** betrug 81 %. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erkennt man den durch die Desoxygenierung verursachten Verlust des Substituenten an den beiden diastereotopen Protonen der Methylengruppe in Position 4, die jeweils ein Dublett vom Dublett vom Dublett bei 1.61 ppm und 2.58 ppm ergeben.

Das Monotosylat **39** und sein Anomer **51** stellen nach der Desoxygenierung keine zweizähligen Chelatoren dar, da hierbei der Substituent in Nachbarschaft zur Hydroxymethyl-Gruppe entfernt wird. Das Problem der Bildung eines Boronsäureesters entfällt hier also (Abb. 3.5.8).

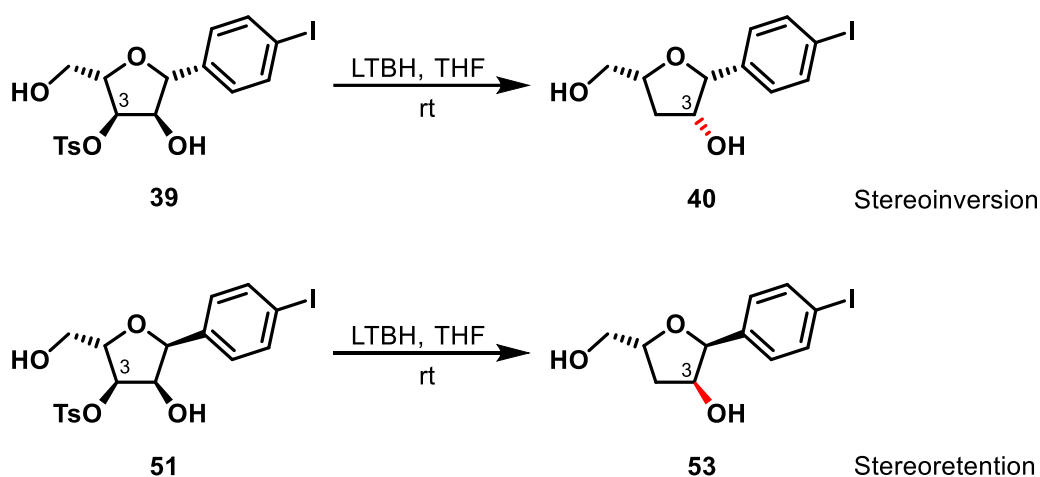


Abb. 3.5.8: Desoxygenierung von **39** und **51**. Man beachte die geänderte Zählweise aufgrund wechselnder Substituentenpriorität.

Die Desoxy-Verbindung **40** wurde durch Umsetzung von **39** mit LTBH in einer Ausbeute von 89 % erhalten. Die diastereotopen Protonen an C4 lassen sich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **40** an den beiden Dubletts vom Dublett vom Dublett bei 1.75 ppm und 2.33 ppm erkennen. Die Stereoinversion an C3 wurde indirekt bestätigt, durch Vergleich der NMR Spektren auf Stufe des Diphenylacetylen-Derivats **42** mit seinem Enantiomer *ent*-**42**, das in unserem Arbeitskreis zuvor auf einem alternativen Wege hergestellt worden war<sup>109</sup> (vgl. Verbindung **72**, Kap. 3.5.1).

Die Umsetzung des Anomers **51** mit LTBH führte zu **53**, wobei keine Stereoinversion an C3 auftrat. Das intermediär gebildete Keton kann hierbei nämlich nur von der weniger gehinderten *Re*-Seite durch das Hydrid des LTBH angegriffen werden, da der Phenyl-Substituent die *Si*-Seite abschirmt. Deshalb bleibt die (*S*)-Konfiguration an diesem Stereozentrum bestehen. Der

Einfluss des *cis*-ständigen Phenyl-Rings auf die Acetalspaltung von **10** und die Tosylierung von **50** wurde bereits diskutiert.

Die Desoxy-Verbindung **53** entstand in einer Ausbeute von 85 %. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ergeben die beiden diastereotopen Protonen an C4 ein gemeinsames Multipllett bei 1.87 – 2.03 ppm.

Die (*S*)-Konfiguration in Position 3 von **53** wurde eindeutig anhand einer Röntgenkristallstruktur von dem aus **53** hergestellten Methylester **54** belegt (Abb. 3.5.9).

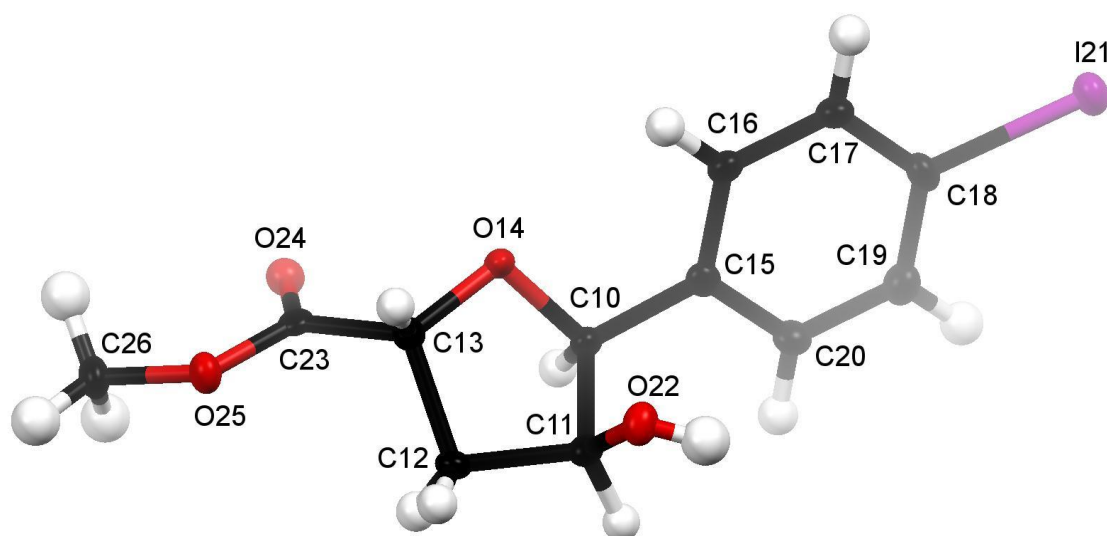


Abb. 3.5.9: Röntgenkristallstruktur von Methylester **54** mit (*S*)-Konfiguration an C11 (Nummerierung durch die Software OLEX2<sup>125</sup>). Graphische Darstellung mit MERCURY v.3.10.2 (CCDC).

Die Röntgenkristallstruktur von **54** zeigt, dass die absolute Konfiguration an den Atomen C10, C11 und C13 im fünfgliedrigen Ring *S*, *S* und *R* ist. Das THF-Derivat liegt sowohl in der Envelope- als auch in der Twist-Ringkonformation vor. Das belegen die Puckering-Parameter nach Cremer & Pople<sup>126</sup> mit  $Q = 0.405(4) \text{ \AA}$  and  $\Phi = 61.1(5)^\circ$ , die mit PLATON<sup>127</sup> berechnet wurden. Mit  $0.252(4) \text{ \AA}$  erhebt sich das Atom C11 am weitesten über die Ringebene des THF-Rings O14/C10/C11/C12/C13. Die Struktur wurde bereits veröffentlicht<sup>90</sup> und ihre Daten können auf dem Server vom Cambridge Crystallographic Data Centre unter [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk) unter der Nummer CCDC-1990548 eingesehen werden.

Im weiteren Verlauf wurden die Desoxy-Verbindungen **40**, **46** und **53** an der Hydroxymethyl-Gruppe zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidiert und diese anschließend mit Methanol verestert (Abb. 3.5.10).

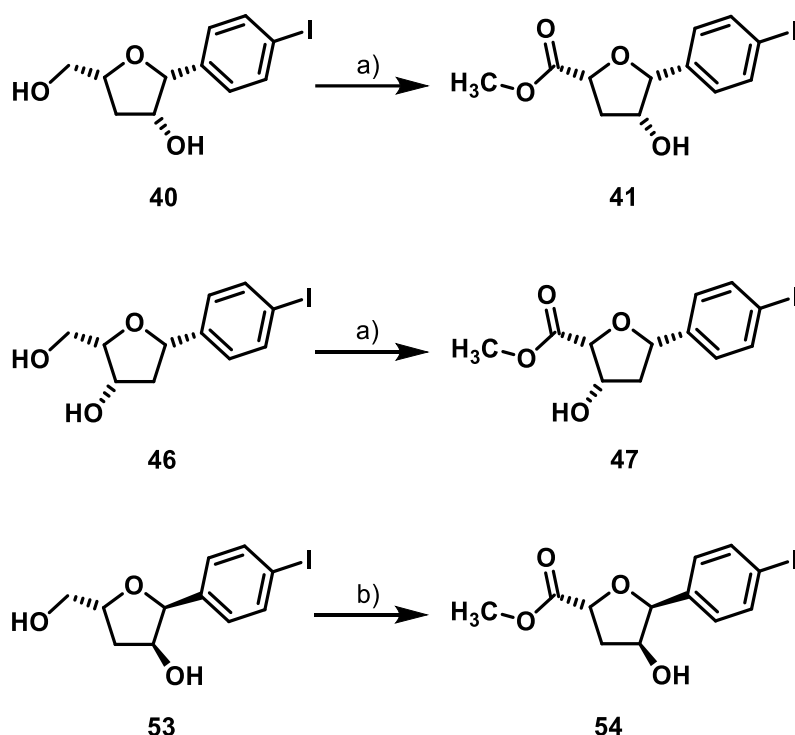


Abb. 3.5.10: Oxidation und Veresterung der Desoxy-Verbindungen **40**, **46** und **53** zu den entsprechenden Methylestern **41**, **47** und **54**.

Reaktionsbedingungen: **a**) 1. TEMPO, BAIB, ACN / NaHCO<sub>3</sub> (aq) (1:1), 0 °C → rt, 72 h; 2. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h; **b**) 1. TPAP, NMO, ACN, rt, 30 min; 2. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h.

Unter Verwendung der TEMPO/BAIB-Methode konnte **40** erfolgreich oxidiert und anschließend durch Erhitzen in Methanol in Gegenwart von *p*-TsOH in Methylester **41** überführt werden, der in einer Ausbeute von 42 % und einer Reinheit von 99.1 % erhalten wurde.

Mit der gleichen Methode wurde **46** oxidiert und in Methylester **47** überführt, welcher jedoch in einer Ausbeute von nur 23 % erhalten wurde und dazu eine Reinheit von nur 86.6 % aufwies. Eine Reinigung über eine RP-Säule brachte keine Verbesserung. Aus diesem Grunde wurde die analytische Charakterisierung dieser Substanz auf die <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und die Massenspektrometrie begrenzt. Das aus der D-Ribose hergestellte Enantiomer *ent*-**47** konnte vollständig charakterisiert werden.

Auch hier zeigte sich anhand der geringen Ausbeute an **47** die bereits angesprochene Problematik (vgl. Kap. 3.3) bei der Oxidation von 2,3-*cis*-konfigurierten C-Furanosiden, wie den Xylose-Derivaten **32** und **33** (Abb. 3.5.11).

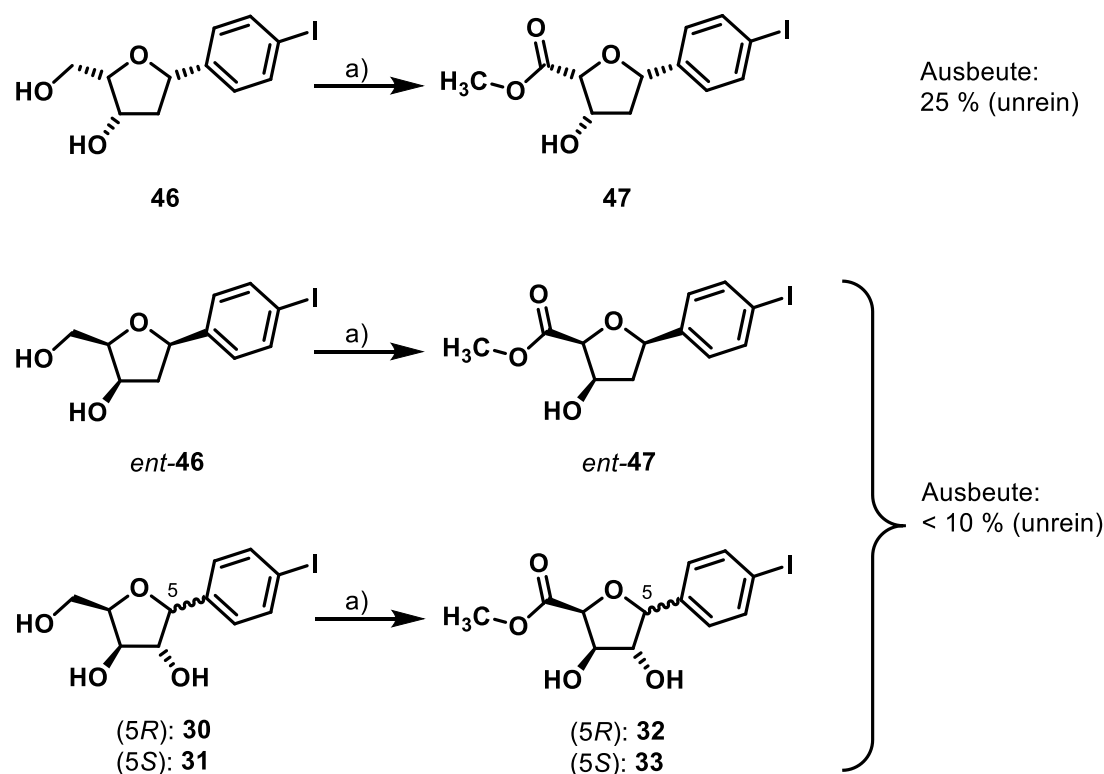


Abb. 3.5.11: Die TEMPO / BAIB Methode zur Oxidation der Hydroxymethyl-Gruppe stößt scheinbar bei *cis*-Ständigkeit der benachbarten Hydroxyl-Gruppe (**46**, *ent*-**46**, **30** und **31**) auf ihre Grenzen. Dies lässt auf sterisch bedingte Unselektivität der Oxidation schließen. Reaktionsbedingungen: a) 1. TEMPO, BAIB, ACN / NaHCO<sub>3</sub>(aq) (1:1), 0 °C → rt, 72 h; 2. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h;

Da die Ergebnisse aus den mit den Xylose-Derivaten durchgeführten Optimierungsversuchen noch nicht vorlagen und relativ wenig Desoxy-Verbindung **46** verfügbar war, wurden hier keine zusätzlichen Experimente zur Verbesserung der Oxidationsmethode durchgeführt.

Eine mögliche Erklärung für die geringen Ausbeuten und unreinen Produkte aus den 2,3-*cis*-konfigurierten Desoxy-Ribose-Derivaten **46** und *ent*-**46** als auch der beiden Xylose-Derivaten **30** und **31** mithilfe der Oxidation mit TEMPO/BAIB wäre, dass aufgrund der Stereochemie mitunter die Hydroxyl-Gruppe in Position 3 unselektiv oxidiert wird. Dasselbe gilt für die alternative Oxidationsmethode mit dem Ley-Griffith-Katalysator TPAP in Verbindung mit dem Cooxidans NMO<sup>137, 138</sup>, die ebenso wie TEMPO/BAIB milde Reaktionsbedingungen und die selektive Oxidation von primären Alkoholen in Gegenwart von sekundären gewährleistet, obgleich hier *bis*-Oxidationen in der Literatur beschrieben sind<sup>137</sup>. Scheinbar besitzen das Dess-Martin-Periodinan (DMP) und die Kombination TEMPO/NCS ein geringeres

Oxidationspotential als TEMPO/BAIB oder TPAP/NMO, sodass auch bei sterisch gehinderten Verhältnissen durch 2,3-*cis*-ständige Substituenten weitestgehend selektive Oxidationen am primären Alkohol stattfinden, was sich experimentell in relativ hohen Ausbeuten und Reinheiten der Produkte zeigt (siehe L-Xylose-Derivate, Abb. 3.3.10).

Andere Oxidationsreaktionen wie die Swern-Oxidation (siehe Kapitel 3.1) sowie ältere, deutlich aggressivere Methoden mit Chrom(VI)-Salzen (PCC, PDC, Jones Reagenz, Collin's Reagenz)<sup>139-143</sup> eignen sich an dieser Stelle nicht, da durch sie auch sekundäre Hydroxyl-Gruppen im gleichen Ausmaß wie die primären oxidiert werden, aber auch  $\beta$ -Eliminierungen auftreten. Chrom(VI)-Salze sind darüber hinaus sehr toxisch und kanzerogen, die Reaktionszeiten liegen bisweilen bei mehreren Stunden und die Aufarbeitung ist sehr mühsam. Auch die Oxidation mittels „Braunstein“  $\text{MnO}_2$  kommt hier nicht in Betracht aufgrund der Gefahr der Spaltung von sowohl *syn*- als auch *anti*-vicinalen Diolen<sup>144-146</sup>.

So konnte die 2,3-*cis*-konfigurierte Desoxy-Verbindung **ent-46** erfolgreich durch DMP in Kombination mit Silberoxid oxidiert und mit Methanol verestert werden, sodass der Methylester **ent-47** in einer Ausbeute von 27 % und einer Reinheit von 95.1 % erhalten werden konnte.

Zur Oxidation der Hydroxymethyl-Gruppe von C-Furanosid **53** wurde die TPAP/NMO-Kombination (Ley-Griffith Katalysator)<sup>137</sup> verwendet. Die Oxidation mit TPAP und NMO war bereits nach 30 min abgeschlossen und der Methylester **54** schließlich in einer Ausbeute von 39 % und einer Reinheit von 97.3 % erhalten.

In Abb. 3.5.12 ist der Mechanismus der Oxidation des primären Alkohols der C-Furanoside zur entsprechenden Carbonsäure durch TPAP als Oxidans und NMO als Cooxidans dargestellt<sup>138</sup>.

Der primäre Alkohol wird mit dem Perruthenat(VII)-Anion verestert. Nach Aufnahme von zwei Elektronen verlässt das Ruthenat(V)-Anion das Molekül und es entsteht der Aldehyd. Die Ruthenium(V)-Spezies disproportioniert zu Ru(IV) und Ru(VI), wobei letzteres durch die erneute Aufnahme von zwei Elektronen zu Ru(IV) reduziert wird, welches im Reaktionsverlauf als kolloidales schwarzes  $\text{RuO}_2$  ausfällt.

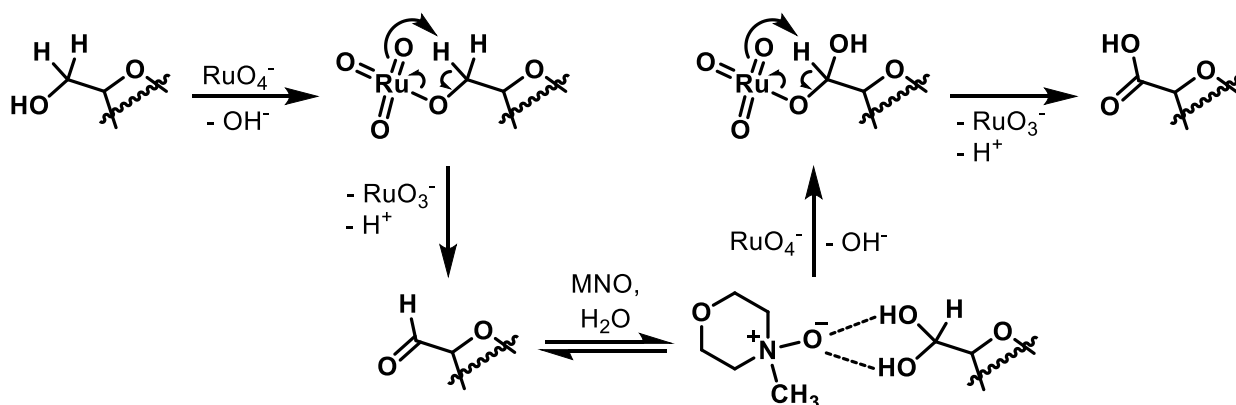




Abb. 3.5.12: Mechanismus der Oxidation des primären Alkohols der C-Furanoside zur Carbonsäure durch TPAP als Oxidans und NMO als Cooxidans.

Damit sind die eigentlichen oxidierenden Rutheniumspezies diejenigen mit der Oxidationsstufe +VII und +VI (Abb. 3.5.13). Der entstandene Aldehyd bindet das Kristallwasser von  $\text{NMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$  zum Hydrat, welches durch das Oxid des NMO über Wasserstoffbrücken stabilisiert wird. Durch erneute Veresterung einer der Hydroxyl-Gruppen des *gem*-Diols und Eliminierung von Ru(V) bzw. Ru(IV) nach Aufnahme von zwei Elektronen wird die Carbonsäure gebildet.

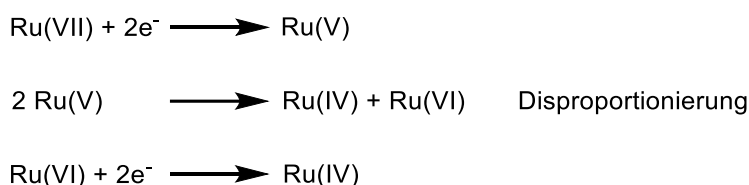


Abb. 3.5.13: Zwei-Elektronen-Übergänge der gebildeten Ruthenium-Spezies über mehrere Schritte in organischen Lösungsmitteln. Die Oxidation in wässriger Lösung verläuft über einen Drei-Elektronen-Übergang<sup>137</sup>.

Bei Abwesenheit von Wasser wird der primäre Alkohol nur bis zur Aldehyd-Stufe oxidiert. Setzt man Wasser in stöchiometrischen Mengen hinzu, verschlechtert sich die Ausbeute der Carbonsäure drastisch. Dies hängt damit zusammen, dass das während der Reaktion kolloidal ausfallende und autokatalytisch wirkende  $\text{RuO}_2$  auf seiner Oberfläche  $\text{RuO}_4^-$ -Anionen in der Form  $[\text{RuO}_4 \cdot n \text{RuO}_2]^-$  bindet und diese Bindestellen durch zugesetzte Wassermoleküle besetzt werden können, mit der Folge einer Inaktivierung des Katalysators. Im Falle des Monohydrats des NMO liegt jedoch chemisch gebundenes Wasser vor, welches mengenmäßig genau für die Hydratbildung des Aldehyds ausreichend ist und damit für die weitere Oxidation zur Carbonsäure. Im TPAP ( $\text{Pr}_4\text{N}$ )[ $\text{RuO}_4$ ] liegt das Perruthenat(VII)-Anion als Ionenpaar mit dem Tetrapropylammonium-Kation vor. Das hat den Vorteil, dass einerseits die Löslichkeit in organischen Solventien gegeben ist und andererseits die Oxidationskraft eher mild ist im Vergleich zum Ruthenium(VIII)-oxid ( $\text{RuO}_4$ ), einem sehr aggressiven und unselektiven Oxidationsmittel, welches Doppelbindungen und Diole zu spalten vermag und in apolaren Lösungsmitteln unlöslich ist.

Die Methylester **41**, **47** und **54** wurden im nächsten Schritt mit 4-(Morpholinomethyl)diphenylacetylen (**76**) in Sonogashira-Reaktionen zu den Diphenylacetylen-Derivaten **42**, **48** und **55** kreuzgekuppelt und zum Schluss durch Aminolysen mit Hydroxylamin zu den entsprechenden Hydroxamsäuren **43**, **49** und **56** umgesetzt (Abb. 3.5.14).

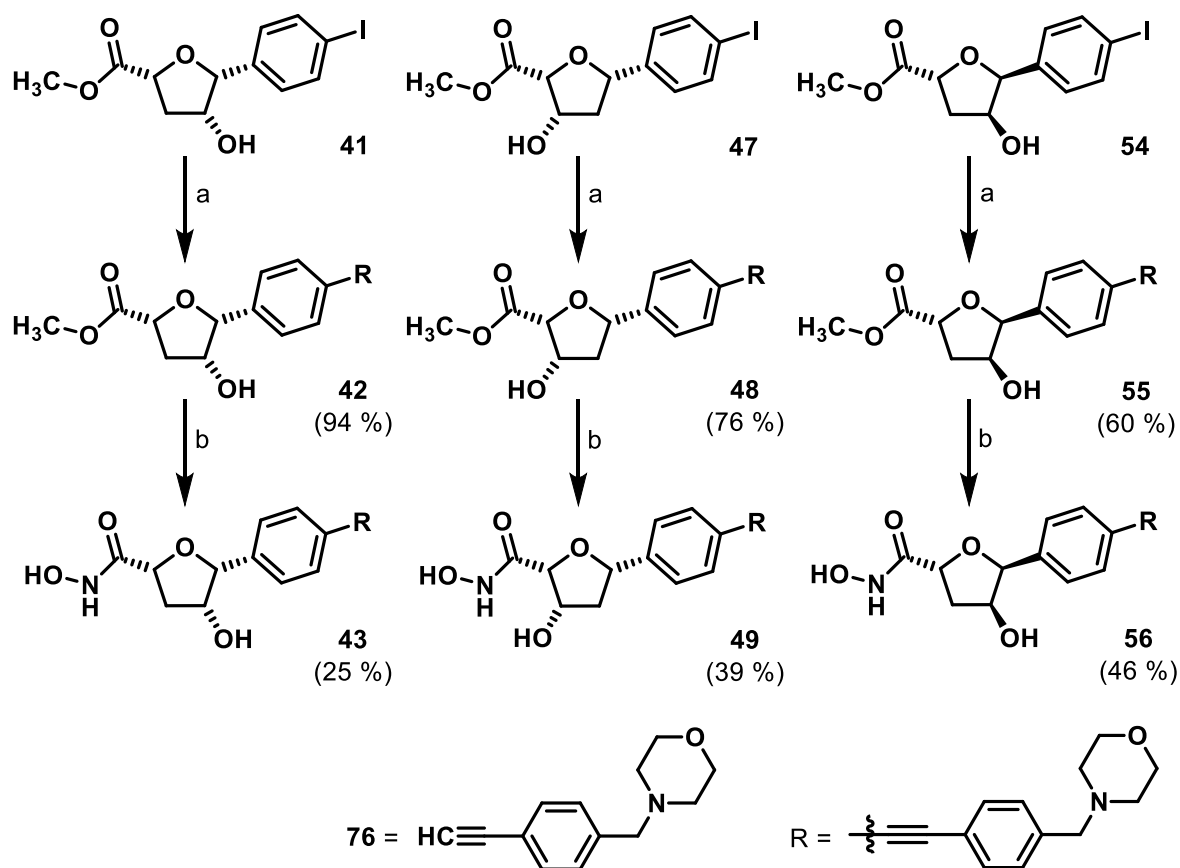


Abb. 3.5.14: Synthese der Hydroxamsäuren **43**, **49** und **56**. In Klammern sind die Ausbeuten angegeben.

Reaktionsbedingungen: **a**) **76**, Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ACN, rt, 30 min; **b**) H<sub>2</sub>NOH·HCl, NaOMe, MeOH, rt, 12 h.

Analog hierzu wurden die enantiomeren Hydroxamsäuren mit mhTHF-Struktur *ent-43*, *ent-49* und *ent-56* aus der D-Ribose hergestellt (Abb. 3.5.15).

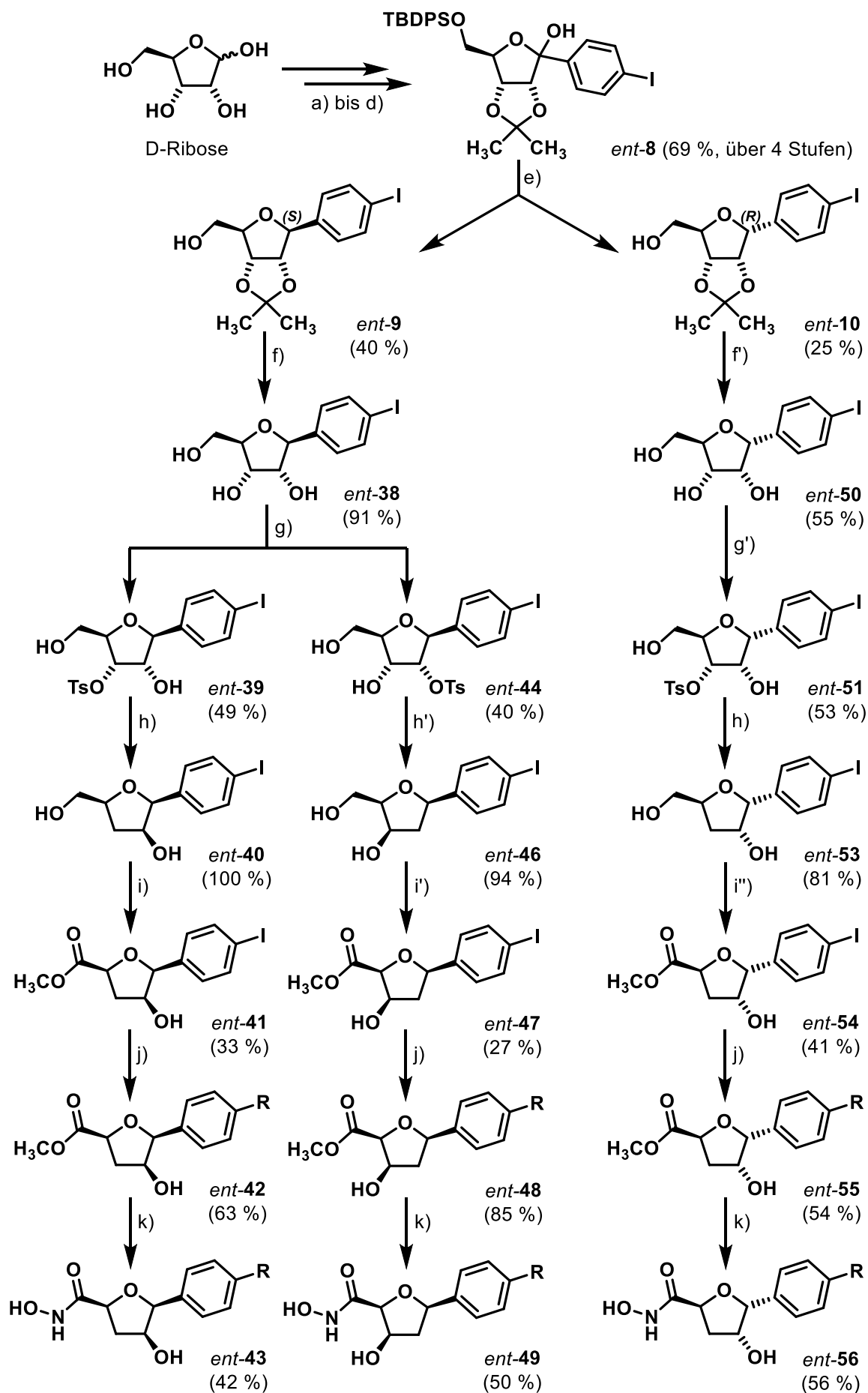


Abb. 3.5.15: Synthese der Hydroxamsäuren *ent-43*, *ent-49* und *ent-56* mit Monohydroxy-THF-Struktur ausgehend von D-Ribose über 11 Stufen. In Klammern sind die Ausbeuten angegeben.

Reaktionsbedingungen: **a)** *p*-TsOH, Aceton, rt, 12 h; **b)** TBDPSCI, DMAP, Et<sub>3</sub>N, DCM, 0 °C, 12 h; **c)** 1. DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, DCM, -78 °C, 5 min; 2. Zugabe von *ent-6*, -78 °C, 1 h; 3. Et<sub>3</sub>N, -78 °C → rt; **d)** 1. 1,4-Diodbenzol, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 5 min; 2. Zugabe von *ent-7*, -78 °C, 30 min; **e)** 1. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>SiH, ACN, -40 °C, 1 h; 2. TBAF, THF, rt, 1 h; **f)** conc. HCl, ACN, rt, 10 min; **f')** conc. HCl, ACN, Ethylenglycol, rt, 10 min; **g)** *p*-TsCl, Bu<sub>2</sub>SnO, NEt<sub>3</sub>, ACN, rt, 12 h; **g')** *p*-TsCl, Bu<sub>2</sub>SnO, NEt<sub>3</sub>, ACN, rt, 2 h; **h)** 1. LTBH, THF, rt, 12 h; **h')** 1. LTBH, THF, rt, 12 h; 2. 1 M Sorbitol, 1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : ACN (1:1), Δ, 30 min; **i)** 1. TEMPO, BAIB, ACN / NaHCO<sub>3</sub> (aq) (1:1), 0 °C → rt, 72 h; 2. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h; **i')** DMP, ACN, rt, 30 min; 2. AgNO<sub>3</sub>, KOH, rt, 30 min; 3. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h; **i'')** 1. TPAP, NMO, ACN, rt, 30 min; 2. *p*-TsOH, MeOH, Δ, 12 h; **j)** **76**, Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ACN, rt, 30 min; **k)** H<sub>2</sub>NOH·HCl, NaOMe, MeOH, rt, 12 h.

Vergleicht man die Gesamtausbeuten über 11 Synthesestufen der D-Ribose-basierten Hydroxamsäuren mit mhTHF-Struktur mit denen ihrer Enantiomere aus der L-Ribose-Reihe (Tab. 3.5.1), so stellt man fest, dass die Gesamtausbeute von *ent-43* mit 1,1 % mehr als doppelt so hoch ist als bei **43** und bei *ent-49* im Vergleich zu **49** sogar mehr als das Dreifache beträgt bei gleichen Reaktionsbedingungen. Auch *ent-56* ist effizienter hergestellt worden als sein Enantiomer **56**. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Monohydroxy-Verbindungen der D-Ribose-Reihe erst nach den L-Ribose-Derivaten hergestellt wurden, sodass die gesamte experimentelle Expertise und Erfahrung bei der Lösung der oben beschriebenen synthetischen Probleme (Einfluss der Stereochemie auf die Selektivität der Oxidation) erst bei ihrer Synthese in vollem Ausmaß angewendet werden konnten.

Tab. 3.5.1: Vergleich der Gesamtausbeuten der Hydroxamsäuren mit mhTHF-Struktur aus der D-Ribose-Reihe mit ihren Enantiomeren aus der L-Ribose-Reihe nach einer Synthese über 11 Stufen.

Hydroxamsäure	Gesamtausbeute [%]
<i>ent-43</i>	1.1
<b>43</b>	0.5
<i>ent-49</i>	1.1
<b>49</b>	0.3
<i>ent-56</i>	0.5
<b>56</b>	0.3

### 3.5.1 Alternative Synthese der Hydroxamsäure *ent*-43 aus D-Mannose – ein Vergleich der Syntheserouten

Wie schon im vorigen Kapitel erwähnt, wurde die Hydroxamsäure *ent*-43 in unserem Arbeitskreis bereits auf einem alternativen Syntheseweg aus D-Mannose hergestellt (Abb. 3.5.1.1).

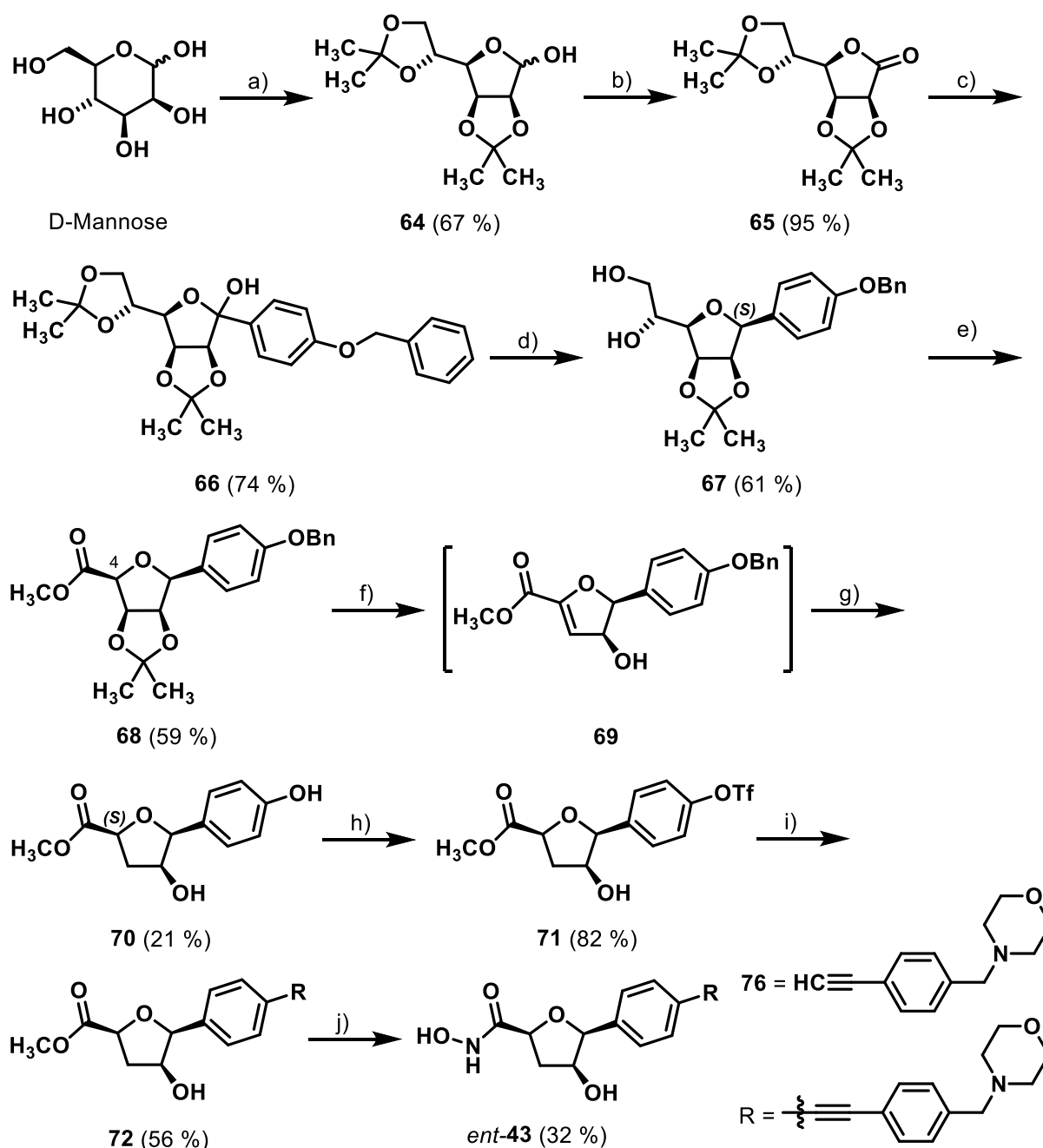


Abb. 3.5.1.1: Synthese der Hydroxamsäure *ent*-43 auf alternativem Wege über 10 Stufen ausgehend von D-Mannose. In Klammern sind die Ausbeuten angegeben.

Reaktionsbedingungen: **a)** Aceton, I<sub>2</sub>, rt; **b)** 1. DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, DCM, -78 °C; 2. Et<sub>3</sub>N, -78 °C → rt; **c)** 1. 4-Benzyloxybrombenzol, *n*-BuLi, THF, -78 °C; **d)** 1. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>SiH, ACN, -40 °C, 1 h; 2. *p*-TsOH, MeOH, rt; **e)** 1. NaIO<sub>4</sub>, MeOH, rt; 2. CrO<sub>3</sub>, conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

ACN/H<sub>2</sub>O, rt; 3. MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt; f) NaOMe, MeOH, Δ; g) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, rt; h) Tf<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DCM, -20 °C; i) **76**, Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ACN, Δ, 12 h; j) H<sub>2</sub>NOH·HCl, NaOMe, MeOH, rt, 12 h.

Zunächst wurde D-Mannose mit Aceton in Gegenwart von Iod umgesetzt. Dabei wurden nach einer Ringkontraktion sowohl die exocyclische als auch die ringgebundene vicinale Diol-Struktur Isopropyliden-geschützt<sup>110</sup> (**64**). Die darauffolgende Swern-Oxidation setzte Lactol **64** zum Lacton **65** um. Durch Angriff des durch einen Halogen-Metall-Austausch gebildeten 4-Benzyloxyphenyllithiums am Carbonyl-Kohlenstoff des Lactons wurde Hemiketal **66** erzeugt. Dieses wurde mit BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O als Lewis-Säure und Triethylsilan als Hydrid-Donor stereoselektiv reduziert, wobei aufgrund der sterischen Hinderung der all-*cis*-orientierten Substituenten ausschließlich das (*S*)-Anomer entstand (vgl. Synthese von **18**, Kapitel 3.2), und danach das labilere exocyclische Acetonid säurekatalysiert entschützt. Die Malaprade-Reaktion führte zur Spaltung des exocyclischen Diols von C-Furanosid **67**, wobei der entstandene Aldehyd durch Chrom(VI)-oxid zur Carbonsäure oxidiert und diese mit Methyljodid zum Methyl ester **68** alkyliert wurde. Im nächsten Schritt wurde bei **68** die C-H-Acidität in α-Position zur Ester-Funktion ausgenutzt.

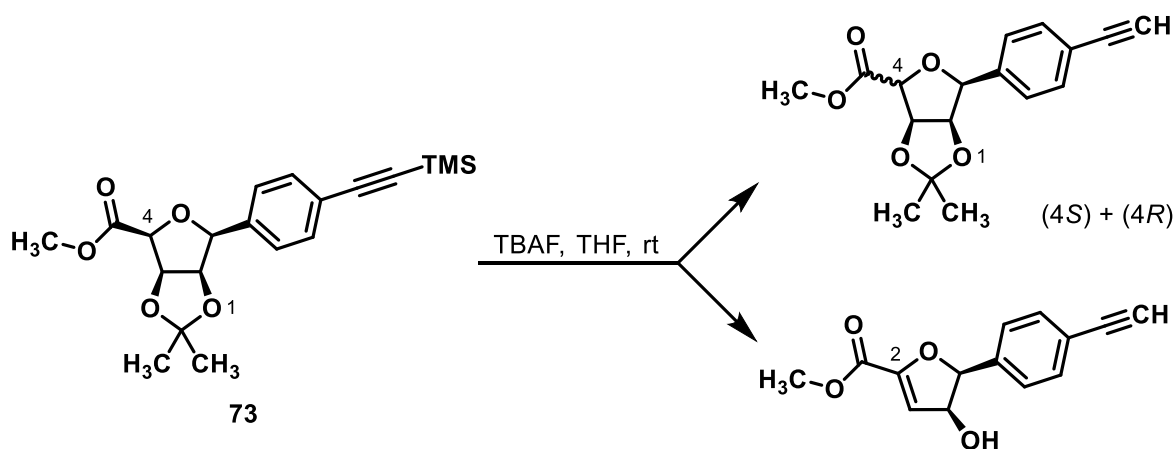


Abb. 3.5.1.2: Epimerisierung und Eliminierung bei der Desilylierung von **73** mit TBAF<sup>109</sup>.

Von Müller *et al.*<sup>109</sup> wurde beim Entschützen einer TMS-Gruppe mit TBAF beim analogen Molekül **73** beobachtet, dass Fluorid neben der Desilylierung aufgrund seiner basischen Eigenschaften sowohl eine Epimerisierung in Position 4 unter Bildung des (*4S*)- und des (*4R*)-Epimers als auch eine Eliminierung nach einem E1cB-Mechanismus unter Abspaltung von Aceton verursacht (Abb. 3.5.1.2). Dies wurde daraufhin bei **68** gezielt ausgenutzt, um den α,β-ungesättigten Ester **69** herzustellen. Dazu wurde **68** mit Natriummethanolat unter Erhitzen umgesetzt (Abb. 3.5.1.3).

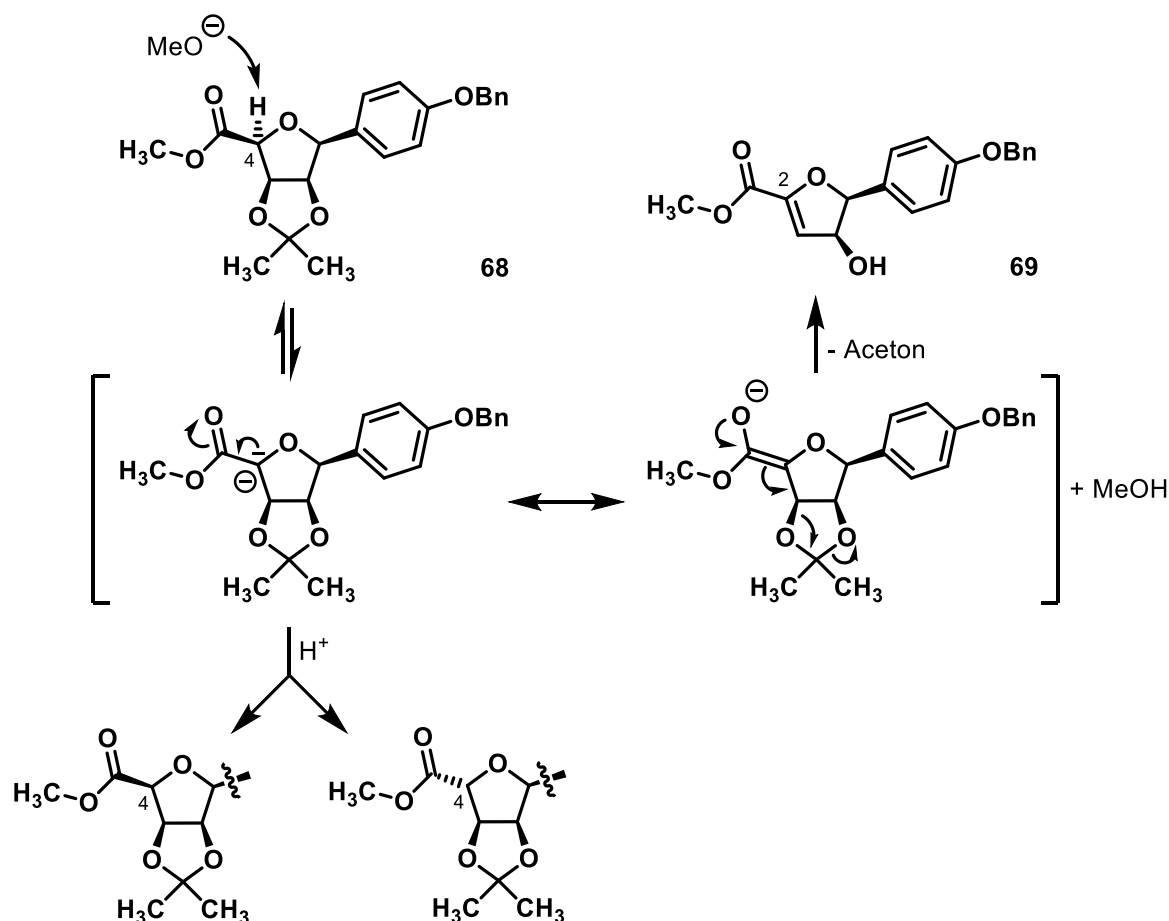


Abb. 3.5.1.3: Mechanismus der basenkatalysierten Epimerisierung von **68** und E1cB-Eliminierung zu **69**<sup>109</sup>.

Nach Abstraktion des C-H-aciden Protons in Position 4 durch die Base Methanolat bildet sich ein Carbanion aus, welches durch Konjugation mit der Carbonyl-Gruppe trigonal-planar ist. Die Reprotonierung kann daher von beiden Seiten erfolgen, was zur Epimerisierung an C4 führt. Zusätzlich entsteht aber auch das Produkt **69** durch eine E1cB-Eliminierung von Aceton und der damit einhergehenden Ausbildung einer Doppelbindung und dem Verlust des Stereozentrums in Position 2.

Da das Dihydrofuran-Derivat **69** zur Aromatisierung zum entsprechenden Furan-Derivat tendiert, wurde es nach der säulenchromatographischen Reinigung direkt einer Hydrierung in Gegenwart eines Palladium-Katalysators unterworfen. Dabei werden die beiden Wasserstoffatome von der sterisch weniger gehinderten Seite übertragen, sodass bei **70** in Position 2 ein (S)-konfiguriertes Stereozentrum entsteht. Durch die parallel abgelaufene hydrogenolytische Debenzylierung wurde das freie Phenol erzeugt, welches im folgenden Schritt zu **71** trifliert wurde. Die anschließende Sonogashira-Kupplung mit 4-(Morpholinomethyl)phenylacetylen führte zu **72** und die Aminolyse mit Hydroxylamin brachte am Ende die Hydroxamsäure mit mhTHF-Struktur *ent*-**43** hervor.

Die Gesamtausbeute dieser 10-stufigen Synthese aus D-Mannose liegt bei 0.5 % und ist somit halb so effizient als die der Synthese aus D-Ribose über 11 Schritte mit 1.1 % (siehe Tab. 3.5.1). Darüber hinaus scheint die Synthese aus D-Ribose attraktiver zu sein, da sie den Zugang zu weiteren mhTHF-Derivaten wie *ent-49* und *ent-56* eröffnet.

### 3.6 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der synthetisierten Hydroxamsäuren und ihrer Enantiomere im Vergleich

Zum Abschluss des chemisch-synthetischen Kapitels soll noch kurz eine interessante Beobachtung erwähnt werden. Organisch-chemische Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen, also Chiralitätszentren, besitzen mit ihren Enantiomeren identische physikochemische Eigenschaften, wie z.B. Schmelzpunkt, Retentionszeit auf achiralen stationären Phasen (NP, RP) in der Chromatographie, Resonanzverhalten der Atome bei Einstrahlung von elektromagnetischer Strahlung, sprich gleiche IR- und NMR-Spektren. Eine Ausnahme bildet die optische Rotation, also die Drehung der Ebene des linear polarisierten Lichts, die bei einem optisch aktiven Molekül und seinem Enantiomer jeweils zwar um den gleichen Betrag, jedoch in die entgegengesetzte Richtung gedreht wird. Weiterhin ist die biologische Aktivität von einem chiralen Molekül und seinem Enantiomer unterschiedlich, da sich ihre Wechselwirkung mit biologischen Zielmolekülen (Enzyme, Rezeptoren, Ionenkanäle etc.), die als Proteine selbst chiral sind, aufgrund der sterischen Umgebung unterschiedlich gestaltet. So wird dieser Effekt auch in der präparativen und analytischen Chemie zur chromatographischen Trennung eines Enantiomerengemisches ausgenutzt, indem man zwei Enantiomere über eine chirale stationäre Phase (meist Polysaccharide wie Amylose- und Cellulosederivate, Cyclodextrine oder auch Aminosäuren-Metall-Komplexe) schickt, mit der sie unterschiedlich wechselwirken und somit verschiedene Retentionszeiten haben.

Beim Vergleich von <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der hier synthetisierten Hydroxamsäuren und ihrer Enantiomere ist jedoch bisweilen aufgefallen, dass diese entgegen dem oben Gesagten nicht genau kongruent zueinander sind, obwohl im gleichen deuterierten Lösungsmittel vermessen wurde. Das hat anfangs Sorgen bereitet, besonders nach den langen, zeitaufwendigen Synthesewegen und dadurch, dass es Zielmoleküle sind, die biologisch getestet und mit anderen Stereoisomeren im Hinblick auf ihre antibiotische Aktivität valide verglichen werden sollten. Eine eindeutige Verifizierung der chemischen Identität war somit unabdingbar. In der folgenden Abb. 3.6.1 ist eine Auswahl an Spektren dargestellt.



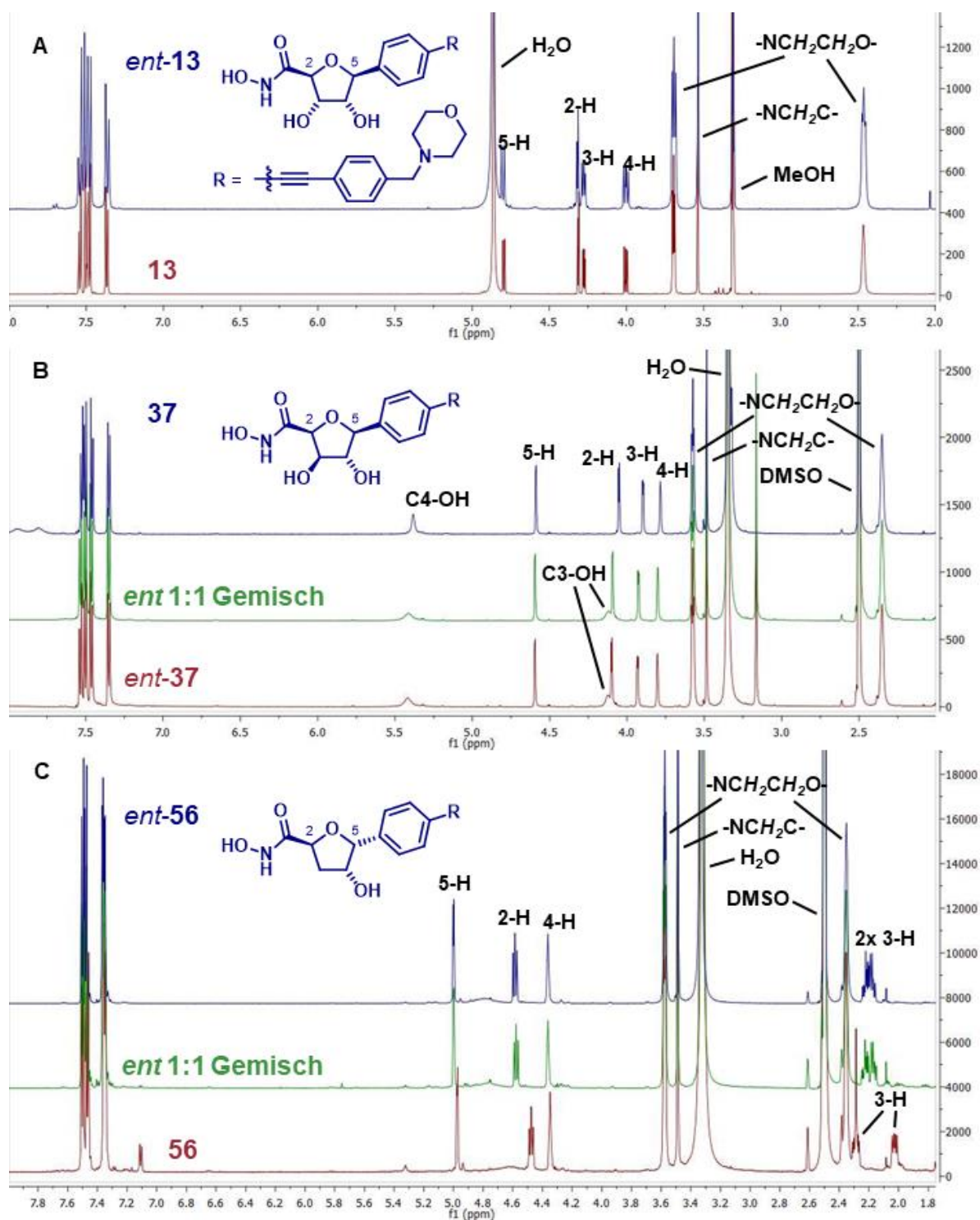


Abb. 3.6.1:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Hydroxamsäuren *ent*-13 (A), 37 (B) und *ent*-56 (C) übereinandergelegt mit den Spektren ihrer Enantiomere 13, *ent*-37 bzw. 56. Die abgebildeten Strukturformeln gehören jeweils zum oberen, blauen Spektrum. Die unteren, roten Spektren stammen von den jeweiligen Enantiomeren. In der Mitte bei B und C sind die Spektren von 1:1-Gemischen des jeweiligen Enantiomerenpaares in grün dargestellt. Vermessen wurde in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (A) und  $\text{DMSO-d}_6$  (B und C).

Man erkennt, dass einerseits die Abweichungen in den chemischen Verschiebungen nicht alle Protonen gleichermaßen betreffen und andererseits mal mehr, mal weniger ausgeprägt sind.

So erfahren bei allen drei vorgestellten Enantiomerenpaaren die Protonensignale des (Morpholinomethyl)diphenylacetylen-Tails keinerlei Verschiebungen. Es sind stets die Protonensignale des THF-Rings, die im Spektrum „wandern“ können. Beim Vergleich der Spektren in **A** stellt man fest, dass das Enantiomerenpaar **13** und *ent-13* in der Lage aller Signale kongruent ist und die beiden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren somit völlig deckungsgleich sind. In **B** sieht man jedoch schon, dass die Signale der Ringprotonen 2-H, 3-H und 4-H der Hydroxamsäure **37** (oberes Spektrum) im Vergleich zu seinem Enantiomer *ent-37* (unteres Spektrum) leicht ins Hochfeld verschoben sind. Bei Verbindung **37** fehlt auch das Signal der OH-Gruppe in Position 3, welches bei *ent-37* deutlich zu sehen ist. Noch auffälliger zeigt Verbindung **56** in **C** (unteres Spektrum) eine Hochfeld-Verschiebung des Signals für 2-H, während 4-H unbeeinflusst bleibt. Die beiden diastereotopen Protonen in Position 3 sind im Spektrum von **56** sogar als einzelne, voneinander deutlich getrennte Signale zu sehen, wohingegen sie beim Enantiomer *ent-56* (oberes Spektrum) zu einem Multiplett verschmolzen sind. Um sicherzustellen, dass es sich tatsächlich um Enantiomere handelt, wurden die Verbindungen **37** und *ent-37* bzw. **56** und *ent-56* jeweils zu gleichen Mengen miteinander gemischt und die so erhaltenen Racemate vermessen. Die entsprechenden Spektren sind in **B** und **C** in der Mitte (grün) dargestellt und zeigen jeweils nur einen Signalsatz und somit absolute Übereinstimmung. Die Unterschiede in den Spektren der getrennt voneinander vermessenen Substanzen lassen sich anhand der Struktur der untersuchten Verbindungen erklären. So enthalten sie sowohl eine deprotonierbare Hydroxamsäure-Funktion ( $pK_s \sim 9$ ) als auch ein protonierbares Stickstoffatom im Morpholin-Ring, besitzen also amphoteren Charakter. Die Protolyse findet im Wasser statt, also ist der Wassergehalt sowie der pH-Wert des deuterierten Lösungsmittels von entscheidender Bedeutung für die Qualität der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren. Da die Verbindungen hier zu unterschiedlichen Zeiten und mit Lösungsmitteln aus unterschiedlichen Gebinden vermessen wurden, deren Wassergehalt aufgrund der Hygroskopie von Methanol und DMSO mit Sicherheit geschwankt hat, können sich allein schon hieraus Unterschiede in den Spektren ergeben. Darüber hinaus haben Konzentration des Analyten und die Temperatur einen wesentlichen Einfluss auf die chemische Verschiebung der Signale. Der entscheidende Einflussfaktor scheint hier jedoch der Ionisierungsgrad der Hydroxamsäure-Funktion zu sein, was auch erklären würde, warum es vor allem die Signale der ringgebundenen Protonen sind, die vom Phänomen der Signalwanderung betroffen sind, da diese in unmittelbarer Nähe zur Hydroxamat-Gruppe liegen. Liegen jedoch eine Verbindung und ihr Enantiomer gemischt vor, herrschen für beide absolut gleiche Bedingungen und es ergibt sich damit auch nur ein Spektrum mit einfachem Signalsatz, wie man in **B** und **C** gesehen hat.

## 4 Biologische Testung

### 4.1 Beschreibung der Testsysteme

Nach erfolgreicher Synthese der oben beschriebenen Hydroxamsäuren wurde ihre antibiotische Aktivität mithilfe von Agardiffusionstests und Reihenverdünnungstests gegenüber *E. coli* bestimmt. Die inhibitorische Aktivität (Inhibitionskonstante  $K_i$ ) der Zielverbindungen gegenüber LpxC wurde durch einen Fluoreszenz-basierten Enzymassay determiniert.

#### 4.1.1 Agardiffusionstest

Die Agardiffusionstests wurden mit den beiden *E. coli* Stämmen BL21(DE3) und D22 durchgeführt. Bei *E. coli* D22 handelt es sich um einen defizitären Stamm mit einer Mutation im *lpxC*-Gen (*lpxC101 / envA*). Die H19Y-Mutation führt im Vergleich zum Wildtyp zu einer auf 5 % reduzierten Deacetylase-Aktivität. Daraus resultiert eine beeinträchtigte Lipid A-Biosynthese, ein Mangel an LPS in der äußeren Membran, eine defekte Zellwandbildung mit erhöhter Permeabilität und damit eine deutlich stärkere Empfindlichkeit dieses Stammes gegenüber einer Reihe von Antibiotika<sup>147-149</sup>.

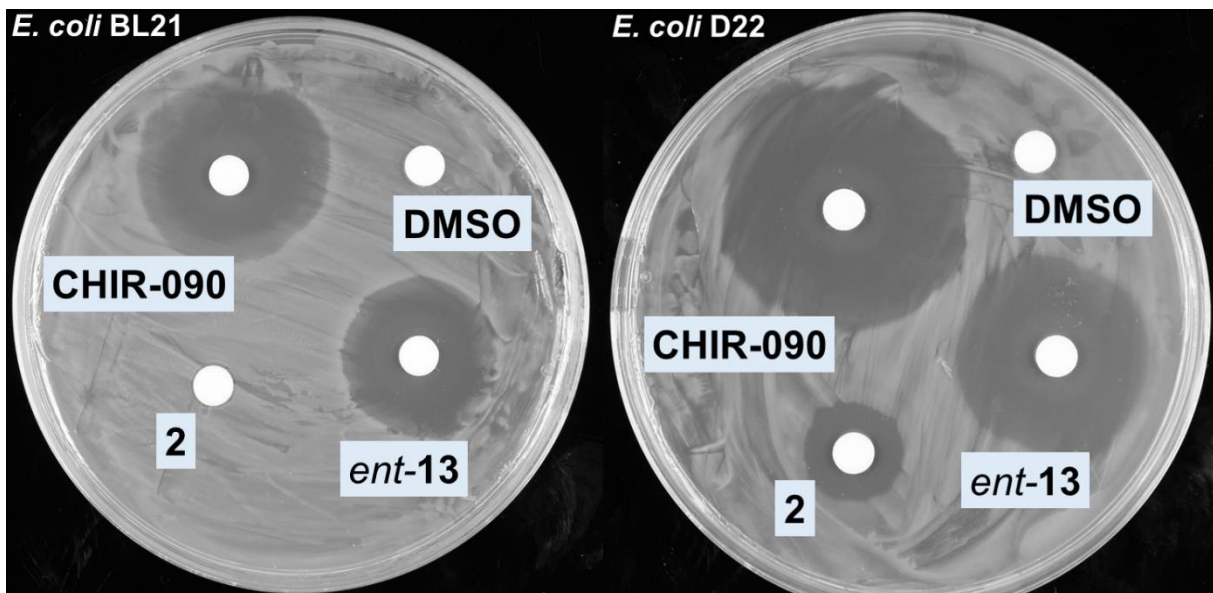


Abb. 4.1.1.1: Agardiffusionstest der C-Furanoside **2** und *ent-13* gegen die beiden *E. coli* Stämme BL21 (links) und D22 (rechts). Der LpxC-Inhibitor CHIR-090 dient als Positivkontrolle, DMSO als Negativkontrolle.

Zur Bestimmung der antibiotischen Aktivität wurden zuerst Flüssigkulturen der beiden *E. coli* Stämme über Nacht in LB-Nährmedium<sup>150</sup> (lysogeny broth) kultiviert. Daraufhin wurden

Agarplatten mit der erhaltenen Zellsuspension bestrichen und mit runden Filterpapierplättchen belegt. Diese wurden mit einer Lösung der Testverbindungen in DMSO getränkt. Als Negativkontrolle diente DMSO, als Positivkontrolle eine Lösung des LpxC-Inhibitors CHIR-090. Dann wurden die Agarplatten bei 37 °C über Nacht inkubiert und die Durchmesser der entstandenen Hemmhöfe bestimmt. Jeder Test wurde mindestens dreimal an verschiedenen Tagen durchgeführt (Kap. 7.3.1).

Bei der Durchführung der Agardiffusionstests diffundieren die gelösten Testsubstanzen aus dem Filterpapierplättchen in das Agarmedium hinein, wobei ihre Konzentration mit der Entfernung zum Plättchen abnimmt. Hierbei korreliert die Stärke der antibakteriellen Aktivität der Verbindungen mit der Größe des Hemmhofs; je stärker das Antibiotikum das bakterielle Wachstum hemmt, desto größer ist der Durchmesser des Hemmhofs (Abb. 4.1.1.1).

### 4.1.2 Minimale Hemmkonzentration (MHK)

Als minimale Hemmkonzentration (MHK oder MIC, minimal inhibitory concentration) wird die niedrigste Konzentration des Antibiotikums bezeichnet, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr nachweisbar ist. Damit ist sie ein Maß für die Empfindlichkeit eines Bakterienstammes gegenüber einem Antibiotikum.

Die MHK-Werte wurden mithilfe von Reihenverdünnungstests unter Verwendung einer Mikrodilutionsmethode auf einer 96-Well-Mikrotiterplatte bestimmt. Dazu wurden die *E. coli* Stämme BL21(DE3) und D22 zuerst ebenfalls über Nacht im LB-Medium kultiviert, woraufhin die Zellsuspension mit frischem LB-Medium verdünnt wurde. Dann wurden je 10 µL aus einer zweifachen Verdünnungsreihe der Testsubstanzen zusammen mit 90 µL LB-Medium in die Wells einer 96-Well-Mikrotiterplatte gegeben. Anschließend wurden 100 µL des inokulierten Mediums hinzugefügt, sodass sich für die Testverbindungen ein Konzentrationsbereich von 64 µg/mL bis 0.25 µg/mL ergab (Kap. 7.3.2).

### 4.1.3 LpxC-Enzym-Assay

Zur Durchführung des *in vitro*-Enzym-Assays wurde die mutierte Form des Target-Enzyms LpxCC63A benutzt. Die C63A-Mutation führt dazu, dass das Enzym durch höhere Zn<sup>2+</sup>-Konzentrationen nicht gehemmt wird, wie es beim Wildtyp-Enzym beobachtet wurde<sup>151-153</sup>. Für weiterführende Informationen zur Proteinexpression und -reinigung siehe Kap. 7.3.3.

Die Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte und der Inhibitionskonstante  $K_i$  der Testsubstanzen wurde ein von Clements *et al.*<sup>152</sup> beschriebener Fluoreszenz-basierter Enzym-Assay durchgeführt. Dabei wird das natürliche Substrat von *E. coli*-LpxC, UDP-3-O-[(*R*)-3-Hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamin, in Gegenwart des Enzyms und unterschiedlichen Konzentrationen der

Testverbindung bei pH 6 30 min lang bei 37 °C auf einer 96-Well-Mikrotiterplatte inkubiert. Die enzymatische Deacetylierung wird durch Zugabe einer Natriumhydroxid-Lösung gestoppt. Dann wird mit Essigsäure neutralisiert. Das freigelegte primäre Amin wird durch Zugabe von *o*-Phthaldialdehyd und 2-Mercaptoethanol in ein fluoreszierendes Isoindol überführt (Abb. 4.1.3.1), welches fluorimetrisch quantifiziert wird.

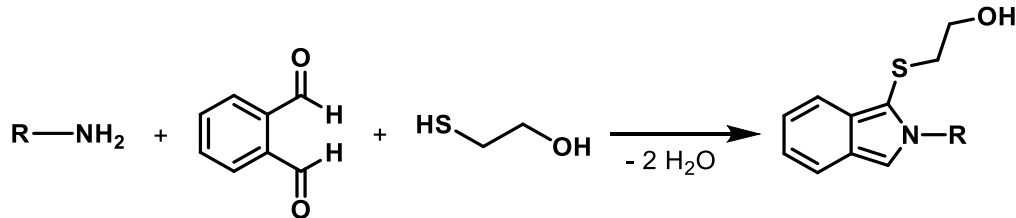


Abb. 4.1.3.1: Das nach der enzymatischen Deacetylierung freiwerdende primäre Amin bildet nach Zugabe von *o*-Phthaldialdehyd und 2-Mercaptoethanol ein intensiv fluoreszierendes Isoindol.

Dabei wird bei einer Exzitationswellenlänge von 340 nm und einer Emissionswellenlänge von 460 nm vermessen. Je höher die gemessene Fluoreszenzintensität ist, desto höher war die Deacetylase-Aktivität des Enzyms LpxC und desto geringer folglich die Potenz des untersuchten Inhibitors.

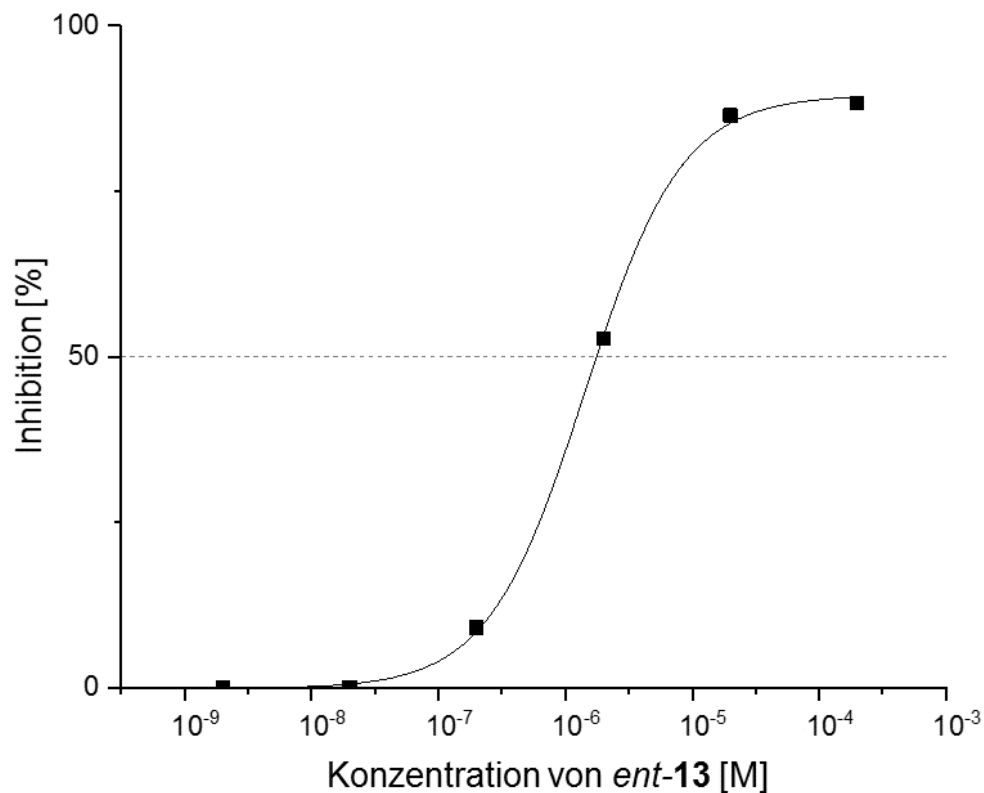


Abb. 4.1.3.2: Inhibitionskurve von *ent*-13 zur Bestimmung des IC<sub>50</sub>-Wertes.

Aus den gemessenen Fluoreszenzintensitäten der Konzentrationsreihe einer Testverbindung und den Fluoreszenzintensitäten bei vollständiger Inhibition bzw. keiner Inhibition kann die jeweilige prozentuale Inhibition errechnet werden. Diese wird gegen den dekadischen Logarithmus der jeweiligen Konzentration des Inhibitors aufgetragen, sodass sich eine sigmoidale Kurve ergibt. Mithilfe der Software GraphPadPrism kann der  $IC_{50}$ -Wert berechnet werden, also die Konzentration des Inhibitors, bei der eine 50 %-ige Hemmung der Enzymaktivität vorliegt. Zur Veranschaulichung wird die Inhibitionskurve der Hydroxamsäure *ent-13* in Abb. 4.1.3.2 gezeigt.

Mittels der Cheng-Prusoff-Gleichung kann aus dem  $IC_{50}$ -Wert schließlich die Inhibitionskonstante  $K_i$  einer Verbindung berechnet werden (Abb. 4.1.3.3).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[S]}{K_M}}$$

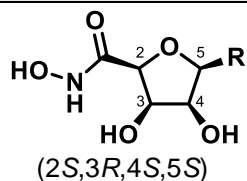
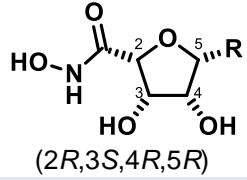
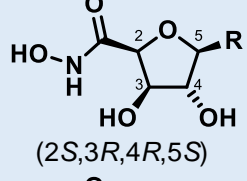
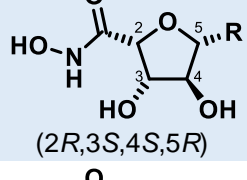
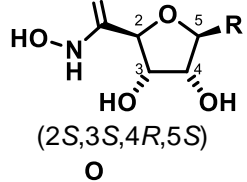
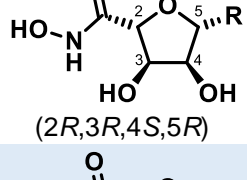
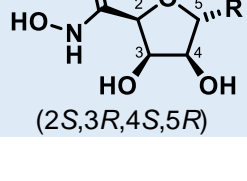
Abb. 4.1.3.3: Cheng-Prusoff-Gleichung zur Berechnung des  $K_i$ -Wertes ( $K_i$  = Inhibitionskonstante;  $IC_{50}$  = Inhibitorkonzentration bei halbmaximaler Inhibition; [S] = Substratkonzentration;  $K_M$  = Michaelis-Menten-Konstante).

Jeder Assay wurde mindestens dreimal an verschiedenen Tagen durchgeführt.

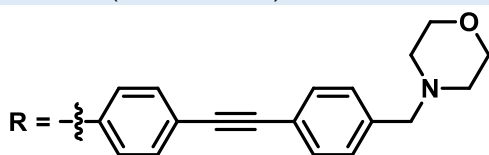
## 4.2 Biologische Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR)

### 4.2.1 Hydroxamsäuren mit 3,4-*cis*-ständiger Dihydroxy-Struktur

Tab. 4.2.1.1: Ergebnisse der biologischen Testung der C-furanosidischen Hydroxamsäuren mit Dihydroxytetrahydrofuran-Struktur.

Verbindung	Hemmhof [mm]		MHK [ $\mu\text{g/mL}$ ]		IC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	K <sub>i</sub> [ $\mu\text{M}$ ]
	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> LpxCC63A	
<b>2</b>  (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	<6	13.4 ± 1.8	>64	8	>200	>27.6
<i>ent</i> - <b>2</b>  (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	<6	<6	>64	>64	>200	>27.6
<b>37</b>  (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	15.0 ± 1.4	22.3 ± 2.1	>64	8	38.6 ± 19.4	5.3 ± 2.7
<i>ent</i> - <b>37</b>  (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	<6	10.5 ± 1.2	>64	64	151.0 ± 36.6	20.8 ± 5.1
<i>ent</i> - <b>13</b>  (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	22.3 ± 1.4	28.3 ± 1.4	8	0.5	3.2 ± 1.0	0.4 ± 0.1
<b>13</b>  (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	15.1 ± 1.5	25.7 ± 2.0	≥64	2	28.2 ± 9.0	3.9 ± 1.2
<b>4</b>  (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	9.7 ± 0.5	21.4 ± 2.3	>64	8	34 ± 10	4.7 ± 1.4

Verbindung	Hemmhof [mm]		MHK [ $\mu\text{g/mL}$ ]		$\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]
	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	<i>E. coli</i> D22		
<b>ent-4</b>  (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	11.0 $\pm$ 0.8	19.7 $\pm$ 1.3	>64	$\geq$ 64	90 $\pm$ 35.6	12.4 $\pm$ 4.9
<b>36</b>  (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	11.0 $\pm$ 2.3	17.5 $\pm$ 3.0	>64	32	149.1 $\pm$ 30.7	20.6 $\pm$ 4.2
<b>ent-36</b>  (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	10.0 $\pm$ 1.7	18.8 $\pm$ 2.1	>64	32	185.6 $\pm$ 51.5	25.6 $\pm$ 7.0
<b>ent-3</b>  (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	14.0 $\pm$ 1.0	21.0 $\pm$ 0.5	>64	32	127.4 $\pm$ 15.6	17.6 $\pm$ 2.2
<b>3</b>  (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	6.8 $\pm$ 1.0	22.8 $\pm$ 2.2	>64	4	10 $\pm$ 1.0	1.4 $\pm$ 0.2



Aus der Serie der Dihydroxytetrahydrofuran(dhTHF)-Hydroxamsäuren (Tab. 4.2.1.1) zeigten die all-*cis*-konfigurierte Verbindung **ent-2** und ihr Enantiomer **2**, welche in unserem Arbeitskreis bereits früher hergestellt worden waren, die am geringsten ausgeprägte Inhibition des Enzyms LpxC mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten  $>200 \mu\text{M}$  und folglich auch die schwächste antibiotische Aktivität. Wird bei **2** in den Positionen 2 bzw. 5 die absolute Konfiguration verändert, so gelangt man zu den deutlich aktiveren 2,5-*trans*-konfigurierten Verbindungen **3** bzw. **4**. Die Inversion der Konfiguration in den Positionen 2 bzw. 5 von **ent-2** führt zu den entsprechenden Zielmolekülen **ent-4** und **ent-3**, die wiederum deutlich aktiver sind als die all-*cis*-konfigurierte Verbindung **ent-2**, jedoch eine im Vergleich zu ihren Enantiomeren **3** und **4** eine verminderte inhibitorische Aktivität und damit höhere MHK-Werte und kleinere Hemmhöfe im Agardiffusionstest gegen *E. coli* D22 zeigen.



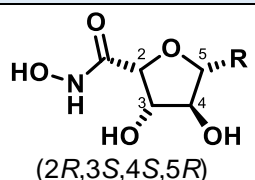
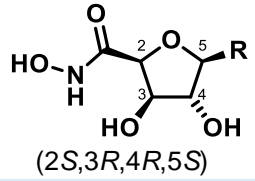
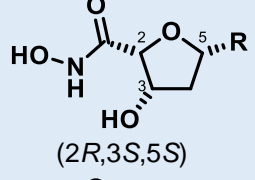
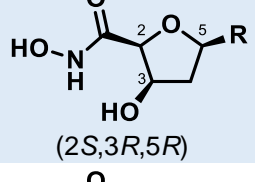
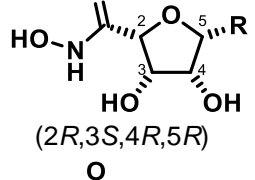
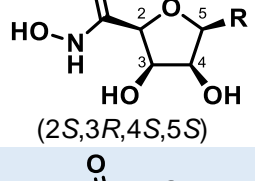
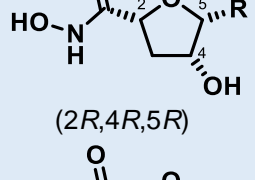
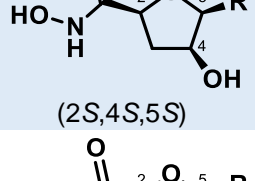
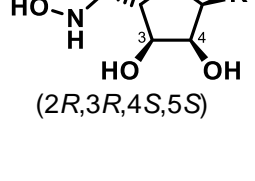
Im Gegensatz dazu führt die Inversion der beiden Stereozentren in den Positionen 3 und 4 des THF-Rings von **2** zu einer ausgesprochenen Verstärkung der antibakteriellen und inhibitorischen Aktivität bei der (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-konfigurierten Hydroxamsäure *ent*-**13**. Sie stellt von allen in diesem Kapitel vorgestellten Zielverbindungen mit einem  $K_i$ -Wert von 0.4  $\mu$ M den potentesten C-furanosidischen LpxC-Inhibitor dar. Mit einem  $K_i$ -Wert von 3.9  $\mu$ M stellt auch ihr Enantiomer **13** einen vielversprechenden LpxC-Inhibitor dar. Diese beiden 2,5-*cis* konfigurierten C-Furanoside verursachen die größten Hemmhöfe und zeigen die geringsten MHKs. Demnach scheint die Positionierung der Hydroxamsäure-Funktion auf derselben Seite des THF-Rings wie die lipophile Seitenkette und *trans* zu den beiden Hydroxyl-Gruppen am günstigsten für die biologische Aktivität zu sein.

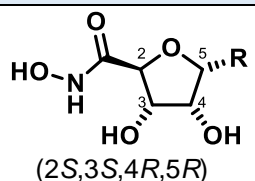
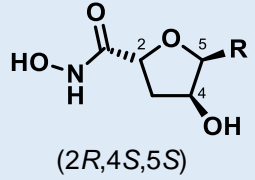
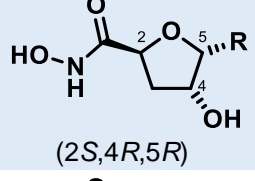
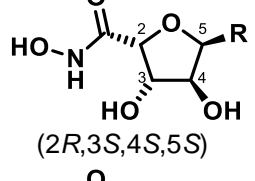
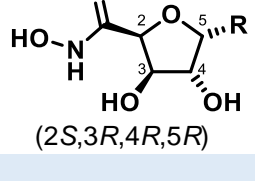
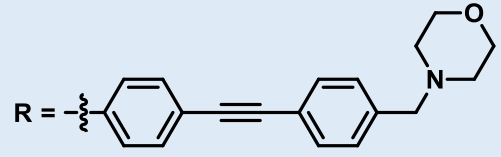
#### 4.2.2 Hydroxamsäuren mit 3,4-*trans*-ständiger Dihydroxy-Struktur

Die alleinige Inversion in Position 4 der quasi inaktiven Verbindung **2** führt zum 2*r*,3*c*,4*t*-konfigurierten Xylose-Derivat **37**, das eine moderate Steigerung der inhibitorischen und antibakteriellen Aktivität zeigt (Tab. 4.2.3.1). Ebenso verhält es sich beim Enantiomer *ent*-**37**, welches durch eine Inversion in Position 4 von *ent*-**2** entsteht. Obgleich die beiden Verbindungen aktiver sind als ihre all-*cis*-konfigurierten Epimere, sind sie jeweils ihren im vorherigen Kapitel beschriebenen 2,3-*trans*-Epimeren *ent*-**13** und **13** in Antibiose und Enzyminhibition deutlich unterlegen. Die Änderung der absoluten Konfiguration der Verbindungen **2** und *ent*-**2** in jeweils einer der Positionen 2, 4 und 5 geht mit einer Steigerung der Aktivität einher, wobei diese bei einer Inversion in Position 4 am schwächsten ausgeprägt ist. Die gleichzeitige Inversion der absoluten Konfiguration in den Positionen 2 und 3 ergibt, ausgehend von den all-*cis*-konfigurierten C-Furanosiden, die Xylose-Derivate **36** und *ent*-**36**. Diese beiden 2,3-*cis*-konfigurierten Hydroxamsäuren haben zwar eine höhere Aktivität, sind jedoch weit entfernt von der inhibitorischen und antibiotischen Potenz der 3,4-*cis*-konfigurierten Substanzen *ent*-**13** und **13**. Darüber hinaus stellt man beim Vergleich von **36** und *ent*-**36** mit anderen 2,5-*trans*-konfigurierten Hydroxamsäuren (**3**, *ent*-**3**, **4** und *ent*-**4**) fest, dass diese beiden Xylose-Derivate die schwächsten LpxC-Inhibitoren in dieser Reihe von Stereoisomeren darstellen.

#### 4.2.3 Hydroxamsäuren mit Monohydroxytetrahydrofuran-Struktur

Tab. 4.2.3.1: Ergebnisse der biologischen Testung der C-furanosidischen Hydroxamsäuren mit Monohydroxytetrahydrofuran-Struktur.

Verbindung	Hemmhof [mm]		MHK [ $\mu\text{g/mL}$ ]		IC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	K <sub>i</sub> [ $\mu\text{M}$ ]
	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> LpxCC63A	
ent-37  (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	<6	10.5 ± 1.2	>64	64	151.0 ± 36.6	20.8 ± 5.1
37  (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	15.0 ± 1.4	22.3 ± 2.1	>64	8	38.6 ± 19.4	5.3 ± 2.7
49  (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	10.3 ± 1.0	20.0 ± 1.4	>64	4	56.3 ± 16.5	7.8 ± 2.3
ent-49  (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	18.0 ± 1.0	25.3 ± 1.5	64	2	23.7 ± 17.6	3.5 ± 2.4
ent-2  (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	<6	<6	>64	>64	>200	>27.6
2  (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	<6	13.4 ± 1.8	>64	8	>200	>27.6
43  (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	<6	14.7 ± 0.6	>64	32	>200	>27.6
ent-43  (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	<6	8.7 ± 1.5	>64	8	193.9 ± 70.5	26.7 ± 9.7
3  (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	6.8 ± 1.0	22.8 ± 2.2	>64	4	10 ± 1.0	1.4 ± 0.2

Verbindung	Hemmhof [mm]		MHK [ $\mu\text{g/mL}$ ]		IC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	K <sub>i</sub> [ $\mu\text{M}$ ]
	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> LpxCC63A	
<b>ent-3</b>  (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	14.0 ± 1.0	21.0 ± 0.5	>64	32	127.4 ± 15.6	17.6 ± 2.2
<b>56</b>  (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	<6	19.7 ± 1.2	>64	32	>200	>27.6
<b>ent-56</b>  (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	10.3 ± 0.6	19.0 ± 0.8	≥64	16	>200	>27.6
<b>ent-36</b>  (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	10.0 ± 1.7	18.8 ± 2.1	>64	32	185.6 ± 51.5	25.6 ± 7.0
<b>36</b>  (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	11.0 ± 2.3	17.5 ± 3.0	>64	32	149.1 ± 30.7	20.6 ± 4.2
						

Aus der Serie der desoxygenierten Verbindungen zeigten nur das 3-Hydroxytetrahydrofuran-Derivat **49** und sein Enantiomer *ent-49* erfolgsversprechende Resultate mit IC<sub>50</sub>-Werten von 56  $\mu\text{M}$  und 24  $\mu\text{M}$  bzw. K<sub>i</sub>-Werten von 7.9  $\mu\text{M}$  und 3.5  $\mu\text{M}$  (Tab 4.2.3.1). Die Hydroxamsäure **43** mit 4-Hydroxytetrahydrofuran-Struktur und ihr Enantiomer *ent-43* bzw. deren Diastereomere **56** und *ent-56* konnten die enzymatische Aktivität von LpxC erst bei Konzentrationen über 200  $\mu\text{M}$  zu 50 % inhibieren. Sie zeigten zudem deutlich kleinere Hemmhöfe im Agardiffusionstest und die MHK gegenüber *E. coli* D22 lag bei allen vier Verbindungen deutlich über den Konzentrationen von **49** und *ent-49*, den Hydroxamsäuren, die die potenteste Inhibition von LpxC und die höchste antibakterielle Aktivität aus der Serie von Substanzen mit Monohydroxytetrahydrofuran-Struktur aufweisen.

Um den Einfluss der zweiten Hydroxyl-Gruppe auf die biologische Aktivität der C-Furanoside bewerten zu können, wurden die mhTHF-Derivate mit den entsprechenden dhTHF-Verbindungen verglichen (Tab 4.2.3.1). Es hatte sich bereits gezeigt, dass die alleinige Inversion in Position 4 aus den fast unwirksamen all-*cis*-Hydroxamsäuren **2** und *ent-2* mit **37** bzw. *ent-37* deutlich aktivere Verbindungen erzeugt. Entfernt man in Position 4 die Hydroxyl-Gruppe jedoch gänzlich, erhält man mit **49** und *ent-49* sogar noch aktivere Hydroxamsäuren. Im Gegensatz dazu führt die Desoxygenierung in Position 3 von **2** und *ent-2* praktisch zu gar keiner Verbesserung in Hinblick auf inhibitorische und antibakterielle Aktivität. Während die Inversion in Position 2 von **2** und *ent-2* mit **3** bzw. *ent-3* deutlich potentere LpxC-Inhibitoren hervorbringt, verhält sich dies jedoch bei den all-*cis*-konfigurierten Monohydroxy-Verbindungen **43** und *ent-43* nicht so. So zeigen deren C2-Epimere **56** und *ent-56* ähnlich geringe Aktivität wie die Ausgangsverbindungen. Auffällig ist, dass die Desoxygenierung in Position 3 bei den 3,4-*cis*-Hydroxamsäuren **3** und *ent-3*, die zu Verbindungen **56** bzw. *ent-56* führt, starke Einbußen in der inhibitorischen und antibakteriellen Aktivität verursacht. Geht man jedoch von den 3,4-*trans*-konfigurierten Substanzen *ent-36* und **36**, den C3-Epimeren von **3** und *ent-3*, aus, die von sich aus schon schwächere LpxC-Inhibitoren darstellen, so sieht man nach der Entfernung der 3-OH-Gruppe praktisch keinerlei Veränderungen in der antibakteriellen und inhibitorischen Aktivität.

## 5 Molecular Docking Studien

Zur Rationalisierung der *in vitro* beobachteten antibakteriellen und LpxC-inhibitorischen Aktivität der synthetisierten C-furanosidischen Hydroxamsäuren wurden *in silico* Molecular Docking-Studien durchgeführt. Dabei wurde von Prof. Dr. Wolfgang Sippl und Mitarbeitern festgestellt, dass die Docking-Posen der C-Furanoside weitestgehend den Bindungsmodi bekannter LpxC-Inhibitoren, wie CHIR-090 oder den verwandten Diacetylenen, den LPC-Verbindungen, (siehe Kap. 1.5) entsprechen<sup>92, 93</sup>. Der lipophile (Morpholinomethyl)diphenylacetylen-Rest lagert sich in den hydrophoben Tunnel ein, der aus den Aminosäuren M195, I198, F212 und V217 gebildet wird. Das katalytisch wirkende Zn<sup>2+</sup>-Ion im aktiven Zentrum der Deacetylase LpxC wird durch die beiden Sauerstoffatome der Hydroxamsäure-Funktion chelatisiert. Der als Linker zwischen Hydroxamsäure und lipophiler Seitenkette fungierende substituierte THF-Ring geht, abhängig von der absoluten Konfiguration seiner Stereozentren, zahlreiche Protein-Ligand Wechselwirkungen ein, vor allem mit den Aminosäuren M61, C63, T191 und F192, und stellt damit ein wichtiges Strukturelement dar. Von herausragender Bedeutung bei den Docking Studien ist der Solvatisierungsgrad der Liganden, sodass zwei Wassermoleküle zur Berechnung der Protein-Ligand-Interaktionen und Bindungsenthalpien in der Bindetasche des Enzyms herangezogen wurden. Zur ausführlicheren Information über die Durchführung der Docking Studien und der dazu verwendeten Software siehe im Abschnitt „Computational methods“, Kap. 7.4.

### 5.1 Hydroxamsäuren mit 3,4-*cis*-ständiger Dihydroxy-Struktur

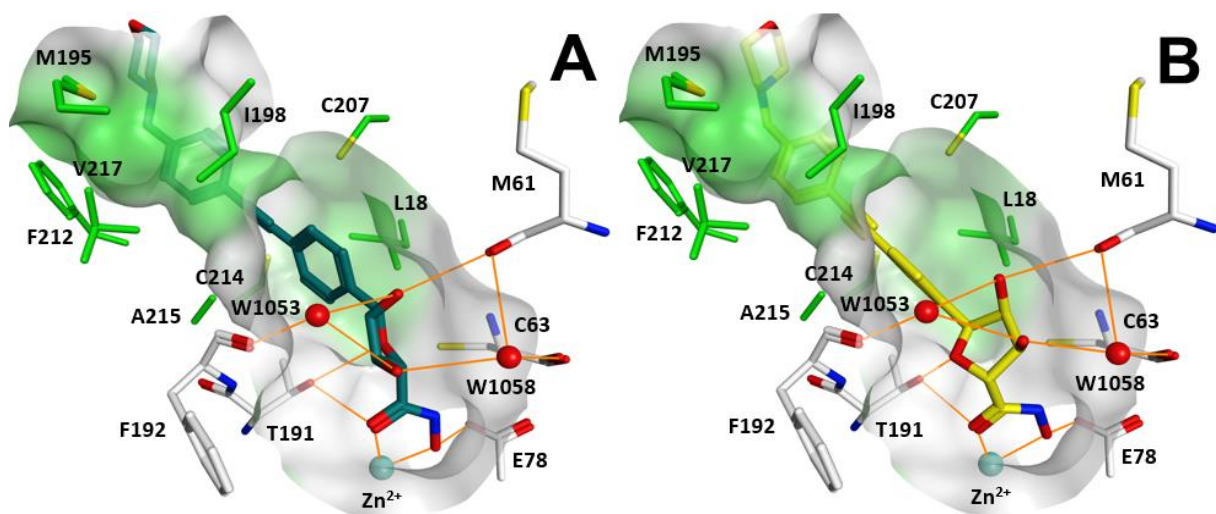


Abb. 5.1.1: Docking-Posen der beiden potentesten LpxC-Inhibitoren mit dhTHF-Struktur *ent-13* (A) und **3** (B).

Die Hydroxamsäure *ent-13* hat die besten Ergebnisse in Hinblick auf antibiotische Wirksamkeit und LpxC-inhibitorische Aktivität ( $IC_{50} = 3.2 \mu\text{M}$ ) aller hier vorgestellten C-Furanoside gezeigt. Auch ihr Enantiomer **13** ( $IC_{50} = 28.2 \mu\text{M}$ ) und die Stereoisomere **4** ( $IC_{50} = 34 \mu\text{M}$ ) und **3** ( $IC_{50} = 10 \mu\text{M}$ ) gehören zu den vier aktivsten Verbindungen. Die Docking-Experimente haben diese Beobachtungen bestätigt (Abb. 5.1.1).

Man erkennt, dass bei *ent-13* (A) und **3** (B), den beiden potentesten C-furanosidischen LpxC-Inhibitoren, sehr ähnliche Docking-Posen resultieren. Die beiden Hydroxyl-Gruppen des dhTHF-Rings zeigen in Richtung des Eingangs des aktiven Zentrums und sind damit durch die beiden Wassermoleküle W1053 und W1058 solvatisiert. Hiermit entsteht ein wasser-vermitteltes relativ stabiles Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Protein und Ligand. Bei beiden Substanzen wechselwirkt die Hydroxyl-Gruppe in Position 4 direkt mit dem Amid-Sauerstoff von M61 und dem Wassermolekül W1053, während die 3-OH-Gruppe durch die beiden Wassermoleküle vermittelt mit M61, C63 und F192 interagiert. Durch die Hydroxyl-Gruppe von T191 werden sowohl der Ether-Sauerstoff des THF-Rings als auch der Carbonyl-Sauerstoff der Hydroxamsäure-Funktion durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Etwas schwächer fallen die Wechselwirkungen zu den beiden Aminosäuren M61 und C63 bei der drittpotentesten Hydroxamsäure **13** aus. Um sich optimal in die Bindetasche einlagern zu können, verdrängt sie das Wassermolekül W1058 etwas, mit der Folge einer geringeren inhibitorischen Aktivität.

Die Hydroxamsäuren *ent-4* und *ent-3* weisen nur eine schwache inhibitorische Aktivität auf, was sich ebenfalls anhand der Docking-Pose erklären lässt (Abb. 5.1.2).

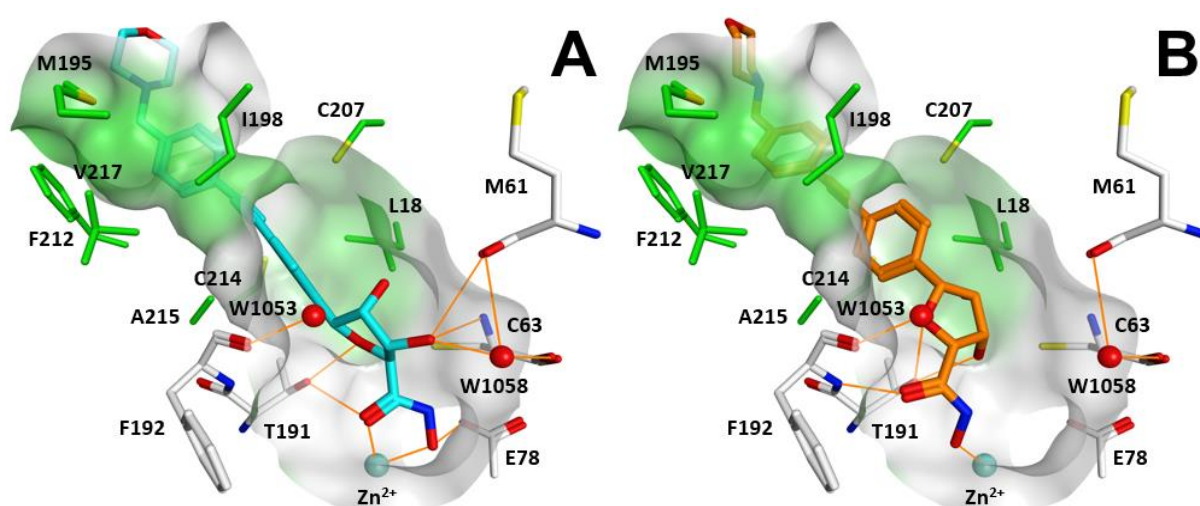


Abb. 5.1.2: Docking-Posen des schwach aktiven LpxC-Inhibitors *ent-3* (A) und der inaktiven Verbindung *ent-2* (B).

Die Hydroxyl-Gruppen des Furanose-Rings von *ent-3* (**A**) zeigen nämlich nicht zum Eingang der Bindetasche, sondern ins Innere. Die Solvatisierung der Hydroxyl-Gruppe in Position 4 durch das Wassermolekül W1053 ist nicht mehr gegeben, weil dieses in Richtung von L18 und somit in eine hydrophobe Tasche zeigt. Dadurch ist die Chelatisierung des  $Zn^{2+}$ -Ions erschwert und findet nur teilweise statt. Im Falle der all-*cis*-konfigurierten C-Furanoside **2** und *ent-2* (**B**) verhält es sich sogar so, dass weder eine Wechselwirkung mit dem Wassermolekül W1058 noch mit W1053 gegeben ist, mit der Folge, dass die Interaktion der Hydroxamsäure-Gruppe mit dem  $Zn^{2+}$ -Ion nur noch über ein Sauerstoffatom möglich ist und eine zweizählige Chelatisierung nicht mehr zustande kommt. Dies könnte eine Erklärung für die biologische Inaktivität der all-*cis*-konfigurierten C-Furanoside sein.

## 5.2 Hydroxamsäuren mit 3,4-*trans*-ständiger Dihydroxy-Struktur

Von den vier 3,4-*trans*-konfigurierten Hydroxamsäuren hat sich die Verbindung **37** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 38.6  $\mu M$  als die aktivste erwiesen. Damit gehört sie zu den fünf potentesten C-Furanosiden mit Dihydroxy-THF-Struktur. Dies erklärt sich durch ihre relativ günstige Lage in der Bindetasche des Enzyms (Abb. 5.2.1).

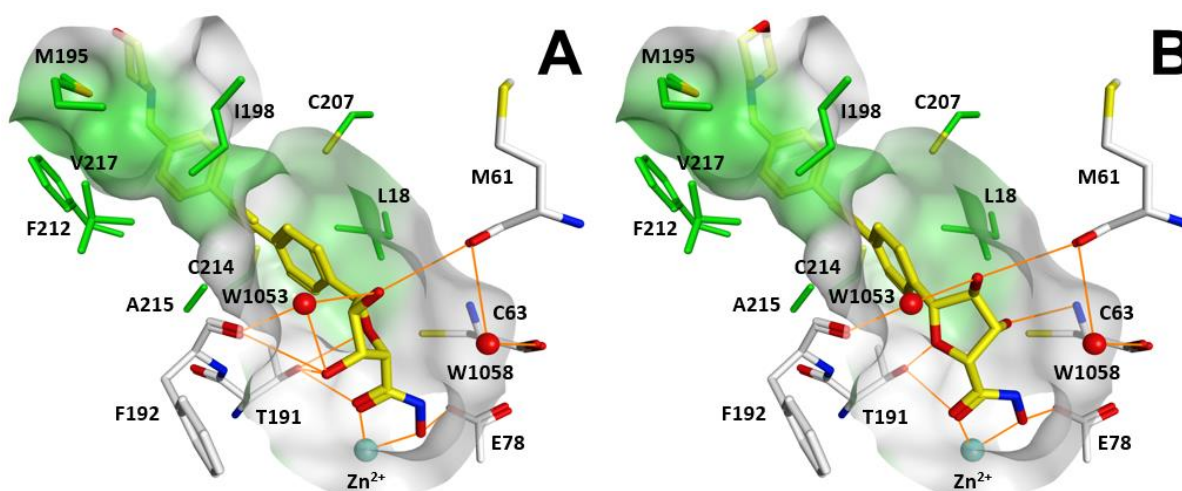


Abb. 5.2.1: Docking-Posen des moderat aktiven LpxC-Inhibitors **37** (**A**) und seines schwach aktiven Enantiomers *ent-37* (**B**).

Die Hydroxamsäure **37** (**A**) bildet über die Hydroxyl-Gruppe in Position 4 ein stabiles Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen, zum Teil vermittelt über das Wassermolekül W1058, zu den benachbarten Aminosäuren aus. Über die 3-OH-Gruppe werden auf der gegenüberliegenden Seite der Bindetasche Wechselwirkungen mit der Hydroxyl-Gruppe von T191 und dem Amid-Sauerstoff von F192 eingegangen. Zudem kann eine zweizählige Chelatisierung des  $Zn^{2+}$ -Ions erreicht werden, was eine moderate LpxC-inhibitorische Aktivität



bewirkt. Beim Enantiomer *ent*-**37** (**B**) bleiben die Interaktionen der Hydroxyl-Gruppe in Position 4 gleich, die 3-OH-Funktion verliert jedoch ihre Solvatisierung durch W1053 und bildet nur noch eine direkte Wasserstoffbrücke zum Amid-Stickstoff von C63. Das wäre eine mögliche Ursache für die schwache LpxC-inhibitorische Aktivität der Verbindung. Auf diesem Niveau der Aktivität bewegt sich auch Hydroxamsäure **36** (Abb. 5.2.2, **A**), das Anomer des am stärksten wirksamen 3,4-*trans*-konfigurierten C-Furanosids **37**, und ihr Enantiomer *ent*-**36** (**B**).

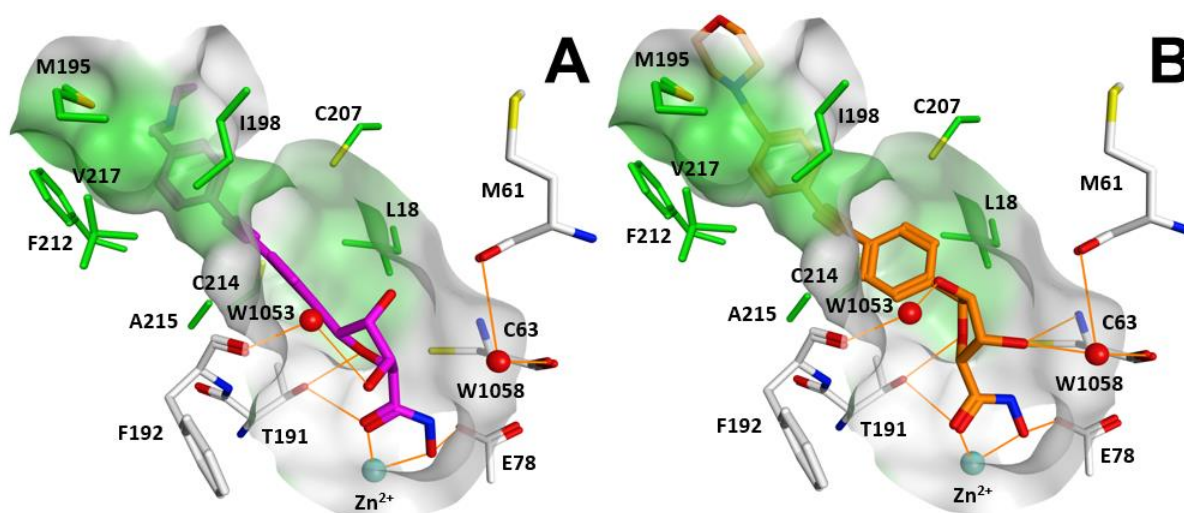


Abb. 5.2.2: Docking-Posen der schwach aktiven LpxC-Inhibitoren **36** (**A**) und *ent*-**36** (**B**).

Man erkennt, dass **36** nicht im Stande ist, direkte Wasserstoffbrückenbindungen zwischen seinen Hydroxyl-Gruppen und den Aminosäuren im aktiven Zentrum aufzubauen und 4-OH L18 der hydrophoben Tasche im Inneren zugewandt ist. Es ist ein ähnlicher Bindungsmodus wie bei *ent*-**3** (Abb. 5.1.2, **A**) zu beobachten mit entsprechend ähnlich schwacher Aktivität. Scheinbar reicht bei *ent*-**36** die Koordination von 3-OH zwischen dem Amid-Stickstoff von C63 und dem Wassermolekül W1058 nicht aus, um die Interaktion von 4-OH mit W1053 zu verstärken, sodass es auch hier nur zu einer schwachen Chelatisierung des Zn<sup>2+</sup>-Ions kommt.

### 5.3 Hydroxamsäuren mit Monohydroxytetrahydrofuran-Struktur

Es wurde beobachtet, dass die Stereoinversion in Position 4 bei den inaktiven all-*cis*-konfigurierten Verbindungen **2** und *ent*-**2** eine deutliche Aktivitätssteigerung bewirkt. Dieser Effekt ist bei **37** am stärksten ausgeprägt. Eine noch größere Steigerung der inhibitorischen Aktivität zeigt die Substanz *ent*-**49**, das 4-Desoxy-Derivat von **37**. Die Docking-Posen von *ent*-**49** und 3,4-*trans*-Diol **37** (Abb. 5.3.1, **A**) könnten eine Erklärung für diese Beobachtung liefern.



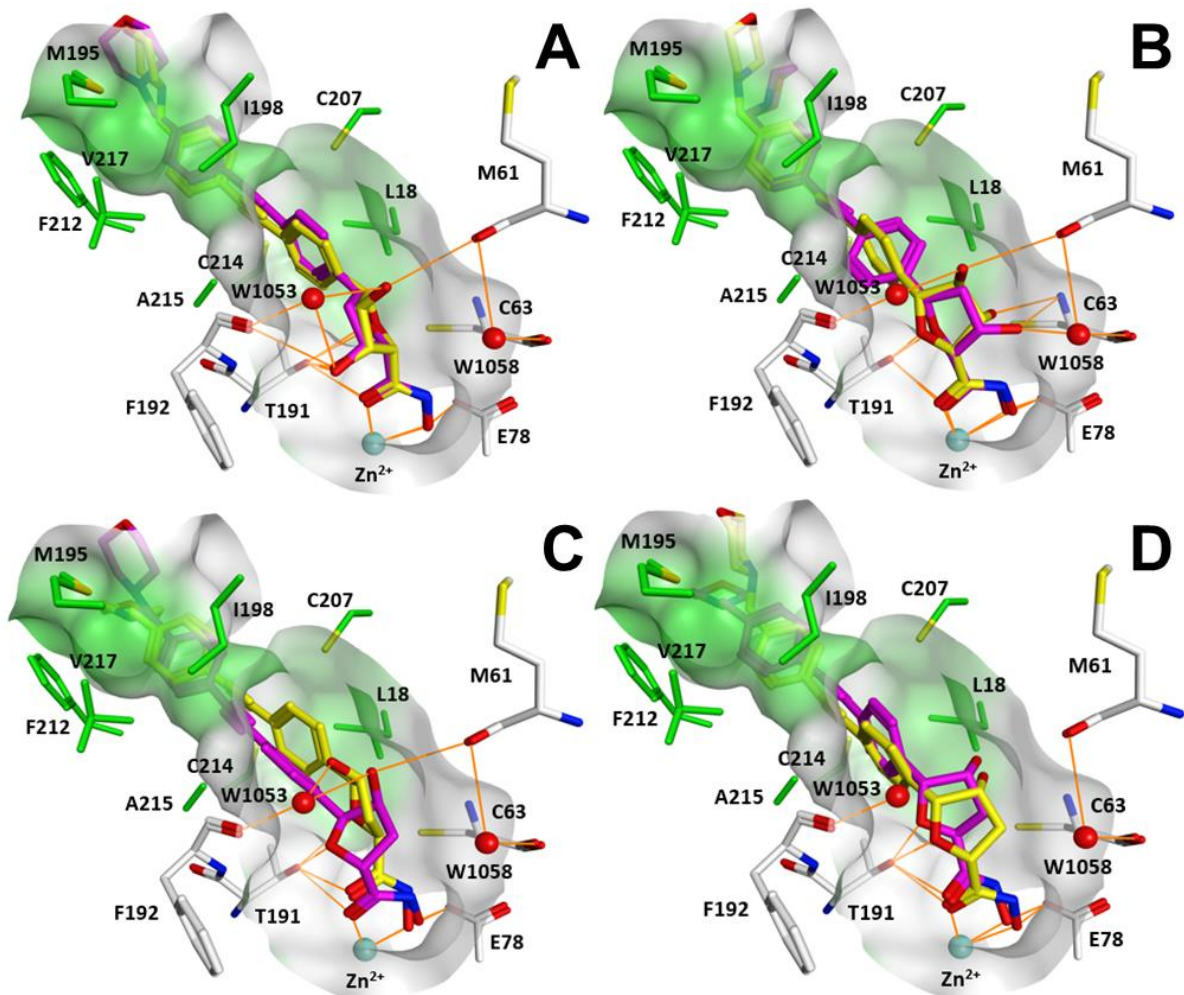


Abb. 5.3.1: Docking-Posen der LpxC-Inhibitoren mit Monohydroxytetrahydrofuran-Struktur. **A)** *ent-49* (pink) vs. **37** (gelb); **B)** **49** (pink) vs. *ent-37* (gelb); **C)** **56** (pink) vs. *ent-43* (gelb); **D)** *ent-56* (pink) vs. **43** (gelb).

Es zeigt sich, dass sowohl **37** als auch sein 4-Desoxy-Derivat *ent-49* (**A**) über die Hydroxyl-Gruppe in Position 3 im Prinzip die gleichen Interaktionen mit T191, F192 und dem Wassermolekül W1053 eingehen. Der Monohydroxy-Verbindung *ent-49* fehlt die 4-OH-Gruppe, die bei **37** durch ihre Interaktionen zu M61 und W1053 stabilisierend wirkt. Trotzdem ist *ent-49* mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 23.7 µM ein potenterer Inhibitor. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Hydroxyl-Gruppe in Position 4 das energetisch stabil liegende Wassermolekül W1053 leicht verdrängt und damit eine Entropiezunahme verursacht. Bei den Enantiomeren ist der Effekt der Aktivitätssteigerung bei der Desoxygenierung von *ent-37* zu **49** (**B**) schwächer ausgeprägt. Dennoch nimmt **49** eine günstigere Docking-Pose ein, da die Hydroxyl-Gruppe in Position 3 neben M61 und C63 auch noch zusätzlich mit dem Wassermolekül W1058 interagiert.

Beim Regioisomer von *ent*-**49**, der 4-Hydroxy-Verbindung *ent*-**43** (**C**), und ihrem Enantiomer **43** (**D**) zeigt sich keine Aktivitätssteigerung im Vergleich zu den all-*cis*-Diolen **2** und *ent*-**2**, da die Hydroxyl-Gruppe in Position 4 bei *ent*-**43** mit dem Wassermolekül W1053 zusammenstößt und diese bei **43** gänzlich in Richtung L18 der hydrophoben Tasche zeigt. Das führt zu einer ungünstigen Docking-Pose und verhindert eine korrekte zweizählige Chelatisierung des Zn<sup>2+</sup>-Ions. Genauso ungünstig ist die Lage vom C2-Epimer von **43**, der Hydroxamsäure *ent*-**56** (**D**), sodass verständlich wird, weshalb eine Stereo-inversion in Position 2 bei den Desoxyverbindungen ineffektiv bleibt. Dies steht im Gegensatz zur Inversion am Kohlenstoff C2 von **2**, die mit der bereits oben beschriebenen Verbindung **3** den zweitpotentesten C-furanosidischen LpxC-Inhibitor hervorbringt. Einen ähnlichen Bindungsmodus wie **3** weist sein 3-Desoxy-Derivat **56** (**C**) auf. Diese Verbindung ist jedoch inhibitorisch inaktiv, was darauf hindeutet, dass die Hydroxyl-Gruppe in Position 3 von außerordentlicher Bedeutung für eine energetisch bevorzugte Lage im aktiven Zentrum des Enzyms und damit eine stabile zweizählige Chelatisierung des Zn<sup>2+</sup>-Ions ist.

## 6 Intrabakterielle Aufnahme und Efflux der Hydroxamsäuren

Die Permeabilität der bakteriellen Zellwand und der Transport von toxischen Substanzen aus dem Zellinneren nach außen sind für Bakterien überlebensnotwendig. So schützen sich gramnegative Bakterien vor Antibiotika, indem sie einerseits die Permeabilität der Zellwand vermindern durch die Down-Regulation von Porinen (Omp's), mittels derer die Antibiotika von außen passiv ins Cytosol eindringen können, und andererseits durch die Up-Regulation von membranständigen Effluxpumpen, mit deren Hilfe Antibiotika aus dem Cytosol aktiv nach außen geschleust werden. Sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Resistenzmechanismen ist diese Strategie bei einer Vielzahl von MDR (multidrug resistance) Keimen beobachtet worden<sup>48, 154</sup>.

Die aktivste C-furanosidische Hydroxamsäure *ent-13*, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurde, sowie ihr Enantiomer **13** und die schwach wirksame Verbindung *ent-3* wurden von den Arbeitskreisen von Prof. Dr. Mark Brönstrup (Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig) und Prof. Dr. Peter Heisig (Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg) weitergehend untersucht. So wurde geprüft, inwieweit die Verbindungen durch die bakterielle Zellwand penetrieren können, um ihr cytosolisches Target LpxC zu erreichen<sup>120</sup>. Darüber hinaus wurde untersucht, ob sie Substrate von Effluxpumpen sind. Dazu wurden Bakterienstämme sowohl mit einer Effluxpumpendefizienz (*E. coli* C600-R7 ( $\Delta tolC$ ), mit fehlender Effluxpumpe AcrAB-TolC) als auch mit verminderter Zellwandpermeabilität (*E. coli* WT-II ( $\Delta marR175$ ) mit down-regulierter Expression des Porins OmpF) untersucht und mit den jeweiligen Wildtypen verglichen (Tab. 6.1).

Tab. 6.1: MHK-Werte der C-furanosidischen Hydroxamsäuren *ent-13*, **13** und *ent-3* gegen verschiedene Stämme von *E. coli*, *P. aeruginosa* und *K. pneumoniae*; n.b. = nicht bestimmt.

Bakterienstamm	MHK [ $\mu\text{g/mL}$ ]		
	<i>ent-13</i>	<b>13</b>	<i>ent-3</i>
<i>E. coli</i> C600	4	64	64
<i>E. coli</i> C600-R7 ( $\Delta tolC$ )	2	4	8
<i>E. coli</i> WT-II	16	32	128
<i>E. coli</i> WT-II ( $\Delta marR175$ )	64	>128	>128
<i>P. aeruginosa</i> ML5087	4	>128	n.b.
<i>P. aeruginosa</i> ML5087 ( <i>mexCD-oprJ</i> )	4	>128	n.b.
<i>E. coli</i> ATCC25922	4	16	32
<i>E. coli</i> ATCC25922 + PA $\beta$ N	4	n.b.	n.b.

Bakterienstamm	MHK [ $\mu\text{g/mL}$ ]		
	<i>ent-13</i>	<b>13</b>	<i>ent-3</i>
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	16	n.b.	n.b.
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853 + PA $\beta$ N	2	n.b.	n.b.
<i>K. pneumoniae</i> 2941	32	>128	n.b.
<i>K. pneumoniae</i> II-4-4	16	64	n.b.

Tab. 6.1 kann entnommen werden, dass alle drei untersuchten Verbindungen beim *E. coli* C600-R7 ( $\Delta\text{tolC}$ )-Stamm eine stärkere antibakterielle Aktivität entfalten, wobei die Aktivitätszunahme im Vergleich zum Wildtyp *E. coli* C600 bei **13** und *ent-3* deutlich größer ist, was darauf hindeutet, dass die beiden Hydroxamsäuren stärker vom Efflux durch AcrAB-TolC betroffen sind als *ent-13*. Letztere Verbindung vermag es, sogar die MDR-Variante *E. coli* WT-II ( $\Delta\text{marR175}$ ) zu hemmen, während die erniedrigte Zahl an OmpF bei diesem Stamm die LpxC-Inhibitoren **13** und *ent-3* beinahe unwirksam macht mit MHK-Werten von über 128  $\mu\text{g/mL}$ . Auch bei den klinischen Isolaten von *K. pneumoniae* 2941 und *K. pneumoniae* II-4-4 konnten die C-Furanoside **13** und *ent-3* lediglich eine sehr schwache antibakterielle Aktivität zeigen, wohingegen *ent-13* auch diese Klebsiellenstämme relativ gut hemmt. Zusätzlich wurde die antibakterielle Aktivität von *ent-13* und **13** am Wildtyp *P. aeruginosa* ML5087 und einer Mutante mit einer Überexpression der Pseudomonaden-typischen Effluxpumpe *mexCD-oprJ* bestimmt. Während **13** keine Aktivität zeigte, hat die Hydroxamsäure *ent-13* sowohl gegen den Wildtyp als auch gegen die Mutante von *P. aeruginosa* eine vielversprechende Aktivität gezeigt. Dabei fällt auf, dass eine erhöhte Expression der Effluxpumpe *mexCD-oprJ* auf die antibiotische Aktivität von *ent-13* scheinbar keinen Einfluss hat, sodass vermutet werden kann, dass dieser LpxC-Inhibitor kein Substrat für diese Effluxpumpe darstellt<sup>155</sup>. Dass *ent-13* jedoch Substrat von Effluxpumpen ist, zeigt sich im Experiment mit dem *P. aeruginosa* ATCC27853-Stamm, der in Gegenwart des Effluxpumpen-Inhibitors PA $\beta$ N (Phenylalanin-Arginin- $\beta$ -Naphthylamid) deutlich empfindlicher gegenüber *ent-13* wird. Wird PA $\beta$ N auch bei den Experimenten mit dem nicht-pathogenen *E. coli* ATCC25922-Stamm zugesetzt, so zeigt sich keine Erniedrigung der MHK von *ent-13*. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass diese Hydroxamsäure nur wenig einem durch die *E. coli*-spezifische Pumpe AcrAB-TolC vermittelten Efflux unterliegt.

Abschließend wurden Experimente zur Akkumulation der Hydroxamsäure *ent-13* im Cytosol, Periplasma und in der Membran der beiden *E. coli* Stämme BW25113 und JW5503-1 ( $\Delta\text{tolC}$ ) (Effluxpumpen-defizient) durchgeführt (Abb. 6.1). Nach Kultivierung wurden die Bakterienstämme mit der Testverbindung *ent-13* gemäß eines etablierten Protokolls<sup>156</sup> inkubiert, danach osmotisch lysiert und zentrifugiert. Die Konzentration in den entsprechenden

Kompartimenten der Bakterienzelle wurde durch LCMS-MS bestimmt. In diesem Fall wurden bei der  $\Delta toI/C$ -Mutante sechsfach höhere Konzentrationen des LpxC-Inhibitors *ent-13* erreicht im Vergleich zum Wildtyp.

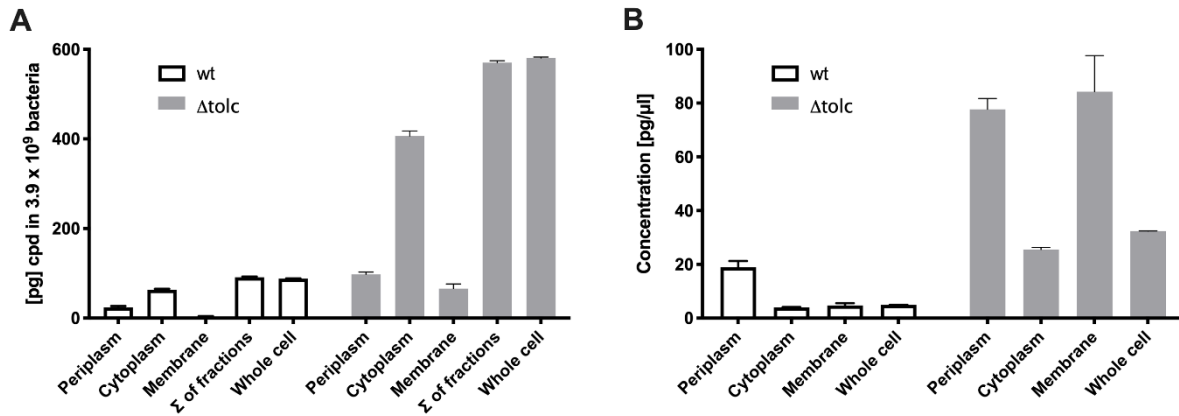


Abb. 6.1: Akkumulation der C-furanosidischen Hydroxamsäure *ent-13* in *E. coli* nach 10 min Exposition in einer 100 ng/mL Lösung. Die Mengen an *ent-13* sind in pg pro  $3.9 \cdot 10^8$  Bakterien (A) bzw. als Konzentration in pg/ $\mu$ L (B) angegeben. Die Quantifizierung erfolgte im Periplasma, Cytoplasma und in den Membranfraktionen des *E. coli* Stamms BW25113 und seiner  $\Delta toI/C$ -Mutante JW5503-1.

Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass sich die Substanz *ent-13* mengenmäßig zu 70 % im Cytosol, also dem Kompartiment, in dem sich das Zielenzym LpxC befindet, und zu 30 % in den Membranfraktionen verteilt (A). Betrachtet man jedoch das Volumen der Kompartimente – das Cytosol nimmt dabei mit Abstand das größte Volumen ein –, so erkennt man, dass die Konzentration von *ent-13* (B) im Periplasma und in der Membran am höchsten ist.

Auch wenn die Verbindung *ent-13* ein Substrat von einer Reihe von Effluxpumpen ist, vermag sie ins Zellinnere der kritischen gramnegativen Pathogene einzudringen und im Cytosol am Target LpxC ihre inhibitorische Wirkung zu entfalten. Die Permeation durch die gramnegative Zellwand und die Akkumulation im Cytosol ist in erster Linie dem strukturellen Design von *ent-13* geschuldet. Die Verbindung *ent-13* weist folgende Eigenschaften auf, die an das molekulare Design eines ideal permeierenden und akkumulierenden Antibiotikums in gramnegativen Bakterien gestellt werden und in einer medizinisch-chemischen Studie von Richter *et al.* in *Nature* veröffentlicht wurden: Es ist eine Substanz mit geringer Globularität, d. h. sie ist weitestgehend planar, und besitzt durch die Rigidisierung der Hydroxamat-Funktion und des (Morpholinomethyl)diphenylacetylen Substituenten im THF-Ring eine geringe Flexibilität mit entsprechend wenigen frei drehbaren Bindungen. Darüber hinaus zeigt *ent-13* durch den polaren dhTHF-Ring mit der Hydroxamsäure auf der einen Seite und dem lipophilen langen Substituenten auf der anderen Seite amphiphile Eigenschaften. Die Aminogruppe im

Morpholin-Ring befähigt die Verbindung *ent-13* gut durch membranäre Porine zu passieren, indem sie dort mit einem Aspartat-Rest interagiert<sup>157</sup>.

Da sich der unselektive Efflux leider nicht beeinflussen lässt, sollte für die Zukunft im Rahmen des molekularen Designs der Hydroxamsäuren die Membrangängigkeit und die Löslichkeit (kleinere *logD*-Werte) optimiert werden, um noch höhere cytosolische Konzentrationen der LpxC-Inhibitoren zu erreichen. Dazu sollten die physikochemischen Parameter wie geringe Globularität und Flexibilität, Amphiphilie und das Vorhandensein einer möglichst gering substituierten Amino-Gruppe noch stärker ins Auge gefasst werden. Darüber hinaus sollten zur Entwicklung von womöglich noch potenteren Verbindungen als *ent-13* neben den hier synthetisierten *2r,3c,4t*-konfigurierten C-Furanosiden die noch fehlenden vier *2r,3t,4c*-konfigurierten Stereoisomere synthetisiert und auf ihre antibiotische Potenz untersucht werden. Schließlich wäre es interessant zu sehen, welche Struktur-Wirkungs-Beziehungen eine Ringexpansion von fünfgliedrigen Furanosen zu sechsgliedrigen Pyranosen mit sich brächte und welchen Einfluss dies auf den  $K_i$ -Wert und damit das LpxC-inhibitorische Potential hätte.

## 7 Experimental section

### 7.1 General chemical procedures and materials

#### 7.1.1 General remarks

Moisture and oxygen sensitive reactions were carried out under nitrogen, dried with with molecular sieves (3 Å, 8 to 12 mesh, Acros Organics), in dry glassware (Schlenk flasks, sealed with rubber septa). Reaction mixtures were stirred with magnetic stirrer RCT basic (IKA). Temperatures were controlled with:

- Dry ice/acetone (-78 °C),
- Cryostat (Julabo FT 902),
- Ice/water (0 °C),
- Magnetic stirrer MR 3001 K (Heidolph), together with temperature controller EKT HeiCON (Heidolph) and paraffin oil bath.

#### 7.1.2 Solvents

Anhydrous solvents were purchased from Acros Organics (extra dry over molecular sieves). Solvents for flash column chromatography were purchased in technical grade and distilled prior to use. Ultrapure water for reversed-phase chromatography was purified using a Sartorius arium® pro system (Sartopore 0.2 µm, UV). ACN for reversed-phase chromatography was purchased from VWR (HPLC grade).

#### 7.1.3 Thin layer chromatography

Thin-layer chromatography was performed on Macherey Nagel precoated TLC sheets (ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>) and conducted in a saturated chamber at ambient temperature. Visualization was achieved by UV light (254 nm) and by heat-staining using a cerium molybdate dipping bath [Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (1.8 g), (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> × 4 H<sub>2</sub>O (45 g), conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (45 g), H<sub>2</sub>O (900 mL)]. Compositions of the mobile phase and retention factors ( $R_f$ ) of the compounds are given in the descriptions of the synthetic procedures. As the  $R_f$ -values strongly depend on the exact ratio of the components of the mobile phase and some of these are highly volatile, the given  $R_f$ -values are just approximate values.

#### 7.1.4 Flash column chromatography

For flash column chromatography, Macherey Nagel silica gel 60 M (40 – 63  $\mu\text{m}$ ) was used as stationary phase. Pressure was applied with compressed air. In the descriptions of the synthetic procedures diameter of the column  $\varnothing$ , height of the stationary phase (h), fraction size (V), eluent and  $R_f$ -value are given in brackets.

#### 7.1.5 Automatic flash column chromatography and lyophilization

The samples were chromatographed using the chromatography system Isolera™ One (Biotage®). In the description of the synthetic procedures the used cartridge-type and eluent are given in brackets. The fractions containing the desired product were concentrated *in vacuo* to remove organic solvent. The remaining aqueous solution was frozen and the product was dried using an ALPHA 2-4 LDplus (Christ) freeze-dryer with an RZ5 (Vacuumbrand) rotary vane pump.

#### 7.1.6 Microwave assisted synthesis

The microwave irradiation experiments were carried out in a single-mode cavity CEM Discover LabMate (CEM Corporation, NC). The adjustable parameters irradiation power [W], maximum pressure [bar], temperature [°C] and hold time [min] are given in the synthetic procedures.

- Glass vessel (capacity 10 mL), sealed with Teflon septa
- Stirring: on
- Ramp time: 5 min
- Pressure control by a piezo-electric pressure sensor
- Temperature of the vessels content was monitored by an external infrared sensor

#### 7.1.7 Melting points

Melting points were measured with a Büchi Melting Point M-565. The values are uncorrected.

#### 7.1.8 Polarimetry

Optical rotation  $\alpha$  [deg] was determined with a P8000 polarimeter (A. Krüss Optronic GmbH). The linearly polarized light (589 nm, sodium D line) was passed through a sample with a path length ( $l$ ) of 1 dm at +20 °C.



The specific rotation  $[\alpha]_D^{20}$  was calculated according to the formula  $[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{c \cdot l}$

Its unit [deg · mL · dm<sup>-1</sup> · g<sup>-1</sup>] is omitted. The concentration of the sample  $c$  [mg · mL<sup>-1</sup>] and the solvent used are given in brackets.

### 7.1.9 HPLC

All HPLC methods were carried out at ambient temperature.

#### HPLC method 1

- VWR Hitachi equipment:
  - pump: 5160
  - autosampler: 5260
  - column oven: 5310
  - UV/VIS detector: 5420
  - interface: organizer
  - data acquisition and evaluation: Chromaster software
- Column:
  - LiChrospher® 60 RP-select B (5 µm)
  - LiCroCART® 250-4 mm cartridge
- Guard column:
  - LiChrospher® 60 RP-select B (5 µm)
  - LiCroCART® 4-4 mm cartridge
- Solvents:
  - A: water with 0.05 % (V/V) trifluoroacetic acid
  - B: acetonitrile with 0.05 % (V/V) trifluoroacetic acid
- Gradient:

time [min]	solvent A [%]	solvent B [%]
0.0	90.0	10.0
4.0	90.0	10.0
29.0	0.0	100.0
31.0	0.0	100.0

time [min]	solvent A [%]	solvent B [%]
31.5	90.0	10.0
40.0	90.0	10.0

- Flow rate: 1.0 mL/min
- Injection volume: 5.0  $\mu$ L, method: cut
- Detection wavelength: 210 nm
- Stop time: 30.0 min
- Calculation:
  - integration: manual
  - calculation method: area %
  - use of blank subtraction from the same series

#### HPLC method 2

- VWR Hitachi equipment:
  - pump: 5160
  - autosampler: 5260
  - column oven: 5310
  - UV/VIS detector: 5420
  - interface: organizer
  - data acquisition and evaluation: Chromaster software
- Column:
  - phenomenex Gemini<sup>®</sup> 5  $\mu$ m C6-Phenyl 110 Å, LC Column 250 x 4.6 mm
- Solvents:
  - A: acetonitrile : 10 mM ammonium formate = 10 : 90 with 0.1 % formic acid
  - B: acetonitrile : 10 mM ammonium formate = 90 : 10 with 0.1 % formic acid
- Gradient:

time [min]	solvent A [%]	solvent B [%]
0.0	100.0	0.0
5.0	100.0	0.0
12.0	0.0	100.0

time [min]	solvent A [%]	solvent B [%]
20.0	0.0	100.0
22.0	100.0	0.0
30.0	100.0	0.0

- Flow rate: 1.0 mL/min
- Injection volume: 5.0  $\mu$ L
- Detection wavelength: 254 nm
- Stop time: 20.0 min
- Calculation:
  - integration: manual
  - calculation method: area %
  - use of blank subtraction from the same series

### HPLC method 3

This method is equivalent to method 1 with an altered stop time of the UV/VIS detector.

- Stop time: 40 min

### 7.1.10 High-resolution mass spectrometry (HRMS)

#### Electrospray ionization (ESI)

The electrospray ionization (ESI) mass spectra were recorded in both positive and negative ion mode with a 6224 ESI-TOF spectrometer (Agilent). Data were analyzed with OpenChrom 1.1.0 (Lablicate). The mass-to-charge ratios [ $m/z$ ] and the relative intensity of the signals [%] are given.

#### Liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS)

Liquid chromatography mass spectra were recorded with a HPLC system, coupled to the MicroTOFQII mass spectrometer (Bruker Daltonics); Hystar and DataAnalysis 4.0 (Bruker) were used as software. The electrospray ion source was operated in positive ionization mode, scan range 100 – 1000  $m/z$ . ESI conditions: The capillary was set to 4.5 kV, the nebulizer was operated at 2 bar and the dry gas was set to 9 L/min at a temperature of 200 °C. Transfer voltages: The Funnel 1 and 2 were set to  $V_{pp}$ . Mass calibration was done using 20 mM lithium formate solution in 2-propanol/water 50/50 infused at 2 min of the chromatography.

- Ultimate 3000 RS Dionex (Dionex Softron) equipment:

- solvent rack: SRD-3600
- pump: DGP-3600RS
- autosampler: WPS-3000RS
- column oven: TCC-3000RS
- diode array detector: DAD-3000RS
- data acquisition and evaluation: Chromeleon software
- Column:
  - Kinetex™ 2.6  $\mu\text{m}$ , C18, 110  $\text{\AA}$ , 50 mm/2.1 mm
- Guard Column: Security Guard Standard C18 Cartridge, 4 mm/2 mm
- Solvents:
  - A: acetonitrile : 10 mM ammonium formate = 10 : 90 with 0.1 % formic acid
  - B: acetonitrile : 10 mM ammonium formate = 90 : 10 with 0.1 % formic acid
- Gradient:

time [min]	solvent A [%]	solvent B [%]	flow [mL/min]	valve position
0.0	100.0	0.0	0.4	waste
1.0				source
5.0	0.0	100.0	0.4	
6.5	0.0	100.0	0.4	
7.0	100.0	0.0	0.6	
8.0				waste
9.6				source
9.7	100.0			
9.9				waste
10.0	100.0	0.0	0.4	

- Injection volume: 0.5 – 1.0  $\mu\text{L}$
- Detection wavelength: 200 – 350 nm
- Sample temperature: 5  $^{\circ}\text{C}$

### 7.1.11 NMR spectroscopy

NMR spectra were recorded at room temperature on Bruker Avance I 400 MHz, DRX 500 MHz and Avance III 600 MHz. The software MestReNova (version 14.1.0-24037, © 2019 by Mestrelab Research S.L.) was used for analyzation of the NMR spectra.

NMR solvents were purchased from Eurisotop ( $\text{CD}_3\text{OD}$  and  $\text{CDCl}_3$ ) and Deutero ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

#### $^1\text{H}$ NMR spectroscopy

- NMR frequency: 400, 500 or 600 MHz

Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million [ppm] and are referenced to the solvent signal<sup>158</sup>.

- Abbreviations for the multiplicities of the signals: br = broad, s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of a doublet of doublets, td = triplet of doublets, t = triplet, q = quartet, m = multiplet.

The multiplicities are given as they were seen in the spectra.

#### $^{13}\text{C}$ NMR spectroscopy

- NMR frequency: 101, 126 or 151 MHz

Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million [ppm] and are referenced to the solvent signal<sup>158</sup>.

#### Two-dimensional (2D) NMR spectroscopy

Where necessary,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR assignments were supported by the following two-dimensional (2D) NMR spectroscopy techniques:

- gCOSY (gradient  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -correlation spectroscopy)
- gHSQC (gradient heteronuclear single-quantum coherence)
- gHMBC (gradient heteronuclear multiple-bond correlation)

### 7.1.12 IR spectroscopy

IR spectra were recorded on a Bruker Alpha FT-IR Platinum ATR spectro-photometer. All samples were applied to the device without solvent and were directly measured. Absorption bands are characterized by their wavenumbers ( $\tilde{\nu}$ ).

### 7.1.13 X-ray diffractometry

For the compounds **33** and *ent-47*:

The single crystal X-ray experiment was performed using a SuperNova four-circle diffractometer in Kappa geometry with 50 W Cu and Mo microfocus tubes, an Atlas CCD detector (Rigaku Oxford Diffraction), and a Cryostream 700 Plus cooler (100 K–300 K, Oxford Cryosystems Ltd). Data collection, cell refinement, data reduction, and absorption correction were done using CrysAlis<sup>Pro</sup> (Rigaku Oxford Diffraction).

For the compound **54**:

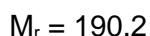
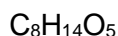
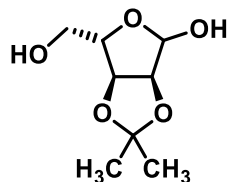
A Bruker AXS SMART APEX three-circle diffractometer with an APEX II CCD detector, a 30 W Mo source (Microfocus Source I $\mu$ S, incoatec GmbH) and a Cryostream 700 Plus cooler (100 K–300 K, Oxford Cryosystems Ltd) was used. Data collection was done with BIS (APEX<sub>2</sub> software), cell refinement and data reduction with SAINT and the absorption correction with SADABS. The crystals were immersed in PAO 100/100 oil and fixed on the goniometer with a Hampton Research CryoLoop<sup>TM</sup>. Then the crystal was centered under a 100 K cold nitrogen flow and measured at this temperature.

Absorption correction was done with *multi-scan*<sup>159</sup> or *gaussian*<sup>160</sup> methods. Determination and refinement of space group: GRAL (Rigaku Oxford Diffraction) or XPREP (Bruker AXS Inc.) and OLEX2<sup>125</sup>; structure solution: SHELXT<sup>161</sup> (dual-space algorithm) or SHELXS (structure-invariant direct method); full-matrix least-squares refinement done on  $F^2$ : SHELXL<sup>161</sup>. Missing secondary atom sites were located from the difference Fourier map. Non-hydrogen atoms were refined using individual, anisotropic temperature factors. Heteroatom-bound hydrogen atoms were freely refined in their positions. Carbon atom-bound hydrogen atoms were positioned geometrically and refined riding on their respective parent atoms.  $U_{\text{iso}}(\text{H})$  was fixed at 1.5 (OH, CH<sub>3</sub>) or 1.2 (all other H atoms) of the parent atom's  $U_{\text{eq}}$  isotropic displacement parameter. The fully refined data were reviewed using PLATON<sup>127</sup>.

Supplementary crystallographic data for compounds **33**, *ent-47* and **54** can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre at [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk) under the deposition numbers CCDC-1990436, CCDC-1990549 and CCDC-1990548 respectively.

## 7.2 Synthetic procedures and analytical data

### (3a*S*,6*S*,6a*S*)-6-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**5**)



*p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (860 mg, 4.5 mmol) was added to a suspension of L-ribose (20 g, 130 mmol) in dry acetone (200 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. Then  $\text{NaHCO}_3$  (560 mg, 6.7 mmol) was added and the mixture was filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 8$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 65$  mL, cyclohexane/ethyl acetate = 1/1,  $R_f = 0.24$ ) to give **5** (21 g, 110 mmol, 82 % yield) as colorless oil.

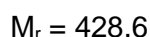
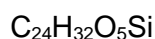
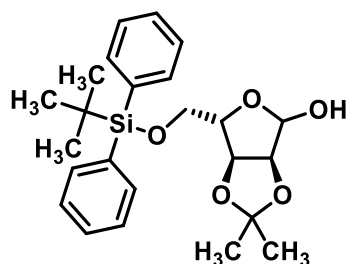
$$[\alpha]_D^{20} = +25.2 \text{ (5.8, CH}_2\text{Cl}_2\text{)};$$

**$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.36 – 3.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.97 – 4.00 (m, 1H, 6-H), 4.43 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, 3a-H), 4.66 – 4.70 (m, 1H, 6a-H), 4.90 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.16 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, 4-H), 6.47 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 24.7 (1C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.3 (1C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 62.7 (1C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 81.8 (1C, C-6a), 85.9 (1C, C-3a), 86.3 (1C, C-6), 101.8 (1C, C-4), 111.0 (1C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3375, 2986, 2940, 1705, 1374, 1209, 1159, 1063, 1032, 988, 923, 867, 779, 574, 513;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M-H}]^-$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_5$ : 189.0768, found: 189.0775.

**(3a*S*,6*S*,6a*S*)-6-[[*tert*-Butyldiphenylsilyl]oxy]methyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro-[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (6)**

Triethylamine (15 mL, 11 g, 110 mmol), *tert*-butylchlorodiphenylsilane (28 mL, 30 g, 110 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (1.3 g, 11 mmol) were added to an ice-cooled solution of **5** (21 g, 110 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL). After stirring the reaction mixture at ambient temperature overnight, a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (4x). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset = 8$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 65$  mL, cyclohexane/ethyl acetate = 9/1,  $R_f = 0.25$ ) to give **6** (39 g, 91 mmol, 83 % yield) as colorless oil.

$$[\alpha]_D^{20} = +18.3 (4.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2);$$

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.01 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.60 (dd,  $J = 10.3/5.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.65 – 3.70 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.05 (dd,  $J = 8.9/5.3$  Hz, 1H, 6-H), 4.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, 3a-H), 4.71 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, 6a-H), 5.16 (s, 1H, 4-H), 6.45 (s br, 1H, OH), 7.42 – 7.51 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{phenyl}}$ ), 7.59 – 7.65 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{phenyl}}$ );

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 18.8 (1C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.7 (1C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.4 (1C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.6 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 65.0 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 81.9 (1C, C-6a), 85.5 (1C, C-3a), 85.6 (1C, C-6), 101.8 (1C, C-4), 111.3 (1C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 127.92 (2C,  $\text{C}_{\text{phenyl}}$ ), 127.93 (2C,  $\text{C}_{\text{phenyl}}$ ), 129.9 (2C,  $\text{C}_{\text{phenyl}}$ ), 132.7 (1C,  $\text{C}_{\text{phenyl}}$ ), 132.8 (1C,  $\text{C}_{\text{phenyl}}$ ), 135.01 (2C,  $\text{C}_{\text{phenyl}}$ ), 135.03 (2C,  $\text{C}_{\text{phenyl}}$ );

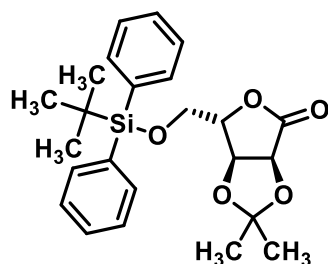
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3427, 2933, 2858, 1739, 1472, 1428, 1373, 1239, 1210, 1159, 1104, 1067, 999, 937, 870, 822, 740, 700, 612, 503, 487;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$ : 446.2357, found: 446.2355;

**HPLC** (method 1):  $t_R = 27.7$  min, purity 99.1 %.



**(3a*S*,6*S*,6a*S*)-6-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]methyl]-2,2-dimethyldihydrofuro[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4(3a*H*)-one (7)**



$C_{24}H_{30}O_5Si$

$M_r = 426.6$

Under  $N_2$  atmosphere, a solution of oxalyl chloride (2 M in  $CH_2Cl_2$ , 50 mL, 100 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (150 mL) was cooled to  $-78\text{ }^\circ C$ . Then, a solution of DMSO (16 mL, 17 g, 220 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) was added dropwise. After stirring the mixture at  $-78\text{ }^\circ C$  for 5 min, a solution of **6** (39 g, 91 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (30 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ C$  for additional 60 min. Then, triethylamine (66 mL, 48 g, 470 mmol) was added and the mixture was warmed to ambient temperature. After adding *n*-hexane, the mixture was filtered and the precipitate was washed with  $Et_2O$  (3 $\times$ ). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 8\text{ cm}$ ,  $h = 15\text{ cm}$ ,  $V = 65\text{ mL}$ , cyclohexane/ethyl acetate = 19/1,  $R_f = 0.25$ ) to give **7** (31 g, 74 mmol, 82 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 97  $^\circ C$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +10.9$  (5.3,  $CH_2Cl_2$ );

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.97 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $C(CH_3)_2$ ), 1.38 (s, 3H,  $C(CH_3)_2$ ), 3.77 (dd,  $J = 11.5/2.7\text{ Hz}$ , 1H,  $CH_2O$ ), 3.88 (dd,  $J = 11.5/1.7\text{ Hz}$ , 1H,  $CH_2O$ ), 4.70 – 4.73 (m, 1H, 6-H), 4.78 (d,  $J = 5.6\text{ Hz}$ , 1H, 3a-H), 4.93 (d,  $J = 5.6\text{ Hz}$ , 1H, 6a-H), 7.42 – 7.53 (m, 6H,  $H_{phenyl}$ ), 7.55 – 7.61 (m, 2H,  $H_{phenyl}$ ), 7.61 – 7.66 (m, 2H,  $H_{phenyl}$ );

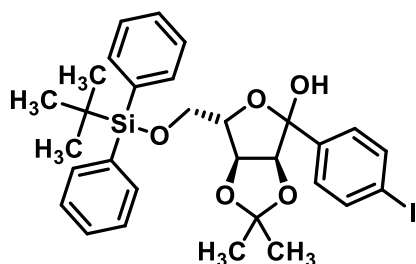
**$^{13}C$  NMR** (126 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 18.6 (1C,  $C(CH_3)_3$ ), 25.1 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 26.4 (3C,  $C(CH_3)_3$ ), 26.5 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 63.4 (1C,  $CH_2O$ ), 75.1 (1C, C-3a), 78.0 (1C, C-6a), 81.7 (1C, C-6), 112.0 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 128.00 (2C,  $C_{phenyl}$ ), 128.03 (2C,  $C_{phenyl}$ ), 130.1 (2C,  $C_{phenyl}$ ), 131.6 (1C,  $C_{phenyl}$ ), 132.0 (1C,  $C_{phenyl}$ ), 135.09 (2C,  $C_{phenyl}$ ), 135.11 (2C,  $C_{phenyl}$ ), 174.0 (1C, C-4);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3067, 2929, 2857, 1781, 1427, 1384, 1359, 1241, 1214, 1173, 1151, 1106, 1076, 1016, 973, 940, 851, 821, 725, 698, 625, 502;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[M+NH_4]^+$  calcd for  $C_{24}H_{34}NO_5Si$ : 444.2201, found: 444.2194;

**HPLC** (method 1):  $t_R = 28.2$  min, purity 98.0 %.

**(3a*S*,6*S*,6a*S*)-6-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]methyl]-4-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**8**)**



$C_{30}H_{35}IO_5Si$

$M_r = 630.6$

Under  $N_2$  atmosphere, 1,4-diiodobenzene (17 g, 53 mmol) was dissolved in dry THF (100 mL) and the solution was cooled to  $-78$  °C. Then a 2.0 M solution of *n*-butyllithium in *n*-hexane (23 mL, 47 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 5 min at  $-78$  °C. Then a solution of **7** (10 g, 23 mmol) in dry THF (20 mL) was added dropwise. After stirring the mixture for additional 30 min at  $-78$  °C, it was warmed to ambient temperature. Then a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  was added and the mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset = 8$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 65$  mL, cyclohexane/ethyl acetate = 9/1,  $R_f = 0.50$ ) to give **8** (13 g, 21 mmol, 91 % yield) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = +27.4$  (3.9,  $CH_2Cl_2$ );

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.03 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.18 (s, 3H,  $C(CH_3)_2$ ), 1.27 (s, 3H,  $C(CH_3)_2$ ), 3.71 (dd,  $J = 10.1/4.9$  Hz, 1H,  $CH_2O$ ), 3.91 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $CH_2O$ ), 4.20 – 4.25 (m, 1H, 6-H), 4.47 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, 3a-H), 4.87 (dd,  $J = 5.8/0.8$  Hz, 1H, 6a-H), 6.62 (s, 1H, OH), 7.19 – 7.24 (m, 2H, 2'- $H_{4-iodophenyl}$ , 6'- $H_{4-iodophenyl}$ ), 7.40 – 7.52 (m, 6H,  $H_{phenyl}$ ), 7.61 – 7.71 (m, 6H, 3'- $H_{4-iodophenyl}$ , 5'- $H_{4-iodophenyl}$ ,  $H_{phenyl}$  (4H));

**$^{13}C$  NMR** (126 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 18.8 (1C,  $SiC(CH_3)_3$ ), 24.8 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 26.3 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 26.6 (3C,  $SiC(CH_3)_3$ ), 65.2 (1C,  $CH_2O$ ), 83.1 (1C, C-6a), 85.5 (1C, C-6), 86.4 (1C, C-3a), 94.1 (1C, C-4'- $H_{4-iodophenyl}$ ), 106.4 (1C, C-4), 111.6 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 127.92 (2C,  $C_{phenyl}$ ), 127.94 (2C,  $C_{phenyl}$ ), 129.5 (2C, C-2'- $H_{4-iodophenyl}$ , C-6'- $H_{4-iodophenyl}$ ), 129.9 (2C,  $C_{phenyl}$ ), 132.7 (1C,

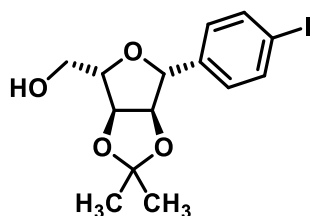
$C_{\text{phenyl}}$ ), 132.8 (1C,  $C_{\text{phenyl}}$ ), 135.00 (2C,  $C_{\text{phenyl}}$ ), 135.03 (2C,  $C_{\text{phenyl}}$ ), 136.0 (2C, C-3'-iodophenyl, C-5'-iodophenyl), 140.5 (1C, C-1'-iodophenyl);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3381, 2926, 2851, 1427, 1373, 1210, 1111, 1071, 1006, 869, 820, 740, 700, 610, 502;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[M-H]^-$  calcd for  $C_{30}H_{34}IO_5Si$ : 629.1226, found: 629.1222;

**HPLC** (method 3):  $t_R$  = 31.0 min, purity 88.2 %.

**[(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol (9)**

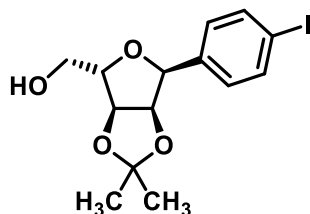


$C_{14}H_{17}IO_4$

$M_r = 376.2$

and

**[(3a*S*,4*S*,6*S*,6a*R*)-6-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol (10)**



$C_{14}H_{17}IO_4$

$M_r = 376.2$

Under  $N_2$  atmosphere, a solution of **8** (7.6 g, 12 mmol) in dry acetonitrile (150 mL) was cooled to  $-40$  °C.  $Et_3SiH$  (2.3 mL, 1.7 g, 14 mmol) and  $BF_3 \cdot Et_2O$  (1.5 mL, 1.7 g, 12 mmol) were added and the mixture was stirred at  $-40$  °C for 1 h. Then a saturated aqueous solution of  $K_2CO_3$  was added and the mixture was stirred for 30 min at ambient temperature. Afterwards, the mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3x). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in THF (100 mL) and tetrabutylammonium fluoride trihydrate (3.8 g, 12 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. Then water was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 8 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, cyclohexane/ethyl acetate = 2/1) to give **9** (R<sub>f</sub> = 0.42, 1.6 g, 4.2 mmol, 35 % yield) as colorless solid and **10** (R<sub>f</sub> = 0.26, 0.78 g, 2.1 mmol, 17 % yield) as colorless solid.

Analytical data of **9**:

**m.p.**: 55 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +50.4$  (4.3, methanol);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.28 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.52 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.49 – 3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 – 4.01 (m, 1H, 4-H), 4.41 – 4.46 (m, 1H, 6a-H), 4.66 (dd, *J* = 6.7/3.7 Hz, 1H, 3a-H), 4.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 6-H), 4.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 7.15 – 7.20 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 6'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.70 – 7.75 (m, 2H, 3'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 5'-H<sub>4</sub>-iodophenyl);

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 25.4 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.4 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.5 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 81.7 (1C, C-3a), 84.36 (1C), 84.41 (1C), 86.0 (1C, C-6a), 93.7 (1C, C-4'<sub>4</sub>-iodophenyl), 113.8 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 128.3 (2C, C-2'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-6'<sub>4</sub>-iodophenyl), 137.0 (2C, C-3'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-5'<sub>4</sub>-iodophenyl), 139.9 (1C, C-1'<sub>4</sub>-iodophenyl);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3347, 2988, 2939, 2886, 1486, 1373, 1252, 1209, 1152, 1074, 1057, 1004, 851, 812, 512;

**HRMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>IO<sub>4</sub>: 377.0244, found, 377.0230;

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 21.6 min, purity 95.0 %.

Analytical data of **10**:

**m.p.**: 83 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +65.6$  (2.5, methanol);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.19 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.28 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.46 – 3.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.06 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, 4-H), 4.77 – 4.83 (m, 2H, 3a-H, 6a-H), 4.94 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 5.04 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 6-H), 7.11 – 7.17 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 6'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.64 – 7.69 (m, 2H, 3'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 5'-H<sub>4</sub>-iodophenyl);

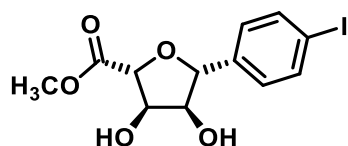
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 24.6 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 26.0 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 61.0 (1C, CH $_2$ OH), 81.6 (1C, C-6), 82.1 (1C, C-6a), 82.6 (1C, C-3a), 84.2 (1C, C-4), 93.0 (1C, C-4' $_4$ -iodophenyl), 111.2 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 129.4 (2C, C-2' $_4$ -iodophenyl, C-6' $_4$ -iodophenyl), 136.3 (2C, C-3' $_4$ -iodophenyl, C-5' $_4$ -iodophenyl), 137.3 (1C, C-1' $_4$ -iodophenyl);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm $^{-1}$ ] = 3392, 2940, 1484, 1374, 1266, 1208, 1159, 1088, 1047, 1039, 1020, 1007, 938, 905, 873, 811, 738, 514;

**HRMS** ( $m/z$ ): [M+Na] $^+$  calcd for C $_{14}$ H $_{17}$ INaO $_4$ : 399.0064; found: 399.0082;

**HPLC** (method 1):  $t_R$  = 20.7 min, purity 95.2 %.

### Methyl (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**11**)



C $_{12}$ H $_{13}$ I O $_5$

$M_r$  = 364.1

**9** (1.3 g, 3.6 mmol), TEMPO (0.22 g, 1.4 mmol) and BAIB (4.6 g, 14 mmol) were dissolved in a mixture of ACN and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (1/1, 50 mL) at 0 °C. The reaction was stirred at ambient temperature for 72 h. Then a spatula tip of sodium thiosulfate was added and the mixture was acidified with 0.5 M HCl. The mixture was extracted with CH $_2$ Cl $_2$  (3 $\times$ ) and the combined organic layers were dried (Na $_2$ SO $_4$ ), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.27 g, 1.4 mmol) was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight. Afterwards a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with CH $_2$ Cl $_2$  (3 $\times$ ). The combined organic layers were dried (Na $_2$ SO $_4$ ), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing$  = 5 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, cyclohexane/ethyl acetate = 1/1,  $R_f$  = 0.29) to give **11** as colorless solid (0.97 g, 2.7 mmol, 75 % yield).

**m.p.**: 109 °C;

$[\alpha]_D^{20}$  = +35.1 (3.9, methanol);

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.63 – 7.70 (m, 1H, 4-H), 3.71 (s, 3H, CO $_2$ CH $_3$ ), 4.07 – 4.12 (m, 1H, 3-H), 4.39 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 4.68 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 5.26 (d,  $J$  =

7.3 Hz, 1H, 4-OH), 5.62 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, 3-OH), 7.29 – 7.36 (m, 2H, 2-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.69 – 7.76 (m, 2H, 3-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

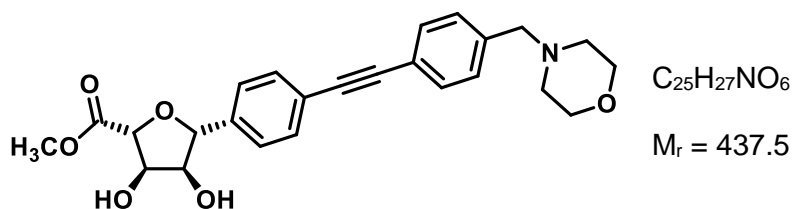
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 52.0 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.1 (1C, C-3), 77.7 (1C, C-4), 82.4 (1C, C-2), 82.6 (1C, C-5), 93.5 (1C, C-4<sub>4-iodophenyl</sub>), 128.7 (2C, C-2<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6<sub>4-iodophenyl</sub>), 136.8 (2C, C-3<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5<sub>4-iodophenyl</sub>), 140.6 (1C, C-1<sub>4-iodophenyl</sub>), 171.5 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3468, 2928, 1733, 1482, 1439, 1396, 1362, 1305, 1235, 1178, 1098, 1075, 1049, 1002, 955, 852, 805, 744, 712, 691, 513, 459;

HRMS ( $m/z$ ): [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>INO<sub>5</sub>: 382.0146, found: 382.0166;

HPLC (method 1):  $t_R = 16.8$  min, purity 97.1 %.

**Methyl (2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]-phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (12)**



Under N<sub>2</sub> atmosphere, copper(I) iodide (55 mg, 0.29 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (160 mg, 0.14 mmol) and triethylamine (1.5 mL, 1.1 g, 11 mmol) were added to a solution of **11** (500 mg, 1.4 mmol) in dry ACN (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (550 mg, 2.7 mmol) in dry ACN (2 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 2$  cm, h = 15 cm, V = 10 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methanol = 19/1, R<sub>f</sub> = 0.39) to give **12** as colorless solid (330 mg, 0.75 mmol, 55 % yield).

**m.p.:** 116 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +43.8$  (4.2, methanol);

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.30 – 2.42 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.49 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>N), 3.55 – 3.61 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.70 – 3.75 (m, 1H, 4-H), 3.37 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10 – 4.15 (m, 1H, 3-H), 4.42 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 2-H), 4.76 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 5-H), 5.28 (d,  $J = 7.3$  Hz,

$^1\text{H}$ , 4-*OH*), 5.63 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, 3-*OH*), 7.33 – 7.39 (m, 2H, 3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 7.49 – 7.59 (m, 6H, 2''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 2'-H<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, 3'-H<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, 5'-H<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, 6'-H<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl);

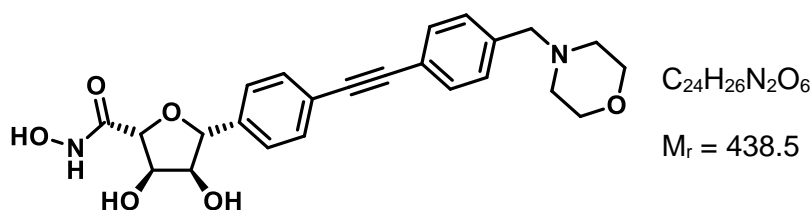
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 52.0 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.1 (2C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 62.0 (1C, ArCH<sub>2</sub>N), 66.2 (2C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 74.1 (1C, C-3), 77.7 (1C, C-4), 82.4 (1C, C-2), 82.8 (1C, C-5), 89.1 (1C, C $\equiv$ C), 89.2 (1C, C $\equiv$ C), 120.9 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 121.4 (1C, C-4'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 126.6 (2C, C-2'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, C-6'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 129.1 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 131.1 (2C, C-3'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, C-5'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 131.2 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 138.8 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 141.4 (1C, C-1'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 171.4 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3370, 2923, 2857, 2812, 1744, 1518, 1437, 1350, 1291, 1206, 1106, 1058, 1004, 914, 863, 827, 793, 758, 548, 524;

HRMS ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>: 438.1911, found: 438.1921;

HPLC (method 1):  $t_R = 15.0$  min, purity 98.4 %.

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N*,3,4-Trihydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (13)**



Under N<sub>2</sub> atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (120 mg, 1.7 mmol) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (0.31 mL, 1.7 mmol) were added to a solution of **12** (180 mg, 0.42 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After removing the solvent *in vacuo*, the residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 82 % ACN in H<sub>2</sub>O, Biotage® SNAP KP-C18-HS 12 g) to give **13** as colorless solid (42 mg, 0.096 mmol, 23 % yield).

TLC:  $R_f = 0.28$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methanol = 9/1);

**m.p.** = 125 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20} = +23.9$  (2.6, methanol);

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  [ppm] = 2.40 – 2.52 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.54 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 3.67 – 3.72 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.00 (dd,  $J = 7.3/5.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.28 (dd,  $J = 5.2/3.3$  Hz, 1H, 3-H), 4.31 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, 2-H), 4.79 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, 5-H), 7.34 – 7.38 (m, 2H, 3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 7.45 – 7.52 (m, 4H, 2''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 3'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 5'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 7.52 – 7.56 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 6'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl);

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  [ppm] = 54.7 (2C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.0 (1C, NCH<sub>2</sub>Ar), 67.8 (2C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 75.2 (1C, C-3), 79.0 (1C, C-4), 83.9 (1C, C-2), 85.4 (1C, C-5), 90.07 (1C, C≡C), 90.08 (1C, C≡C), 123.6 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 124.0 (1C, C-4'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 127.9 (2C, C-2'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 130.7 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 132.4 (2C, C-3'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-5'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 132.5 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 139.0 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 141.7 (1C, C-1'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 169.4 (1C, C=O);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3234, 2961, 2931, 2818, 1661, 1517, 1455, 1412, 1399, 1350, 1292, 1111, 1066, 1049, 1007, 913, 866, 828, 793, 552, 526;

**LCMS** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 439.1864, found: 439.1878;

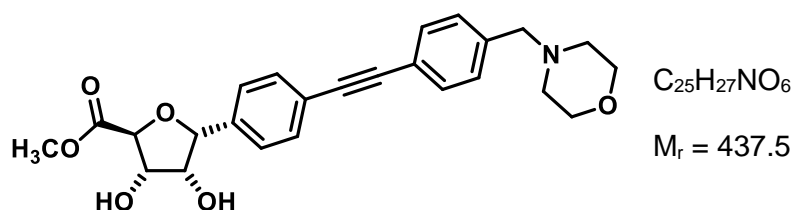
**HPLC** (method 2): t<sub>R</sub> = 11.2 min, purity 99.1 %.

### Synthesis of

*ent-5*, *ent-6*, *ent-7*, *ent-8*, *ent-9*, *ent-10*, *ent-11*, *ent-12*, *ent-13*, **14**, **15** and *ent-3*, was done according to literature<sup>162</sup> with minor modifications. The yields are depicted in fig. 3.2.1. Analytical data corresponded to the published ones<sup>102</sup>.



**Methyl (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]-phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (15)**



Under  $N_2$  atmosphere, copper(I) iodide (17 mg, 0.09 mmol, 0.2 eq), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (50 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) and triethylamine (0.5 mL, 0.37 g, 3.7 mmol, 8.2 eq) were added to a solution of **14** (165 mg, 0.45 mmol) in dry ACN (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (182 mg, 0.9 mmol, 2 eq) in dry ACN (2 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 2$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 10$  mL,  $CH_2Cl_2$ /methanol = 19/1,  $R_f = 0.39$ ) to give **15** as colorless solid (161 mg, 0.37 mmol, 82 % yield).

**m.p.:** 101 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -55.6$  (3.4, methanol);

**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] =

2.30 – 2.40 (m, 4H,  $NCH_2CH_2$ ), 3.49 (s, 2H,  $PhCH_2N$ ), 3.55 – 3.60 (m, 4H,  $NCH_2CH_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.06 – 4.10 (m, 1H, 4-H), 4.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 2-H), 4.36 – 4.40 (m, 1H, 3-H), 4.93 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, 4-OH), 5.12 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, 5-H), 5.43 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 3-OH), 7.33 – 7.39 (m, 4H, 3''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 5''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 2'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 6'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 7.47 – 7.52 (m, 4H, 2''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 6''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 3'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 5'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl);

**$^{13}C$  NMR** (151 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 51.8 (1C,  $CO_2CH_3$ ), 53.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $ArCH_2N$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 73.1 (1C, C-4), 76.6 (1C, C-3), 80.1 (1C, C-2), 83.0 (1C, C-5), 89.0 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.3 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.91 (1C, C-1''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 120.93 (1C, C-4'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 127.6 (2C, C-2'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 129.2 (2C, C-3''-4-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 130.5 (2C, C-3'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-5'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 131.2 (2C, C-2''-4-

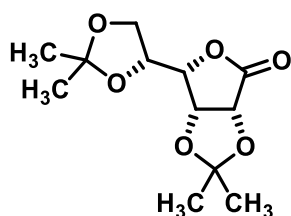
(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 138.8 (2C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-1'<sub>4</sub>-[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 172.7 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3396, 2855, 2805, 2761, 1749, 1518, 1436, 1204, 1100, 1003, 916, 858, 792, 770, 551;

**LCMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>: 438.1911, found: 438.1921;

**HPLC** (method 1): *t*<sub>R</sub> = 13.7 min, purity 95.5 %.

**(3a*R*,6*S*,6a*R*)-6-[(*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2,2-dimethyldihydrofuro[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4(3a*H*)-one (16)**



C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>

*M*<sub>r</sub> = 258.3

D-Gulono- $\gamma$ -lactone (15 g, 87 mmol) and CuSO<sub>4</sub> (21 g, 130 mmol) were suspended in dry acetone (350 mL). Conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.0 mL) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. Then the mixture was neutralized (pH 7) with Ca(OH)<sub>2</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset$  = 8 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, cyclohexane/ethyl acetate = 2/1, R<sub>f</sub> = 0.24) to give **16** as colorless solid (6.7 g, 26 mmol, 30 %).

**m.p.**: 153 °C;

$[\alpha]_D^{20}$  = -62.4 (5.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

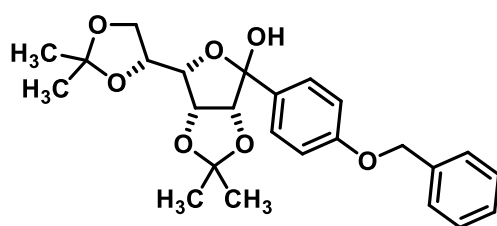
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.89 (dd, *J* = 8.8/6.3 Hz, 1H, OCHCH<sub>2</sub>O), 4.05 (dd, *J* = 8.8/6.8 Hz, 1H, OCHCH<sub>2</sub>O), 4.20 – 4.26 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>O), 4.50 (dd, *J* = 8.7/3.8 Hz, 1H, 6-H), 4.90 (dd, *J* = 5.6/3.8 Hz, 1H, 6a-H), 4.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3a-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 25.2 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.6 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.4 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.6 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 64.4 (1C, OCHCH<sub>2</sub>O), 74.8 (1C, OCHCH<sub>2</sub>O), 75.8 (1C, C-6a), 75.9 (1C, C-3a), 80.5 (1C, C-6), 109.3 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.9 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 174.0 (1C, C-4);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2994, 2940, 1786, 1458, 1373, 1207, 1188, 1157, 1142, 1072, 1011, 980, 941, 864, 841, 814;

**LCMS** ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>, 259.1176; found, 259.1190.

**(3a*R*,6*S*,6a*R*)-4-[4-(Benzyloxy)phenyl]-6-[(*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (17)**



C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>

M<sub>r</sub> = 442.5

Under N<sub>2</sub> atmosphere, 4-benzyloxybromobenzene (1.6 g, 6.2 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL) and the solution was cooled to -78 °C. Then a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in *n*-hexane (2.5 mL, 6.3 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 5 min at -78 °C. Then a solution of **16** (1.1 g, 4.1 mmol) in dry THF (10 mL) was added dropwise. After stirring the mixture for additional 30 min at -78 °C, it was warmed to ambient temperature. Then a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (∅ = 6 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 3/1, R<sub>f</sub> = 0.38) to give **17** as colorless solid (1.1 g, 2.6 mmol, 62 % yield).

**m.p.:** 110 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -63.3$  (4.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 – 3.83 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>O), 4.05 – 4.12 (m, 2H, 6-H, OCHCH<sub>2</sub>O (1H)), 4.25 – 4.32 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, 3a-H), 4.87 (dd, *J* = 5.7/4.3 Hz, 1H, 6a-H), 5.10 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.53 (s, 1H, OH), 6.90 – 6.99 (m, 2H, 3''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 7.30 – 7.36 (m, 1H, 4'-H<sub>phenyl</sub>), 7.36 – 7.43 (m, 4H, 2''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 3'-H<sub>phenyl</sub>, 5'-H<sub>phenyl</sub>), 7.43 – 7.49 (m, 2H, 2'-H<sub>phenyl</sub>, 6'-H<sub>phenyl</sub>);

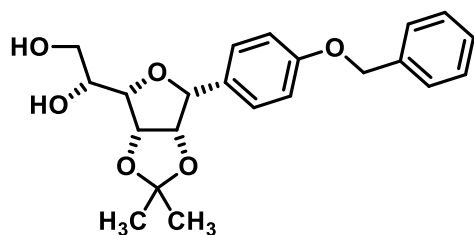
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 24.3 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 25.5 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 25.7 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 26.6 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 65.4 (1C, OCHCH $_2$ O), 69.1 (1C, OCH $_2$ Ph), 75.5 (1C, OCHCH $_2$ O), 80.1 (1C, C-6), 80.3 (1C, C-6a), 86.0 (1C, C-3a), 105.1 (1C, C-4), 108.6 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 111.5 (1C, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 113.3 (2C, C-3'' $_4$ -(benzyloxy)phenyl, C-5'' $_4$ -(benzyloxy)phenyl), 127.7 (2C, C-2' $_phenyl$ , C-6' $_phenyl$ ), 127.8 (1C, C-4' $_phenyl$ ), 128.4 (4C, C-2'' $_4$ -(benzyloxy)phenyl, C-6'' $_4$ -(benzyloxy)phenyl, C-3' $_phenyl$ , C-5' $_phenyl$ ), 132.6 (1C, C-1'' $_4$ -(benzyloxy)phenyl), 137.2 (1C, C-1' $_phenyl$ ), 157.9 (1C, C-4'' $_4$ -(benzyloxy)phenyl);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm $^{-1}$ ] = 3344, 2979, 2934, 2893, 1613, 1512, 1454, 1377, 1245, 1205, 1169, 1102, 1022, 888, 845, 827, 726, 691, 513, 422;

**HRMS** ( $m/z$ ): [M-OH] $^+$  calcd for C $_{25}$ H $_{29}$ O $_6$ : 425.1959, found: 425.1983;

**HPLC** (method 1):  $t_R$  = 22.7 min, purity 98.9 %.

**(*R*)-1-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro-[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)ethane-1,2-diol (**18**)**



C $_{22}$ H $_{26}$ O $_6$

$M_r$  = 386.4

Under N $_2$  atmosphere, a solution of **17** (1.1 g, 2.6 mmol) in dry acetonitrile (50 mL) was cooled to -40 °C. Et $_3$ SiH (0.50 mL, 0.36 g, 3.1 mmol) and BF $_3$ ·Et $_2$ O (0.33 mL, 0.37 g, 2.6 mmol) were added and the mixture was stirred at -40 °C for 1 h. Then a saturated aqueous solution of K $_2$ CO $_3$  (20 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min at ambient temperature. Afterwards, the mixture was extracted with CH $_2$ Cl $_2$  (3 $\times$ ). The combined organic layers were dried (Na $_2$ SO $_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in MeOH (50 mL) and *p*-TsOH (610 mg, 3.2 mmol) was added. The reaction was stirred for 16 h. Afterwards, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added. Then the mixture was extracted with CH $_2$ Cl $_2$  (3 $\times$ ). The combined organic layers were dried over Na $_2$ SO $_4$ , filtered and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing$  = 5 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/3,  $R_f$  = 0.29) to give **18** as colorless solid (0.59 g, 1.5 mmol, 60 % yield).

**m.p.:** 140 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -68.1$  (5.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45-3.52 (m, 2H, 4-H, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 3.54-3.61 (m, 1H, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 3.75-3.82 (m, 1H, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 4.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 4.54 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 4.70 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 6-H), 4.71-4.75 (m, 2H, 3a-H, 6a-H), 5.09 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.93-6.98 (m, 2H, 3''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 7.25-7.48 (m, 7H, 2''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 2'-H<sub>phenyl</sub>, 3'-H<sub>phenyl</sub>, 4'-H<sub>phenyl</sub>, 5'-H<sub>phenyl</sub>, 6'-H<sub>phenyl</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (dd, J = 6.4/3.8 Hz, 1H, 4-H), 3.81 (dd, J = 11.5/4.9 Hz, 1H, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 3.87 (dd, J = 11.5/3.9 Hz, 1H, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 4.18 – 4.24 (m, 1H, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 4.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H, 6-H), 4.77 (dd, J = 6.0/3.7 Hz, 1H, 6a-H), 4.84 (dd, J = 6.0/3.8 Hz, 1H, 3a-H), 5.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.93 – 7.01 (m, 2H, 3''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 7.27 – 7.46 (m, 7H, 2''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 2'-H<sub>phenyl</sub>, 3'-H<sub>phenyl</sub>, 4'-H<sub>phenyl</sub>, 5'-H<sub>phenyl</sub>, 6'-H<sub>phenyl</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 24.4 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 62.9 (1C, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 69.1 (1C, OCH<sub>2</sub>Ph), 70.6 (1C, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 80.5 (1C, C-4), 81.6 (1C, C-3a), 81.8 (1C, C-6a), 81.9 (1C, C-6), 110.7 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 113.8 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.7 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.8 (2C, C-2'<sub>phenyl</sub>, C-6'<sub>phenyl</sub>), 128.4 (2C, C-3'<sub>phenyl</sub>, C-5'<sub>phenyl</sub>), 128.7 (1C, C-4'<sub>phenyl</sub>), 128.8 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 137.2 (1C, C-1'<sub>phenyl</sub>), 157.6 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl);

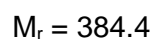
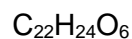
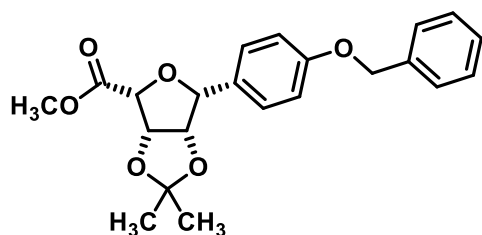
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 24.3 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 63.6 (1C, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 70.1 (1C, OCH<sub>2</sub>Ph), 70.9 (1C, HOCHCH<sub>2</sub>OH), 81.16 (1C, C-3a), 81.20 (1C, C-4), 82.7 (1C, C-6a), 83.2 (1C, C-6), 112.7 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 114.5 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.5 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.6 (2C, C-2'<sub>phenyl</sub>, C-6'<sub>phenyl</sub>), 128.1 (1C, C-4'<sub>phenyl</sub>), 128.7 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 129.2 (2C, C-3'<sub>phenyl</sub>, C-5'<sub>phenyl</sub>), 137.2 (1C, C-1'<sub>phenyl</sub>), 158.9 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3499, 3436, 2990, 2949, 2860, 1613, 1514, 1454, 1383, 1371, 1250, 1207, 1151, 1023, 1003, 892, 854, 816, 733, 599;

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>6</sub>: 409.1622, found: 409.1618;

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 19.0 min, purity 96.2 %.

**Methyl (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[4-(benzyloxy)phenyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro-[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxylate (19)**



Sodium metaperiodate (3.1 g, 15 mmol) was added to a solution of **18** (1.9 g, 4.9 mmol) in methanol (100 mL) and the reaction mixture was stirred for 2 h at ambient temperature. Then water was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated *in vacuo*.

The residue was dissolved in THF (30 mL) and a solution of silver nitrate (1.9 g, 11 mmol) in water (30 mL) was added. Then a solution of KOH (1.3 g, 22 mmol) in water (10 mL) was added dropwise over a period of 5 min and the reaction mixture was stirred for 30 min. Afterwards, the mixture was filtered and the precipitate was washed twice with a 1 M aqueous solution of KOH. Then the filtrate was acidified with conc. HCl to pH 2 and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in DMF (30 mL). Potassium carbonate (2.7 g, 20 mmol) and iodomethane (0.33 mL, 0.77 g, 5.4 mmol) were added and the mixture was stirred for 16 h at ambient temperature. Then water was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 5 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 3/1, R<sub>f</sub> = 0.26) to give **19** as colorless solid (1.3 g, 3.3 mmol, 68 % yield).

**m.p.:** 134 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -40.5$  (4.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 6-H), 4.77 (dd, *J* = 5.8/3.5 Hz, 1H, 6a-H), 5.04 (dd, *J* = 5.8/4.6 Hz, 1H, 3a-H), 5.10 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.96 – 7.01 (m, 2H, 3''-

H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 7.29 – 7.36 (m, 2H, 2''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 4'-H<sub>phenyl</sub>), 7.36 – 7.43 (m, 2H, 3'-H<sub>phenyl</sub>, 5'-H<sub>phenyl</sub>), 7.43 – 7.48 (m, 2H, 2'-H<sub>phenyl</sub>, 6'-H<sub>phenyl</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.37 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 6-H), 4.77 (dd, *J* = 5.9/3.5 Hz, 1H, 6a-H), 5.02 – 5.11 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>Ph, 3a-H), 6.95 – 7.00 (m, 2H, 3''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 7.29 – 7.48 (m, 7H, 2''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 2'-H<sub>phenyl</sub>, 3'-H<sub>phenyl</sub>, 4'-H<sub>phenyl</sub>, 5'-H<sub>phenyl</sub>, 6'-H<sub>phenyl</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 24.8 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 51.5 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.1 (1C, OCH<sub>2</sub>Ph), 79.4 (1C, C-4), 81.2 (1C, C-6a), 81.48 (1C, C-3a), 81.53 (1C, C-6), 111.7 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 113.9 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.7 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.78 (2C, C-2'<sub>phenyl</sub>, C-6'<sub>phenyl</sub>), 127.83 (1C, C-4'<sub>phenyl</sub>), 128.4 (2C, C-3'<sub>phenyl</sub>, C-5'<sub>phenyl</sub>), 128.7 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 137.1 (1C, C-1'<sub>phenyl</sub>), 157.8 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 167.5 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

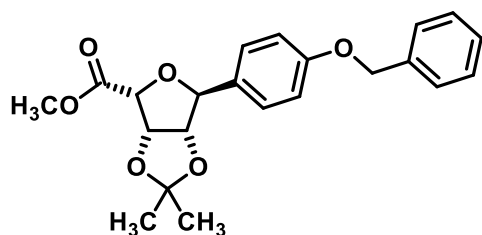
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 25.0 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 52.2 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 70.1 (1C, OCH<sub>2</sub>Ph), 80.7 (1C, C-4), 81.8 (1C, C-6a), 82.0 (1C, C-3a), 83.3 (1C, C-6), 113.4 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 114.5 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.1 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.7 (2C, C-2'<sub>phenyl</sub>, C-6'<sub>phenyl</sub>), 128.1 (1C, C-4'<sub>phenyl</sub>), 128.7 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 129.2 (2C, C-3'<sub>phenyl</sub>, C-5'<sub>phenyl</sub>), 137.2 (1C, C-1'<sub>phenyl</sub>), 158.9 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 167.9 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2992, 2956, 2898, 2875, 1759, 1613, 1515, 1454, 1385, 1255, 1221, 1204, 1171, 1126, 1095, 1026, 856, 829, 817, 736, 550, 518, 463;

LCMS (*m/z*): [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>: 402.1911, found: 402.1935;

HPLC (method 1): *t*<sub>R</sub> = 22.3 min, purity 99.7 %.

**Methyl (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[4-(benzyloxy)phenyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*]-[1,3]dioxole-4-carboxylate (20)**



C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>

*M*<sub>r</sub> = 384.4

Erbium(III) trifluoromethanesulfonate (100 mg, 0.16 mmol) was added to a solution of **19** (1.2 g, 3.1 mmol) in dry ACN (10 mL). The reaction mixture was heated under microwave irradiation for 30 min at 120 °C and 200 W. Then a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3×) and the combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 5 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, cyclohexane/ethyl acetate = 2/1, R<sub>f</sub> = 0.53) to give **20** as colorless solid (320 mg, 0.83 mmol, 26 % yield).

**m.p.:** 102 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -2.8$  (5.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 4-H), 4.88 (dd, *J* = 6.1/2.1 Hz, 1H, 6a-H), 5.08 – 5.11 (m, 3H, 3a-H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 6.98 – 7.02 (m, 2H, 3''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 7.23 – 7.27 (m, 2H, 2''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 7.30 – 7.34 (m, 1H, 4'-H<sub>phenyl</sub>), 7.36 – 7.41 (m, 2H, 3'-H<sub>phenyl</sub>, 5'-H<sub>phenyl</sub>), 7.42 – 7.45 (m, 2H, 2'-H<sub>phenyl</sub>, 6'-H<sub>phenyl</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 25.0 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.2 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 51.5 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.2 (1C, OCH<sub>2</sub>Ph), 79.3 (1C, C-4), 81.3 (1C, C-3a), 84.2 (1C, C-6), 85.5 (1C, C-6a), 112.8 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 114.9 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.5 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 127.6 (2C, C-2'<sub>phenyl</sub>, C-6'<sub>phenyl</sub>), 127.8 (1C, C-4'<sub>phenyl</sub>), 128.5 (2C, C-3'<sub>phenyl</sub>, C-5'<sub>phenyl</sub>), 130.2 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 137.1 (1C, C-1'<sub>phenyl</sub>), 157.9 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(benzyloxy)phenyl), 168.2 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

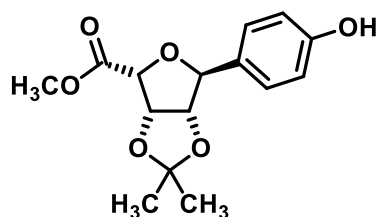
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2918, 2850, 1731, 1612, 1514, 1380, 1248, 1206, 1176, 1066, 1043, 976, 948, 856, 824, 732;

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>6</sub>: 407.1465, found: 407.1465;

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 24.1 min, purity 98.1 %.



**Methyl (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-(4-hydroxyphenyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*]-[1,3]dioxole-4-carboxylate (**21**)**



$C_{15}H_{18}O_6$

$M_r = 294.3$

Palladium on activated charcoal (10 % Pd, 67 mg) was added to a solution of **20** (670 mg, 1.7 mmol) in dry methanol (50 mL) and the mixture was stirred overnight under  $H_2$  atmosphere. Afterwards, the mixture was filtered through Celite® 545 and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 2/1,  $R_f = 0.31$ ) to give **21** as colorless solid (410 mg, 1.4 mmol, 80 % yield).

**m.p.:** 168 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -16.0$  (5.3, methanol);

**$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.27 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.66 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.60 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.86 (dd,  $J = 6.1/2.1$  Hz, 1H, 6a-H), 5.05 – 5.08 (m, 1H, 6-H), 5.08 – 5.13 (m, 1H, 3a-H), 6.71 – 6.78 (m, 2H, 3'- $H_{phenyl}$ , 5'- $H_{phenyl}$ ), 7.09 – 7.16 (m, 2H, 2'- $H_{phenyl}$ , 6'- $H_{phenyl}$ ), 9.46 (s, 1H, OH);

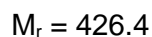
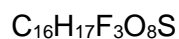
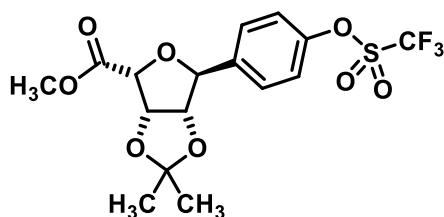
**$^{13}C$  NMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 25.0 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 26.1 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 51.5 (1C,  $CO_2CH_3$ ), 79.2 (1C, C-4), 81.3 (1C, C-3a), 84.3 (1C, C-6), 85.4 (1C, C-6a), 112.7 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 115.2 (2C, C-3' $_{phenyl}$ , C-5' $_{phenyl}$ ), 127.5 (2C, C-2' $_{phenyl}$ , C-6' $_{phenyl}$ ), 128.1 (1C, C-1' $_{phenyl}$ ), 157.0 (1C, C-4' $_{phenyl}$ ), 168.3 (1C,  $CO_2CH_3$ );

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3376, 2946, 1744, 1614, 1593, 1521, 1441, 1371, 1231, 1183, 1107, 1073, 1048, 851, 838, 784, 597 529, 516;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[M-H]^-$  calcd for  $C_{15}H_{17}O_6$ : 293,1031, found: 293,1019;

**HPLC** (method 1):  $t_R = 16.9$  min, purity 94.0 %.

**Methyl (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy)phenyl)-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxylate (**22**)**



Under  $N_2$  atmosphere, triethylamine (1.5 mL, 110 mg, 1.1 mmol) was added to a solution of **21** (110 mg, 0.37 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) and the mixture was cooled to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Then a 1 M solution of trifluoromethanesulfonic anhydride in dichloromethane (0.6 mL, 0.6 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 min at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Afterwards, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3\text{ cm}$ ,  $h = 15\text{ cm}$ ,  $V = 30\text{ mL}$ , petroleum ether/ethyl acetate = 2/1,  $R_f = 0.63$ ) to give **22** as colorless oil (130 mg, 0.30 mmol, 82 % yield).

$$[\alpha]_D^{20} = -5.6 (6.4, CH_2Cl_2);$$

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.72 (d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.92 (dd,  $J = 6.1/2.2\text{ Hz}$ , 1H, 6a-H), 5.08 – 5.12 (m, 1H, 3a-H), 5.25 – 5.27 (m, 1H, 6-H), 7.48 – 7.53 (m, 2H, 3'- $H_{phenyl}$ , 5'- $H_{phenyl}$ ), 7.53 – 7.58 (m, 2H, 2'- $H_{phenyl}$ , 6'- $H_{phenyl}$ );

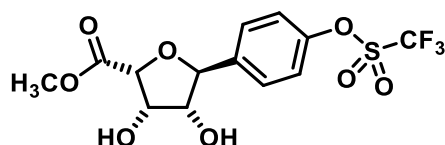
**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 25.0 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 26.1 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 51.6 (1C,  $CO_2CH_3$ ), 79.7 (1C, C-4), 81.2 (1C, C-3a), 83.7 (1C, C-6), 85.7 (1C, C-6a), 113.0 (1C,  $C(CH_3)_2$ ), 118.2 (q,  $J = 322\text{ Hz}$ , 1C,  $CF_3$ ), 121.6 (2C, C-3' $_{phenyl}$ , C-5' $_{phenyl}$ ), 128.2 (2C, C-2' $_{phenyl}$ , C-6' $_{phenyl}$ ), 139.2 (1C, C-1' $_{phenyl}$ ), 148.5 (1C, C-4' $_{phenyl}$ ), 168.0 (1C,  $CO_2CH_3$ );

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2991, 2955, 1762, 1501, 1421, 1375, 1205, 1137, 1103, 883, 607, 528;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{16}H_{17}F_3NaO_8S$ : 449.0488, found: 449.0494;

**HPLC** (method 1):  $t_R = 24.0\text{ min}$ , purity 97.2 %.

**Methyl (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-(4-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxylate (**23**)**



$C_{13}H_{13}F_3O_8S$

$M_r = 386.3$

*p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (22 mg, 0.11 mmol) was added to a solution of **22** (490 mg, 1.1 mmol) in methanol (10 mL). The mixture was heated under microwave irradiation for 30 min at 120 °C and 100 W. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/2,  $R_f = 0.32$ ) to give **23** as colorless solid (420 mg, 1.1 mmol, 94 % yield).

**m.p.:** 114 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -8.7$  (4.5, methanol);

**$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.66 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.74 – 3.81 (m, 1H, 4-H), 4.30 (q,  $J = 4.5$  Hz, 1H, 3-H), 4.75 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, 5-H), 4.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 4-OH), 5.51 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, 3-OH), 7.46 – 7.51 (m, 2H, 3'- $H_{phenyl}$ , 5'- $H_{phenyl}$ ), 7.53 – 7.58 (m, 2H, 2'- $H_{phenyl}$ , 6'- $H_{phenyl}$ );

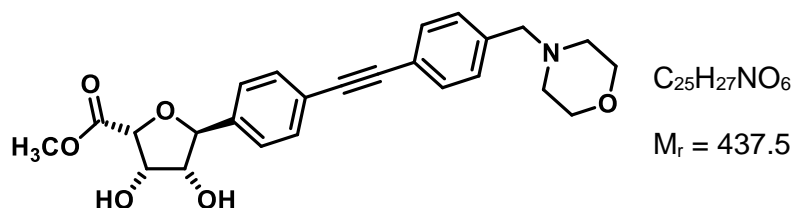
**$^{13}C$  NMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 51.3 (1C,  $CO_2CH_3$ ), 72.0 (1C, C-3), 78.4 (1C, C-4), 80.2 (1C, C-2), 80.7 (1C, C-5), 118.2 (q,  $J = 320$  Hz, 1C,  $CF_3$ ), 121.2 (2C, C-3' $_{phenyl}$ , C-5' $_{phenyl}$ ), 128.2 (2C, C-2' $_{phenyl}$ , C-6' $_{phenyl}$ ), 141.8 (1C, C-1' $_{phenyl}$ ), 148.5 (1C, C-4' $_{phenyl}$ ), 169.8 (1C,  $CO_2CH_3$ );

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3532, 3396, 2939, 2867, 1755, 1727, 1501, 1418, 1199, 1129, 1102, 1081, 1058, 1014, 887, 833, 602, 532;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{13}H_{13}F_3NaO_8S$ : 409.0175, found: 409.0133;

**HPLC** (method 1):  $t_R = 19.3$  min, purity 97.8 %.

**Methyl (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]-phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**24**)**



Under  $N_2$  atmosphere, copper(I) iodide (40 mg, 0.21 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (130 mg, 0.11 mmol) and triethylamine (1.0 mL, 760 mg, 7.5 mmol) were added to a solution of **23** (420 mg, 1.1 mmol) in dry ACN (50 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (430 mg, 2.1 mmol) in dry ACN (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature and the reaction mixture was heated to reflux overnight. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL,  $CH_2Cl_2$ /methanol = 19/1,  $R_f = 0.38$ ) to give **24** as colorless solid (150 mg, 0.35 mmol, 33 % yield).

**m.p.:** 169 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -7.1$  (4.5, ethyl acetate);

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.30 – 2.41 (m, 4H,  $NCH_2CH_2$ ), 3.49 (s, 2H,  $PhCH_2N$ ), 3.55 – 3.61 (m, 4H,  $NCH_2CH_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.75 – 3.83 (m, 1H, 4-H), 4.30 (q,  $J = 4.5$  Hz, 1H, 3-H), 4.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 5-H), 4.92 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, 2-H), 5.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 4-OH), 5.47 – 5.50 (m, 1H, 3-OH), 7.33 – 7.39 (m, 2H, 3''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 5''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 7.39 – 7.45 (m, 2H, 2'-H-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 6'-H-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 7.48 – 7.56 (m, 4H, 3'-H-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 5'-H-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 2''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 6''-4-(morpholinomethyl)phenyl);

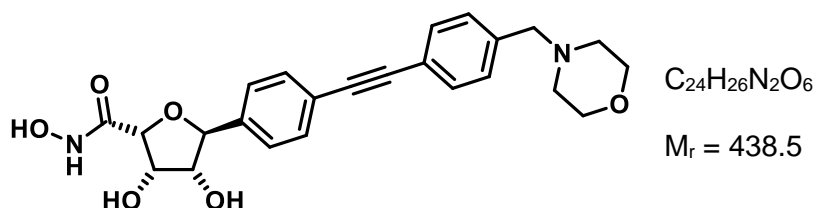
**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 51.3 (1C,  $CO_2CH_3$ ), 53.1 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $ArCH_2N$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 72.1 (1C, C-3), 78.4 (1C, C-4), 80.2 (1C, C-2), 81.3 (1C, C-5), 89.1 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.2 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.9 (1C, C-1''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 121.4 (1C, C-4'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 126.5 (2C, C-2'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 129.1 (2C, C-3''-4-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 131.1 (2C, C-3'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-5'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 131.2 (2C, C-2''-4-(morpholinomethyl)phenyl, C-6''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 138.8 (1C, C-4''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 141.5 (1C, C-1'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 169.9 (1C,  $CO_2CH_3$ );

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3338, 2875, 2834, 1752, 1627, 1518, 1205, 1111, 1059, 922, 864, 556, 529;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ : 438.1911, found: 438.1890;

**HPLC** (method 1):  $t_{\text{R}}$  = 14.5 min, purity 99.2 %.

**(2R,3S,4R,5S)-N,3,4-Trihydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (*ent*-4)**



Under nitrogen atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (30 mg, 0.44 mmol) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (0.08 mL, 0.44 mmol) were added to a solution of **24** (50 mg, 0.11 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After removing the solvent *in vacuo*, the residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 82 % ACN in  $\text{H}_2\text{O}$ , Biotage® SNAP KP-C18-HS 12 g) to give *ent*-4 as colorless solid (32 mg, 0.07 mmol, 66 % yield).

**TLC:**  $R_f = 0.23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol} = 9/1$ );

**m.p.:** 151 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +9.0$  (2.1;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol} = 9/1$ );

**$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.31 – 2.39 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ), 3.49 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3.55 – 3.61 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ), 3.81 – 3.86 (m, 1H, 4-H), 4.20 – 4.24 (m, 1H, 3-H), 4.68 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, 2-H), 4.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 5-H), 5.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 4-OH), 5.29 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, 3-OH), 7.34 – 7.38 (m, 2H, 3''- $\text{H}_{4-(\text{morpholinomethyl})\text{phenyl}}$ , 5''- $\text{H}_{4-(\text{morpholinomethyl})\text{phenyl}}$ ), 7.40 – 7.44 (m, 2H, 2'- $\text{H}_{4-\{[4-(\text{morpholinomethyl})\text{phenyl]ethynyl}\}\text{phenyl}}$ , 6'- $\text{H}_{4-\{[4-(\text{morpholinomethyl})\text{phenyl]ethynyl}\}\text{phenyl}}$ ), 7.49 – 7.54 (m, 4H, 3'- $\text{H}_{4-\{[4-(\text{morpholinomethyl})\text{phenyl]ethynyl}\}\text{phenyl}}$ , 5'- $\text{H}_{4-\{[4-(\text{morpholinomethyl})\text{phenyl]ethynyl}\}\text{phenyl}}$ , 2''- $\text{H}_{4-(\text{morpholinomethyl})\text{phenyl}}$ , 6''- $\text{H}_{4-(\text{morpholinomethyl})\text{phenyl}}$ ), 8.71 (s, 1H,  $\text{NHOH}$ ), 10.42 (s br, 1H,  $\text{NHOH}$ );

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 53.2 (2C, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 62.0 (1C, PhCH<sub>2</sub>N), 66.2 (2C, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 72.1 (1C, C-3), 78.7 (1C, C-4), 81.1 (1C, C-2), 81.9 (1C, C-5), 89.2 (2C, PhC≡CPh), 120.9 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 121.2 (1C, C-4'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 126.5 (2C, C-2'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 129.2 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 131.1 (2C, C-3'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-5'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 131.2 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 138.8 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 142.2 (1C, C-1'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 165.6 (1C, CONHOH);

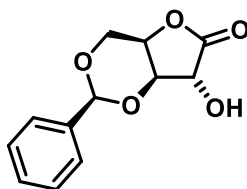
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3267, 2919, 2812, 1651, 1516, 1454, 1411, 1291, 1111, 1039, 1004, 913, 864, 825, 793, 750, 699, 634, 549;

**HRMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 439.1864, found: 439.1887;

**HPLC** (method 2): *t*<sub>R</sub> = 11.8 min, purity 99.9 %.

### Synthesis of

#### (2*S*,4*aR*,7*R*,7*aR*)-7-Hydroxy-2-phenyltetrahydro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-one (25)



C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>

*M*<sub>r</sub> = 236.2

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 g, 84 mmol, 1.2 eq) was added in portions to a solution of D-xylose (11 g, 70 mmol) in water (50 mL). After cooling the solution to 0 °C, bromine (3.9 mL, 12 g, 77 mmol, 1.1 eq) was added slowly to the vigorously stirring solution. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and for additional 90 min at ambient temperature. Then formic acid (2 mL) was added, leading to the decolourisation of the solution after about 15 min, whereupon the solvent was evaporated *in vacuo*.

The residue was dissolved in dry THF (100 mL), the mixture was cooled to 0 °C, and benzaldehyde (21 mL, 22 g, 210 mmol, 3 eq) and conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL) were added. After stirring the mixture at ambient temperature overnight, it was carefully neutralized using a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 8 cm, h = 20 cm, V = 65 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1, R<sub>f</sub> = 0.35) to give **25** as colorless solid (5.4 g, 23 mmol, 33 % yield).

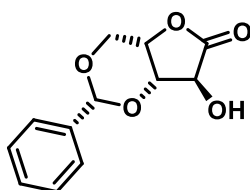
**m.p.:** 122 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +60.5$  (3.8, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 16.9$  min, purity 99.4 %.

*Synthesis of*

**(2R,4aS,7S,7aS)-7-Hydroxy-2-phenyltetrahydro-6H-furo[3,2-d][1,3]dioxin-6-one (*ent*-25)**



$C_{12}H_{12}O_5$

$M_r = 236.2$

$K_2CO_3$  (14 g, 100 mmol, 1.2 eq) was added in portions to a solution of L-xylose (13 g, 86 mmol) in water (50 mL). After cooling the solution to 0 °C, bromine (4.8 mL, 15 g, 95 mmol, 1.1 eq) was added slowly to the vigorously stirring solution. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and for additional 90 min at ambient temperature. Then formic acid (2 mL) was added, leading to the decolourisation of the solution after about 15 min, whereupon the solvent was evaporated *in vacuo*.

The residue was dissolved in dry THF (100 mL), the mixture was cooled to 0 °C, and benzaldehyde (26 mL, 27 g, 260 mmol, 3 eq) and conc.  $H_2SO_4$  (2 mL) were added. After stirring the mixture at ambient temperature overnight, it was carefully neutralized using a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset = 8$  cm,  $h = 20$  cm,  $V = 65$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1,  $R_f = 0.35$ ) to give *ent*-25 as colorless solid (10 g, 42 mmol, 49 % yield).

**m.p.:** 120 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -56.3$  (4.3, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 17.0$  min, purity 96.2 %.

*Spectroscopic data of 25 and ent-25:*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 7-H), 4.26 (dd, *J* = 13.7/2.0 Hz, 1H, 4-H), 4.40 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, 4-H), 4.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 7a-H), 4.65 – 4.69 (m, 1H, 4a-H), 5.69 (s, 1H, 2-H), 6.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, *OH*), 7.34 – 7.42 (m, 5H, H<sub>phenyl</sub>);

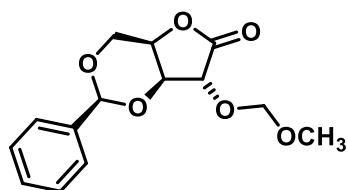
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 65.7 (1C, C-4), 72.7 (1C, C-7), 73.4 (1C, C-4a), 76.7 (1C, C-7a), 97.9 (1C, C-2), 126.0 (2C, C-2'<sub>phenyl</sub>, C-6'<sub>phenyl</sub>), 128.1 (2C, C-3'<sub>phenyl</sub>, C-5'<sub>phenyl</sub>), 129.0 (1C, C-4'<sub>phenyl</sub>), 137.6 (1C, C-1'<sub>phenyl</sub>), 175.3 (1C, C-6);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3331, 2924, 2853, 1758, 1392, 1192, 1128, 1075, 1057, 987, 929, 906, 835, 760, 748, 699, 642, 522, 462;

**HRMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>: 237.0757, found: 237.0752.

### Synthesis of

#### (2*S*,4*aR*,7*R*,7*aS*)-7-(Methoxymethoxy)-2-phenyltetrahydro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-one (**26**)



C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>

*M<sub>r</sub>* = 280.3

Under N<sub>2</sub> atmosphere, a solution of **25** (3.7 g, 15 mmol) in dry THF (100 mL) was cooled to -20 °C, a 60 % suspension of sodium hydride in paraffin oil (1.9 g, 46 mmol, 3.0 eq) was added in one portion, and the mixture was stirred for 15 min. Then chloromethyl methyl ether (3.5 mL, 3.7 g, 46 mmol, 3.0 eq) added dropwise and the mixture was warmed to ambient temperature. After stirring the reaction mixture for additional 45 min, the mixture was carefully neutralized using a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (∅ = 6 cm, h = 20 cm, V = 65 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 3/1, R<sub>f</sub> = 0.60) to give **26** as colorless solid (3.2 g, 11 mmol, 73 % yield).

**m.p.**: 84 °C;

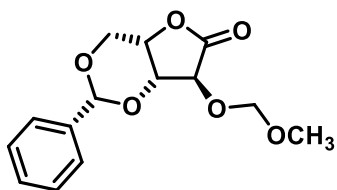
$[\alpha]_D^{20}$  = +92.3 (3.5, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 20.6 min, purity 99.1 %.



Synthesis of

**(2*R*,4*aS*,7*S*,7*aR*)-7-(Methoxymethoxy)-2-phenyltetrahydro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-one (ent-26)**



$C_{14}H_{16}O_6$

$M_r = 280.3$

Under  $N_2$  atmosphere, a solution of *ent*-**25** (7.9 g, 33 mmol) in dry THF (100 mL) was cooled to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , a 60 % suspension of sodium hydride in paraffin oil (4.0 g, 100 mmol, 3.0 eq) was added in one portion, and the mixture was stirred for 15 min. Then chloromethyl methyl ether (7.6 mL, 8.0 g, 100 mmol, 3.0 eq) added dropwise and the mixture was warmed to ambient temperature. After stirring the reaction mixture for additional 45 min, a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  was carefully added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 8\text{ cm}$ ,  $h = 20\text{ cm}$ ,  $V = 65\text{ mL}$ , petroleum ether/ethyl acetate = 3/1,  $R_f = 0.60$ ) to give *ent*-**26** as colorless solid (6.6 g, 24 mmol, 71 % yield).

**m.p.:**  $85\text{ }^\circ\text{C}$ ;

$[\alpha]_D^{20} = -87.0$  (4.2, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 20.5\text{ min}$ , purity 99.5 %.

*Spectroscopic data of 26 and ent-26:*

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.11 (s, 1H, 7-H), 4.29 (dd,  $J = 13.8/2.0\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.42 (d,  $J = 13.8\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.70 – 4.72 (m, 1H, 4a-H), 4.78 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1H,  $OCH_2OCH_3$ ), 4.80 – 4.83 (m, 2H,  $OCH_2OCH_3$  (1H), 7a-H), 5.72 (s, 1H, 2-H), 7.35 – 7.42 (m, 5H,  $H_{\text{phenyl}}$ );

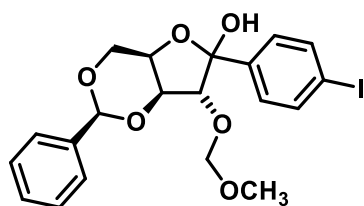
**$^{13}C$  NMR** (126 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 55.5 (1C,  $OCH_3$ ), 65.6 (1C, C-4), 73.9 (1C, C-4a), 74.7 (1C, C-7a), 76.4 (1C, C-7), 95.8 (1C,  $OCH_2OCH_3$ ), 98.0 (1C, C-2), 126.0 (2C, C-2' $_{\text{phenyl}}$ , C-6' $_{\text{phenyl}}$ ), 128.1 (2C, C-3' $_{\text{phenyl}}$ , C-5' $_{\text{phenyl}}$ ), 129.0 (1C, C-4' $_{\text{phenyl}}$ ), 137.4 (1C, C-1' $_{\text{phenyl}}$ ), 173.1 (1C, C-6);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2949, 2900, 1777, 1404, 1189, 1129, 1103, 1036, 990, 939, 917, 826, 761, 718, 697, 641, 605, 523;

**HRMS** ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>: 281.1020, found: 281.1021.

*Synthesis of*

**(2*S*,4*aR*,7*R*,7*aS*)-6-(4-iodophenyl)-7-(methoxymethoxy)-2-phenyltetrahydro-4*H*-furo-[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-ol (**27**)**



C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>IO<sub>6</sub>

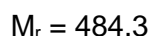
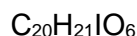
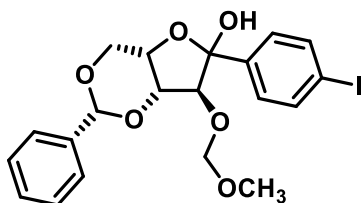
M<sub>r</sub> = 484.3

Under N<sub>2</sub> atmosphere, a solution of 1,4-diiodobenzene (7.5 g, 23 mmol, 2.3 eq) in dry THF (100 mL) was cooled to -78 °C and a 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (12 mL, 20 mmol, 2.0 eq) was added in one portion. After stirring the mixture at -78 °C for 5 min, a solution of **26** (2.8 g, 9.9 mmol) in dry THF (20 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for additional 15 min. Then the reaction mixture was warmed to ambient temperature, neutralized with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 6 cm, h = 20 cm, V = 65 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1, R<sub>f</sub> = 0.32) to give **27** as colorless oil (2.4 g, 5.0 mmol, 50 % yield).

$[\alpha]_D^{20} = -32.7$  (3.6, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 23.6 min (major anomer) and 25.0 min (minor anomer), ratio 2.5:1, overall purity 98.0 %.

## Synthesis of

**(2*R*,4*aS*,7*S*,7*aR*)-6-(4-iodophenyl)-7-(methoxymethoxy)-2-phenyltetrahydro-4*H*-furo-[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-ol (ent-27)**

Under  $\text{N}_2$  atmosphere, a solution of 1,4-diiodobenzene (17 g, 53 mmol, 2.3 eq) in dry THF (100 mL) was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and a 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (29 mL, 46 mmol, 2.0 eq) was added in one portion. After stirring the mixture at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 5 min, a solution of *ent*-26 (6.4 g, 23 mmol) in dry THF (20 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred for additional 15 min. Then the reaction mixture was warmed to ambient temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 8\text{ cm}$ ,  $h = 20\text{ cm}$ ,  $V = 65\text{ mL}$ , petroleum ether/ethyl acetate = 1/1,  $R_f = 0.32$ ) to give *ent*-27 as colorless oil (5.2 g, 11 mmol, 47 % yield).

$[\alpha]_D^{20} = +29.3$  (6.1, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 23.6\text{ min}$  (major anomer) and  $25.0\text{ min}$  (minor anomer), ratio 3:1, overall purity 100 %.

*Spectroscopic data of 27 and ent-27:*

**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.28 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 1H, 7-H), 4.20 – 4.26 (m, 2H, 4-H (1H), 4a-H), 4.28 – 4.34 (m, 1H, 4-H), 4.49 (d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 1H, 7a-H), 4.69 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.71 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.55 (s, 1H, 2-H), 6.60 (s, 1H, OH), 7.30 – 7.42 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{phenyl}}$ ), 7.42 – 7.48 (m, 2H, 2'- $\text{H}_{4\text{-iodophenyl}}$ , 6'- $\text{H}_{4\text{-iodophenyl}}$ ), 7.67 – 7.72 (m, 2H, 3'- $\text{H}_{4\text{-iodophenyl}}$ , 5'- $\text{H}_{4\text{-iodophenyl}}$ ); the spectrum shows the signals for two anomeric cyclic hemiacetals and the respective open-chain ketone in the ratio 5:3:1; the signals for the major anomer are given;

**$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 55.2 (1C,  $\text{OCH}_3$ ), 66.5 (1C, C-4), 71.2 (1C, C-4a), 80.7 (1C, C-7a), 85.7 (1C, C-7), 93.8 (1C, C-4' $_{4\text{-iodophenyl}}$ ), 95.6 (1C,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 98.8 (1C, C-

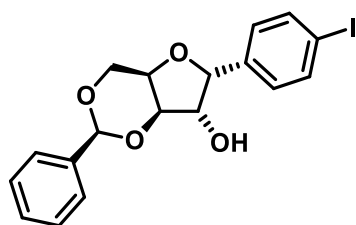
2), 104.3 (1C, C-6), 126.3 (2C, C-2''<sub>phenyl</sub>, C-6''<sub>phenyl</sub>), 128.1 (2C, C-3''<sub>phenyl</sub>, C-5''<sub>phenyl</sub>), 128.75 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 128.87 (1C, C-4''<sub>phenyl</sub>), 136.4 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 138.1 (1C, C-1''<sub>phenyl</sub>), 144.3 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>); the signals for the major anomer are given;

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3481, 2923, 1390, 1207, 1086, 1060, 1026, 996, 972, 936, 916, 817, 752, 697;

HRMS (*m/z*): [M-OH]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>IO<sub>5</sub>: 467.0350, found: 467.0363.

Synthesis of

**(2*S*,4*aR*,6*R*,7*S*,7*aR*)-6-(4-iodophenyl)-2-phenyltetrahydro-4*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-ol**  
**(28)**

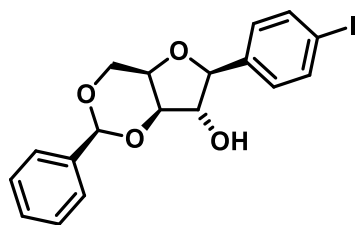


C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 424.2

and

**(2*S*,4*aR*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-(4-iodophenyl)-2-phenyltetrahydro-4*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-ol**  
**(29)**



C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 424.2

Under N<sub>2</sub> atmosphere, a solution of **27** (11 g, 23 mmol) in dry ACN (100 mL) was cooled to -40 °C. Et<sub>3</sub>SiH (11 mL, 8.0 g, 69 mmol, 3.0 eq) was added in one portion, followed by the dropwise addition of BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (5.7 mL, 6.5 g, 46 mmol, 2.0 eq). After stirring the reaction mixture for 1 h at -40 °C, it was warmed to ambient temperature, neutralized with a saturated

aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in dry THF (50 mL). Benzaldehyde (7.0 mL, 7.3 g, 69 mmol, 3.0 eq) and conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL) were added. After stirring the reaction mixture at ambient temperature overnight, it was neutralized with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 6 cm, h = 20 cm, V = 65 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 2/1) to give **28** (R<sub>f</sub> = 0.61) as colorless solid (2.3 g, 5.3 mmol, 23 % yield) and **29** (R<sub>f</sub> = 0.23) as colorless solid (3.2 g, 7.6 mmol, 33 % yield).

Analytical data of **28**:

**m.p.**: 189 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -71.4$  (2.9, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 23.0 min, purity 99.6 %.

Analytical data of **29**:

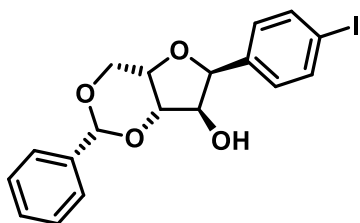
**m.p.**: 146 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -46.5$  (3.4, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 22.7 min, purity 97.4 %.

*Synthesis of*

**(2R,4aS,6S,7R,7aS)-6-(4-Iodophenyl)-2-phenyltetrahydro-4H-furo[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol**  
(*ent*-**28**)

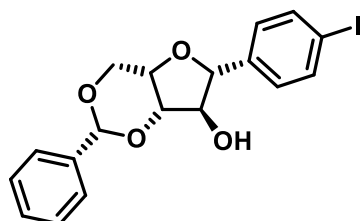


C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 424.2

and

**(2*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aS*)-6-(4-Iodophenyl)-2-phenyltetrahydro-4*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-ol**  
**(*ent*-29)**



$C_{18}H_{17}IO_4$

$M_r = 424.2$

Under  $N_2$  atmosphere, a solution of *ent*-27 (10 g, 22 mmol) in dry ACN (100 mL) was cooled to  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ .  $Et_3SiH$  (10 mL, 7.5 g, 65 mmol, 3.0 eq) was added in one portion, followed by the dropwise addition of  $BF_3 \cdot Et_2O$  (5.3 mL, 6.1 g, 43 mmol, 2.0 eq). After stirring the reaction mixture for 1 h at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , it was warmed to ambient temperature, neutralized with a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$ , and extracted with ethyl acetate (2 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in dry THF (50 mL). Benzaldehyde (6.6 mL, 6.9 g, 65 mmol, 3.0 eq) and conc.  $H_2SO_4$  (1 mL) were added. After stirring the reaction mixture at ambient temperature overnight, it was neutralized with a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  and extracted with ethyl acetate (2 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 6\text{ cm}$ ,  $h = 20\text{ cm}$ ,  $V = 65\text{ mL}$ , petroleum ether/ethyl acetate = 2/1) to give *ent*-28 ( $R_f = 0.61$ ) as colorless solid (1.3 g, 3.1 mmol, 14 % yield) and *ent*-29 ( $R_f = 0.23$ ) as colorless solid (2.7 g, 6.3 mmol, 29 % yield).

Analytical data of *ent*-28:

**m.p.:** 188  $^\circ\text{C}$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +73.3$  (3.3, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 23.0\text{ min}$ , purity 99.4 %.

Analytical data of *ent*-29:

**m.p.:** 144 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +43.2$  (3.4, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 22.7$  min, purity 98.3 %.

*Spectroscopic data of 28 and ent-28:*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.10 – 4.18 (m, 2H, 4-H (1H), 7-H), 4.18 – 4.22 (m, 1H, 4a-H), 4.28 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H, 4-H), 4.45 – 4.49 (m, 1H, 7a-H), 5.16 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, OH), 5.26 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, 6-H), 5.58 (s, 1H, 2-H), 7.13 – 7.21 (m, 2H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.33 – 7.42 (m, 3H, 3''-H<sub>phenyl</sub>, 4''-H<sub>phenyl</sub>, 5''-H<sub>phenyl</sub>), 7.42 – 7.49 (m, 2H, 2''-H<sub>phenyl</sub>, 6''-H<sub>phenyl</sub>), 7.62 – 7.69 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 67.5 (1C, C-4), 72.5 (1C, C-4a), 76.2 (1C, C-7), 81.4 (1C, C-7a), 83.4 (1C, C-6), 92.7 (1C, C-4'<sub>4-iodophenyl</sub>), 97.9 (1C, C-2), 126.3 (2C, C-2''<sub>phenyl</sub>, C-6''<sub>phenyl</sub>), 128.1 (2C, C-3''<sub>phenyl</sub>, C-5''<sub>phenyl</sub>), 128.8 (1C, C-4''<sub>phenyl</sub>), 129.7 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 136.2 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 138.4 (1C, C-1''<sub>phenyl</sub>), 138.6 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3362, 2923, 1481, 1451, 1393, 1301, 1225, 1130, 1106, 1068, 998, 832, 783, 746, 697, 541, 470;

**HRMS** ( $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>INaO<sub>4</sub>: 447.0064, found: 447.0063.

*Spectroscopic data of 29 and ent-29:*

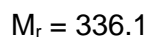
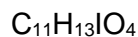
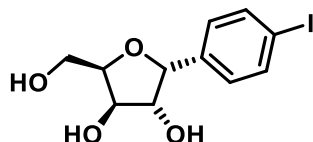
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.90 – 3.94 (m, 1H, 7-H), 4.04 – 4.08 (m, 1H, 4a-H), 4.22 (dd,  $J = 13.0/1.9$  Hz, 1H, 4-H), 4.31 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 7a-H), 4.34 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H, 4-H), 4.74 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, 6-H), 5.54 (s, 1H, 2-H), 5.77 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, OH), 7.27 – 7.39 (m, 7H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 2''-H<sub>phenyl</sub>, 3''-H<sub>phenyl</sub>, 4''-H<sub>phenyl</sub>, 5''-H<sub>phenyl</sub>, 6''-H<sub>phenyl</sub>), 7.64 – 7.70 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 66.6 (1C, C-4), 73.4 (1C, C-4a), 82.1 (1C, C-7a), 82.6 (1C, C-7), 87.7 (1C, C-6), 92.8 (1C, C-4'<sub>4-iodophenyl</sub>), 98.7 (1C, C-2), 126.3 (2C, C-2''<sub>phenyl</sub>, C-6''<sub>phenyl</sub>), 128.0 (2C, C-3''<sub>phenyl</sub>, C-5''<sub>phenyl</sub>), 128.5 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 128.8 (1C, C-4''<sub>phenyl</sub>), 136.6 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 138.3 (1C, C-1''<sub>phenyl</sub>), 141.3 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3416, 2909, 1484, 1452, 1393, 1334, 1128, 1085, 1056, 1001, 989, 915, 851, 799, 747, 697, 663, 519, 450;

**HRMS** ( $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>INaO<sub>4</sub>: 447.0064, found: 447.0023.

## Synthesis of

**(2R,3R,4R,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (30)**

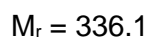
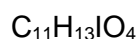
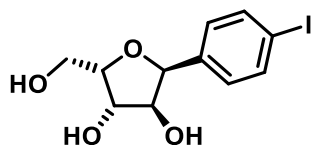
**28** (2.3 g, 5.3 mmol) was dissolved in ACN (50 mL) and conc. HCl (2 mL) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 10 min, then neutralized with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (∅ = 4 cm, h = 20 cm, V = 30 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.29) to give **30** as colorless solid (900 mg, 2.7 mmol, 50 % yield).

**m.p.:** 131 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -68.0$  (3.5, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 14.4 min, purity 97.6 %.

## Synthesis of

**(2S,3S,4S,5S)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (*ent*-30)**

*ent*-**28** (3.6 g, 8.4 mmol) was dissolved in ACN (50 mL) and conc. HCl (2 mL) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 10 min, then neutralized with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (∅ = 4 cm, h = 20 cm, V = 30 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.29) to give *ent*-**30** as colorless solid (1.5 g, 4.3 mmol, 52 % yield).

**m.p.:** 133 °C;



$[\alpha]_D^{20} = +65.5$  (3.1, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 14.4$  min, purity 99.7 %.

*Spectroscopic data of 30 and ent-30:*

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.50 – 3.59 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.59 – 3.67 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.92 – 3.97 (m, 1H, 4-H), 4.03 – 4.07 (m, 1H, 3-H), 4.17 (td,  $J = 6.0/3.4$  Hz, 1H, 2-H), 4.53 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.83 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, 4-OH), 4.98 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, 5-H), 5.14 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, 3-OH), 7.07 – 7.15 (m, 2H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.60 – 7.68 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

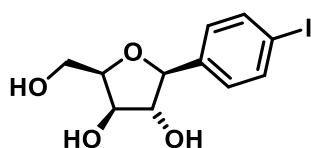
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 59.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 76.7 (1C, C-3), 78.3 (1C, C-4), 81.4 (1C, C-5), 81.8 (1C, C-2), 92.4 (1C, C-4'<sub>4-iodophenyl</sub>), 129.7 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 136.1 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 139.2 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3301, 2938, 2903, 1481, 1403, 1228, 1202, 1102, 1075, 1061, 1046, 1034, 1005, 982, 766, 613, 527, 453;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{I}\text{NaO}_4$ : 358.9751, found: 358.9730.

*Synthesis of*

**(2R,3R,4R,5S)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (31)**



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IO}_4$

$M_r = 336.1$

**29** (3.5 g, 8.2 mmol) was dissolved in ACN (50 mL) and conc. HCl (2 mL) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 10 min, then neutralized with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$ , and extracted with ethyl acetate (2 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 4$  cm,  $h = 20$  cm,  $V = 30$  mL, ethyl acetate,  $R_f = 0.28$ ) to give **31** as colorless solid (1.2 g, 3.7 mmol, 45 % yield).

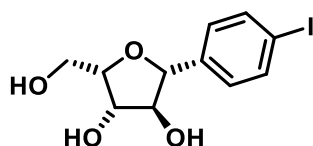
**m.p.:** 135 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -14.6$  (3.4, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 14.8$  min, purity 99.8 %.

*Synthesis of*

**(2S,3S,4S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (*ent*-31)**



$C_{11}H_{13}IO_4$

$M_r = 336.1$

*ent*-29 (3.1 g, 7.2 mmol) was dissolved in ACN (50 mL) and conc. HCl (2 mL) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 10 min, then neutralized with a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$ , and extracted with ethyl acetate (2 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 4$  cm,  $h = 20$  cm,  $V = 30$  mL, ethyl acetate,  $R_f = 0.28$ ) to give *ent*-31 as colorless solid (1.2 g, 3.6 mmol, 49 % yield).

**m.p.:** 134 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +20.0$  (3.6, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 14.8$  min, purity 96.7 %.

*Spectroscopic data of 31 and ent-31:*

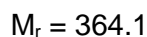
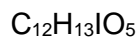
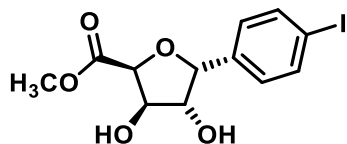
**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.58 – 3.65 (m, 1H,  $CH_2OH$ ), 3.68 – 3.77 (m, 2H,  $CH_2OH$  (1H), 4-H), 3.92 – 3.99 (m, 2H, 3-H, 2-H), 4.46 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, 5-H), 4.55 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 4.92 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, 3-OH), 5.43 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, 4-OH), 7.18 – 7.23 (m, 2H, 2'- $H_{4-iodophenyl}$ , 6'- $H_{4-iodophenyl}$ ), 7.65 – 7.69 (m, 2H, 3'- $H_{4-iodophenyl}$ , 5'- $H_{4-iodophenyl}$ );

**$^{13}C$  NMR** (126 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 59.8 (1C,  $CH_2OH$ ), 77.4 (1C, C-3), 82.1 (1C, C-2), 84.4 (1C, C-4), 85.8 (1C, C-5), 92.7 (1C, C-4' $_{4-iodophenyl}$ ), 128.6 (2C, C-2' $_{4-iodophenyl}$ , C-6' $_{4-iodophenyl}$ ), 136.6 (2C, C-3' $_{4-iodophenyl}$ , C-5' $_{4-iodophenyl}$ ), 141.6 (1C, C-1' $_{4-iodophenyl}$ );

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3320, 2954, 2916, 1481, 1422, 1397, 1247, 1228, 1093, 1035, 998, 965, 837, 789, 740, 562, 521;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{11}H_{13}INaO_4$ : 358.9751, found: 358.9747.

## Synthesis of

**Methyl (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (32)**

DMP (520 mg, 1.2 mmol, 2.0 eq) was added to a solution of **30** (200 mg, 0.61 mmol) in ACN (50 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. Then a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in a mixture of ACN (25 mL) and a solution of AgNO<sub>3</sub> (210 mg, 1.2 mmol, 2.0 eq) in water (25 mL). A 1 M aqueous solution of KOH (2.4 mL, 2.4 mmol, 4.0 eq) was added dropwise and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 min, then acidified with conc. HCl to pH 1, and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

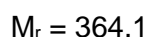
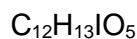
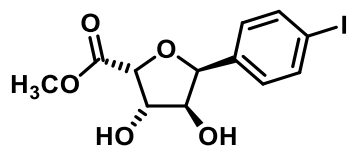
The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (170 mg, 0.91 mmol, 1.5 eq) was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight. Afterwards a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/2, R<sub>f</sub> = 0.32) to give **32** as colorless solid (97 mg, 0.27 mmol, 44 % yield).

**m.p.:** 183 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -72.7$  (3.7, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 16.8 min, purity 96.1 %.

## Synthesis of

**Methyl (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate**  
(*ent*-**32**)

*ent*-**30** (310 mg, 0.92 mmol), TEMPO (160 mg, 1.0 mmol, 1.1 eq) and NCS (490 mg, 3.7 mmol, 4.0 eq) were dissolved in a mixture of ACN and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (1/1, 50 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h, then acidified with conc. HCl to pH 1, and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (260 mg, 1.4 mmol, 1.5 eq) was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight. Afterwards a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/2, R<sub>f</sub> = 0.32) to give *ent*-**32** as colorless solid (230 mg, 0.63 mmol, 69 % yield).

**m.p.:** 185 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +75.3$  (3.2, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 16.7 min, purity 99.2 %.

*Spectroscopic data of 32 and ent-32:*

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.64 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.93 – 3.98 (m, 1H, 4-H), 4.29 – 4.33 (m, 1H, 3-H), 4.81 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 2-H), 5.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, 4-OH), 5.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5-H), 5.71 – 5.73 (m, 1H, 3-OH), 7.11 – 7.16 (m, 2H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.64 – 7.68 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

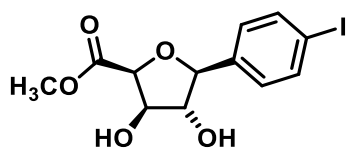
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 51.3 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 77.8 (1C, C-4), 78.2 (1C, C-3), 80.7 (1C, C-2), 82.7 (1C, C-5), 92.8 (1C, C-4'<sub>4-iodophenyl</sub>), 129.6 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 136.2 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 137.7 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>), 170.2 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3399, 2951, 2925, 2852, 1739, 1485, 1440, 1365, 1222, 1055, 1006, 772, 731, 477, 451;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{I}\text{NaO}_5$ : 386.9700, found: 386.9693.

### Synthesis of

### Methyl (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**33**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_5$

$M_r = 364.1$

**31** (490 mg, 1.4 mmol), TEMPO (250 mg, 1.6 mmol, 1.1 eq) and NCS (770 mg, 5.8 mmol, 4.0 eq) were dissolved in a mixture of ACN and a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1/1, 50 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h, then acidified with conc. HCl to pH 1, and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (410 mg, 2.2 mmol, 1.5 eq) was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight. Afterwards a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/2,  $R_f = 0.35$ ) to give **33** as colorless solid (280 mg, 0.76 mmol, 53 % yield).

**m.p.:** 181 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -4.8$  (5.0, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 17.4$  min, purity 96.3 %;

**X-ray crystal structure analysis:** structural data can be found on <https://www.ccdc.cam.ac.uk> under deposition number CCDC-1990436.

Table 7.2.1: Crystal data, data collection, and refinement of **33**.**Crystal data**

Cell	$a = 4.66375(11) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.5760(3) \text{ \AA}$	$\beta = 95.994(2)^\circ$
	$c = 13.0340(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
	$V = 639.38(3) \text{ \AA}^3$	
	from 28063 reflections between $\theta_{\min} = 3.7^\circ$ and $\theta_{\max} = 35.0^\circ$ .	
Chemical formula	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_5$	
$Z / Z'$	2 / 1	
$M_r$	364.12	
Crystal system, space group	monoclinic, $P2_1$	
Crystal size	(0.329 × 0.252 × 0.094) mm <sup>3</sup>	
Crystal colour, morphology	colourless, block	

**Data collection**

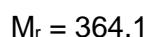
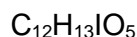
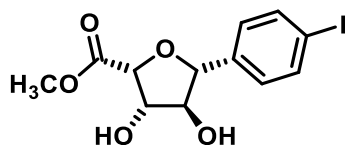
$F(000)$	356
$D_x$	1.891 g · cm <sup>-3</sup>
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	3.1°, 35.2°
Completeness at $\theta_{\max}$	0.998
Radiation type	Mo $K_\alpha$ ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )
Temperature	100.15 K
$\mu$	2.515 mm <sup>-1</sup>
Diffractometer	SuperNova, Dual, Cu at home/near, Atlas
$T_{\min}, T_{\max}$	0.403, 1.000
$hkl$ range	$h: -7 \rightarrow 7, k: -17 \rightarrow 17, l: -21 \rightarrow 20$
No. of reflections	50610 measured, 5518 independent, 5310 ( $I > 2\sigma(I)$ )
$R_{\text{int}}$	0.034
$\sin(\theta_{\max})/\lambda$	0.811 $\text{\AA}^{-1}$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.020
$wR(F^2)$	0.047
Flack parameter	-0.029(7)
S	1.054
$w$	$1/(\sigma^2(F_o^2) + (0.0211P)^2 + 0.2456P)$ with $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0.001
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$	$0.952 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}, -0.564 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$
No. of data / parameters / restraints	5518 / 170 / 1

## Synthesis of

**Methyl (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate**  
(*ent*-**33**)



*ent*-**31** (730 mg, 2.2 mmol), TEMPO (380 mg, 2.4 mmol, 1.1 eq) and NCS (1.2 g, 8.7 mmol, 4.0 eq) were dissolved in a mixture of ACN and a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1/1, 50 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h, then acidified with conc. HCl to pH 1, and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (620 mg, 3.3 mmol, 1.5 eq) was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight. Afterwards a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 15 \text{ cm}$ ,  $V = 30 \text{ mL}$ , petroleum ether/ethyl acetate = 1/2,  $R_f = 0.35$ ) to give *ent*-**33** as colorless solid (360 mg, 0.98 mmol, 45 % yield).

**m.p.:** 181 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +9.1$  (3.2, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 17.2$  min, purity 95.7 %.

*Spectroscopic data of 33 and ent-33:*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 – 3.86 (m, 1H, 4-H), 4.17 – 4.22 (m, 1H, 3-H), 4.64 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, 5-H), 4.66 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, 2-H), 5.50 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, 3-OH), 5.62 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, 4-OH), 7.29 – 7.35 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 6'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.66 – 7.72 (m, 2H, 3'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 5'-H<sub>4</sub>-iodophenyl);

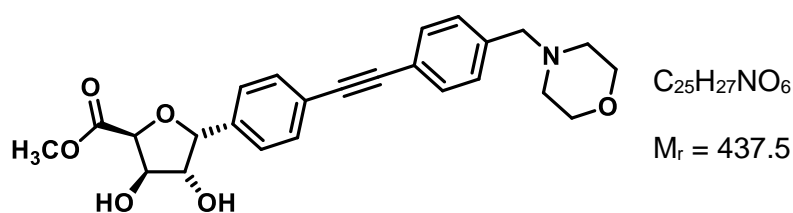
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 51.4 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 77.9 (1C, C-3), 80.4 (1C, C-2), 82.5 (1C, C-4), 85.9 (1C, C-5), 93.0 (1C, C-4'<sub>4</sub>-iodophenyl), 128.7 (2C, C-2'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-6'<sub>4</sub>-iodophenyl), 136.6 (2C, C-3'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-5'<sub>4</sub>-iodophenyl), 140.8 (1C, C-1'<sub>4</sub>-iodophenyl), 169.9 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3147, 3073, 2956, 2792, 1770, 1684, 1371, 1292, 1185, 1003, 935, 848, 816, 638, 556, 419;

**HRMS** ( $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>INO<sub>5</sub>: 386.9700, found: 386.9703.

*Synthesis of*

**Methyl (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}-phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (34)**



Under N<sub>2</sub> atmosphere, copper(I) iodide (13 mg, 0.070 mmol, 0.2 eq), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (41 mg, 0.035 mmol, 0.1 eq) and triethylamine (0.34 mL, 250 mg, 2.5 mmol, 7.0 eq) were added to a solution of **32** (130 mg, 0.35 mmol) in dry ACN (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (110 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq) in dry ACN (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column



chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol} = 19/1$ ,  $R_f = 0.33$ ) to give **34** as colorless solid (100 mg, 0.24 mmol, 68 % yield).

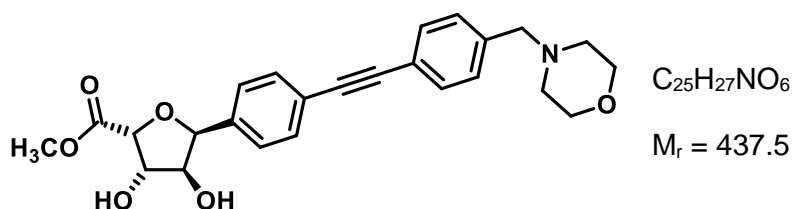
**m.p.:** 212 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -89.7$  (3.2, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 14.3$  min, purity 98.7 %.

*Synthesis of*

**Methyl (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]-phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (*ent*-**34**)**



Under  $\text{N}_2$  atmosphere, copper(I) iodide (21 mg, 0.11 mmol, 0.2 eq), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (62 mg, 0.054 mmol, 0.1 eq) and triethylamine (0.5 mL, 380 mg, 3.8 mmol, 7.0 eq) were added to a solution of *ent*-**32** (200 mg, 0.54 mmol) in dry ACN (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (160 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq) in dry ACN (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol} = 19/1$ ,  $R_f = 0.33$ ) to give *ent*-**34** as colorless solid (150 mg, 0.33 mmol, 62 % yield).

**m.p.:** 213 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +93.5$  (3.3, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 14.2$  min, purity 99.4 %.

*Spectroscopic data of 34 and ent-34:*

**$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.31 – 2.39 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.49 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 3.55 – 3.60 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.99 – 4.03 (m, 1H, 4-H), 4.32 – 4.35 (m, 1H, 3-H), 4.84 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, 2-H), 5.09 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, 4-OH), 5.17 (d,

$J = 2.8$  Hz, 1H, 5-H), 5.75 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, 3-OH), 7.33 – 7.39 (m, 4H, 3''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 2'-H<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, 6'-H<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 7.46 – 7.52 (m, 4H, 2''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 3'-H<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, 5'-H<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl);

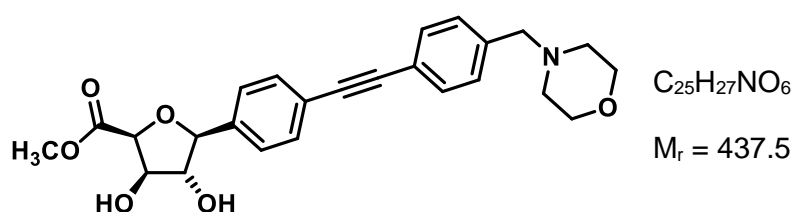
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 51.3 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.2 (2C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 62.0 (1C, ArCH<sub>2</sub>N), 66.2 (2C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 77.9 (1C, C-4), 78.3 (1C, C-3), 80.7 (1C, C-2), 82.9 (1C, C-5), 89.0 (1C, C≡C), 89.3 (1C, C≡C), 120.8 (1C, C-4'-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 121.0 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 127.6 (2C, C-2'-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, C-6'-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 129.2 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 130.6 (2C, C<sub>arom.</sub>), 131.2 (2C, C<sub>arom.</sub>), 138.7 (2C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-1'-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 170.3 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3399, 2925, 2853, 2801, 1735, 1518, 1436, 1367, 1349, 1292, 1229, 1119, 1085, 1058, 1007, 868, 842, 783, 583;

HRMS ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>: 438.1911, found: 438.1910.

### Synthesis of

#### Methyl (2S,3R,4R,5S)-3,4-dihydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**35**)



Under N<sub>2</sub> atmosphere, copper(I) iodide (13 mg, 0.066 mmol, 0.2 eq), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (38 mg, 0.033 mmol, 0.1 eq) and triethylamine (0.3 mL, 2.40 mmol, 7.0 eq) were added to a solution of **33** (120 mg, 0.33 mmol) in dry ACN (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (100 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq) in dry ACN (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methanol = 19/1, R<sub>f</sub> = 0.32) to give **35** as colorless solid (70 mg, 0.16 mmol, 48 %).

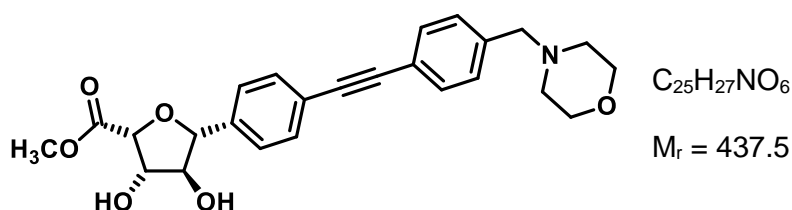
m.p.: 151 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -34.4$  (3.6, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 14.7$  min, purity 96.4 %.

### Synthesis of

### Methyl (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]-phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (*ent*-35)



Under  $N_2$  atmosphere, copper(I) iodide (26 mg, 0.14 mmol, 0.2 eq), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (78 mg, 0.068 mmol, 0.1 eq) and triethylamine (0.7 mL, 480 mg, 4.7 mmol, 7.0 eq) were added to a solution of *ent*-33 (250 mg, 0.68 mmol) in dry ACN (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (210 mg, 1.0 mmol, 1.5 eq) in dry ACN (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL,  $CH_2Cl_2$ /methanol = 19/1,  $R_f = 0.32$ ) to give *ent*-35 as colorless solid (150 mg, 0.34 mmol, 50 % yield).

**m.p.:** 153 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +30.7$  (3.5, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 14.7$  min, purity 97.4 %.

### Spectroscopic data of 35 and *ent*-35:

**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.31 – 2.39 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.49 (s, 2H,  $ArCH_2N$ ), 3.55 – 3.60 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.69 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.86 – 3.90 (m, 1H, 4-H), 4.20 – 4.24 (m, 1H, 3-H), 4.68 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, 2-H), 4.70 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, 5-H), 5.52 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, 3-OH), 5.65 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, 4-OH), 7.33 – 7.38 (m, 2H, 3''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 7.48 – 7.53 (m, 4H, 2''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 3'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 5'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 7.53 – 7.57 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 6'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl);

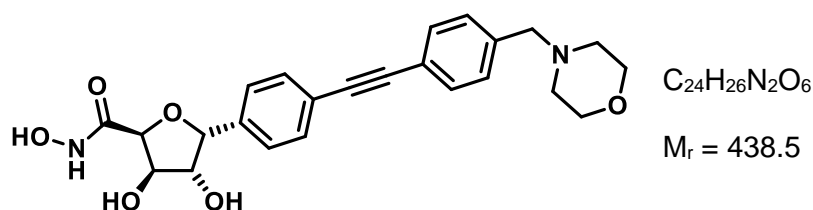
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 51.4 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.2 (2C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 62.0 (1C, ArCH<sub>2</sub>N), 66.2 (2C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 77.9 (1C, C-3), 80.4 (1C, C-2), 82.6 (1C, C-4), 86.1 (1C, C-5), 89.0 (1C, C≡C), 89.2 (1C, C≡C), 120.9 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 121.0 (1C, C-4'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 126.7 (2C, C-2'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, C-6'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 129.2 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 130.9 (2C, C-3'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, C-5'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 131.2 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 138.8 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 141.7 (1C, C-1'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 169.9 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3372, 2924, 2856, 2814, 1740, 1518, 1439, 1350, 1292, 1209, 1106, 1047, 1003, 862, 831, 793, 530;

**HRMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>: 438.1911, found: 438.1908.

### Synthesis of

#### (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-*N*,3,4-Trihydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (**36**)



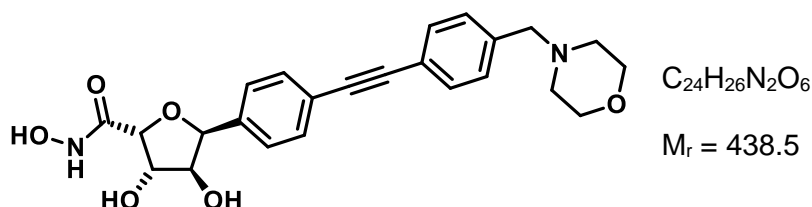
Under N<sub>2</sub> atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (1.1 g, 15 mmol, 100 eq) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (2.8 mL, 15 mmol, 100 eq) were added to a solution of **34** (67 mg, 0.15 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in H<sub>2</sub>O, Biotage<sup>®</sup> SNAP KP-C18-HS 12 g) to give **36** as colorless solid (12 mg, 0.027 mmol, 18 % yield).

**m.p.** = 174 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20}$  = -109.1 (2.2, methanol);

**HPLC** (method 2): t<sub>R</sub> = 11.8 min, purity 99.1 %.

## Synthesis of

**(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-*N*,3,4-Trihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (*ent*-36)**

Under  $N_2$  atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (2.0 g, 29 mmol, 100 eq) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (5.3 mL, 29 mmol, 100 eq) were added to a solution of *ent*-34 (130 mg, 0.29 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in  $H_2O$ , Biotage<sup>®</sup> SNAP KP-C18-HS 12 g) to give *ent*-36 as colorless solid (50 mg, 0.11 mmol, 40 % yield).

**m.p.** = 178 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20} = +116.7$  (3.1, methanol);

**HPLC** (method 2):  $t_R = 11.8$  min, purity 97.1 %.

*Spectroscopic data of 36 and ent-36:*

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.31 – 2.39 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.49 (s, 2H,  $NCH_2Ar$ ), 3.55 – 3.60 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.94 – 3.98 (m, 1H, 4-H), 4.06 – 4.09 (m, 1H, 3-H), 4.25 – 4.28 (m, 1H, 2-H), 4.75 (s br, 1H, OH), 5.18 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, 5-H), 7.32 – 7.37 (m, 4H, 3''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 5''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 2'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 6'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 7.43 – 7.48 (m, 2H, 3'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 5'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 7.48 – 7.52 (m, 2H, 2''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 6''-H<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 7.97 (s br, 2H, NHOH);

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 53.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $NCH_2Ar$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 78.0 (1C, C-2), 78.4 (1C, C-4), 79.2 (1C, C-3), 82.5 (1C, C-5), 88.7 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.5 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.3 (1C, C-4'-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 121.1 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 127.6 (2C, C-2'-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6'-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 129.2 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 130.4 (2C, C-3'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-5'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 131.2 (2C, C-2''<sub>4</sub>-

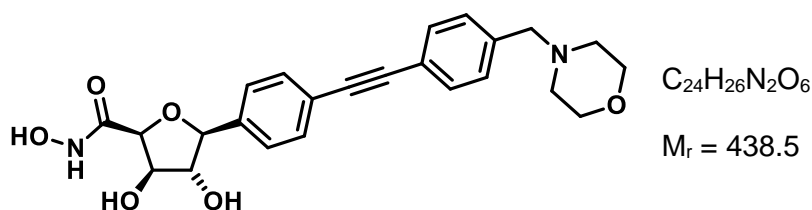
(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 138.7 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 140.5 (1C, C-1'<sub>4</sub>-[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl)phenyl), 165.2 (1C, C=O);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3299, 2919, 2857, 2811, 1630, 1517, 1455, 1369, 1352, 1292, 1109, 1082, 1063, 1006, 863, 824, 790, 763;

**HRMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 439.1864, found: 439.1862.

*Synthesis of*

**(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*,3,4-Trihydroxy-5-(4-([4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl)phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (37)**



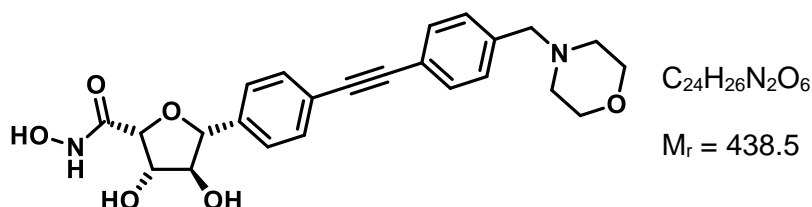
Under N<sub>2</sub> atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (790 mg, 11 mmol, 100 eq) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (2.1 mL, 11 mmol, 100 eq) were added to a solution of **35** (50 mg, 0.11 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in H<sub>2</sub>O, Biotage<sup>®</sup> SNAP KP-C18-HS 12 g) to give **37** as colorless solid (26 mg, 0.059 mmol, 52 % yield).

**m.p.** = 178 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20} = -30.7$  (2.8, methanol);

**HPLC** (method 2): *t<sub>R</sub>* = 12.0 min, purity 99.7 %.

## Synthesis of

**(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*,3,4-Trihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (*ent*-**37**)**

Under  $N_2$  atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (950 mg, 14 mmol, 100 eq) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (2.5 mL, 14 mmol, 100 eq) were added to a solution of *ent*-**35** (60 mg, 0.14 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in  $H_2O$ , Biotage® SNAP KP-C18-HS 12 g) to give *ent*-**37** as colorless solid (20 mg, 0.046 mmol, 33 % yield).

**m.p.** = 175 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20} = +21.3$  (2.3, methanol);

**HPLC** (method 2):  $t_R = 12.0$  min, purity 97.8 %.

*Spectroscopic data of 37 and ent-37:*

**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.31 – 2.39 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.49 (s, 2H,  $NCH_2Ar$ ), 3.55 – 3.59 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.77 – 3.80 (m, 1H, 4-H), 3.88 – 3.91 (m, 1H, 3-H), 4.10 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, 2-H), 4.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 5-H), 5.38 (s br, 1H, 4-OH), 7.32 – 7.37 (m, 2H, 3''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , 5''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 7.44 – 7.48 (m, 2H, 3'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , 5'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 7.48 – 7.51 (m, 2H, 2''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , 6''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 7.51 – 7.54 (m, 2H, 2'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , 6'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 7.80 (s br, 1H,  $NHOH$ ), 7.94 (s br, 1H,  $NHOH$ );

**$^{13}C$  NMR** (151 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 53.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $NCH_2Ar$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 78.5 (1C, C-2), 79.9 (1C, C-3), 84.4 (1C, C-4), 87.2 (1C, C-5), 88.8 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.4 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.5 (1C, C-4' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 121.0 (1C, C-1'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 126.8 (2C, C-2' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , C-6' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 129.2 (2C, C-3'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , C-5'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 130.8

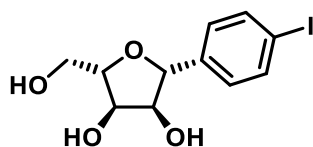
(2C, C-3'<sup>4</sup>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-5'<sup>4</sup>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 131.2 (2C, C-2''<sup>4</sup>-  
(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sup>4</sup>-(morpholinomethyl)phenyl), 138.7 (1C, C-4''<sup>4</sup>-(morpholinomethyl)phenyl), 143.3 (1C, C-  
1'<sup>4</sup>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 164.5 (1C, C=O);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3223, 2811, 1626, 1516, 1429, 1350, 1290, 1109, 1048, 1006, 865, 830;

HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 439.1864, found: 439.1860.

### Synthesis of

#### (2S,3R,4S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (**38**)



C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 336.1

Conc. HCl (3 mL) was added to a solution of **9** (5.4 g, 14 mmol) in acetonitrile (120 mL). After stirring the mixture for 10 min at ambient temperature, a saturated aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was slowly added until gas evolution ceased. Then, the mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 6 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.24) to give **38** (3.6 g, 11 mmol, 75 % yield) as colorless solid.

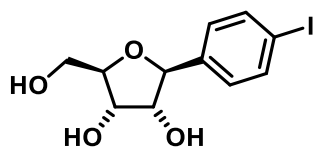
m.p.: 97 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +32.5$  (3.4, methanol);

HPLC (method 1): t<sub>R</sub> = 14.8 min, purity 99.5 %.

### Synthesis of

#### (2R,3S,4R,5S)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (*ent*-**38**)



C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 336.1



Conc. HCl (3 mL) was added to a solution of *ent*-**9** (0.93 g, 2.5 mmol) in acetonitrile (50 mL). After stirring the mixture for 10 min at ambient temperature, a saturated aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was slowly added until gas evolution ceased. Then, the mixture was extracted with ethyl acetate (3×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.24) to give *ent*-**38** (0.76 g, 2.3 mmol, 91 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 98 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -34.8$  (3.1, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 14.9 min, purity 100 %.

*Spectroscopic data of 38 and ent-38:*

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.49 – 3.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.63 (td, *J* = 7.1/5.5 Hz, 1H, 4-H), 3.79 – 3.83 (m, 1H, 2-H), 3.85 – 3.89 (m, 1H, 3-H), 4.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 5-H), 4.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, 3-OH), 4.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 4-OH), 7.18 – 7.23 (m, 2H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.66 – 7.71 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

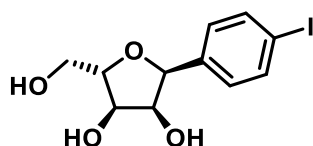
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 62.0 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 71.4 (1C, C-3), 77.7 (1C, C-4), 82.3 (1C, C-5), 85.3 (1C, C-2), 93.0 (1C, C-4'<sub>4-iodophenyl</sub>), 128.5 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 136.7 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 141.3 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3314, 2916, 1481, 1392, 1324, 1292, 1105, 1028, 1002, 959, 853, 806, 491;

**HRMS** (*m/z*): [M-H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>I<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 334.9786, found: 334.9759.

*Synthesis of*

**(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (50)**



C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>I<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 336.1

Conc. HCl (2 mL) and ethylene glycol (0.75 mL, 0.83 g, 13 mmol) were added to a solution of **10** (2.5 g, 6.6 mmol) in acetonitrile (100 mL). After stirring the mixture for 10 min at ambient temperature, a saturated aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was slowly added until gas evolution ceased. Then, the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 6 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.30) to give **50** (1.1 g, 3.4 mmol, 51 % yield) as colorless solid.

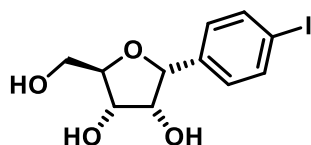
**m.p.:** 104 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +45.5$  (4.4, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 14.2 min, purity 98.2 %.

*Synthesis of*

**(2R,3S,4R,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (*ent*-50)**



C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>I O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 336.13

To a solution of *ent*-**10** (3.15 g, 8.4 mmol) in acetonitrile (100 mL) conc. HCl (2 ml) and ethylene glycol (1.0 mL, 1.123 g, 16.7 mmol, 2.0 eq) were added and the mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. Then a saturated aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added slowly until the end of gassing. The mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 6 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, ethyl acetate = 100 %, R<sub>f</sub> = 0.30) to give *ent*-**50** as colorless solid (1.55 g, 4.6 mmol, 55 % yield).

**m.p.:** 105 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -43.8$  (3.6, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 14.2 min, purity 98.4 %.

*Spectroscopic data of 50 and ent-50:*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.41 – 3.49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.64 (ddd, 1H, *J* = 11.9/5.1/2.6 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.83 – 3.89 (m, 1H, 2-H), 3.97 – 4.02 (m, 1H, 4-H), 4.08 – 4.15 (m, 1H, 3-H), 4.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, 4-OH), 4.71 (dd, *J* = 6.2/5.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, 3-OH), 4.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 5-H), 7.09 – 7.14 (m, 2H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.62 – 7.67 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

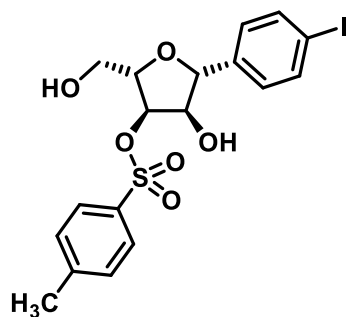
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 61.6 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 72.6 (1C, C-3), 73.3 (1C, C-4), 81.5 (1C, C-5), 82.5 (1C, C-2), 92.5 (1C, C-4<sub>4-iodophenyl</sub>), 129.6 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 136.1 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 139.4 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3292, 2919, 1485, 1391, 1318, 1286, 1203, 1130, 1114, 1081, 1038, 986, 839, 774, 627, 554, 494;

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>INaO<sub>4</sub>: 358.9751, found: 358.9751.

*Synthesis of*

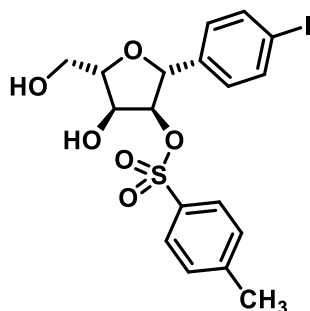
**(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-yl  
4-methylbenzenesulfonate (39)**



C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>6</sub>S

M<sub>r</sub> = 490.3

and

**(2R,3S,4S,5S)-4-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (44)** $C_{18}H_{19}IO_6S$  $M_r = 490.3$ 

Dibutyltin oxide (2.6 g, 11 mmol), 4-toluenesulfonyl chloride (2.4 g, 13 mmol), and triethylamine (2.2 mL, 1.6 g, 16 mmol) were added to a solution of **38** (3.6 g, 11 mmol) in acetonitrile (100 mL). After stirring the mixture at ambient temperature overnight, the suspension was filtered by vacuum filtration. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added to the filtrate and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 6$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 65$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1) to give **39** ( $R_f = 0.53$ , 2.4 g, 4.9 mmol, 46 % yield) as colorless solid and **44** ( $R_f = 0.22$ , 1.8 g, 3.6 mmol, 34 % yield) as colorless solid.

Analytical data of **39**:

**m.p.**: 144 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +26.2$  (3.7, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 22.0$  min, purity 97.6 %.

Analytical data of **44**:

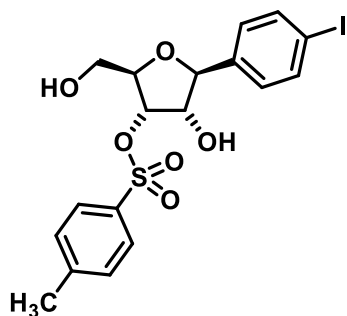
**m.p.**: 119 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +17.1$  (3.5, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 21.3$  min, purity 99.1 %.

Synthesis of

**(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-yl  
4-methylbenzenesulfonate (*ent*-39)**

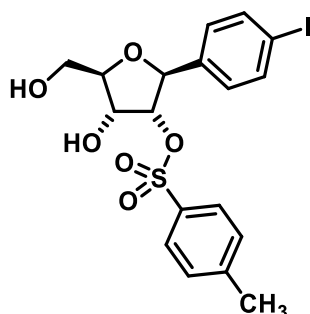


$C_{18}H_{19}IO_6S$

$M_r = 490.3$

and

**(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-yl  
4-methylbenzenesulfonate (*ent*-44)**



$C_{18}H_{19}IO_6S$

$M_r = 490.3$

Dibutyltin oxide (1.6 g, 6.4 mmol), 4-toluenesulfonyl chloride (1.4 g, 7.6 mmol), and triethylamine (1.8 mL, 1.3 g, 13 mmol) were added to a solution of *ent*-38 (2.1 g, 6.3 mmol) in acetonitrile (100 mL). After stirring the mixture at ambient temperature overnight, the suspension was filtered by vacuum filtration. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added to the filtrate and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 6$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 65$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1) to give *ent*-39 ( $R_f = 0.53$ , 1.5 g, 3.1 mmol, 49 % yield) as colorless solid and *ent*-44 ( $R_f = 0.22$ , 1.3 g, 2.5 mmol, 40 % yield) as colorless solid.

Analytical data of *ent*-**39**:

**m.p.**: 142 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -27.4$  (3.4, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 22.0$  min, purity 96.4 %.

Analytical data of *ent*-**44**:

**m.p.**: 119 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -20.3$  (3.2, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 21.3$  min, purity 99.3 %.

*Spectroscopic data of 39 and ent-39:*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.34 (ddd,  $J = 12.0/5.6/3.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.46 (ddd,  $J = 12.0/5.5/3.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.82 (ddd,  $J = 8.8/7.7/5.4$  Hz, 1H, 4-H), 3.93 – 3.99 (m, 1H, 2-H), 4.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, 5-H), 4.77 (dd,  $J = 5.3/1.6$  Hz, 1H, 3-H), 5.00 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 5.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 4-OH), 7.18 – 7.24 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 6'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.45 – 7.51 (m, 2H, 3''-H<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate, 5''-H<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate), 7.67 – 7.72 (m, 2H, 3'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 5'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.81 – 7.87 (m, 2H, 2''-H<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate, 6''-H<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate);

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.1 (1C, CH<sub>3</sub>), 61.0 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 75.9 (1C, C-4), 81.3 (1C, C-5), 82.1 (1C, C-3), 83.3 (1C, C-2), 93.7 (1C, C-4'<sub>4</sub>-iodophenyl), 127.6 (2C, C-2''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate, C-6''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate), 128.7 (2C, C-2'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-6'<sub>4</sub>-iodophenyl), 130.1 (2C, C-3''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate, C-5''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate), 133.4 (1C, C-1''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate), 136.8 (2C, C-3'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-5'<sub>4</sub>-iodophenyl), 139.7 (1C, C-1'<sub>4</sub>-iodophenyl), 144.9 (1C, C-4''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3486, 3314, 2920, 2881, 1485, 1362, 1175, 1043, 1006, 977, 905, 811, 660, 548;

**HRMS** ( $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>INaO<sub>6</sub>S: 512.9839, found: 512.9846.

*Spectroscopic data of 44 and ent-44:*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 (ddd,  $J = 11.9/5.2/3.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.59 (ddd,  $J = 11.9/5.1/3.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.86 (q,  $J = 3.4$  Hz, 1H, 5-H), 4.08 – 4.14 (m, 1H, 4-H), 4.40 (dd,  $J = 6.8/5.1$  Hz, 1H, 3-H), 4.74 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, 2-H), 4.97 (t,  $J =$

5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 5.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, 4-OH), 6.94 – 6.99 m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 6'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.22 – 7.28 (m, 2H, 3''-H<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate, 5''-H<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate), 7.49 – 7.55 (m, 4H, 3'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 5'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 2''-H<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate, 6''-H<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate);

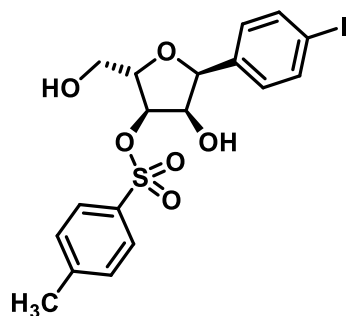
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 21.3 (1C, CH<sub>3</sub>), 61.0 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 69.5 (1C, C-4), 79.6 (1C, C-2), 84.6 (1C, C-3), 85.5 (1C, C-5), 94.1 (1C, C-4'<sub>4</sub>-iodophenyl), 127.3 (2C, C-2''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate, C-6''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate), 128.6 (2C, C-2'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-6'<sub>4</sub>-iodophenyl), 129.7 (2C, C-3''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate, C-5''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate), 132.2 (1C, C-1''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate), 136.8 (2C, C-3'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-5'<sub>4</sub>-iodophenyl), 138.1 (1C, C-1'<sub>4</sub>-iodophenyl), 144.7 (1C, C-4''<sub>4</sub>-methylbenzenesulfonate);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3396, 2936, 2835, 1483, 1388, 1368, 1180, 1094, 1056, 1004, 935, 881, 816, 805, 734, 664, 608, 552;

HRMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>INO<sub>6</sub>S: 512.9839, found: 512.9836;

Synthesis of

**(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (51)**



C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>6</sub>S

M<sub>r</sub> = 490.3

Dibutyltin oxide (0.41 g, 1.7 mmol), 4-toluenesulfonyl chloride (0.63 g, 3.3 mmol), and triethylamine (0.56 mL, 0.41 g, 4.3 mmol) were added to a solution of **50** (0.55 g, 1.7 mmol) in acetonitrile (100 mL). After stirring the mixture at ambient temperature for 2 h, the suspension was filtered by vacuum filtration. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added to the filtrate and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 4 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1, R<sub>f</sub> = 0.42) to give **51** (0.53 g, 1.1 mmol, 65 % yield) as colorless solid.

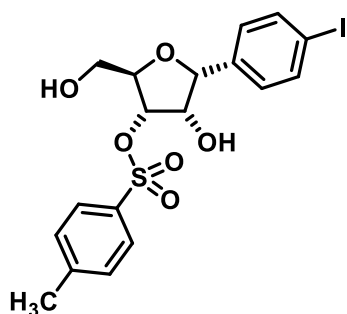
m.p.: 73 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -34.4$  (3.9, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 21.7$  min, purity 99.3 %.

*Synthesis of*

**(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-yl  
4-methylbenzenesulfonate (*ent*-51)**



$C_{18}H_{19}IO_6S$

$M_r = 490.3$

Dibutyltin oxide (0.54 g, 2.2 mmol), 4-toluenesulfonyl chloride (0.82 g, 4.3 mmol), and triethylamine (1.5 mL, 1.1 g, 11 mmol) were added to a solution of *ent*-50 (0.71 g, 2.1 mmol) in acetonitrile (100 mL). After stirring the mixture at ambient temperature for 2 h, the suspension was filtered by vacuum filtration. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added to the filtrate and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 4$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 65$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1,  $R_f = 0.42$ ) to give *ent*-51 (0.55 g, 1.1 mmol, 53 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 75 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +34.0$  (4.2, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 21.7$  min, purity 99.2 %.

*Spectroscopic data of 51 and ent-51:*

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.43 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.19 (ddd,  $J = 12.1/6.4/4.1$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 3.47 (ddd,  $J = 12.1/4.8/2.5$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 4.07 – 4.14 (m, 2H, 2-H, 4-H), 4.82 (dd,  $J = 6.3/4.9$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 4.92 – 4.97 (m, 2H, 3-H, 5-H), 5.23 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, 4-OH), 7.06 – 7.12 (m, 2H, 2'- $H_{4-iodophenyl}$ , 6'- $H_{4-iodophenyl}$ ), 7.44 – 7.51 (m, 2H, 3''- $H_{4-methylbenzenesulfonate}$ , 5''-



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.62 – 7.67 (m, 2H, 3'- $\text{H}_{4\text{-iodophenyl}}$ , 5'- $\text{H}_{4\text{-iodophenyl}}$ ), 7.79 – 7.86 (m, 2H, 2''- $\text{H}_{4\text{-methylbenzenesulfonate}}$ , 6''- $\text{H}_{4\text{-methylbenzenesulfonate}}$ );

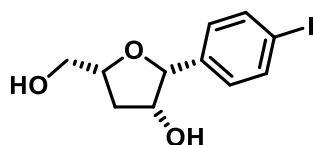
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.2 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 60.4 (1C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 71.6 (1C, C-4), 79.6 (1C, C-2), 79.8 (1C, C-3), 81.5 (1C, C-5), 93.0 (1C, C-4' $_{4\text{-iodophenyl}}$ ), 127.7 (2C, C-2'' $_{4\text{-methylbenzenesulfonate}}$ , C-6'' $_{4\text{-methylbenzenesulfonate}}$ ), 129.5 (2C, C-2' $_{4\text{-iodophenyl}}$ , C-6' $_{4\text{-iodophenyl}}$ ), 130.1 (2C, C-3'' $_{4\text{-methylbenzenesulfonate}}$ , C-5'' $_{4\text{-methylbenzenesulfonate}}$ ), 132.8 (1C, C-1'' $_{4\text{-methylbenzenesulfonate}}$ ), 136.2 (2C, C-3' $_{4\text{-iodophenyl}}$ , C-5' $_{4\text{-iodophenyl}}$ ), 137.9 (1C, C-1' $_{4\text{-iodophenyl}}$ ), 145.0 (1C, C-4'' $_{4\text{-methylbenzenesulfonate}}$ );

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3414, 2923, 1596, 1484, 1354, 1172, 1094, 1025, 988, 847, 812, 781, 667, 565, 551;

HRMS ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{INO}_6\text{S}$ : 512.9839, found: 512.9790.

### Synthesis of

#### (2*R*,3*R*,5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-2-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-ol (**40**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IO}_3$

$M_r = 320.1$

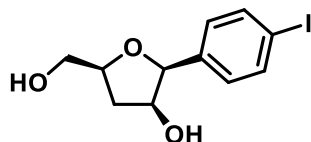
Under  $\text{N}_2$  atmosphere, a 1 M solution of lithium triethylborohydride in dry THF (14 mL, 14 mmol) was slowly added to a solution of **39** (2.4 g, 4.9 mmol) in dry THF (75 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\emptyset = 4$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 65$  mL, ethyl acetate,  $R_f = 0.46$ ) to give **40** (1.4 g, 4.3 mmol, 89 % yield) as colorless solid.

**m.p.**: 107  $^\circ\text{C}$ ;

$[\alpha]_D^{20} = -83.5$  (3.2, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 16.8$  min, purity 100 %.

## Synthesis of

**(2S,3S,5S)-5-(Hydroxymethyl)-2-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-ol (*ent*-40)**C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 320.1

Under N<sub>2</sub> atmosphere, a 1 M solution of lithium triethylborohydride in dry THF (11 mL, 11 mmol) was slowly added to a solution of *ent*-39 (1.9 g, 3.8 mmol) in dry THF (75 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 4 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.46) to give *ent*-40 (1.2 g, 3.8 mmol, 100 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 108 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +79.7$  (3.5, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 16.6 min, purity 99.3 %.

*Spectroscopic data of 40 and ent-40:*

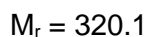
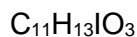
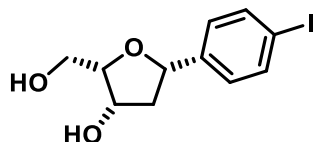
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.70 – 1.78 (m, 1H, 4-H), 2.33 (ddd, *J* = 13.3/8.9/5.6 Hz, 1H, 4-H), 3.49 – 3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.01 – 4.10 (m, 1H, 5-H), 4.14 – 4.22 (m, 1H, 3-H), 4.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, 3-OH), 4.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 2-H), 5.06 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 7.11 – 7.18 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 6'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.61 – 7.68 (m, 2H, 3'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 5'-H<sub>4</sub>-iodophenyl);

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 37.5 (1C, C-4), 63.9 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 71.9 (1C, C-3), 78.0 (1C, C-5), 84.2 (1C, C-2), 92.6 (1C, C-4'<sub>4</sub>-iodophenyl), 129.7 (2C, C-2'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-6'<sub>4</sub>-iodophenyl), 136.1 (2C, C-3'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-5'<sub>4</sub>-iodophenyl), 138.7 (1C, C-1'<sub>4</sub>-iodophenyl);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3225, 2931, 2889, 2830, 1479, 1392, 1332, 1178, 1117, 1060, 1029, 992, 924, 874, 830, 786, 768, 737, 499, 450;

**HRMS** (*m/z*): [M-OH]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>IO<sub>2</sub>: 302.9876, found: 302.9877.

## Synthesis of

**(2S,3S,5S)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-ol (46)**

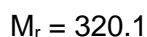
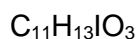
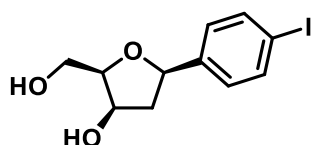
Under  $N_2$  atmosphere, a 1 M solution of lithium triethylborohydride in dry THF (5.4 mL, 5.4 mmol) was slowly added to a solution of **44** (900 mg, 1.8 mmol) in dry THF (75 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (50 mL) and an aqueous solution (50 mL) containing sorbitol (0.5 M) and potassium carbonate (0.5 M) was added. After heating the mixture to reflux for 30 min, it was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 4$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 65$  mL, ethyl acetate,  $R_f = 0.41$ ) to give **46** (480 mg, 1.5 mmol, 81 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 126 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -32.9$  (3.4, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 17.0$  min, purity 96.5 %.

## Synthesis of

**(2R,3R,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-ol (ent-46)**

Under  $N_2$  atmosphere, a 1 M solution of lithium triethylborohydride in dry THF (11 mL, 11 mmol) was slowly added to a solution of *ent*-**44** (1.8 g, 3.7 mmol) in dry THF (75 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered,

and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (50 mL) and an aqueous solution (50 mL) containing sorbitol (0.5 M) and potassium carbonate (0.5 M) was added. After heating the mixture to reflux for 30 min, it was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 4 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.41) to give **ent-46** (1.1 g, 3.4 mmol, 94 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 127 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +34.4$  (3.2, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 16.9 min, purity 99.6 %.

#### *Spectroscopic data of 46 and ent-46:*

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.61 (ddd, *J* = 13.2/7.0/3.1 Hz, 1H, 4-H), 2.58 (ddd, *J* = 13.2/8.2/6.4 Hz, 1H, 4-H), 3.57 – 3.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.69 – 3.74 (m, 2H, 2-H, CH<sub>2</sub>OH (1H)), 4.28 – 4.32 (m, 1H, 3-H), 4.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.70 – 4.74 (m, 1H, 5-H), 4.77 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 3-OH), 7.19 – 7.23 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 6'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.65 – 7.69 (m, 2H, 3'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 5'-H<sub>4</sub>-iodophenyl);

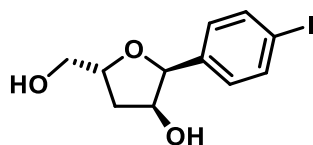
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 43.8 (1C, C-4), 60.2 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 70.8 (1C, C-3), 77.8 (1C, C-5), 83.9 (1C, C-2), 92.7 (1C, C-4'<sub>4</sub>-iodophenyl), 128.7 (2C, C-2'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-6'<sub>4</sub>-iodophenyl), 136.7 (2C, C-3'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-5'<sub>4</sub>-iodophenyl), 143.4 (1C, C-1'<sub>4</sub>-iodophenyl);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3281, 2919, 1486, 1446, 1409, 1386, 1325, 1300, 1063, 1034, 1002, 920, 817, 654, 528, 416;

**HRMS** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>INaO<sub>3</sub>: 342.9802, found: 342.9833.

#### *Synthesis of*

#### **(2S,3S,5R)-5-(Hydroxymethyl)-2-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-ol (53)**



C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 320.1

Under N<sub>2</sub> atmosphere, a 1 M solution of lithium triethylborohydride in dry THF (3.0 mL, 3.0 mmol) was slowly added to a solution of **51** (480 mg, 0.98 mmol) in dry THF (75 mL) and the

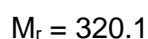
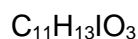
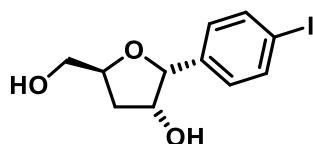
mixture was stirred at ambient temperature overnight. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 20 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.48) to give **53** (270 mg, 0.83 mmol, 85 % yield) as colorless oil.

$$[\alpha]_D^{20} = +81.7 \text{ (3.5, methanol);}$$

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 15.4 min, purity 96.2 %.

#### Synthesis of

#### (2R,3R,5S)-5-(Hydroxymethyl)-2-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-ol (*ent*-**53**)



Under N<sub>2</sub> atmosphere, a 1 M solution of lithium triethylborohydride in dry THF (3.3 mL, 3.3 mmol) was slowly added to a solution of *ent*-**51** (530 mg, 1.1 mmol) in dry THF (75 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 65 mL, ethyl acetate, R<sub>f</sub> = 0.48) to give *ent*-**53** (280 mg, 0.87 mmol, 81 % yield) as colorless oil.

$$[\alpha]_D^{20} = -76.3 \text{ (3.2, methanol);}$$

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 15.3 min, purity 95.1 %.

#### Spectroscopic data of **53** and *ent*-**53**:

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.87 – 2.03 (m, 2H, 4-H), 3.36 – 3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.23 – 4.36 (m, 2H, 3-H, 5-H), 4.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 3-OH), 4.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 2-H), 7.08 – 7.15 (m, 2H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.61 – 7.67 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

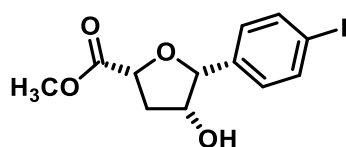
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 37.5 (1C, C-4), 63.9 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 72.9 (1C, C-3), 78.6 (1C, C-5), 83.6 (1C, C-2), 92.4 (1C, C-4'-<sub>4</sub>-iodophenyl), 129.6 (2C, C-2'-<sub>4</sub>-iodophenyl, C-6'-<sub>4</sub>-iodophenyl), 136.1 (2C, C-3'-<sub>4</sub>-iodophenyl, C-5'-<sub>4</sub>-iodophenyl), 139.3 (1C, C-1'-<sub>4</sub>-iodophenyl);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3348, 2922, 2854, 1663, 1590, 1484, 1398, 1326, 1061, 1032, 1005, 930, 837, 780, 529;

**HRMS** ( $m/z$ ): [M-OH]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>I<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 302.9876, found: 302.9874.

### Synthesis of

#### Methyl (2*R*,4*R*,5*R*)-4-hydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**41**)



C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>I<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 348.1

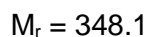
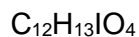
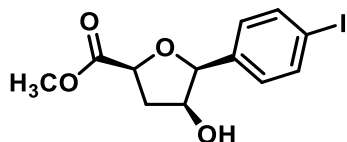
**40** (180 mg, 0.56 mmol), TEMPO (34 mg, 0.22 mmol) and BAIB (710 mg, 2.2 mmol) were dissolved in a mixture of acetonitrile and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (1/1, 50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 72 h. Then, a spatula tip of sodium thiosulfate was added and the mixture was acidified with conc. HCl (1 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2×) and the combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved DMF (50 mL). After adding potassium carbonate (390 mg, 2.8 mmol) and iodomethane (0.04 mL, 88 mg, 0.62 mmol), the suspension was stirred at ambient temperature overnight. Then, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1, R<sub>f</sub> = 0.46) to give **41** (82 mg, 0.24 mmol, 42 % yield) as colorless solid.

**m.p.**: 109 °C;

$[\alpha]_D^{20}$  = -35.2 (3.4, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 19.4 min, purity 99.1 %.

## Synthesis of

**Methyl (2*S*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (*ent*-41)**

*ent*-40 (180 mg, 0.55 mmol), TEMPO (34 mg, 0.22 mmol) and BAIB (710 mg, 2.2 mmol) were dissolved in a mixture of acetonitrile and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (1/1, 50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 72 h. Then, a spatula tip of sodium thiosulfate was added and the mixture was acidified with conc. HCl (1 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2×) and the combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved DMF (50 mL). After adding potassium carbonate (380 mg, 2.8 mmol) and iodomethane (0.04 mL, 88 mg, 0.62 mmol), the suspension was stirred at ambient temperature overnight. Then, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1, R<sub>f</sub> = 0.46) to give *ent*-41 (63 mg, 0.18 mmol, 33 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 109 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +36.7$  (3.0, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 19.6 min, purity 98.6 %.

*Spectroscopic data of 41 and ent-41:*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.21 (ddd, *J* = 13.1/3.1/1.7 Hz, 1H, 3-H), 2.47 – 2.56 (m, 1H, 3-H), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.19 – 4.25 (m, 1H, 4-H), 4.57 – 4.64 (m, 2H, 2-H, 4-OH), 4.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5-H), 7.25 – 7.33 (m, 2H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.63 – 7.71 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

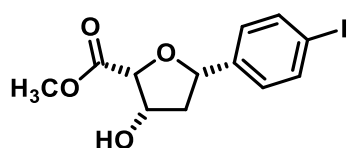
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 39.4 (1C, C-3), 51.6 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 70.9 (1C, C-4), 75.1 (1C, C-2), 85.3 (1C, C-5), 92.9 (1C, C-4'<sub>4-iodophenyl</sub>), 130.1 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 136.1 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 138.2 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>), 172.9 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3473, 2949, 2897, 1714, 1484, 1439, 1335, 1322, 1281, 1249, 1163, 1091, 1065, 1005, 992, 825, 781, 694, 508, 440;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{I}\text{NaO}_4$ : 370.9751, found: 370.9775.

*Synthesis of*

**Methyl (2*R*,3*S*,5*S*)-3-hydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (47)**



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_4$

$M_r = 348.1$

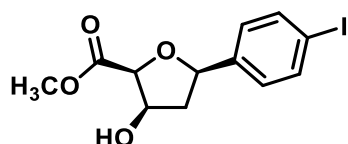
**46** (480 mg, 1.5 mmol), TEMPO (94 mg, 0.60 mmol) and BAIB (1.9 g, 6.0 mmol) were dissolved in a mixture of acetonitrile and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (1/1, 50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 72 h. Then, a spatula tip of sodium thiosulfate was added and the mixture was acidified with conc. HCl (1 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2x) and the combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (430 mg, 2.2 mmol) was added. After heating the reaction mixture to reflux overnight, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 2/1,  $R_f = 0.23$ ) to give **47** (120 mg, 0.34 mmol, 23 % yield) as yellowish solid.

**HPLC** (method 1):  $t_R = 19.7$  min, purity 86.6 %.

*Synthesis of*

**Methyl (2*S*,3*R*,5*R*)-3-hydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (*ent*-47)**



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_4$

$M_r = 348.1$



DMP (1.5 g, 3.6 mmol) was added to a solution of *ent*-**46** (580 mg, 1.8 mmol) in acetonitrile (50 mL) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. Then, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in acetonitrile (25 mL) and a solution of silver nitrate (620 mg, 3.6 mmol) in water (25 mL) was added. Then, a 1 M aqueous solution of KOH (7.2 mL, 7.2 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. Afterwards, the mixture was acidified to pH 1 with conc. HCl and extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (520 mg, 2.7 mmol) was added. After heating the reaction mixture to reflux overnight, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1,  $R_f = 0.38$ ) to give *ent*-**47** (170 mg, 0.49 mmol, 27 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 100 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +24.3$  (2.8, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 19.6$  min, purity 95.1 %;

**X-ray crystal structure analysis:** structural data of *ent*-**47** can be found on <https://www.ccdc.cam.ac.uk> under the deposition number CCDC-1990549.

Table 7.2.2: Crystal data, data collection, and refinement of *ent*-**47**.

### Crystal data

Cell	$a = 6.11011(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.34755(7)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 19.56610(16)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
	$V = 1237.061(17)$ Å <sup>3</sup>	
	from 31447 reflections between $\theta_{\min} = 3.5^\circ$ and $\theta_{\max} = 40.4^\circ$ .	

**Crystal data**

---

Chemical formula	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> IO <sub>4</sub>
<i>Z</i> / <i>Z</i> '	4 / 1
<i>M</i> <sub>r</sub>	348.12
Crystal system, space group	orthorhombic, <i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Crystal size	(0.246 × 0.191 × 0.085) mm <sup>3</sup>
Crystal colour, morphology	colourless, plate

---

**Data collection**

---

<i>F</i> (000)	680
<i>D</i> <sub>x</sub>	1.869 g cm <sup>-3</sup>
$\theta_{\min}$ , $\theta_{\max}$	2.9°, 41.2°
Completeness at $\theta_{\max}$	0.998
Radiation type	Mo <i>K</i> <sub>α</sub> ( $\lambda$ = 0.71073 Å)
Temperature	100.15 K
<i>M</i>	2.589 mm <sup>-1</sup>
Diffractometer	SuperNova, Dual, Cu at home/near, Atlas
<i>T</i> <sub>min</sub> , <i>T</i> <sub>max</sub>	0.547, 1.000
<i>hkl</i> range	<i>h</i> : -11 → 11, <i>k</i> : -19 → 18, <i>l</i> : -36 → 35
No. of reflections	62990 measured, 8116 independent, 7641 ( <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ))
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.033
sin( $\theta_{\max}$ )/ $\lambda$	0.927 Å <sup>-1</sup>

---

**Refinement**

---

<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )]	0.021
<i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0.045
Flack parameter	-0.021(5)
<i>S</i>	1.121

## Refinement

$W$	$[\sigma^2(F_o^2) + (0.0176P)^2 + 0.1841P]^{-1}$ with $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0.001
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$	0.727 e $\text{\AA}^{-3}$ , -0.478 e $\text{\AA}^{-3}$
No. of data / parameters / restraints	8116 / 158 / 0

Spectroscopic data of **47** and *ent*-**47**:

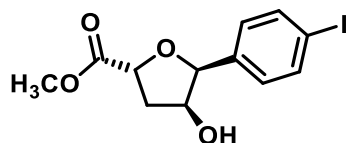
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.75 (ddd,  $J = 12.6/8.0/5.5$  Hz, 1H, 4-H), 2.51 – 2.59 (m, 1H, 4-H), 3.66 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.49 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, 2-H), 4.56 – 4.64 (m, 1H, 3-H), 4.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 5-H), 5.39 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, 3-OH), 7.30 – 7.36 (m, 2H, 2'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 6'-H<sub>4-iodophenyl</sub>), 7.67 – 7.72 (m, 2H, 3'-H<sub>4-iodophenyl</sub>, 5'-H<sub>4-iodophenyl</sub>);

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 42.4 (1C, C-4), 51.3 (1C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 72.1 (1C, C-3), 78.9 (1C, C-5), 81.4 (1C, C-2), 93.1 (1C, C-4'<sub>4-iodophenyl</sub>), 128.7 (2C, C-2'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-6'<sub>4-iodophenyl</sub>), 136.8 (2C, C-3'<sub>4-iodophenyl</sub>, C-5'<sub>4-iodophenyl</sub>), 142.5 (1C, C-1'<sub>4-iodophenyl</sub>), 170.1 (1C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ );

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3462, 2943, 2853, 1741, 1483, 1439, 1355, 1211, 1175, 1083, 1065, 1045, 1005, 963, 920, 885, 825, 785, 721, 530;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{I}\text{NaO}_4$ : 370.9751, found: 370.9750;

## Synthesis of

**Methyl (2*R*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (54)**

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_4$

$M_r = 348.1$

**53** (270 mg, 0.83 mmol), TPAP (29 mg, 0.083 mmol), and NMO (970 mg, 8.3 mmol) were dissolved in dry acetonitrile (50 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. Then, the mixture was acidified with conc. HCl (1 mL), filtered, and extracted with ethyl acetate (2 $\times$ ). The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (240 mg, 1.2 mmol) was added. After heating the reaction mixture to reflux overnight, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2×). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1, R<sub>f</sub> = 0.58) to give **54** (110 mg, 0.32 mmol, 39 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 107 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +99.5$  (4.2, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 18.9 min, purity 97.3 %;

**X-ray crystal structure analysis:** structural data of **54** can be found on <https://www.ccdc.cam.ac.uk> under the deposition number CCDC-1990548.

Table 7.2.3: Crystal data, data collection, and refinement of **54**.

#### Crystal data

Cell	$a = 4.7690(9) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.863(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 23.973(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
	$V = 1241.9(4) \text{ \AA}^3$	
	from 6095 reflections between $\theta_{\min} = 3.2^\circ$ and $\theta_{\max} = 28.3^\circ$ .	
Chemical formula	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> IO <sub>4</sub>	
Z / Z'	4 / 1	
M <sub>r</sub>	348.12	
Crystal system, space group	orthorhombic, $P2_12_12_1$	
Crystal size	(0.15 × 0.02 × 0.01) mm <sup>3</sup>	
Crystal colour, morphology	colourless, block	

#### Data collection

F(000)	680
--------	-----

**Data collection**


---

$D_x$	1.862 g cm <sup>-3</sup>
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	1.7°, 28.7°
Completeness at $\theta_{\max}$	1,000
Radiation type	Mo $K_\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ Å)
Temperature	100.15 K
$M$	2.579 mm <sup>-1</sup>
Diffractometer	Bruker AXS SMART APEX CCD
$T_{\min}, T_{\max}$	0.598, 0.746
$hkl$ range	$h: -6 \rightarrow 6, k: -14 \rightarrow 14, l: -31 \rightarrow 31$
No. of reflections	11869 measured, 3038 independent, 2865 ( $I > 2\sigma(I)$ )
$R_{\text{int}}$	0.031
$\sin(\theta_{\max})/\lambda$	0.676 Å <sup>-1</sup>

---

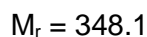
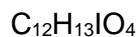
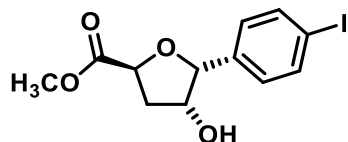
**Refinement**


---

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.023
$wR(F^2)$	0.048
Flack parameter	0.017(12)
$S$	1.092
$W$	$[\sigma^2(F_o^2) + (0.0160P)^2 + 0.6843P]^{-1}$ with $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0.001
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$	0.721 e Å <sup>-3</sup> , -0.461 e Å <sup>-3</sup>
No. of data / parameters / restraints	3038/ 158 / 0

---

## Synthesis of

**Methyl (2*S*,4*R*,5*R*)-4-hydroxy-5-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (*ent*-54)**

*ent*-53 (500 mg, 1.6 mmol), TPAP (56 mg, 0.16 mmol), and NMO (1.8 g, 16 mmol) were dissolved in dry acetonitrile (50 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. Then, the mixture was acidified with conc. HCl (1 mL), filtered, and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in methanol (50 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (440 mg, 2.3 mmol) was added. After heating the reaction mixture to reflux overnight, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, petroleum ether/ethyl acetate = 1/1, R<sub>f</sub> = 0.58) to give *ent*-54 (220 mg, 0.64 mmol, 41 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 102 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -91.4$  (3.6, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 19.0 min, purity 87.7 %.

*Spectroscopic data of 54 and ent-54:*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.19 – 2.34 (m, 2H, 3-H), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.28 – 4.35 (m, 1H, 4-H), 4.78 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, 2-H), 4.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 4-OH), 4.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 5-H), 7.10 – 7.16 (m, 2H, 2'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 6'-H<sub>4</sub>-iodophenyl), 7.64 – 7.70 (m, 2H, 3'-H<sub>4</sub>-iodophenyl, 5'-H<sub>4</sub>-iodophenyl);

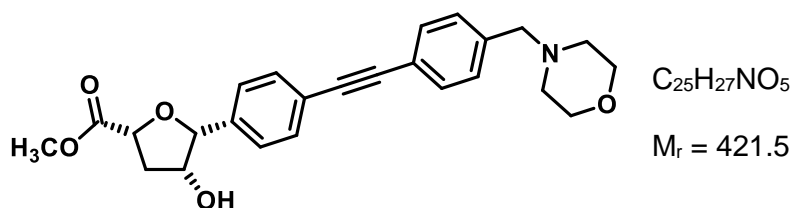
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 39.5 (1C, C-3), 51.8 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 72.0 (1C, C-4), 75.1 (1C, C-2), 84.8 (1C, C-5), 92.9 (1C, C-4'<sub>4</sub>-iodophenyl), 129.6 (2C, C-2'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-6'<sub>4</sub>-iodophenyl), 136.2 (2C, C-3'<sub>4</sub>-iodophenyl, C-5'<sub>4</sub>-iodophenyl), 137.7 (1C, C-1'<sub>4</sub>-iodophenyl), 173.4 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3495, 2987, 2939, 1736, 1485, 1437, 1229, 1210, 1174, 1110, 1080, 1030, 1005, 970, 773, 747, 505, 459;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{INaO}_4$ : 370.9751, found: 370.9759.

*Synthesis of*

**Methyl (2*R*,4*R*,5*R*)-4-hydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxylate (**42**)**



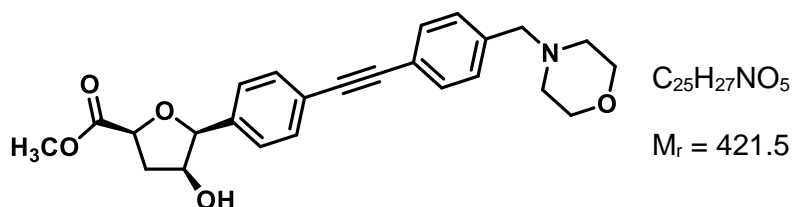
Under  $\text{N}_2$  atmosphere, copper(I) iodide (22 mg, 0.12 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (70 mg, 0.061 mmol) and triethylamine (0.60 mL, 440 mg, 4.3 mmol) were added to a solution of **41** (200 mg, 0.57 mmol) in dry acetonitrile (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (240 mg, 1.2 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol} = 97/3$ ,  $R_f = 0.33$ ) to give **42** (230 mg, 0.54 mmol, 94 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 142 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -24.4$  (3.0, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 16.3$  min, purity 98.5 %.

## Synthesis of

**Methyl (2*S*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxylate (*ent*-42)**

Under  $N_2$  atmosphere, copper(I) iodide (11 mg, 0.058 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (35 mg, 0.030 mmol) and triethylamine (0.3 mL, 190 mg, 1.9 mmol) were added to a solution of *ent*-41 (88 mg, 0.25 mmol) in dry acetonitrile (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (110 mg, 0.54 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL,  $CH_2Cl_2$ /methanol = 97/3,  $R_f = 0.33$ ) to give *ent*-42 (67 mg, 0.16 mmol, 63 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 133 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +22.0$  (4.6, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 16.4$  min, purity 99.7 %.

*Spectroscopic data of 42 and ent-42:*

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.20 – 2.27 (m, 1H, 3-H), 2.30 – 2.40 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 2.50 – 2.58 (m, 1H, 3-H), 3.49 (s, 2H,  $ArCH_2N$ ), 3.55 – 3.61 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.68 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.23 – 4.30 (m, 1H, 4-H), 4.60 – 4.66 (m, 2H, 2-H, 4-OH), 4.92 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, 5-H), 7.33 – 7.39 (m, 2H, 3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 7.46 – 7.57 (m, 6H, 2'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 3'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 5'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 6'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 2''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, 6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl);

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 39.4 (1C, C-3), 51.6 (1C,  $CO_2CH_3$ ), 53.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $ArCH_2N$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 71.1 (1C, C-4), 75.1 (1C, C-2), 85.5 (1C, C-5), 88.9 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.5 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.8 (1C, C-4'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 121.0 (1C, C-1''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 128.1 (2C, C-2'<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6'<sub>4</sub>-[[4-



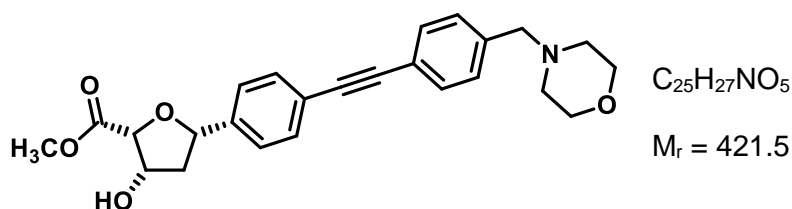
(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 129.2 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 130.4 (2C, C-3'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, C-5'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 131.2 (2C, C-2''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 138.7 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 139.2 (1C, C-1'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 173.0 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3122, 2949, 2902, 2820, 1753, 1728, 1520, 1433, 1353, 1331, 1206, 1164, 1107, 1091, 1062, 1000, 919, 863, 791, 579, 527;

HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>: 422.1962, found: 422.1971.

### Synthesis of

#### Methyl (2*R*,3*S*,5*S*)-3-hydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxylate (**48**)



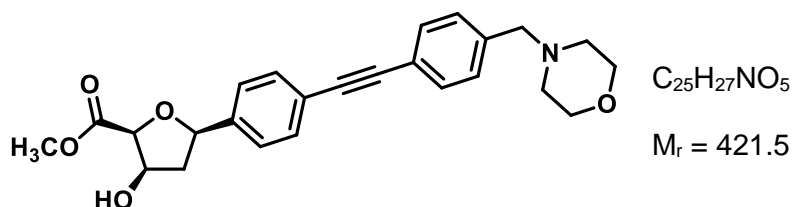
Under N<sub>2</sub> atmosphere, copper(I) iodide (19 mg, 0.10 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (58 mg, 0.050 mmol) and triethylamine (0.50 mL, 360 mg, 3.6 mmol) were added to a solution of **47** (170 mg, 0.48 mmol) in dry acetonitrile (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (200 mg, 1.0 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography (Ø = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methanol = 97/3, R<sub>f</sub> = 0.26) to give **48** (150 mg, 0.36 mmol, 76 % yield) as colorless solid.

**m.p.**: 125 °C;

$[\alpha]_D^{20}$  = -22.0 (3.0, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 16.2 min, purity 97.2 %.

## Synthesis of

**Methyl (2*S*,3*R*,5*R*)-3-hydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxylate (*ent*-48)**

Under  $N_2$  atmosphere, copper(I) iodide (11 mg, 0.058 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (33 mg, 0.029 mmol) and triethylamine (0.3 mL, 200 mg, 2.0 mmol) were added to a solution of *ent*-47 (100 mg, 0.29 mmol) in dry acetonitrile (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (87 mg, 0.43 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL,  $CH_2Cl_2$ /methanol = 97/3,  $R_f = 0.26$ ) to give *ent*-48 (100 mg, 0.24 mmol, 85 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 131 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +21.0$  (3.1, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 16.1$  min, purity 99.7 %.

*Spectroscopic data of 48 and ent-48:*

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.80 (ddd,  $J = 12.6/8.2/5.6$  Hz, 1H, 4-H), 2.30 – 2.40 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 2.55 – 2.63 (m, 1H, 4-H), 3.49 (s, 2H,  $ArCH_2N$ ), 3.55 – 3.60 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.68 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.51 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, 2-H), 4.59 – 4.67 (m, 1H, 3-H), 4.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 5-H), 5.40 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, 3-OH), 7.33 – 7.38 (m, 2H, 3''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 5''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 7.48 – 7.54 (m, 4H, 3'-H<sub>4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl</sub>, 5'-H<sub>4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl</sub>, 2''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 6''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 7.54 – 7.59 (m, 2H, 2'-H<sub>4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl</sub>, 6'-H<sub>4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl</sub>);

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 42.4 (1C, C-4), 51.3 (1C,  $CO_2CH_3$ ), 53.1 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $ArCH_2N$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 72.1 (1C, C-3), 79.1 (1C, C-5), 81.3 (1C, C-2), 89.0 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.2 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.9 (1C, C-1''-4-(morpholinomethyl)phenyl), 121.1 (1C, C-4'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 126.7 (2C, C-2'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6'-4-[[4-

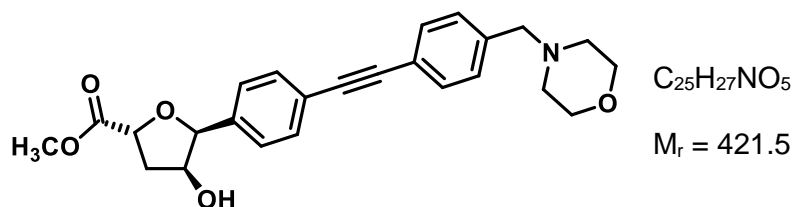
(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 129.1 (2C, C-3''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl, C-5''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 131.1 (2C, C<sub>arom.</sub>), 131.2 (2C, C<sub>arom.</sub>), 138.8 (1C, C-4''<sub>4</sub>-(morpholinomethyl)phenyl), 143.3 (1C, C-1'<sub>4</sub>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 170.1 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3479, 2934, 2860, 2804, 1739, 1519, 1439, 1349, 1308, 1288, 1223, 1113, 1096, 1065, 1043, 1008, 961, 913, 869, 831, 624, 577, 529;

**HRMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>: 422.1962, found: 422.1961.

### Synthesis of

#### Methyl (2*R*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxylate (**55**)



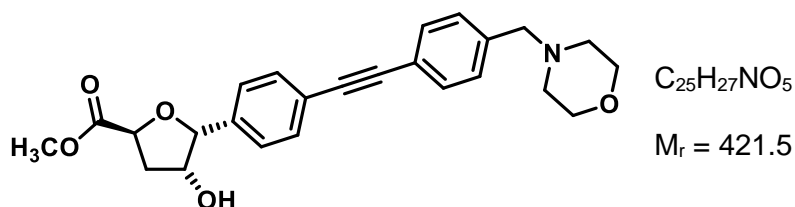
Under N<sub>2</sub> atmosphere, copper(I) iodide (11 mg, 0.058 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (35 mg, 0.030 mmol) and triethylamine (0.3 mL, 230 mg, 2.2 mmol) were added to a solution of **54** (110 mg, 0.32 mmol) in dry acetonitrile (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (130 mg, 0.64 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing$  = 3 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methanol = 97/3, R<sub>f</sub> = 0.31) to give **55** (82 mg, 0.19 mmol, 60 % yield) as colorless solid.

**m.p.**: 153 °C;

$[\alpha]_D^{20}$  = +92.8 (4.2, methanol);

**HPLC** (method 1): t<sub>R</sub> = 16.0 min, purity 99.7 %.

## Synthesis of

**Methyl (2*S*,4*R*,5*R*)-4-hydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxylate (*ent*-55)**

Under  $N_2$  atmosphere, copper(I) iodide (15 mg, 0.079 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (46 mg, 0.040 mmol) and triethylamine (0.4 mL, 300 mg, 3.0 mmol) were added to a solution of *ent*-54 (150 mg, 0.43 mmol) in dry acetonitrile (40 mL). Then a solution of 4-(morpholinomethyl)phenylacetylene (170 mg, 0.86 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min at ambient temperature. Afterwards, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography ( $\varnothing = 3$  cm,  $h = 15$  cm,  $V = 30$  mL,  $CH_2Cl_2$ /methanol = 97/3,  $R_f = 0.31$ ) to give *ent*-55 (96 mg, 0.23 mmol, 54 % yield) as colorless solid.

**m.p.:** 149 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -101.1$  (3.8, methanol);

**HPLC** (method 1):  $t_R = 15.9$  min, purity 99.3 %.

*Spectroscopic data of 55 and ent-55:*

**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.23 – 2.40 (m, 6H, 3-H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.49 (s, 2H,  $ArCH_2N$ ), 3.55 – 3.61 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.68 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.34 – 4.39 (m, 1H, 4-H), 4.81 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 2-H), 4.84 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, 4-OH), 4.97 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, 5-H), 7.33 – 7.39 (m, 4H, 3''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 5''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 2'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 6'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 7.47 – 7.53 (m, 4H, 2''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 6''-4-(morpholinomethyl)phenyl, 3'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 5'-H<sub>4</sub>-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl);

**$^{13}C$  NMR** (151 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 39.3 (1C, C-3), 51.8 (1C,  $CO_2CH_3$ ), 53.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $ArCH_2N$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 72.1 (1C, C-4), 75.1 (1C, C-2), 85.0 (1C, C-5), 89.0 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.3 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.86 (1C,  $C_{arom.}$ ), 120.94 (1C,  $C_{arom.}$ ), 127.6 (2C, C-2'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6'-4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 129.2 (2C, C-3''-4-

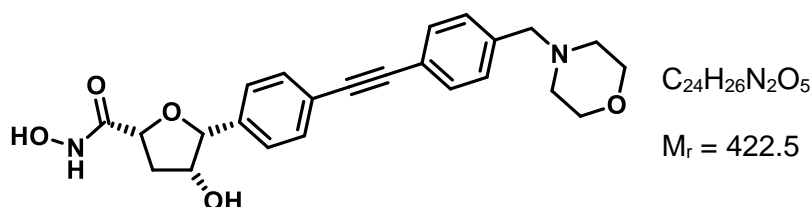
(morpholinomethyl)phenyl, C-5'' 4-(morpholinomethyl)phenyl), 130.5 (2C, C<sub>arom.</sub>), 131.2 (2C, C<sub>arom.</sub>), 138.69 (1C, C<sub>arom.</sub>), 138.74 (1C, C<sub>arom.</sub>), 173.4 (1C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3465, 2932, 2864, 2816, 1749, 1516, 1292, 1210, 1108, 1083, 1029, 1004, 865, 853, 839, 796, 761, 531;

**HRMS** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>: 422.1962, found: 422.1961.

*Synthesis of*

**(2*R*,4*R*,5*R*)-*N*,4-Dihydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (43)**



Under N<sub>2</sub> atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (1.3 g, 18 mmol) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (3.3 mL, 18 mmol) were added to a solution of **42** (75 mg, 0.18 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in H<sub>2</sub>O, Biotage® SNAP KP-C18-HS 12 g) to give **43** (19 mg, 0.045 mmol, 25 % yield) as colorless solid.

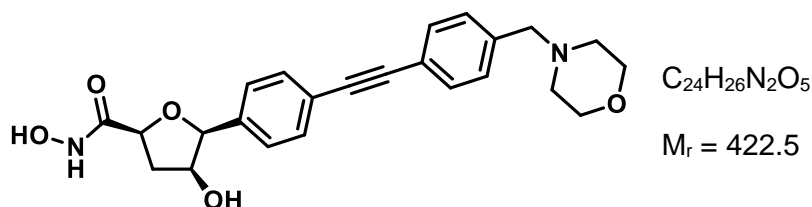
**TLC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methanol = 9/1): R<sub>f</sub> = 0.43;

**m.p.**: 175 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20}$  = -81.6 (3.8, methanol);

**HPLC** (method 2): t<sub>R</sub> = 12.3 min, purity 98.2 %.

## Synthesis of

**(2*S*,4*S*,5*S*)-*N*,4-Dihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (*ent*-43)**

Under  $N_2$  atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (0.61 g, 8.8 mmol) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (1.6 mL, 8.8 mmol) were added to a solution of *ent*-42 (36 mg, 0.085 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in  $H_2O$ , Biotage® SNAP KP-C18-HS 12 g) to give *ent*-43 (15 mg, 0.036 mmol, 42 % yield) as colorless solid.

**TLC** ( $CH_2Cl_2$ /methanol = 9/1):  $R_f = 0.43$ ;

**m.p.**: 173 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20} = +116.2$  (3.9, methanol);

**HPLC** (method 2):  $t_R = 12.3$  min, purity 98.4%.

**Spectroscopic data of 43 and ent-43:**

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.84 – 1.91 (m, 1H, 3-H), 2.30 – 2.44 (m, 5H,  $NCH_2CH_2O$ , 3-H (1H)), 3.49 (s, 2H,  $PhCH_2N$ ), 3.55 – 3.60 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 4.00 – 4.06 (m, 1H, 4-H), 4.28 – 4.34 (m, 1H, 2-H), 4.76 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, 5-H), 7.32 – 7.38 (m, 2H, 3''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , 5''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 7.39 – 7.46 (m, 4H, 2'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , 3'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , 5'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , 6'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 7.47 – 7.53 (m, 2H, 2''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , 6''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ );

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 39.1 (1C, C-3), 53.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $ArCH_2N$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 72.9 (1C, C-4), 77.8 (1C, C-2), 85.8 (1C, C-5), 88.7 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.6 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.3 (1C, C-4' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 121.1 (1C, C-1'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 128.0 (2C, C-2' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , C-6' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 129.2 (2C, C-3'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , C-5'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 130.2

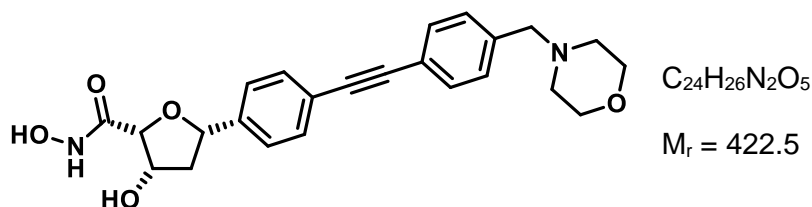
(2C, C-3'<sup>4</sup>-{4-(morpholinomethyl)phenyl}ethynyl}phenyl, C-5'<sup>4</sup>-{4-(morpholinomethyl)phenyl}ethynyl}phenyl), 131.2 (2C, C-2''<sup>4</sup>-  
(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sup>4</sup>-{4-(morpholinomethyl)phenyl}), 138.6 (1C, C-4''<sup>4</sup>-{4-(morpholinomethyl)phenyl}), 140.8 (1C, C-  
1'<sup>4</sup>-{4-(morpholinomethyl)phenyl}ethynyl}phenyl), 166.8 (1C, CO<sub>2</sub>NHOH);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3188, 2914, 2848, 2805, 1648, 1517, 1453, 1347, 1291, 1112, 1067, 1045, 1009, 913, 865, 830, 785, 622, 575, 515;

HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 423.1914, found: 423.1913.

### Synthesis of

#### (2R,3S,5S)-N,3-Dihydroxy-5-(4-{4-(morpholinomethyl)phenyl}ethynyl}phenyl)- tetrahydrofuran-2-carboxamide (49)



Under N<sub>2</sub> atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (310 mg, 4.5 mmol) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (0.8 mL, 4.5 mmol) were added to a solution of **48** (36 mg, 0.085 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in H<sub>2</sub>O, Biotage® SNAP KP-C18-HS 12 g) to give **49** (14 mg, 0.033 mmol, 39 % yield) as colorless solid.

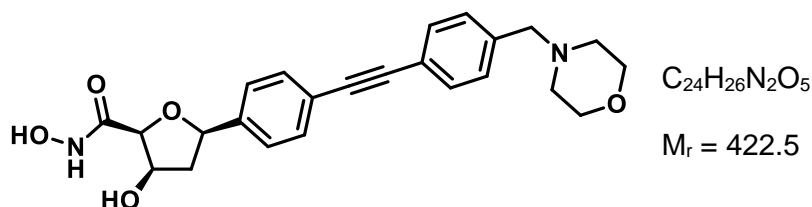
TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methanol = 9/1): R<sub>f</sub> = 0.37;

m.p.: 160 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20}$  = -55.4 (3.3, DMSO);

HPLC (method 2): t<sub>R</sub> = 12.4 min, purity 98.4 %.

## Synthesis of

**(2*S*,3*R*,5*R*)-*N*,3-Dihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl)-tetrahydrofuran-2-carboxamide (*ent*-49)**

Under  $N_2$  atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (560 mg, 8.1 mmol) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (1.5 mL, 8.1 mmol) were added to a solution of *ent*-48 (34 mg, 0.081 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in  $H_2O$ , Biotage® SNAP KP-C18-HS 12 g) to give *ent*-49 (17 mg, 0.040 mmol, 50 % yield) as colorless solid.

**TLC** ( $CH_2Cl_2$ /methanol = 9/1):  $R_f = 0.37$ ;

**m.p.**: 171 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20} = +60.6$  (3.5, DMSO- $d_6$ );

**HPLC** (method 2):  $t_R = 12.4$  min, purity 96.6%.

*Spectroscopic data of 49 and ent-49:*

**$^1H$  NMR** (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.74 (ddd,  $J = 12.9/5.3/1.7$  Hz, 1H, 4-H), 2.32 – 2.38 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 2.44 – 2.50 (m, 1H, 4-H), 3.49 (s, 2H,  $PhCH_2N$ ), 3.55 – 3.60 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.83 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, 2-H), 4.25 – 4.28 (m, 1H, 3-H), 4.87 (dd,  $J = 9.1/5.3$  Hz, 1H, 5-H), 7.33 – 7.37 (m, 2H, 3''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , 5''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 7.45 – 7.48 (m, 2H, 3'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , 5'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 7.49 – 7.54 (m, 4H, 2'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , 6'- $H_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , 2''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , 6''- $H_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ );

**$^{13}C$  NMR** (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 44.0 (1C, C-4), 53.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $ArCH_2N$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 72.9 (1C, C-3), 78.2 (1C, C-5), 80.3 (1C, C-2), 88.8 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.4 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.5 (1C, C-4' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 121.0 (1C, C-1'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 126.9 (2C, C-2' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ , C-6' $_{4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl}$ ), 129.1 (2C, C-3'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ , C-5'' $_{4-(morpholinomethyl)phenyl}$ ), 130.9



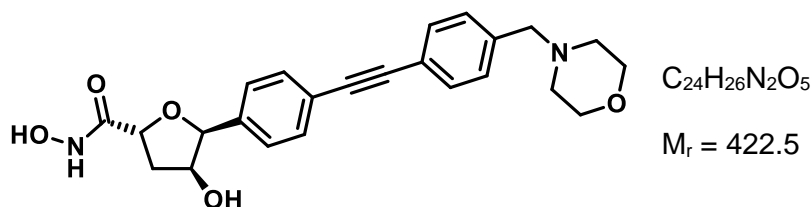
(2C, C-3'<sup>4</sup>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl, C-5'<sup>4</sup>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 131.2 (2C, C-2''<sup>4</sup>-  
(morpholinomethyl)phenyl, C-6''<sup>4</sup>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 138.7 (1C, C-4''<sup>4</sup>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 145.4 (1C, C-  
1'<sup>4</sup>-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl), 164.7 (1C, CO<sub>2</sub>NHOH);

IR (neat):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2855, 2805, 1633, 1517, 1454, 1349, 1333, 1290, 1114, 1070, 1007, 913, 865, 825, 793, 572, 530;

HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 423.1914, found: 423.1914.

### Synthesis of

#### (2*R*,4*S*,5*S*)-*N*,4-Dihydroxy-5-(4-{[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl}phenyl)- tetrahydrofuran-2-carboxamide (**56**)



Under N<sub>2</sub> atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (220 mg, 3.1 mmol) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (0.6 mL, 3.1 mmol) were added to a solution of **55** (13 mg, 0.031 mmol) in dry methanol (10 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in H<sub>2</sub>O, Biotage<sup>®</sup> SNAP KP-C18-HS 12 g) to give **56** (6 mg, 0.014 mmol, 46 % yield) as colorless solid.

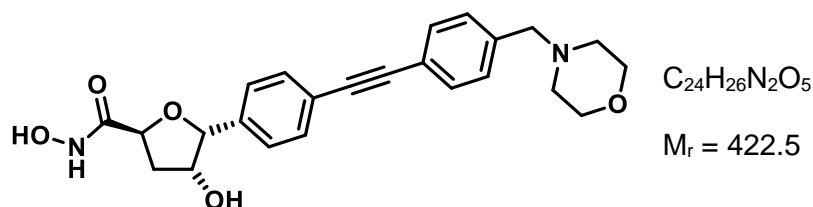
TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methanol = 9/1): R<sub>f</sub> = 0.43;

m.p.: 126 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20}$  = +92.6 (3.3, methanol);

HPLC (method 2): t<sub>R</sub> = 11.9 min, purity 99.4 %.

## Synthesis of

**(2*S*,4*R*,5*R*)-*N*,4-Dihydroxy-5-(4-[[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide (*ent*-56)**

Under  $N_2$  atmosphere, hydroxylamine hydrochloride (1.3 g, 18 mmol) and a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (3.3 mL, 18 mmol) were added to a solution of *ent*-55 (75 mg, 0.18 mmol) in dry methanol (20 mL) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo*, the residue was purified by automatic flash column chromatography (5 % → 100 % ACN in  $H_2O$ , Biotage® SNAP KP-C18-HS 12 g) to give *ent*-56 (42 mg, 0.099 mmol, 56 % yield) as colorless solid.

**TLC** ( $CH_2Cl_2$ /methanol = 9/1):  $R_f = 0.43$ ;

**m.p.**: 130 °C (decomposition);

$[\alpha]_D^{20} = -75.8$  (4.0, methanol);

**HPLC** (method 2):  $t_R = 11.9$  min, purity 99.1 %.

*Spectroscopic data of 56 and ent-56:*

**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.14 – 2.26 (m, 2H, 3-H), 2.30 – 2.40 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.49 (s, 2H,  $PhCH_2N$ ), 3.54 – 3.60 (m, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 4.34 – 4.39 (m, 1H, 4-H), 4.59 (dd,  $J = 8.6/7.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.00 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, 5-H), 7.31 – 7.39 (m, 4H, 2'- $H_{4-}$ [[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 6'- $H_{4-}$ [[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 3''- $H_{4-}$ (morpholinomethyl)phenyl, 5''- $H_{4-}$ (morpholinomethyl)phenyl), 7.44 – 7.52 (m, 4H, 3'- $H_{4-}$ [[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 5'- $H_{4-}$ [[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, 2''- $H_{4-}$ (morpholinomethyl)phenyl, 6''- $H_{4-}$ (morpholinomethyl)phenyl);

**$^{13}C$  NMR** (151 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 39.6 (1C, C-3), 53.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 62.0 (1C,  $ArCH_2N$ ), 66.2 (2C,  $NCH_2CH_2O$ ), 72.3 (1C, C-4), 75.7 (1C, C-2), 85.0 (1C, C-5), 88.9 (1C,  $C\equiv C$ ), 89.4 (1C,  $C\equiv C$ ), 120.7 (1C,  $C_{arom.}$ ), 121.0 (1C,  $C_{arom.}$ ), 127.6 (2C, C-2' $_{4-}$ [[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl, C-6' $_{4-}$ [[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 129.2 (2C, C-3'' $_{4-}$ (morpholinomethyl)phenyl, C-5'' $_{4-}$ (morpholinomethyl)phenyl), 130.5 (2C,  $C_{arom.}$ ), 131.2 (2C,  $C_{arom.}$ ), 138.7 (1C, C-4'' $_{4-}$ (morpholinomethyl)phenyl), 139.3 (1C, C-1' $_{4-}$ [[4-(morpholinomethyl)phenyl]ethynyl]phenyl), 168.7 (1C,  $CO_2NHOH$ );

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3316, 3217, 2831, 1668, 1519, 1456, 1435, 1107, 1065, 1033, 1000, 894, 862, 786, 676, 574, 524;

**HRMS** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ : 423.1914, found: 423.1914.

## 7.3 Biological evaluation

### 7.3.1 Disc diffusion assay

The antibiotic activity of the synthesized inhibitors was determined by agar disc diffusion assays. Liquid cultures of *E. coli* BL21 (DE3) and the defective strain *E. coli* D22<sup>147</sup> were grown overnight in LB broth<sup>150</sup> at 37 °C, 200 rpm; 150 mL of an overnight cell suspension were spread evenly onto LB agar petri dishes; 15 mL of each compound (10 mm in DMSO) were applied onto circular filter paper ( $\varnothing = 6$  mm, Whatman<sup>TM</sup>, GE Healthcare). Pure DMSO, serving as a negative and CHIR-090, serving as a positive control were also spotted. The petri dishes were incubated overnight at 37 °C and the diameter of the zone of growth inhibition was measured for each compound.

### 7.3.2 Minimum inhibitory concentration (MIC)

The MIC values of the compounds were determined by means of the microdilution method using 96-well plates.

To determine the MIC values against *E. coli* BL21 (DE3) and *E. coli* D22, the bacteria were grown overnight in LB at 37 °C and 200 rpm. The overnight suspension was diluted 1:1000 in fresh LB. 10  $\mu$ L of a twofold dilution series of the compounds in DMSO and 90  $\mu$ L of LB were dispensed to each well of a 96-well plate. Then, 100  $\mu$ L of the inoculated medium were added, resulting in  $5 \cdot 10^5$  cfu $\cdot$ mL<sup>-1</sup> and a final concentration range of the test compounds between 64  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup> and 0.25  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup>. The plates were incubated for 20 h at 37 °C. The MIC was defined as the lowest concentration of the compounds that prevented visible growth after incubation. Each assay was performed at least three times on separate days.

To determine the MIC values against *E. coli* C600, *E. coli* C600-R7 ( $\Delta$ *tolC*), *E. coli* WT, *E. coli* WT-II ( $\Delta$ *marR175*) and *E. coli* ATCC 25922 the bacteria were grown overnight in LB at 37 °C and 200 rpm. The overnight suspension was diluted with sterile saline (0.9 % NaCl) to yield a suspension visually equivalent to a 0.5 McFarland standard. This initial inoculum was at first diluted 1:10 with sterile saline and subsequently 1:10 with Müller-Hinton broth (MHB). 50  $\mu$ L of the prepared inoculum were then dispensed to each well of a 96-well plate. 50  $\mu$ L of a two-fold dilution series of the compounds in MHB (ranging from 256  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup> to 0.125  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup>) were finally added, resulting in final concentrations ranging from 128  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup> to 0.063  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup>. The plates were then incubated overnight at 37 °C. The MIC was defined as the lowest concentration of the compounds that prevented visible growth after incubation.

To determine the MIC against *E. coli* ATCC 25922 and *P. aeruginosa* ATCC 27853 in the presence/absence of the efflux pump inhibitor PA $\beta$ N, the bacteria were grown overnight on a LB-agar plate. The next day, one single colony was diluted with sterile saline to yield a

suspension visually equivalent to a 0.5 McFarland standard. This initial inoculum was consecutively diluted 1:10 with MHB twice. 25  $\mu\text{L}$  of a two-fold dilution series of the compounds in MHB (ranging from 512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  to 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) were dispensed to each well of a 96-well plate. Then, 25  $\mu\text{L}$  MHB or 25  $\mu\text{L}$  PA $\beta$ N (256  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  in MHB) were added, respectively. Finally, 50  $\mu\text{L}$  of the prepared inoculum were added, resulting in  $5 \cdot 10^5$  cfu $\cdot\text{mL}^{-1}$ , a final concentration range of the test compounds between 128  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  and 0.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , and, in case the efflux pump inhibitor was present, a PA $\beta$ N concentration of 64  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . The plates were incubated for 18 h at 37 °C. The MIC was defined as the lowest concentration of the compounds that prevented visible growth after incubation.

### 7.3.3 LpxC assay

#### Protein expression

The expression of LpxCC63A was performed essentially as previously described<sup>163</sup>. The C63A mutation lowers the undesired influence of the Zn<sup>2+</sup>-concentration on the enzymatic activity.

The plasmid pETEcLpxCC63A, which was kindly provided by Carol Fierke<sup>153</sup>, was transformed into *E. coli* BL21 (DE3) cells. The overnight culture was prepared by growing a single colony in 50 mL LB supplemented with carbenicillin (0.1 mM) and glucose (0.5 %) at 37 °C and 200 rpm. The next day, 4 mL of this culture were used to inoculate 400 mL of fresh LB, containing carbenicillin (0.1 mM) and glucose (0.5 %). After reaching an OD<sub>600</sub> of 0.6 – 0.8, the culture was cooled to 30 °C and induced with IPTG (1 mM) and ZnCl<sub>2</sub> (100  $\mu\text{M}$ ). After being grown for additional 4 h at 30 °C, the cells were cooled on ice for 20 min and then harvested by centrifugation (4 °C, 5000 g, 30 min) and stored at -20 °C.

#### Protein purification

Unless otherwise specified, all steps were carried out at 4 °C.

The harvested cells were thawed on ice and resuspended in 50 mL anion exchange (AEX)-buffer (25 mM Hepes, 2 mM DTT, pH = 6.0), containing benzamidine (15  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) and PMSF (1 mM) as protease inhibitors. Afterwards, the cells were disrupted by sonication (6  $\times$  20 s). Then, the cellular debris were removed by centrifugation (4 °C, 5000 g, 90 min) and the supernatant was filtered (0.2  $\mu\text{m}$ ).

The cleared lysate was loaded onto a 20 mL-AEX-column (HiPrep Q HP 16/10, GE Healthcare) and eluted at a flow rate of 3.0 mL $\cdot\text{min}^{-1}$  using a linear sodium chloride gradient (0 M  $\rightarrow$  0.5 M) in AEX-buffer. The fractions containing LpxC were concentrated using molecular weight cut off (MWCO) spin columns (10 kDa), loaded onto a 120 mL-size exclusion (SEC)-column (HiLoad

16/600 Superdex 200, GE Healthcare) and eluted at a flowrate of 1.0 mL·min<sup>-1</sup> in SEC-buffer (50 mM Bis/Tris, 150 mM NaCl, pH = 6.0). The presence of the enzyme during the purification progress was confirmed by sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) with Coomassie brilliant blue staining. The purified enzyme was quantified by use of a Nanodrop 2000C, diluted with SEC-buffer to 0.5 mg·mL<sup>-1</sup> and stored at -80 °C.

### Enzyme inhibition assay

A fluorescence-based microplate assay for LpxC activity was performed as described by Clements *et al.*<sup>152</sup>. The wells in a black, non-binding, 96-well fluorescence microplate (Greiner Bio One, Frickenhausen) were filled with 93 µL of a 40 mM sodium morpholinoethanesulfonic acid buffer (pH = 6.0) containing 26.9 µM UDP-3-O-[(*R*)-3-hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamine, 80 µM dithiothreitol and 0.02 % Brij 35. To assay the inhibitors at final concentrations from 0.2 nM up to 200 µM, 2 µL of a respective dilution of the compounds in DMSO were added. After addition of 5 µL of a solution of purified LpxC (50 µg·mL<sup>-1</sup>) in assay buffer, the microplate was incubated for 30 min at 37 °C in a plate shaker. Then the biochemical reaction was stopped by adding 40 µL of 0.625 M sodium hydroxide. The reaction mixture was further incubated for 10 min and neutralized by adding 40 µL of 0.625 M acetic acid. The deacetylated product UDP-3-O-[(*R*)-3-hydroxymyristoyl]-glucosamine was converted into a fluorescent isoindole by adding 120 µL of 3 mM *o*-phthaldialdehyde-2-mercaptoethanol in 0.1 M borax<sup>164</sup> and detected by an LB 942 TriStar<sup>2</sup> S Multimode Reader (Berthold, Bad Wildbad) at 340 nm excitation and 460 nm emission wavelengths. The calculation of the IC<sub>50</sub> values was performed with the aid of the software GraphPad Prism, which were then converted into *K<sub>i</sub>* values using the Cheng–Prusoff equation. The *K<sub>M</sub>* value was calculated from the Lineweaver–Burk plot. To validate the test system, the IC<sub>50</sub> value of CHIR-090 was measured and was found to be comparable to the one in the literature<sup>152</sup>.

### Quantification of *ent-13* in subcellular compartments of *E. coli*

Compound *ent-13* was quantified using a previously described protocol for strain cultivation, incubation, and cellular fractionation<sup>156</sup>. For LC/MS/MS analysis, a sample volume of 1 µL was injected. LC separations were achieved with a YMC - Pack TMS 100 mm × 2.1 mm/S3-µm/ 12 nm column (YMC Europe, Dinslaken, Germany). A linear gradient using solvent A (H<sub>2</sub>O + 0.1 % formic acid) and solvent B (acetonitrile + 0.1 % formic acid) was applied from 1% B to 99% B within 8.5 min at a constant flow of 0.7 mL/min. The compound eluted at a retention time of 0.69 min. A MRM (multiple reaction monitoring) method was applied, which allowed for a sensitive detection of the compound of interest. The Q1/Q3 transition masses used for compound identification are given in the supporting information of the publication of Dreger *et*

*a*.<sup>120</sup>. The calibration curve was linear over a range of 0.4–100 ng/mL, with an  $r^2 = 0.9890$ , and can also be found in this supporting information<sup>120</sup>. The LOD in *E. coli* whole-cell matrix was found to be 39 pg/mL.

The reported data represent the average of two biological replicates performed on different days.

## 7.4 Computational methods

Computational studies were carried out using similar protocols as reported previously<sup>102, 165, 166</sup>. The crystal structure of *E. coli* LpxC in complex with inhibitor LPC-053 (fig. 1.5.7) was chosen for molecular docking due to similarity of the co-crystallized inhibitor to our synthesized compounds. The selected structure file with PDB ID 3PS3 was retrieved from the Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org))<sup>167</sup>. Protein was prepared using Protein Preparation Wizard from Schrödinger suite<sup>168</sup>. In this procedure hydrogen atoms and missing amino acid side chains were added. Solvent molecules were removed except two conserved water molecules: W1053 interacting with F192 and W1058 interacting with M61 and C63. Tautomeric states and protonation states were generated with PROPKA tool at pH 7.0. Minimization of complex was performed using OPLS3e force field converging heavy atoms to 0.30 Å<sup>169</sup>. Ligands were prepared using Ligprep from Schrödinger suite applying the OPLS3e force field. The neutral form of the ligands was used and 64 conformers per each ligand were generated using Confgen tool by performing force field minimization on output conformers.

Molecular docking was performed with Glide from Schrödinger suite. Grid files were generated with default settings (box size 10 x 10 x 10 Å). Metal constraint to the Zn<sup>2+</sup>-ion was used. T191 hydroxy group and C63 thiol group were assigned to allow rotation. Docking studies were run in standard precision (SP) mode with flexible ligand sampling and enhanced planarity of conjugated pi-groups. The docking protocol was validated by redocking the ligand extracted from the crystal structures and prepared with the same settings as the investigated molecules. The low RMSD value of the docking pose of redocked ligand in comparison to its binding mode observed in the crystal structure (0.32 Å) confirmed suitable docking settings. The docking results were analyzed and visualized using program MOE 2012.10.<sup>170</sup>. The LpxC inhibitor interaction energies were calculated after short complex minimization with tether on heavy atoms using the MM-GBSA method and AMBER94<sup>171</sup> force field (default distance dependent dielectric, implicit solvation model).



## 8 Literaturverzeichnis

1. Hutchings, M. I.; Truman, A. W., *et al.* Antibiotics: Past, present and future. *Current Opinion in Microbiology* **2019**, (51), 72-80.
2. Fleming, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology* **1929**, 3, (10), 226.
3. Ehrlich, P.; Bertheim, A. Über das salzsaure 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol und seine nächsten Verwandten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1912**, 1, (45), 756-766.
4. Gelpi, A.; Gilbertson, A., *et al.* Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology. *Sexually Transmitted Infections* **2015**, 1, (91), 68-69.
5. Christensen, S. B. Drugs that changed society: History and current status of the early antibiotics: Salvarsan, sulfonamides, and  $\beta$ -lactams. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2021**, 19, (26), 6057.
6. Lloyd, N. C.; Morgan, H. W., *et al.* The composition of Ehrlich's salvarsan: Resolution of a century-old debate. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 6, (44), 941-944.
7. Rheingold, A. L.; Sullivan, P. J. Crystal and molecular structure of hexaphenylcyclohexaarsine, *cyclo*-(AsPh)<sub>6</sub>. *Organometallics* **1983**, 2, (2), 327-331.
8. Otten, H. Domagk and the development of the sulphonamides. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **1986**, 6, (17), 689-690.
9. Abraham, E. P.; Chain, E., *et al.* Further observations on penicillin. *The Lancet* **1941**, 6155, (238), 177-189.
10. Hodgkin, D. C. The X-ray analysis of the structure of penicillin. *Advancement of Science* **1949**, 22, (6), 85-9.
11. Fazekas, I. G.; Dósa, A. Beiträge zum Mechanismus des Salvarsantodes. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* **1954**, 1, (198), 89-102.
12. Waksman, S. A.; Schatz, A., *et al.* Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2010**, 1, (1213), 112-124.
13. Schatz, A.; Bugle, E., *et al.* Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **1944**, 1, (55), 66-69.
14. Lemieux, R. U.; Wolfrom, M. L. The chemistry of streptomycin. *Advances in Carbohydrate Chemistry* **1948**, (3), 337-384.
15. Weinstein, M. J.; Luedemann, G. M., *et al.* Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora*. *Journal of Medicinal Chemistry* **1963**, 4, (6), 463-464.

16. Duggar, B. M. Aureomycin: A product of the continuing search for new antibiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1948**, 2, (51), 177-181.
17. McGuire, J. M. Ilotycin - a new antibiotic. *Antibiotics and Chemotherapy* **1952**, (6), 281-286.
18. Wiley, P. F.; Gerzon, K., *et al.* Erythromycin. Part X. Structure of erythromycin. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, 22, (79), 6062-6070.
19. Harris, D. R.; McGeachin, S. G., *et al.* The structure and stereochemistry of erythromycin A. *Tetrahedron Letters* **1965**, 11, (6), 679-685.
20. Lüttringhaus, A.; Gralheer, H. Über eine neue Art atropisomerer Verbindungen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1942**, 1, (550), 67-98.
21. Prelog, V.; Oppolzer, W. Ansamycine, eine neuartige Klasse von mikrobiellen Stoffwechselprodukten. *Helvetica Chimica Acta* **1973**, 7, (56), 2279-2287.
22. Sensi, P.; Margalith, P., *et al.* Rifomycin, a new antibiotic. *Il Farmaco* **1959**, (14), 146-147.
23. Prelog, V. Constitution of rifamycins. *Pure and Applied Chemistry* **1963**, 4, (7), 551-564.
24. Oppolzer, W.; Prelog, V., *et al.* Konstitution des Rifamycins B und verwandter Rifamycine. *Experientia* **1964**, 6, (20), 336-339.
25. Brufani, M.; Fedeli, W., *et al.* The X-ray analysis of the structure of rifamycin B. *Experientia* **1964**, 6, (20), 339-342.
26. McCormick, M. H. Vancomycin, a new antibiotic. Part I. Chemical and biologic properties. *Antibiotics Annual* **1956**, (3), 606-611.
27. Sheldrick, G. M.; Jones, P. G., *et al.* Structure of vancomycin and its complex with acetyl-D-alanyl-D-alanine. *Nature* **1978**, 5642, (271), 223-225.
28. Eliopoulos, G. M.; Willey, S., *et al.* In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1986**, 4, (30), 532-5.
29. Albers-Schönberg, G.; Arison, B. H., *et al.* Structure and absolute configuration of thienamycin. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 20, (100), 6491-6499.
30. Imada, A.; Kitano, K., *et al.* Sulfazecin and isosulfazecin, novel  $\beta$ -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature* **1981**, 5798, (289), 590-591.
31. Koyama, Y. A new antibiotic "colistin" produced by spore-forming soil bacteria. *Journal of Antibiotics* **1950**, (3), 457-458.

32. Suzuki, T.; Hayashi, K., *et al.* The chemical structure of polymyxin E: The identities of polymyxin E1 with colistin A and of polymyxin E2 with colistin B. *The Journal of Biochemistry* **1965**, 2, (57), 226-227.
33. Brotzu, G. Research on a new antibiotic. *Publications of the Cagliari Institute of Hygiene* **1948**, 5-19.
34. Florey, H. W. Antibiotic products of a versatile fungus *Annals of Internal Medicine* **1955**, 3, (43), 480-490.
35. Abraham, E. P.; Newton, G. G. F. The structure of cephalosporin C. *Biochemical Journal* **1961**, 2, (79), 377.
36. Palumbi, S. R. Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science* **2001**, 5536, (293), 1786-1790.
37. Cundliffe, E. How antibiotic-producing organisms avoid suicide. *Annual Review of Microbiology* **1989**, (43), 207-33.
38. D'Costa, V. M.; King, C. E., *et al.* Antibiotic resistance is ancient. *Nature* **2011**, 7365, (477), 457-461.
39. Mindlin, S. Z.; Soina, V. S., *et al.* Isolation of antibiotic resistance bacterial strains from East Siberia permafrost sediments. *Genetika (Генетика)* **2008**, 1, (44), 36-44.
40. Wright, G. D. The antibiotic resistome: The nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology* **2007**, 3, (5), 175-186.
41. D'Costa, V. M.; McGrann, K. M., *et al.* Sampling the antibiotic resistome. *Science* **2006**, 5759, (311), 374-7.
42. Forsberg, K. J.; Reyes, A., *et al.* The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* **2012**, 6098, (337), 1107-11.
43. Sommer, M. O. A.; Dantas, G., *et al.* Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* **2009**, 5944, (325), 1128-1131.
44. Umweltbundesamt (UBA) **Oktober 2018**: *Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen in der Umwelt. Hintergrund, Herausforderungen und Handlungsoptionen.*  
[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/181012\\_uba\\_hg\\_antibiotika\\_bf.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/181012_uba_hg_antibiotika_bf.pdf)
45. Alekshun, M. N.; Levy, S. B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell* **2007**, 6, (128), 1037-50.
46. De Oliveira, D. M. P.; Forde, B. M., *et al.* Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical Microbiology Reviews* **2020**, 3, (33), e00181-19.

47. Pal, C.; Bengtsson-Palme, J., *et al.* Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics* **2015**, *1*, (16), 1-14.
48. Blair, J. M. A.; Webber, M. A., *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology* **2015**, *1*, (13), 42-51.
49. Poulou, A.; Voulgari, E., *et al.* Outbreak caused by an ertapenem-resistant, CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 101 clone carrying an OmpK36 porin variant. *Journal of Clinical Microbiology* **2013**, *10*, (51), 3176-3182.
50. Piddock, L. J. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clinical Microbiology Reviews* **2006**, *2*, (19), 382-402.
51. Vaara, M.; Vaara, T., *et al.* Characterization of the lipopolysaccharide from the polymyxin-resistant *pmrA* mutants of *Salmonella typhimurium*. *FEBS Letters* **1981**, *1*, (129), 145-149.
52. Helander, I. M.; Kilpeläinen, I., *et al.* Increased substitution of phosphate groups in lipopolysaccharides and lipid A of the polymyxin-resistant *pmrA* mutants of *Salmonella typhimurium*: a <sup>31</sup>P-NMR study. *Molecular Microbiology* **1994**, *3*, (11), 481-487.
53. Zhou, Z.; Ribeiro, A. A., *et al.* Lipid A modifications in polymyxin-resistant *Salmonella typhimurium*: *pmrA*-dependent 4-amino-4-deoxy-L-arabinose and phosphoethanolamine incorporation. *Journal of Biological Chemistry* **2001**, *46*, (276), 43111-43121.
54. Raetz, C. R. H.; Reynolds, C. M., *et al.* Lipid A modification systems in Gram-negative bacteria. *Annual Review of Biochemistry* **2007**, (76), 295-329.
55. Moffatt, J. H.; Harper, M., *et al.* Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2010**, *12*, (54), 4971-4977.
56. Abraham, E. P.; Chain, E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Reviews of Infectious Diseases* **1988**, *4*, (10), 677-8.
57. Yigit, H.; Queenan, A. M., *et al.* Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2001**, *4*, (45), 1151-1161.
58. Poirel, L.; Héritier, C., *et al.* Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2004**, *1*, (48), 15-22.
59. Kumarasamy, K.; Toleman, M., *et al.* Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases* **2010**, (10), 597-602.
60. ECDC (European Centre for Prevention and Disease Control) **28.10.2019**: *Outbreak of carbapenemase-producing (NDM-1 and OXA-48) and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae ST307, north-east Germany, 2019.*

- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Klebsiella-pneumoniae-resistance-Germany-risk-assessment.pdf>
61. Hall-Stoodley, L.; Costerton, J. W., *et al.* Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology* **2004**, 2, (2), 95-108.
  62. Yan, J.; Bassler, B. L. Surviving as a community: Antibiotic tolerance and persistence in bacterial biofilms. *Cell Host Microbe* **2019**, 1, (26), 15-21.
  63. Fridman, O.; Goldberg, A., *et al.* Optimization of lag time underlies antibiotic tolerance in evolved bacterial populations. *Nature* **2014**, 7518, (513), 418-421.
  64. Levin-Reisman, I.; Ronin, I., *et al.* Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. *Science* **2017**, 6327, (355), 826-830.
  65. Cano, V.; March, C., *et al.* *Klebsiella pneumoniae* survives within macrophages by avoiding delivery to lysosomes. *Cellular Microbiology* **2015**, 11, (17), 1537-1560.
  66. Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (20.05.2017): G20 Gesundheitsministertreffen. Gemeinsam Pandemien verhindern. <https://www.g20germany.de/Content/DE/Artikel/2017/05/2017-05-19-g20-gesundheitsministertreffen.html>
  67. WHO (World Health Organisation) **2017**: *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)
  68. Cassini, A.; Högberg, L. D., *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases* **2019**, 1, (19), 56-66.
  69. ECDC (European Centre for Prevention and Disease Control) and WHO (World Health Organization) **2022**: *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe - 2020 data*. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>
  70. ECDC (European Centre for Prevention and Disease Control) **2020**: *Antimicrobial Consumption in EU/EEA - Annual Epidemiological Report*. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf>
  71. UK Government and Wellcome Trust **2016**: O'Neill, J. *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations*. [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
  72. Spellberg, B.; Powers, J. H., *et al.* Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. *Clinical Infectious Diseases* **2004**, 9, (38), 1279-1286.

73. Dheman, N.; Mahoney, N., *et al.* An analysis of antibacterial drug development trends in the United States, 1980-2019. *Clinical Infectious Diseases* **2021**, 11, (73), e4444-e4450.
74. Butler, M. S.; Gigante, V., *et al.* Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: Despite progress, more action is needed. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2022**, 3, (66), e01991-21.
75. Projan, S. J. Why is Big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Current Opinion in Microbiology* **2003**, 5, (6), 427-30.
76. Norrby, S. R.; Nord, C. E., *et al.* Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *The Lancet Infectious Diseases* **2005**, 2, (5), 115-9.
77. CARB-X (Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator) **2021: Annual Report 2020-2021.**  
[https://carb-x.org/wp-content/uploads/2021/10/CarbX\\_AR\\_20-21.pdf](https://carb-x.org/wp-content/uploads/2021/10/CarbX_AR_20-21.pdf)
78. Theuretzbacher, U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Current Opinion in Microbiology* **2017**, (39), 106-112.
79. Theuretzbacher, U.; Outterson, K., *et al.* The global preclinical antibacterial pipeline. *Nature Reviews Microbiology* **2019**, 5, (18), 275-285.
80. Silhavy, T. J.; Kahne, D., *et al.* The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **2010**, 5, (2), a000414.
81. Saha, S.; Lach, S. R., *et al.* Homeostasis of the Gram-negative cell envelope. *Current Opinion in Microbiology* **2021**, (61), 99-106.
82. Bertani, B.; Ruiz, N., *et al.* Function and biogenesis of lipopolysaccharides. *E. coli, Salmonella and the Enterobacterales* **2018**, 1, (8).
83. Steimle, A.; Autenrieth, I. B., *et al.* Structure and function: Lipid A modifications in commensals and pathogens. *International Journal of Medical Microbiology* **2016**, 5, (306), 290-301.
84. Raetz, C. R.; Whitfield, C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual Review of Biochemistry* **2002**, (71), 635-700.
85. WHO (World Health Organisation) **2020: Global report on the epidemiology and burden of sepsis.**  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334216/9789240010789-eng.pdf>
86. Fujita, K.; Takata, I., *et al.* TP0586532, a non-hydroxamate LpxC inhibitor, reduces LPS release and IL-6 production both *in vitro* and *in vivo*. *Nature The Journal of Antibiotics* **2022**, 3, (75), 136-145.

87. Anderson, M. S.; Bull, H. G., *et al.* UDP-*N*-acetylglucosamine acyltransferase of *Escherichia coli*. The first step of endotoxin biosynthesis is thermodynamically unfavorable. *Journal of Biological Chemistry* **1993**, *26*, (268), 19858-65.
88. Barb, A. W.; Zhou, P. Mechanism and inhibition of LpxC: An essential zinc-dependent deacetylase of bacterial lipid A synthesis. *Current Pharmaceutical Biotechnology* **2008**, *1*, (9), 9-15.
89. Coggins, B. E.; Li, X., *et al.* Structure of the LpxC deacetylase with a bound substrate-analog inhibitor. *Nature Structural & Molecular Biology* **2003**, *8*, (10), 645-651.
90. Dreger, A.; Hoff, K., *et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of deoxygenated C-glycosides as LpxC inhibitors. *Bioorganic Chemistry* **2021**, (117), 105403.
91. Hernick, M.; Gennadios, H. A., *et al.* UDP-3-O-[(*R*)-3-hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamine deacetylase functions through a general acid-base catalyst pair mechanism. *Journal of Biological Chemistry* **2005**, *17*, (280), 16969-78.
92. Barb, A. W.; Jiang, L., *et al.* Structure of the deacetylase LpxC bound to the antibiotic CHIR-090: Time-dependent inhibition and specificity in ligand binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2007**, *47*, (104), 18433-18438.
93. Liang, X.; Lee, C. J., *et al.* Syntheses, structures and antibiotic activities of LpxC inhibitors based on the diacetylene scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *2*, (19), 852-860.
94. Kalinin, D. V.; Holl, R. LpxC inhibitors: A patent review (2010-2016). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2017**, *11*, (27), 1227-1250.
95. Fujita, K.; Takata, I., *et al.* TP0586532, a non-hydroxamate LpxC inhibitor, has *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities against *Enterobacteriaceae*. *Nature The Journal of Antibiotics* **2021**, *2*, (75), 98-107.
96. Oddo, A.; Holl, R. Design and stereoselective synthesis of a C-aryl furanoside as a conformationally constrained CHIR-090 analogue. *Carbohydrate Research* **2012**, *359*, 59-64.
97. Müller, H.; Gabrielli, V., *et al.* Chiral pool synthesis and biological evaluation of C-furanosidic and acyclic LpxC inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *110*, 340-375.
98. Galster, M.; Löppenber, M., *et al.* Phenylethylene glycol-derived LpxC inhibitors with diverse Zn<sup>2+</sup>-binding groups. *Tetrahedron* **2019**, *4*, (75), 486-509.
99. Sasaki, S.; Taniguchi, Y., *et al.* Selective formation of stable triplexes including a TA or a CG interrupting site with new bicyclic nucleoside analogues (WNA). *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *2*, (126), 516-528.

100. Nagarapu, L.; Karnakanti, S., *et al.* Total synthesis of sapinofuranone A from D-ribose. *Tetrahedron* **2012**, *29*, (68), 5829-5832.
101. Omura, K.; Swern, D. Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. A preparative, steric and mechanistic study. *Tetrahedron* **1978**, *11*, (34), 1651-1660.
102. Dreger, A.; Kharwb, O., *et al.* Chiral pool synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of C-furanosidic LpxC inhibitors. *ChemMedChem* **2019**, *8*, (14), 871-886.
103. Shing, T. K. M.; Gillhouley, J. G. Enantiospecific synthesis of (+)-altholactone and its three stereoisomers. *Tetrahedron* **1994**, *29*, (50), 8685-8698.
104. Epp, J. B.; Widlanski, T. S. Facile preparation of nucleoside-5'-carboxylic acids. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *1*, (64), 293-295.
105. De Mico, A.; Margarita, R., *et al.* A versatile and highly selective hypervalent iodine (III)/2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-mediated oxidation of alcohols to carbonyl compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *20*, (62), 6974-6977.
106. Mittal, N.; Nisola, G. M., *et al.* Metal-free mild oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-diformylfuran. *Korean Journal of Chemical Engineering* **2014**, *8*, (31), 1362-1367.
107. Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews* **2007**, *3*, (107), 874-922.
108. Wang, X.; Song, Y., *et al.* Mechanistic insights into the copper-cocatalyzed Sonogashira cross-coupling reaction: Key role of an anion. *Organometallics* **2017**, *5*, (36), 1042-1048.
109. Müller, H. Chiral-Pool-Synthese und biologische Testung von C-furanosidischen und acyclischen LpxC-Inhibitoren sowie eines Hybrid-Antibiotikums. Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, **2015**.
110. Kartha, K. P. R. Iodine, a novel catalyst in carbohydrate reactions I. O-isopropylidination of carbohydrates. *Tetrahedron Letters* **1986**, *29*, (27), 3415-3416.
111. Biosynth-Carbosynth®. D-Mannose, L-Ribose. <https://www.carbosynth.com> (21.09.2022).
112. Jeong, L. S.; Jin, D. Z., *et al.* N<sup>6</sup>-Substituted D-4'-thioadenosine-5'-methyluronamides: Potent and selective agonists at the human A3 adenosine receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *18*, (46), 3775-3777.
113. Ireland, R. E.; Norbeck, D. W., *et al.* Convergent synthesis of polyether ionophore antibiotics: An approach to the synthesis of the monensin tetrahydropyran-bis(tetrahydrofuran) via the ester enolate Claisen rearrangement and reductive decarboxylation. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *11*, (107), 3285-3294.



114. Ješelnik, M.; Leban, I., *et al.* D-Gulonolactone as a synthon for L-noviose: First preparation of 4-O-demethyl-L-noviofuranose and related derivatives. *Organic Letters* **2003**, *15*, (5), 2651-2653.
115. Procopio, A.; Gaspari, M., *et al.* MW-assisted Er(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed mild cleavage of isopropylidene acetals in Tricky substrates. *Tetrahedron Letters* **2008**, *12*, (49), 1961-1964.
116. Echavarren, A. M.; Stille, J. K. Palladium-catalyzed coupling of aryl triflates with organostannanes. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, (109), 5478-5486.
117. Jenkinson, S. F.; Harris, T., *et al.* Oxetane *cis*- and *trans*  $\beta$ -amino-acid scaffolds from D-xylose by efficient S<sub>N</sub>2 reactions in oxetane rings: Methyl and hydroxymethyl analogues of the antibiotic oxetin, an oxetane  $\beta$ -amino-acid. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *17*, (15), 2667-2679.
118. Lucas, S. D.; Rauter, A. P., *et al.* Synthesis of 3-fluoro-oxetane  $\delta$ -amino acids. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2009**, *28*, (28), 431-446.
119. Zhang, H.; Liu, P. F., *et al.* Synthesis and absolute configuration assignment of albucidin: A late-stage reductive deiodination by visible light photocatalysis. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *13*, (14), 3482-3485.
120. Dreger, A.; Hoff, K., *et al.* Antibacterial activity of xylose-derived LpxC inhibitors – Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry* **2021**, (107), 104603.
121. Dess, D. B.; Martin, J. A. A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, (113), 7277-7287.
122. Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. Acceleration of the Dess-Martin oxidation by water. *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, (59), 7549-7552.
123. Front, S.; Almeida, S., *et al.* 4-*epi*-Isfagomine derivatives as pharmacological chaperones for the treatment of lysosomal diseases linked to  $\beta$ -galactosidase mutations: Improved synthesis and biological investigations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2018**, *26*, (26), 5462-5469.
124. Einhorn, J.; Einhorn, C., *et al.* Efficient and highly selective oxidation of primary alcohols to aldehydes by *N*-chlorosuccinimide mediated by oxoammonium salts. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, (61), 7452-7454.
125. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J., *et al.* OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography* **2009**, *42*, (42), 339-341.
126. Cremer, D.; Pople, J. A. General definition of ring puckering coordinates. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, (97), 1354-1358.

127. Spek, A. L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* **2009**, 2, (65), 148-155.
128. Altona, C.; Sundaralingam, M. Conformational analysis of the sugar ring in nucleosides and nucleotides. New description using the concept of pseudorotation. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, 23, (94), 8205-8212.
129. Prüß, D. Synthesis of C-furanosidic hydroxamic acids as LpxC inhibitors. Master thesis, UHH, Hamburg, **2017**.
130. Hesse, M.; Meier, H., *et al.* *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. 9. Auflage; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **2016**; 448 Seiten.
131. Haasnoot, C. A. G.; de Leeuw, F. A. A. M., *et al.* The relationship between proton-proton NMR coupling constants and substituent electronegativities—I: An empirical generalization of the Karplus equation. *Tetrahedron* **1980**, 19, (36), 2783-2792.
132. Wang, X.; Woods, R. J. Insights into furanose solution conformations: Beyond the two-state model. *Journal of Biomolecular NMR* **2016**, 4, (64), 291-305.
133. Wagner, D.; Verheyden, J. P. H., *et al.* Preparation and synthetic utility of some organotin derivatives of nucleosides. *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, 1, (39), 24-30.
134. Martinelli, M. J.; Nayyar, N. K., *et al.* Dibutyltin oxide catalyzed selective sulfonylation of  $\alpha$ -chelatable primary alcohols. *Organic Letters* **1999**, 3, (1), 447-450.
135. Hansske, F.; Robins, M. J. A deoxygenative [1,2]-hydride shift rearrangement converting cyclic *cis*-diol monotosylates to inverted secondary alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 22, (105), 6736-6737.
136. Mancini, R. S.; Lee, J. B., *et al.* Boronic esters as protective groups in carbohydrate chemistry: Processes for acylation, silylation and alkylation of glycoside-derived boronates. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, 1, (15), 132-143.
137. Ley, S.; Norman, J., *et al.* Tetrapropylammonium Perruthenate,  $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$ , TPAP: A catalytic oxidant for organic synthesis. *Synthesis* **1994**, 7, 639-666.
138. Schmidt, A. K. C.; Stark, C. B. W. TPAP-catalyzed direct oxidation of primary alcohols to carboxylic acids through stabilized aldehyde hydrates. *Organic Letters* **2011**, 16, (13), 4164-4167.
139. Corey, E. J.; Suggs, J. W. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. *Tetrahedron Letters* **1975**, 31, (16), 2647-2650.
140. Corey, E. J.; Wu, Y. J. Total synthesis of (+/-)-paeoniflorigenin and paeoniflorin. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 19, (115), 8871-8872.
141. Corey, E. J.; Schmidt, G. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in aprotic media. *Tetrahedron Letters* **1979**, 5, (20), 399-402.

142. Corey, E. J.; Trybulski, E. J., *et al.* Total synthesis of erythromycins. Stereoselective routes to intermediates corresponding to C1 to C9 and C10 to C13 fragments of erythronolide B. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *14*, (100), 4618-4620.
143. Collins, J. C.; Hess, W. W., *et al.* Dipyridine-chromium(VI)oxide oxidation of alcohols in dichloromethane. *Tetrahedron Letters* **1968**, *30*, (9), 3363-3366.
144. Ohloff, G.; Giersch, W. Conversion of vicinal diols into dicarbonyl compounds by manganese dioxide. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1973**, *5*, (12), 401-402.
145. van Amsterdam, L. J. P.; Lugtenburg, J. Total synthesis of a 10,14-sulphur-bridged 11-*cis*-retinal analogue: 6-Formyl-2-[4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)but-3-en-2-ylidene]-2*H*-thiopyran. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1982**, *16*, 946-947.
146. Salman, M.; Babu, S. J., *et al.* An efficient commercial process for the preparation of isotretinoin. *Organic Process Research & Development* **2005**, *3*, (9), 302-305.
147. Normark, S.; Boman, H. G., *et al.* Mutant of *Escherichia coli* with anomalous cell division and ability to decrease episomally and chromosomally mediated resistance to ampicillin and several other antibiotics. *Journal of Bacteriology* **1969**, *3*, (97), 1334-1342.
148. Grundström, T.; Normark, S., *et al.* Overproduction of outer membrane protein suppresses *envA*-induced hyperpermeability. *Journal of Bacteriology* **1980**, *3*, (144), 884-890.
149. Beall, B.; Lutkenhaus, J. Sequence analysis, transcriptional organization, and insertional mutagenesis of the *envA* gene of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology* **1987**, *12*, (169), 5408-5415.
150. Bertani, G. Studies on lysogenesis. *Journal of Bacteriology* **1951**, *3*, (62), 293-300.
151. Jackman, J. E.; Raetz, C. R., *et al.* UDP-3-O-[(*R*)-3-hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamine deacetylase of *Escherichia coli* is a zinc metalloenzyme. *Biochemistry* **1999**, *6*, (38), 1902-1911.
152. Clements, J. M.; Coignard, F., *et al.* Antibacterial activities and characterization of novel inhibitors of LpxC. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2002**, *6*, (46), 1793-1799.
153. Hernick, M.; Gattis, S. G., *et al.* Activation of *Escherichia coli* UDP-3-O-[(*R*)-3-hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamine deacetylase by Fe<sup>2+</sup> yields a more efficient enzyme with altered ligand affinity. *Biochemistry* **2010**, *10*, (49), 2246-2255.
154. Yılmaz, Ç.; Özcengiz, G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. *Biochemical Pharmacology* **2017**, (133), 43-62.
155. Schulte, A.; Heisig, P. In vitro activity of gemifloxacin and five other fluoroquinolones against defined isogenic mutants of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and








- Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2000**, 6, (46), 1037-1038.
156. Prochnow, H.; Fetz, V., *et al.* Subcellular quantification of uptake in Gram-negative bacteria. *Analytical Chemistry* **2019**, 3, (91), 1863-1872.
157. Richter, M. F.; Drown, B. S., *et al.* Predictive compound accumulation rules yield a broad-spectrum antibiotic. *Nature* **2017**, 7654, (545), 299-304.
158. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V., *et al.* NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 21, (62), 7512-7515.
159. Blessing, R. H. An empirical correction for absorption anisotropy. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* **1995**, 1, (51), 33-38.
160. Busing, W. R.; Levy, H. A. High-speed computation of the absorption correction for single-crystal diffraction measurements. *Acta Crystallographica* **1957**, 3, (10), 180-182.
161. Sheldrick, G. M. SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances* **2015**, 1, (71), 3-8.
162. Kharwb, O. Synthesis and biological evaluation of penturonic acid derivatives as LpxC inhibitors. Master thesis, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, **2016**.
163. Jackman, J. E.; Fierke, C. A., *et al.* Antibacterial agents that target lipid A biosynthesis in gram-negative bacteria: Inhibition of diverse UDP-3-O-[(*R*)-3-hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamine deacetylases by substrate analogs containing zinc binding motifs. *Journal of Biological Chemistry* **2000**, 15, (275), 11002-11009.
164. Roth, M. Fluorescence reaction for amino acids. *Analytical Chemistry* **1971**, 7, (43), 880-882.
165. Szermerski, M.; Melesina, J., *et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of benzyloxyacetohydroxamic acids as LpxC inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, 3, (22), 1016-1028.
166. Tangherlini, G.; Torregrossa, T., *et al.* Synthesis and biological evaluation of enantiomerically pure glyceric acid derivatives as LpxC inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2016**, 5, (24), 1032-1044.
167. Berman, H. M.; Westbrook, J., *et al.* The protein data bank. *Nucleic acids research* **2000**, 1, (28), 235-242.
168. Schrödinger Release 2019-1: Maestro, Protein Preparation Wizard, Prime, Epik, Ligprep, Confgen, Glide; Schrödinger LLC, New York, NY (USA). **2019**.
169. Harder, E.; Damm, W., *et al.* OPLS3: A force field providing broad coverage of drug-like small molecules and proteins. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2016**, 1, (12), 281-296.







170. Molecular Operating Environment (MOE), Chemical Computing Group 1010, Sherbooke St. West, Suite 910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7. **2019**.
171. Cornell, W. D.; Cieplak, P., *et al.* A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 5179-5197.

## 9 Anhang

### 9.1 Gefahrstoffverzeichnis



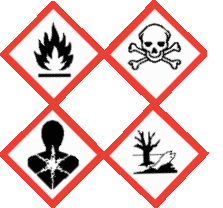



Substanz	GHS Piktogramme	Gefahrenhinweise H-Sätze	Sicherheitshinweise P-Sätze
Aceton		225-319-336-EUH066	210-233-240-241- 242-305+351+338
Acetonitril		225-302+312+332-319	210-280-301+312- 303+361+353- 304+340+312- 305+351+338
Ammoniumchlorid		302-319	264-270-280- 301+312- 305+351+338- 337+313
Ammonium- heptamolybdat- Tetrahydrat	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Benzaldehyd		302+332-315-319-335- 412	261-273-301+312- 302+352- 304+340+312- 305+351+338
4-Benzyloxy- brombenzol	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Bis(acetoxy)- iodbenzol (BAIB)	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Bortrifluorid- diethyletherat		226-302-314-330-372- 412	210-280- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338

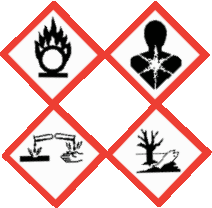






Substanz	GHS	Gefahrenhinweise	Sicherheitshinweise
	Piktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Brom		314-330-400	260-273-280- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
<i>tert</i> -Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCI)		314-335	261-271-280- 301+330+331- 303+361+353- 305+351+338
<i>n</i> -Butyllithium (1,6 M / 2,0 M / 2,5 M in <i>n</i> -Hexan)		225-250-260-304-314- 336-361f-411-EUH014	201-231+232-280- 301+330+331- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
Calciumhydroxid		315-318-335	261-264-271-280- 302+352- 305+351+338
Cer(IV)sulfat		314-410	260-273-280- 301+330+331- 303+361+353- 305+351+338
Chloroform-d <sub>1</sub> , Deuterochloroform		302-315-319-331-336- 351-361d-372	202-301+312- 302+352- 304+340+311- 305+351+338- 308+313
<i>N</i> -Chlorsuccinimid (NCS)		290-302-314-335-410	260-273-280- 301+312- 303+361+353- 305+351+338

Substanz	GHS Piktogramme	Gefahrenhinweise H-Sätze	Sicherheitshinweise P-Sätze
Cyclohexan		225-304-315-336-410	210-233-273- 301+310- 303+361+353-331
Dibutylzinnoxid		302-315-317-318-341- 360-370-372-411	273-280-301+312- 302+352- 305+351+338- 308+311
1,4-Diiodbenzol	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
<i>N,N</i> -Diisopropyl- ethylamin (DIPEA)		225-302-318-331-335- 411	210-273-280- 301+312- 304+340+311- 305+351+338
Dichlormethan		315-319-336-351	201-202-261- 302+352- 305+351+338- 308+313
<i>N,N</i> -Dimethyl- formamid		226-312+332-319-360D	210-280- 303+361+353- 304+340+312- 305+351+338
Dimethylsulfoxid	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Erbium(III)- trifluormethan- sulfonat (Erbiumtriflat)	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Ethylacetat		225-319-336	210-233-240-241- 242-305+351+338








Substanz	GHS	Gefahrenhinweise	Sicherheitshinweise
	Piktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Ethylenglycol		302-373	301+312+330-314
D-Gulono-γ-lacton	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
<i>n</i> -Hexan		225-304-315-336-316f- 373-411	201-210-273- 301+310- 303+361+353-331
Hydroxylamin- hydrochlorid		290-302+312-315-317- 319-351-373-400	273-280-301+312- 302+352+312- 305+351+338- 308+313
Kaliumcarbonat		315-319-335	261-264-271-280- 302+352- 305+351+338
Kaliumhydroxid		290-302-314	234-260-280- 301+312- 303+361+353- 305+351+338
Kupfer(I)iodid		302-315-317-318-410	273-280- 301+312+330- 302+352- 305+351+338+310
Lithiumtriethyl- borhydrid, Super-Hydride® (1 M in THF)		225-260-302-314-335- 351-EUH014-EUH019	210-231+232-280- 370+378-402+404- 403+235

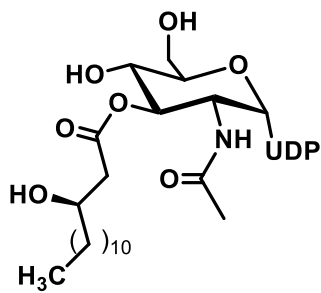
Substanz	GHS	Gefahrenhinweise	Sicherheitshinweise
	Piktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Methanol		225-301+311+331-370	210-233-280- 301+310- 303+361+353- 304+340+311
Methoxymethylchlorid		225-302+312-330-350	201-210-280- 301+312- 303+361+353- 304+340+310
Methyliodid		226-301+331-312-315- 319-335-351-410	210-273-280- 301+310- 303+361+353- 304+340+310
N-Methylmorpholinoxid (NMO)		228-272-361f	202-210-220-240- 241-308+313
Natriumchlorid	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Natriumhydrid (60 % in Paraffin)		228-260-290-314	210-231+232-260- 280-303+361+353- 305+351+338
Natriumhydrogencarbonat	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Natriummethanolat		228-251-290-302-314	210-235-260-280- 303+361+353- 305+351+338

Substanz	GHS Piktogramme	Gefahrenhinweise H-Sätze	Sicherheitshinweise P-Sätze
Natriumperodat		271-314-372-410	210-260-273-280- 303+361+353- 305+351+338
Natriumsulfat	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Natriumthiosulfat	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Oxalylchlorid		260-301+331-314- EUH014-EUH029- EUH071	223-231+232-280- 303+361+353- 304+340+312- 305+351+338
Palladium/Kohle		315-319	305+351+338
Petrolether 50-70		225-304-315-336-361f- 373-411	201-210-273- 301+310- 303+361+353-331
D- und L-Ribose	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Salzsäure (37 %)		290-314-335	234-261-271-280- 303+361+353- 305+351+338
Schwefelsäure (95 %)		290-314	234-280- 301+330+331- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
Silbernitrat		272-290-314-410	210-260-273-280- 303+361+353- 305+351+338
D-Sorbitol	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		

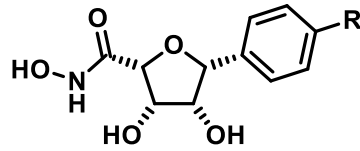
Substanz	GHS Piktogramme	Gefahrenhinweise H-Sätze	Sicherheitshinweise P-Sätze
Tetrabutyl- ammoniumfluorid (TBAF)		314	260-280- 301+330+331- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
Tetrahydrofuran		225-302-319-335-336- 351-EUH019	201-202-210- 301+312- 305+351+338- 308+313
Tetrakis(triphenyl- phosphin)- palladium(0)		302	264-270-301+312-501
2,2,6,6-Tetra- methylpiperidin-1- oxyl (TEMPO)		314-412	260-273-280- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
Tetrapropyl- ammonium- perruthenat (TPAP)	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
<i>p</i> -Toluensulfon- säure		290-314-335-412	234-260-273-280- 303+361+353- 305+351+338
<i>p</i> -Toluensulfon- säurechlorid, Tosylchlorid		290-315-317-318	280-302+352- 305+351+338-310
1,1,1-Triacetoxy- 1,1-dihydro- 1,2-benz- iodoxol-3(1 <i>H</i> )-on (Dess-Martin- Periodinan, DMP)		272-315-319-335	210-220-261-264- 302+352- 305+351+338

Substanz	GHS	Gefahrenhinweise	Sicherheitshinweise
	Piktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Triethylamin		225-302-311+331-314-335	210-280-301+312-303+361+353-304+340+310-305+351+338
Triethylsilan		225-315-319-335	210-233-240-241-303+361+353-305+351+338
Trifluoressigsäure		314-332-412	273-280-301+330+331-305+351+338-308+310
Trifluormethan-sulfonsäure-anhydrid, Triflat-anhydrid (1 M in Dichlormethan)		272-314-335-336-351-EUH014	202-210-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338
Wasserstoff		220-280	210-377-381-403
D- und L-Xylose	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		

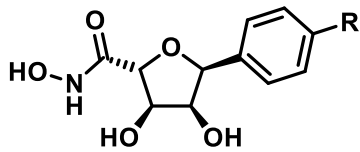
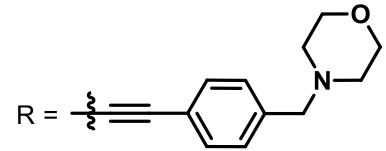
## 9.2 Formelverzeichnis



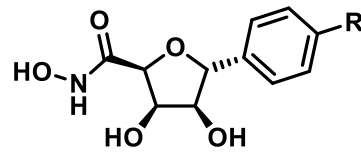
1



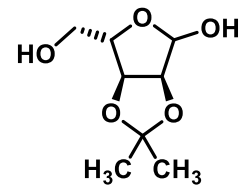
2



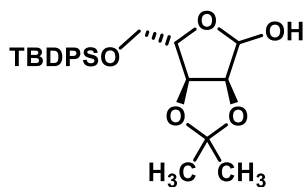
3



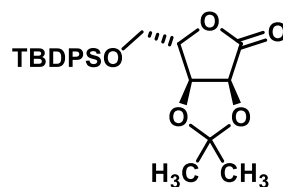
4



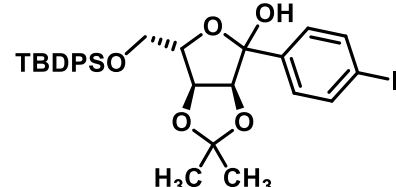
5



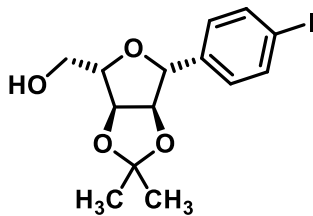
6



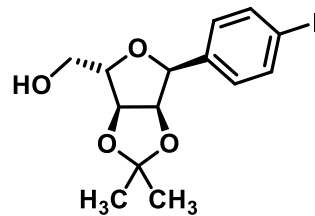
7



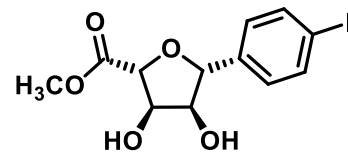
8



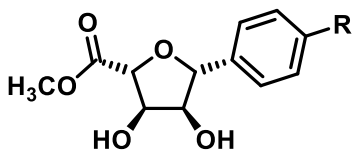
9



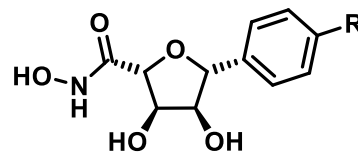
10



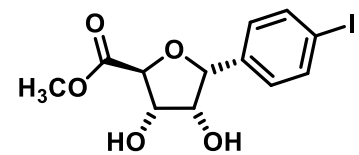
11



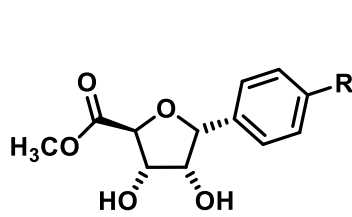
12



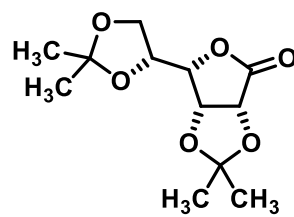
13



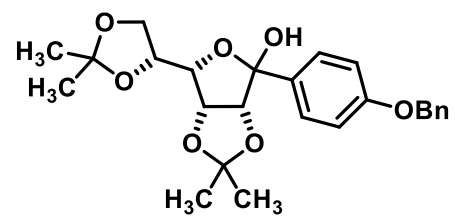
14



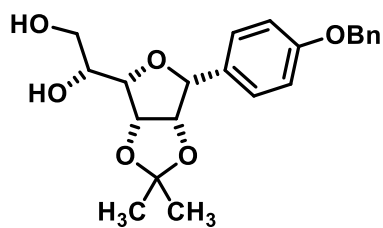
15



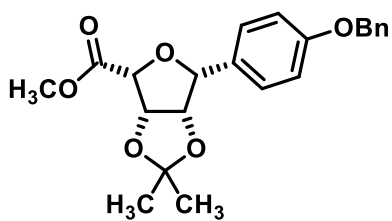
16



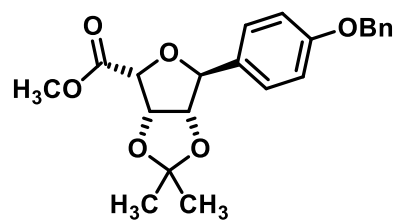
17



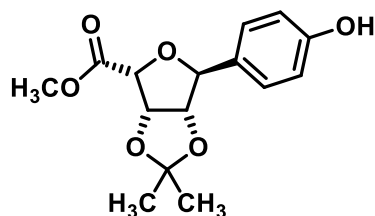
18



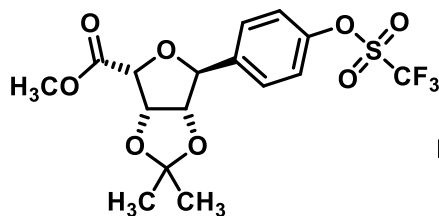
19



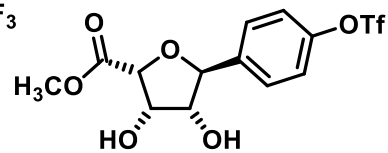
20



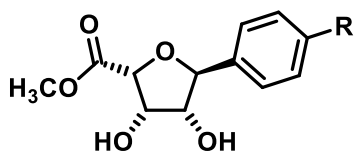
21



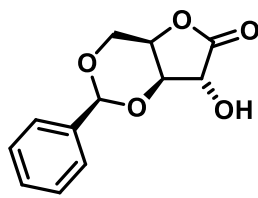
22



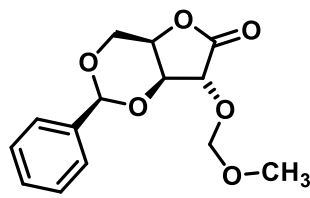
23



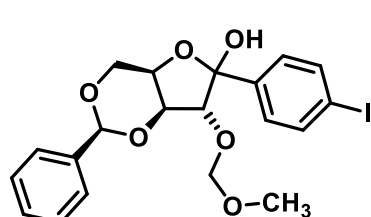
24



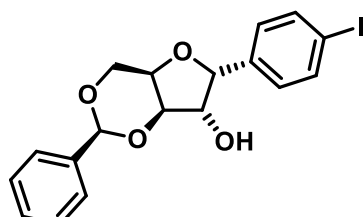
25



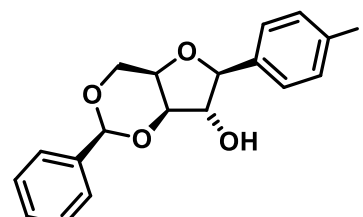
26



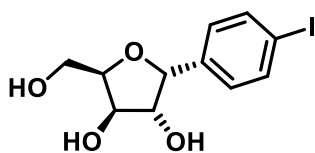
27



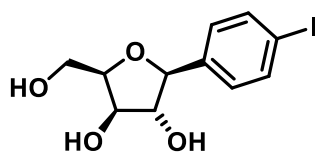
28



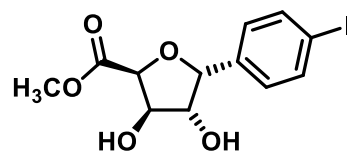
29



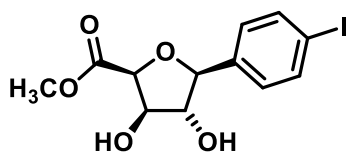
30



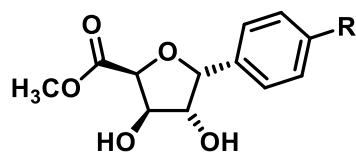
31



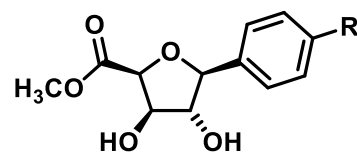
32



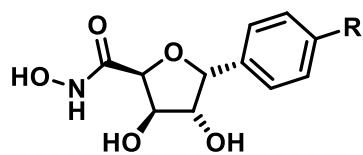
33



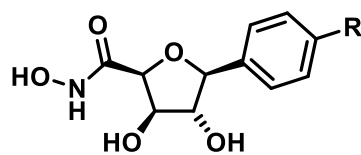
34



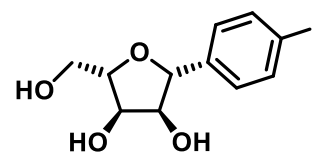
35



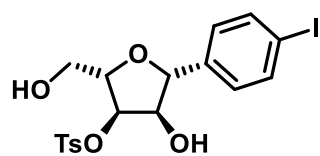
36



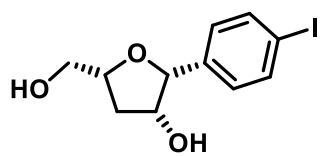
37



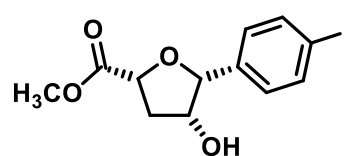
38



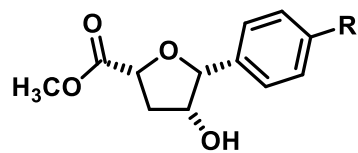
39



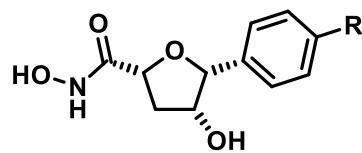
40



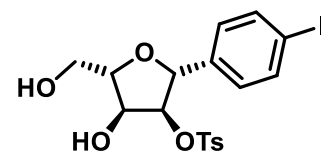
41



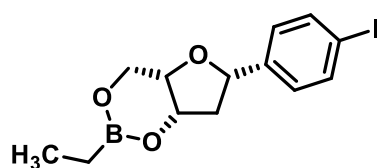
42



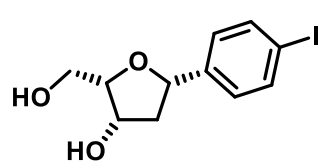
43



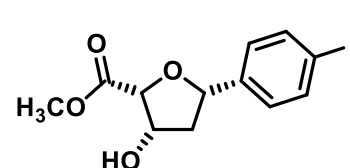
44



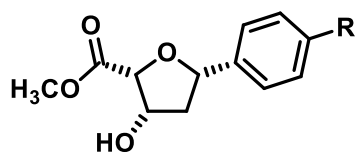
45



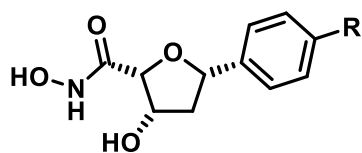
46



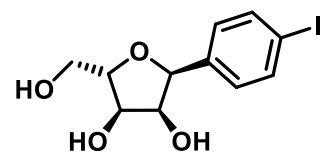
47



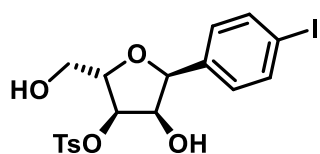
48



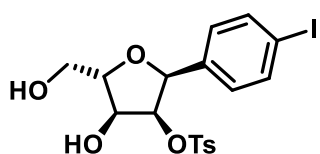
49



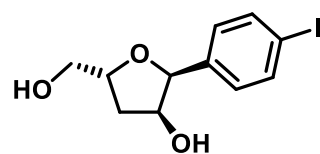
50



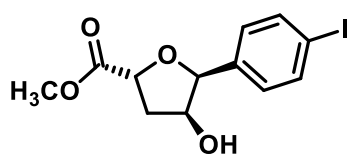
51



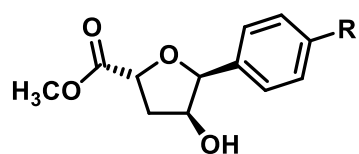
52



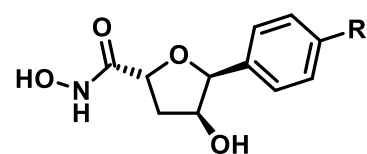
53



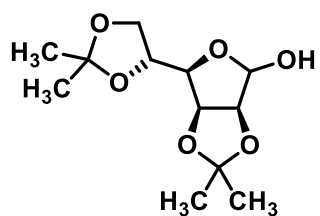
54



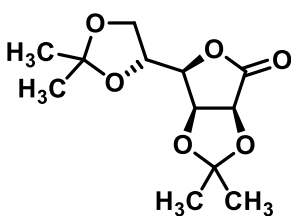
55



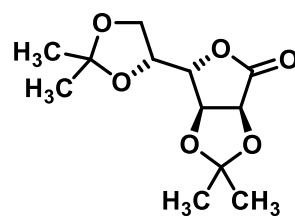
56



57

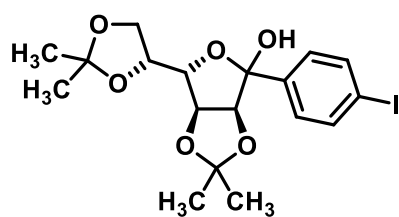


58

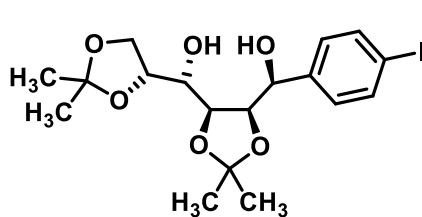


59

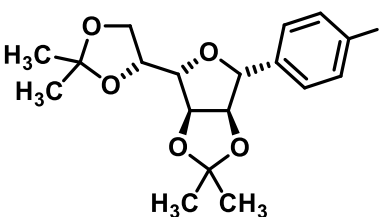




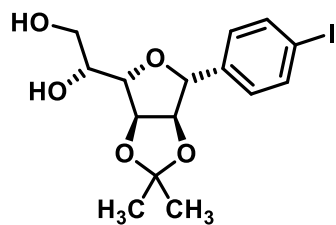
60



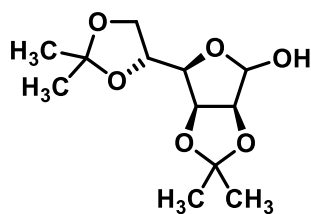
61



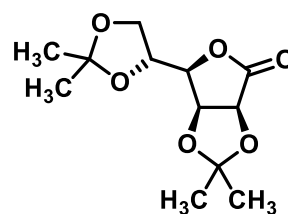
62



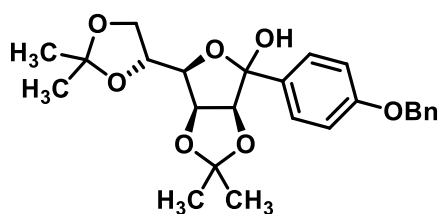
63



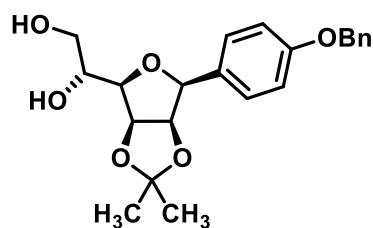
64



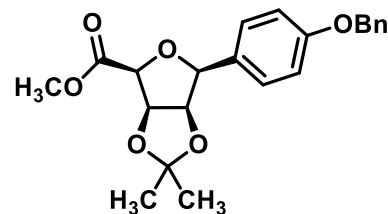
65



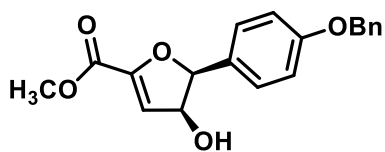
66



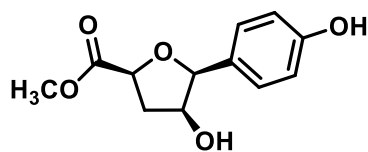
67



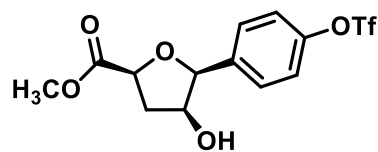
68



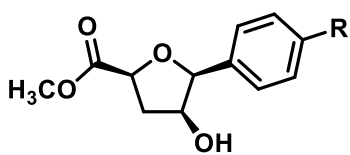
69



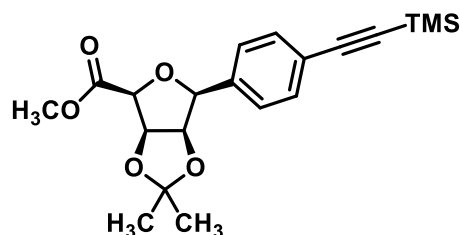
70



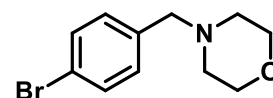
71



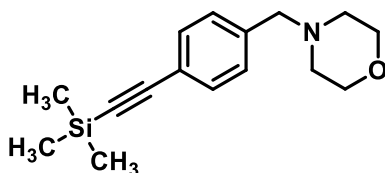
72



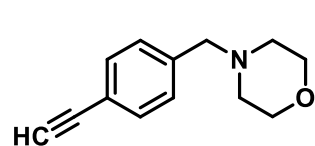
73



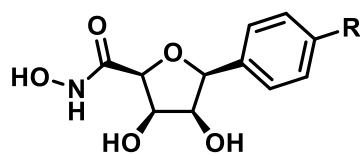
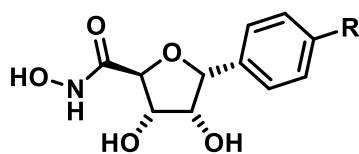
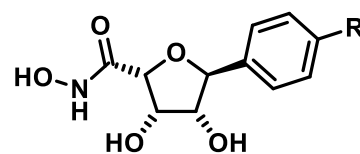
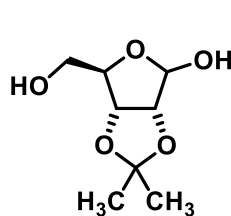
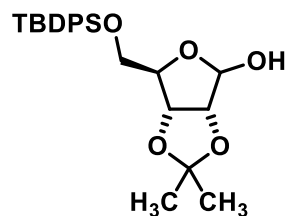
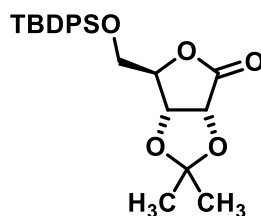
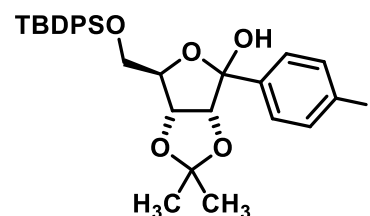
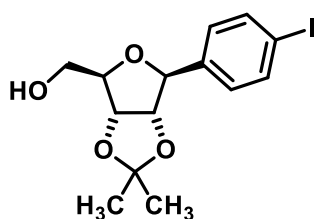
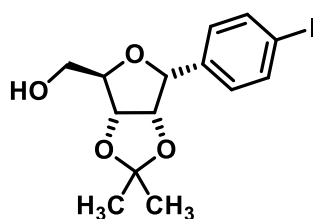
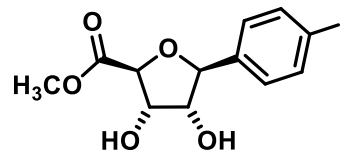
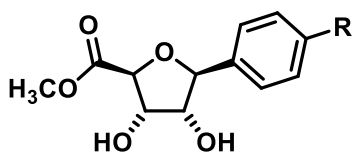
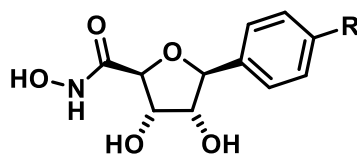
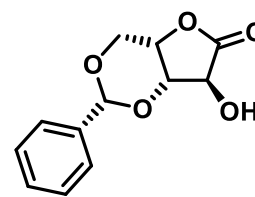
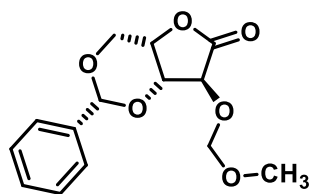
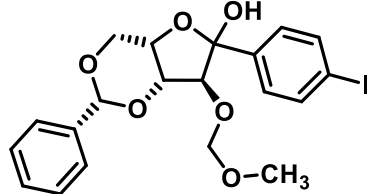
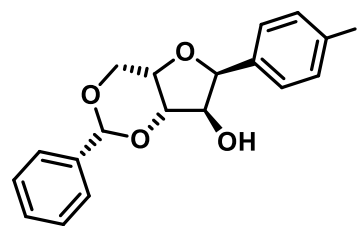
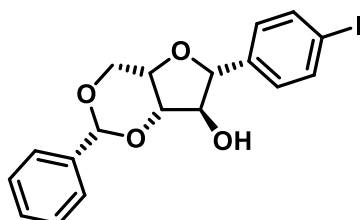
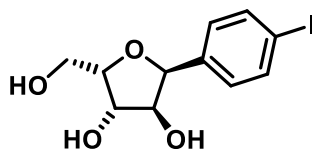
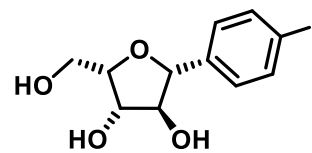
74

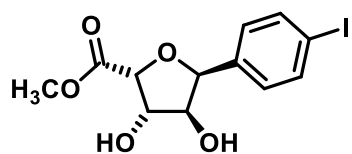
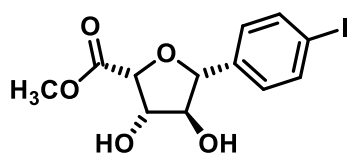
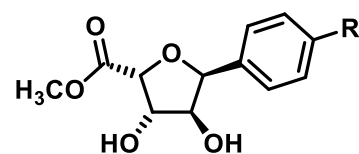
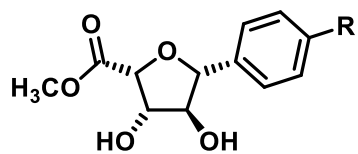
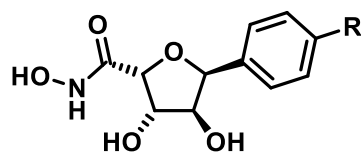
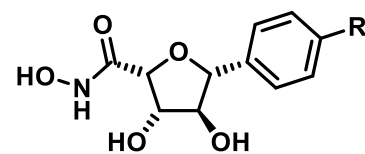
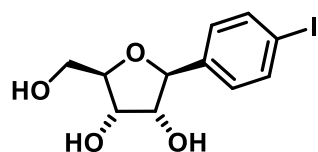
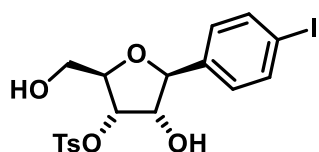
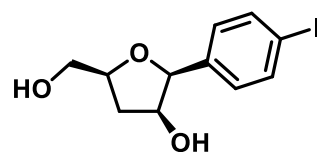
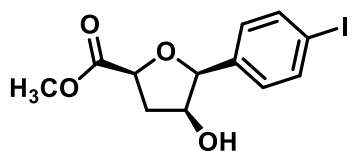
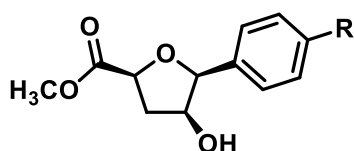
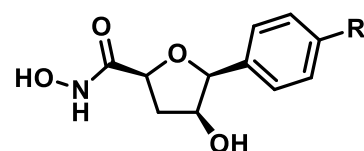
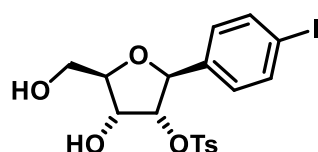
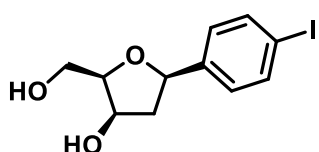
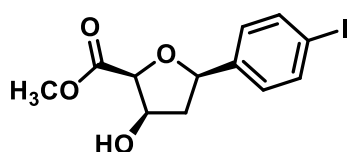
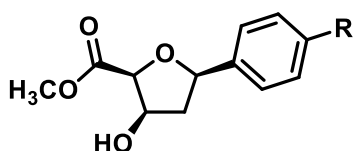
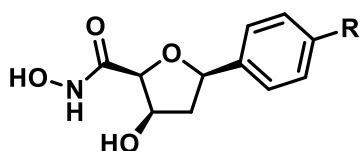
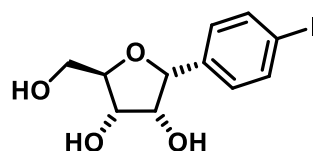
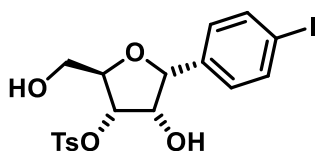
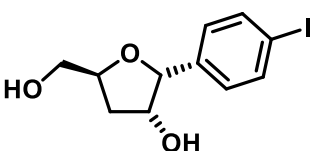
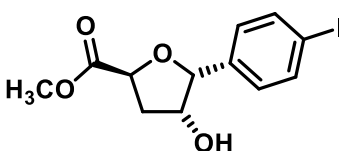
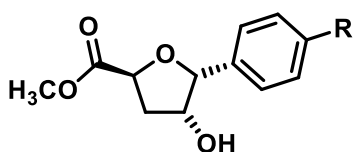
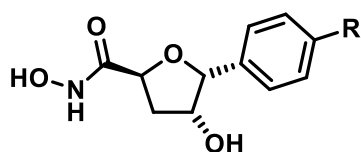


75



76

*ent-2**ent-3**ent-4**ent-5**ent-6**ent-7**ent-8**ent-9**ent-10**ent-11**ent-12**ent-13**ent-25**ent-26**ent-27**ent-28**ent-29**ent-30**ent-31*

*ent-32**ent-33**ent-34**ent-35**ent-36**ent-37**ent-38**ent-39**ent-40**ent-41**ent-42**ent-43**ent-44**ent-46**ent-47**ent-48**ent-49**ent-50**ent-51**ent-53**ent-54**ent-55**ent-56*

## Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Prof. Dr. Ralph Holl**, der es mir ermöglicht hat, dieses sehr interessante und bedeutende Thema wissenschaftlich zu erarbeiten. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite und hat maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Es war immer ein sehr effektives und schönes Teamplay gewesen.

Des Weiteren danke ich ganz herzlich dem Doktorvater meines Doktorvaters **Prof. Dr. Bernhard Wunsch**, der mich sehr freundlich in seinen Arbeitskreis am Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster aufgenommen und damit den Beginn dieser Arbeit katalysiert hat.

Ein großer Dank geht an das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung **DZIF** für die leider nur auf zweieinhalb Jahre begrenzte finanzielle Unterstützung dieses Forschungsthemas.

Ich danke sehr **Prof. Dr. Wolfgang Maison** und **Dr. Thomas Hackl** für den Beisitz an der Prüfungskommission.

Vielen Dank an **Prof. Dr. Chris Meier** für das Zweitgutachten zu dieser Dissertation. Vor allem jedoch für seine stete Hilfsbereitschaft, den Humor und die fachlichen Diskussionen, die man zur gleichen Zeit kombinieren konnte mit unvergesslich lustigen „AK Meier Weihnachtsfeiern“ und den ausgedehnten Boßel-Wanderungen mit seinem Arbeitskreis. Darunter glänzen Matthias Winkler (**Matze**) und Benedikt Ganter (**Bene**) besonders nicht nur als kompetente und hilfsbereite Kollegen, sondern auch als echte Freunde. Danke, Jungs! Danke genauso auch dem Vierten im Bunde **Nils Walter** (heute am Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Nuklearchemie), für die sehr schöne Zeit an der Uni Hamburg. Quadrupel-Power aus dem Synthese-Bunker!

Vom ganzen Herzen einen großen Dank *in memoriam* an einen großartigen Menschen und wissenschaftliches Vorbild **Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke**, der uns mit unserem AK sehr herzlich am Institut für Organische Chemie der Uni Hamburg aufgenommen und in vielen Dingen bedingungslos und schnell geholfen hat. Die fachlichen und soziopolitischen Diskussionen mit ihm habe ich immer genossen. Leider hat er es nicht mehr geschafft diese Arbeit, wie versprochen, zu begutachten. Ruhe in Frieden, Wittko.

Für die Möglichkeit, gemeinsam die Ergebnisse dieser Arbeit auszuwerten und zu publizieren, danke ich sehr den Arbeitsgruppen von **Prof. Dr. Wolfgang Sippl** (Institut für Pharmazeutische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg), **Prof. Dr. Mark Brönstrup** (Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig; Institut für Organische Chemie, Leibniz-Universität Hannover), **Prof. Dr. Peter Heisig** (Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg) und **Prof. Dr. Johannes Kirchmair** (Department für Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Wien).

Für die wertvolle und schnelle Unterstützung bei der praktischen Arbeit im Labor danke ich den Mitarbeitern der NMR-Spektroskopie (**Dr. Thomas Hackl, Thorsten Mix, Claudia Wontorra**), der Massenspektrometrie (**Dr. Maria Riedner, Dany Gellert, Gaby Graack**), der Röntgendiffraktometrie (**Dr. Frank Hoffmann, Dr. Timo Stein**), des IT-Service (**Hansi Ahrens, Sören Ziehe, Christian Schmidt**), des Chemikalienlagers (**Amir Reza Mohammad Zadeh**) und der Entsorgung (**Ali Yilmaz**).

Besonderer Dank auch an die Praktikantinnen **Michelle Vogts** und **Svea Türschmann** und die Praktikanten **Max Mikolajski, Max Schwenk, Michel Stefan** und **Ruben Figueira**, die mich bei meiner Synthese großartig unterstützt haben. Außerdem auch an meine Bachelorstudentinnen und –studenten **Michelle Vogts, Lisa Westfalen, Stefan Wimmer, Patrick Knäbe, Patricia Budimir** und **Laura Denni** für die schöne Arbeitsatmosphäre im Labor.

Weiterhin herzlichen Dank an meinen ersten Laborkollegen an der Uni Hamburg **David Prüß**, mit dem ich zusammen nicht nur das Labor aufgebaut, sondern auch eine sehr schöne und witzige Zeit mit wertvollem fachlichen und musikalischem Austausch hatte während seiner Masterarbeit in unserem Arbeitskreis. Danke, Dave!

Ein großer Dank geht auch an meine AK Kolleginnen und Kollegen **Oriana Agoglitta, Katharina Hoff, Sebastian Mielniczuk, Timo Allen** und **Daniel Harms-Pollak** für die schöne Zeit im OC Institut und auch privat außerhalb.

Ich danke ganz herzlich meinen Apotheker Kollegen, bei denen ich seit Beginn der Promotion als angestellter Apotheker arbeiten und meinen Lebensunterhalt verdienen konnte, und ohne die diese Dissertation gar nicht entstanden wäre:

**Christoph Höke**, Ruhe in Frieden (Oststadt Apotheke Essen-Freisenbruch, Höke's Alte Apotheke Bochum-Weitmar),

**Gisela „Gigi“ Hammerstein** und **Bernd Hammerstein** (Goldbek Apotheke HH-Winterhude),

**Horst Peter Alexander** (Grindelhof Apotheke HH-Rotherbaum, Burg Apotheke HH-Uhlenhorst),

**Dr. Ulf Haverland** (alphapoint Apotheke Barsbüttel, Liliencron Apotheke HH-Rahlstedt),

**Ali Babaei Mehr** (easy Apotheke HH-Wandsbek).

Der größte Dank geht an meine Mutter **Tamara Saborowski** (Tommy Gun), meine Schwester **Valeria** und meine Freundin **Meike** für ihre stets bedingungslose Unterstützung und Motivation und den felsenfesten Glauben an mich in einer anspruchsvollen Zeit. Danke!

## Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation „Synthese, biologische Evaluierung und Molecular Docking Studien von C-furanosidischen LpxC-Inhibitoren“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Alexander Dreger

## Lebenslauf

Name: Alexander Dreger  
Geburtsdatum: 21.02.1986  
Geburtsort: Uchta, Russische Föderation  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch

---

Seit Sept. 2016	Fortführung der Promotion bei Prof. Dr. Ralph Holl an der Uni Hamburg (UHH), Institut für Organische Chemie.  Parallele Beschäftigung in folgenden Hamburger Apotheken: Goldbek-, Grindelhof-, alphapoint-, Liliencron-, easy(Wandsbek) und Burg-Apotheke
April 2016 bis Aug. 2016	Promotion bei Prof. Dr. Ralph Holl am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Westfälische Wilhelms-Universität (WWU) Münster, NRW
Nov. 2015 bis März 2016	Angestellter Apotheker, Höke's Alte Apotheke in Bochum Weitmar / Oststadt Apotheke in Essen-Freisenbruch (Inhaber Christoph Höke)
Sept. 2013 bis Okt. 2015	Angestellter Apotheker, Abteilung Offizin, Dom-Apotheke (Inhaber Dr. rer. nat. Klaus Peterseim), Essen, NRW
Juni 2013 bis Aug. 2013	Angestellter Apotheker, AEZ-Apotheke (Inhaber Johannes Dembinski), Essen, NRW
Mai 2013	3. Staatsexamen und Approbation
Nov. 2012 bis Apr. 2013	Zweite Hälfte des Praktisches Jahres in der AEZ-Apotheke (Inhaber Johannes Dembinski), Essen, NRW
Mai 2012 bis Okt. 2012	Erste Hälfte des Praktisches Jahres in der Zentralapotheke des Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD)
Apr. 2012	2. Staatsexamen
Sept. 2011 bis Feb. 2012	Im Laufe des Urlaubssemesters nach dem 8. Sem.:  Beschäftigung bei der pharmazeutischen Industrie, <i>neuraxpharm Arzneimittel GmbH</i> , Abteilung Qualitätskontrolle, Langenfeld, NRW
Okt. 2007 bis Aug. 2011	Studium der Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU), NRW
Nov. 2006 bis Mai 2007	Zivildienst: Martineum Altenpflegeheim in Essen-Steele (NRW)
Sept. 2006 bis Nov. 2006	Zivildienst: Elisabeth-Unfallklinik in Bigge, Hochsauerland (NRW)
Juli 2006	Abitur, Geschwister-Scholl-Gymnasium in Winterberg (NRW)

---







